

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7618445号
(P7618445)

(45)発行日 令和7年1月21日(2025.1.21)

(24)登録日 令和7年1月10日(2025.1.10)

(51)国際特許分類

C 0 7 D 271/06 (2006.01)	F I	C 0 7 D 271/06
A 6 1 K 31/4245(2006.01)		A 6 1 K 31/4245
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/00 (2006.01)		A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00

C S P

請求項の数 8 (全32頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-519338(P2020-519338)
 (86)(22)出願日 平成30年10月10日(2018.10.10)
 (65)公表番号 特表2020-536872(P2020-536872)
 A)
 (43)公表日 令和2年12月17日(2020.12.17)
 (86)国際出願番号 PCT/IB2018/057840
 (87)国際公開番号 WO2019/073399
 (87)国際公開日 平成31年4月18日(2019.4.18)
 審査請求日 令和3年10月7日(2021.10.7)
 審判番号 不服2023-8498(P2023-8498/J1)
 審判請求日 令和5年5月24日(2023.5.24)
 (31)優先権主張番号 201741036169
 (32)優先日 平成29年10月11日(2017.10.11)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 インド(IN)

(73)特許権者 512332149
 オーリジーン オンコロジー リミテッド
 インド国, カルナータカ, バンガロー
 ル 560 100, ホスール ロード,
 エレクトロニック シティ フェース I
 I, ケーアイエーディービー インダス
 トリアル エリア, 39 - 40番
 (74)代理人 100114775
 弁理士 高岡 亮一
 (74)代理人 100121511
 弁理士 小田 直
 (74)代理人 100202751
 弁理士 岩堀 明代
 (74)代理人 100208580
 弁理士 三好 玲奈

最終頁に続く

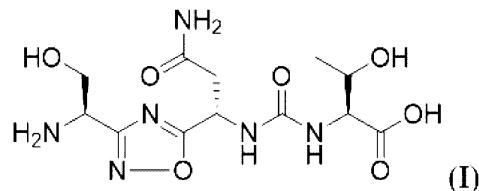
(54)【発明の名称】 3 - 置換 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールの結晶形態

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で表される化合物の二水和物の結晶であって、

【化 1】



10

前記式 (I) で表される化合物の二水和物の結晶の X 線粉末回折パターンが、 12 . 9 ± 0 . 2 、 13 . 5 ± 0 . 2 、 15 . 7 ± 0 . 2 、 17 . 0 ± 0 . 2 、 29 . 7 ± 0 . 2 、 および 33 . 7 ± 0 . 2 の 2 値を有する、式 (I) で表される化合物の二水和物の結晶。

【請求項 2】

前記化合物の二水和物の結晶の X 線粉末回折パターンが、 12 . 9 ± 0 . 2 、 13 . 5 ± 0 . 2 、 15 . 7 ± 0 . 2 、 17 . 0 ± 0 . 2 、 20 . 3 ± 0 . 2 、 28 . 9 ± 0 . 2 、 29 . 7 ± 0 . 2 、 および 33 . 7 ± 0 . 2 の 2 値を有する、請求項 1 に記載の化合物の二水和物の結晶。

20

【請求項 3】

前記化合物の二水和物の結晶のX線粉末回折パターンが、12.9±0.2、13.5±0.2、15.7±0.2、17.0±0.2、19.6±0.2、20.3±0.2、26.2±0.2、28.9±0.2、29.7±0.2、および33.7±0.2の2値を有する、請求項1に記載の化合物の二水和物の結晶。

【請求項 4】

前記化合物の二水和物の結晶のX線粉末回折パターンが、12.9±0.2、13.5±0.2、15.7±0.2、17.0±0.2、19.1±0.2、19.6±0.2、20.3±0.2、21.1±0.2、21.4±0.2、26.2±0.2、27.2±0.2、28.9±0.2、29.7±0.2、32.2±0.2、および33.7±0.2の2値を有する、請求項1に記載の化合物の二水和物の結晶。 10

【請求項 5】

前記化合物の二水和物の結晶のX線粉末回折パターンが、10.9±0.2、11.6±0.2、12.9±0.2、13.5±0.2、15.7±0.2、16.1±0.2、17.0±0.2、19.1±0.2、19.6±0.2、20.3±0.2、21.1±0.2、21.4±0.2、22.2±0.2、22.9±0.2、24.2±0.2、24.5±0.2、24.8±0.2、25.1±0.2、25.8±0.2、26.2±0.2、26.4±0.2、27.2±0.2、28.2±0.2、28.9±0.2、29.7±0.2、30.2±0.2、31.0±0.2、32.2±0.2、33.7±0.2、34.2±0.2、36.0±0.2、37.0±0.2、38.4±0.2および39.0±0.2の2値を有する、請求項1に記載の化合物の二水和物の結晶。 20

【請求項 6】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物の二水和物の結晶、および1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 7】

ガン、免疫異常、免疫不全障害、炎症性障害、感染症疾患、または移植片拒絶を治療するための薬剤の製造における、請求項1に記載の化合物の二水和物の結晶の使用。

【請求項 8】

前記薬剤がガンを治療するためのものである、請求項7の使用。 30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

関連出願の相互参照

本出願は、2017年10月11日に出願されたインド仮特許出願第201741036169号（その内容は、これによって、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に対する優先権の恩典を主張する。

【背景技術】**【0002】**

哺乳類における免疫系は、免疫応答中および後に様々なメカニズムによりリンパ球の活性化および不活性化を制御する。これらのメカニズムの中に、必要に応じ、かつ必要な場合に免疫応答を特異的に調節するメカニズムが存在する。 40

【0003】

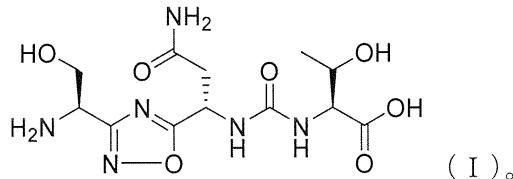
3-置換1,2,4-オキサジアゾール化合物は免疫調節物質として作用する。よって、3-置換1,2,4-オキサジアゾール化合物は、癌、免疫異常、免疫不全障害、炎症性障害、感染性疾患、および移植片拒絶の治療において使用することができる。

【0004】

3-置換1,2,4-オキサジアゾール化合物と関連する治療効果を考えると、これらの化合物の改善された組成物が必要である。さらに、3-置換1,2,4-オキサジアゾール化合物を調製し、製剤化するための改善された方法が必要である。 50

【発明の概要】**【0005】**

本発明の1つの態様は式(I)の構造を有する結晶化合物に関する
【化1】



10

【0006】

本発明の別の態様は、式(I)の結晶化合物を調製するための方法に関する。

【0007】

ある一定の実施形態では、本発明は、式(I)の結晶化合物、および1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、ヒト患者において使用するのに好適な医薬調製物を提供する。ある一定の実施形態では、医薬調製物は、本明細書で記載される病状または疾患を治療または防止する際に使用するためのものであってもよい。

【図面の簡単な説明】**【0008】**

【図1】式(I)形態1のXRDパターンを示す。

20

【図2】実施例2Dおよび実施例2Eからの式(I)形態2の重ね合わせXRDパターンを示す。

【図3】形態1の熱重量分析および示差走査熱量測定サーモグラムを示す。

【図4】形態2の熱重量分析および示差走査熱量測定サーモグラムを示す。

【図5】固体形態の形態2参照試料と比較した、7-8日後の、25、60%相対湿度(RH); 40、75%RH; および30、56%RHでの式(I)形態2のXRDパターンの比較を示す。

【図6】20の水中; 30の水中の式(I)形態2; および溶解度試験後の形態2のXRDパターンの比較を示す。

【図7A】式(I)形態2単結晶の非対称単位を示す。

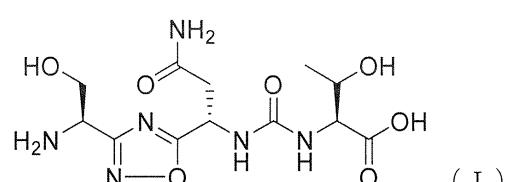
30

【図7B】式(I)形態2結晶における双性イオンを形成するための提案されたプロトン移動を示す。

【図8】アモルファス式(I)のXRDパターンを示す。

【発明を実施するための形態】**【0009】**

ある一定の実施形態では、本発明は式(I)の構造を有する結晶化合物を提供する

【化2】

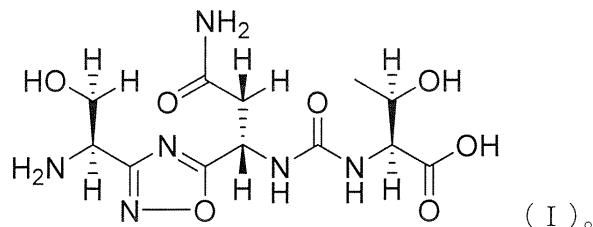
40

【0010】

いくつかの実施形態では、本発明は、原子の全てを示すことにより描くことができる式(I)の構造を有する結晶化合物を提供する

50

【化3】



【0011】

10

ある一定の実施形態では、式(I)の結晶化合物は溶媒和されている。ある一定のそのような実施形態では、式(I)の結晶化合物は水和物である(例えば、一水和物または二水和物)。ある一定の特定の実施形態では、式(I)の結晶化合物は一水和物である。ある一定の特定の実施形態では、式(I)の結晶化合物は二水和物である。

【0012】

本明細書で記載されるいづれの結晶化合物も、本明細書で開示される任意の疾患または病状の治療のための薬剤の製造において使用することができる。

【0013】

20

ある一定の実施形態では、本発明の化合物は1を超える結晶構成にすることができる。例示的な実施形態では、式(I)の構造を有する結晶化合物は、下記で詳細に記載されるように、「形態1」、「形態2」、またはその混合物として存在する。これらの異なる形態は本明細書では「多形」として理解される。

【0014】

ある一定の実施形態では、結晶化合物の多形は粉末X線回折(XRD)により特徴付けられる。は度で測定される回折角を表す。ある一定の実施形態では、XRDにおいて使用される回折計は回折角を2倍の回折角として測定する。よって、ある一定の実施形態では、本明細書で記載される回折パターンは角2に対して測定されるX線強度を示す。

【0015】

ある一定の実施形態では、式(I)の結晶化合物は溶媒和されている。

【0016】

30

いくつかの実施形態では、式(I)の結晶化合物は水で溶媒和されており、水和物である。ある一定の実施形態では、式(I)の化合物の結晶性水和物は一水和物または二水和物である。他の実施形態では、式(I)の化合物の結晶性水和物は一水和物である。他の実施形態では、式(I)の化合物の結晶性水和物は二水和物である。

【0017】

ある一定の実施形態では、式(I)の化合物の結晶性水和物は2値 8.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、および 28.4 ± 0.2 を有する。さらなる実施形態では、結晶性水和物は2値 8.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 、および 28.4 ± 0.2 を有する。さらに追加的な実施形態では、結晶性水和物は2値 8.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 、および 28.4 ± 0.2 を有する。さらなる実施形態では、結晶性水和物は2値 8.4 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 27.5 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 、 28.4 ± 0.2 、 30.0 ± 0.2 、および 32.4 ± 0.2 を有する。いくつかの実施形態では、結晶性水和物は表1に列挙される下記ピーク ± 0.2 から選択される2値を有する。

