

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2025-508746  
(P2025-508746A)

(43)公表日 令和7年4月10日(2025.4.10)

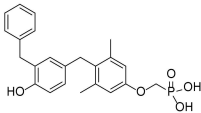
| (51)国際特許分類 |                 | F I     |        | テーマコード (参考) |                   |
|------------|-----------------|---------|--------|-------------|-------------------|
| C 0 7 F    | 9/38 (2006.01)  | C 0 7 F | 9/38   | B C S P     | 4 C 0 8 6         |
| A 6 1 K    | 31/662(2006.01) | A 6 1 K | 31/662 |             | 4 H 0 5 0         |
| A 6 1 P    | 1/16 (2006.01)  | A 6 1 P | 1/16   |             |                   |
| A 6 1 P    | 1/18 (2006.01)  | A 6 1 P | 1/18   |             |                   |
| A 6 1 P    | 5/14 (2006.01)  | A 6 1 P | 5/14   |             |                   |
|            |                 | 審査請求    | 未請求    | 予備審査請求      | 未請求 (全73頁) 最終頁に続く |

|                   |                                                                                                                                                                                  |         |                                                                                   |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| (21)出願番号          | 特願2024-548633(P2024-548633)                                                                                                                                                      | (71)出願人 | 519096068                                                                         |
| (86)(22)出願日       | 令和5年2月13日(2023.2.13)                                                                                                                                                             |         | バイキング・セラピューティクス・イン<br>コーポレイテッド                                                    |
| (85)翻訳文提出日        | 令和6年9月12日(2024.9.12)                                                                                                                                                             |         | アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2<br>1 2 1・サン・ディエゴ・パシフィック<br>・ハイツ・ブルヴァード・9 9 2 0・<br>スイート・3 5 0 |
| (86)国際出願番号        | PCT/US2023/012898                                                                                                                                                                |         |                                                                                   |
| (87)国際公開番号        | WO2023/158607                                                                                                                                                                    |         |                                                                                   |
| (87)国際公開日         | 令和5年8月24日(2023.8.24)                                                                                                                                                             |         |                                                                                   |
| (31)優先権主張番号       | 63/311,869                                                                                                                                                                       |         |                                                                                   |
| (32)優先日           | 令和4年2月18日(2022.2.18)                                                                                                                                                             | (74)代理人 | 100108453                                                                         |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                                                                                                                                                                           |         | 弁理士 村山 靖彦                                                                         |
|                   | AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ<br>,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),<br>EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(<br>AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,<br>FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV | (74)代理人 | 100110364                                                                         |
| (81)指定国・地域        |                                                                                                                                                                                  |         | 弁理士 実広 信哉                                                                         |
|                   |                                                                                                                                                                                  | (74)代理人 | 100133400                                                                         |
|                   |                                                                                                                                                                                  |         | 弁理士 阿部 達彦                                                                         |
|                   |                                                                                                                                                                                  | (72)発明者 | ジェフリー・イー・バーカー                                                                     |
|                   |                                                                                                                                                                                  |         | アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2                                                               |
|                   | 最終頁に続く                                                                                                                                                                           |         | 最終頁に続く                                                                            |

(54)【発明の名称】 化合物の多形形態及び多形形態を生成する方法

(57)【要約】

本明細書において開示されるのは、甲状腺受容体アゴニスト化合物、その多形形態、医薬組成物、使用及び調製の方法である。一部の実施形態は、化合物1及びその塩の結晶形態に関する。

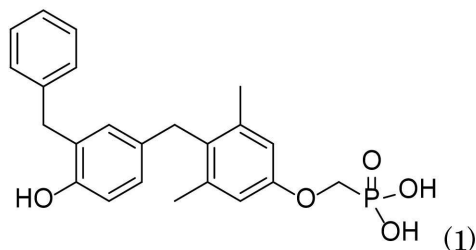


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

化合物1の結晶形態：

## 【化1】



10

又はその溶媒和物。

## 【請求項2】

少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、およそ5.1、7.4、10.1、12.1、16.4、17.3、18.5、20.5、21.4、21.7、22.1、23.8、24.1、25.5及び25.9度2θからなる群から選択される、請求項1に記載の結晶形態。

## 【請求項3】

少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、5.1、7.4、10.1、12.1、16.4、17.3、18.5、20.5、21.4、21.7、22.1、23.8、24.1、25.5及び25.9度2θからなる群から選択される、請求項2に記載の結晶形態。

20

## 【請求項4】

約161℃の融点を有する、請求項2又は請求項3に記載の結晶形態。

## 【請求項5】

少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、およそ7.5、8.1、10.0、15.4、16.7、18.3、18.8、20.2、21.0、22.3、24.1、25.1及び26.4度2θからなる群から選択される、請求項1に記載の結晶形態。

## 【請求項6】

少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、7.5、8.1、10.0、15.4、16.7、18.3、18.8、20.2、21.0、22.3、24.1、25.1及び26.4度2θからなる群から選択される、請求項5に記載の結晶形態。

30

## 【請求項7】

少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、およそ4.0、8.0、11.0、12.0、14.4、14.6、17.1、18.5、19.2、21.1、21.7、24.9及び25.7度2θからなる群から選択される、請求項1に記載の結晶形態。

## 【請求項8】

少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、4.0、8.0、11.0、12.0、14.4、14.6、17.1、18.5、19.2、21.1、21.7、24.9及び25.7度2θからなる群から選択される、請求項7に記載の結晶形態。

40

## 【請求項9】

約70℃又は158℃でDSC吸熱を示す、請求項8又は請求項9に記載の結晶形態。

## 【請求項10】

少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、およそ76.1、7.6、11.3、12.2、16.5、17.0、17.3、18.4、18.6、19.5、19.7、20.7、21.2、22.5、26.0及び26.3度2θからなる群から選択される、請求項1に記載の結晶形態。

## 【請求項11】

少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピーク

50

が、6.1、7.6、11.3、12.2、16.5、17.0、17.3、18.4、18.6、19.5、19.7、20.7、21.2、22.5、26.0及び26.3度2θからなる群から選択される、請求項10に記載の結晶形態。

【請求項12】

約166℃でDSC吸熱を示す、請求項10又は請求項11に記載の結晶形態。

【請求項13】

少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、およそ3.3、5.0、7.5、14.9、16.3、17.2、19.4、21.7、24.7、25.5及び26.6度2θからなる群から選択される、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項14】

少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、3.3、5.0、7.5、14.9、16.3、17.2、19.4、21.7、24.7、25.5及び26.6度2θからなる群から選択される、請求項13に記載の結晶形態。

【請求項15】

約96℃又は166℃でDSC吸熱を示す、請求項13又は請求項14に記載の結晶形態。

【請求項16】

少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、およそ8.3、15.5、15.6、15.9、17.0、17.3、17.9、18.6、20.8、22.0、23.0、23.6、23.8、25.5、25.7、26.0及び26.7度2θからなる群から選択される、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項17】

少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、8.3、15.5、15.6、15.9、17.0、17.3、17.9、18.6、20.8、22.0、23.0、23.6、23.8、25.5、25.7、26.0及び26.7度2θからなる群から選択される、請求項16に記載の結晶形態。

【請求項18】

約96℃でDSC吸熱を示す、請求項16又は請求項17に記載の結晶形態。

【請求項19】

非溶媒和状態である、請求項1から18のいずれか一項に記載の結晶形態。

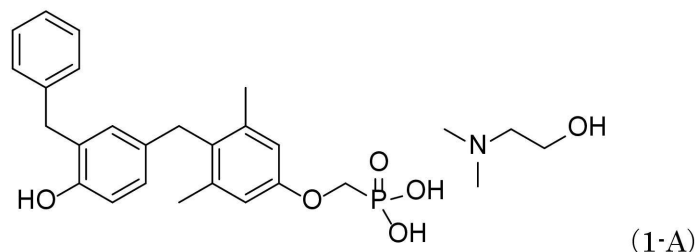
【請求項20】

溶媒和状態である、請求項1から18のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項21】

化合物1-Aの結晶形態：

【化2】



又はその溶媒和物。

【請求項22】

少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、およそ6.0、13.3、14.4、14.8、16.1、17.8、17.9、18.7、20.5、20.8、21.7、22.9、23.8、24.9、25.1及び26.6度2θからなる群から選択される、請求項21に記載の結晶形態。

【請求項23】

少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピーク

が、6.0、13.3、14.4、14.8、16.1、17.8、17.9、18.7、20.5、20.8、21.7、22.9、23.8、24.9、25.1及び26.6度2θからなる群から選択される、請求項22に記載の結晶形態。

【請求項24】

約156℃の融点を有する、請求項22又は請求項23に記載の結晶形態。

【請求項25】

少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、およそ6.1、12.2、13.3、13.6、16.5、17.3、18.3、19.9、20.2、20.5、21.4、21.9、22.5、22.8、23.0及び25.6度2θからなる群から選択される、請求項21に記載の結晶形態。

10

【請求項26】

少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、6.1、12.2、13.3、13.6、16.5、17.3、18.3、19.9、20.2、20.5、21.4、21.9、22.5、22.8、23.0及び25.6度2θからなる群から選択される、請求項25に記載の結晶形態。

【請求項27】

約139℃の融点を有する、請求項25又は請求項26に記載の結晶形態。

【請求項28】

少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、およそ5.7、6.2、15.5、16.4、17.0、18.5、20.6、21.2、22.0、23.3及び26.1度2θからなる群から選択される、請求項23に記載の結晶形態。

20

【請求項29】

少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、5.7、6.2、15.5、16.4、17.0、18.5、20.6、21.2、22.0、23.3及び26.1度2θからなる群から選択される、請求項28に記載の結晶形態。

【請求項30】

約117℃の融点を有する、請求項28又は請求項29に記載の結晶形態。

【請求項31】

少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、およそ6.2、12.9、14.0、14.5、16.5、17.6、18.0、18.6、20.3、21.2、22.7、23.3、24.0及び26.1度2θからなる群から選択される、請求項21に記載の結晶形態。

30

【請求項32】

少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈し、前記特徴的ピークが、6.2、12.9、14.0、14.5、16.5、17.6、18.0、18.6、20.3、21.2、22.7、23.3、24.0及び26.1度2θからなる群から選択される、請求項31に記載の結晶形態。

【請求項33】

約114℃の融点を有する、請求項31又は請求項32に記載の結晶形態。

【請求項34】

非溶媒和状態である、請求項21から33のいずれか一項に記載の結晶形態。

40

【請求項35】

溶媒和状態である、請求項21から33のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項36】

水和物である、請求項35に記載の結晶形態。

【請求項37】

一水和物である、請求項35に記載の結晶形態。

【請求項38】

治療有効量の1つ又は複数の請求項1から37のいずれか一項に記載の結晶形態と、1つ又は複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項39】

50

対象において疾患又は状態を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項1から37のいずれか一項に記載の結晶形態を投与する工程を含み、前記疾患又は障害が、脂肪症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝線維症、腎線維症、胆管線維症、脾臓線維症、慢性腎臓疾患、糖尿病性腎臓疾患、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変及び特発性線維症からなる群から選択される、方法。

【請求項40】

線維症、線維化状態又は線維化症状の、予防、処置又は改善をもたらす、請求項39に記載の方法。

【請求項41】

前記対象の1つ又は複数の組織に存在する細胞外マトリックスタンパク質の量の低減をもたらす、請求項39に記載の方法。

【請求項42】

前記対象の1つ又は複数の組織に存在するコラーゲンの量の低減をもたらす、請求項39に記載の方法。

【請求項43】

前記結晶形態の前記投与が、前記対象の1つ又は複数の組織に存在するI型、Ia型又はII型コラーゲンの量の低減をもたらす、請求項39に記載の方法。

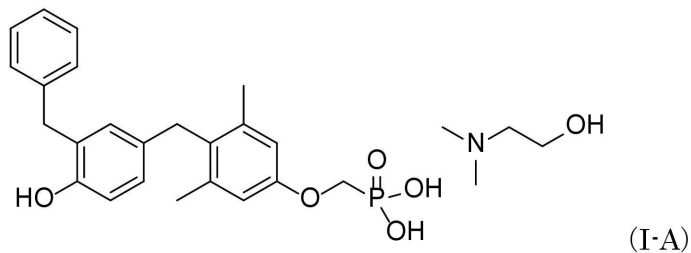
【請求項44】

対象において疾患又は障害を処置する方法であって、前記対象に、請求項1から37のいずれか一項に記載の結晶形態を薬学的に許容される溶媒に溶解することによって調製された溶液の治療有効量を投与する工程を含み、前記疾患又は障害が、脂肪症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝線維症、腎線維症、胆管線維症、脾臓線維症、慢性腎臓疾患、糖尿病性腎臓疾患、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変及び特発性線維症からなる群から選択される、方法。

