

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-504310

(P2021-504310A)

(43) 公表日 令和3年2月15日 (2021.2.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 (2006.01)	C 0 7 D 4 0 1 / 1 4	C S P 4 C 0 6 3
A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 4 3 / 0 0	1 1 1 4 C 0 8 6
A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 3 5 / 0 0	
A 6 1 P 3 1 / 0 4 (2006.01)	A 6 1 P 3 1 / 0 4	
A 6 1 P 2 9 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 2 9 / 0 0	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-526923 (P2020-526923)	(71) 出願人	515004935
(86) (22) 出願日	平成30年11月29日 (2018.11.29)		カルピスタ・ファーマシューティカルズ・
(85) 翻訳文提出日	令和2年7月8日 (2020.7.8)		リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/GB2018/053466		イギリス国、ウィルトシャー・エス・ピー
(87) 国際公開番号	W02019/106377		・ 4 ・ O ・ ビー ・ エフ、ポートン・ダウン
(87) 国際公開日	令和1年6月6日 (2019.6.6)		、パイブルック・ロード、ポートン・サイ
(31) 優先権主張番号	1719881.3		エンス・パーク
(32) 優先日	平成29年11月29日 (2017.11.29)	(74) 代理人	110001173
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)		特許業務法人川口国際特許事務所
(31) 優先権主張番号	62/592, 140	(72) 発明者	クロウ, デイビッド・マルコム
(32) 優先日	平成29年11月29日 (2017.11.29)		イギリス国、レディング・アール・ジー・
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		2 ・ O ・ エヌ ・ エイチ、ボルトン・ロー
			ド、5、ファーマテリアルズ・リミテッド

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血漿カリクレイン阻害剤及びその塩の固体形態

(57) 【要約】

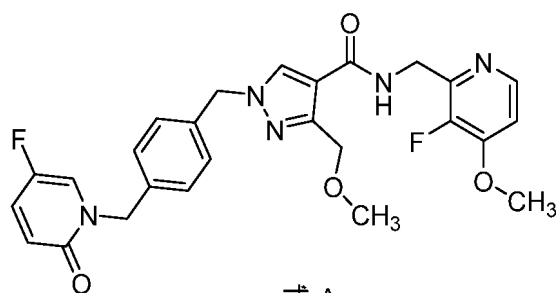
血漿カリクレイン阻害剤である 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキシピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド及びその塩の新しい固体形態が記載されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも以下の約 11.6、14.7、18.1、20.1 及び 21.4 における特性 X 線粉末回折ピーク (Cu K 線、 $^{\circ}2\theta$ で表される) を示す、式 A

【化 1】



式 A

10

の化合物の固体形態。

【請求項 2】

図 1 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、請求項 1 に記載の固体形態。

【請求項 3】

STA サーモグラフにおいて 148 ± 3 に吸熱ピークを示す、請求項 1 又は 2 に記載の固体形態。

20

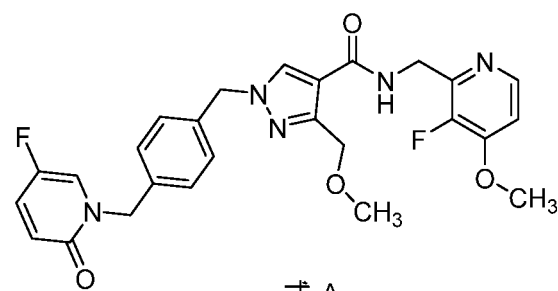
【請求項 4】

図 2 に示される STA サーモグラフと実質的に同じ STA サーモグラフを有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 5】

STA サーモグラフにおいて 148 ± 3 に吸熱ピークを示す、式 A

【化 2】



式 A

30

の化合物の固体形態。

【請求項 6】

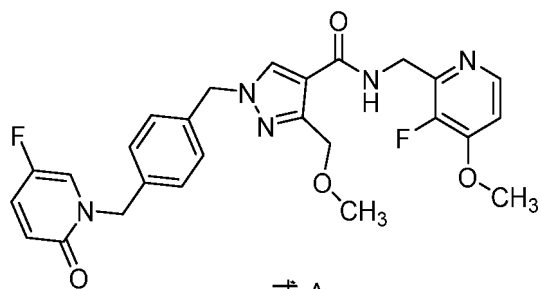
図 2 に示される STA サーモグラフと実質的に同じ STA サーモグラフを有する、請求項 5 に記載の固体形態。

40

【請求項 7】

少なくとも以下の約 5.7、9.9、13.0、15.0 及び 17.2 における特性 X 線粉末回折ピーク (Cu K 線、 $^{\circ}2\theta$ で表される) を示す、式 A

【化 3】



式 A

の化合物の固体形態。

10

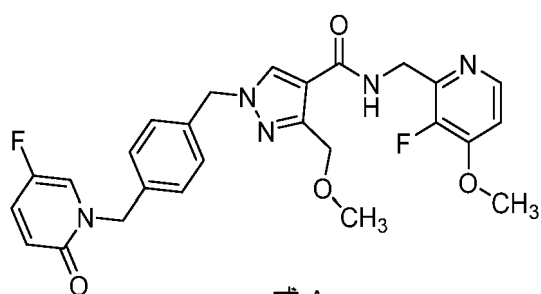
【請求項 8】

図 3 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、請求項 1 に記載の固体形態。

【請求項 9】

少なくとも以下の約 7.0、10.3、14.1、16.3 及び 18.2 における特性 X 線粉末回折ピーク (Cu K 線、 $^{\circ}2\theta$ で表される) を示す、式 A

【化 4】



式 A

の化合物の固体形態。

20

【請求項 10】

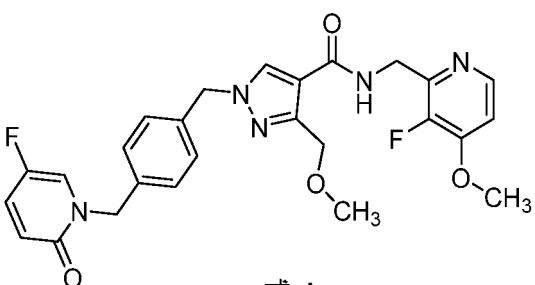
図 4 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、請求項 1 に記載の固体形態。

30

【請求項 11】

少なくとも以下の約 4.8、9.5、11.0、14.3 及び 15.3 における特性 X 線粉末回折ピーク (Cu K 線、 $^{\circ}2\theta$ で表される) を示す、式 A

【化 5】



式 A

の化合物の固体形態。

40

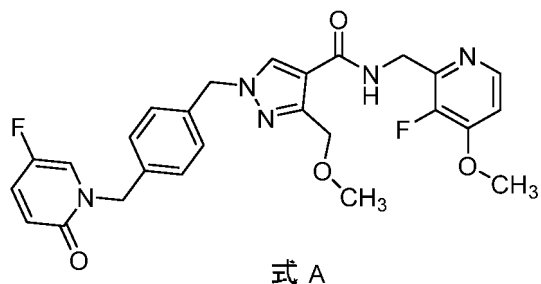
【請求項 12】

図 5 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、請求項 1 に記載の固体形態。

【請求項 13】

図 6 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A

【化 6】



式 A

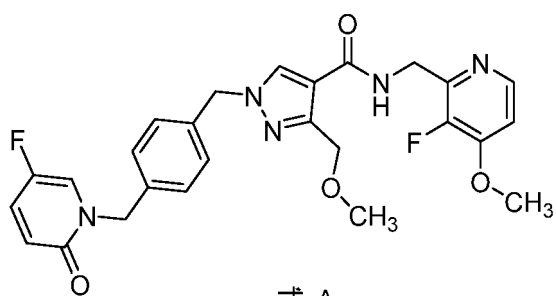
の化合物の塩酸塩の固体形態。

10

【請求項 1 4】

図 7 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、
式 A

【化 7】



式 A

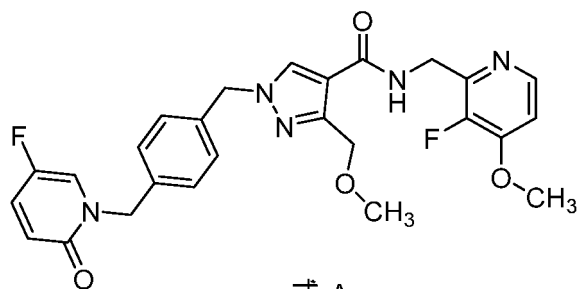
20

の化合物の塩酸塩の固体形態。

【請求項 1 5】

図 8 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、
式 A

【化 8】



式 A

30

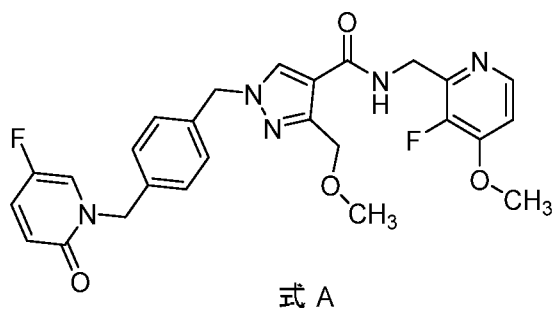
の化合物の硫酸塩の固体形態。

【請求項 1 6】

図 9 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、
式 A

40

【化 9】



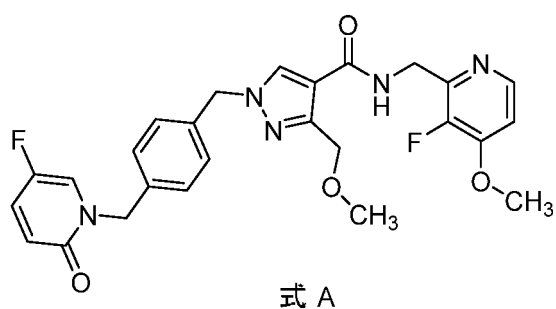
10

の化合物のリン酸塩の固体形態。

【請求項 17】

図 10 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A

【化 10】



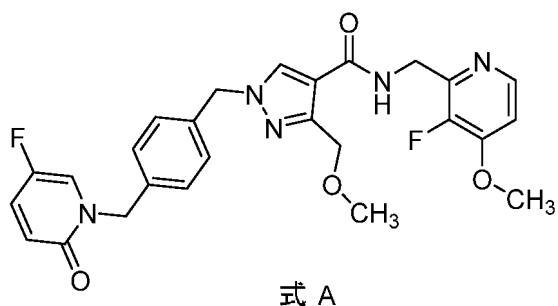
20

の化合物のメシル酸塩の固体形態。

【請求項 18】

図 11 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A

【化 11】



30

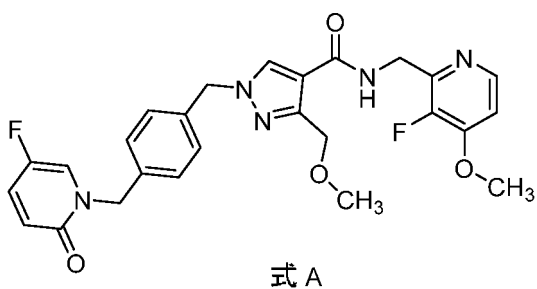
の化合物のメシル酸塩の固体形態。

【請求項 19】

図 12 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A

40

【化 12】



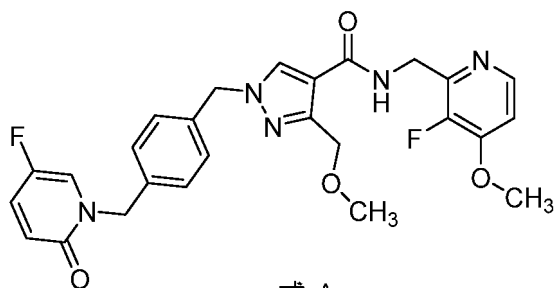
50

の化合物のトシル酸塩の固体形態。

【請求項 20】

図 13 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A

【化 13】



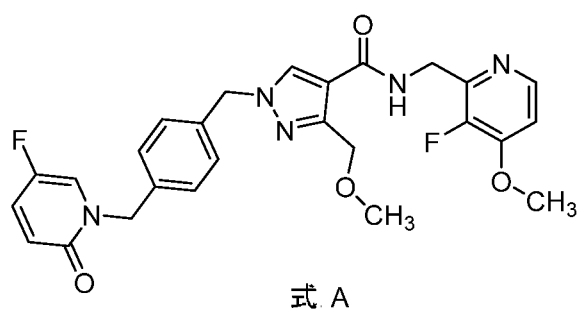
10

の化合物のエジシル酸塩の固体形態。

【請求項 21】

図 14 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A

【化 14】



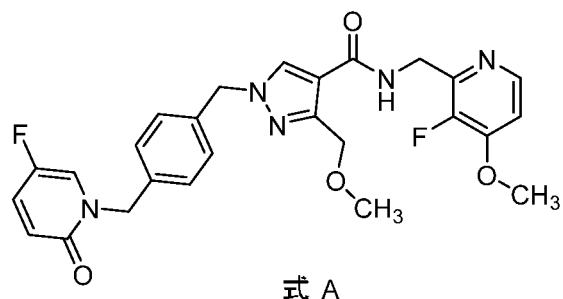
20

の化合物のベシル酸塩の固体形態。

【請求項 22】

少なくとも以下の約 9.6、13.2、15.4、18.0 及び 20.7 における特性 X 線粉末回折ピーク (Cu K 線、° 2θ で表される) を示す、式 A

【化 15】



40

の化合物の固体形態。

【請求項 23】

図 15 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、請求項 22 に記載の固体形態。

【請求項 24】

DSC サーマグラムにおいて 158 ± 3 に吸熱ピークを示す、請求項 22 又は 23 に記載の固体形態。

【請求項 25】

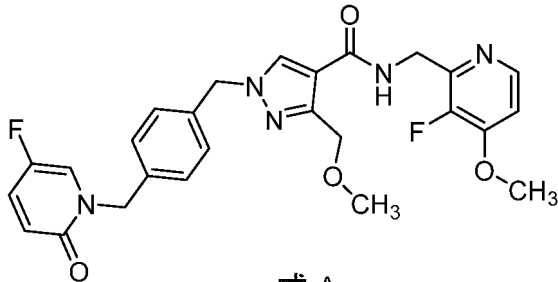
50

図 16 に示される DSC サーモグラフと実質的に同じ DSC サーモグラフを有する、請求項 22 ~ 24 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 26】

少なくとも以下の約 10.0、10.7、12.4、13.9 及び 16.6 における特性 X 線粉末回折ピーク (Cu K 線、 2θ で表される) を示す、式 A

【化 16】



式 A

の化合物の塩酸塩の固体形態。

【請求項 27】

図 18 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、請求項 26 に記載の固体形態。

【請求項 28】

DSC サーモグラフにおいて 166 ± 3 に吸熱ピークを示す、請求項 26 又は 27 に記載の固体形態。

【請求項 29】

図 19 に示される TGA / DSC サーモグラフと実質的に同じ TGA / DSC サーモグラフを有する、請求項 26 ~ 28 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 30】

請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の固体形態並びに薬学的に許容される補助剤、希釈剤及び / 又は担体を含む医薬組成物。

【請求項 31】

治療において使用するための、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 32】

血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態の処置において使用するための、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 33】

血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態の処置方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に、治療有効量の、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の固体形態を投与することを含む方法。

【請求項 34】

血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態の処置のための薬物の製造における、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の固体形態の使用。

【請求項 35】

前記血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態が、視力障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性網膜症に伴う網膜血管透過性、糖尿病黄斑浮腫、遺伝性血管性浮腫、網膜静脈閉塞症、糖尿病、肺炎、脳出血、腎症、心筋症、神経障害、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症性ショック、低血圧症、がん、成人呼吸促迫症候群、播種性血管内凝固、心肺バイパス手術中の血管凝固及び外科術後の出血から選択される、請求項 32 に記載の固体形態、請求項 33 に記載の方法又は請求項 34 に記載の使用。

【請求項 36】

前記血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態が、糖尿病性網膜症に伴う網膜血管透過性、糖尿病黄斑浮腫及び遺伝性血管性浮腫から選択される、請求項 32 に記載の固

10

20

30

40

50

体形態、請求項 3 3 に記載の方法又は請求項 3 4 に記載の使用。

【請求項 3 7】

前記血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態が、糖尿病性網膜症に伴う網膜血管透過性及び糖尿病黄斑浮腫から選択される、請求項 3 2 に記載の固体形態、請求項 3 3 に記載の方法又は請求項 3 4 に記載の使用。

【請求項 3 8】

前記血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態が、遺伝性血管性浮腫である、請求項 3 2 に記載の固体形態、請求項 3 3 に記載の方法又は請求項 3 4 に記載の使用。

【請求項 3 9】

前記血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態が、糖尿病黄斑浮腫である、請求項 3 2 に記載の固体形態、請求項 3 3 に記載の方法又は請求項 3 4 に記載の使用。

10

【請求項 4 0】

患者の眼球領域中への注射に適した形態で、特に、硝子体内注射に適した形態で投与される、請求項 3 7 又は請求項 3 9 に記載の固体形態。

【請求項 4 1】

請求項 1 ~ 6 又は 2 2 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の固体形態の調製のための方法であって、式 A の化合物と溶媒又は溶媒との混合物から前記固体形態を結晶化することを含む方法。

【請求項 4 2】

前記溶媒又は溶媒の混合物がイソプロパノールを含む、請求項 4 1 に記載の方法。

20

【請求項 4 3】

前記溶媒がイソプロパノールである、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記溶媒又は溶媒の混合物がアセトニトリルを含む、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記溶媒がアセトニトリルである、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記混合物が約 6 0 ~ 8 5 の温度に加熱される、請求項 4 1 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

加熱後、前記混合物が約 0 ~ 4 0 の温度に冷却される、請求項 4 6 に記載の方法。

30

【請求項 4 8】

請求項 1 3、1 4 及び 2 6 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の固体形態の調製のための方法であって、溶媒又は溶媒の混合物中の式 A の化合物の塩酸塩の溶液から前記固体形態を結晶化することを含む方法。

【請求項 4 9】

前記溶媒又は溶媒の混合物が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン及びアセトニトリルからなる群から選択される溶媒を含む、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記溶媒又は溶媒の混合物が、メタノール、エタノール、イソプロパノール及びアセトニトリルからなる群から選択される溶媒を含む、請求項 4 9 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新しい固体形態の血漿カリクレイン阻害剤、これを含む医薬組成物及び治療におけるこの使用に関する。本発明の固体形態を調製する方法も提供される。

【背景技術】

【0 0 0 2】

血漿カリクレインの阻害剤は、特に、糖尿病性網膜症に伴う網膜血管透過性、糖尿病黄

50

斑浮腫及び遺伝性血管性浮腫の処置にいくつかの治療応用がある。

【0003】

血漿カリクレインは、キニノーゲンからキニンを遊離させることができるトリプシン様セリンプロテアーゼである (K. D. Bhoola ら、「Kallikrein - Kinin Cascade」、Encyclopedia of Respiratory Medicine、483～493頁; J. W. Bryant ら、「Human plasma kallikrein - kinin system: physiological and biochemical parameters」Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry、7、234～250頁、2009年; K. D. Bhoola ら、Pharmacological Rev.、1992年、44、1頁; and D. J. Campbell、「Towards understanding the kallikrein - kinin system: insights from the measurement of kinin peptides」、Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000年、33、665～677頁参照)。血漿カリクレインは、内因性血液凝固系の不可欠なメンバーであるが、この系でのその役割は、ブラジキニンの放出も酵素的切断も含まない。血漿プレカリクレインは、単一遺伝子によりコードされ肝臓において合成される。血漿カリクレインは不活性血漿プレカリクレインとして肝細胞により分泌され、高分子量キニノーゲンに結合しているヘテロダイマー複合体として血漿中を循環し、これは活性化されて活性血漿カリクレインを与える。キニンは、Gタンパク質共役型受容体を通じて作用する強力な炎症メディエーターであり、ブラジキニンアンタゴニストなどのキニンのアンタゴニストは、いくつかの障害の処置のための有力な治療薬として以前研究されていた (F. Marceau and D. Regoli、Nature Rev.、Drug Discovery、2004年、3、845～852頁)。