40

50

【表 1】

表 1. 形態 1 の例示的なピーク

Pos. [° 2Th.]	高さ [cts]	FWHM Left [° 2Th.]	d-間隔 [\AA]	Rel. Int. [%]
6. 818730	477. 062400	0. 153504	12. 96356	9. 84
8. 429180	1106. 154000	0. 230256	10. 49006	22. 83
9. 996699	162. 963200	0. 179088	8. 84842	3. 36
10. 641450	181. 680600	0. 204672	8. 31371	3. 75
11. 473900	856. 673700	0. 179088	7. 71235	17. 68
13. 586620	4846. 171000	0. 179088	6. 51746	100. 00
16. 523190	2235. 245000	0. 179088	5. 36517	46. 12
16. 841620	1711. 580000	0. 153504	5. 26444	35. 32
17. 642590	99. 168370	0. 153504	5. 02720	2. 05
18. 833270	580. 986700	0. 127920	4. 71197	11. 99
19. 308990	1653. 407000	0. 179088	4. 59694	34. 12
19. 940700	1511. 741000	0. 153504	4. 45272	31. 19
20. 379910	1426. 443000	0. 179088	4. 35774	29. 43
20. 640480	1063. 284000	0. 127920	4. 30331	21. 94
20. 981490	582. 937600	0. 153504	4. 23413	12. 03
21. 395090	1507. 023000	0. 153504	4. 15321	31. 10
21. 751640	776. 502400	0. 153504	4. 08593	16. 02
22. 616420	99. 647250	0. 204672	3. 93161	2. 06
23. 625170	188. 599900	0. 153504	3. 76598	3. 89
24. 523500	1372. 566000	0. 179088	3. 63002	28. 32
24. 824960	695. 664600	0. 102336	3. 58662	14. 35
25. 319510	269. 242600	0. 179088	3. 51768	5. 56
26. 486100	1097. 968000	0. 204672	3. 36533	22. 66
27. 046260	201. 561100	0. 179088	3. 29689	4. 16
27. 509350	900. 113200	0. 204672	3. 24243	18. 57
28. 032180	818. 228900	0. 153504	3. 18313	16. 88
28. 357680	1216. 173000	0. 179088	3. 14733	25. 10
29. 284110	65. 256650	0. 153504	3. 04984	1. 35
30. 078100	824. 492300	0. 230256	2. 97112	17. 01
30. 808680	118. 232400	0. 204672	2. 90231	2. 44
31. 530650	388. 319600	0. 153504	2. 83748	8. 01
32. 440480	869. 745500	0. 204672	2. 75995	17. 95
33. 044710	264. 978200	0. 127920	2. 71085	5. 47
33. 486020	328. 815100	0. 179088	2. 67613	6. 79

10

20

30

40

50

Pos. [° 2Th.]	高さ [cts]	FWHM Left [° 2Th.]	d-間隔 [Å]	Rel. Int. [%]
34. 329380	233. 555300	0. 102336	2. 61229	4. 82
35. 275910	345. 531500	0. 179088	2. 54434	7. 13
36. 461080	277. 000200	0. 102336	2. 46431	5. 72
37. 629320	368. 294900	0. 179088	2. 39044	7. 60
38. 089640	238. 710400	0. 204672	2. 36261	4. 93
38. 729290	317. 873000	0. 153504	2. 32505	6. 56

【0018】

ある一定の実施形態では、式(I)の化合物の結晶性水和物は実質的に図1に示されるXRDパターンを有し、形態1と表示される。

【0019】

いくつかの実施形態では、結晶性水和物は2 値12.9±0.2、13.5±0.2、15.7±0.2、17.0±0.2、29.7±0.2、および33.7±0.2を有する。さらなる実施形態では、結晶性水和物は2 値12.9±0.2、13.5±0.2、15.7±0.2、17.0±0.2、19.6±0.2、20.3±0.2、26.2±0.2、28.9±0.2、29.7±0.2、および33.7±0.2を有する。さらに追加的な実施形態では、結晶性水和物は2 値12.9±0.2、13.5±0.2、15.7±0.2、17.0±0.2、19.1±0.2、19.6±0.2、20.3±0.2、21.1±0.2、21.4±0.2、26.2±0.2、27.2±0.2、28.9±0.2、29.7±0.2、32.2±0.2、および33.7±0.2を有する。いくつかの実施形態では、結晶性水和物は表2に列挙される下記ピーク±0.2から選択される2 値を有する。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2. 形態 2 の例示的なピーク

Pos. [° 2Th.]	高さ [cts]	FWHM Left [° 2Th.]	d-間隔 [Å]	Rel. Int. [%]
10. 926180	397. 133600	0. 102336	8. 09770	19. 80
11. 592880	174. 246700	0. 127920	7. 63345	8. 69
12. 933320	570. 548600	0. 102336	6. 84516	28. 45
13. 459840	2005. 257000	0. 102336	6. 57856	100. 00
15. 662360	1080. 314000	0. 102336	5. 65806	53. 87
16. 071480	201. 940400	0. 102336	5. 51494	10. 07
16. 951470	1230. 626000	0. 127920	5. 23057	61. 37
19. 134270	1076. 042000	0. 127920	4. 63852	53. 66
19. 553070	1440. 614000	0. 127920	4. 54011	71. 84
20. 306040	1175. 604000	0. 204672	4. 37342	58. 63
21. 053740	714. 116700	0. 102336	4. 21977	35. 61
21. 422720	517. 599900	0. 102336	4. 14791	25. 81
22. 172010	165. 219600	0. 102336	4. 00940	8. 24
22. 869490	92. 001400	0. 153504	3. 88868	4. 59
24. 193950	163. 135600	0. 127920	3. 67871	8. 14
24. 523350	238. 576700	0. 102336	3. 63004	11. 90
24. 789210	371. 732200	0. 102336	3. 59171	18. 54
25. 095920	276. 245600	0. 102336	3. 54851	13. 78
25. 791380	281. 323200	0. 102336	3. 45438	14. 03
26. 153440	745. 307100	0. 102336	3. 40737	37. 17
26. 402310	226. 278200	0. 076752	3. 37582	11. 28
27. 224340	576. 143400	0. 153504	3. 27572	28. 73
28. 230660	218. 307800	0. 102336	3. 16120	10. 89
28. 862240	803. 457000	0. 127920	3. 09345	40. 07
29. 715230	554. 454300	0. 179088	3. 00657	27. 65
30. 204860	251. 635200	0. 076752	2. 95894	12. 55
31. 028680	198. 270100	0. 102336	2. 88223	9. 89
32. 232440	414. 918300	0. 127920	2. 77728	20. 69
33. 668980	788. 804300	0. 153504	2. 66200	39. 34
34. 180000	83. 372570	0. 307008	2. 62336	4. 16
36. 002300	76. 087860	0. 153504	2. 49465	3. 79
37. 016770	103. 663100	0. 204672	2. 42858	5. 17
38. 371850	39. 207050	0. 307008	2. 34588	1. 96
38. 980620	67. 341840	0. 204672	2. 31063	3. 36

10

20

30

40

【0020】

ある一定の実施形態では、式(I)の化合物の結晶性水和物は実質的に図2に示されるXRDパターンを有し、形態2と表示される。

【0021】

ある一定の実施形態では、式(I)の化合物の結晶性水和物は一水和物である。ある一定の実施形態では、式(I)の化合物の結晶性水和物は、1分子の式(I)の化合物に対し、約0.9、約1.0、約1.1、または約1.2分子の水を含む。ある一定の実施形態では、式(I)の化合物の結晶性水和物は、示差走査熱量測定(DSC)によると、融解/分解前、1または2つのオーバーラップ吸熱を示し、ピーク温度は約115～約1

50

45 である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶性水和物は、融解／分解前、1または2つのオーバーラップ吸熱を示し、ピーク温度は約116～約140から選択される範囲内にある。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶性水和物はDSCによれば融解／分解前、1または2つのオーバーラップ吸熱を示し、ピーク温度は約120～約140、約125～約135、および約126～約133から選択される範囲内にある。形態1と表示される、図3を参照されたい。

【0022】

ある一定の実施形態では、式(I)の化合物の結晶性水和物は二水和物である。ある一定の実施形態では、式(I)の化合物の結晶性水和物は、1分子の式(I)の化合物に対し、約1.8、約1.9、約2.0、約2.1、または約2.2分子の水を含む。ある一定の実施形態では、式(I)の化合物の結晶性水和物は示差走査熱量測定(DSC)によると、融解／分解前、2つの吸熱を示し、第1の吸熱のピーク温度は、約25～約65、30～約60、約40～約55、および約45～約50から選択される範囲内にあり；第2の吸熱のピーク温度は約60～約85、約65～約80、および約70～約75から選択される範囲内にある。形態2と表示される、図4を参照されたい。

10

【0023】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶性水和物は、DSCによれば、融解／分解を示し、開始温度は約178～約190、約182～約186、および約183～約185から選択される範囲内にある。

20

【0024】

ある一定の実施形態では、本発明は式(I)の結晶化合物、および1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。ある一定の実施形態では、医薬組成物は、錠剤、カプセル、および懸濁液から選択される。

【0025】

ある一定の実施形態では、医薬組成物は、式(I)の化合物の塩および1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。

【0026】

定義：

本明細書で使用されるように、下記用語および句は、それらが使用される文脈が別様に示す限りを除き、以下で明記される意味を有することが一般に意図される。

30

【0027】

本明細書では、「水和物」という用語は、式(I)の化合物と水を合わせることにより形成される複合物を示す。その用語は、化学量論ならびに非化学量論水和物を含む。

【0028】

本明細書では、「溶媒和物」という用語は、式(I)の化合物と溶媒を合わせることにより形成される複合物を示す。

【0029】

本明細書では、「治療的有効量」は、そのような治療が必要な哺乳類に投与されると、治療を達成するのに十分な量を示す。治療的有効量は、治療される被検体、被検体の体重および年齢、疾患状態の重症度、投与方法などによって変動し、これは当業者により容易に決定することができる。

40

【0030】

「実質的に純粋」という用語は、本明細書では、90%純粋を超える結晶多形を示し、10%未満の任意の他の化合物、または結晶形態の別の多形を含むことを意味する。好ましくは、結晶多形は95%純粋を超え、さらに98%純粋を超える。

【0031】

「実質的に図に示されるように」という句は、そのピークの少なくとも50%、または少なくとも60%、または少なくとも70%、または少なくとも80%、または少なくとも90%、または少なくとも95%または少なくとも99%が図に現れているX線粉末回

50

折パターンを示す。

【0032】

本明細書では、「約」という用語は、数または数値範囲を示す場合、言及される数または数値範囲が実験変動性内（または統計実験誤差内）の近似値であり、よって、数または数値範囲は、例えば、明言された数または数値範囲の1%～15%で変動し得ることを意味する。

【0033】

式(I)の化合物の結晶形態の製造方法

ある一定の実施形態では、本発明は式(I)の構造を有する結晶化合物を調製するための方法に関し、下記を含む：

- a) 式(I)の化合物および溶媒を含む混合物を提供すること；ならびに
- b) 式(I)の化合物を含む混合物から式(I)の化合物を結晶化させること。

【0034】

ある一定の実施形態では、式(I)の化合物および溶媒を含む混合物は反応混合物である。

【0035】

ある一定の実施形態では、式(I)の化合物を含む混合物は溶液である。ある一定の実施形態では、溶液は溶媒に溶解させた式(I)の化合物を含む。いくつかの実施形態では、溶液は、溶媒に溶解させた式(I)の化合物を含む粗固体材料を含む。いくつかの実施形態では、溶液は反応混合物を含む。