【請求項45】

構造

【化3】



を有する化合物、又はその溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、化学及び医学の分野に関する。特に、本出願は、甲状腺アゴニスト化合物、その多形形態、医薬組成物、及び治療剤としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

甲状腺ホルモン(TH)は、種々の刺激物に応答して下垂体によって分泌(secreted)される甲状腺刺激ホルモン(TSH)に応答して、甲状腺において合成される(例えば、視床下部からの甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH))。甲状腺ホルモンは、3,3',5,5'-テトラヨードチロニン(T4)を主として循環に分泌(excreted)されるヨウ化O-アリアルチロシン類似体である。T4は、局所組織においてチロキシン5'-脱ヨウ素酵素によって迅速に脱ヨウ化されて、最も強力なTHである3,3',5'-トリヨードチロニン(T3)となる。T3は

、脱ヨウ化、グルクロン酸抱合、硫酸化、脱アミノ化及び脱炭酸を伴う経路を含む様々な経路を介して代謝されて、不活性代謝産物となる。循環T4及びT3のほとんどは、肝臓により排除される。

#### 【0003】

THの生物活性は、甲状腺ホルモン受容体(TR)により大部分が媒介される。TRは、核内受容体スーパーファミリーに属し、これは、その共通のパートナーであるレチノイドX受容体と共に、リガンド誘導性転写因子として作用するヘテロ二量体を形成する。他の核内受容体のように、TRは、リガンド結合ドメイン及びDNA結合ドメインを有し、DNA応答要素(甲状腺応答要素、TRE)とのリガンド依存性相互作用により遺伝子発現を調節する。現在、文献は、TRが2つの異なった遺伝子(TR $\alpha$ 及びTR $\beta$ )によってコードされ、これが選択的スプライシングによりいくつかのアイソフォームを生成することを示す(Williams、Mol. Cell. Biol. 20(22):8329~42 (2000); Nagayaら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 226(2):426~30 (1996))。これまでに同定されている主要なアイソフォームは、TR $\alpha$ -1、TR $\alpha$ -2、TR $\beta$ -1及びTR $\beta$ -2である。TR $\alpha$ -1は、ラットにおいて遍在的に発現され、骨格筋及び褐色脂質において最も高い発現である。TR $\beta$ -1も遍在的に発現され、肝臓、脳及び腎臓において最も高い発現である。TR $\beta$ -2は、脳下垂体前葉及び視床下部の特異的な領域並びに発達中の脳及び内耳において発現される。ラット及びマウス肝臓では、TR $\beta$ -1が主なアイソフォームである(80%)。ヒト及びラットにおいて見られるTRアイソフォームは、それらのアミノ酸配列に関して非常に相同性が高く、それぞれが特殊な機能を果たすことを示唆している。

#### 【0004】

THは、ほぼすべての臓器の成長、代謝及び生理学的機能に影響を及ぼす。THは、血清コレステロール及び血清トリグリセリドを低下させる。しかしながら、TH作用の副作用は、心不整脈、骨量減少、神経質及び不安神経症を含む。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0005】

【非特許文献1】 Williams、Mol. Cell. Biol. 20(22):8329~42 (2000)

【非特許文献2】 Nagayaら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 226(2):426~30 (1996)

【非特許文献3】 Remington著、The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins (2005)

【非特許文献4】 Merck Index、Merck & Company、Rahway、NJ

【非特許文献5】 Gilmanら(編)(1990); Goodman及びGilman著: The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Pergamon Press

【非特許文献6】 Modern Pharmaceuticals、第4版、第9及び10章(Banker及びRhodes編、2002)

【非特許文献7】 Liebermanら、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989)

【非特許文献8】 Ansel、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms、第8版(2004)

【非特許文献9】 Powellら、Compendium of Excipients for Parenteral Formulations、PDA J Pharm Sci and Tech 1998、52 238~311

【非特許文献10】 Nemaら、Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions、PDA J. Pharm. Sci. Tech. 2011、65 287~332

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

TR $\beta$ アゴニストは、肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、並びに様々な線維化疾患及び障害等の状態のための治療薬として有用となりう

る。したがって、治療的使用に好適な安定性特性を持つTR $\beta$ アゴニスト化合物を提供する必要性が存在する。

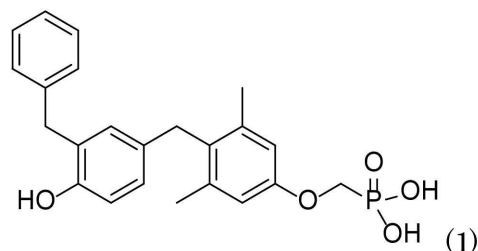
【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示の第1の態様では、本明細書において提供されるのは、化合物1の結晶形態：

【0008】

【化1】



10

【0009】

又はその溶媒和物である。

【0010】

第1の態様の一部の実施形態では、結晶形態は、少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があり、ここで、前記特徴的ピークは、およそ5.1、7.4、10.1、12.1、16.4、17.3、18.5、20.5、21.4、21.7、22.1、23.8、24.1、25.5及び25.9度2 $\theta$ からなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があり、ここで、前記特徴的ピークは、5.1、7.4、10.1、12.1、16.4、17.3、18.5、20.5、21.4、21.7、22.1、23.8、24.1、25.5及び25.9度2 $\theta$ からなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、約161℃の融点を有しうる。

20

【0011】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるのは、化合物1の結晶形態であり、ここで、結晶形態は、少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があり、ここで、前記特徴的ピークは、およそ7.5、8.1、10.0、15.4、16.7、18.3、18.8、20.2、21.0、22.3、24.1、25.1及び26.4度2 $\theta$ からなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があり、ここで、前記特徴的ピークは、7.5、8.1、10.0、15.4、16.7、18.3、18.8、20.2、21.0、22.3、24.1、25.1及び26.4度2 $\theta$ からなる群から選択される。

30

【0012】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるのは、化合物1の結晶形態であり、ここで、結晶形態は、少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があり、ここで、前記特徴的ピークは、およそ4.0、8.0、11.0、12.0、14.4、14.6、17.1、18.5、19.2、21.1、21.7、24.9及び25.7度2 $\theta$ からなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があり、ここで、前記特徴的ピークは、4.0、8.0、11.0、12.0、14.4、14.6、17.1、18.5、19.2、21.1、21.7、24.9及び25.7度2 $\theta$ からなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、約70℃又は158℃でDSC吸熱を示しうる。

40

【0013】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるのは、化合物1の結晶形態であり、ここで、結晶形態は、少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があり、ここで、前記特徴的ピークは、およそ76.1、7.6、11.3、12.2、16.5、17.0、17.3、18.4、18.6、19.5、19.7、20.7、21.2、22.5、26.0及び26.3

50

度2θからなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があります。ここで、前記特徴的ピークは、6.1、7.6、11.3、12.2、16.5、17.0、17.3、18.4、18.6、19.5、19.7、20.7、21.2、22.5、26.0及び26.3度2θからなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、約166℃でDSC吸熱を示しうる。

【0014】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるのは、化合物1の結晶形態であり、ここで、結晶形態は、少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があります。ここで、前記特徴的ピークは、およそ3.3、5.0、7.5、14.9、16.3、17.2、19.4、21.7、24.7、25.5及び26.6度2θからなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があります。ここで、前記特徴的ピークは、3.3、5.0、7.5、14.9、16.3、17.2、19.4、21.7、24.7、25.5及び26.6度2θからなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、約96℃又は166℃でDSC吸熱を示しうる。

10

【0015】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるのは、化合物1の結晶形態であり、ここで、結晶形態は、少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があります。ここで、前記特徴的ピークは、およそ8.3、15.5、15.6、15.9、17.0、17.3、17.9、18.6、20.8、22.0、23.0、23.6、23.8、25.5、25.7、26.0及び26.7度2θからなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があります。ここで、前記特徴的ピークは、8.3、15.5、15.6、15.9、17.0、17.3、17.9、18.6、20.8、22.0、23.0、23.6、23.8、25.5、25.7、26.0及び26.7度2θからなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、約96℃でDSC吸熱を示しうる。

20

【0016】

本明細書において提供される第1の態様の一部の実施形態では、結晶形態は、非溶媒和状態であってよい。他の実施形態では、結晶形態は、溶媒和状態であってよい。

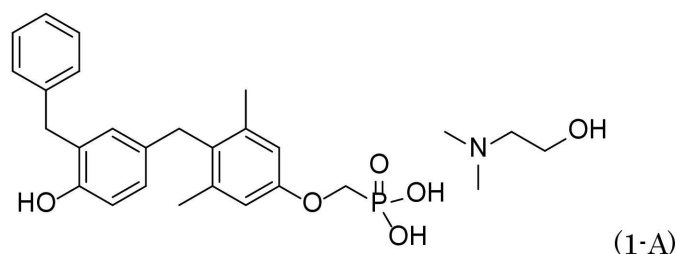
【0017】

本開示の第2の態様では、本明細書において提供されるのは、化合物1-Aの結晶形態：

【0018】

30

【化2】



【0019】

40

又はその溶媒和物である。

【0020】

一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態は、少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があります。ここで、前記特徴的ピークは、およそ6.0、13.3、14.4、14.8、16.1、17.8、17.9、18.7、20.5、20.8、21.7、22.9、23.8、24.9、25.1及び26.6度2θからなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があります。ここで、前記特徴的ピークは、6.0、13.3、14.4、14.8、16.1、17.8、17.9、18.7、20.5、20.8、21.7、22.9、23.8、24.9、25.1及び26.6度2θからなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、約148℃の融点を有しうる。一部の実

50

施形態では、結晶形態は、約152℃の融点を有しうる。一部の実施形態では、結晶形態は、約156℃の融点を有しうる。一部の実施形態では、結晶形態は、約146℃から約158℃までの融点を有しうる。一部の実施形態では、結晶形態は、約148℃から約156℃までの融点を有しうる。一部の実施形態では、結晶形態は、約146℃から約150℃までのDSC融点を有しうる。一部の実施形態では、結晶形態は、約152℃から約156℃までの融点を有しうる。

#### 【0021】

一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態は、少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があります、ここで、前記特徴的ピークは、およそ6.1、12.2、13.3、13.6、16.5、17.3、18.3、19.9、20.2、20.5、21.4、21.9、22.5、22.8、23.0及び25.6度2θからなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があります、ここで、前記特徴的ピークは、6.1、12.2、13.3、13.6、16.5、17.3、18.3、19.9、20.2、20.5、21.4、21.9、22.5、22.8、23.0及び25.6度2θからなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、約139℃の融点を有しうる。

10

#### 【0022】

一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態は、少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があります、ここで、前記特徴的ピークは、およそ5.7、6.2、15.5、16.4、17.0、18.5、20.6、21.2、22.0、23.3及び26.1度2θからなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があります、ここで、前記特徴的ピークは、5.7、6.2、15.5、16.4、17.0、18.5、20.6、21.2、22.0、23.3及び26.1度2θからなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、約117℃の融点を有しうる。

20

#### 【0023】

一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態は、少なくとも1つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があります、ここで、前記特徴的ピークは、およそ6.2、12.9、14.0、14.5、16.5、17.6、18.0、18.6、20.3、21.2、22.7、23.3、24.0及び26.1度2θからなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、少なくとも3つの特徴的ピークを含むX線粉末回折パターンを呈する場合があります、ここで、前記特徴的ピークは、6.2、12.9、14.0、14.5、16.5、17.6、18.0、18.6、20.3、21.2、22.7、23.3、24.0及び26.1度2θからなる群から選択される。一部の実施形態では、結晶形態は、約114℃の融点を有しうる。

30

#### 【0024】

本明細書において提供される第1の態様の一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態は、非溶媒和状態であってよい。他の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態は、溶媒和状態であってよい。一部の具体的な実施形態では、化合物1-Aの結晶形態は、水和物であってよい。一部の具体的な実施形態では、化合物1-Aの結晶形態は、一水和物であってよい。

#### 【0025】

治療有効量の本明細書に記載されている1つ又は複数の結晶形態と、1つ又は複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物も、本明細書において提供される。

40

#### 【0026】

対象において疾患又は状態を処置する方法であって、対象に、治療有効量の本明細書に記載されている結晶形態を投与する工程を含み、ここで、前記疾患又は障害が、脂肪症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝線維症、腎線維症、胆管線維症、膵臓線維症、慢性腎臓疾患、糖尿病性腎臓疾患、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変及び特発性線維症からなる群から選択される方法も、本明細書において提供される。

#### 【0027】

一部の実施形態では、方法は、線維症、線維化状態又は線維化症状の予防、処置又は改

50

善をもたらさう。一部の実施形態では、方法は、前記対象の1つ又は複数の組織に存在する細胞外マトリックスタンパク質の量の低減をもたらさう。一部の実施形態では、方法は、前記対象の1つ又は複数の組織に存在するコラーゲンの量の低減をもたらさう。一部の実施形態では、本明細書に記載されている結晶形態の投与は、前記対象の1つ又は複数の組織に存在するI型、Ia型又はIII型コラーゲンの量の低減をもたらさう。