【0004】

血漿カリクレインは、いくつかの炎症性障害に関与していると考えられている。血漿カリクレインの主要な阻害剤は、セルピンC1エステラーゼ阻害剤である。C1エステラーゼ阻害剤の遺伝子欠損を示す患者は、顔、手、喉、消化管及び生殖器の間欠的腫脹をもたらす遺伝性血管性浮腫 (HAE) を患う。急性エピソード中に形成される疱疹は、高レベルの血漿カリクレインを含有する。血漿カリクレインは、高分子量キニノーゲンを切断してブラジキニンを遊離させ、血管透過性の増加をもたらす。巨大なタンパク質血漿カリクレイン阻害剤を用いた処置は、血管透過性の増加を引き起こすブラジキニンの放出を妨げるによりHAEを効果的に処置することが明らかにされている (A. Lehmann「Ecallantide (DX-88)、a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery」Expert Opin. Biol. Ther. 8、1187～99頁)。

【0005】

血漿カリクレイン - キニン系は、進行した糖尿病黄斑浮腫を抱えた患者では異常なほど大量に存在する。血漿カリクレインが、糖尿病ラットにおいて網膜血管機能障害の一因であることは最近発表されている (A. Clermont ら、「Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats」Diabetes、2011年、60、1590～98頁)。さらに、血漿カリクレイン阻害剤ASP-440を投与すると、糖尿病ラットにおいて網膜血管透過性と網膜血流異常の両方が軽快した。したがって、血漿カリクレイン阻害剤は、糖尿病性網膜症に伴う網膜血管透過性及び糖尿病黄斑浮腫を減らすための処置としての有用性があるはずである。

10

20

30

40

50

【0006】

血漿カリクレインは、血液凝固にも関与している。内因性血液凝固系は、第XII因子(FXII)により活性化されうる。FXIIが(FXIIa)に活性化されると、FXIIaは第XI因子(FXI)の活性化を通じてフィブリン形成を始動させ、こうして、血液凝固させる。血漿カリクレインは、内因性血液凝固系において重要な構成成分である。なぜならば、血漿カリクレインは、FXIIをFXIIaに活性化し、こうして、内因性血液凝固経路を活性化するからである。さらに、FXIIaはまた、さらなる血漿プレカリクレインを活性化し、血漿カリクレインをもたらす。これにより、血漿カリクレイン系及び内因性血液凝固経路がポジティブフィードバック増幅される(Tanakaら、(Thrombosis Research 2004年、113、333~339頁)；Birdら、(Thrombosis and Haemostasis、2012年、107、1141~50頁)。

10

【0007】

血液中のFXIIが負電荷表面(例えば、心肺バイパス手術中に血液が通過する外部管の表面又は人工肺の膜)と接触すると、酵素前駆体FXIIの立体構造変化が誘導され、少量の活性FXII(FXIIa)が生じる。上記の通り、FXIIaの形成は血漿カリクレインの形成を始動させ、血液凝固が生じる。FXIIのFXIIaへの活性化は、種々の供給源(例えば、敗血症中の細菌、分解中の細胞由来のRNA)上の負電荷表面との接触によっても身体中で起こることがあり、こうして播種性血管内凝固が生じる(Tanakaら、(Thrombosis Research 2004年、113、333~339頁)。

20

【0008】

したがって、血漿カリクレインを阻害すれば、上記の血液凝固系が阻害され、よって、血液凝固が望ましくない心肺バイパス手術中の播種性血管内凝固及び血液凝固の処置に有用でもあると考えられる。例えば、Katsuuraら、(Thrombosis Research、1996年、82、361~368頁)は、LPS誘導播種性血管内凝固に対して血漿カリクレイン阻害剤、PKSI-527を投与すると、血小板数及びフィブリノーゲンレベルの減少並びに通常播種性血管内凝固で起きるFDPレベルの増加が著しく抑制されることを明らかにした。Birdら、(Thrombosis and Haemostasis、2012年、107、1141~50頁)は、血漿カリクレイン欠損マウスでは凝固時間が増加し、血栓症が著しく減少することを示した。Revenkoら、(Blood、2011年、118、5302~5311頁)は、アンチセンスオリゴヌクレオチド処置を使用するマウスでの血漿プレカリクレインレベルの減少により抗血栓作用が生じることを示した。Tanakaら、(Thrombosis Research 2004年、113、333~339頁)は、血液をDX-88(血漿カリクレイン阻害剤)と接触させると、活性化凝固時間(ACT)が増加することを示した。Lehmannら、(Expert Opin. Biol. Ther. 2008年、1187~99頁)は、エカランチド(血漿カリクレイン阻害剤)が接触活性化誘導凝固を遅延することが見出されたことを示した。Lehmannら、は、エカランチドが「血漿カリクレインを阻害することにより内因性凝固経路を阻害するのでインビトロ抗凝固作用を有している」と結論付けている。

30

40

【0009】

血漿カリクレインは、血小板活性化の阻害、したがって、出血の停止の阻害にも関与している。血小板活性化は止血におけるもっとも初期のステップの1つであり、これにより血管への損傷に続いて血小板血栓形成及び出血の急速な停止がもたらされる。血管損傷部位では、露出したコラーゲンと血小板の間の相互作用は血小板の保持及び活性化並びにそれに続く出血の停止に極めて重要である。

【0010】

活性化すると、血漿カリクレインはコラーゲンに結合し、それによってGPVI受容体により媒介される血小板のコラーゲン媒介活性化を妨害する(Liuら、(Nat Me

50

d.、2011年、17、206～210頁)。上で議論したように、血漿カリクレイン阻害剤は、第XII因子の血漿カリクレイン媒介活性化を阻害し、それによって、接触活性化システムによるカリクレイン系のポジティブフィードバック増幅を減らすことにより血漿プレカリクレイン活性化を減らす。

【0011】

したがって、血漿カリクレインを阻害すれば、血漿カリクレインのコラーゲンへの結合を減らし、こうして出血の停止への血漿カリクレインの干渉を減らす。したがって、血漿カリクレイン阻害剤は、脳出血及び外科術後の出血を処置する治療に有用であると考えられる。例えば、Liuら、(Nat Med.、2011年、17、206～210頁)は、ラットにおいて、小分子PK阻害剤、ASP-440の全身投与により、血腫拡大が減少することを実証した。脳血腫は脳内出血に続いて起こることがあり、血管損傷の結果として血管から周囲の脳組織への出血により引き起こされる。Liuら、により報告されている脳出血モデルでの出血は、血管を損傷する脳実質での切開を含む外科的介入により誘導された。これらのデータは、血漿カリクレイン阻害により外科術後の出血及び血腫容積が減少することが実証された。Bjorkqvistら、(Thrombosis and Haemostasis、2013年、110、399～407頁)は、アプロチニン(血漿カリクレインを含むセリンプロテアーゼを阻害するタンパク質)を使用して術後出血を減少しうることを実証した。

10

【0012】

脳出血、腎症、心筋症及び神経障害などの糖尿病の他の合併症は、そのすべてが血漿カリクレインと関連があり、これらも血漿カリクレイン阻害剤の標的と見なしうる。

20

【0013】

合成及び小分子血漿カリクレイン阻害剤は、以前、例えば、Garrettら、(「Peptide aldehyde...」J. Peptide Res. 52、62～71頁(1998年))、T. Griesbacherら、(「Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats」British Journal of Pharmacology 137、692～700頁(2002年))、Evans(「Selective dipeptide inhibitors of kallikrein」国際公開第03/076458号)、Szelkeら、(「Kininogenase inhibitors」国際公開第92/04371号)、D. M. Evansら、(Immunopharmacology、32、115～116頁(1996年))、Szelkeら、(「Kininogen inhibitors」国際公開第95/07921号)、Antonssonら、(「New peptides derivatives」国際公開第94/29335号)、J. Cortesら、(「Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors」国際公開第2005/123680号)、J. Sturzbecherら、(Brazilian J. Med. Biol. Res. 27、1929～34頁(1994年))、Kettnerら、(米国特許第5,187,157号)、N. Tenoら、(Chem. Pharm. Bull. 41、1079～1090頁(1993年))、W. B. Youngら、(「Small molecule inhibitors of plasma kallikrein」Bioorg. Med. Chem. Letts. 16、2034～2036頁(2006年))、Okadaら、(「Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship」Chem. Pharm. Bull. 48、1964～72頁(2000年))、Steinmetzerら、(「Trypsin-like ser

30

40

50

ine protease inhibitors and their preparation and use」国際公開第08/049595号)、Zhangら、(「Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors」Medicinal Chemistry 2、545~553頁(2006年))、Sinhaら、(「Inhibitors of plasma kallikrein」国際公開第08/016883号)、Shigenagaら、(「Plasma Kallikrein Inhibitors」国際公開第2011/118672号)、及びKolteら、(「Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor」British Journal of Pharmacology(2011年)、162(7)、1639~1649頁)により記載されている。その上、Steinmetzerら、(「Serine protease inhibitors」国際公開第2012/004678号)は、ヒトプラスミン及び血漿カリクレインの阻害剤である環化ペプチド類似物を記載している。

【0014】

現在まで、医学的用途を承認された唯一の選択的血漿カリクレインの阻害剤はエカランチドである。エカランチドは注射用溶液として処方される。エカランチドは、アナフィラキシー反応のリスクを示す巨大なタンパク質血漿カリクレイン阻害剤である。当技術分野で公知である他の血漿カリクレイン阻害剤は一般には小分子であり、その一部は、グアニジン又はアミジンなどの高極性及びイオン化可能な官能基を含む。最近、グアニジン又はアミジン官能性を備えていない血漿カリクレイン阻害剤が報告されている。例えば、Brandlら、(「N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein」国際公開第2012/017020号)、Evansら、(「Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein」国際公開第2013/005045号)、Allanら、(「Benzylamine derivatives」国際公開第2014/108679号)、Davieら、(「Heterocyclic derivatives」国際公開第2014/188211号)、及びDavieら、(「N-((het)arylmethyl)-heteroaryl-carboxamides compounds as plasma kallikrein inhibitors」国際公開第2016/083820号)。

【0015】

医薬製剤の製造では、活性化合物が、商業的に実現可能な製造方法を得るために都合よく取り扱い加工できる形態であることが重要である。したがって、活性化合物の化学的安定性及び物理的安定性が重要な因子である。活性化合物及びこれを含む製剤は、活性化合物の物理化学的特徴(例えば、化学組成、密度、吸湿性及び可溶性)のいかなる著しい変化を示すことなく、かなりの期間にわたり効果的に貯蔵できなければならない。

【0016】

特定の固体形態の医薬成分を製造すると、その固体物性が多くの面に影響を及ぼし、可溶性、溶解速度、化学的安定性、機械的特性、技術的実行可能性、加工性、薬物動態及び生物学的利用能の面に利点を提供することができることは公知である。これらの一部は、「Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use」、P. Heinrich Stahl、Camille G. Wermuth(編)(Verlag Helvetica Chimica Acta、Zurich)に記載されている。固体形態の製造方法は、「Practical Process Research and Development」、Neal G. Anderson(Academic Press、San Diego) and 「Polymorphism: In the Pharmaceuti

cal Industry」Rolf Hilfiker (編) (Wiley VCH) にも記載されている。製薬結晶の多形は、Byrn (Byrn, S. R., Pfeiffer, R. R., Stowell, J. G., 「Solid-State Chemistry of Drugs」、SSCI Inc., West Lafayette, Indiana, 1999年)、Brittain, H. G., 「Polymorphism in Pharmaceutical Solids」、Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 1999年) 又はBernstein (Bernstein, J., 「Polymorphism in Molecular Crystals」、Oxford University Press, 2002年) に記載されている。

10

【0017】

出願者は、血漿カリクレインの阻害剤である新規一連の化合物を開発しており、これらの化合物はPCT/GB2017/051546 (国際公開第2017/207983号として公開) に開示されている。これらの化合物は、血漿カリクレインに対する良好な選択性を示し、糖尿病性網膜症、黄斑浮腫及び遺伝性血管性浮腫の処置に潜在的に有用である。1つのそのような化合物は、1-({4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミドである(PCT/GB2017/051546 (国際公開第2017/207983号)の実施例30)。

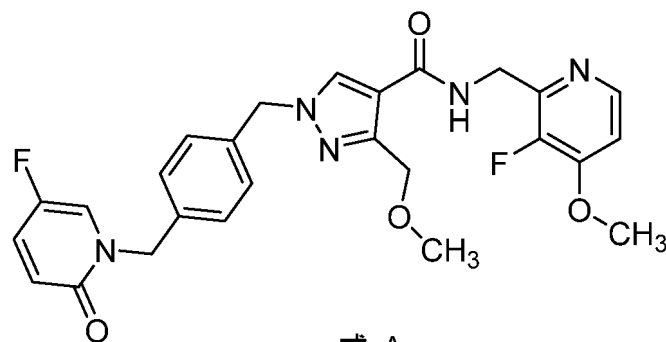
20

【0018】

名称1-({4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミドは、式A

【0019】

【化1】



式 A

30

に描かれる構造を示す。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0020】

40

【特許文献1】国際公開第2003/076458号

【特許文献2】国際公開第92/04371号

【特許文献3】国際公開第95/07921号

【特許文献4】国際公開第94/29335号

【特許文献5】国際公開第2005/123680号

【特許文献6】米国特許第5,187,157号

【特許文献7】国際公開第2008/049595号

【特許文献8】国際公開第2008/016883号

【特許文献9】国際公開第2011/118672号

【特許文献10】国際公開第2012/004678号

50

- 【特許文献11】国際公開第2012/017020号
- 【特許文献12】国際公開第2013/005045号
- 【特許文献13】国際公開第2014/108679号
- 【特許文献14】国際公開第2014/188211号
- 【特許文献15】国際公開第2016/083820号
- 【特許文献16】国際公開第2017/207983号
- 【非特許文献】
- 【0021】
- 【非特許文献1】K. D. Bhoolaら、「Kallikrein-Kinin Cascade」、Encyclopedia of Respiratory Medicine、483～493頁 10
- 【非特許文献2】J. W. Bryantら、「Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters」Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry、7、234～250頁、2009年
- 【非特許文献3】K. D. Bhoolaら、Pharmacological Rev.、1992年、44、1頁
- 【非特許文献4】D. J. Campbell、「Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides」、Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000年、33、665～677頁 20
- 【非特許文献5】F. Marceau and D. Regoli、Nature Rev.、Drug Discovery、2004年、3、845～852頁
- 【非特許文献6】A. Lehmann「Ecallantide (DX-88)、a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery」Expert Opin. Biol. Ther. 8 30
、1187～99頁
- 【非特許文献7】A. Clermontら、「Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats」Diabetes、2011年、60、1590～98頁
- 【非特許文献8】Tanakaら、(Thrombosis Research 2004年、113、333～339頁)
- 【非特許文献9】Birdら、(Thrombosis and Haemostasis、2012年、107、1141～50頁)
- 【非特許文献10】Katsuuraら、(Thrombosis Research、1996年、82、361～368頁) 40
- 【非特許文献11】Revenkoら、(Blood、2011年、118、5302～5311頁)
- 【非特許文献12】Liuら、(Nat Med.、2011年、17、206～210頁)
- 【非特許文献13】Bjorkqvistら、(Thrombosis and Haemostasis、2013年、110、399～407頁)
- 【非特許文献14】Garrettら、「Peptide aldehyde・・・」J. Peptide Res. 52、62～71頁(1998年)
- 【非特許文献15】T. Griesbacherら、「Involvement of 50

tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats」British Journal of Pharmacology 137、692～700頁(2002年)

【非特許文献16】D.M.Evansら、(Immunopharmacology、32、115～116頁(1996年))

【非特許文献17】J.Sturzebecherら、(Brazilian J.Med.Biol.Res 27、1929～34頁(1994年))

【非特許文献18】N.Tenoら、(Chem.Pharm.Bull.41、1079～1090頁(1993年))

【非特許文献19】W.B.Youngら、(「Small molecule inhibitors of plasma kallikrein」Bioorg.Med.Chem.Letts.16、2034～2036頁(2006年))

【非特許文献20】Okadaら、(「Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship」Chem.Pharm.Bull.48、1964～72頁(2000年))

【非特許文献21】Zhangら、(「Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors」Medicinal Chemistry 2、545～553頁(2006年))

【非特許文献22】Kolteら、(「Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor」British Journal of Pharmacology(2011年)、162(7)、1639～1649頁)

【非特許文献23】「Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use」、P.Heinrich Stahl、Camille G.Wermuth(編)(Verlag Helvetica Chimica Acta、Zurich)

【非特許文献24】「Practical Process Research and Development」Neal G.Anderson(Academic Press、San Diego)

【非特許文献25】「Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry」Rolf Hilfiker(編)(Wiley VCH)

【非特許文献26】Byrn(Byrn、S.R.、Pfeiffer、R.R.、Stowell、J.G.、「Solid-State Chemistry of Drugs」、SSCI Inc.、West Lafayette、Indiana、1999年)

【非特許文献27】Brittain、H.G.、「Polymorphism in Pharmaceutical Solids」、Marcel Dekker、Inc.、New York、Basel、1999年)

【非特許文献28】Bernstein(Bernstein、J.、「Polymorphism in Molecular Crystals」、Oxford University Press、2002年)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0022】

10

20

30

40

50

出願者は、今や式 A の化合物の 5 つの新規固体形態を開発し、これらの固体形態は本明細書では「フォーム 1」、「フォーム 2」、「フォーム 3」、「フォーム 4」及び「フォーム 14」と呼ばれる。新規の固体形態が持つ有利な物理化学的特性のおかげでこの固体形態は開発に適しており、特に、結晶化によるその調製は簡単で拡張性が高い。結晶性固体形態の利点は、そのほうが容易に処理可能である点である。すなわち、結晶化によるその調製は望ましくない不純物を取り除くのに一般的で容易に拡張可能な製法である。

【0023】

さらに、式 A の化合物は、驚くほど良好な薬物動態特性、特に、インビトロ浸透性及びインビトロでの代謝安定性を示すことが見出されている。

【0024】

このように、本発明の態様に従って、式 A の化合物の固体形態が提供される。本出願では、これらの固体形態は「フォーム 1」、「フォーム 2」、「フォーム 3」、「フォーム 4」及び「フォーム 14」と呼ばれる。好ましくは、式 A の化合物の固体形態はフォーム 1 である。あるいは、好ましくは、式 A の化合物の固体形態はフォーム 14 である。

【0025】

式 A の化合物の水中での遊離塩基の可溶性は比較的低く (0.29 mg/mL)、したがって、式 A の化合物の塩を調査した。

【0026】

出願者は、式 A の化合物の塩、特に、式 A の化合物の塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メシル酸塩、トシル酸塩、エジシル酸塩及びベシル酸塩の新規固体形態も開発した。新規の固体形態が持つ有利な物理化学的特性のおかげでこの固体形態は開発に適しており、特に、結晶化によるその調製は簡単で拡張性が高い。

【0027】

本発明は、本明細書では「フォーム 5」及び「フォーム 6」及び「フォーム 15」と呼ばれる式 A の化合物の塩酸塩の特定の固体形態を提供する。好ましくは、式 A の化合物の塩酸塩は「フォーム 5」である。あるいは、好ましくは、式 A の化合物の塩酸塩は「フォーム 15」である。

【0028】

本発明は、本明細書では「フォーム 7」と呼ばれる式 A の化合物の硫酸塩の特定の固体形態を提供する。

【0029】

式 A の化合物の塩に言及する場合の本明細書で使用される用語「硫酸塩」は、モノ硫酸塩とヘミ硫酸塩の両方を包含することが意図されている。一実施形態では、式 A の化合物のフォーム 7 はモノ硫酸塩である。別の実施形態では、式 A の化合物のフォーム 7 はヘミ硫酸塩である。

【0030】

本発明は、本明細書では「フォーム 8」と呼ばれる式 A の化合物のリン酸塩の特定の固体形態を提供する。

【0031】

式 A の化合物の塩に言及する場合の本明細書で使用される用語「リン酸塩」は、モノリン酸塩とヘミリン酸塩の両方を包含することが意図されている。一実施形態では、式 A の化合物のフォーム 8 はモノリン酸塩である。別の実施形態では、式 A の化合物のフォーム 8 はヘミリン酸塩である。

【0032】

本発明は、本明細書では「フォーム 9」及び「フォーム 10」と呼ばれる式 A の化合物のメシル酸塩の特定の固体形態を提供する。

【0033】

本発明は、本明細書では「フォーム 11」と呼ばれる式 A の化合物のトシル酸塩の特定の固体形態を提供する。

【0034】

本発明は、本明細書では「フォーム 1 2」と呼ばれる式 A の化合物のエジシル酸塩の特定の固体形態を提供する。

【0035】

式 A の化合物の塩に言及する場合の本明細書で使用する用語「エジシル酸」は、モノエジシル酸塩とヘミエジシル酸塩の両方を包含することが意図されている。一実施形態では、式 A の化合物のフォーム 1 2 はモノエジシル酸塩である。別の実施形態では、式 A の化合物のフォーム 1 2 はヘミエジシル酸塩である。