【0036】

ある一定の実施形態では、混合物はスラリーまたは懸濁液である。ある一定の実施形態では、スラリーまたは懸濁液は、式(I)の化合物を含む粗固体材料を含む。

【0037】

本明細書で開示される溶液、スラリー、および懸濁液のある一定の実施形態では、式(I)の化合物を含む粗固体材料は、式(I)の化合物に関し、70%純粋未満、75%純粋未満、80%純粋未満、85%純粋未満、または90%純粋未満である。ある一定の実施形態では、式(I)の化合物を含む粗固体材料は式(I)の化合物に関し90%純粋未満である。ある一定の実施形態では、粗固体材料は、約70%～約90%の式(I)の化合物を含む。いくつかの実施形態では、粗固体材料の純度は式(I)の化合物に関し約70%～約90%である。

【0038】

ある一定の実施形態では、結晶化後、式(I)の化合物は実質的に純粋である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態は90%純粋を超える。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態の純度は、90%超、91%超、92%超、93%超、94%超、95%超、96%超、97%超、98%超、および99%超から選択される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態の純度は95%超である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態の純度は98%超である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態の純度は、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、および約99%から選択される。

【0039】

ある一定の実施形態では、発明の方法により製造される結晶化合物は溶媒和物、例えば、水和物である。

【0040】

ある一定の実施形態では、発明の方法により製造される結晶化合物は一水和物である。

【0041】

ある一定の実施形態では、発明の方法により製造される結晶化合物は二水和物である。

【0042】

いくつかの実施形態では、溶媒蒸気は徐々に、固体試料中に拡散する。いくつかの実施

10

20

30

40

50

形態では、溶媒蒸気は水蒸気である。いくつかの実施形態では、例えば、形態2を達成するためには、固体試料は形態1であり、溶媒は水である。

【0043】

ある一定の実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態1は、式(I)の化合物の他の結晶形態を実質的に含まないことができる。ある一定の実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態1は、式(I)の化合物の結晶形態2を実質的に含まないことができる。

【0044】

ある一定の実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態2は、式(I)の化合物の他の結晶形態を実質的に含まないことができる。ある一定の実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態2は式(I)の化合物の結晶形態1を実質的に含まないことができる。

10

【0045】

ある一定の実施形態では、式(I)の化合物を含む混合物は溶液であり、混合物から化合物を結晶化する工程は、溶液を過飽和にし、式(I)の化合物を、溶液から沈殿させることを含む。

【0046】

ある一定の実施形態では、式(I)の化合物を含む混合物を過飽和にすることは、アンチソルベント、例えばヘプタン、ヘキサン、エタノール、または水溶液と混和可能な別の極性もしくは非極性液体の緩徐添加、溶液を冷却させること（溶液のシーディングありまたはなし）、溶液の体積を低減させること、またはそれらの任意の組み合わせを含む。ある一定の実施形態では、アンチソルベントはエタノール、イソプロパノール、メタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、メチルtert-ブチルエーテル、酢酸イソプロピルおよびアセトンである。ある一定の実施形態では、アンチソルベントはエタノール、イソプロパノール、メタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリルおよびアセトンである。ある一定の実施形態では、アンチソルベントはエタノールである。ある一定の実施形態では、式(I)の化合物を含む混合物を過飽和にすることは、アンチソルベントを添加すること、溶液を周囲温度以下に冷却すること、例えば、溶媒を溶液から蒸発させることにより溶液の体積を低減させることを含む。ある一定の実施形態では、溶液を冷却させることは受動的（例えば、溶液を周囲温度で放置させること）または能動的（例えば、溶液を氷浴またはフリーザー中で冷却すること）とすることができる。

20

【0047】

ある一定の実施形態では、調製方法は、例えば、結晶を濾過することにより、流体を結晶からデカントすることにより、または任意の他の好適な分離技術により結晶を単離することをさらに含む。さらなる実施形態では、調製方法は、結晶を洗浄することをさらに含む。

30

【0048】

ある一定の実施形態では、調製方法は、結晶化を誘導することをさらに含む。方法はまた、例えば減圧下で、結晶を乾燥させることを含むことができる。ある一定の実施形態では、沈殿または結晶化の誘導は二次核形成を含み、核形成は種晶または環境との相互作用の存在下で起こる（晶析装置壁、攪拌羽根車、超音波処理、など）。

40

【0049】

他の実施形態では、溶媒はアセトニトリル、ジエチルエーテル、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジクロロメタン、エタノール、酢酸エチル、ヘプタン、ヘキサン、酢酸イソプロピル、メタノール、メチルエチルケトン、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、テトラヒドロフラン、トルエン、2-プロパノール(イソプロパノール)、1-ブタノール、水、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、溶媒はジクロロメタンである。いくつかの好みの実施形態では、例えば形態1を達成するためには、溶媒はテトラヒドロフランである。

【0050】

50

いくつかの実施形態では、アンチソルベントは、テトラヒドロフラン、メタノール、イソプロパノール、ジエチルエーテル、エタノール、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、およびアセトンから選択される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物を含む水溶液に、アンチソルベントが徐々に添加される。ある一定の好ましい実施形態では、例えば形態2を達成するために、形態1を含む水溶液が、テトラヒドロフラン、メタノール、イソプロパノール、ジエチルエーテル、エタノール、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、およびアセトンから選択されるアンチソルベントと合わせられる。

【0051】

いくつかの実施形態では、アンチソルベントは、テトラヒドロフラン、メタノール、イソプロパノール、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、およびアセトンから選択される。いくつかの実施形態では、アンチソルベントは徐々に、式(I)の化合物を含む水溶液中に拡散する。ある一定の好ましい実施形態では、例えば形態2を達成するために、形態1を含む水溶液はテトラヒドロフラン、メタノール、イソプロパノール、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、およびアセトンから選択されるアンチソルベントを用いて拡散される。

10

【0052】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物を含むスラリーおよび溶媒は、固体を単離する前に混合された。いくつかの実施形態では、固体の単離は濾過または遠心分離による。いくつかの実施形態では、形態2を達成するために、形態1を含むスラリーは、アセトニトリル、アニソール、ジクロロメタン、エタノール、酢酸イソプロピル、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)、n-ヘプタン、テトラヒドロフラン、水、およびそれらの混合物から選択される溶媒と混合された。

20

【0053】

いくつかの実施形態では、形態2を達成するために、形態1を含むスラリーは、アセトニトリル、エタノール、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)、水、およびそれらの混合物から選択される溶媒と混合された。

【0054】

いくつかの実施形態では、形態2を達成するために、化合物を含むスラリーは、アセトニトリル、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)、水、およびそれらの混合物から選択される溶媒と混合された。

30

【0055】

ある一定の実施形態では、溶媒は水を含む混合物である。いくつかの好ましい実施形態では、溶媒は水およびエタノール、イソプロパノール、メタノール、またはテトラヒドロフランを含む混合物である。ある一定の好ましい実施形態では、例えば形態2を達成するために、溶媒は水およびテトラヒドロフランを含む混合物である。他の実施形態では、溶媒は水、ならびにエタノール、イソプロパノール、メタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、およびアセトンから選択される他の溶媒を含む混合物である。

【0056】

ある一定の好ましい実施形態では、溶媒混合物は、水/テトラヒドロフラン(H₂O/THF)、水/メタノール(H₂O/MeOH)、水/イソプロパノール(H₂O/IPA)、水/エタノール(H₂O/EtOH)、水/1,4-ジオキサン(H₂O/1,4-Dioxane)、水/アセトニトリル(H₂O/ACN)、または水/アセトン(H₂O/Acetone)から選択される。

40

【0057】

いくつかの実施形態では、溶媒は、EtOH:H₂Oを、19:2、5:1、2:1、1:1、および1:9から選択される体積対体積比で含む混合物である。いくつかの実施形態では、溶媒は、エタノールおよび水を含む混合物であり、これに追加のエタノールまたはエタノールおよび水の混合物が添加される。いくつかの実施形態では、混合物は式(I)の化合物および2:1 EtOH:H₂O(v/v)の溶媒を含み、次いで、19:2

50

E t O H : H₂O の混合物が結晶化のために添加される。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、結晶化はシーディングまたはシード添加により補助され、それは種晶を混合物に添加するものである。いくつかの実施形態では、種晶は、約 1 w t %、約 2 w t %、約 3 w t %、約 4 w t %、約 5 w t %、約 6 w t %、約 7 w t %、約 8 w t %、約 9 w t %、および約 10 w t %から選択される総混合物の重量パーセンテージで添加される。いくつかの実施形態では、種晶は約 1 w t %、約 2 w t %、約 3 w t %、約 4 w t %、約 5 w t %、および約 6 w t %から選択される総混合物の重量パーセンテージで添加される。いくつかの実施形態では、種晶は 3 w t %、4 w t %、および 5 w t %から選択される総混合物の重量パーセンテージで添加される。

10

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、種晶は式 (I) 形態 2 種晶である。ある一定の実施形態では、種晶は粉碎される。

【 0 0 6 0 】

ある一定の実施形態では、結晶を洗浄することは、アンチソルベント、アセトニトリル、エタノール、ヘプタン、ヘキサン、メタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、水、またはそれらの組み合わせから選択される液体で洗浄することを含む。

20

【 0 0 6 1 】

本明細書では、「アンチソルベント」は、化合物結晶がその中で不溶性、最小限に可溶性、または部分的に可溶性である溶媒を意味する。実際には、アンチソルベントの塩結晶が溶解している溶液への添加は、溶液中の塩結晶の溶解度を低減させ、これにより塩の沈殿を刺激する。ある一定の実施形態では、結晶はアンチソルベントと有機溶媒の組み合わせで洗浄される。ある一定の実施形態では、アンチソルベントは水であり、一方、他の実施形態では、それはアルカン溶媒、例えばヘキサンもしくはペンタン、または芳香族炭化水素溶媒、例えばベンゼン、トルエン、もしくはキシレンである。ある一定の実施形態では、アンチソルベントはメタノールである。

【 0 0 6 2 】

ある一定の実施形態では、結晶を洗浄することは、式 (I) の結晶化合物を溶媒または、以上で記載される 1 つ以上の溶媒の混合物で洗浄することを含む。ある一定の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は洗浄前に冷却される。

30

【 0 0 6 3 】

ある一定の実施形態では、式 (I) の化合物の結晶形態の製造方法は、1 つ以上の不純物を式 (I) の化合物の試料から除去するために使用される。ある一定の実施形態では、本明細書で記載される結晶化法は、例えば、化合物の製造における最終精製工程として、式 (I) の化合物を精製するために使用される。

40

【 0 0 6 4 】

ある一定の実施形態では、式 (I) の化合物は結晶化により精製される。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物の精製は、分取 H P L C を含む高速液体クロマトグラフィー (H P L C) を使用しない。いくつかの実施形態では、結晶化による式 (I) の化合物の精製はスケーラブルである。結晶化による精製の利点としては、可溶性不純物の除去、精製プロセスの容易さ、大規模合成への適用性、許容収率、および高い生成物純度が挙げられるが、それらに限定されない。