【0028】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるのは、対象において疾患又は障害を処置する方法であって、対象に、本明細書に記載されている結晶形態を薬学的に許容される溶媒に溶解することによって調製された治療有効量の溶液を投与する工程を含み、ここで、前記疾患又は障害が、脂肪症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝線維症、腎線維症、胆管線維症、膵臓線維症、慢性腎臓疾患、糖尿病性腎臓疾患、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変及び特発性線維症からなる群から選択される方法である。

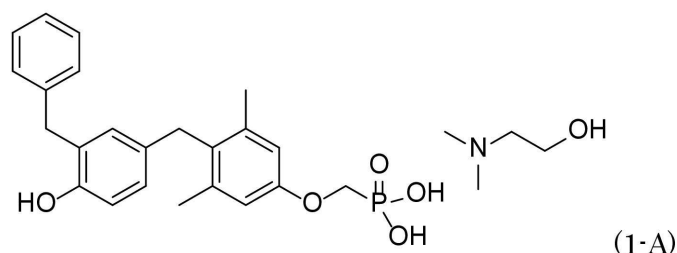
10

【0029】

本開示の別の態様において、本明細書に記載されるのは、構造

【0030】

【化3】



20

【0031】

を有する化合物、又はその溶媒和物である。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】化合物1の結晶形態AのX線粉末回折パターンである。

30

【図2】化合物1の化合物の結晶形態Aについての示差走査熱量測定及び熱重量分析オーバーレイを示す図である。

【図3】化合物1の化合物の結晶形態Aの水分収着/脱着曲線を示す図である。

【図4】化合物1の結晶形態BのX線粉末回折パターンである。

【図5】化合物1の結晶形態CのX線粉末回折パターンである。

【図6】化合物1の化合物の結晶形態Cについての示差走査熱量測定及び熱重量分析オーバーレイを示す図である。

【図7】化合物1の結晶形態DのX線粉末回折パターンである。

【図8】化合物1の化合物の結晶形態Dについての示差走査熱量測定及び熱重量分析オーバーレイを示す図である。

40

【図9】化合物1の結晶形態EのX線粉末回折パターンである。

【図10】化合物1の化合物の結晶形態Eについての示差走査熱量測定及び熱重量分析オーバーレイを示す図である。

【図11】化合物1の結晶形態FのX線粉末回折パターンである。

【図12】化合物1の化合物の結晶形態Fについての示差走査熱量測定及び熱重量分析オーバーレイを示す図である。

【図13】化合物1-Aの結晶形態1のX線粉末回折パターンである。

【図14】化合物1-Aの結晶形態2のX線粉末回折パターンである。

【図15】化合物1-Aの結晶形態3のX線粉末回折パターンである。

【図16】化合物1-Aの化合物の結晶形態3についての示差走査熱量測定及び熱重量分析

50

オーバーレイを示す図である。

【図 1 7】化合物 1-A の結晶形態 4 の X 線粉末回折パターンである。

【図 1 8】化合物 1-A の化合物の結晶形態 4 についての示差走査熱量測定及び熱重量分析オーバーレイを示す図である。

【発明を実施するための形態】

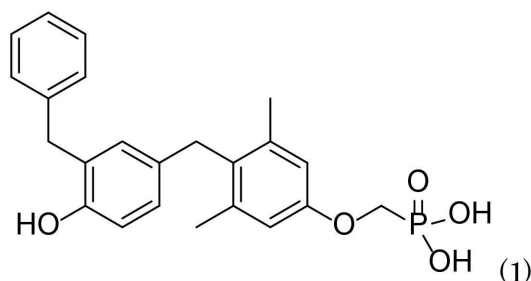
【0033】

本明細書において開示されるのは、化合物 1 の結晶形態又はその溶媒和物、及び化合物を結晶化させる方法である。化合物 1 を以下に示す。

【0034】

【化 4】

10



【0035】

20

化合物 1 の結晶形態は、形態 A、B、C、D、E 及び F (本明細書に記載されている) を含む。

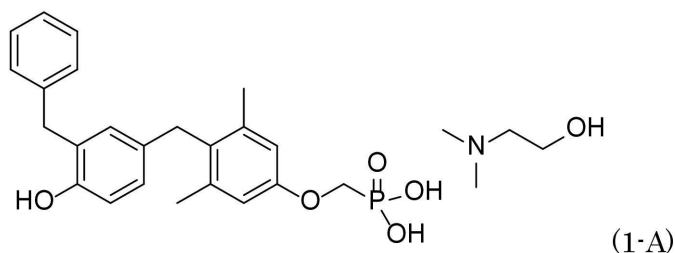
【0036】

本明細書において開示されるのは、本明細書において化合物 1-A と称される、化合物 1 の (2-ジメチルアミノ)エタノール(「デアノール」)塩である。

【0037】

【化 5】

30



【0038】

化合物 1 のデアノール塩の結晶形態も、本明細書において開示される。

【0039】

化合物 1-A の結晶形態は、形態 1、2、3 及び 4 (本明細書に記載されている) を含む。

【0040】

40

本出願は、化合物 1 の第 1 の結晶形態、及び化合物 1 の種々の結晶形態を結晶化させる方法に関する。

【0041】

本出願は、化合物 1-A の第 1 の結晶形態、及び化合物 1-A の種々の結晶形態を結晶化させる方法に関する。

【0042】

本明細書において提供される結晶形態は、有利なことに、改善された溶解度、バイオアベイラビリティ、安定性、加工性及び製造の容易さを呈する。結果として、化合物 1、特に結晶形態 A、及び化合物 1-A、特に結晶形態 3 は、長期安定性の改善を提供する。したがって、結晶形態は、TRβ アゴニストとしての有意な臨床的改善を提供する。

50

## 【0043】

本出願は、患者に、化合物1及び/又は化合物1-Aの1つ又は複数の結晶形態と、1つ又は複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む治療有効量の組成物を投与することによって疾患及び障害を処置するための、本明細書に記載されている結晶形態を使用する方法にも関する。

## 【0044】

## 化合物1の結晶形態

本明細書において開示されるのは、化合物1の結晶形態並びに特に結晶形態A、結晶形態B、結晶形態C、結晶形態D、結晶形態E及び結晶形態F(後述する)である。別段の記載がない限り、本明細書において提供されるX線粉末回折データは、Cu K $\alpha$ 放射線源を使用して決定したものである。

10

## 【0045】

## 結晶形態A

一部の実施形態は、本明細書において結晶形態Aと称される、化合物1の非溶媒和結晶形態を含む。結晶形態Aを形成するための正確な条件は、経験的に決定することができ、実践に好適であることが分かったいくつかの方法を与えることのみが可能である。

## 【0046】

結晶形態Aは、実験方法の項で更に詳細に記載される種々の技術を使用してキャラクタリゼーションした。図1は、X線粉末回折(XRPD)によって決定される形態Aの結晶構造を示す。本明細書において開示される方法によって取得されうる結晶形態Aは、およそ5.1、7.4、10.1、12.1、16.4、17.3、18.5、20.5、21.4、21.7、22.1、23.8、24.1、25.5及び25.9度2 $\theta$ で顕著なピークを呈する。故に、一部の実施形態では、化合物1の結晶形態は、およそ5.1、7.4、10.1、12.1、16.4、17.3、18.5、20.5、21.4、21.7、22.1、23.8、24.1、25.5及び25.9度2 $\theta$ から選択される少なくとも1つの特徴的ピーク(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14又は15の特徴的ピーク)を有する。一部の実施形態では、化合物1の結晶形態は、およそ5.1、7.4、10.1、12.1、16.4、17.3、18.5、20.5、21.4、21.7、22.1、23.8、24.1、25.5及び25.9度2 $\theta$ から選択される少なくとも3つの特徴的ピークを有する。

20

## 【0047】

当技術分野でよく理解されているように、X線回折パターンが異なる機器で測定される場合の実験的変動性を理由として、ピーク位置は、2シータ(2 $\theta$ )値がある程度の変動性以内で一致する場合には、等しいと推定される。例えば、米国薬局方は、10の最強回折ピークの角度設定が参照材料のものと $\pm 0.2$ 度以内で一致し、ピークの相対強度が20%を超えるほど変動しない場合には、同一性が確認されることを明言している。したがって、一部の実施形態では、本明細書において列挙されているピーク位置は、 $\pm 0.5$ 度2 $\theta$ 以内の変動性を含む。他の実施形態では、本明細書において列挙されているピーク位置は、 $\pm 0.2$ 度2 $\theta$ 以内の変動性を含む。本明細書において開示される通り、用語「およそ」は、2 $\theta$ の値に言及する場合、 $\pm 0.5$ 度2 $\theta$ として定義される。

30

## 【0048】

図2は、結晶形態Aについて示差走査熱量測定(DSC)及び熱重量分析によって取得された結果を示す。DSC結果は、結晶形態Aについて約161 $^{\circ}$ Cの温度でピークを示しており、これは結晶の融点を示す。したがって、一部の実施形態では、結晶形態Aは、約158 $^{\circ}$ Cから164 $^{\circ}$ Cまで、約158 $^{\circ}$ Cから約166 $^{\circ}$ Cまで、又は約161 $^{\circ}$ Cの融点を呈する。結晶形態Aを熱重量分析(thermogravimetric gravimetric analysis)(TG)によって分析し、1つの事例では、25 $^{\circ}$ Cから160 $^{\circ}$ Cまで行なった場合に1.78%の質量減少を呈した。一方で、図3は、結晶形態Aについての動的蒸気収着(DVS)結果を示し、適度の水取り込みを示している。

40

## 【0049】

したがって、結晶形態Aは、広範囲の湿度にわたって適度に吸湿性で且つ安定であると

50

特徴付けられてよい。結晶形態Aは良好な結晶化度も示し、融点は比較的高く(およそ161℃)、結晶形態Aは水和物形成のいかなる証拠も示さない。

【0050】

#### 結晶形態B

一部の実施形態は、本明細書において結晶形態Bと称される、化合物1の溶媒和結晶形態を含む。結晶形態Bを形成するための正確な条件は、経験的に決定することができ、実践に好適であることが分かったいくつかの方法を与えることのみが可能である。

【0051】

結晶形態Bは、実験方法の項で更に詳細に記載される種々の技術を使用してキャラクタリゼーションした。図4は、X線粉末回折(XRPD)によって決定される形態Bの結晶構造を示す。本明細書において開示される方法によって取得されうる結晶形態Bは、およそ7.5、8.1、10.0、15.4、16.7、18.3、18.8、20.2、21.0、22.3、24.1、25.1及び26.4度2θで顕著なピークを呈する。故に、一部の実施形態では、化合物1の結晶形態は、およそ7.5、8.1、10.0、15.4、16.7、18.3、18.8、20.2、21.0、22.3、24.1、25.1及び26.4度2θから選択される少なくとも1つの特徴的ピーク(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12又は13の特徴的ピーク)を有する。一部の実施形態では、化合物1の結晶形態は、およそ7.5、8.1、10.0、15.4、16.7、18.3、18.8、20.2、21.0、22.3、24.1、25.1及び26.4度2θから選択される少なくとも3つの特徴的ピークを有する。

10

【0052】

結晶形態Bは、溶媒和物形成の証拠を示し、イソプロピルアルコールの溶媒和物である可能性が高い。

20

【0053】

#### 結晶形態C

一部の実施形態は、本明細書において結晶形態Cと称される、化合物1の結晶形態を含む。結晶形態Cを形成するための正確な条件は、経験的に決定することができ、実践に好適であることが分かったいくつかの方法を与えることのみが可能である。

【0054】

結晶形態Cは、実験方法の項で更に詳細に記載される種々の技術を使用してキャラクタリゼーションした。図5は、X線粉末回折(XRPD)によって決定される形態Cの結晶構造を示す。本明細書において開示される方法によって取得されうる結晶形態Cは、およそ4.0、8.0、11.0、12.0、14.4、14.6、17.1、18.5、19.2、21.1、21.7、24.9及び25.7度2θで顕著なピークを呈する。故に、一部の実施形態では、化合物1の結晶形態は、およそ4.0、8.0、11.0、12.0、14.4、14.6、17.1、18.5、19.2、21.1、21.7、24.9及び25.7度2θから選択される少なくとも1つの特徴的ピーク(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12又は13の特徴的ピーク)を有する。一部の実施形態では、化合物1の結晶形態は、およそ4.0、8.0、11.0、12.0、14.4、14.6、17.1、18.5、19.2、21.1、21.7、24.9及び25.7度2θから選択される少なくとも3つの特徴的ピークを有する。