【0036】

本発明は、本明細書では「フォーム 1 3」と呼ばれる式 A の化合物のベシル酸塩の特定の固体形態を提供する。

10

【0037】

本発明の新規の結晶性塩が有する有利な物理化学的特性のおかげで、この結晶性塩は開発に適している。例えば、式 A の化合物の硫酸塩及びベシル酸塩は、本明細書で開示される多形スクリーニング中同定された単一固体形態により示されるように、多形については低い傾向を示す。

【0038】

本明細書に記載される用語「固体形態」は、結晶形を含む。任意選択的に、本発明の固体形態は結晶形である。

【0039】

本明細書では、X 線粉末回折ピーク ($^{\circ}2\theta$ で表される) は Cu K 線を使用して測定される。

20

【0040】

本発明は、少なくとも以下の特性 X 線粉末回折ピーク (Cu K 線、 $^{\circ}2\theta$ で表される) を、約

(1) 11.6、14.7、18.1、20.1 及び 21.4 ; 又は

(2) 7.7、11.6、14.7、18.1、19.4、20.1 及び 21.4 ; 又は

(3) 7.7、11.6、14.7、18.1、19.4、20.1、21.4、22.5 及び 23.4

に示す、式 A の化合物の固体形態 (フォーム 1) を提供する。

30

【0041】

用語「約」は、この文脈では、 $^{\circ}2\theta$ の測定値に ± 0.3 ($^{\circ}2\theta$ で表される)、好ましくは ± 0.2 ($^{\circ}2\theta$ で表される) の不確定性があることを意味する。

【0042】

本発明は、特性ピーク ($^{\circ}2\theta$ で表される) を約 7.7、11.6、12.6、12.8、14.7、18.1、19.4、20.1、21.4、22.5 及び 23.4 で含む X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物の固体形態 (フォーム 1) も提供する。

【0043】

本発明は、図 1 に示されるパターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物の固体形態 (フォーム 1) も提供する。

40

【0044】

固体形態の X 線粉末回折パターンは、本明細書では図に描かれているパターンと「実質的に」同じであると記載されうる。X 線粉末回折パターンにおけるピークは、当業者には公知である種々の要因のせいでその位置及び相対強度がわずかに移動している場合があることは認識されている。例えば、パターンのピークのピーク位置及び相対強度の移動は、使用される装置、試料調製の方法、好ましいパッキング及び配向、放射線源並びにデータ収集の方法及び長さのせいで起こりうる。しかし、当業者であれば、本明細書の図に示される X 線粉末回折パターンを未知の固体形態のパターンと比較してその固体形態の正体を確かめることができる。

【0045】

本発明は、少なくとも以下の特性 X 線粉末回折ピーク (Cu K 線、 $^{\circ}2\theta$ で表され

50

る)を、約

(1) 5.7、9.9、13.0、15.0 及び 17.2 ; 又は

(2) 5.7、9.9、13.0、15.0、16.0、17.2 及び 19.6 ; 又は

(3) 5.7、9.9、13.0、15.0、16.0、17.2、18.6、19.6
及び 22.2

に示す、式 A の化合物の固体形態 (フォーム 2) を提供する。

【0046】

本発明は、特性ピーク ($^{\circ}2\theta$ で表される) を、約 5.7、9.9、13.0、15.0、16.0、17.2、17.7、18.6、19.6 及び 22.2 で含む X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物の固体形態 (フォーム 2) も提供する。

10

【0047】

本発明は、図 3 に示されるパターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物の固体形態 (フォーム 2) も提供する。

【0048】

本発明は、少なくとも以下の特性 X 線粉末回折ピーク (Cu K 線、 $^{\circ}2\theta$ で表される) を、約

(1) 7.0、10.3、14.1、16.3 及び 18.2 ; 又は

(2) 7.0、9.5、10.3、10.8、14.1、16.3 及び 18.2 ; 又は

(3) 7.0、9.5、10.3、10.8、12.0、14.1、16.3、18.2
及び 24.1

20

に示す、式 A の化合物の固体形態 (フォーム 3) を提供する。

【0049】

本発明は、特性ピーク ($^{\circ}2\theta$ で表される) を、約 7.0、9.5、10.3、10.8、11.4、12.0、14.1、16.3、18.2、24.1 及び 25.3 で含む X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物の固体形態 (フォーム 3) も提供する。

【0050】

本発明は、図 4 に示されるパターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物の固体形態 (フォーム 3) も提供する。

【0051】

本発明は、少なくとも以下の特性 X 線粉末回折ピーク (Cu K 線、 $^{\circ}2\theta$ で表される) を、約

30

(1) 4.8、9.5、11.0、14.3 及び 15.3 ; 又は

(2) 4.8、7.8、9.5、11.0、11.7、14.3 及び 15.3 ; 又は

(3) 4.8、7.8、9.5、11.0、11.7、14.3、15.3、18.2 及び 20.2

に示す、式 A の化合物の固体形態 (フォーム 4) を提供する。

【0052】

本発明は、特性ピーク ($^{\circ}2\theta$ で表される) を、約 4.8、7.8、9.5、11.0、11.7、14.3、15.3、15.9、18.2、20.2 及び 22.2 で含む X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物の固体形態 (フォーム 4) も提供する。

40

【0053】

本発明は、図 5 に示されるパターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物の固体形態 (フォーム 4) も提供する。

【0054】

本発明は、図 6 に示されるパターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物の塩酸塩の固体形態 (フォーム 5) も提供する。

【0055】

本発明は、図 7 に示されるパターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物の塩酸塩の固体形態 (フォーム 6) も提供する。

【0056】

50

本発明は、図 8 に示されるパターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物の硫酸塩の固体形態（フォーム 7）も提供する。

【0057】

本発明は、図 9 に示されるパターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物のリン酸塩の固体形態（フォーム 8）も提供する。

【0058】

本発明は、図 10 に示されるパターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物のメシル酸塩の固体形態（フォーム 9）も提供する。

【0059】

本発明は、図 11 に示されるパターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物のメシル酸塩の固体形態（フォーム 10）も提供する。

10

【0060】

本発明は、図 12 に示されるパターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物のトシル酸塩の固体形態（フォーム 11）も提供する。

【0061】

本発明は、図 13 に示されるパターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物のエジシル酸塩の固体形態（フォーム 12）も提供する。

【0062】

本発明は、図 14 に示されるパターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物のベシル酸塩の固体形態（フォーム 13）も提供する。

20

【0063】

本発明は、少なくとも以下の特性 X 線粉末回折ピーク（Cu K 線、 $^{\circ}2\theta$ で表される）を、約

（1）9.6、13.2、15.4、18.0 及び 20.7；又は

（2）9.6、13.2、15.4、18.0、19.5、20.7 及び 23.2；又は

（3）9.6、13.2、15.4、18.0、19.5、20.7、23.2、23.3、24.2 及び 24.4

に示す、式 A の化合物の固体形態（フォーム 14）を提供する。

【0064】

本発明は、特性ピーク（ $^{\circ}2\theta$ で表される）を約 9.6、13.2、15.4、18.0、19.5、20.7、23.2、23.3、24.2、24.4、25.7 及び 26.2 で含む X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物の固体形態（フォーム 14）も提供する。

30

【0065】

本発明は、図 15 に示されるパターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物の固体形態（フォーム 14）も提供する。

【0066】

本発明は、少なくとも以下の特性 X 線粉末回折ピーク（Cu K 線、 $^{\circ}2\theta$ で表される）を、約

（1）10.0、10.7、12.4、13.9 及び 16.6；又は

（2）9.2、10.0、10.7、12.4、13.9、16.6 及び 20；又は

（3）9.2、10.0、10.7、12.4、13.9、15.8、16.6、20.0 及び 24.8

に示す、式 A の化合物の塩酸塩の固体形態（フォーム 15）を提供する。

40

【0067】

本発明は、特性ピーク（ $^{\circ}2\theta$ で表される）を約 9.2、10.0、10.7、12.4、13.9、15.8、16.6、17.4、18.4 及び 24.8 で含む X 線粉末回折パターンを有する、式 A の化合物の塩酸塩の固体形態（フォーム 15）も提供する。

【0068】

本発明は、図 18 に示されるパターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、

50

式 A の化合物の塩酸塩の固体形態（フォーム 15）も提供する。

【 0 0 6 9 】

当業者であれば X R P D パターンを測定するための技法に精通している。特に、化合物の試料の X 線粉末回折パターンは、以下の実験条件で P h i l i p s X - P e r t M P D 回折計を使用して記録しうる。

【 0 0 7 0 】

スキャンパラメータ：

【 0 0 7 1 】

【表 1】

スキャン軸:	ゴニオ
開始位置[° 2θ]:	4.0084
終了位置[° 2θ]:	39.9804
ステップサイズ[° 2θ]:	0.0170
スキャンステップ時間[秒]:	10.1600
スキャンタイプ:	連続
PSD モード:	スキャンニング
PSD 長[° 2θ]:	2.12
オフセット[° 2θ]:	0.0000
発散スリットタイプ:	自動式
照射長[mm]	10.00
試験片長[mm]:	10.00
測定温度[°C]:	25.00
陽極材料:	Cu
K-アルファ 1[Å]:	1.54060
K-アルファ 2[Å]:	1.54443
K-A2 / K-A1 比:	0.50000
発電機設定:	40 mA, 40 kV
回折計タイプ:	0000000011038600
回折計ナンバー:	0
ゴニオメータ半径[mm]:	240.00
Dist. フォーカス-発散スリット[mm]:	100.00
入射ビームモノクロメータ:	ノー
スピニング:	イエス

試料: 約 5mg の分析中の試料は、XRPD ゼロバックグラウンドの単一斜めにカットされたシリカ試料ホルダー上で穏やかに加圧した。

【0072】

本発明は、その S T A サーモグラフにおいて 148 ± 3 、好ましくは 148 ± 2 、さらに好ましくは 148 ± 1 に吸熱ピークを示す、式 A の化合物の固体形態（フォーム 1）を提供する。

【0073】

本発明は、図 2 に示されるサーモグラフと実質的に同じである S T A サーモグラフを有する、式 A の化合物の固体形態（フォーム 1）を提供する。

【0074】

本発明は、その D S C サーモグラフにおいて 158 ± 3 、好ましくは 158 ± 2 、さらに好ましくは 158 ± 1 に吸熱ピークを示す、式 A の化合物の固体形態（フォーム 14）を提供する。

10

【0075】

本発明は、図 16 に示されるサーモグラフと実質的に同じである D S C サーモグラフを有する、式 A の化合物の固体形態（フォーム 14）を提供する。

【0076】

本発明は、その D S C サーモグラフにおいて 166 ± 3 、好ましくは 166 ± 2 、さらに好ましくは 166 ± 1 に吸熱ピークを示す、式 A の化合物の塩酸塩の固体形態（フォーム 15）を提供する。

【0077】

本発明は、図 19 に示されるサーモグラフと実質的に同じである T G A / D S C サーモグラフを有する、式 A の化合物の塩酸塩の固体形態（フォーム 15）を提供する。

20

【0078】

当業者であれば S T A サーモグラフを測定するための技法に精通している。特に、化合物の試料の S T A サーモグラフは、

（a）約 5 m g の試料の目方を量ってセラミックス製るつぼに入れ；

（b）試料を P e r k i n - E l m e r S T A 600 T G A / D T A 分析器のチャンバーに環境温度で入れ；

（c）試料を 25 から 300 まで 10 / 分の速度で加熱し、 20 cm^3 / 分窒素置換を使用しつつ、試料の重量並びに D T A シグナルの変化をモニターすることにより記録しうる。

30

【0079】

当業者であれば、S T A 技法を使用して、熱重量分析（T G A）サーモグラフと示差走査熱量測定サーモグラフを、一緒にというよりもむしろ別々に測定するための技法に精通している。

【0080】

特に、化合物の試料の T G A サーモグラフは、

（a）約 5 ~ 10 m g の試料の目方を量って予め風袋の重さを量ったアルミニウム製の D S C 皿に入れ；

（b）試料を、16 ポジションオートサンプラーを備えた T A I n s t r u m e n t s Q 500 T G A のチャンバーに環境温度で入れ；

40

（c）試料上で 60 m l / 分の窒素置換を維持しつつ、試料を環境温度から 350 まで 10 / 分の速度で加熱することにより記録しうる。

【0081】

化合物の試料の D S C サーモグラフは、

（a）約 0.5 ~ 3 m g の試料の目方を量ってピンホールのあるアルミニウム製の D S C 皿に入れ；

（b）試料を、50 ポジションオートサンプラーを備えた T A I n s t r u m e n t s Q 2000 又は T A I n s t r u m e n t s D i s c o v e r y D S C のチャンバーに環境温度で入れ；

50

(c) 試料上で 50 ml / 分の窒素置換を維持しつつ、試料を 25 から 250 まで 10 / 分の速度で加熱することにより記録しうる。

【0082】

本発明は、上記の X 線粉末回折パターン及び上記の S T A サーモグラフを有する、式 A の化合物の固体形態（フォーム 1）を提供する。

【0083】

本発明は、上記の X 線粉末回折パターン及び上記の S T A サーモグラフを有する、式 A の化合物の固体形態（フォーム 14）を提供する。

【0084】

本発明は、上記の X 線粉末回折パターン及び上記の D S C サーモグラフを有する、式 A の化合物の塩酸塩の固体形態（フォーム 15）を提供する。

【0085】

本発明の固体形態は非溶媒和と溶媒和型の両方で存在することができる。用語「溶媒和させる」とは、本発明の化合物とある量の 1 種以上の薬学的に許容される溶媒、例えば、エタノールを含む分子複合体を記載するために本明細書では使用される。用語「水和物」は溶媒が水の場合に用いられる。

【0086】

本発明は、本明細書に記載される式 A の化合物の固体形態及びその塩の溶媒和化合物（例えば、水和物）を包含する。

【0087】

本発明の態様では、式 A の化合物のフォーム 1 は溶媒和化合物でも水和物でもない。

【0088】

本発明の態様では、式 A の化合物のフォーム 14 は溶媒和化合物でも水和物でもない。

【0089】

本発明の態様では、式 A の化合物の塩酸塩のフォーム 5 は溶媒和化合物でも水和物でもない。

【0090】

本発明の態様では、式 A の化合物の塩酸塩のフォーム 15 は溶媒和化合物でも水和物でもない。

【0091】

特定の化合物への言及はすべての同位体変異体も含む。

【0092】

本発明は、本発明のフォーム 1 の調製のための方法も包含しており、前記方法は溶媒又は溶媒の混合物中の式 A の化合物の溶液からの前記固体形態の結晶化を含む。溶媒又は溶媒の混合物はイソプロパノール（IPA）を含んでいてもよい。好ましくは、溶媒はイソプロパノールである。式 A の化合物を溶媒又は溶媒（例えば、イソプロパノール）の混合物に添加した後、複合型混合物（化合物プラス溶媒（複数可））は約 60 ~ 85 の温度に加熱しうる。あるいは、複合型混合物は約 70 ~ 85 の温度に加熱しうる。あるいは、複合型混合物は約 80 ~ 85 の温度に加熱しうる。あるいは、複合型混合物は約 80、81、82、83、84 又は 85 の温度に加熱しうる。あるいは、複合型混合物は約 82 の温度に加熱しうる。あるいは、複合型混合物は還流するに加熱しうる。加熱に続いて、複合型混合物は冷却しうる。あるいは、複合型混合物は約 0 ~ 40 の温度に冷却しうる。あるいは、複合型混合物は約 10 ~ 30 の温度に冷却しうる。あるいは、複合型混合物は室温に冷却しうる。あるいは、複合型混合物は約 0 に冷却しうる。

【0093】

本発明は、本発明のフォーム 5 の調製のための方法も包含しており、前記方法は溶媒又は溶媒の混合物中の式 A の化合物の塩酸塩の溶液からの前記固体形態の結晶化を含む。任意選択的に、式 A の化合物の塩酸塩の前記溶液は、塩酸を溶媒又は溶媒の混合物中の式 A の化合物の溶液又は懸濁液に添加することにより形成しうる。好ましくは、溶媒は、T H

10

20

30

40

50

F、アセトン又はアセトニトリルである。さらに好ましくは、溶媒はTHFである。結晶化は、混合物の温度サイクルにより実施しうる。温度サイクルは、混合物の温度を約30～50と環境温度の間で、任意選択的に約40と環境温度の間で、循環させることを含んでいてよい。好ましくは、温度サイクルは約18～約24時間実行される。溶媒又は溶媒の混合物は、溶媒若しくは溶媒の混合物をデカントすることにより及び/又は溶媒若しくは溶媒の混合物を不活性ガス流下で、好ましくは窒素流下で蒸発させることにより除去しうる。

【0094】

本発明は、本発明のフォーム6の調製のための方法も包含しており、前記方法は溶媒又は溶媒の混合物中の式Aの化合物の塩酸塩の溶液からの前記固体形態の結晶化を含む。任意選択的に、式Aの化合物の塩酸塩の前記溶液は、溶媒又は溶媒の混合物中の式Aの化合物の溶液又は懸濁液に、塩酸を添加することにより形成しうる。好ましくは、溶媒は酢酸エチルである。結晶化は、混合物の温度サイクルにより実施しうる。温度サイクルは、混合物の温度を約30～50と環境温度の間で、任意選択的に約40と環境温度の間で、循環させることを含んでいてよい。好ましくは、温度サイクルは約18～約24時間実行される。溶媒又は溶媒の混合物は、溶媒若しくは溶媒の混合物をデカントすることにより及び/又は溶媒若しくは溶媒の混合物を不活性ガス流下で、好ましくは窒素流下で蒸発させることにより除去しうる。

10

【0095】

本発明は、本発明のフォーム7の調製のための方法も包含しており、前記方法は溶媒又は溶媒の混合物中の式Aの化合物の硫酸塩の溶液からの前記固体形態の結晶化を含む。任意選択的に、式Aの化合物の硫酸塩の前記溶液は、溶媒又は溶媒の混合物中の式Aの化合物の溶液又は懸濁液に、硫酸を添加することにより形成しうる。好ましくは、溶媒は酢酸エチル、THF、アセトン又はアセトニトリルである。さらに好ましくは、溶媒はアセトンである。結晶化は、混合物の温度サイクルにより実施しうる。温度サイクルは、混合物の温度を約30～50と環境温度の間で、任意選択的に約40と環境温度の間で、循環させることを含んでいてよい。好ましくは、温度サイクルは約18～約24時間実行される。溶媒又は溶媒の混合物は、溶媒若しくは溶媒の混合物をデカントすることにより及び/又は溶媒若しくは溶媒の混合物を不活性ガス流下で、好ましくは窒素流下で蒸発させることにより除去しうる。

20

30

【0096】

本発明は、本発明のフォーム8の調製のための方法も包含しており、前記方法は溶媒又は溶媒の混合物中の式Aの化合物のリン酸塩の溶液からの前記固体形態の結晶化を含む。任意選択的に、式Aの化合物のリン酸塩の前記溶液は、溶媒又は溶媒の混合物中の式Aの化合物の溶液又は懸濁液に、オルトリン酸を添加することにより形成しうる。好ましくは、溶媒はアセトン又はアセトニトリルである。さらに好ましくは、溶媒はアセトンである。結晶化は、混合物の温度サイクルにより実施しうる。温度サイクルは、混合物の温度を約30～50と環境温度の間で、任意選択的に約40と環境温度の間で、循環させることを含んでいてよい。好ましくは、温度サイクルは約18～約24時間実行される。溶媒又は溶媒の混合物は、溶媒若しくは溶媒の混合物をデカントすることにより及び/又は溶媒若しくは溶媒の混合物を不活性ガス流下で、好ましくは窒素流下で蒸発させることにより除去しうる。

40

【0097】

本発明は、本発明のフォーム9の調製のための方法も包含しており、前記方法は溶媒又は溶媒の混合物中の式Aの化合物のメシル酸塩の溶液からの前記固体形態の結晶化を含む。任意選択的に、式Aの化合物のメシル酸塩の前記溶液は、溶媒又は溶媒の混合物中の式Aの化合物の溶液又は懸濁液に、メタンスルホン酸を添加することにより形成しうる。好ましくは、溶媒は酢酸エチル又はアセトンである。さらに好ましくは、溶媒は酢酸エチルである。結晶化は、混合物の温度サイクルにより実施しうる。温度サイクルは、混合物の温度を約30～50と環境温度の間で、任意選択的に約40と環境温度の間で、循環