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態では、結晶式 (I) 形態 2 はより大きな安定性を有する形態であった。いくつかの実施形態では、結晶式 (I) 形態 2 は、水中で結晶式 (I) 形態 1 より安定である。いくつかの実施形態では、温度は約 20 未満、約 15 未満、約 10 未満、約 5 未満、または約 0 未満とした。いくつかの実施形態では、温度は約 20 、約 15 、約 10 、約 5 、または約 0 とした。いくつかの実施形態では、温度は約 10 、約 9 、約 8 、約 7 、約 6 、約 5 、約 4 、約 3 、約 2 、約 1 、約 0 、約 -1 、または約 -2 とした。いくつかの実施形態では、温度は約 10 とし

50

た。

【 0 0 6 6 】

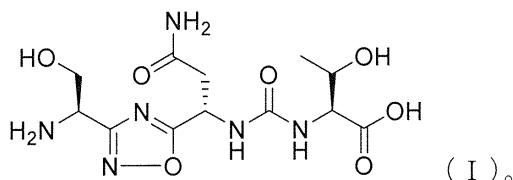
いくつかの実施形態では、結晶式(I)形態2への変換は、約4時間、約8時間、約12時間、約16時間、約20時間、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日で完了した。いくつかの実施形態では、結晶式(I)形態2への変換は、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間、約25時間、または約26時間で完了した。

【 0 0 6 7 】

式(I)の化合物の結晶形態の使用

式(I)の化合物は、下記構造を有する3-置換1, 2, 4-オキサジアゾール化合物である

【 化 4 】



10

【 0 0 6 8 】

TおよびB細胞サブセットの間の機能的「枯渴」(免疫機能不全)は、慢性ウイルス感染、例えばB型およびC型肝炎ならびにHIVウイルスによく説明されている特徴である。T細胞枯渴は、リンパ性脈絡膜炎ウイルスクローン13に慢性的に感染したマウスにおける、CD8 T細胞について最初に記載された。リンパ性脈絡膜炎ウイルスマウスモデルでは、T細胞抗原受容体を介する反復抗原刺激は、ウイルス特異的CD8 T細胞上で、プログラム細胞死-1(PD-1)およびリンパ球活性化遺伝子-3(LAG-3)を含むT細胞抑制性受容体の持続発現を駆動する(J. Immunol. 2013, 190(3): 1038-1047)。

【 0 0 6 9 】

よって、例えば、限定はされないが、癌、免疫異常、免疫不全障害、炎症性障害、感染性疾患、および移植片拒絶免疫応答により調節される疾患は、免疫調節物質、例えば式(I)の化合物、および本明細書で開示される組成物を投与することにより治療することができる。3-置換1, 2, 4-オキサジアゾール化合物は免疫調節物質として作用する。

【 0 0 7 0 】

ある一定の実施形態では、式(I)の化合物は細胞において免疫応答を調節する。

【 0 0 7 1 】

他の実施形態では、本開示は、細胞を上記実施形態のいずれかによる式(I)の化合物の結晶形態を含む組成物と接触させることを含む、細胞において免疫応答を調節する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、細胞を上記実施形態のいずれかによる式(I)の化合物の結晶形態を含む組成物と接触させることを含む、細胞において免疫応答を調節する方法を提供する。

【 0 0 7 2 】

ある一定の実施形態では、本開示は、例えば、癌、免疫異常、免疫不全障害、炎症性障害、感染性疾患、および移植片拒絶の治療のための薬剤の調製のための、式(I)の化合物の結晶形態の使用を提供する。

【 0 0 7 3 】

前記実施形態のいずれかによれば、ある一定の実施形態では、細胞の接触はその必要のある被検体において起こり、これにより、癌、免疫異常、免疫不全障害、炎症性障害、感染性疾患、および移植片拒絶から選択される疾患または障害が治療される。

20

30

40

50

【 0 0 7 4 】

ある一定の実施形態では、本開示は、癌を治療するための方法を提供し、方法は治療的有効量の、式(Ⅰ)の化合物の結晶形態を含む組成物の、その必要のある被検体への投与を含む。

【 0 0 7 5 】

ある一定の実施形態では、本開示は、治療的有効量の、式(Ⅰ)の化合物の結晶形態を含む組成物をその必要のある被検体に投与することにより、腫瘍細胞の増殖および/または転移を阻害するための方法を提供する。

【 0 0 7 6 】

代表的な腫瘍細胞としては、限定はされないが、下記などの癌の細胞が挙げられる：芽腫（例えば、神経膠芽腫）、乳癌（例えば、乳がん、原発性腺管がん、三種陰性乳癌、エストロゲン受容体陽性（ER+）、プロゲステロン受容体陽性（PR+）、および/またはヒト上皮増殖因子受容体2陽性（HER2+））、上皮癌（例えば、癌腫）、結腸癌、肺癌（例えば、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、肺腺がん、および肺扁平上皮がん）、メラノーマ（例えば、皮膚黒色腫、眼内黒色腫、皮膚または眼内悪性メラノーマ、およびリンパ節関連メラノーマ）、前立腺癌（例えば、前立腺腺がん）、腎癌（例えば、腎細胞癌（RCC）および腎臓癌）、骨癌（例えば、骨肉腫）、脾臓癌（例えば、脾臓腺がん）、皮膚癌、頭部または頸部の癌（例えば、頭頸部扁平上皮がん）、子宮癌、卵巣癌（例えば、卵巣がん）、結腸直腸癌（例えば、マイクロサテライト不安定性が高い結腸直腸癌および結腸直腸腺がん）、直腸癌、肛門部の癌、腹膜の癌、胃癌（例えば、胃がんおよび胃腸癌）、精巣癌、卵管がん、子宮内膜がん、子宮頸癌（例えば、子宮頸部の癌腫）、腔癌（例えば、腔の癌腫）、外陰部癌（例えば、外陰の癌腫）、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌、甲状腺癌（例えば、甲状腺の癌）、副甲状腺の癌、副腎の癌、肉腫（例えば、軟部組織の肉腫およびカポジ肉腫）、尿道の癌、陰茎の癌、慢性または急性白血病（例えば、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、ヘアリー細胞白血病、および慢性骨髓芽球性白血病）、小児固形腫瘍、ホジキンリンパ腫（HL）（例えば、リンパ球リッチ（LRCHL）、結節硬化型（NHL）、混合細胞型（MCHL）およびリンパ球枯渇（LDHL））、B-細胞リンパ腫（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL））、非ホジキンリンパ腫（NHL）（例えば、低悪性度/濾胞性非ホジキンリンパ腫、小リンパ球性（SL）NHL、中悪性度/濾胞性NHL、中悪性度びまん性NHL、高悪性度免疫芽球性NHL、高悪性度リンパ芽球性NHL、高悪性度小型非切れ込み型細胞NHL、巨大腫瘍病変NHL、バーキットリンパ腫、マントル細胞リンパ腫）、AIDS関連リンパ腫、皮膚T-細胞リンパ腫（例えば、菌状息肉腫（mycosis fungoides））およびワルデンストレームマクログロブリン血症、移植後リンパ増殖性障害（PTLD）、リンパ球性リンパ腫、原発性CNSリンパ腫、およびT-細胞リンパ腫）、中皮腫、胸腺がん、骨髄腫（例えば、多発性骨髓腫）、膀胱の癌（例えば、膀胱がん）、尿管の癌、腎盂の癌腫、肝臓癌（例えば、肝細胞癌、肝がん、肝細胞腫）、脾臓癌、移植後リンパ増殖性障害（PTLD）、中枢神経系の新生物（CNS）、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、類表皮癌、唾液腺がん、扁平細胞癌、母斑症と関連する異常な血管増殖、浮腫（例えば、脳腫瘍と関連するもの）、メグズ症候群、メルケル細胞がん、環境誘発癌（アスベストにより誘導されるものを含む）、および前記癌の組み合わせ。

【 0 0 7 7 】

他の実施形態では、例えば、腫瘍細胞としては、下記から選択される癌の細胞が挙げられる：前立腺癌、メラノーマ、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脾臓癌、胃がん、膀胱癌、食道癌、中皮腫、甲状腺癌、胸腺がん、肉腫、神経膠芽腫、慢性または急性白血病、リンパ腫、骨髄腫、メルケル細胞がん、上皮癌、結腸直腸癌、腔癌、子宮頸癌、卵巣癌、および頭頸部の癌。

【 0 0 7 8 】

他の実施形態では、例えば、腫瘍細胞としては、下記から選択される癌の細胞が挙げら

10

20

30

40

50

れる：メラノーマ、三種陰性乳癌、非小細胞肺癌、腎細胞がん、膵臓癌、胃がん、膀胱癌、中皮腫、ホジキンリンパ腫、子宮頸癌、卵巣癌、および頭頸部扁平上皮がん。

【0079】

いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は下記から選択される癌の細胞である：小細胞肺癌、多発性骨髓腫、膀胱がん、原発性腺管がん、卵巣がん、ホジキンリンパ腫、胃がん、急性骨髓性白血病、および膵臓癌。

【0080】

他の実施形態では、腫瘍細胞は下記から選択される癌の細胞である：子宮内膜がん、卵巣癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、および慢性または急性白血病、例えば急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、リンパ球性リンパ腫、および多発性骨髓腫。

10

【0081】

いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は下記から選択される癌の細胞である：前立腺腺がん、肺腺がん、肺扁平上皮がん、膵臓腺がん、乳癌および結腸直腸腺がん。ある一定の実施形態では、腫瘍細胞は乳癌由来である。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、三種陰性乳癌、エストロゲン受容体陽性（ER+）、プログステロン受容体陽性（PR+）、および/またはヒト上皮増殖因子受容体2（HER2+）から選択される乳癌由来である。他の実施形態では、腫瘍細胞は、PAM50+乳癌アッセイパネル（Parker, J. S., et al., J. Clin. Oncol., 2009, 27(8) : 1160 - 1167）、ルミナルA、ルミナルB、HER2リッチ、基底様および正常様から選択される乳癌由来である。

20

【0082】

いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は下記から選択される癌の細胞である：三種陰性乳癌、マイクロサテライト不安定性が高い結腸直腸癌、胃がん、中皮腫、膵臓癌、および子宮頸癌。

【0083】

いくつかの実施形態では、腫瘍細胞、および/または被検体は、免疫腫瘍学療法にナイーブである。免疫腫瘍学は、癌と闘うのを助けるために被検体の免疫系を使用する。例えば、免疫腫瘍学療法としては、アテゾリズマブ（PD-L1を標的にするヒトモノクローナル抗体）、アベルマブ（PD-L1を標的にするヒトモノクローナル抗体）、ブレンツキシマブベドチン（CD30を標的にする抗体-薬物コンジュゲート）、デュルバラマブ（durvalamab）（PD-L1を標的にするヒトモノクローナル抗体）、イピリムマブ（CTLA-4を標的にするヒトモノクローナル抗体）、ニボルマブ（PD-L1を標的にするヒトモノクローナル抗体）、ペムプロリズマブ（ランプロリズマブとも呼ばれる、PD-L1を標的にするヒトモノクローナル抗体）、トレメリムマブ（CTLA-4を標的にするヒトモノクローナル抗体）、CT-011（PD-1を標的にする抗体）、MDX-1106（PD-1を標的にする抗体）、MK-3475（PD-1を標的にする抗体）、YW243.55.S70（PD-L1を標的にする抗体）、MPDL3280A（PD-L1を標的にする抗体）、MDX-1105（PD-L1を標的にする抗体）、およびMED14736（PD-L1を標的にする抗体）が挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍学療法は、抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗TIGIT抗体（例えば、WO 2015/009856号において開示される抗体）から選択される。