30

【0055】

図6は、結晶形態Cについて示差走査熱量測定(DSC)及び熱重量分析によって取得された結果を示す。DSC結果は、結晶形態Cについて70℃及び158℃で吸熱を示している。結晶形態Cを熱重量分析(TG)によって分析し、1つの事例では、25℃から110℃まで行なった場合に4.4%の質量減少を呈した。結晶形態Cは、115℃まで加熱すると非結晶性になる。

40

【0056】

#### 結晶形態D

一部の実施形態は、本明細書において結晶形態Dと称される、化合物1の結晶形態を含む。結晶形態Dを形成するための正確な条件は、経験的に決定することができ、実践に好適であることが分かったいくつかの方法を与えることのみが可能である。

50

## 【0057】

結晶形態Dは、実験方法の項で更に詳細に記載される種々の技術を使用してキャラクタリゼーションした。図7は、X線粉末回折(XRPD)によって決定される形態Dの結晶構造を示す。本明細書において開示される方法によって取得されうる結晶形態Dは、およそ6.1、7.6、11.3、12.2、16.5、17.0、17.3、18.4、18.6、19.5、19.7、20.7、21.2、22.5、26.0及び26.3度2θで顕著なピークを呈する。故に、一部の実施形態では、化合物1の結晶形態は、およそ6.1、7.6、11.3、12.2、16.5、17.0、17.3、18.4、18.6、19.5、19.7、20.7、21.2、22.5、26.0及び26.3度2θから選択される少なくとも1つの特徴的ピーク(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15又は16の特徴的ピーク)を有する。一部の実施形態では、化合物1の結晶形態は、およそ6.1、7.6、11.3、12.2、16.5、17.0、17.3、18.4、18.6、19.5、19.7、20.7、21.2、22.5、26.0及び26.3度2θから選択される少なくとも3つの特徴的ピークを有する。

10

## 【0058】

図8は、結晶形態Dについて示差走査熱量測定(DSC)及び熱重量分析によって取得された結果を示す。DSC結果は、結晶形態Dについて166℃で吸熱を示しており、これは結晶の融点を示す。結晶形態Dを熱重量分析(TG)によって分析し、1つの事例では、25℃から140℃まで行なった場合に3.875%の質量減少を呈し、水和物の可能性を示していた。

## 【0059】

## 結晶形態E

一部の実施形態は、本明細書において結晶形態Eと称される、化合物1の非溶媒和結晶形態を含む。結晶形態Eを形成するための正確な条件は、経験的に決定することができ、実践に好適であることが分かったいくつかの方法を与えることのみが可能である。

20

## 【0060】

結晶形態Eは、実験方法の項で更に詳細に記載される種々の技術を使用してキャラクタリゼーションした。図9は、X線粉末回折(XRPD)によって決定される形態Eの結晶構造を示す。本明細書において開示される方法によって取得されうる結晶形態Eは、およそ3.3、5.0、7.5、14.9、16.3、17.2、19.4、21.7、24.7、25.5及び26.6度2θで顕著なピークを呈する。故に、一部の実施形態では、化合物1の結晶形態は、およそ3.3、5.0、7.5、14.9、16.3、17.2、19.4、21.7、24.7、25.5及び26.6度2θから選択される少なくとも1つの特徴的ピーク(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10又は11の特徴的ピーク)を有する。一部の実施形態では、化合物1の結晶形態は、およそ3.3、5.0、7.5、14.9、16.3、17.2、19.4、21.7、24.7、25.5及び26.6度2θから選択される少なくとも3つの特徴的ピークを有する。

30

## 【0061】

図10は、結晶形態Eについて示差走査熱量測定(DSC)及び熱重量分析によって取得された結果を示す。DSC結果は、結晶形態Eについて96℃及び166℃で吸熱を示す。結晶形態Eを熱重量分析(TG)によって分析し、1つの事例では、25℃から125℃まで行なった場合に2.5%の質量減少を呈したが、質量の減少は溶媒に起因するものではない。

## 【0062】

## 結晶形態F

一部の実施形態は、本明細書において結晶形態Fと称される、化合物1の溶媒和結晶形態を含む。結晶形態Fを形成するための正確な条件は、経験的に決定することができ、実践に好適であることが分かったいくつかの方法を与えることのみが可能である。

40

## 【0063】

結晶形態Fは、実験方法の項で更に詳細に記載される種々の技術を使用してキャラクタリゼーションした。図11は、X線粉末回折(XRPD)によって決定される形態Eの結晶構造を示す。本明細書において開示される方法によって取得されうる結晶形態Eは、およそ8.3、15.5、15.6、15.9、17.0、17.3、17.9、18.6、20.8、22.0、23.0、23.6、23.8、25.5、25.7、26.0及び26.7度2θで顕著なピークを呈する。故に、一部の実

50

施形態では、化合物1の結晶形態は、およそ8.3、15.5、15.6、15.9、17.0、17.3、17.9、18.6、20.8、22.0、23.0、23.6、23.8、25.5、25.7、26.0及び26.7度2θから選択される少なくとも1つの特徴的ピーク(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16又は17の特徴的ピーク)を有する。一部の実施形態では、化合物1の結晶形態は、およそ8.3、15.5、15.6、15.9、17.0、17.3、17.9、18.6、20.8、22.0、23.0、23.6、23.8、25.5、25.7、26.0及び26.7度2θから選択される少なくとも3つの特徴的ピークを有する。

【0064】

図12は、結晶形態Fについて示差走査熱量測定(DSC)及び熱重量分析によって取得された結果を示す。DSC結果は、結晶形態Fについて96℃で吸熱を示す。結晶形態Fを熱重量分析(TG)によって分析し、1つの事例では、25℃から90℃まで行なった場合に2.75%の質量減少を呈した。<sup>1</sup>H-NMR結果(示されていない)は、ジメチルホルムアミド溶媒和物の形成を示す。

10

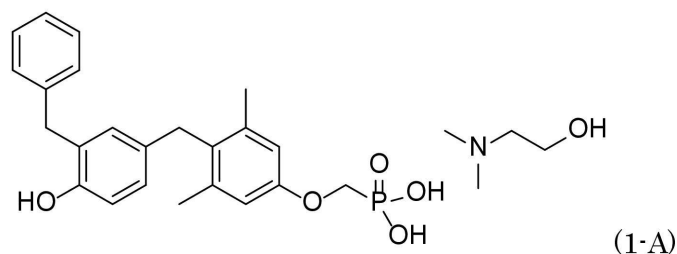
【0065】

化合物1-A及びその結晶形態

化合物1-Aを本明細書において開示する。これは、化合物1の(2-ジメチルアミノ)エタノール(「デアノール」)塩である。化合物1-Aの構造を以下に提供する。

【0066】

【化6】



20

【0067】

化合物1-Aの結晶形態並びに特に結晶形態1、結晶形態2、結晶形態3及び結晶形態4(後述する)も、本明細書において開示される。別段の記載がない限り、本明細書において提供されるX線粉末回折データは、Cu Kα放射線源を使用して決定したものである。

30

【0068】

結晶形態1

一部の実施形態は、本明細書において結晶形態1と称される化合物1-Aの非溶媒和結晶形態を含む。結晶形態1を形成するための正確な条件は、経験的に決定することができ、実践に好適であることが分かったいくつかの方法を与えることのみが可能である。

【0069】

結晶形態1は、実験方法の項で更に詳細に記載される種々の技術を使用してキャラクタリゼーションした。図13は、X線粉末回折(XRPD)によって決定される形態1の結晶構造を示す。本明細書において開示される方法によって取得されうる結晶形態1は、およそ6.1、12.2、13.3、13.6、16.5、17.3、18.3、19.9、20.2、20.5、21.4、21.9、22.5、22.8、23.0及び25.6度2θで顕著なピークを呈する。故に、一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態は、およそ6.1、12.2、13.3、13.6、16.5、17.3、18.3、19.9、20.2、20.5、21.4、21.9、22.5、22.8、23.0及び25.6度2θから選択される少なくとも1つの特徴的ピーク(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15又は16の特徴的ピーク)を有する。一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態は、およそ6.1、12.2、13.3、13.6、16.5、17.3、18.3、19.9、20.2、20.5、21.4、21.9、22.5、22.8、23.0及び25.6度2θから選択される少なくとも3つの特徴的ピークを有する。

40

【0070】

50

DVS結果(示されていない)は、結晶形態1が適度に吸湿性であることを示す。DSC分析は、結晶形態1について約139℃の融点を示す。

【0071】

#### 結晶形態2

一部の実施形態は、本明細書において結晶形態2と称される、化合物1-Aの非溶媒和結晶形態を含む。結晶形態1を形成するための正確な条件は、経験的に決定することができ、実践に好適であることが分かったいくつかの方法を与えることのみが可能である。

【0072】

結晶形態2は、実験方法の項で更に詳細に記載される種々の技術を使用してキャラクタリゼーションした。図14は、X線粉末回折(XRPD)によって決定される形態2の結晶構造を示す。本明細書において開示される方法によって取得されうる結晶形態2は、およそ5.7、6.2、15.5、16.4、17.0、18.5、20.6、21.2、22.0、23.3及び26.1度2θで顕著なピークを呈する。故に、一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態は、およそ5.7、6.2、15.5、16.4、17.0、18.5、20.6、21.2、22.0、23.3及び26.1度2θから選択される少なくとも1つの特徴的ピーク(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10又は11の特徴的ピーク)を有する。一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態は、およそ5.7、6.2、15.5、16.4、17.0、18.5、20.6、21.2、22.0、23.3及び26.1度2θから選択される少なくとも3つの特徴的ピークを有する。

10

【0073】

DVS結果(示されていない)は、結晶形態2が適度に吸湿性であることを示す。DSC分析は、結晶形態2について約117℃の融点を示す。

20

【0074】

#### 結晶形態3

一部の実施形態は、本明細書において結晶形態3と称される、化合物1-Aの結晶形態を含む。結晶形態3を形成するための正確な条件は、経験的に決定することができ、実践に好適であることが分かったいくつかの方法を与えることのみが可能である。

【0075】

結晶形態3は、実験方法の項で更に詳細に記載される種々の技術を使用してキャラクタリゼーションした。図15は、X線粉末回折(XRPD)によって決定される形態3の結晶構造を示す。本明細書において開示される方法によって取得されうる結晶形態3は、およそ6.0、13.3、14.4、14.8、16.1、17.8、17.9、18.7、20.5、20.8、21.7、22.9、23.8、24.9、25.1及び26.6度2θで顕著なピークを呈する。故に、一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態は、およそ6.0、13.3、14.4、14.8、16.1、17.8、17.9、18.7、20.5、20.8、21.7、22.9、23.8、24.9、25.1及び26.6度2θから選択される少なくとも1つの特徴的ピーク(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15又は16の特徴的ピーク)を有する。一部の実施形態では、式(1)の化合物の結晶形態は、およそ6.0、13.3、14.4、14.8、16.1、17.8、17.9、18.7、20.5、20.8、21.7、22.9、23.8、24.9、25.1及び26.6度2θから選択される少なくとも3つの特徴的ピークを有する。

30

【0076】

図16は、結晶形態3についてのDSC及びTGA結果を示す。DSC結果は、2つの吸熱を示し、最初は約117℃の温度において水の減少を示すものであり、156℃は結晶の融点を示す。したがって、一部の実施形態では、結晶形態3は、約148℃から約152℃まで又は約156℃の融点を呈する。一部の実施形態では、結晶形態3は、約146℃から約158℃まで又は約148℃から約156℃までの融点を有しうる。一部の実施形態では、結晶形態3は、約146℃から約150℃まで又は約152℃から約156℃までのDSC融点を有しうる。<sup>1</sup>H-NMR結果は、化合物1及びデアノールの1:1モル濃度の塩と一致している。結晶形態3を熱重量分析(TG)によって分析し、1つの事例では、25℃から90℃まで行なった場合に3.85%の質量減少及び90℃から150℃まで行なった場合に2.09%の質量減少を呈した。DVSデータ(示されていない)は、わずかな水取り込みを示す。カールフィッシャー滴定

40

50

法は、結晶形態3が一水和物であることを示す。

【0077】

結晶形態4

一部の実施形態は、本明細書において結晶形態4と称される、化合物1-Aの非溶媒和結晶形態を含む。結晶形態4を形成するための正確な条件は、経験的に決定することができ、実践に好適であることが分かったいくつかの方法を与えることのみが可能である。