50

させることを含んでいてよい。好ましくは、温度サイクルは約 18 ~ 約 24 時間実行される。溶媒又は溶媒の混合物は、溶媒若しくは溶媒の混合物をデカントすることにより及び / 又は溶媒若しくは溶媒の混合物を不活性ガス流下で、好ましくは窒素流下で蒸発させることにより除去しうる。

【0098】

本発明は、本発明のフォーム 10 の調製のための方法も包含しており、前記方法は溶媒又は溶媒の混合物中の式 A の化合物のメシル酸塩の溶液からの前記固体形態の結晶化を含む。任意選択的に、式 A の化合物のメシル酸塩の前記溶液は、メタンスルホン酸を溶媒又は溶媒の混合物中の式 A の化合物の溶液又は懸濁液に添加することにより形成しうる。好ましくは、溶媒は THF である。結晶化は、混合物の温度サイクルにより実施しうる。温度サイクルは、混合物の温度を約 30 ~ 50 と環境温度の間に、任意選択的に約 40 と環境温度の間に、循環させることを含んでいてよい。好ましくは、温度サイクルは約 18 ~ 約 24 時間実行される。溶媒又は溶媒の混合物は、溶媒若しくは溶媒の混合物をデカントすることにより及び / 又は溶媒若しくは溶媒の混合物を不活性ガス流下で、好ましくは窒素流下で蒸発させることにより除去しうる。

10

【0099】

本発明は、本発明のフォーム 11 の調製のための方法も包含しており、前記方法は溶媒又は溶媒の混合物中の式 A の化合物のトリル酸塩の溶液からの前記固体形態の結晶化を含む。任意選択的に、式 A の化合物のトリル酸塩の前記溶液は、溶媒又は溶媒の混合物中の式 A の化合物の溶液又は懸濁液に、p - トルエンスルホン酸を添加することにより形成しうる。好ましくは、溶媒は酢酸エチル、THF、アセトン又はアセトニトリルである。さらに好ましくは、溶媒はアセトンである。結晶化は、混合物の温度サイクルにより実施しうる。温度サイクルは、混合物の温度を約 30 ~ 50 と環境温度の間に、任意選択的に約 40 と環境温度の間に、循環させることを含んでいてよい。好ましくは、温度サイクルは約 18 ~ 約 24 時間実行される。溶媒又は溶媒の混合物は、溶媒若しくは溶媒の混合物をデカントすることにより及び / 又は溶媒若しくは溶媒の混合物を不活性ガス流下で、好ましくは窒素流下で蒸発させることにより除去しうる。

20

【0100】

本発明は、本発明のフォーム 12 の調製のための方法も包含しており、前記方法は溶媒又は溶媒の混合物中の式 A の化合物のエジシル酸塩の溶液からの前記固体形態の結晶化を含む。任意選択的に、式 A の化合物のエジシル酸塩の前記溶液は、溶媒又は溶媒の混合物中の式 A の化合物の溶液又は懸濁液に、1, 2 - エタンジスルホン酸を添加することにより形成しうる。好ましくは、溶媒は酢酸エチル、THF、アセトン又はアセトニトリルである。さらに好ましくは、溶媒はアセトニトリルである。結晶化は、混合物の温度サイクルにより実施しうる。温度サイクルは、混合物の温度を約 30 ~ 50 と環境温度の間に、任意選択的に約 40 と環境温度の間に、循環させることを含んでいてよい。好ましくは、温度サイクルは約 18 ~ 約 24 時間実行される。溶媒又は溶媒の混合物は、溶媒若しくは溶媒の混合物をデカントすることにより及び / 又は溶媒若しくは溶媒の混合物を不活性ガス流下で、好ましくは窒素流下で蒸発させることにより除去しうる。

30

【0101】

本発明は、本発明のフォーム 13 の調製のための方法も包含しており、前記方法は溶媒又は溶媒の混合物中の式 A の化合物のベシル酸塩の溶液からの前記固体形態の結晶化を含む。任意選択的に、式 A の化合物のベシル酸塩の前記溶液は、溶媒又は溶媒の混合物中の式 A の化合物の溶液又は懸濁液に、ベンゼンスルホン酸を添加することにより形成しうる。好ましくは、溶媒は酢酸エチル、THF、アセトン又はアセトニトリルである。さらに好ましくは、溶媒はアセトンである。結晶化は、混合物の温度サイクルにより実施しうる。温度サイクルは、混合物の温度を約 30 ~ 50 と環境温度の間に、任意選択的に約 40 と環境温度の間に、循環させることを含んでいてよい。好ましくは、温度サイクルは約 18 ~ 約 24 時間実行される。溶媒又は溶媒の混合物は、溶媒若しくは溶媒の混合物をデカントすることにより及び / 又は溶媒若しくは溶媒の混合物を不活性ガス流下で、好ま

40

50

しくは窒素流下で蒸発させることにより除去しうる。

【0102】

本発明は、本発明のフォーム14の調製のための方法も包含しており、前記方法は溶媒又は溶媒の混合物中の式Aの化合物の溶液からの前記固体形態の結晶化を含む。溶媒又は溶媒の混合物はアセトニトリルを含んでいてよい。好ましくは、溶媒はアセトニトリルである。式Aの化合物を溶媒又は溶媒（例えば、アセトニトリル）の混合物に添加した後、複合型混合物（化合物プラス溶媒（複数可））は約60～85の温度に加熱しうる。あるいは、複合型混合物は約70～85の温度に加熱しうる。あるいは、複合型混合物は約75～80の温度に加熱しうる。あるいは、複合型混合物は約75、76、77、78、79又は80の温度に加熱しうる。あるいは、複合型混合物は約79の温度に加熱しうる。あるいは、複合型混合物は還流するに加熱しうる。加熱に続いて、複合型混合物は、20～40分、特に約30分の期間、約45～60の温度で撹拌しつつ保持しうる。あるいは、複合型混合物は、20～40分の期間、特に約30分の期間、約50～55の温度で撹拌しつつ保持しうる。この後、複合型混合物は冷却しうる。あるいは、複合型混合物は約0～40の温度に冷却しうる。あるいは、複合型混合物は約10～30の温度に冷却しうる。あるいは、複合型混合物は室温に冷却しうる。あるいは、複合型混合物は約0に冷却しうる。本発明の固体形態、例えば、フォーム1又はフォーム14、特に、フォーム14の種は、冷却中又はその後複合型混合物に添加しうる。溶媒又は溶媒の混合物は、溶媒又は溶媒の混合物を濾過することにより若しくは溶媒又は溶媒の混合物をデカントすることにより、及び/又は溶媒若しくは溶媒の混合物を不活性ガス流下で、好ましくは窒素流下で蒸発させることにより除去しうる。

10

20

【0103】

本発明は、本発明のフォーム15の調製のための方法も包含しており、前記方法は溶媒又は溶媒の混合物中の式Aの化合物の塩酸塩の溶液からの前記固体形態の結晶化を含む。任意選択的に、式Aの化合物の塩酸塩の前記溶液は、溶媒又は溶媒の混合物中の式Aの化合物の溶液又は懸濁液に、塩酸を添加することにより形成しうる。好ましくは、溶媒はエタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、THF又はアセトニトリルである。好ましくは、溶媒はエタノール、メタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルである。さらに好ましくは、溶媒はアセトニトリルである。結晶化は、複合型混合物の温度サイクルにより実施しうる。温度サイクルは、複合型混合物の温度を約30～50と環境温度の間で、任意選択的に約40と環境温度の間で、循環させることを含んでいてよい。好ましくは、温度サイクルは約18～約24時間実行される。あるいは、結晶化は、約65で開始して複合型混合物を徐冷し、1～48時間にわたり、あるいは6～24時間にわたり、あるいは10～20時間にわたり、あるいは約16時間にわたり10で冷却することにより実施しうる。混合物は約0～40の温度に冷却しうる。あるいは、複合型混合物は約10～30の温度に冷却しうる。あるいは、複合型混合物は室温に冷却しうる。あるいは、複合型混合物は約0に冷却しうる。あるいは、複合型混合物は約10に冷却しうる。溶媒又は溶媒の混合物は、溶媒又は溶媒の混合物を濾過することにより若しくは溶媒又は溶媒の混合物をデカントすることにより、及び/又は溶媒若しくは溶媒の混合物を不活性ガス流下で、若しくは真空下で、好ましくは窒素流下で蒸発させることにより除去しうる。

30

40

【0104】

本発明の方法は、溶媒又は溶媒の混合物中の式Aの化合物の溶液又は式Aの化合物の塩の溶液が結晶化に先立って濾過される追加のステップも含みうる。

【0105】

本発明の方法は、本発明の固体形態の結晶種の添加も含みうる。

【0106】

態様では、本発明は、本発明に従った方法により製造される場合、本発明の固体形態を提供する。

【0107】

50

前述のように、本発明の固体形態は、特に、血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態の処置において、いくつかの治療適用を有する。

【0108】

したがって、本発明は、治療において使用するための、上文で定義された式Aの化合物及びその塩の固体形態を提供する。好ましい実施形態では、固体形態はフォーム1である。代わりの好ましい実施形態では、固体形態はフォーム14である。代わりの好ましい実施形態では、固体形態は、式Aの化合物の塩酸塩のフォーム5である。さらに代わりの好ましい実施形態では、固体形態は、式Aの化合物の塩酸塩のフォーム15である。

【0109】

本発明は、血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態の処置のための薬物の製造における、上文で定義された式Aの化合物及びその塩の固体形態の使用も提供する。好ましい実施形態では、固体形態はフォーム1である。代わりの好ましい実施形態では、固体形態はフォーム14である。代わりの好ましい実施形態では、固体形態は、式Aの化合物の塩酸塩のフォーム5である。さらに代わりの好ましい実施形態では、固体形態は、式Aの化合物の塩酸塩のフォーム15である。

10

【0110】

本発明は、血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態の処置方法において使用するための、上文で定義された式Aの化合物及びその塩の固体形態も提供する。好ましい実施形態では、固体形態はフォーム1である。代わりの好ましい実施形態では、固体形態はフォーム14である。代わりの好ましい実施形態では、固体形態は、式Aの化合物の塩酸塩のフォーム5である。さらに代わりの好ましい実施形態では、固体形態は、式Aの化合物の塩酸塩のフォーム15である。

20

【0111】

本発明は、血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態の処置方法も提供し、前記方法は、そのような処置を必要とする哺乳動物に、上文で定義された式Aの化合物及びその塩の固体形態の治療有効量を投与することを含む。好ましい実施形態では、固体形態はフォーム1である。代わりの好ましい実施形態では、固体形態はフォーム14である。代わりの好ましい実施形態では、固体形態は、式Aの化合物の塩酸塩のフォーム5である。さらに代わりの好ましい実施形態では、固体形態は、式Aの化合物の塩酸塩のフォーム15である。

30

【0112】

態様では、血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態は、視力障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性網膜症に伴う網膜血管透過性、糖尿病黄斑浮腫、遺伝性血管性浮腫、網膜静脈閉塞症、糖尿病、肺炎、脳出血、腎症、心筋症、神経障害、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症性ショック、低血圧症、がん、成人呼吸促迫症候群、播種性血管内凝固、心肺バイパス手術中の血管凝固及び外科術後の出血から選択される。好ましい実施形態では、血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態は、糖尿病黄斑浮腫である。別の好ましい実施形態では、血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態は、遺伝性血管性浮腫である。

40

【0113】

あるいは、血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態は、糖尿病性網膜症に伴う網膜血管透過性、糖尿病黄斑浮腫及び遺伝性血管性浮腫から選択してもよい。あるいは、血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態は、糖尿病性網膜症に伴う網膜血管透過性又は糖尿病黄斑浮腫でもよい。式Aの化合物及びその塩の固体形態は、患者の眼球領域中への注射に適した形態で、特に、硝子体内注射に適した形態で投与しうる。

【0114】

本発明の文脈では、「処置」への本明細書での言及は、それとは反対の特定の指示がなければ、治療、緩和及び予防処置への言及を含む。用語「治療 (therapy)」、「治療的 (therapeutic)」及び「治療的に (therapeutically)」は同じように解釈すべきである。

50

【0115】

本発明の固体形態は、単独で又は1種以上の他の薬物と組み合わせて投与してもよい。一般的に、本発明の固体形態は、1種以上の薬学的に許容される賦形剤を伴った製剤として投与される。用語「賦形剤」は、製剤に機能的（すなわち、薬物放出速度制御）及び/又は非機能的（すなわち、加工助剤又は希釈剤）特性を分け与える本発明の化合物（複数可）以外の任意の成分を記載するのに本明細書では使用される。賦形剤の選択は、特定の投与様式、可溶性及び安定性に対する賦形剤の効果並びに剤形の性質などの要因に大いに依存する。

【0116】

別の態様では、本発明の化合物は、網膜のレーザー処置と組み合わせて投与してもよい。レーザー療法と糖尿病黄斑浮腫の処置のためのVEGFの阻害剤の硝子体内注射の組合せは公知である（Elman M、Aiello L、Beck Rら、「Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema」Ophthalmology、2010年4月27日）。

10

【0117】

本発明の固体形態の送達に適した医薬組成物及びその調製方法は、当業者にはすぐに明らかになる。そのような組成物及びその調製のための方法は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第19版（Mack Publishing Company、1995年）に見出さる。

20

【0118】

ヒト患者への投与では、本発明の固体形態の全一日量は典型的には、当然のことながら投与様式に応じて、0.1mg～10,000mgの範囲、又は1mg～5000mgの間、又は10mg～1000mgの間である。硝子体内注射により投与される場合、眼あたり0.0001mg（0.1μg）～0.2mg（200μg）の間、又は眼あたり0.0005mg（0.5μg）～0.05mg（50μg）の間のもっと低い用量が想定されている。

【0119】

全一日量は、単一用量又は分割用量で投与してもよく、医師の判断で、本明細書に与えられる典型的な範囲から外れてもよい。これらの投与量は、約60kg～70kgの体重を有する平均ヒト対象に基づいている。医師は、幼児及び高齢者などのこの範囲から外れた体重の対象についての用量を容易に決定することができる。

30

【0120】

したがって、本発明は、上文で定義される式Aの化合物の固体形態、並びに薬学的に許容される担体、希釈剤及び/又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。好ましい実施形態では、固体形態はフォーム1である。代替りの好ましい実施形態では、固体形態はフォーム14である。代替りの好ましい実施形態では、固体形態は、式Aの化合物の塩酸塩のフォーム5である。さらに代替りの好ましい実施形態では、固体形態は、式Aの化合物の塩酸塩のフォーム15である。上文で定義される式Aの化合物の固体形態への言及は、上文に記載された遊離塩基とその塩の両方を含むことは認識される。

40

【0121】

医薬組成物は、例えば、点眼薬、クリーム、溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカン（HFA）エアロゾル及び乾燥粉末製剤の形態で局所的に（例えば、眼に、皮膚に又は肺及び/若しくは気道に）；又は、例えば、錠剤、カプセル、シロップ、粉末若しくは顆粒の形態で経口投与により全身的に；又は溶液若しくは懸濁液の形態で非経口投与により；又は皮下投与により；又は坐薬の形態で直腸内投与により；又は経皮的に投与してもよい。さらなる実施形態では、医薬組成物は懸濁液、錠剤、カプセル、粉末、顆粒又は坐薬の形態である。

【0122】

50

本発明の実施形態では、活性成分は経口的に投与される。経口投与は、化合物が消化管に入るように嚥下、及び／又は化合物が口から直接血流に入るよう、頬側、舌又は舌下投与を含んでよい。

【0123】

経口投与に適した製剤は、固体プラグ、固体マイクロ微粒子、錠剤などの半固体及び液体（複数相又は分散系を含む）；マルチ若しくはナノ粒子、液体、乳濁液若しくは粉末を含有する軟若しくは硬カプセル剤；トローチ（液体充填を含む）；チューズ；ゲル；急速分散剤形；フィルム；胚珠；スプレー；及び頬側／粘着付着性パッチを含む。

【0124】

液体（複数相又は分散系を含む）製剤は、乳濁液、懸濁液、溶液、シロップ及びエリキシルを含む。そのような製剤は、軟又は硬カプセル剤中の充填剤として提示してもよい。液体製剤は、例えば、サシェからの固体の復元により調製してもよい。

10

【0125】

本発明の固体形態は、Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001年、11(6)、981～986頁に記載される剤形などの速溶性、速崩壊性剤形でも使用しうる。

【0126】

錠剤の製剤は、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980年)において考察されている。

20

【0127】

本発明は、この時点で、以下の非限定的実施例により例示される。実施例では、以下の図が提示される。

【図面の簡単な説明】

【0128】

【図1】式Aの化合物のフォーム1のX線粉末回折パターン（実施例1）

【図2】式Aの化合物のフォーム1のSTA（実施例1）

【図3】式Aの化合物のフォーム2のX線粉末回折パターン（実施例2）

【図4】式Aの化合物のフォーム3のX線粉末回折パターン（実施例3）

【図5】式Aの化合物のフォーム4のX線粉末回折パターン（実施例4）

30

【図6】式Aの化合物の塩酸塩のフォーム5のX線粉末回折パターン（実施例5）

【図7】式Aの化合物の塩酸塩のフォーム6のX線粉末回折パターン（実施例6）

【図8】式Aの化合物の硫酸塩のフォーム7のX線粉末回折パターン（実施例7）

【図9】式Aの化合物のリン酸塩のフォーム8のX線粉末回折パターン（実施例8）

【図10】式Aの化合物のメシル酸塩のフォーム9のX線粉末回折パターン（実施例9）

【図11】式Aの化合物のメシル酸塩のフォーム10のX線粉末回折パターン（実施例10）

【図12】式Aの化合物のトシル酸塩のフォーム11のX線粉末回折パターン（実施例11）

【図13】式Aの化合物のエジシル酸塩のフォーム12のX線粉末回折パターン（実施例12）

40

【図14】式Aの化合物のベシル酸塩のフォーム13のX線粉末回折パターン（実施例13）

【図15】式Aの化合物のフォーム14のX線粉末回折パターン（実施例14）

【図16】式Aの化合物のフォーム14のDSC（実施例14）

【図17】式Aの化合物のフォーム14のX線粉末回折パターン（実施例14A）

【図18】式Aの化合物の塩酸塩のフォーム15のX線粉末回折パターン（実施例15）

【図19】式Aの化合物の塩酸塩のフォーム15のTGA/DSC（実施例15）

【図20】式Aの化合物の塩酸塩のフォーム15のX線粉末回折パターン（実施例15A）

50

【実施例】

【0129】

< 全般的実験詳細 >

以下の実施例では、以下の略語及び定義が使用される。

【0130】

【表2】

Aq	水溶液	
DCM	ジクロロメタン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	10
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DSC	示差走査熱量測定	
EtOAc	酢酸エチル	
HATU	2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)	
Hrs	時間	20
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
IPA	2-プロパノール/プロパン-2-オール/イソプロパノール	
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析	
Me	メチル	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	30
Min	分	
MS	質量スペクトル	
NMR	核磁気共鳴スペクトル-NMR スペクトルは、別段指示されていなければ、400MHz の周波数で記録された。	
Pet. エーテル	60～80℃で沸騰する石油エーテル画分	
Ph	フェニル	
STA	同時熱分析	40
SWFI	滅菌注射用蒸留水	
rt	室温	
THF	テトラヒドロフラン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
XRPD	X線粉末回折	

【0131】

すべての反応は、他に明示されなければ、窒素雰囲気下で実行した。

【0132】

^1H NMRスペクトルは、Bruker (400 MHz) 上で又はJEOL (400 MHz) 分光計上で重水素溶媒を基準として室温で記録した。

【0133】

分子イオンは、13分かけて、直線勾配10%~90% 0.1% HCO_2H / MeCNから0.1% HCO_2H / H_2O へ、流速1.5 mL / 分でChromolith Speedrod RP-18eカラム50×4.6 mmを使用して、又は4分かけて、Agilent、X-Select、酸性、5~95% MeCN / 水を使用して実行するLCMSを使用して得た。データは、ThermoFinnigan Surveyor LCシステムと併せてエレクトロスプレーイオン化付きのThermoFinnigan Surveyor MSQ質量分析計を使用して収集した。