30

【0084】

他の実施形態では、腫瘍細胞、および/または被検体は免疫チェックポイント療法に応答性である。いくつかの実施形態では、癌は、抗PD-1療法に対する応答を示す。例えば、癌としては、非小細胞肺癌（NSCLC）、メラノーマ、腎細胞癌（RCC）、膀胱の癌、ホジキンリンパ腫、および頭頸部扁平上皮がんが挙げられる。

40

【0085】

本開示の他の実施形態は感染の治療の方法を提供する。

50

【 0 0 8 6 】

本開示のさらに他の実施形態は、治療的有効量の、式(Ⅰ)の化合物の結晶形態を含む組成物のその必要のある被検体への投与を含む、感染の治療の方法を提供する。

【 0 0 8 7 】

ある一定の実施形態では、本開示は、感染性疾患の治療のための薬剤の調製のための式(Ⅰ)の化合物の結晶形態の使用、ならびに感染性疾患の治療のために、治療的有効量の、式(Ⅰ)の化合物の結晶形態を含む組成物を投与する方法を提供する。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態では、感染性疾患は細菌感染、ウイルス感染、真菌感染、または寄生虫感染であり、ならびに治療的有効量の、式(Ⅰ)の化合物の結晶形態を含む組成物を投与する方法は、細菌感染、ウイルス感染、真菌感染、または寄生虫感染の治療のためのものである。

10

【 0 0 8 9 】

いくつかの実施形態では、例えば、細菌感染は下記から選択される少なくとも1つの細菌により引き起こされ得る：炭疽、桿菌、ボルデテラ、ボレリア、ボツリヌス、ブルセラ、パークホルデリア、カンピロバクター、クラミジア、コレラ、クロストリジウム、コノコッカス(*C onococcus*)、コリネバクテリウム、ジフテリア(*d i p t h e r i a*)、エンテロバクター、エンテロコッカス、エルウィニア、エシェリキア、フランシセラ、ヘモフィルス、ヘリコバクター(*H eliobacter*)、クレブシエラ、レジオネラ、レプトスピラ、レプトスピラ症、リステリア、ライム病、髄膜炎菌、マイコバクテリア、マイコプラズマ、ナイセリア、パストレラ、ペロバクター、ペスト、ニューモノコッカス(*P neumonococcus*)、プロテウス、シュードモナス、リケッチア、サルモネラ、セラチア、シゲラ、スタフィロコッカス、ストレプトコッカス、破傷風、トレポネーマ、ビブリオ、エルシニアおよびキサントモナス。

20

【 0 0 9 0 】

他の実施形態では、例えば、ウイルス感染は、下記から選択される少なくとも1つのウイルスにより引き起こされ得る：アデノウイルス、パピローマウイルス、ポリオーマウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスクスウイルス、ヘパドナウイルス、パルボウイルス、アストロウイルス、カリシウイルス、ピコルナウイルス、コロノウイルス(*C oronoviridae*)、フラビウイルス、レトロウイルス、トガウイルス、アレナウイルス、ブニヤウイルス、フィロウイルス、オルトミクソウイルス、パラミクソウイルス、ラブドウイルス、およびレオウイルス。ある一定の実施形態では、ウイルスは、アルボウイルス脳炎ウイルス、アデノウイルス、単純ヘルペス1型、単純ヘルペス2型、水痘-帯状疱疹ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス8型、パピローマウイルス、B Kウイルス、コロナウイルス、エコーウイルス、JCウイルス、天然痘、B型肝炎、ボカウイルス、パルボウイルスB 19、アストロウイルス、ノーウォークウイルス、コクサッキーウイルス、A型肝炎、ポリオウイルス、ライノウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、C型肝炎、黄熱、デングウイルス、ウエストナイルウイルス、風疹、E型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒトTリンパ球向性ウイルス(HTLV)、インフルエンザ、グアナリトウイルス、フニンウイルス、ラッサウイルス、マチュポウイルス、サビアウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、麻疹ウイルス、軟属腫ウイルス、ムンプスウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器多核体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヘンドラウイルス、ニバウイルス、狂犬病、D型肝炎、ロタウイルス、オルビウイルス、コルティウイルス、ワクチニアウイルス、およびバンナウイルスであり得る。

30

【 0 0 9 1 】

他の実施形態では、例えば、真菌感染は下記から選択され得る：鷦口瘡、アスペルギルス(フミガーツス、クロコウジカビ、など)、ブラストミセス・デルマチチジス、カンジダ(アルビカンス、クルーセイ、グラブラタ、トロピカリス、など)、コクシジオイデス・イミチス、クリプトコッカス(ネオフォルマンス、など)、ヒストプラズマ・カプスラ

40

50

ーツム、ケカビ目(ムコール属、アブシディア、リゾファス(*r h i z o p h u s*))、南アメリカ分芽菌、スポロトリコシス、スポロトリクス・シェンキイ、接合菌症、クロモブラストミコシス、ロボミコシス、菌腫、爪真菌症、砂毛症癪風、白癬性毛瘡、頭部白癬、体部白癬、股部白癬、黃癬、黒癬、足白癬、外耳道真菌症、褐色糸状菌症、およびリノスボリジウム症。

【0092】

いくつかの実施形態では、例えば、寄生虫感染は、下記から選択される少なくとも1つの寄生虫により引き起こされ得る：アカントアメーバ、ネズミバベシア、大腸バランチジウム、赤痢アメーバ(*E n t a m o e b a h y s t o l y t i c a*)、ランブル鞭毛虫、クリプトスピリジウム・ムリス、トリパノソーマ・ガンビエンス(*T r y p a n o s o m a t i d a g a m b i e n s e*)、トリパノソーマ・ロデシエンス(*T r y p a n o s o m a t i d a r h o d e s i e n s e*)、トリパノソーマ・ブルセイ、トリパノソーマ・クルージ、メキシコリーシュマニア、ブラジルリーシュマニア、熱帯リーシュマニア、ドノバンリーシュマニア、トキソプラズマ・ゴンディ、プラスモディウム・ビバックス、卵形マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、熱帯熱マラリア原虫、ニューモシスチス・カリニ、膣トリコモナス、ヒストモナス・メレアグリジス、双線綱(*S e c e m e n t e a*)、鞭虫、回虫、蟇虫、ズビニ鉤虫、ネグレリア・フォーレリ、アメリカ鉤虫、ブラジル鉤虫、糞線虫、バンクロフト糸状虫、メジナ虫、住血吸虫、肝吸虫、腸ジストマ、肺吸虫、マンソン住血吸虫、ビルハルツ住血吸虫、日本住血吸虫、肝蛭、巨大肝蛭、エジプト吸虫、およびウェステルマン肺吸虫。

10

【0093】

「被検体」という用語は、哺乳類(とりわけヒト)および他の動物、例えば飼育動物(例えば、ネコおよびイヌを含む家庭用ペット)および非飼育動物(例えば野生生物)を含む。

20

【0094】

本明細書では、障害または病状を「防止する」治療薬は、統計試料において、未処置対照試料と比べ処置試料において障害または病状の発生または頻度を低減させる、または未処置対照試料と比べ障害または病状の1つ以上の症状の発症を遅延させる、またはその重症度を低減させる化合物を示す。よって、癌の防止は、例えば、未処置対照集団と比べて、予防的処置を受ける患者の集団において検出可能な癌性増殖の数を低減させること、および/または、未処置対照集団と比べて、処置集団において検出可能な癌性増殖の出現を遅延させること(例えば、統計学的なおよび/または臨床的に有意な量だけ)を含む。感染の防止は、例えば、未処置対照集団と比べて、処置集団において感染の診断の数を低減させること、および/または未処置対照集団と比べて、処置集団において感染の症状の発症を遅延させることを含む。疼痛の防止は、例えば、未処置対照集団と比べて、処置集団において被検体により経験される痛覚の大きさを低減させる、またはその代わりに、遅延させることを含む。

30

【0095】

「治療する」という用語は予防的および/または治療的処置を含む。「予防的または治療的」処置という用語は当該技術分野において承認されており、宿主への1つ以上の対象組成物の投与を含む。望まれない病状(例えば、宿主動物の疾患または他の望まれない状態)の臨床症状前に投与されると、そうすると、治療は予防的となり(すなわち、それは望まれない病状の発症に対して宿主を保護する)、一方、望まれない病状の徵候後に投与される場合、処置は治療的である(すなわち、既存の望まれない病状またはその副作用を軽減、寛解、または安定化させることが意図される)。

40

【0096】

医薬組成物

ある一定の実施形態では、本開示は、任意で薬学的に許容される担体または希釈剤と混合された、本明細書で開示される式(I)の化合物の結晶形態を含む医薬組成物を提供する。

50

【 0 0 9 7 】

本開示はまた、薬剤投与のために式（I）の化合物の開示された結晶形態を製剤化するための方法を提供する。

【 0 0 9 8 】

本開示の組成物および方法は、その必要がある個体を治療するために使用され得る。ある一定の実施形態では、個体はヒトなどの哺乳類、または非ヒト哺乳類である。ヒトなどの動物に投与される場合、組成物または化合物は好ましくは、例えば、本開示の式（I）の化合物の結晶形態および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として投与される。薬学的に許容される担体は当技術分野でよく知られており、例えば、水または生理的緩衝生理食塩水などの水溶液または他の溶媒もしくはビヒクリル、例えばグリコール、グリセロール、オリーブ油などの油、または注射可能な有機エステルが挙げられる。好ましい実施形態では、そのような医薬組成物がヒト投与のため、特に侵襲性投与経路（すなわち、上皮性閥門を介する輸送または拡散を回避する注射または埋め込みなどの経路）のためのものである場合、水溶液はパイロジエンフリー、または実質的にパイロジエンフリーである。賦形剤は、例えば、作用物質の遅延放出を実行するように、または1つ以上の細胞、組織または器官を選択的に標的にするように選択することができる。医薬組成物は、投与単位形態、例えば錠剤、カプセル（スプリンクラーカプセルおよびゼラチンカプセルを含む）、顆粒、再構成のための凍結乾燥物、粉末、溶液、シロップ、坐薬、注射液などとすることができます。組成物はまた経皮送達系、例えば、皮膚パッチ中に存在することができる。組成物はまた、局所投与に好適な溶液、例えば点眼薬中に存在することができる。

10

【 0 0 9 9 】

薬学的に許容される担体は、例えば、本開示の式（I）の化合物の結晶形態などの化合物を安定化する、その溶解度を増加させる、またはその吸収を増加させるように作用する生理的に許容される作用物質を含むことができる。そのような生理的に許容される作用物質としては、例えば、炭水化物、例えばグルコース、スクロースまたはデキストラン、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸またはグルタチオン、キレート剤、低分子量タンパク質または他の安定剤もしくは賦形剤が挙げられる。生理的に許容される作用物質を含む薬学的に許容される担体の選択は、例えば、組成物の投与経路に依存する。医薬組成物の調製物は、自己乳化型薬物送達系または自己微小乳化型薬物送達系とすることができます。医薬組成物（調製物）はまた、リポソームまたは他のポリマーマトリクスとすることができます、それらはその中に、例えば、本開示の式（I）の化合物の結晶形態を組み入れることができる。例えば、リン脂質または他の脂質を含むリポソームは無毒性で、生理的に許容される代謝可能な担体であり、製造および投与が相対的に簡単である。