【0078】

結晶形態4は、実験方法の項で更に詳細に記載される種々の技術を使用してキャラクタリゼーションした。図17は、X線粉末回折(XRPD)によって決定される形態4の結晶構造を示す。本明細書において開示される方法によって取得されうる結晶形態4は、およそ6.2、12.9、14.0、14.5、16.5、17.6、18.0、18.6、20.3、21.2、22.7、23.3、24.0及び26.1度2θで顕著なピークを呈する。故に、一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態は、およそ6.2、12.9、14.0、14.5、16.5、17.6、18.0、18.6、20.3、21.2、22.7、23.3、24.0及び26.1度2θから選択される少なくとも1つの特徴的ピーク(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13又は14の特徴的ピーク)を有する。一部の実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態は、およそ6.2、12.9、14.0、14.5、16.5、17.6、18.0、18.6、20.3、21.2、22.7、23.3、24.0及び26.1度2θから選択される少なくとも3つの特徴的ピークを有する。

【0079】

図17は、結晶形態4についてのDSC及びTGA結果を示す。DSC結果は、114℃で吸熱を示し、これは結晶の融点を示す。したがって、一部の実施形態では、結晶形態4は、約111℃から117℃まで、約106℃から約116℃まで又は約114℃の融点を呈する。<sup>1</sup>H-NMR結果は、化合物1及びデアノールの1:1モル濃度の塩と一致している。結晶形態4を熱重量分析(TG)によって分析し、1つの事例では、25℃から120℃まで行なった場合に0.44%の質量減少を呈した。

【0080】

化合物1及び1-Aを結晶化させる方法

化合物1を結晶化させる方法を開示する。化合物1の結晶形態は、概して、化合物1を制御された条件下で結晶化させることにより、取得又は生成されうる。一部の実施形態では、方法は、非溶媒和結晶形態を生成しうる。一部の実施形態では、方法は、溶媒和結晶形態を生成しうる。一部の実施形態では、方法は、結晶形態Aを生成しうる。一部の実施形態では、方法は、結晶形態Bを生成しうる。一部の実施形態では、方法は、結晶形態Cを生成しうる。一部の実施形態では、方法は、結晶形態Dを生成しうる。一部の実施形態では、方法は、結晶形態Eを生成しうる。一部の実施形態では、方法は、結晶形態Fを生成しうる。一部の実施形態では、方法は、前述の結晶形態のいずれかの混合物を生成しうる。

【0081】

化合物1-Aを結晶化させる方法も、開示される。化合物1の結晶形態は、概して、化合物1-Aを制御された条件下で結晶化させることにより、取得又は生成されうる。一部の実施形態では、方法は、非溶媒和結晶形態を生成しうる。一部の実施形態では、方法は、溶媒和結晶形態を生成しうる。一部の実施形態では、方法は、結晶形態1を生成しうる。一部の実施形態では、方法は、結晶形態2を生成しうる。一部の実施形態では、方法は、結晶形態3を生成しうる。一部の実施形態では、方法は、結晶形態4を生成しうる。一部の実施形態では、方法は、前述の結晶形態のいずれかの混合物を生成しうる。

【0082】

一部の実施形態では、方法は、化合物1又は化合物1-Aの非晶質形態を第1の溶媒に溶解して、第1の溶液を作成することを含んでよい。一部の実施形態では、方法は、化合物1又は化合物1-Aの結晶形態を第1の溶媒に溶解して、第1の溶液を作成することを含んでよい。一部の実施形態では、方法は、化合物1又は化合物1-Aの非晶質及び結晶形態の混合物を第1の溶媒に溶解して、第1の溶液を作成することを含んでよい。一部の実施形態

では、方法は、第2の溶媒を第1の溶液に加えて、第2の混合物を作成することを含んでよい。一部の実施形態では、方法は、第2の混合物を蒸発させることを含んでよい。一部の実施形態では、方法は、第2の混合物を冷却することを含んでよい。一部の実施形態では、第2の混合物は、25℃、20℃、15℃、10℃、5℃、0℃、-5℃、-10℃、-20℃、-25℃、これらの値のいずれかの間の任意の範囲、又は-25℃未満に冷却されてよい。

【0083】

一部の実施形態では、方法は、化合物1又は化合物1-Aの結晶形態を単離することを含んでよい。一部の実施形態では、単離は、熱時濾過等の濾過によって実施されてよい。一部の実施形態では、単離された生成物を、風乾等によって乾燥させてよい。

【0084】

一部の実施形態では、第1の溶媒は、単一溶媒であってよい。一部の実施形態では、第1の溶媒は、2種以上の溶媒の混合物であってよい。一部の実施形態では、第1の溶媒は、アセトン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、ジエチルエーテル、メタノール、メチルエチルケトン、2-メチルテトラヒドロフラン、イソプロパノール、n-プロパノール、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、水又はそれらの混合物であってよい。

【0085】

一部の実施形態では、第2の溶媒は、単一溶媒であってよい。一部の実施形態では、第2の溶媒は、2種以上の溶媒の混合物であってよい。一部の実施形態では、第2の溶媒は、アセトン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、ジエチルエーテル、メタノール、メチルエチルケトン、2-メチルテトラヒドロフラン、イソプロパノール、n-プロパノール、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、水又はそれらの混合物を含んでよい。一部の実施形態では、第2の溶媒は、トルエン、ヘキサン、水、ジクロロメタン又はそれらの組合せを含んでよい。

【0086】

一部の実施形態では、方法は、かき混ぜを更に含んでよい。一部の実施形態では、かき混ぜは、攪拌によって実施されてよい。一部の実施形態では、かき混ぜは、超音波処理によって実施されてよい。

【0087】

一部の実施形態では、方法の一部は、同じ温度で実施されてよい。一部の実施形態では、方法の一部は、種々の温度で実施されてよい。一部の実施形態では、方法の一部は、室温で実施されてよい。一部の実施形態では、方法の一部は、-40℃から200℃で実施されてよい。一部の実施形態では、方法の一部は、-40℃から25℃で実施されてよい。一部の実施形態では、方法の一部は、-25℃から-10℃で実施されてよい。一部の実施形態では、方法の一部は、2℃から8℃で実施されてよい。一部の実施形態では、方法の一部は、50℃から60℃で実施されてよい。一部の実施形態では、方法の一部は、65℃から75℃で実施されてよい。一部の実施形態では、方法の一部は、75℃から150℃で実施されてよい。一部の実施形態では、方法の一部は、第1の溶液、第2の混合物、播種された混合物、結晶形態の単離、及びかき混ぜを含んでよい。

【0088】

一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態は、化合物1の結晶性又は非晶質形態を第1の溶媒に溶解して、第1の溶液を作成すること、1モル当量の(2-ジメチルアミノ)エタノールを第2の溶媒に溶解して、第2の溶液を作成すること、第1の溶液及び第2の溶液を組み合わせ、組合せ溶液を形成することによって、調製されうる。一部の実施形態では、第1の溶媒は、アセトン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、ジエチルエーテル、メタノール、メチルエチルケトン、2-メチルテトラヒドロフラン、イソプロパノール、n-プロパノール、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、水又はそれらの混合物を含んでよい。一部の実施形態では、第2の溶媒は、アセトン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、ジエチルエーテル、メタノール、メチルエチルケトン、2-メチルテ

10

20

30

40

50

ラヒドロフラン、イソプロパノール、n-プロパノール、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、水又はそれらの混合物を含んでよい。一部の実施形態では、第1の溶媒及び第2の溶媒は、同じであってよい。一部の実施形態では、第1の溶媒及び第2の溶媒は、異なっていてよい。一部の実施形態では、組合せ溶液を、本明細書に記載されている通り、更にかき混ぜ、蒸発させ及び/又は冷却してよい。

【0089】

一部の実施形態では、化合物1の結晶形態Aは、ある分量の化合物1を最小限の溶媒に第1の温度で溶解して、第1の溶液を形成することによって、調製されうる。一部の実施形態では、溶媒は、アセトニトリルであってよい。他の実施形態では、溶媒は、酢酸エチルであってよい。更に他の実施形態では、溶媒は、アセトンであってよい。また更に他の実施形態では、溶媒は、ジエチルエーテルであってよい。他の実施形態では、溶媒は、メチルエチルケトンであってよい。一部の実施形態では、第1の温度は、40℃から60℃又は45℃から55℃までである。一部の具体的な実施形態では、第1の温度は、約50℃である。一部の実施形態では、第1の溶媒は、第2の温度に冷却されてよい。一部の実施形態では、第2の温度は、-5℃から-25℃又は-10℃から-20℃であってよい。他の実施形態では、第2の温度は、室温であってよい。一部の具体的な実施形態では、第2の温度は、約-15℃である。一部の実施形態では、冷却する前に第1の溶液に貧溶媒を加えてよい。一部の実施形態では、貧溶媒は、ヘキサンである。他の実施形態では、貧溶媒は、トルエンである。

【0090】

一部の実施形態では、化合物1の結晶形態Aは、ある分量の化合物1を溶媒に室温で組み合わせ、固体を粉砕することによって、調製されうる。一部の実施形態では、化合物1の分量は20mgであり、溶媒の分量は10µlである。一部の実施形態では、溶媒は、アセトン、アセトニトリル、エタノール、酢酸エチル、メタノール、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン又は水である。

【0091】

一部の実施形態では、化合物1の結晶形態Aは、化合物1を溶媒に加えてスラリーを形成することによって、調製されうる。一部の実施形態では、溶媒は、ジクロロメタンである。他の実施形態では、溶媒は、水である。一部の実施形態では、スラリーは、20、25、30、35、40、45又は50℃で攪拌されてよい。一部の実施形態では、スラリーは、1、2、3、4、5、6若しくは7日間又はそれ以上にわたって攪拌されてよい。

【0092】

一部の実施形態では、化合物1の結晶形態Bは、ある分量の化合物1を溶媒に室温で組み合わせ、固体を粉砕することによって、調製されうる。一部の実施形態では、化合物1の分量は20mgであり、溶媒の分量は10µlである。一部の実施形態では、溶媒は、イソプロパノールである。

【0093】

一部の実施形態では、化合物1の結晶形態Cは、ある分量の化合物1を最小量の溶媒に室温で溶解し、固体を残して蒸発させることによって、調製されうる。一部の実施形態では、溶媒は、アセトン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、水又はそれらの混合物である。

【0094】

一部の実施形態では、化合物1の結晶形態Dは、ある分量の化合物1を最小限の溶媒に第1の温度で溶解して第1の溶液を形成することによって、調製されうる。一部の実施形態では、溶媒は、アセトンであってよい。他の実施形態では、溶媒は、テトラヒドロフランであってよい。更に他の実施形態では、溶媒は、エタノールであってよい。また更に他の実施形態では、溶媒は、水であってよい。他の実施形態では、溶媒は、メタノール/水(95/5v/v)であってよい。一部の実施形態では、第1の温度は、40℃から60℃又は45℃から55℃までである。一部の具体的な実施形態では、第1の温度は、約50℃である。一部の具体的な実施形態では、第1の温度は、約60℃である。一部の実施形態では、第1

の溶媒は、第2の温度に冷却されてよい。一部の実施形態では、第2の温度は、-5℃から-25℃又は-10℃から-20℃であってよい。他の実施形態では、第2の温度は、室温であってよい。一部の具体的な実施形態では、第2の温度は、約-15℃である。一部の実施形態では、冷却する前に第1の溶液に貧溶媒を加えてよい。一部の実施形態では、溶媒はTHFであり、貧溶媒は水である。一部の実施形態では、溶媒はTHFであり、貧溶媒はヘキサンである。一部の実施形態では、溶媒はTHFであり、貧溶媒はジクロロメタンである。

【0095】

一部の実施形態では、化合物1の結晶形態Eは、ある分量の化合物1を最小限の溶媒に第1の温度で溶解して第1の溶液を形成することによって、調製されうる。一部の実施形態では、溶媒は、アセトニトリル及び水95:5(v/v)であってよい。他の実施形態では、溶媒は、メタノールであってよい。一部の実施形態では、溶媒は、ジエチルエーテルである。他の実施形態では、溶媒は、メチルエチルケトンである。一部の実施形態では、溶媒は、メタノールであってよい。一部の実施形態では、第1の温度は、40℃から60℃又は45℃から55℃までである。一部の具体的な実施形態では、第1の温度は、約50℃である。一部の具体的な実施形態では、第1の温度は、約60℃である。一部の実施形態では、第1の溶媒は、第2の温度に冷却されてよい。一部の実施形態では、第2の温度は、-5℃から-25℃又は-10℃から-20℃であってよい。他の実施形態では、第2の温度は、室温であってよい。一部の具体的な実施形態では、第2の温度は、約-15℃である。一部の実施形態では、冷却する前に第1の溶液に貧溶媒を加えてよい。一部の実施形態では、溶媒はメタノールであり、貧溶媒はトルエンである。一部の実施形態では、溶媒はイソプロパノールであり、貧溶媒はヘキサンである。一部の実施形態では、溶媒はジエチルエーテルであり、貧溶媒はジクロロメタンである。一部の実施形態では、溶媒はメタノールであり、貧溶媒はジクロロメタンである。一部の実施形態では、溶媒はメチルエチルケトンであり、貧溶媒はジクロロメタンである。