10

【0134】

あるいは、分子イオンは、Agilent Poroshell 120 EC-C18 (2.7 μm 、3.0×50 mm) カラム、水中0.1% v/v ギ酸 [溶離液A] ; MeCN [溶離液B] ; 流速0.8 mL / 分及び試料間の1.5分の平衡化時間、下に示す勾配を使用して実行されるLCMSを使用して得た。質量検出はAPI 2000質量分析計 (エレクトロスプレー) を用いて与えられた。

【0135】

勾配：

20

【0136】

【表3】

時間(分)	溶離液A (%)	溶離液B (%)
0.00	95	5
0.20	95	5
2.00	5	95
3.00	5	95
3.25	95	5
3.50	95	5

30

【0137】

生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製する場合、「シリカ」とは、クロマトグラフィー用のシリカゲル、0.035~0.070 mm (220~440メッシュ) (例えば、Merckシリカゲル60) のことであり、10 p.s.i. までの窒素の加圧によりカラム溶出を加速させた。逆相分取HPLC精製は、Waters 2996フォトダイオードアレイ検出器を使用して典型的には20 mL / 分の流速でWaters 2525二元勾配ポンプシステムを使用して実行した。

40

【0138】

すべての溶媒及び市販の試薬は受け取ったままのものを使用した。

【0139】

化学名は、MDL Information SystemsからISIS Drawパッケージの一部として提供されたAutonomソフトウェア又はMarvinSketchの構成成分として若しくはIDBS E-WorkBookの構成成分として提供されたChemaxonソフトウェアなどの自動化ソフトウェアを使用して作成した。

【0140】

述べられた場合、X線粉末回折パターンはPhilips X-Pert MPD回折計で収集し、以下の実験条件 (方法A) を使用して分析した：

50

【 0 1 4 1 】

スキャンパラメータ：

【 0 1 4 2 】

【 表 4 】

スキャン軸：	ゴニオ
開始位置[° 2θ]：	4.0084
終了位置[° 2θ]：	39.9804
ステップサイズ[° 2θ]：	0.0170
スキャンステップ時間[秒]：	10.1600
スキャンタイプ：	連続
PSD モード：	スキャンニング
PSD 長[° 2θ]：	2.12
オフセット[° 2θ]：	0.0000
発散スリットタイプ：	自動式
照射長[mm]	10.00
試験片長[mm]：	10.00
測定温度[°C]：	25.00
陽極材料：	Cu
K-アルファ 1 [Å]：	1.54060
K-アルファ 2 [Å]：	1.54443
K-A2 / K-A1 比：	0.50000
発電機設定：	40 mA, 40 kV
回折計タイプ：	0000000011038600
回折計ナンバー：	0
ゴニオメータ半径[mm]：	240.00
Dist. フォーカス-発散スリット[mm]：	100.00
入射ビームモノクロメータ：	ノー
スピニング：	イエス

10

20

30

40

【 0 1 4 3 】

約 5 m g の分析中用の試料を、X R P D ゼロバックグラウンドの単一斜めにカットされたシリカ試料ホルダー上で穏やかに加圧した。次に、試料は分析のために回折計に取り付けた。

【 0 1 4 4 】

同時熱分析 (S T A) データは以下の方法を使用して収集した。お約 5 m g の試料の目方を正確に量ってセラミックス製るつぼに入れ、試料を P e r k i n - E l m e r S T A 6 0 0 T G A / D T A 分析器のチャンバーに環境温度で置いた。次に、試料を典型

50

的には25 から300 まで10 /分の速度で加熱し、その間重量並びにDTAシグナルの変化をモニターした。使用したパージガスは窒素で、流速は20 cm³ /分であった。

【0145】

指定された場合、X線粉末回折パターンは以下の方法（方法B）を使用して収集した：方法Bに従って、X線粉末回折研究は、Bragg - Brentano configuration、equipment #2353においてBruker AXS D2 PHASER (D2 - 205355)を使用して実施した。30 kV、10 mAの銅陽極、ビームストップ付きの試料台標準回転（5 /分）、及びk フィルター（0.59 % Ni）による単色化を使用した。使用したスリットは、固定発散スリット1.0 mm (= 0.61°)、一次軸ソーラースリット2.5°及び二次軸ソーラースリット2.5°である。検出器は、受光スリット5°検出器開口部付きの線形検出器LYNX EYEである。標準試料ホルダー（（510）シリコンウェハ中0.1 mmキャビティ）はバックグラウンドシグナルへの寄与は最小限である。測定条件は、スキャンレンジ5 ~ 45°2θ、試料回転5 rpm、0.5 s / step、0.010° / step、3.0 mm検出器スリット；及びすべての測定条件は、インストルメント制御ファイルにおいてログを取った。データ収集のために使用したソフトウェアは、Diffrac. Commander v4.0であった。データ解析はDiffrac. Eva V4.1評価ソフトウェアを使用して実施した。パターンにはバックグラウンド補正もスムージングも適用しなかった。

10

20

【0146】

指定された場合、X線粉末回折パターンは以下の方法（方法C）を使用して収集した：方法Cに従って、XRPDディフラクトグラムは、Cu K 放射（40 kV、40 mA）及びGeモノクロメータを備えたθ-2θゴニオメータを使用してBruker D8回折計上で収集した。入射ビームは2.0 mmの発散スリット、続いて0.2 mmの散乱防止スリット及びナイフエッジを通過する。回折ビームは、2.5°ソーラースリット付きの8.0 mmの受光スリット、続いてLynx eye検出器を通過する。データ収集及び解析のために使用されるソフトウェアはそれぞれDiffrac Plus XRD Commander及びDiffrac Plus EVAであった。試料は、粉末を受け取ったままのものを使用して平板標本として環境条件下で流した。試料は、平面上で穏やかにプレスすることにより、研磨加工したゼロバックグラウンド（510）シリコンウェハ上で調製する又は切削空洞に詰め込んだ。試料はそれ自体の面で回転させた。標準データ収集法の詳細は；

30

- 角度レンジ：2 ~ 42°2θ
- ステップサイズ：0.05°2θ
- 収集時間：0.5 s / step（全収集時間：6.40分）

である。

【0147】

指定された場合、X線粉末回折パターンは以下の方法（方法D）を使用して収集した：方法Dに従って、XRPDディフラクトグラムは、透過ジオメトリーにおいてCu K 放射（45 kV、40 mA）を使用してPANalytical Empyrean回折計上で収集した。0.5°スリット、4 mmマスク及び集束鏡付きの0.04 radソーラースリットを入射ビームに使用した。回折ビーム上に置かれたPIXcel 3D検出器は、受光スリット及び0.04 radソーラースリットが装備されていた。データ収集のために使用されるソフトウェアは、X'Pert Operator Interfaceを使用するX'Pert Data Collectorであった。データは、Diffrac Plus EVA又はHighScore Plusを使用して解析し提示した。

40

【0148】

試料は、金属96ウェルプレートにおいて透過モードで調製し分析した。X線透明膜は金属シート間で使用し、粉末（約1 ~ 2 mg）は受け取ったままのものを使用した。スキ

50

ャンモードはゴニオスキャン軸を使用した。

【0149】

標準スクリーニングデータ収集法の詳細は：

- 角度レンジ：2.5 ~ 32.0 ° 2
- ステップサイズ：0.0130 ° 2
- 収集時間：12.75 s / step (全収集時間：2.07分)

である。

【0150】

熱重量分析 (TGA) データは以下の方法を使用して収集した：お約 5 ~ 10 mg の試料の目方を正確に量って予め風袋の重さを量ったアルミニウム製 DSC パンに入れ、試料を、16 ポジションオートサンプラーを装備した TA Instruments Q500 TGA のチャンバー中に環境温度で置いた。次に、試料を環境温度から 350 °C まで 10 °C / 分の速度で加熱し、その間重量の変化をモニターした。窒素はパージガスとして、流速 60 ml / 分で使用した。装置制御ソフトウェアは Advantage for Q Series 及び Thermal Advantage であり、データは Universal Analysis を使用して解析した。

10

【0151】

示差走査熱量測定 (DSC) データは、以下の方法を使用して収集した：お約 0.5 ~ 3 mg の試料の目方を正確に量ってピンホール付きアルミニウム製 DSC パンに入れ、試料を、50 ポジションオートサンプラーを装備した TA Instruments Discovery DSC のチャンバー中に環境温度で置いた。次に、試料を 25 °C から 250 °C まで 10 °C / 分の速度で加熱した。使用したパージガスは、試料全体で 50 ml / 分の流速の窒素であった。

20

【0152】

装置制御ソフトウェアは TRIOS であり、データは Universal Analysis を使用して解析した。

【0153】

指定された場合、示差走査熱量測定 (DSC) データは、Mettler Toledo DSC1 STARe System を使用して収集した (方法 D)。典型的には、5 ~ 10 mg の試料を予め目方を量った AI りつぽに入れ、20 °C で 5 分間保持し、その後試料は 10 °C / 分で 20 °C から 350 °C に加熱し、350 °C で 1 分間保持した。40 ml / 分の窒素パージを試料全体で維持した。データ収集及び評価に使用したソフトウェアは STARe Software v15.0 であった。

30

【0154】

< 合成例 >

【0155】

実施例 1 - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミドのフォーム 1

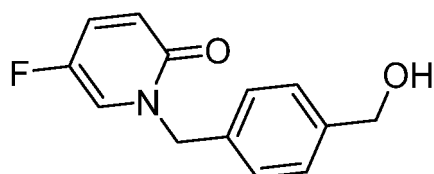
【0156】

< 5 - フルオロ - 1 - (4 - ヒドロキシメチル - ベンジル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン >

40

【0157】

【化 2】



50

【0158】

アセトン(150 mL)中4-(クロロメチル)ベンジルアルコール(4.50 g、28.7 mmol)に、5-フルオロ-2-ヒドロキシピリジン(3.57 g、31.6 mmol)及び K_2CO_3 (11.9 g、24.2 mmol)を添加し、反応混合物は50で36時間撹拌した。反応混合物を冷却し、溶媒は真空中で取り除いた。残留物は $CHCl_3$ (150 mL)に吸収させ、水(30 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過して蒸発させた。水層は20% IPA-クロロホルム(3×50 mL)で抽出した。有機層はすべて合わせた。残留物はシリカ上に吸着させ、MeOH-DCMで溶出させた自動化フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物として同定される白色固体(5.65 g、24.2 mmol、84%)を得た。

10

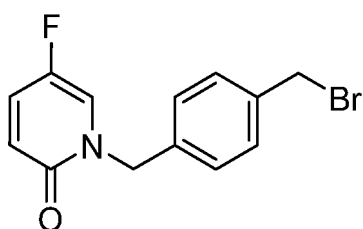
$[M+H]^+ = 234.2$

【0159】

<1-(4-ブロモメチル-ベンジル)-5-フルオロ-1H-ピリジン-2-オン>

【0160】

【化3】



20

【0161】

DCM(100 mL)中5-フルオロ-1-(4-ヒドロキシメチル-ベンジル)-1H-ピリジン-2-オン(1.65 g、7.1 mmol)に三臭化リン(665 mL、7.1 mmol)を添加し、反応は室温で2時間撹拌させた。反応混合物は $CHCl_3$ (100 mL)で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ (aq)(50 mL)、水(10 mL)及び塩水(10 mL)で洗浄した。有機層は乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過して蒸発させて標記化合物として同定される無色ガムを得、これはさらに精製することなく使用した(1.85 g、6.3 mmol、88%)。

30

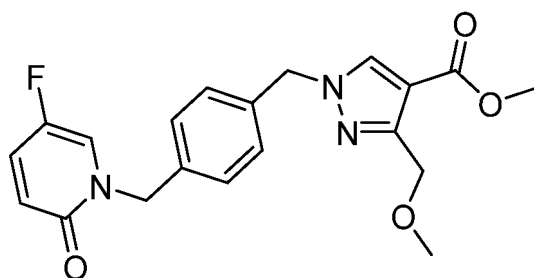
$[M+Na]^+ = 318.2$

【0162】

<1-[4-(5-フルオロ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-3-メトキシメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル>

【0163】

【化4】



40

【0164】

DMF(2 mL)中3-メトキシメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル(259 mg、1.5 mmol)に、1-(4-ブロモメチル-ベンジル)-5-フルオロ-1H-ピリジン-2-オン(450 mg、1.5 mmol)及び K_2CO_3 (420 mg、3.04 mmol)を添加した。反応混合物は室温で18時間撹拌させた。反応混合物は濃縮し、次にEtOAc(60 mL)と水(20 mL)の間で分割し、水(

50

3 × 10 mL) と塩水 (10 mL) で順次洗浄した。有機層は乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して蒸発させた。EtOAc / アセトニトリル - メタノールで溶出させた自動化フラッシュクロマトグラフィーにより粗残留物を精製し、EtOAc / アセトニトリル - メタノールで溶出させ、2つの位置異性体を得た。位置異性体は¹H N O E S Yにより同定し、標記化合物はわずかに灰色がかった白色固体として単離した (327 mg、0.85 mmol、55%)。

[M + H]⁺ = 385.8

¹H NMR (CDCl₃) 3.49 (3H, s),

3.81 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J = 10.4, 5.4 Hz), 7.16 (1H, t, J = 3.5 Hz), 7.25-7.26 (2H, m), 7.29-7.33 (3H, m), 7.81 (1H, s)

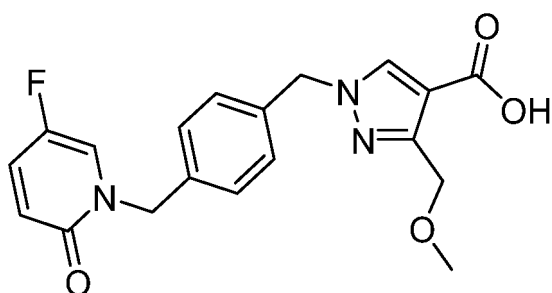
10

【0165】

< 1 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ベンジル] - 3 - メトキシメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 >

【0166】

【化5】



20

【0167】

エタノール (50 mL) 中 1 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ベンジル] - 3 - メトキシメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (327 mg、0.85 mmol) に NaOH (339 mg、8.5 mmol) を添加し、激しい還流で24時間加熱した。反応混合物は冷却し、濃縮した。粗残留物は水 (5 mL) で希釈し、DCM (7 mL) で洗浄した。水層を取り出し、2 M の HCl で pH 2 に調整し、次に90%のCH₃Cl / 10%のIPA (6 × 15 mL) で抽出した。有機層は乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して濃縮し、淡黄色の固体を得て、これはさらに精製することなく使用した。

30

【0168】

< 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリル >

大型マイクロ波バイアルにおいて、シアノ銅 (1.304 g、14.6 mmol) を DMF (5 mL) 中 2 - プロモ - 3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン (1 g、4.9 mmol) の溶液に添加した。反応バイアルは密封し、100 °C まで16時間加熱した。反応混合物は水 (20 mL) 及び EtOAc (20 mL) で希釈した。濃い懸濁液は超音波処理した。沈澱した固体を粉碎するには水 (40 mL) 及び EtOAc (2 × 50 mL) を追加し、超音波処理する必要があった。複合層はCeliteのプラグを通して濾過し、有機層を単離し、塩水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して減圧下で溶媒を取り除き、3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリルとして同定される薄緑色の固体 (100 mg、0.58 mmol、12% 収率) を得た。

40

【0169】

< (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバミン酸 t - ブチルエステル >

3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (100 mg、0.58 mmol) を無水 MeOH (10 mL、247 mmol) に溶解させ、塩化ニッケル6水

50

和物 (1 4 m g 、 0 . 0 5 8 m m o l) 、続いてジ - t - ブチルジカーボネート (2 5 5 m g 、 1 . 1 6 m m o l) を添加した。得られた薄緑色溶液を氷塩浴槽で - 5 に冷却し、次に、水素化ホウ素ナトリウム (1 5 3 m g 、 4 . 1 m m o l) を、反応温度を約 0 に維持しつつ少量ずつ添加した。濃褐色溶液を 0 で撹拌させておき、室温までゆっくり温めさせ、次に室温で 3 時間撹拌させておいた。反応混合物は 4 0 で蒸発乾燥させて黒色の残留物を得、これを D C M (1 0 m l) で希釈して、炭酸水素ナトリウム (a q) (1 0 m l) で洗浄した。乳濁液が形成され、したがって有機物は相分離カートリッジにより分離され、濃縮された。粗液体は E t O A c / イソヘキサンで溶出させたクロマトグラフィにより精製され、透明な黄色油として (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバミン酸 t - ブチルエステル (1 0 8 m g 、 6 2 % 収率) を得た。

10

[M H] ⁺ = 2 5 7

【 0 1 7 0 】

< (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - メチルアミンジヒドロクロリド塩 >

(3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバミン酸 t - ブチルエステル (1 0 8 m g 、 0 . 3 6 m m o l) をイソプロピルアルコール (1 m l) に吸収させ、次に、H C l (イソプロピルアルコール中 6 N) (1 m l 、 0 . 5 8 m m o l) を室温で添加し、4 0 で 2 時間撹拌させておいた。反応混合物は減圧下で濃縮し、次に、ジエチルエーテルで粉碎し超音波処理して、(3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - メチルアミンジヒドロクロリド塩として同定される黄色味がかった固体 (7 5 m g 、 5 5 % 収率) を得た。

20

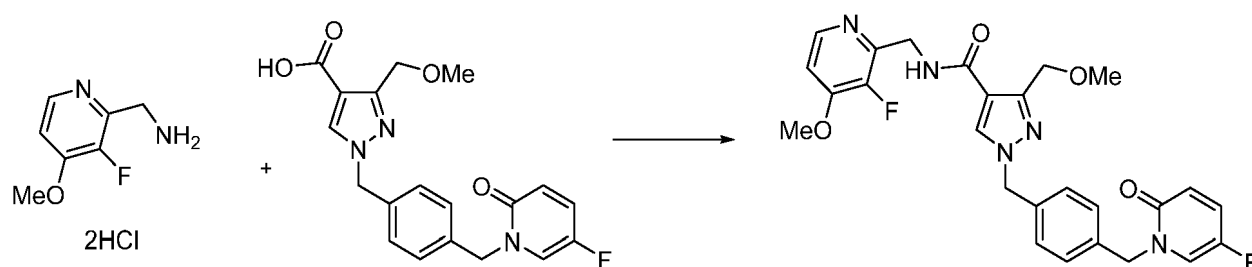
[M H] ⁺ = 1 5 7

【 0 1 7 1 】

< 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミドのフォーム 1 >

【 0 1 7 2 】

【 化 6 】



30

【 0 1 7 3 】

1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (8 . 4 5 g 、 5 2 . 1 m m o l) を、D M F (1 1 2 m l) 中 1 - (4 - ((5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル) ベンジル) - 3 - (メトキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (1 9 . 4 g 、 5 2 . 1 m m o l) の溶液に添加し、反応混合物は 2 時間で 5 0 に加熱した。その時間の後、(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メタンアミンジヒドロクロリド (1 2 . 0 g 、 5 2 . 1 m m o l) を反応混合物に添加し、5 0 での加熱を一晩続けた。反応混合物を室温に冷却し、次に、激しく撹拌しながら水 (1 L) に滴下した。添加が完了後、撹拌は 1 時間続けた。生成物は濾過により収集し、水 (2 5 0 m l) で洗浄した。湿潤物質を D C M に溶解させ、水を分離した。有機層は N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、C e l i t e を通して濾過した。溶媒は真空中で取り除いて、2 1 . 9 g を得た。

40

【 0 1 7 4 】

50

残留物は還流でIPA (170 mL) から再結晶させ、濾過する前に室温に冷却し、次に、2回DCMに吸収させ、炭酸水素ナトリウム (aq) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。残留物は還流でIPA (160 mL) から再結晶させ、濾過する前に室温に冷却した。冷t-ブチルメチルエーテルでの粉碎及び乾燥により、1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミドのフォーム1 (17 g) が得られた。
 ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3.17 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.42 (2H s), 4.44 (2H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 4.92 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.35 (1H, dd, $J = 10.0, 5.5\text{Hz}$), 7.09 (1H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.46-7.51 (1H, m), 7.92 (1H, t, $J = 0.9\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.17 (1H, s), 8.34 (1H, t, $J = 5.3\text{Hz}$) ppm.