20

30

【 0 1 0 0 】

「薬学的に許容される」という句は本明細書では、妥当な医学的判断の範囲内にあり、人間および動物の組織と接触させて使用するのに好適で、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症がなく、合理的な利益／リスク比に見合っている化合物、材料、組成物、および／または剤形を示すために使用される。

【 0 1 0 1 】

「薬学的に許容される担体」という句は本明細書では、薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクリル、例えば液体または固体フィラー、希釈剤、賦形剤、溶媒または封入材料を意味する。各担体は、製剤の他の材料成分と適合し、患者に有害ではないという意味で「許容され」なければならない。薬学的に許容される担体として機能することができる材料のいくつかの例としては下記が挙げられる：（1）糖、例えばラクトース、グルコースおよびスクロース；（2）デンプン、例えばコーンスタークおよびジャガイモデンプン；（3）セルロース、およびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；（4）トラガント末；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）賦形剤、例えばカカオバターおよび坐薬ワックス；（9）油、例えばピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油；（10）グリコール、例えばプロピレングリコール；（11）ポリオール、

40

50

例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；(12)エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；(13)寒天；(14)緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；(15)アルギン酸；(16)パイロジエンフリー水；(17)等張食塩水；(18)リングル液；(19)エチルアルコール；(20)リン酸緩衝溶液；および(21)医薬製剤において使用される他の無毒性の適合性物質。

【0102】

医薬組成物(調製物)は、多くの投与経路のいずれかにより被検体に投与することができ、例えば、下記が挙げられる：経口的(例えば、水溶液もしくは非水性溶液または懸濁液としての水薬、錠剤、カプセル(スプリンクラーカプセルおよびゼラチンカプセルを含む)、ボーラス、粉末、顆粒、舌への適用のためのペースト)；口腔粘膜を介する吸収(例えば、舌下)；肛門、直腸または経膣的(例えば、ペッサリー、クリームまたはフォームとして)；非経口的(例えば、滅菌溶液または懸濁液としての、筋肉内、静脈内、皮下またはくも膜下腔内を含む)；経鼻的；腹腔内；皮下；経皮的(例えば、皮膚に適用されるパッチとして)；および局所的(例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏剤または噴霧剤として、または点眼薬として)。化合物はまた、吸入のために製剤化することができる。ある一定の実施形態では、化合物は、滅菌水中に単純に溶解または懸濁させることができる。適切な投与経路およびそのために好適な組成物の詳細は、例えば、米国特許第6,110,973号、5,763,493号、5,731,000号、5,541,231号、5,427,798号、5,358,970号および4,172,896において、ならびにその中で引用される特許において見いだすことができる。

10

【0103】

製剤は便宜上、単位剤形で提供され得、薬学の技術分野でよく知られた任意の方法により調製され得る。担体材料と合わせて、単一剤形を生成させることができ活性材料成分の量は、治療される宿主、特定の投与方法によって変動する。担体材料と合わせて、単一剤形を生成させることができ活性材料成分の量は一般に、治療効果を生成させる化合物の量である。一般に、100パーセントのうち、この量は約1パーセント～約99パーセントの活性材料成分、好ましくは約5パーセント～約70パーセント、最も好ましくは約10パーセント～約30パーセントの範囲となる。

【0104】

30

これらの製剤または組成物を調製する方法は、活性化合物、例えば本開示の式(I)の化合物の結晶形態を担体、および任意で、1つ以上の副成分と合わせる工程を含む。一般に、製剤は、均一に、かつ密接に本開示の化合物を液体担体、または微細化固体担体、またはその両方と合わせ、次いで、必要に応じて、生成物を成形することにより調製される。

【0105】

経口投与に好適な本開示の製剤はカプセル(スプリンクラーカプセルおよびゼラチンカプセルを含む)、カシェ剤、丸薬、錠剤、ロゼンジ(香味付けされた主成分、通常スクロースおよびアラビアゴムまたはトラガントを使用する)、凍結乾燥物、粉末、顆粒の形態で、あるいは水性または非水性液体中の溶液または懸濁液として、あるいは水中油または油中水液体エマルジョンとして、あるいはエリキシル剤またはシロップとして、あるいはトローチ剤(不活性基剤、例えばゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアラビアゴムを使用する)として、および/または口腔洗浄薬などとして存在することができ、各々、あらかじめ決められた量の本開示の化合物を活性材料成分として含む。組成物または化合物はまた、ボーラス、舐剤またはペーストとして投与され得る。

40

【0106】

経口投与のための固体剤形(カプセル(スプリンクラーカプセルおよびゼラチンカプセルを含む)、錠剤、丸薬、糖衣錠、粉末、顆粒など)を調製するために、活性材料成分は、1つ以上の薬学的に許容される担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、および/または下記のいずれかと混合される：(1)フィラーまたは增量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および/またはケイ酸

50

; (2) バインダ、例えば、例として、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアラビアゴム；(3) 保水剤、例えばグリセロール；(4) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある一定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム；(5) 溶解遅延剤、例えばパラフィン；(6) 吸収促進剤、例えば四級アンモニウム化合物；(7) 湿潤剤、例えば、例として、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール；(8) 吸収剤、例えばカオリיןおよびベントナイト粘土；(9) 潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物；(10) 錯化剤、例えば、修飾および非修飾シクロデキストリン；ならびに(11) 着色剤。カプセル（スプリンクラーを含む）、錠剤および丸薬の場合、医薬組成物はまた緩衝剤を含むことができる。同様の型の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用するソフトおよびハード充填ゼラチンカプセル中のフィラーとして使用され得る。

【0107】

錠剤は圧縮または成型により、任意で1つ以上の副成分を用いて製造され得る。圧縮錠は、バインダ（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンブングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性もしくは分散剤を用いて調製され得る。湿製錠剤は、好適な機械において、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成型することにより製造され得る。

【0108】

医薬組成物の錠剤、および他の固体剤形、例えば糖衣錠、カプセル（スプリンクラーを含む）、丸薬および顆粒は任意で、コーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティングおよび医薬品製剤化分野においてよく知られた他のコーティングを用いて、スコア化し、または調製され得る。それらはまた、その中の活性材料成分の徐放または制御放出を提供するように、例えば、所望の放出プロファイルを提供するための様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマー・マトリクス、リポソームおよび／またはミクロスフェアを使用して製剤化することができる。それらは、例えば、細菌保持フィルタに通す濾過により、または使用直前で、滅菌水、もしくはいくつかの他の滅菌注射用媒体に溶解することができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み入れることにより滅菌され得る。これらの組成物はまた、任意で不透明剤を含むことができ、活性材料成分（複数可）のみを、または優先的に、胃腸管のある一定の部分において、任意で、遅延様式で放出する組成物とすることができます。使用することができる包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性材料成分は、適切な場合、上記賦形剤の1つ以上を用いてマイクロカプセル化形態にすることができる。

【0109】

経口投与に有用な液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルジョン、再構成のための凍結乾燥物、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が挙げられる。活性材料成分に加えて、液体剤形は、当技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、例として、水または他の溶媒、シクロデキストリンおよびその誘導体、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物を含み得る。

【0110】

不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化および懸濁剤、甘味料、香味料、着色剤、芳香剤および保存剤を含むことができる。

10

20

30

40

50

【0111】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁剤を、例えば、エトキシリ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガント、およびそれらの混合物として含み得る。

【0112】

直腸、腔内、または尿道投与のための医薬組成物の製剤は、1つ以上の活性化合物を、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、坐薬ワックスまたはサリシレートを含む1つ以上の好適な非刺激性賦形剤または担体と混合することにより調製され得、室温で固体であるが、体温では液体となり、そのため、直腸または腔内で融解し、活性化合物を放出する坐薬として提供され得る。

10

【0113】

口への投与のための医薬組成物の製剤は、口腔洗浄薬、または口腔噴霧剤、または口腔軟膏として提供され得る。

【0114】

その代わりにまたは加えて、組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤ、または他の腔内装置による送達用に、製剤化することができる。そのような装置を介する送達は、とりわけ、膀胱、尿道、尿管、直腸、または腸への送達に有用となり得る。

【0115】

腔内投与に好適である製剤としては、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたは当技術分野で適切であると知られているような担体を含むスプレー製剤も挙げられる。

20

【0116】

局所または経皮投与のための剤形としては、粉末、噴霧剤、軟膏剤、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチおよび吸入薬が挙げられる。活性化合物は無菌条件下で、薬学的に許容される担体と、および要求され得る任意の保存剤、緩衝液、または噴射剤と混合され得る。

【0117】

軟膏剤、ペースト、クリームおよびゲルは、活性化合物に加えて、賦形剤、例えば動物および植物脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物を含み得る。

30

【0118】

粉末および噴霧剤は、活性化合物に加えて、賦形剤、例えばラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含むことができる。噴霧剤は加えて、通例の噴射剤、例えばクロロフルオロ炭化水素および揮発性非置換炭化水素、例えばブタンおよびプロパンを含むことができる。

【0119】

経皮パッチは、本開示の化合物の身体への制御送達を提供するという追加された利点を有する。そのような剤形は、活性化合物を適正な媒体に溶解または分散させることにより製造することができる。吸収促進剤もまた、化合物の皮膚を横切る流束を増加させるために使用することができる。そのような流束の速度は、律速膜を提供することにより、または化合物をポリマーマトリクスもしくはゲルに分散させることにより制御することができる。

40

【0120】

眼科製剤、眼軟膏剤、粉末、溶液などもまた、この開示の範囲内にあると企図される。例示的な眼科製剤は米国特許公開第2005/0080056号、2005/0059744号、2005/0031697号および2005/004074号ならびに米国特許第6,583,124号（それらの内容はその全体として参照により本明細書に組み込まれる）において記載される。所望であれば、液体眼科製剤は涙液、眼房水または硝子体液

50

と類似する特性を有し、または、そのような流体に適合する。好ましい投与経路は局所性投与である（例えば、局所投与、例えば点眼薬、または植込錠を介する投与）。

【0121】

坐薬もまた、この開示の範囲内にあると企図される。

【0122】

「非経口投与」および「非経口投与される」という句は、本明細書では、通常注射による、経腸投与および局所投与以外の投与方法を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、囊下、くも膜下、脊髄内および胸骨内注射および注入が挙げられるが、それらに限定されない。

【0123】

非経口投与に好適な医薬組成物は、1つ以上の活性化合物を、1つ以上の薬学的に許容される滅菌等張水溶液または非水溶液、分散物、懸濁液またはエマルジョン、または使用直前に滅菌注射溶液または分散物に再構成することができる滅菌粉末と組み合わせて含み、これは抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、製剤を対象レシピエントの血液と等張にする溶質または懸濁もしくは増粘剤を含み得る。

【0124】

本開示の医薬組成物において使用され得る好適な水性および非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、など）、およびそれらの好適な混合物、植物油、例えばオリーブ油、および注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルが挙げられる。適正な流動性は、例えば、コーティング材料、例えばレシチンの使用により、分散物の場合要求される粒子サイズの維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。

【0125】

これらの組成物はまた、アジュバント、例えば保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤を含み得る。微生物の作用の防止は、様々な抗菌薬および抗真菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸、などを含めることにより確保され得る。等張剤、例えば糖、塩化ナトリウム、などを組成物に含めることもまた、望ましい可能性がある。加えて、注射可能な剤型の長期吸収は、吸収を遅延させる作用物質、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含めることにより引き起こされ得る。