【0096】

一部の実施形態では、化合物1の結晶形態Fは、ある分量の化合物1を最小量の溶媒に室温で溶解し、固体を残して蒸発させることによって、調製されうる。一部の実施形態では、溶媒は、ジメチルホルムアミドである。

【0097】

一部の実施形態では、化合物1の結晶形態Fは、ある分量の化合物1を最小限の溶媒に第1の温度で溶解して第1の溶液を形成することによって、調製されうる。一部の実施形態では、溶媒は、ジメチルホルムアミドであってよい。一部の実施形態では、第1の温度は、40℃から60℃又は45℃から55℃までである。一部の具体的な実施形態では、第1の温度は、約50℃である。一部の実施形態では、第1の溶媒は、第2の温度に冷却されてよい。一部の実施形態では、第2の温度は、-5℃から-25℃又は-10℃から-20℃であってよい。一部の具体的な実施形態では、第2の温度は、約-15℃である。一部の実施形態では、冷却する前に第1の溶液に貧溶媒を加えてよい。一部の実施形態では、貧溶媒は、トルエンである。

【0098】

一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態1は、化合物1を溶媒と組み合わせて第1の溶液を形成し、前記溶液を1モル当量の(2-メチルアミノ(methylaminio))エタノールに加えて第2の溶液を形成することによって、調製されうる。第2の溶液を、室温で1、2、3、4、5日間又はそれ以上にわたって攪拌してよい。一部の実施形態では、第1の溶液を、(2-メチルアミノ)エタノールへの添加前に超音波処理してよい。一部の実施形態では、溶媒は、アセトンである。他の実施形態では、溶媒は、1,4-ジオキサンである。更に他の実施形態では、溶媒は、ジエチルエーテルである。一部の実施形態では、溶媒は、イソプロパノールである。他の実施形態では、溶媒は、テトラヒドロフランである。一部の実施形態では、溶媒は、メチルエチルケトンである。

【0099】

一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態3は、化合物1を第1の溶媒中で組み合わせ

て第1の溶液を形成することによって、調製されうる。一部の実施形態では、第1の溶媒は、アセトンであってよい。一部の実施形態では、アセトンは、0.5%、1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%又は5.0%の水を含有してよい。一部の実施形態では、第1の溶液を、第2の溶媒中の2-(ジメチルアミノ)エタノールの第2の溶液に加えて、第3の溶液を形成してよい。一部の実施形態では、第2の溶媒は、アセトンであってよい。一部の実施形態では、アセトンは、0.5%、1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%又は5.0%の水を含有してよい。一部の実施形態では、2-(ジメチルアミノ)エタノールの化合物1-Aに対するモル比は、1:1、1.05:1、1.1:1、1.2:1、1.3:1、1.4:1又は1:5から1である。一部の実施形態では、2-(ジメチルアミノ)エタノールの化合物1-Aに対するモル比は、1:1から1.1:1までである。一部の具体的な実施形態では、2-(ジメチルアミノ)エタノールの化合物1-Aに対するモル比は、1.05:1である。一部の実施形態では、第1の溶液を、第2の溶液に、5、10、15、20、25若しくは30分間又はそれ以上かけて加えてよい。一部の実施形態では、第2の溶液への第1の溶液の添加時に、スラリーが形成される。一部の実施形態では、追加の溶媒をスラリーに添加してよい。一部の実施形態では、追加の溶媒は、アセトンである。一部の実施形態では、アセトンは、0.5%、1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%又は5.0%の水を含有してよい。

10

【0100】

一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態3は、化合物1を、エタノールに予め溶解した1モル当量の(2-メチルアミノ)エタノールと組み合わせて溶液を形成することによって、調製されうる。一部の実施形態では、溶液を超音波処理し、固体が形成されるまで蒸発させてよい。一部の実施形態では、溶液を室温で1、2、3、4、5日間又はそれ以上にわたって攪拌してよい。

20

【0101】

一部の実施形態では、化合物1-Aの結晶形態4は、化合物1を溶媒と組み合わせて第1の溶液を形成し、前記溶液を1モル当量の(2-メチルアミノ)エタノールに添加して第2の溶液を形成することによって、調製されうる。第2の溶液を室温で1、2、3、4、5日間又はそれ以上にわたって攪拌してよい。一部の実施形態では、第1の溶液を、(2-メチルアミノ)エタノールへの添加前に超音波処理してよい。一部の実施形態では、溶媒は、アセトニトリル又は酢酸エチルである。

30

【0102】

定義

「対象」は、本明細書において使用される場合、処置又は療法のために選択された非ヒト哺乳動物を意味し、ヒト、又はイヌ、ネコ、ウマ、ロバ、ラバ、雌ウシ、家畜水牛、ラクダ、ラマ、アルパカ、バイソン、ヤク、ヤギ、ヒツジ、ブタ、ヘラジカ、シカ、家畜カモシカ若しくは非ヒト霊長類を含むが、これらに限定されない。

【0103】

「対象における疾患又は状態」は、疾患又は状態の1つ又は複数の臨床指標を呈している対象を意味する。ある特定の実施形態では、疾患又は状態は、1つ又は複数の線維症、線維化状態又は線維化症状である。ある特定の実施形態では、疾患又は状態は、強皮症である。ある特定の実施形態では、疾患又は状態は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)である。ある特定の実施形態では、疾患又は状態は、肝硬変である。ある特定の実施形態では、疾患又は状態は、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)である。ある特定の実施形態では、疾患又は状態は、特発性肺線維症である。ある特定の実施形態では、疾患又は状態は、アテローム性動脈硬化症である。ある特定の実施形態では、疾患又は状態は、肝炎、アルコール性脂肪性肝疾患、喘息、心筋線維症、臓器移植線維症、筋線維症、膵臓線維症、骨髄線維症、肝線維症、肝臓及び胆嚢の硬変、脾臓の線維症、強皮症、肺線維症、びまん性実質性肺疾患、特発性間質性線維症、びまん性間質性線維症、間質性肺炎、剥離性間質性肺炎、呼吸細気管支炎、間質性肺疾患、慢性間質性肺疾患、急性間質性肺炎、過敏性肺炎、非特異的間質性肺炎、特発性器質化肺炎、リンパ球性間質性肺炎、塵肺症、珪肺

40

50

症、肺気腫、間質性線維症、サルコイドーシス、縦隔線維症、心筋線維症、心房線維症、心内膜心筋線維症、腎線維症、慢性腎臓疾患、II型糖尿病、黄斑変性、ケロイド病変、肥厚性瘢痕、腎性全身性線維症、注射線維症(injection fibrosis)、手術の合併症、線維化慢性同種移植片血管症及び/若しくは移植された臓器における慢性拒絶反応、虚血再灌流傷害に関連する線維症、精管切除後疼痛症候群、関節リウマチに関連する線維症、関節線維症、デュピュイトラン病、皮膚筋炎-多発性筋炎、混合性結合組織病、口腔の線維性増殖性病変、線維化性腸狭窄、クローン病、グリア性瘢痕化、軟膜線維症、髄膜炎、全身性エリテマトーデス、放射線被曝による線維症、乳腺嚢胞の破裂による線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、又はそれらの症状若しくは後遺症、又は細胞外マトリックス成分の過剰沈着をもたらす他の疾患若しくは状態である。

10

#### 【0104】

本明細書において使用される場合、「線維症」は、細胞外マトリックスタンパク質の異常沈着を指す。そのようなタンパク質は、コラーゲン、エラスチン、フィブロネクチン、ラミニン、ケラチン、ケラチン、ケラチン硫酸、フィブリン、パルカン、アグリン又はアグリカンを含むが、これらに限定されない。本明細書において使用される場合、「コラーゲン」は、コラーゲンの亜型のいずれか1つを指し、I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII又はXVIII型を含むが、これらに限定されない。例示的なコラーゲン型及び亜型は、とりわけ、I型、Ia型、II型、III型、IV型及びV型を含む。本明細書において使用される場合、線維症は、それ自体又は別の状態の症状若しくは後遺症として起こりうる。本明細書において使用される場合、線維症は、遺伝的状态、遺伝的素因、環境侵害、傷害、傷害の回復、自己免疫状態、又は慢性炎症、慢性炎症性状態、又は細胞外マトリックス成分の異常若しくは過剰沈着につながる別の状態によって生じうる。線維症は、本明細書において言及される場合、1つ又は複数のバイオマーカーについてアッセイすること又はそれらの存在若しくはレベルを決定することによって評価されてよい。線維症の存在のバイオマーカーは、Col1a1、Col3a1、ACTA2、ENPP2及び/又はLGALS1遺伝子又はそれらの任意の組合せ若しくは生成物の発現を含むが、これらに限定されない。線維症の診断又は評価は、I型コラーゲン及び/若しくはヒドロキシプロリン又はそれらの任意の組合せ若しくは生成物の存在又はレベルの決定によって更に為されてよい。線維症の診断又は評価は、対象由来の1つ又は複数の試料の、組織学的、組織化学的又は免疫組織化学的分析によって為されてもよい。

20

30

#### 【0105】

「糖原病」は、概して必要な酵素活性の喪失による、グリコーゲンの合成、輸送又は利用における機能不全を特徴とする、障害の群のいずれか1つ又は複数を意味する。糖原病は、概して、それらの症状及び病因に従って型ごとに分類される。公知の型は、GSD 0型(非糖新生、グリコーゲンシンターゼ欠損症);GSD 1型(フォン-ギールケ病、グルコース-6-ホスファターゼ輸送酵素/トランスポーター欠損症、GSD I);GSD 2型(ポンペ病、アルファ-1-4-グルコシダーゼ欠損症、GSD II);GSD 3型(コーリ病、フォーブス病、限界デキストリン形成、枝切り酵素疾患;グルコシダーゼ及び/又はトランスフェラーゼ活性の喪失によるアミロ-1-6-グルコシダーゼ欠損症、GSD III);GSD 4型(アンダーセン病、グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症、ブランチャー欠損症、アミロペクチン症、グリコーゲン枝切り酵素欠損症;アミロ-1,4から1,6トランスグルコシダーゼ欠損症、GSD IV);GSD 5型(マッカードル病;グリコーゲンホスホリラーゼ(筋肉型)欠損症、GSD V);GSD 6型(ハース病;グリコーゲンホスホリラーゼE(肝臓型)欠損症、GSD VI);GSD 7型(垂井病;ホスホフルクトキナーゼ欠損症、GSD VII);GSD 8、9型(ホスホリラーゼ活性化系欠陥を伴うGSD;ホスホリラーゼキナーゼ(肝臓又は筋肉のアイソフォーム)欠損症、GSD VIII及びGSD IX);GSD 10型(サイクリックAMP依存性キナーゼ欠損症、GSD X);GSD 11型(ファンコニ-ビッケル症候群;グルコーストランスポーター2型(GLUT2)欠損症、GSD XI);及びGSD 12型(アルドラーゼA欠損症、GSD XII)を含む。糖原病の亜型、特にGSD 1aも公知であり、これはグルコース-6-ホスファターゼ(G6PC)の遺伝子における突然変異によって生じ、他の症状の中でも、肝臓組織におけるグリコーゲン及び脂質の過剰蓄積

40

50

、肝腫大、肝腺腫並びに肝細胞癌につながる。糖原病の症状は、血糖値の上昇又は低減、インスリン非感受性、ミオパチー、並びに脂肪症、高脂血症、高コレステロール血症、心肥大、肝腫大、線維症、肝硬変、肝細胞腺腫及び肝細胞癌等の肝症状を含みうる。症状は、インスリン非感受性、血中グルコースの上昇又は低減、腎機能不全及び/又は線維症も含みうる。