10

【0175】

フォーム1のXRPDディフラクトグラム (方法A) は図1に示されている。

【0176】

ピーク位置表：

【0177】

【表 5】

番号	位置 [°2θ]	高さ [cts]	相対強度 [%]
1	7.7	290.2	12.1
2	8.3	91.1	3.8
3	10.7	34.0	1.4
4	11.6	385.3	16.1
5	12.6	247.8	10.3
6	12.8	139.4	5.8
7	13.7	39.4	1.6
8	14.1	48.2	2.0
9	14.7	1090.1	45.4
10	15.2	200.8	8.4
11	15.5	112.2	4.7
12	16.4	54.7	2.3
13	17.1	193.3	8.1
14	17.6	409.3	17.1
15	17.9	1246.2	52.0
16	18.1	1785.6	74.4
17	19.4	1386.7	57.8
18	20.1	2398.9	100.0
19	20.8	583.3	24.3
20	21.4	1207.4	50.3
21	22.1	567.3	23.7
22	22.5	1106.6	46.1
23	23.4	925.6	38.6
24	23.9	567.5	23.7
25	24.2	362.1	15.1
26	24.5	375.2	15.6
27	25.3	563.5	23.5
28	26.0	404.1	16.9
29	26.8	448.1	18.7
30	27.2	229.3	9.6
31	28.3	183.9	7.7
32	29.2	413.8	17.3
33	29.6	441.4	18.4
34	30.2	159.3	6.6
35	31.3	250.7	10.5
36	32.2	198.3	8.3
37	33.6	175.8	7.3
38	34.7	169.1	7.1
39	37.0	83.7	3.5
40	38.1	77.8	3.2
41	38.6	48.5	2.0

10

20

30

40

【0178】

< 同時熱分析 (S T A) >

フォーム 1 についての S T A データは図 2 に示されている。

【0179】

実施例 2 - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキシピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル]

50

ル] - 3 - (メトキシメチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミドのフォーム 2

1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミドを 1 対 1 の MeOH / 水に加熱しながら溶解し、200 mg / mL 溶液を得た。溶媒を窒素下で蒸発させておき、1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミドのフォーム 2 を得た。

【0180】

フォーム 2 の XRPD ディフラクトグラム (方法 A) は図 3 に示されている。

10

【0181】

ピーク位置表：

【0182】

【表 6】

番号	位置 [°2θ]	高さ [cts]	相対強度 [%]
1	5.7	200.7	54.3
2	7.5	29.5	8.0
3	9.9	134.5	36.4
4	13.0	369.8	100.0
5	15.0	205.4	55.5
6	16.0	75.7	20.5
7	17.2	103.0	27.9
8	17.7	42.2	11.4
9	18.6	54.8	14.8
10	19.6	57.8	15.6
11	22.2	203.4	55.0
12	23.1	140.3	37.9
13	25.0	32.0	8.7
14	25.7	72.2	19.5
15	28.8	49.6	13.4

20

30

【0183】

実施例 3 - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミドのフォーム 3

1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミド (10 mg) を EtOH (50 μL) に添加し、混合物は固体が溶解してしまうまで加熱した。次に、温かい溶液は、液体窒素中に突入することにより急速冷却した、次に、溶媒は窒素流下で蒸発させ、1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミドのフォーム 3 を得た。

40

【0184】

フォーム 3 の XRPD ディフラクトグラム (方法 A) は図 4 に示されている。

【0185】

ピーク位置表：

【0186】

【表 7】

番号	位置 [°2θ]	高さ [cts]	相対強度 [%]
1	4.7	18.7	2.2
2	5.3	16.8	2.0
3	7.0	848.9	100.0
4	9.5	147.1	17.3
5	10.3	166.1	19.6
6	10.8	108.6	12.8
7	11.4	68.6	8.1
8	12.0	68.0	8.0
9	13.0	18.4	2.2
10	14.1	246.1	29.0
11	15.0	70.5	8.3
12	16.0	65.6	7.7
13	16.3	170.5	20.1
14	17.2	71.3	8.4
15	17.8	100.7	11.9
16	18.2	260.7	30.7
17	18.6	71.3	8.4
18	19.8	64.9	7.6
19	20.2	103.0	12.1
20	20.9	53.3	6.3
21	21.5	85.4	10.1
22	22.4	96.6	11.4
23	23.4	167.3	19.7
24	24.1	344.1	40.5
25	24.4	235.3	27.7
26	25.3	379.9	44.8
27	25.6	182.6	21.5
28	26.2	141.3	16.6
29	26.7	92.0	10.8
30	28.0	71.8	8.5
31	29.9	41.2	4.9
32	33.1	17.9	2.1
33	35.8	13.7	1.6

10

20

30

【0187】

実施例 4 - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミドのフォーム 4

40

90 対 10 の IPA / 水 (50 μ L) 中 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミドのスラリー (10 mg) を調製した。スラリーは、プラットフォーム上で振盪することにより 2 日間の温度サイクルにより成熟させ、気温は 4 時間で 40 °C まで上げ、次に、加熱器 / インキュベーターへの電力を 4 時間切り、次に、温度サイクルをこのようにして 2 日まで繰り返した。

【0188】

次に、溶媒を、窒素流下、環境温度で蒸発させ、1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 -

50

オキシピリジン - 1 - イル)メチル]フェニル}メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 -
メトキシピリジン - 2 - イル)メチル] - 3 - (メトキシメチル)ピラゾール - 4 - カル
ボキサミドのフォーム 4 を得た。

【0189】

フォーム 4 の X R P D ディフラクトグラム (方法 A) は図 5 に示されている。

【0190】

ピーク位置表：

【0191】

【表 8】

番号	位置 [°2θ]	高さ [cts]	相対強度 [%]
1	4.8	3604.2	100.0
2	7.8	193.9	5.4
3	9.5	404.2	11.2
4	10.3	66.7	1.9
5	11.0	1004.9	27.9
6	11.7	214.9	6.0
7	12.7	118.00	3.3
8	12.9	33.6	0.9
9	14.3	721.1	20.0
10	14.8	230.6	6.4
11	15.3	441.1	12.2
12	15.6	91.3	2.5
13	15.9	248.9	6.9
14	17.1	76.6	2.1
15	17.7	61.6	1.7
16	18.0	133.2	3.7
17	18.2	271.7	7.5
18	18.8	123.2	3.4
19	19.1	93.0	2.6
20	19.5	274.4	7.6
21	19.9	242.7	6.7
22	20.2	423.6	11.8
23	20.7	98.9	2.7
24	21.5	266.1	7.4
25	22.0	160.8	4.5
26	22.2	367.3	10.2
27	22.6	190.6	5.3
28	23.2	146.2	4.1
29	23.5	138.14	3.8
30	24.0	352.2	9.8
31	24.6	128.63	3.6
32	25.4	202.1	5.6
33	26.1	95.8	2.7
34	26.3	50.5	1.4
35	26.8	229.8	6.4
36	27.2	64.2	1.8
37	27.8	49.4	1.4
38	28.4	95.2	2.6
39	29.2	151.5	4.2
40	29.8	68.0	1.9
41	31.1	53.1	1.5
42	31.4	57.8	1.6
43	32.4	36.9	1.0

10

20

30

40

44	33.0	36.4	1.0
45	33.8	35.1	1.0
46	35.6	27.5	0.8
47	37.1	16.9	0.5
48	37.7	23.4	0.7
49	38.2	20.8	0.6
50	39.2	25.8	0.7

【0192】

実施例 5 - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩のフォーム 5

THF (150 μ L) 中 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド (15 mg) に、5 M の塩酸の 1 . 1 当量を添加した。混合物は手でよく振盪し、混合物は環境温度と 40 の間で 18 ~ 24 時間温度サイクルにかけた。上澄みはデカントし、固体は窒素下の蒸発により乾燥させ、1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩のフォーム 5 を得た。

【0193】

フォーム 5 の XRPD ディフラクトグラム (方法 A) は図 6 に示されている。

【0194】

1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩のフォーム 5 は、上記手順中の THF をアセトン又はアセトニトリルで置き換えることによって形成された。

【0195】

実施例 6 - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩のフォーム 6

酢酸エチル (150 μ L) 中 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド (15 mg) に 5 M の塩酸の 1 . 1 当量を添加した。混合物は手でよく振盪し、混合物は環境温度と 40 の間で 18 ~ 24 時間温度サイクルにかけた。溶媒は窒素下で蒸発させて、1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩のフォーム 6 を得た。

【0196】

フォーム 6 の XRPD ディフラクトグラム (方法 A) は図 7 に示されている。

【0197】

実施例 7 - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド硫酸塩のフォーム 7

アセトン (150 μ L) 中 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド (15 mg) に 6 M の硫酸の 1 . 1 当量を添加した。混合物は手でよく振盪し、混合物は環境温度と

40 の間で18～24時間温度サイクルにかけた。上澄みはデカントし、固体は窒素下の蒸発により乾燥させ、1-（{4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド硫酸塩のフォーム7を得た。

【0198】

フォーム7のXRPDディフラクトグラム(方法A)は図8に示されている。

【0199】

1-（{4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド硫酸塩のフォーム7は、上記手順中のアセトンを酢酸エチル、THF又はアセトニトリルで置き換えることによっても形成された。

10

【0200】

実施例8 - 1-（{4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミドリン酸塩のフォーム8

アセトン(150μL)中1-（{4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド(15mg)に5Mのオルトリン酸の1.1当量を添加した。混合物は手でよく振盪し、混合物は環境温度と40 の間で18～24時間温度サイクルにかけた。上澄みはデカントし、固体は窒素下の蒸発により乾燥させ、1-（{4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミドリン酸塩のフォーム8を得た。

20

【0201】

フォーム8のXRPDディフラクトグラム(方法A)は図9に示されている。

【0202】

1-（{4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミドリン酸塩のフォーム8は、上記手順中のアセトンをアセトニトリルで置き換えることによっても形成された。

30

【0203】

実施例9 - 1-（{4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミドメシル酸塩のフォーム9

酢酸エチル(150μL)中1-（{4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド(15mg)にメタンスルホン酸の1.1当量を添加した。混合物は手でよく振盪し、混合物は環境温度と40 の間で18～24時間温度サイクルにかけた。上澄みはデカントし、固体は窒素下の蒸発により乾燥させ、1-（{4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミドメシル酸塩のフォーム9を得た。

40

【0204】

フォーム9のXRPDディフラクトグラム(方法A)は図10に示されている。

【0205】

1-（{4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}

50

メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミドメシル酸塩のフォーム 9 は、上記手順中の酢酸エチルをアセトンで置き換えることによって形成された。

【 0 2 0 6 】

実施例 1 0 - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミドメシル酸塩のフォーム 1 0

THF (1 5 0 μ L) 中 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド (1 5 m g) にメタンスルホン酸の 1 . 1 当量を添加した。混合物は手でよく振盪し、混合物は環境温度と 4 0 の間で 1 8 ~ 2 4 時間温度サイクルにかけた。上澄みはデカントし、固体は窒素下の蒸発により乾燥させ、1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミドメシル酸塩のフォーム 1 0 を得た。

【 0 2 0 7 】

フォーム 1 0 の X R P D ディフラクトグラム (方法 A) は図 1 1 に示されている。

【 0 2 0 8 】

実施例 1 1 - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミドトシル酸塩のフォーム 1 1

アセトン (1 5 0 μ L) 中 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド (1 5 m g) に p - トルエンスルホン酸の 1 . 1 当量を添加した。混合物は手でよく振盪し、混合物は環境温度と 4 0 の間で 1 8 ~ 2 4 時間温度サイクルにかけた。上澄みはデカントし、固体は窒素下の蒸発により乾燥させ、1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミドトシル酸塩のフォーム 1 1 を得た。

【 0 2 0 9 】

フォーム 1 1 の X R P D ディフラクトグラム (方法 A) は図 1 2 に示されている。

【 0 2 1 0 】

1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミドトシル酸塩のフォーム 1 1 は、上記手順中のアセトンを酢酸エチル、THF 又はアセトニトリルで置き換えることによって形成された。

【 0 2 1 1 】

実施例 1 2 - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミドエジシル酸塩のフォーム 1 2

アセトニトリル (1 5 0 μ L) 中 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド (1 5 m g) に 1 , 2 - エタンジスルホン酸の 1 . 1 当量を添加した。混合物は手でよく振盪

10

20

30

40

50

し、混合物は環境温度と40 の間で18～24時間温度サイクルにかけた。上澄みはデカントし、固体は窒素下の蒸発により乾燥させ、1-({4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミドエジシル酸塩のフォーム12を得た。

【0212】

フォーム12のXRPDディフラクトグラム(方法A)は図13に示されている。

【0213】

1-({4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミドエジシル酸塩のフォーム12は、上記手順中のアセトニトリルを酢酸エチル、THF又はアセトンで置き換えることによっても形成された。

10

【0214】

実施例13 - 1-({4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミドベシル酸塩のフォーム13

アセトン(150 μL)中1-({4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド(15 mg)にベンゼンスルホン酸の1.1当量を添加した(アセトン(1 mL)中ベンゼンスルホン酸(100 mg)の原液として)。混合物は手でよく振盪し、混合物は環境温度と40 の間で18～24時間温度サイクルにかけた。上澄みはデカントし、固体は窒素下の蒸発により乾燥させ、1-({4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミドベシル酸塩のフォーム13を得た。

20

【0215】

フォーム13のXRPDディフラクトグラム(方法A)は図14に示されている。

30

【0216】

1-({4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミドベシル酸塩のフォーム13は、上記手順中のアセトンを酢酸エチル、THF又はアセトニトリルで置き換えることによっても形成された。

【0217】

実施例14 - 1-({4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミドのフォーム14

アセトニトリル(2.35 kg)中1-({4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド(200 g)を150 rpmで攪拌し、79 に加熱して濁った溶液を得た。次に、研磨濾過を実施した。得られた溶液は約55 の温度で維持し、1-({4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド(1.01 g)のフォーム1で種を投入した。あるいは、得られた溶液は、1-({4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-

40

50

(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミドのフォーム14で種を投入すること
もできたと考えられる。得られた懸濁液は、50～55 で30分間攪拌し、その後0～
5 に冷却し(0.5 /分の速度で)、30分間攪拌した。固体は濾過によって単離し
、冷(0～5)アセトニトリルで洗浄し、真空下で乾燥させて、1-({ 4-[(5 -
フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-[(3 -
フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾ
ール-4-カルボキサミドのフォーム14を得た。

【0218】

フォーム14のXRPDディフラクトグラム(方法B)は図15に示されている。

【0219】

ピーク位置表：

【0220】

【表 9】

番号	位置 [°2θ]	高さ [cts]	相対強度 [%]
1	6.1	1350.0	3.3
2	9.6	1410.0	3.5
3	11.3	686.0	1.7
4	12.0	2050.0	5.1
5	12.2	5660.0	14.0
6	13.2	6890.0	17.0
7	14.2	1210.0	3.0
8	14.5	991.0	2.4
9	15.4	5740.0	14.2
10	16.8	446.0	1.1
11	18.0	20200.0	49.9
12	18.2	8280.0	20.4
13	18.6	3740.0	9.2
14	19.5	1560.0	3.9
15	20.7	12600.0	31.1
16	21.4	663.0	1.6
17	22.4	3440.0	8.5
18	23.2	40500.0	100.0
19	23.3	35300.0	87.2
20	24.2	19500.0	48.1
21	24.4	22800.0	56.3
22	25.0	2450.0	6.0
23	25.7	10000.0	24.7
24	26.2	9560.0	23.6
25	26.6	1590.0	3.9
26	27.1	677.0	1.7
27	27.7	6300.0	15.6
28	28.3	4950.0	12.2
29	29.1	14000.0	34.6
30	29.9	903.0	2.2
31	30.5	5820.0	14.4
32	31.2	1320.0	3.3
33	32.2	855.0	2.1
34	33.3	1490.0	3.7
35	33.8	820.0	2.0
36	35.1	641.0	1.6
37	35.9	870.0	2.1
38	36.3	986.0	2.4

10

20

30

40

39	36.8	764.0	1.9
40	37.2	615.0	1.5
41	38.3	1140.0	2.8
42	39.3	230.0	0.6
43	39.7	781.0	1.9
44	41.3	750.0	1.9
45	42.3	467.0	1.2
46	43.2	573.0	1.4
47	43.4	693.0	1.7
48	44.5	383.0	0.9

10

【0221】

< 示差走査熱量測定 (DSC) >

フォーム14についてのDSCデータは図16に示されている。

【0222】

実施例14A - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミドのフォーム14

1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル }
メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩のフォーム5 (5 . 4 m g) を
p H 7 . 4 のクエン酸 - リン酸ナトリウムバッファ (0 . 5 m L) (0 . 1 M のクエン酸溶液 (4 . 5 m l) を 5 0 m l のメスフラスコに移し、0 . 2 M のリン酸水素二ナトリウムで容積に合わせるにより調製した) に懸濁させた。懸濁液は 2 5 / 7 5 0 r p m で 2 4 時間振盪した。混合物は、24 時間の間定期的に p H を調べて、0 . 2 M の N a O H で調整し、p H 7 . 4 ± 0 . 1 の範囲内に維持した。混合物は濾過し、残留固体は X R P D のために保持した。X R P D は固体残留物を、1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カ
ルボキサミドのフォーム14と同定した。

20

30

【0223】

フォーム14のXRPDディフラクトグラム (方法 D) は図17に示されている。

【0224】

ピーク位置表 :

【0225】

【表 10】

番号	位置 [°2θ]	相対強度 [%]
1	6	8.4
2	9.6	25.1
3	11.3	11.6
4	13.3	100
5	14.2	31.5
6	14.5	20.4
7	15.4	27.1
8	16.9	8.8
9	18	41.1
10	18.7	21.7
11	19.5	27.1
12	20.6	20.6
13	20.8	34.7
14	21	19.8
15	21.3	13.8
16	21.6	10.6
17	22.4	15.7
18	22.7	25.4
19	23.2	67.2
20	23.4	32.3
21	24.1	18.9
22	24.4	11
23	25	11.3
24	25.5	17.2
25	25.7	24.7
26	26.3	11.8
27	26.6	13.6
28	27.1	8.6
29	27.7	23.7
30	28.3	10.6
31	29.1	19.4
32	29.7	10
33	29.9	8
34	30.5	7.6
35	31.3	9

10

20

30

40

【0226】

実施例 15 - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩のフォーム 15

1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド (2 . 002 g) を、アセトニトリル (20 ml) に懸濁し、約 5 時間最高 70 で攪拌した。懸濁液には、アセトニトリル中 5 . 8 M の塩酸 (37 % の HCl をアセトニトリルで希釈することにより調製した) の 1 . 1 当量を添加した。得られた溶液は 15 分間攪拌し、次に、室温に冷却させておいた。

50

得られた懸濁液は、インキュベーターにおいて室温と40 の間を23時間、4時間のサイクルで温度サイクルにかけた。懸濁液は濾過し、アセトニトリルで洗浄し、真空下で乾燥させて、1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩のフォーム15を得た。

【0227】

フォーム15のXRPDディフラクトグラム(方法C)は図18に示されている。

【0228】

ピーク位置表：

【0229】

【表 1 1】

番号	位置 [°2 θ]	相対強度 [%]
1	9.2	10.0
2	10.0	100.0
3	10.7	18.2
4	12.4	45.8
5	13.9	39.2
6	14.8	6.1
7	15.8	10.7
8	16.6	17.5
9	17.4	7.0
10	18.4	12.2
11	18.6	11.0
12	18.9	12.0
13	20.0	38.3
14	20.5	5.6
15	21.3	14.1
16	21.9	15.2
17	22.1	12.0
18	22.7	12.4
19	24.2	10.5

10

20

30

40

20	24.8	59.2
21	25.2	14.3
22	25.8	13.7
23	27.0	15.1
24	27.2	19.7
25	27.8	11.7
26	28.3	6.2
27	28.5	7.0
28	28.9	7.5
29	29.1	7.5
30	29.4	7.3
31	29.5	8.3
32	30.4	9.4
33	31.8	10.2

10

20

30

【0230】

< 熱重量分析及び示差走査熱量測定 >

フォーム15についてのTGA及びDSCデータは図19に示されている。

【0231】

実施例15A - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩のフォーム15

1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド (2 . 5 g) を、攪拌しながら65でアセトニトリル (50 mL) に溶解した。溶液に、水中37%のHCl (443 μ l) を添加した。混合物は65 1時間維持した。試料は16時間かけて直線冷却速度で10に冷却した。材料は真空下室温で16時間乾燥させた。