【0126】

場合によっては、薬物の効果を延ばすためには、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を減速させることが望ましい。これは、水溶性の不十分な結晶またはアモルファス材料の液体懸濁液の使用により達成され得る。薬物の吸収速度はそれから、その溶解速度に依存し、これは、今度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与された薬物形態の吸収の遅延は薬物を油ビヒクル中に溶解または懸濁することにより達成される。

【0127】

注射可能なデポー形態は、生分解性ポリマー、例えばポリラクチド - ポリグリコライド中で対象化合物のマイクロカプセル化マトリクスを形成することにより製造される。薬物対ポリマーの比、および使用される特定のポリマーの性質によって、薬物放出の速度は制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。注射可能なデポー製剤はまた、薬物を体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中にトラップされることによっても調製される。

【0128】

この開示の方法において使用するために、活性化合物はそれ自体で、または、例えば、0.1 ~ 99.5%（より好ましくは、0.5 ~ 90%）の活性材料成分を薬学的に許容される担体と共に含む医薬組成物として提供することができる。

【0129】

導入の方法はまた、再充填可能な、または生分解性装置により提供され得る。様々な緩徐放出ポリマー装置が、タンパク質性生物製剤を含む薬物の制御送達のために、近年開発

10

20

30

40

50

され、インピボで試験されてきた。様々な生体適合性ポリマー（ヒドロゲルを含む）は、生分解性および非分解性ポリマーの両方を含み、特定の標的部位での化合物の徐放のための植込錠を形成するために使用することができる。

【0130】

医薬組成物中の活性材料成分の実際の投与レベルは、特定の患者、組成物、および投与方法について所望の治療応答を達成するために有効で、患者に有害となることがない活性材料成分の量を得るために変化させることができる。

【0131】

選択した投与レベルは、使用する特定の化合物または化合物の組み合わせ、またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用する特定の化合物（複数可）の排泄速度、治療の持続期間、使用する特定の化合物（複数可）と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および／または材料、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、全般的な健康および前の病歴、ならびに医学分野でよく知られた同様の因子を含む様々な因子に依存する。

10

【0132】

当技術分野における通常の技術を有する医師または獣医師は、要求される医薬組成物の治療的有効量を容易に決定し、処方することができる。例えば、医師または獣医師は所望の治療効果を達成するために必要とされるものよりも低いレベルで、医薬組成物または化合物の投与を開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることができる。「治療的有効量」により、所望の治療効果を誘発するのに十分な化合物の濃度が意味される。化合物の有効量は、被検体の体重、性別、年齢、および病歴に従い変動することが一般に理解される。有効量に影響する他の因子としては、患者の病状の重症度、治療される障害、化合物の安定性、および、所望であれば、本開示の式（I）の化合物の結晶形態と共に投与される別の型の治療薬が挙げられるが、それらに限定されない。より大きな総用量が、作用物質の複数回投与により送達され得る。有効性および投与量を決定するための方法は当業者に知られている（Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 第13版，1814-1882参照により本明細書に組み込まれる）。

20

【0133】

一般に、本開示の組成物および方法において使用される活性化合物の好適な1日用量は、治療効果を生成させるのに有効な最低用量である化合物の量である。そのような有効用量は一般に、以上で記載される因子に依存する。

30

【0134】

所望であれば、活性化合物の有効な1日用量は、任意で、単位剤形で、1日を通して適切な間隔で別々に投与される1、2、3、4、5、6またはそれ以上のサブ用量として、投与され得る。本開示のある一定の実施形態では、活性化合物は1日2または3回投与され得る。好ましい実施形態では、活性化合物は1日1回投与される。

【0135】

この治療を受ける患者は必要のある任意の動物であり、靈長類、特にヒト、および他の哺乳類、例えばウマ、ウシ、ブタおよびヒツジ；ならびに家禽および一般にペットが挙げられる。

40

【0136】

湿潤剤、乳化剤および潤滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味、香味および芳香剤、保存剤および抗酸化剤もまた、組成物中に存在することができる。

【0137】

薬学的に許容される抗酸化剤の例としては下記が挙げられる：（1）水溶性抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；（2）油溶性抗酸化剤、例えばパルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン

50

、没食子酸プロピル、 - トコフェロール、など；ならびに（3）金属 - キレート剤、例えばクエン酸、エチレンジアミン四酢酸（E D T A）、ソルビトール、酒石酸、リン酸、など。

【0138】

発明についてここでは、一般に説明しているが、下記実施例を参照すればより容易に理解されるであろう。実施例は、本発明のある一定の態様および実施形態を説明する目的のためだけに含められており、発明を制限することは意図されていない。

【0139】

実施例

分析方法

X線粉末回折

X線粉末回折パターンを、Empyrean回折計またはX' Pert3回折計上でCu K線を用いて収集した（45 kV、40 mA）。

【0140】

データ収集の詳細を表3にまとめて示す：

【表3】

表3

X線粉末回折パラメータ

機器	PANalytical		
モデル	Empyrean (反射モード)	X' Pert3 (反射モード)	Empyrean (透過モード)
X線波長	Cu、 $k\alpha$, $K\alpha 1$ (\AA)：1.540598, $K\alpha 2$ (\AA)：1.544426 $K\alpha 2/K\alpha 1$ 強度比：0.50		
X線管設定	45 kV、40 mA		
発散スリット	自動	固定 $1/8^\circ$	固定 $1/2^\circ$
走査モード	連続		
走査範囲 ($^{\circ}2\text{TH}$)	3° - 40°		
走査工程時間 [s]	17.8	46.7	33.02
工程サイズ ($^{\circ}2\text{TH}$)	0.0167	0.0263	0.0167
試験時間(秒)	5分30秒	5分04秒	10分11秒

【0141】

HPLC

純度分析を、ダイオードアレイ検出器を備えたAgilent HPL1100シリーズシステムで、ChemStationソフトウェアvB.04.03を使用し、下記表4において詳述される方法を用いて実施した。

10

20

30

40

50

【表4】

表4

HPLCパラメータ

パラメータ	値	
方法のタイプ	勾配溶離を用いた逆相	
試料調製	希釀剤、アセトニトリル/H ₂ O = 1:1	
カラム	ZIC-HILIC、250×4.6 mm、5 μm	
カラム温度	30 °C	
注入量	10 μL	
検出器波長、帯域幅	UV 210 nm	
流速	1.0 mL/分	
移動相 A	10 mM KH ₂ PO ₄ を含む H ₂ O	
移動相 B	アセトニトリル	
勾配タイムテーブル	時間(分)	% 移動相 A
	0.0	80
	2.0	80
	20.0	60
	20.1	80
	30.0	80

10

20

【0142】

熱重量分析および示差走査熱量測定：

熱重量分析(TGA)データを、TA Instruments 製の TA Q500/Q5000 TGA を使用して収集した。示差走査熱量測定(DSC)を TA Instruments 製の TA Q200/Q2000 DSC を使用して実施した。方法パラメータは下記表5で提供する。

30

【表5】

表5

TGAおよびDSCパラメータ

パラメータ	TGA	DSC
方法	傾斜(Ramp)	傾斜(Ramp)
パン	白金、開放	アルミニウムプレート、圧着
温度	RT-標的温度	25 °C-標的温度
傾斜率	10°C/分	10°C/分
ページガス	N ₂	N ₂

40

【0143】

WO 2015 / 033299号で報告される式(I)のPXRD決定

式(I)の化合物のPXRD決定を、WO 2015 / 033299号の実施例4(アモルファスである化合物を描写している)において記載される手順を用いて得た。PXRD

50

を図8に示す。WO 2015 / 033299号の内容はこれにより、その全体が参照により組み込まれる。

【0144】

実施例1：形態1の合成

A. テトラヒドロフランからの結晶化

式(I)形態1は短期貯蔵(すなわち、8日未満)で周囲条件で存在する。式(I)形態1および2の混合物(16mg)をガラスバイアルに秤量し、テトラヒドロフラン(THF、0.5mL)を添加した。得られたスラリーを室温で約4日間攪拌した。湿性固体をXRPDにより透過モードで分析し、XRPD分析により示される結晶式(I)形態1であることを確認した(図1)。

10

【0145】

B. エタノール／水混合物からの結晶化

約68.0gの式(I)のアモルファス化合物を最小量の水に溶解し、エタノールを溶液に添加し、白色沈殿物を得た。固体を濾過により単離した。固体をエタノールで洗浄し、続いてジエチルエーテルで洗浄した。固体を高真空下で乾燥させ、XRPD分析により式(I)形態1であることを確認した。

【0146】

実施例2：形態2の合成

A. 固体蒸気拡散

式(I)形態1(およそ15.3mg)を3mLバイアルに秤量し、次いで、これを20mLバイアルに4.0mLの水と共に入れた。20mLバイアルをキャップで密閉し、RTで1週間維持し、溶媒蒸気を試料と相互作用させた。得られた固体は、XRPD分析により、結晶式(I)形態2であることが示された。

20

【0147】

B. アンチソルベント添加

約15.0mgの式(I)形態1試料を20mLガラスバイアル中の0.3mLのH₂Oに溶解し、RTで攪拌した。対応するアンチソルベント(例えば、THF、MeOH、IPA、EtOH、1,4-ジオキサン、ACNまたはアセトン)を上記水溶液に、沈殿物が出現する、または総体積が15.0mLに到達するまで添加した。固体を遠心分離により単離し、XRPD分析により式(I)形態2であることを確認した。

30

【表6】

表6

アンチソルベント添加により式(I)形態2を合成するための例示的な溶媒系

No.	方法	溶媒系
1		H ₂ O/THF
2		H ₂ O/MeOH
3		H ₂ O/IPA
4		H ₂ O/EtOH
5	アンチソルベント添加	H ₂ O/1,4-ジオキサン
6		H ₂ O/ACN
7		H ₂ O/アセトン

40

【0148】

C. 溶液蒸気拡散

約15.0mgの式(I)形態1を、RTの3mLガラスバイアル中の0.3mLのH₂Oに溶解した。キャップのない、開放バイアル中の透明溶液を次いで、20mLバイア

50

ルに4.0 mLのアンチソルベント（例えば、THF、MeOH、IPA、EtOH、1,4-ジオキサン、ACNまたはアセトン）と共に入れた。20mLバイアルをキャップで密閉し、RTで維持し蒸気と溶液の間で相互作用させた。固体をXRD分析により式(I)形態2であることを確認した。

【表7】

表7

蒸気拡散により式(I)形態2を合成するための例示的な溶媒系

No.	方法	溶媒系
1	溶液蒸気拡散	H ₂ O/THF
2		H ₂ O/MeOH
3		H ₂ O/IPA
4		H ₂ O/ACN
5		H ₂ O/1,4-ジオキサン
6		H ₂ O/アセトン

10

【0149】

20

D. スラリー

約20.0 mgの式(I)形態1をガラスバイアルに秤量し、0.5 mLの対応する溶媒(表8に示される)を添加した。割り当てられた温度(以下の表6で言及)で約3日間のスラリー後、固体を遠心分離により単離し、XRD分析により式(I)形態2であることを確認した(図2)

【表8】

表8

スラリーにより式(I)形態2を合成するための例示的な溶媒系

No.	方法	溶媒系、v:v
1	RTでのスラリー	EtOH
2		アニソール
3		MTBE
4		n-ヘプタン
5		DCM
6		EtOH/H ₂ O、97:3、a _w =0.2
7		EtOH/H ₂ O、92.7:7.3、a _w =0.4
8		EtOH/H ₂ O、86:14、a _w =0.6
9		EtOH/H ₂ O、71:29、a _w =0.8
10		ACN/MTBE、1:1
11	50°Cでのスラリー	EtOH
12		IPAc
13		THF/IPAc、1:1