#### 【0106】

本明細書において使用される場合、「炎症性疾患」は、炎症を特徴とする疾患又は障害を指す。例示的な炎症性疾患は、座瘡、胃酸逆流/胸焼け、加齢黄斑変性(AMD)、アレルギー、アレルギー性鼻炎、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、貧血、虫垂炎、動脈炎、関節炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫障害、亀頭炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、水疱性類天疱瘡、熱傷、滑液包炎、がん、心停止、心臓炎、セリアック病、蜂巣炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛膜羊膜炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肝硬変、大腸炎、うっ血性心不全、結膜炎、シクロホスファミド誘発性膀胱炎、嚢胞性線維症、膀胱炎、風邪、涙腺炎、認知症、皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性潰瘍、消化器系疾患、湿疹、肺気腫、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、線維筋痛症、線維症、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、糸球体腎炎、舌炎、心疾患、心臓弁機能不全、肝炎、化膿性汗腺炎、ハンチントン病、脂質異常症の脾炎、高血圧症、回腸炎、感染症、炎症性腸疾患、炎症性心肥大、炎症性神経障害、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、間質性腎炎、虹彩炎、虚血、虚血性心疾患、角膜炎、角結膜炎、喉頭炎、ループス腎炎、乳腺炎、乳様突起炎、髄膜炎、代謝症候群(症候群X)、片頭痛、多発性硬化症、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、非アルコール性脂肪性肝炎、肥満、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨軟骨炎、骨減少症、骨髄炎、骨粗しょう症、骨炎、耳炎、脾炎、パーキンソン病、耳下腺炎、骨盤内炎症性疾患、尋常性天疱瘡(pemphigus vulgaris)、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、静脈炎、胸膜炎、肺炎、多発性嚢胞腎炎、直腸炎、前立腺炎、乾癬、歯髓炎、腎盂腎炎、門脈炎、腎不全、再灌流傷害、網膜炎、リウマチ熱、鼻炎、卵管炎、サルコイドーシス、唾液腺炎、副鼻腔炎、けいれん性結腸、狭窄、口内炎、脳卒中、外科合併症、滑膜炎、腱炎、腱症、腱滑膜炎、血栓性静脈炎、扁桃炎、外傷、外傷性脳損傷、移植片拒絶反応、三角炎、結核、腫瘍、尿道炎、滑液包炎(ursitis)、ぶどう膜炎、膈炎、血管炎及び外陰炎を含むが、これらに限定されない。炎症は、本明細書において言及される場合、1つ又は複数のバイオマーカーについてアッセイすること又はそれらの存在若しくはレベルを決定することによって評価されてよい。炎症の存在のバイオマーカーは、TNF、CARD15、IL4R、IL23R、CTLA4、ANXA1、ANXA2、LGALS3及び/若しくはPTPN22遺伝子又はそれらの任意の組合せ若しくは生成物の発現を含むが、これらに限定されない。

#### 【0107】

用語「アテローム性動脈硬化症」は、大及び中動脈の内膜における不規則に分布した脂質沈着を特徴とする状態を指し、そのような沈着は、線維症及び石灰化を促す。アテローム性動脈硬化症は、狭心症、脳卒中、心臓発作、又は他の心若しくは心血管状態のリスクを高める。

#### 【0108】

「それを必要とする対象」は、療法又は処置を必要とすると同定された対象を意味する。

#### 【0109】

治療効果は、疾患又は障害の症状の1つ又は複数がある程度緩和させ、疾患又は障害を治癒させることを含む。「治癒させること」は、活動性疾患の症状が排除されることを意味する。しかしながら、疾患のある特定の長期的又は永続的な影響は、治癒が得られた後であっても存在しうる(広範な組織損傷等)。

#### 【0110】

「処置する」、「処置」又は「処置すること」は、本明細書において使用される場合、防御及び/又は治療目的のために医薬組成物を投与することを指す。用語「防御的処置」

は、関連する疾患又は障害を未だ有さないが、特定の疾患又は障害の影響を受けやすい又は別様にそのリスクがある患者を処置することを指し、それにより、処置は、患者が疾患又は障害を発病する可能性を低減させる。用語「治療的処置」は、疾患又は障害を既に有する患者に処置を施すことを指す。

【0111】

「予防すること」又は「予防」は、状態又は疾患の発症、発病又は進行を、数週間、数か月間又は数年間を含むある期間にわたって遅延させる又は未然に防ぐことを指す。

【0112】

「改善」は、状態又は疾患の少なくとも1つの指標の重症度の軽減を意味する。ある特定の実施形態では、改善は、状態又は疾患の1つ又は複数の指標の進行における遅延又は減速を含む。指標の重症度は、当業者に公知である主観的又は客観的な尺度によって決定されてよい。

10

【0113】

「調節」は、機能又は活性の調整を意味する。ある特定の実施形態では、調節は、遺伝子発現の増加を意味する。ある特定の実施形態では、調節は、遺伝子発現の減少を意味する。ある特定の実施形態では、調節は、特異的タンパク質の総血清レベルの増加又は減少を意味する。ある特定の実施形態では、調節は、特異的タンパク質の遊離血清レベルの増加又は減少を意味する。ある特定の実施形態では、調節は、特異的非タンパク質因子の総血清レベルの増加又は減少を意味する。ある特定の実施形態では、調節は、特異的非タンパク質因子の遊離血清レベルの増加又は減少を意味する。ある特定の実施形態では、調節は、特異的タンパク質の総バイオアベイラビリティの増加又は減少を意味する。ある特定の実施形態では、調節は、特異的非タンパク質因子の総バイオアベイラビリティの増加又は減少を意味する。

20

【0114】

「投与すること」は、医薬作用物質又は医薬組成物を対象に提供することを意味し、医療の専門家によって投与すること及び自己投与することを含むが、これらに限定されない。

【0115】

用語「作用物質」は、任意の物質、分子、元素、化合物、実体又はそれらの組合せを含む。これは、例えば、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド又は模倣物質、小有機分子、多糖、ポリヌクレオチド等を含むが、これらに限定されない。作用物質は、天然産物、合成化合物若しくは化学化合物、又は2つ以上の物質の組合せであることができる。

30

【0116】

「医薬作用物質」は、対象に投与されると治療効果を提供する物質を意味する。

【0117】

「医薬組成物」は、個体に投与するために好適な医薬作用物質を含む物質の混合物を意味する。例えば、医薬組成物は、修飾オリゴヌクレオチド及び滅菌水溶液を含んでよい。

【0118】

「溶媒和物」は、溶媒及びEPIの相互作用によって形成された化合物、その代謝産物又は塩を指す。好適な溶媒和物は、水和物を含む薬学的に許容される溶媒和物である。

40

【0119】

医薬組成物

本明細書に記載されている化合物1及び化合物1-A並びにそれらの結晶形態は、本明細書に記載されている状態の処置における使用のための医薬組成物に製剤化されうる。参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Remington著、The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins (2005)において開示されているもの等の標準的な医薬製剤技術が使用される。したがって、一部の実施形態は、(a)安全且つ治療有効量の本明細書に記載されている化合物又は薬学的に許容されるその塩と、(b)薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤又はそれらの組合せとを含む、医薬組成物を含む。

50

## 【0120】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び化合物1-Aの結晶形態は、本明細書に記載されている状態の処置における使用のための単一医薬組成物に製剤化されうる。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態を含む製剤は、1つ又は複数の第2の医薬作用物質と組み合わせで投与されてよい。

## 【0121】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態は、それを必要とする対象への投与前に、溶媒に溶解されてよい。

## 【0122】

用語「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される賦形剤」は、ありとあらゆる溶媒、希釈剤、乳化剤、結合剤、緩衝液、分散媒、コーティング、抗菌及び抗真菌剤、等張及び吸収遅延剤等、又は医薬製剤を調製する際に有用であることが当業者に公知である任意の他のそのような化合物を含む。薬学的活性物質のためのそのような媒質及び作用物質の使用は、当技術分野において周知である。任意の従来の媒質又は作用物質が活性成分と不適合である場合を除いて、治療用組成物におけるその使用が企図されている。補助的な活性成分を組成物に組み込むこともできる。加えて、当技術分野において一般的に使用されるもの等の種々のアジュバントが含まれてよい。これら及び他のそのような化合物は、文献において、例えば、Merck Index、Merck & Company、Rahway、NJに記載されている。医薬組成物への種々の成分の包含についての考察は、例えば、Gilmanら(編)(1990); Goodman及びGilman著: The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Pergamon Pressに記載されている。

## 【0123】

薬学的に許容される担体又はその成分として役立つことができる物質の一部の例は、ラクトース、グルコース及びスクロース等の糖; コーンスターチ及びバレイショデンプン等のデンプン; セルロース並びにカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びメチルセルロース等のその誘導体; トラガカント末; 麦芽; ゼラチン; タルク; ステアリン酸及びステアリン酸マグネシウム等の固体滑沢剤; 硫酸カルシウム; ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及びカカオ属(theobroma)の油等の植物油; プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール等のポリオール; アルギン酸; TWEEN(登録商標)等の乳化剤; ラウリル硫酸ナトリウム等の湿潤剤; 着色剤; 香味剤; 錠剤化剤、安定剤; 抗酸化剤; 保存剤; パイロジェンフリー水; 等張生理食塩水; 並びにリン酸緩衝溶液である。

## 【0124】

対象化合物と併せて使用される薬学的に許容される担体の選択は、化合物が投与される手法によって決定される。

## 【0125】

本明細書に記載されている組成物は、好ましくは、単位剤形で提供される。本明細書において使用される場合、「単位剤形」は、医学行動規範に従って単回用量での対象への投与に好適な量の化合物を含有する組成物である。しかしながら、単一又は単位剤形の調製は、剤形が1日に1回又は治療過程につき1回投与されることを暗示しない。単位剤形は、1日単回用量又は分割サブ用量を含んでよく、ここで、1日用量を完了するために、いくつかの単位剤形が1日を通して投与されることになる。本開示によれば、単位剤形は、1日に1回よりも多かれ少なかれ頻繁に与えられてよく、治療過程に1回を超えて投与されてよい。そのような剤形は、経口的に、非経口的に等、それらの製剤と一致するいかなる方式で投与されてもよく、注入としてある期間(例えば、約30分から約2~6時間まで)にわたって投与されてよい。単回投与が具体的に企図されているが、本明細書に記載されている方法に従って投与される組成物は、持続注入として又は埋め込み型注入ポンプを介して投与されてもよい。

## 【0126】

本明細書に記載されている通りの方法は、様々な投与ルートに、例えば、経口、鼻腔、直腸、局所(経皮を含む)、経眼、脳内、頭蓋内、くも膜下腔内、動脈内、静脈内、筋肉内、又は他の非経口(parental)投与ルートに好適な様々な形態のいずれかを利用することができる。当業者ならば、経口及び鼻腔組成物が、吸入によって投与され、利用可能な方法論を使用して作製される組成物を含むことが分かる。所望される特定の投与ルートに応じて、当技術分野において周知である様々な薬学的に許容される担体を使用されうる。薬学的に許容される担体は、例えば、固体又は液体充填剤、希釈剤、ヒドロトロップ、表面活性剤及び封入物質を含む。化合物の活性に実質的に干渉しない、任意選択の薬学的活性材料が含まれてよい。化合物と併せて用いられる担体の量は、化合物の単位用量当たりの投与のために実用的な分量の材料を提供するために十分である。本明細書に記載されている方法において有用な剤形を作製するための技術及び組成物は、いずれも参照により本明細書に組み込まれる、以下の参考文献に記載されている:Modern Pharmaceuticals、第4版、第9及び10章(Banker及びRhodes編、2002);Liebermanら、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989);及びAnsel、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms、第8版(2004)。

10

#### 【0127】

錠剤、カプセル剤、顆粒剤及び原末等の固体形態を含む種々の経口剤形が使用されうる。錠剤は、好適な結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流動誘発剤及び溶融剤を含有して、圧縮、トリチュレートされた錠剤、腸溶性コーティング、糖衣、フィルムコーティング又は多重圧縮されてよい。液体経口剤形は、好適な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁化剤、希釈剤、甘味料、溶融剤、着色剤及び香味剤を含有して、無発泡性顆粒剤から再構成された水溶液剤、乳剤、懸濁剤、液剤及び/又は懸濁剤並びに発泡性顆粒剤から再構成された発泡性調製物を含む。

20

#### 【0128】

経口での投与のための単位剤形の調製に好適な薬学的に許容される担体は、当技術分野において周知である。錠剤は、典型的には、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトース及びセルロース等の不活性希釈剤;デンプン、ゼラチン及びスクロース等の結合剤;デンプン、アルギン酸及びクロスカルメロース(croscarmellose)等の崩壊剤;ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース及びタルク等の滑沢剤として、従来の薬学的に適合するアジュバントを含む。錠剤は、ポロキサマー、クレモホル/Kolliphor(登録商標)/Lutrol(登録商標)、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はその他当技術分野において公知であるもの等の可溶化剤又は乳化剤も含んでよい。二酸化ケイ素等の流動促進剤を使用して、粉末混合物の流動特徴を改善することができる。FD&C染料等の着色剤が外観のために添加されてよい。アスパルテーム、サッカリン、メントール、ペパーミント及び果実香味剤等の甘味料及び香味剤は、チュアブル錠のための有用なアジュバントである。カプセル剤は、典型的には、上記で開示した1つ又は複数の固体希釈剤を含む。担体成分の選択は、味、コスト及び保存安定性のような二次的な考慮事項によって決まり、これらは当業者によって容易に為されうる。

30

#### 【0129】

経口での(PO)組成物は、液体溶液、乳剤、懸濁剤等も含む。そのような組成物の調製に好適な薬学的に許容される担体は、当技術分野において周知である。シロップ剤、エリキシル剤、乳剤及び懸濁剤のための担体の典型的な成分は、エタノール、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、液体スクロース、ソルビトール及び水を含む。懸濁剤では、典型的な懸濁化剤は、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アビセルRC-591、トラガカント及びアルギン酸ナトリウムを含み、典型的な湿潤剤は、レシチン及びポリソルベート80を含み、典型的な保存剤は、メチルパラベン及び安息香酸ナトリウムを含む。経口での液体組成物は、上記で開示した甘味料、香味剤及び着色剤等の1つ又は複数の成分も含んでよい。