40

【0232】

フォーム15のXRPDディフラクトグラム (方法B) は図20に示されている。

【0233】

< 生物学的方法 >

血漿カリクレインを阻害する式Aの化合物の能力は、以下の生物学のアッセイを使用し

50

て決定しうる。国際公開第2016/083820号の実施例41である参照化合物(N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-({4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド)についてのデータも、比較目的で提供される。

【0234】

<血漿カリクレインについての IC_{50} の決定>

インビトロでの血漿カリクレイン阻害活性は、標準的な公表されている方法(例えば、Johansenら、Int. J. Tiss. Reac. 1986年、8、185頁; Shoriら、Biochem. Pharmacol.、1992年、43、1209頁; Sturzebecherら、Biol. Chem. Hoppe-Seyler、1992年、373、1025頁参照)を使用して決定した。ヒト血漿カリクレイン(Protogen)は、蛍光発生基質H-DPro-Phe-Arg-AFC及び種々の濃度の試験化合物と一緒に25 でインキュベートした。残留酵素活性(反応の初速度)は、410 nmでの光学吸光度の変化を測定することにより決定し、試験化合物についての IC_{50} 値を決定した。

10

【0235】

このアッセイから得られたデータは表1に示されている。

【0236】

化合物を、関連する酵素KLK1に対する阻害活性を求めてさらにスクリーニングした。KLK1を阻害する化合物の能力は以下の生物学的アッセイを使用して決定しうる。

20

【0237】

<KLK1についての IC_{50} の決定>

インビトロでのKLK1阻害活性は、標準的な公表されている方法(例えば、Johansenら、Int. J. Tiss. Reac. 1986年、8、185頁; Shoriら、Biochem. Pharmacol.、1992年、43、1209頁; Sturzebecherら、Biol. Chem. Hoppe-Seyler、1992年、373、1025頁参照)を使用して決定した。ヒトKLK1(Callbiochem)は、蛍光発生基質H-DVal-Leu-Arg-AFC及び種々の濃度の試験化合物と一緒に25 でインキュベートした。残留酵素活性(反応の初速度)は、410 nmでの光学吸光度の変化を測定することにより決定し、試験化合物についての IC_{50} 値を決定した。

30

【0238】

このアッセイから得られたデータは表1に示されている。

【0239】

化合物を、関連する酵素FX1aに対する阻害活性も求めてスクリーニングした。FX1aを阻害する化合物の能力は以下の生物学的アッセイを使用して決定しうる。

【0240】

<FX1aについての%阻害の決定>

インビトロでのFX1a阻害活性は、標準的な公表されている方法(例えば、Johansenら、Int. J. Tiss. Reac. 1986年、8、185頁; Shoriら、Biochem. Pharmacol.、1992年、43、1209頁; Sturzebecherら、Biol. Chem. Hoppe-Seyler、1992年、373、1025頁参照)を使用して決定した。ヒトFX1a(Enzyme Research Laboratories)は、蛍光発生基質Z-Gly-Pro-Arg-AFC及び40 μ Mの試験化合物(又は代わりに IC_{50} を決定するために試験化合物の種々の濃度で)と一緒に25 でインキュベートした。残留酵素活性(反応の初速度)は、410 nmでの光学吸光度の変化を測定することにより決定し、試験化合物についての IC_{50} 値を決定した。

40

【0241】

このアッセイから得られたデータは表1に示されている。

50

【0242】

化合物を、関連する酵素FX11aに対する阻害活性も求めてスクリーニングした。FX11aを阻害する化合物の能力は以下の生物学的アッセイを使用して決定しうる。

【0243】

<FX11aについての IC_{50} の決定>

インビトロでのファクターX11a阻害活性は、標準的な公表されている方法（例えば、Shorira、Biochem. Pharmacol.、1992年、43、1209頁；Baeriswylら、ACS Chem. Biol.、2015年、10(8)1861頁；Bouckaertら、European Journal of Medicinal Chemistry 110(2016年)181頁参照）を使用して決定した。ヒトファクターX11a（Enzyme Research Laboratories）は、蛍光発生基質H-DPro-Phe-Arg-AFC及び種々の濃度の試験化合物と一緒に25℃でインキュベートした。残留酵素活性（反応の初速度）は、410nmでの光学吸光度の変化を測定することにより決定し、試験化合物についての IC_{50} 値を決定した。

10

【0244】

このアッセイから得られたデータは表1に示されている。

【0245】

【表12】

表1

20

化合物	IC_{50} (ヒトPKaI) nM	IC_{50} (ヒトKLK1) nM	IC_{50} (ヒトFXIa) nM	%阻害@ 40 μ M (ヒトFXIa)	IC_{50} (ヒトFXIIa) nM
国際公開 第2016/083820号 の実施例41	3.3	>40,000	>40,000	0	>40,000
式Aの化合物	6.7	>40,000	>40,000	7	>40,000

30

【0246】

<酵素選択性の決定>

ヒトセリンプロテアーゼ酵素であるプラスミン、トロンビン及びトリプシンは、適切な蛍光発生基質を使用して酵素活性についてアッセイした。プロテアーゼ活性は、5分間にわたり基質からの遊離した蛍光の蓄積をモニターすることにより測定した。1分あたりの蛍光増加の直線速度はパーセント(%)活性として表した。それぞれの基質の切断についての k_m は、ミカエリスメンテン式の標準変換により決定した。化合物阻害剤アッセイは基質 k_m 濃度で実施し、活性は阻害されていない酵素活性(100%)の50%阻害(IC_{50})を与える阻害剤の濃度として計算した。

40

【0247】

このアッセイから得られたデータは下の表2に示されている。

【0248】

【表13】

表2 - 選択性データ

化合物	IC_{50} (nM)		
	プラスミン	トロンビン	トリプシン
式Aの化合物	>40000	>40000	>40000

50

【0249】

<可溶性データ>

可溶性は水及び0.1NのHCl(aq)において決定した。試験化合物は、振盪台(500rpm)上、37℃で24時間1mg/mLでインキュベートした。試料は、1、4及び24時間で採取し、15,000gで10分間遠心分離した。上澄み中の試験化合物濃度は、標準曲線に対してLCMSにより決定した。結果は下の表3に示されている。

【0250】

【表14】

表3 - 可溶性データ

化合物	0.1N HCl (aq) (mg/mL)	水(mg/mL)
式Aの化合物	0.94	0.29

10

【0251】

<インビトロADMEデータ>

インビトロ浸透性は、経口吸収についてCaco-2モデルを使用して決定した。方法は、標準的な公表されている方法(Wang Z、Hop C.E.、Leung K.H. and Pang J. (2000年) J Mass Spectrom 35(1); 71~76頁)から適応させた。Caco-2単層は、200,000細胞がそれぞれのインサートに播種され、浸透性アッセイにおいて利用される前の3日間にわたり維持される、Biocoat(商標)HTS線維性コラーゲン24ウェルマルチウェルインサートシステム(1.0µm、PET膜、Corning 354803)において確立させた。アッセイでは、50µMの試験化合物をインサートの頂端側に添加し、振盪台(120rpm)上、37℃で1時間インキュベートした。頂端側から基底側への輸送は、1時間のインキュベーションに続いてLCMSにより両区画において試験物を測定することにより判定した。Caco-2単層の完全性は、2つの方法、(i)実験前と後の経上皮電気抵抗(TEER)の比較、及び(ii)ルシファーイエロー流動の評価、により確かめた。結果は下の表4に示されている。

20

30

【0252】

代謝安定性は、標準的な公表されている方法(Obach RS (1999年) Drug Metab Dispos 27(11); 1350-135)を使用して決定した。ヒト肝ミクロソーム(1mg/mL; Corning)を振盪台(150rpm)上、37℃で5µMの試験化合物と一緒にインキュベートした。試料は0及び60分で採取した。60分に残っているパーセント試験化合物は、LCMSピーク面積の比により決定した。結果は下の表4に示されている。

【0253】

【表15】

表4 - インビトロADME データ

化合物	60分に残っている パーセント	Caco-2(Papp x10 ⁶ cm/s)
国際公開第2016/083820号の 実施例41	決定せず	9
式Aの化合物	25%	24

40

50

【 0 2 5 4 】

< 薬物動態 >

表 5 の化合物の薬物動態研究は、オスのスブラグドローラットでの単回経口投与に続く薬物動態を評価するために実施した。2 匹のラットは、溶媒中の試験化合物の名目 2 mg / mL (10 mg / kg) 組成物の 5 mL / kg の単回経口投与を与えられた。投与に続いて、血液試料は 24 時間の期間にわたって収集した。サンプル時間は 5、15 及び 30 分、次に 1、2、4、6、8 及び 12 時間であった。収集に続いて、血液試料は遠心分離し、血漿分画は LCMS により試験化合物の濃度について分析した。これらの研究から得られた経口曝露データは下の表 5 に示されている。

【 0 2 5 5 】

【表 1 6】

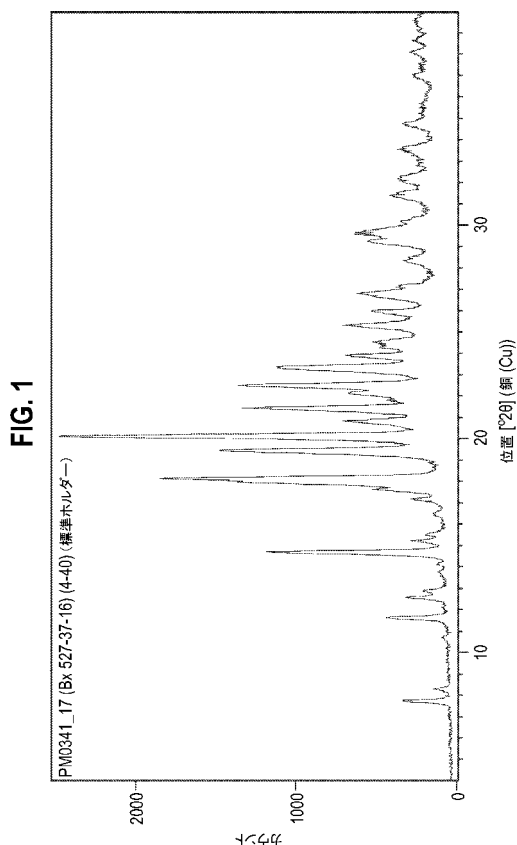
表 5 - 経口曝露データ

化合物	溶媒	用量経口 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (分)
国際公開 第 2016/083820 号 の実施例 41	10% DMSO / 10% クレモフォール / 80% SWFI	10.5	1534	180
式 A の化合物	10% DMSO / 10% クレモフォール / 80% SWFI	4.3	756	38