30

40

v : v = v₀₁ / v₀₁ ; a_w = 25 での水分活性

【0150】

E. 水/アセトニトリル混合物を用いたアンチソルベント添加

化合物を1体積の水に溶解し、10 v₀₁のアセトニトリルをそれに添加し、12時間

50

攪拌した。白色固体が沈殿した。沈殿物を濾過し、1% H₂Oを含むアセトニトリル(2 v/o)で洗浄し、アセトニトリル(2 v/o)で洗浄した。沈殿物を最後にM T B E(10 v/o)で洗浄し、高真空下で10 - 15時間乾燥させた。固体をX R P D分析により式(I)形態2であることを確認した(図2)。

【0151】

F. 液体蒸気拡散

約15.0mgの式(I)形態1を、0.3mLのH₂O(溶媒)を添加した3mLガラスバイアルに秤量した。ポルテックス後、懸濁液をポリテトラフルオロエチレン(PTFE)濾過膜により濾過し、溶液を新しい3mLガラスバイアルに移した。次いで、キャップのない、開放バイアルを20mLガラスバイアルに4mLの1,4-ジオキサン(アンチソルベント)と共に入れ、系を室温で液体蒸気拡散のために維持した。室温で70日後、単結晶X線回折に好適な棒状結晶を得た。

【0152】

実施例3：式(I)の熱重量分析および示差走査熱量測定

式(I)形態1の熱重量分析(TGA)は80までに5.2%の重量減少を示し、これは一水和物形態と一致する。示差走査熱量測定(DSC)は、184.1で開始する融解/分解前、125.6および133.1(ピーク温度)で2つの重なる吸熱を示した(図3)。

【0153】

式(I)形態2のTGAは80まで9.6%の2段階重量減少を示し、これは二水和物形態と一致する。DSCは、184.3で開始する融解/分解前、47.2および72.9(ピーク温度)で2つの吸熱を示した(図4)。

【0154】

実施例4：結晶式(I)のための安定性および強制分解研究

固体安定性

式(I)結晶形態2の試料を固体として25/60%相対湿度(RH)、30/約56%、および40/75%RHで7-8日間保存した。試料を2週のオフセットを用いて2連で調製した。各反復物を異なる容器中で保存した。

【0155】

式(I)結晶形態2は、7-8日間25/60%RH、30/約56%RH、および40/75%RHでの保存後、固体形態および粒子形態の観点から変化なしのままであった。図5を参照されたい。

【0156】

実施例5：結晶式(I)のための溶解度測定

式(I)形態2の平衡溶解度を20および30の水中で測定した。全ての試料を温度で6時間平衡化させ、上清の溶解度をHPLCにより測定し、一方固体をX R P Dにより確認した。(表9を参照されたい)

【表9】

表9

式(I)の結晶形態2の平衡溶解度

開始形態	溶媒	Temp. (°C)	最終形態	溶解度(mg/mL)
形態2	水	20	形態2	147.7
形態2	水	30	形態2	165.5

【0157】

形態2についての溶解度試験中、形態変化は観察されなかった(図6)。

【0158】

実施例6：単結晶構造決定

10

20

30

40

50

X線回折のための単結晶を、実施例2Fに記載されるように、液体蒸気拡散法によりH₂O / 1, 4 - ジオキサンから取得した。X線回折データを、PANalytical機器を使用して収集した。構造情報および精密化パラメータを表10で与える。

【表10】

表10

式(I)の結晶形態2のための構造情報および精密化パラメータ

実験式	C ₁₂ H ₂₄ N ₆ O ₉
温度	396.37 K
波長	Cu/K α ($\lambda = 1.54178\text{\AA}$)
結晶系、空間群	斜方晶、P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
単位格子寸法	a=4.8968(2) \AA $\alpha = 90^\circ$ b=15.8532(8) \AA $\beta = 90^\circ$ c=22.3708(11) \AA $\gamma = 90^\circ$
体積	1736.64(14) \AA^3
Z、計算密度	4、1.516 g/cm ³
データ収集のための2θ範囲	6.834~136.702°
収集した反射/独立反射	20428/3176 [R(int) = 0.1237]
完全性	99.97 %
データ/拘束/パラメータ	3176/0/321
F ² についての適合度	1.034
最終R指数[I>2σ(I)]	R ₁ = 0.0429、wR ₂ = 0.1052
最大diff.ピーカおよびホール	0.29 / -0.33 e. \AA^{-3}
Flackパラメータ	0.10(17)

【0159】

単結晶構造分析により、結晶式(I)形態2は、1つの式(I)分子および2つの水分子からなる非対称単位を有する二水和物であることを確認した(図7A)。1つの水分子は、1つの式(I)分子上で、分子内で2つの酸素原子(O5およびO7)と2つの水素結合を形成し、分子間で2つの異なる式(I)分子上の各N1原子と2つの水素結合を形成する。この水分子は、双性イオンの負電荷および正電荷を持つ基を架橋する。2つの追加の水分子は2つのN2原子間で分子間架橋を形成する。カルボキシル基からのC-O/C=Oの結合距離は同様であった。N1原子の周りの水素原子として割り当てられた3つの残留電子密度ピークが存在した。そのため、式(I)分子は形態2結晶において双性イオンであったことが示唆される(図7B)。

【0160】

参照による引用

本明細書で言及される全ての刊行物および特許はこれにより、各個々の刊行物または特許が特定的に、かつ個別に、参照により組み込まれることが示されたかのように、それらの全体が参照により組み込まれる。矛盾する場合、本明細書における全ての定義を含む本出願が優先する。

【0161】

等価物

対象発明の特定の実施形態について記載してきたが、上記明細書は説明にすぎず、制限するものではない。この明細書および下記特許請求の範囲を見直せば、発明の多くの変更が当業者に明らかになるであろう。発明の完全な範囲は特許請求の範囲を、それらの等価物の完全な範囲と共に、ならびに、特許明細書を、そのような変更と共に参照して決定さ

10

20

30

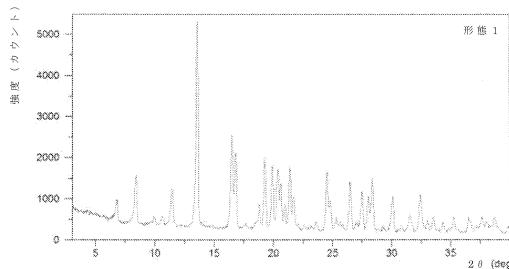
40

50

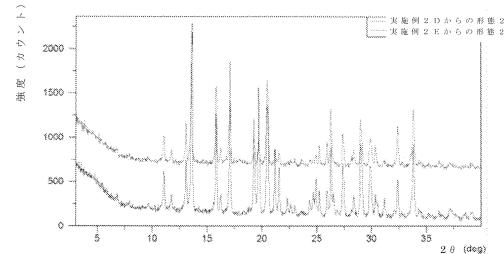
れるべきである。

【図面】

【図 1】

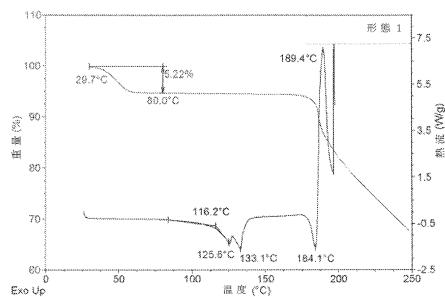


【図 2】

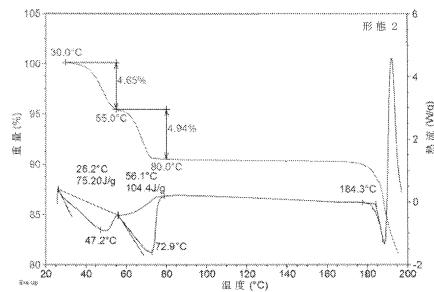


10

【図 3】

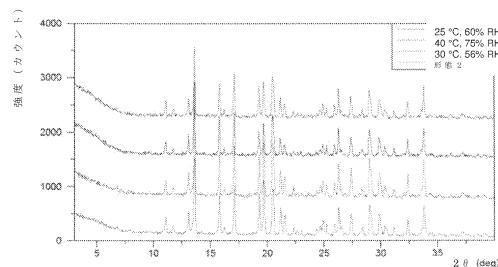


【図 4】

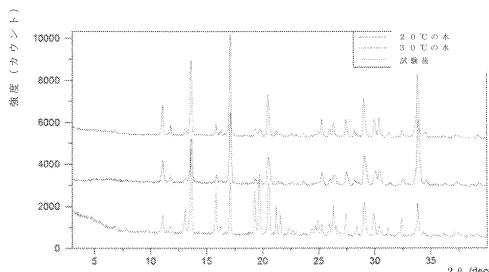


20

【図 5】



【図 6】

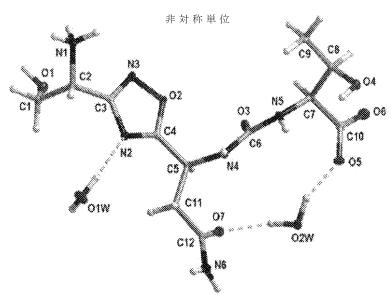


30

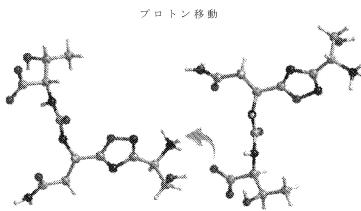
40

50

【図 7 A】

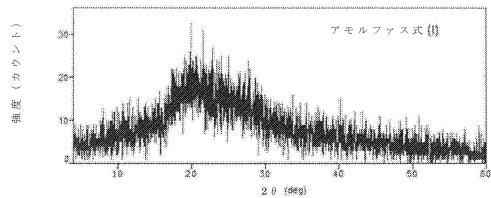


【図 7 B】



10

【図 8】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I
A 6 1 P 37/02 (2006.01) A 6 1 P 37/02

(74)代理人 100191086
弁理士 高橋 香元

(72)発明者 サシクマル, ポッタイール ゴヴィンダン ナイール
インド国, バンガロール 560100, エレクトロニック シティ ポスト 560100, アナンス ナガル フェイズ II, デッカン パルムス, # 5

(72)発明者 ナルエマッデパルリ, シーサラマイアー セッティー スダルシャン
インド国, バンガロール 560019, ケー.ジー.ナガル, アール.ケイ.レイアウト, シエニマハサマ テンプル コンパウンド, 33 / エー

合議体
審判長 瀬良 聰機
審判官 富永 保
審判官 野田 定文

(56)参考文献 特表2021-501127 (JP, A)
特表2016-532710 (JP, A)
PHARM STAGE、(2007)、Vol. 6、No. 10、pp. 20~25
Pharmaceutical Research、(1995)、Vol. 12、No. 7、pp. 945~954
平山令明編著、有機化合物結晶作製ハンドブック - 原理とノウハウ -、丸善株式会社、平成20年7月25日発行、pp. 17~23、37~40、45~51、57~65
PHARMA TECH JAPAN、(2002)、Vol. 18、No. 10、pp. 81~96

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D,A61K
Caplus / REGISTRY (STN)