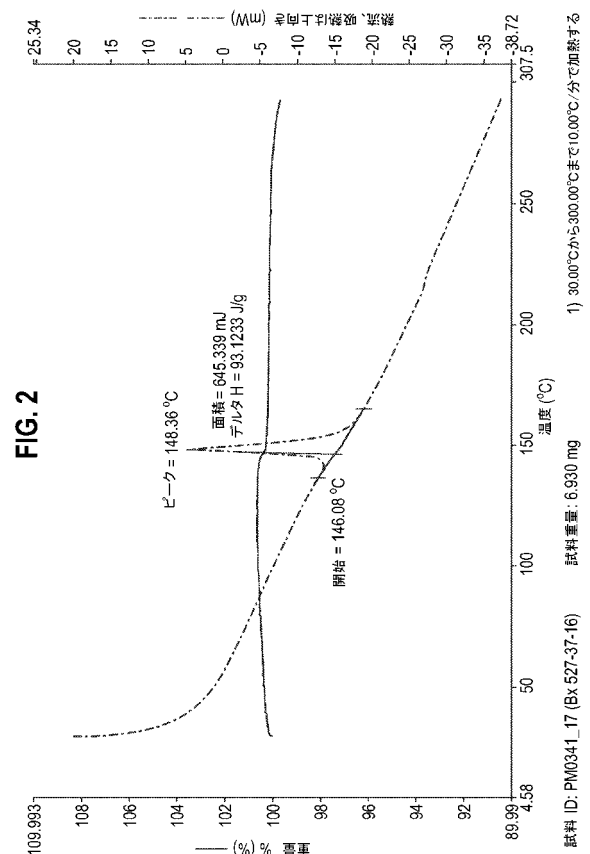
10

20

【 図 1 】

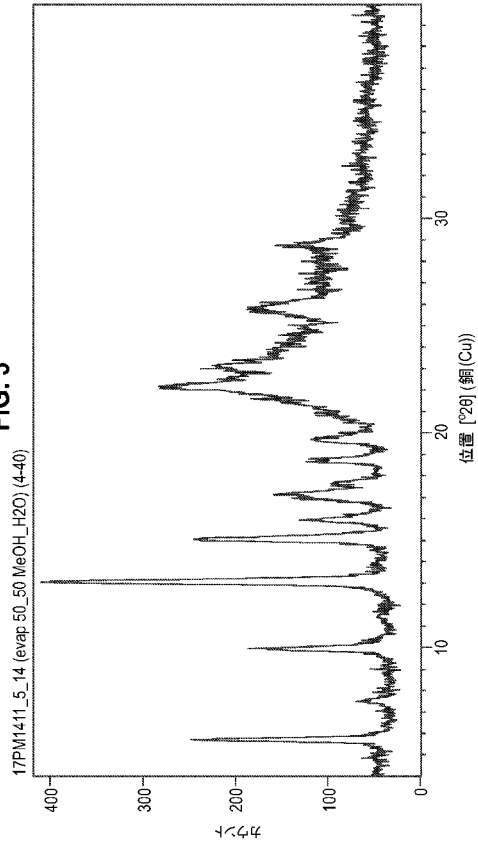


【 図 2 】



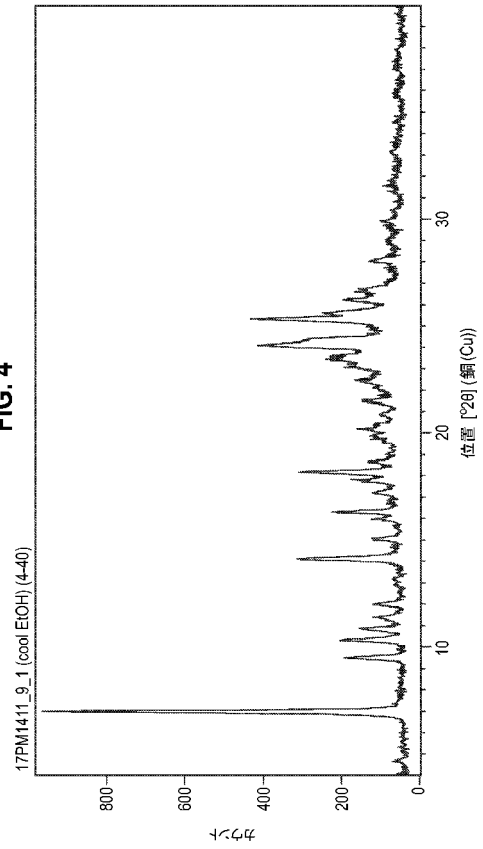
【 図 3 】

FIG. 3



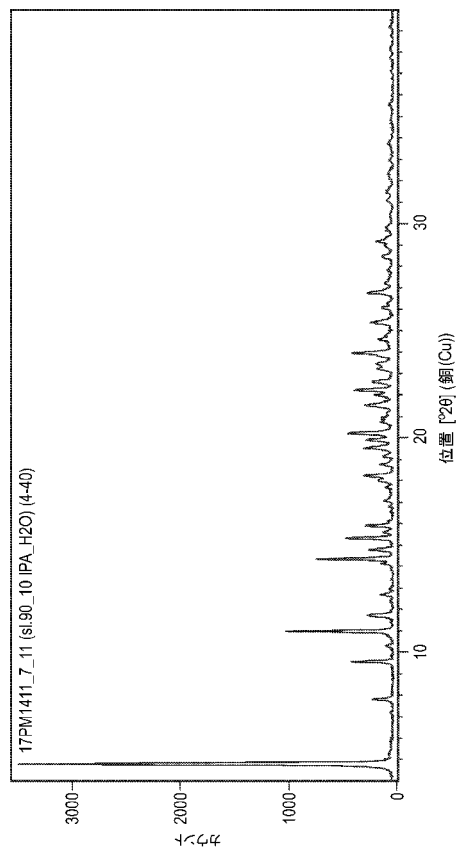
【 図 4 】

FIG. 4



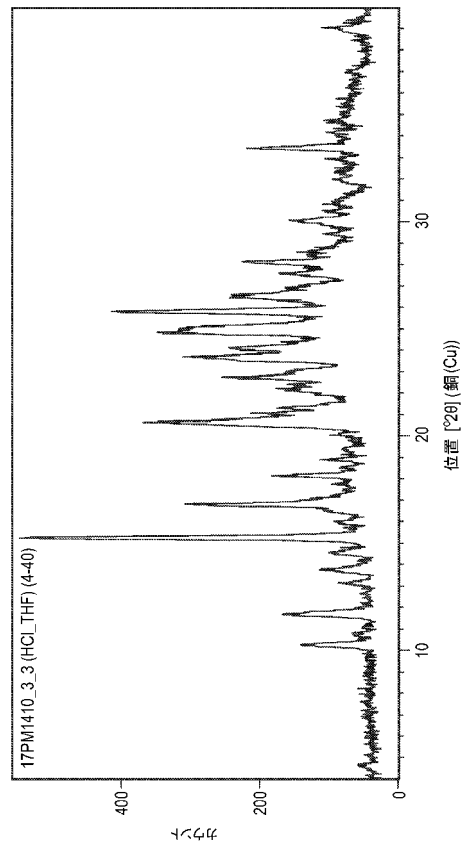
【 図 5 】

FIG. 5



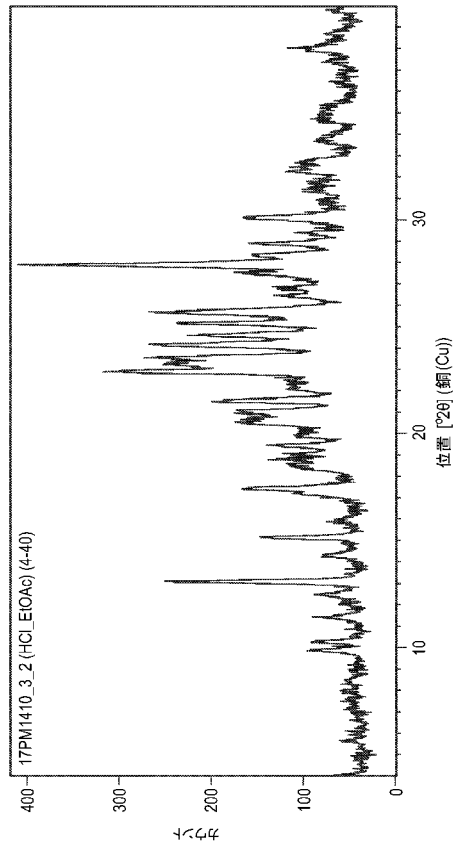
【 図 6 】

FIG. 6



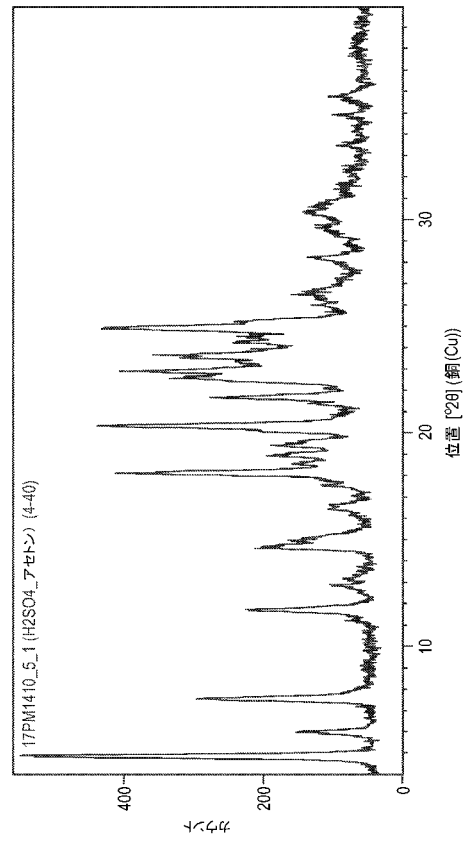
【 図 7 】

FIG. 7



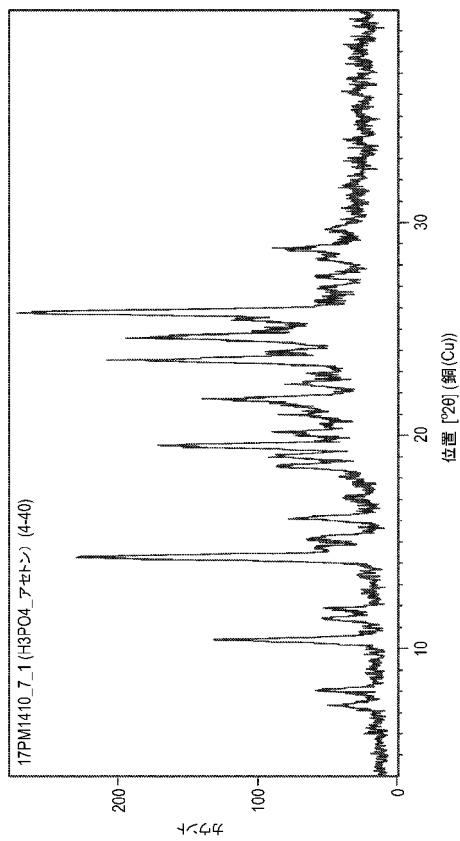
【 図 8 】

FIG. 8



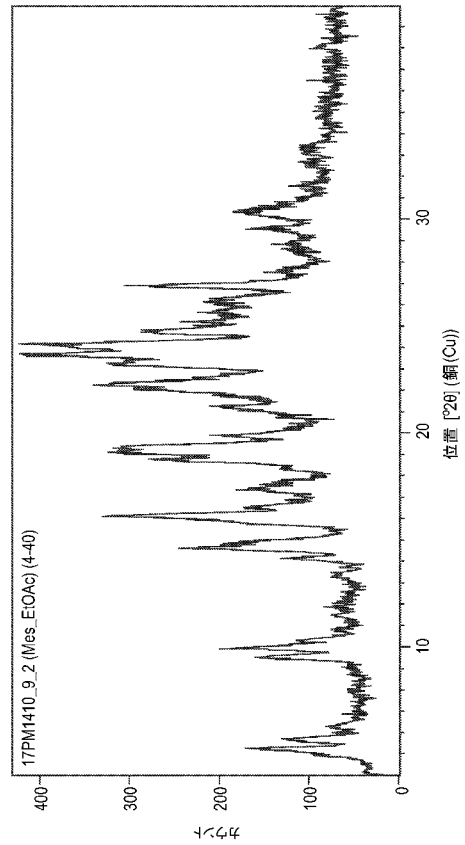
【 図 9 】

FIG. 9



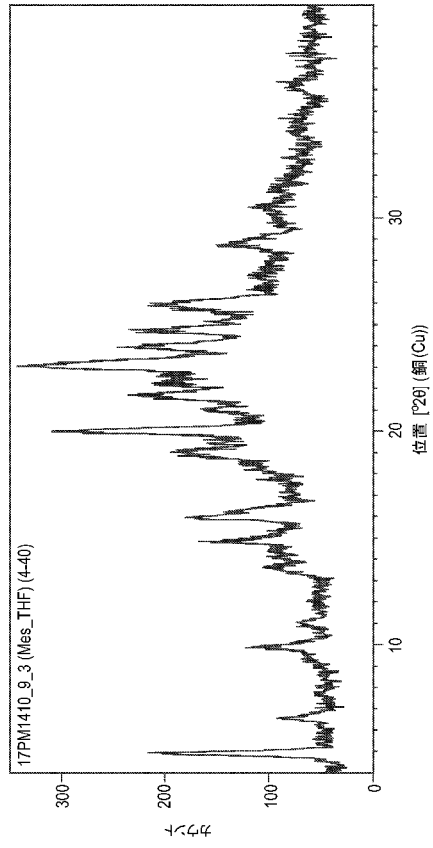
【 図 10 】

FIG. 10



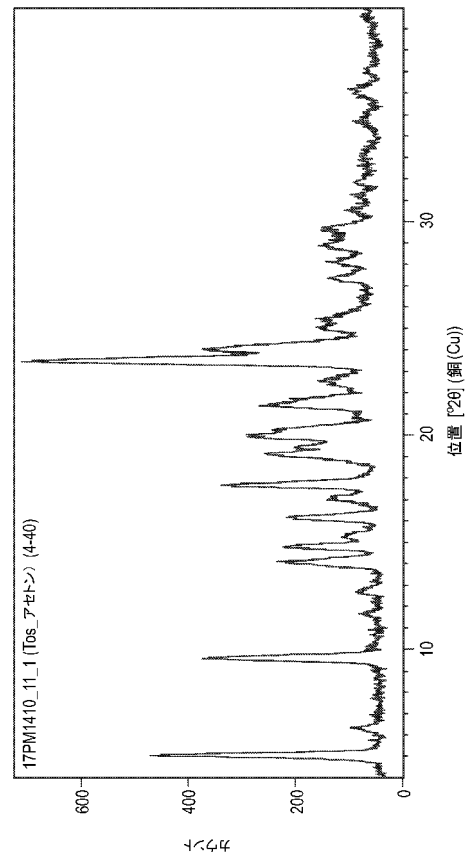
【図 1 1】

FIG. 11



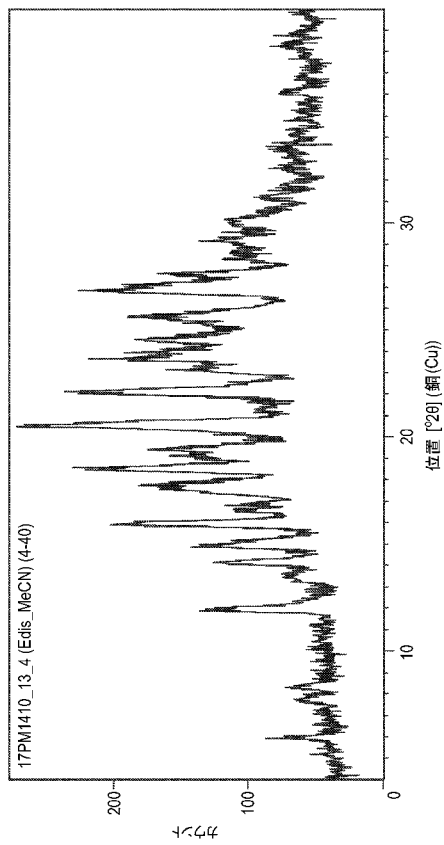
【図 1 2】

FIG. 12



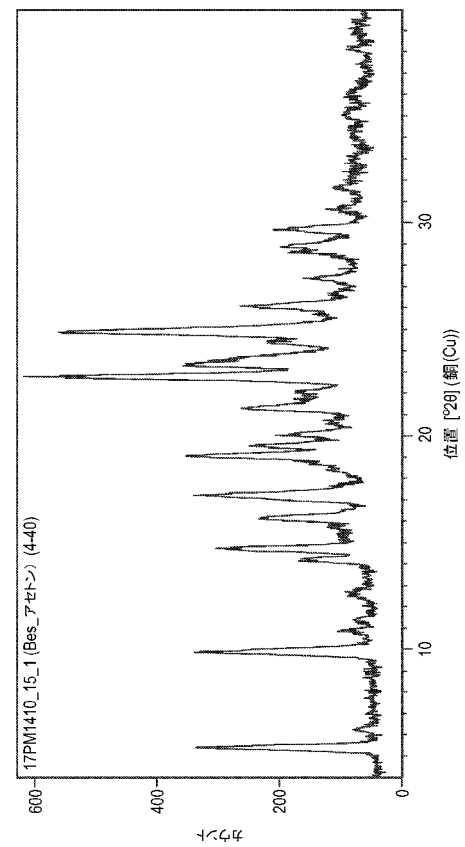
【図 1 3】

FIG. 13

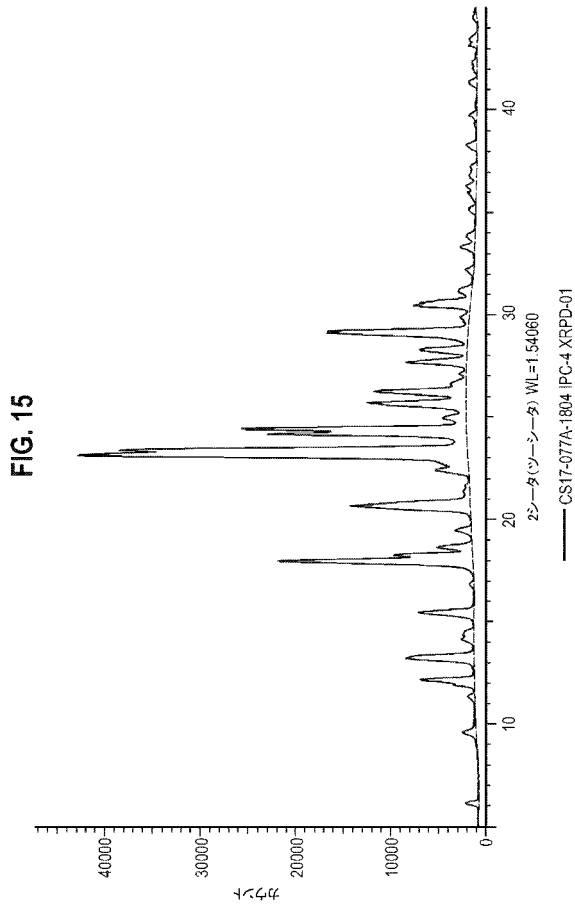


【図 1 4】

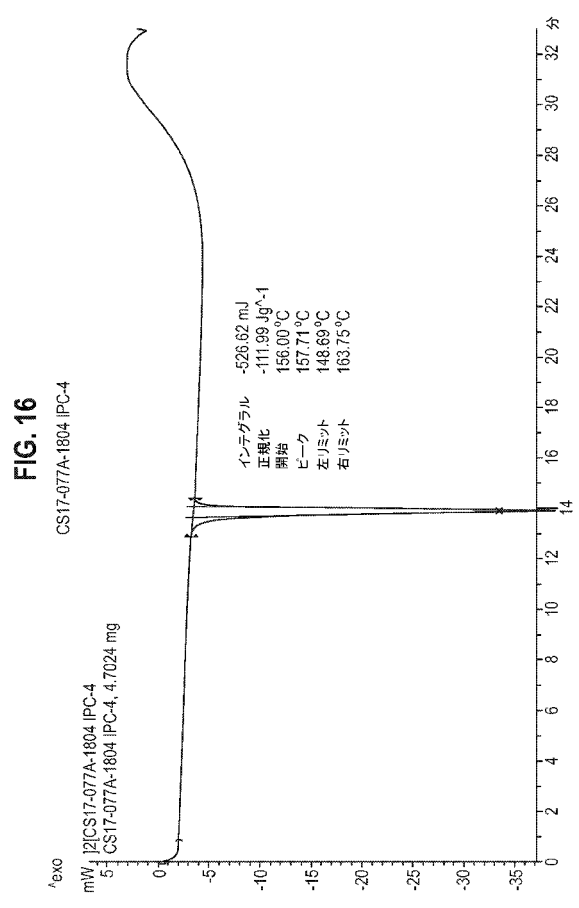
FIG. 14



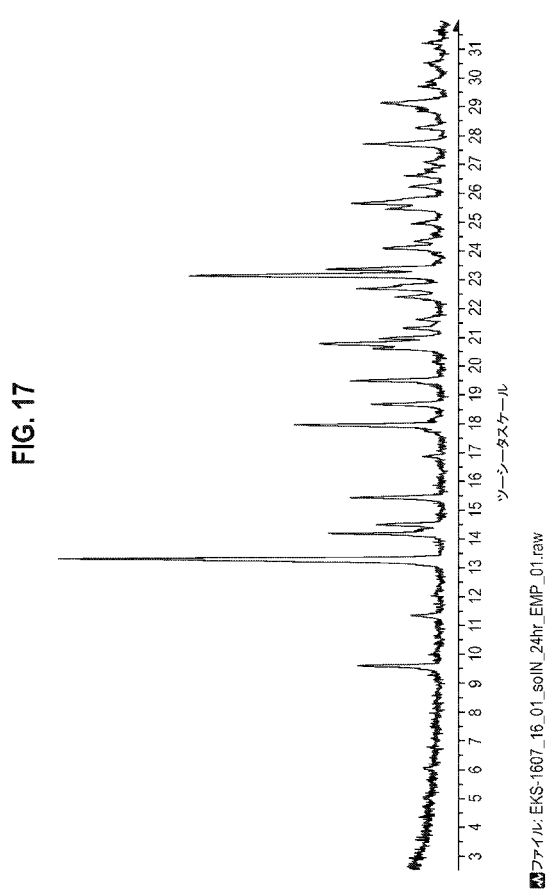
【 図 1 5 】



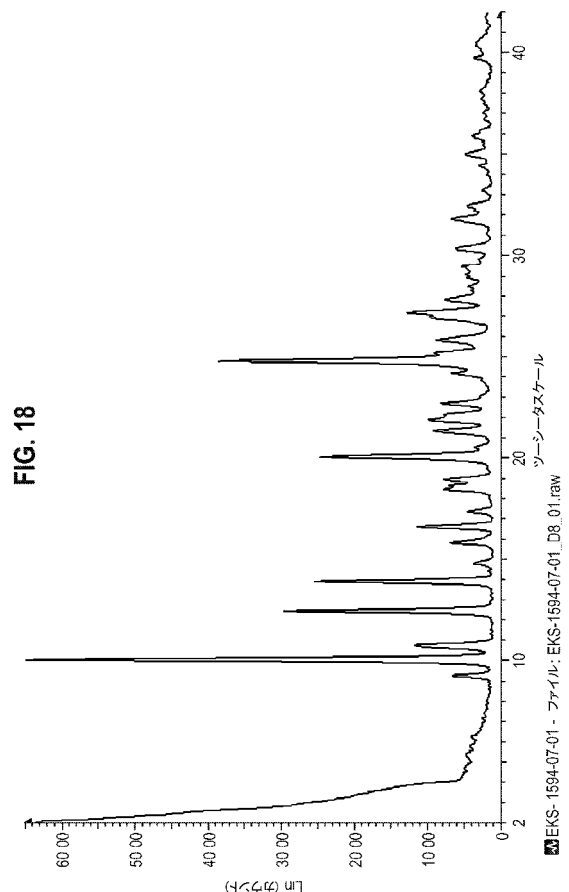
【 図 1 6 】



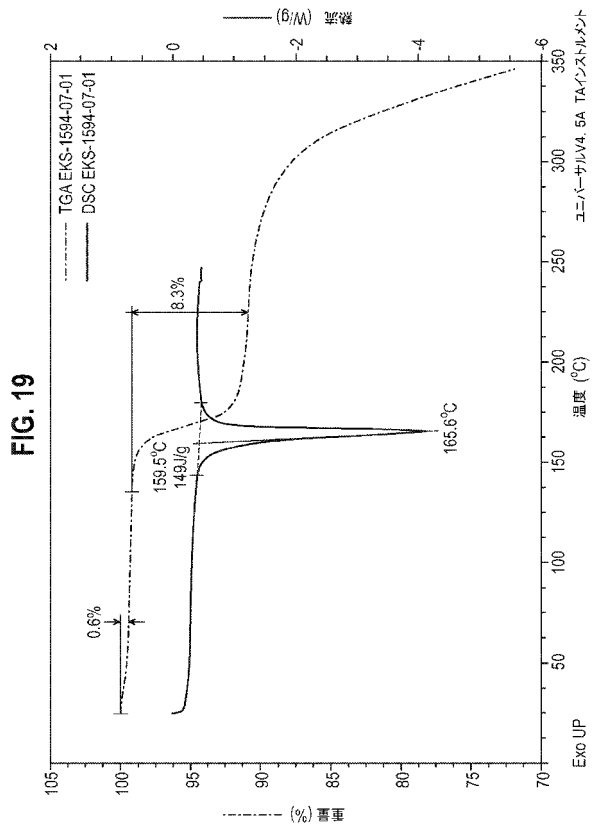
【 図 1 7 】



【 図 1 8 】

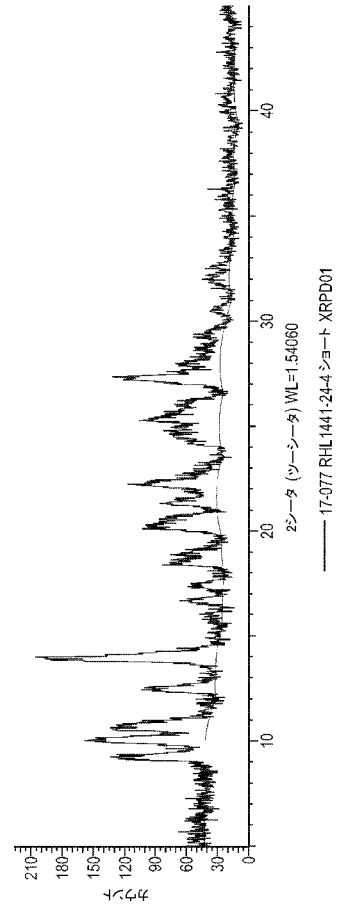


【図 19】



【図 20】

FIG. 20



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2018/053466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 A61P3/10 A61K31/444
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/083820 A1 (KALVISTA PHARMACEUTICALS LTD [GB]) 2 June 2016 (2016-06-02) cited in the application page 1, line 1 - line 2; claim 1; examples 41, 107; tables 4,8 -----	1-50
X,P	WO 2017/207983 A1 (KALVISTA PHARMACEUTICALS LTD [GB]) 7 December 2017 (2017-12-07) cited in the application page 1, line 1 - line 2; example 30 -----	1-50



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2019

Date of mailing of the international search report

04/02/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, Ingo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2018/053466

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016083820 A1	02-06-2016	AR 102850 A1	29-03-2017
		AU 2015352193 A1	08-06-2017
		BR 112017010882 A2	26-12-2017
		CA 2967894 A1	02-06-2016
		CL 2017001362 A1	09-02-2018
		CN 107108576 A	29-08-2017
		EP 3224256 A1	04-10-2017
		JP 2017535568 A	30-11-2017
		KR 20170090451 A	07-08-2017
		PH 12017500901 A1	18-12-2017
		RU 2017122364 A	27-12-2018
		SG 11201703988P A	29-06-2017
		TW 201625548 A	16-07-2016
		US 2018319782 A1	08-11-2018
		WO 2016083820 A1	02-06-2016

WO 2017207983 A1	07-12-2017	AU 2017275820 A1	29-11-2018
		CA 3025718 A1	07-12-2017
		WO 2017207983 A1	07-12-2017

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/444

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

- (72)発明者 マクドナルド・ブラウン、スティープン・マーク
イギリス国、ラフバラー・エル・イー・１１・５・ディー・エイ、プリンス・ウィリアム・ロード、ボームント・コート・７、ザ・ヘリテイジ・ビルディング、チャーンウッド・モレキュラー・リミテッド
- (72)発明者 アレット、エドビン
オランダ国、６００２・エン・エム・ベールト、フリースベンウェヒ・１、アルカミ・コーポレーション
- (72)発明者 ガンディー、キラン
イギリス国、ケンブリッジ・シー・ピー・４・０・ダブリュ・イー、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク・２５０、ファーマルフィクス・ソリッド・ステート・サービシズ、ジョンソン・マシー・ピー・エル・シー
- (72)発明者 レリーフェルト、ルーベン・ヘンリクス・カロルス・アドリアヌス・ティトゥス
オランダ国、６００２・エン・エム・ベールト、フリースベンウェヒ・１、アルカミ・コーポレーション
- (72)発明者 シャープ、エマ・ケイ
イギリス国、ケンブリッジ・シー・ピー・４・０・ダブリュ・イー、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク・２５０、ファーマルフィクス・ソリッド・ステート・サービシズ、ジョンソン・マシュー・ピー・エル・シー
- (72)発明者 トッド、リチャード・サイモン
イギリス国、ソールズベリー・エス・ピー・４・０・ピー・エフ、ポートン・ダウン、パイブルック・ロード、ポートン・サイエンス・パーク、カルピスタ・ファーマシューティカルズ・リミテッド

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC22 DD12 EE01

4C086	AA01	AA02	AA03	AA04	BC36	GA07	GA08	GA13	GA14	GA15
	MA01	MA02	MA04	MA05	MA66	NA20	ZA01	ZA33	ZA36	ZA51
	ZA53	ZA54	ZA59	ZA66	ZA68	ZA81	ZA94	ZA96	ZB11	ZB26
	ZB35	ZC35	ZC41							