40

#### 【0130】

50

そのような組成物は、対象化合物が、胃腸管内の所望の局所適用の付近で又は所望の作用を延長するために種々の時間に放出されるように、従来の方法によって、典型的にはpH又は時間依存性コーティングでコーティングされてもよい。そのような剤形は、典型的には、酢酸フタル酸セルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、オイドラギットコーティング、ワックス及びシェラックの1つ又は複数を含むが、これらに限定されない。

【0131】

本明細書に記載されている組成物は、他の薬物活性物質を場合により含んでよい。

【0132】

対象化合物の全身送達を達成するために有用な他の組成物は、舌下、口腔内及び鼻腔剤形を含む。そのような組成物は、典型的には、スクロース、ソルビトール及びマンニトール等の可溶性充填剤物質;並びにアカシア、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤の1つ又は複数を含む。上記で開示した流動促進剤、滑沢剤、甘味料、着色剤、抗酸化剤及び香味剤も含まれてよい。

10

【0133】

局所眼科使用のために製剤化される液体組成物は、目に局所的に投与されうるように製剤化される。快適さが可能な限り最大化されてよいが、時に、製剤化上の考慮事項(例えば薬物安定性)は最適な快適さを必要としないことがある。快適さを最大化できない場合には、液体は、局所眼科使用が患者に忍容されるように製剤化されてよい。加えて、眼科的に許容される液体は、単回使用のために包装されているか、又は複数回使用にわたって汚染を防止するために保存剤を含有するかのいずれかであってよい。

20

【0134】

眼科適用では、液剤又は医薬は、多くの場合、主要なビヒクルとして生理食塩水を使用して調製される。眼科用液剤は、好ましくは、適切な緩衝系で快適なpHに維持されてよい。製剤は、従来の薬学的に許容される保存剤、安定剤及び界面活性剤も含有してよい。

【0135】

本明細書において開示される医薬組成物において使用されうる保存剤は、塩化ベンザルコニウム、PHMB、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀及び硝酸フェニル水銀を含むが、これらに限定されない。有用な界面活性剤は、例えば、Tween80(登録商標)である。同様に、本明細書において開示される眼科用調製物において、種々の有用なビヒクルが使用されてよい。これらのビヒクルは、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及び精製水を含むが、これらに限定されない。

30

【0136】

必要に応じて又は利便性向上のために、張度調整剤が添加されてよい。それらは、塩、特に塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール及びグリセリン、又は任意の他の好適な眼科的に許容される張度調整剤を含むが、これらに限定されない。

【0137】

得られる調製物が眼科的に許容される限り、種々の緩衝液及びpHを調整するための手段が使用されてよい。多くの組成物で、pHは4から9の間となる。したがって、緩衝液は、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液及びホウ酸緩衝液を含む。酸又は塩基を使用して、これらの製剤のpHを必要に応じて調整することができる。

40

【0138】

眼科的に許容される抗酸化剤は、ピロ亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソール及びブチル化ヒドロキシトルエンを含むが、これらに限定されない。

【0139】

眼科用調製物に含まれてよい他の賦形剤成分は、キレート化剤である。有用なキレート化剤はエデト酸二ナトリウムであるが、他のキレート化剤を代わりに又はそれと併せて使用してもよい。

50

## 【0140】

経皮投与を含む局所使用では、本明細書において開示される化合物を含有するクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、液剤又は懸濁剤等が用いられる。局所製剤は、概して、医薬担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、保存剤系及び皮膚軟化剤で構成されてよい。

## 【0141】

静脈内投与では、本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態並びに本明細書に記載されているそれらの組成物は、生理食塩水又はデキストロース溶液等の薬学的に許容される希釈剤に溶解又は分散されてよい。NaOH、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、HCl及びクエン酸を含むがこれらに限定されない好適な賦形剤が、所望のpHを実現するために含まれてよい。種々の実施形態では、最終組成物のpHは、2から8まで、又は好ましくは4から7までの範囲に及ぶ。抗酸化剤賦形剤は、重亜硫酸ナトリウム、アセトン重亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、チオ尿素及びEDTAを含んでよい。最終静脈内組成物において見られる好適な賦形剤の他の非限定的な例は、リン酸ナトリウム又はカリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、並びにデキストロース、マンニトール及びデキストラン等の炭水化物を含んでよい。更なる許容される賦形剤は、Powellら、Compendium of Excipients for Parenteral Formulations、PDA J Pharm Sci and Tech 1998、52 238～311及びNemaら、Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions、PDA J. Pharm. Sci. Tech. 2011、65 287～332に記載されており、これらのいずれも参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。硝酸フェニル水銀、チメロサル、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾール及びクロロブタノールを含むがこれらに限定されない抗微生物剤が、静菌又は静真菌液剤を実現するために含まれてもよい。

## 【0142】

静脈内投与のための組成物は、滅菌水、生理食塩水又は水中デキストロース等の好適な希釈剤で投与の直前に再構成される1つ又は複数の固体の形態で介護者に提供されてよい。他の実施形態では、組成物は、そのまま非経口的に投与することができる液剤で提供される。また他の実施形態では、組成物は、投与前に更に希釈される液剤で提供される。本明細書に記載されている化合物及び別の作用物質の組合せを投与することを含む実施形態では、組合せは、混合物として介護者に提供されてよい、又は介護者が、投与前に2種の作用物質を混合してよい、又は2種の作用物質は別個に投与されてよい。

## 【0143】

本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態の実際の単位用量は、具体的な化合物によって及び処置される状態によって決まる。一部の実施形態では、用量は、体重1kg当たり約0.01mgから約120mg以上まで、約0.05mg以下から約70mgまで、体重1kg当たり約0.1mgから約50mgまで、体重1kg当たり約1.0mgから約10mgまで、体重1kg当たり約5.0mgから約10mgまで、又は体重1kg当たり約10.0mgから約20.0mgまでであってよい。一部の実施形態では、用量は、体重1kg当たり100mg、90mg、80mg、70mg、60mg、50mg、40mg、30mg、25mg、20mg、10mg、7.5mg、6mg、5mg、4mg、3mg、2.5mg、1mg、0.5mg、0.1mg、0.05mg又は0.005mg未満であってよい。一部の実施形態では、実際の単位用量は、体重1kg当たり0.05、0.07、0.1、0.3、1.0、3.0、5.0、10.0又は25.0mgである。故に、70kgの人物への投与では、投薬量範囲は、約0.1mgから70mgまで、約1mgから約50mgまで、約0.5mgから約10mgまで、約1mgから約10mgまで、約2.5mgから約30mgまで、約35mg以下から約700mg以上まで、約7mgから約600mgまで、約10mgから約500mgまで、又は約20mgから約300mgまで、又は約200mgから約2000mgまでである。一部の実施形態では、実際の単位用量は、0.1mgである。一部の実施形態では、実際の単位用量は、0.5mgである。一部の実施形態では、実際の単位用量は、1mgである。一部の実施形態では、実際の単位用量は、1.5mgである。一部の実施形態では、実際の単位用量は、2mgである。一部の実施形態では、実際の単位用量は、2.5mgで

ある。一部の実施形態では、実際の単位用量は、3mgである。一部の実施形態では、実際の単位用量は、3.5mgである。一部の実施形態では、実際の単位用量は、4mgである。一部の実施形態では、実際の単位用量は、4.5mgである。一部の実施形態では、実際の単位用量は、5mgである。一部の実施形態では、実際の単位用量は、10mgである。一部の実施形態では、実際の単位用量は、25mgである。一部の実施形態では、実際の単位用量は、250mg以下である。一部の実施形態では、実際の単位用量は、100mg以下である。一部の実施形態では、実際の単位用量は、70mg以下である。

【0144】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態は、体表面積1m<sup>2</sup>当たり約1~50mgの範囲内の用量で投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態は、体表面積1m<sup>2</sup>当たり約1~2、1~3、1~4、1~5、1~6、1~7、1~8、1~9、1~10、1~11、1~12、1~13、1~13.75、1~14、1~15、1~16、1~17、1~18、1~19、1~20、1~22.5、1~25、1~27.5、1~30、1.5~2、1.5~3、1.5~4、1.5~5、1.5~6、1.5~7、1.5~8、1.5~9、1.5~10、1.5~11、1.5~12、1.5~13、1.5~13.75、1.5~14、1.5~15、1.5~16、1.5~17、1.5~18、1.5~19、1.5~20、1.5~22.5、1.5~25、1.5~27.5、1.5~30、2.5~2、2.5~3、2.5~4、2.5~5、2.5~6、2.5~7、2.5~8、2.5~9、2.5~10、2.5~11、2.5~12、2.5~13、2.5~13.75、2.5~14、2.5~15、2.5~16、2.5~17、2.5~18、2.5~19、2.5~20、2.5~22.5、2.5~25、2.5~27.5、2.5~30、2.5~7.5、3~4、3~5、3~6、3~7、3~8、3~9、3~10、3~11、3~12、3~13、3~13.75、3~14、3~15、3~16、3~17、3~18、3~19、3~20、3~22.5、3~25、3~27.5、3~30、3.5~6.5、3.5~13.75、3.5~15、2.5~17.5、4~5、4~6、4~7、4~8、4~9、4~10、4~11、4~12、4~13、4~13.75、4~14、4~15、4~16、4~17、4~18、4~19、4~20、4~22.5、4~25、4~27.5、4~30、5~6、5~7、5~8、5~9、5~10、5~11、5~12、5~13、5~13.75、5~14、5~15、5~16、5~17、5~18、5~19、5~20、5~22.5、5~25、5~27.5、5~30、6~7、6~8、6~9、6~10、6~11、6~12、6~13、6~13.75、6~14、6~15、6~16、6~17、6~18、6~19、6~20、6~22.5、6~25、6~27.5、6~30、7~8、7~9、7~10、7~11、7~12、7~13、7~13.75、7~14、7~15、7~16、7~17、7~18、7~19、7~20、7~22.5、7~25、7~27.5、7~30、7.5~12.5、7.5~13.5、7.5~15、8~9、8~10、8~11、8~12、8~13、8~13.75、8~14、8~15、8~16、8~17、8~18、8~19、8~20、8~22.5、8~25、8~27.5、8~30、9~10、9~11、9~12、9~13、9~13.75、9~14、9~15、9~16、9~17、9~18、9~19、9~20、9~22.5、9~25、9~27.5、9~30、10~11、10~12、10~13、10~13.75、10~14、10~15、10~16、10~17、10~18、10~19、10~20、10~22.5、10~25、10~27.5、10~30、11.5~15.5、12.5~14.5、7.5~22.5、8.5~32.5、9.5~15.5、15.5~24.5、5~35、17.5~22.5、22.5~32.5、25~35、25.5~24.5、27.5~32.5、2~20、2.5~22.5又は9.5~21.5mgの範囲内の用量で投与されてよい。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態は、体表面積1m<sup>2</sup>当たり約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40mgの用量で投与されてよい。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び化合物1-A並びにそれらの結晶形態は、体表面積1m<sup>2</sup>当たり約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、1

10

20

30

40

50

6、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40mg未満の用量で投与されてよい。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態は、体表面積1m<sup>2</sup>当たり約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50mgよりも大きい用量で投与されてよい。

10

【0145】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態の用量は、約0.1mg~100mg、0.1mg~50mg、0.1mg~20mg、0.1mg~10mg、0.5mg~100mg、0.5mg~50mg、0.5mg~20mg、0.5mg~10mg、1mg~100mg、1mg~50mg、1mg~20mg、1mg~10mg、2.5mg~50mg、2.5mg~20mg、2.5mg~10mg又は約2.5mg~5mgであってよい。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態の用量は、約5mg~300mg、5mg~200mg、7.5mg~200mg、10mg~100mg、15mg~100mg、20mg~100mg、30mg~100mg、40mg~100mg、10mg~80mg、15mg~80mg、20mg~80mg、30mg~80mg、40mg~80mg、10mg~60mg、15mg~60mg、20mg~60mg、30mg~60mg又は約40mg~60mgであってよい。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態の用量は、約20mg~60mg、27mg~60mg、20mg~45mg又は27mg~45mgであってよい。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び化合物1-Aの結晶形態の用量は、約5mg~7.5mg、5mg~9mg、5mg~10mg、5mg~12mg、5mg~14mg、5mg~15mg、5mg~16mg、5mg~18mg、5mg~20mg、5mg~22mg、5mg~24mg、5mg~26mg、5mg~28mg、5mg~30mg、5mg~32mg、5mg~34mg、5mg~36mg、5mg~38mg、5mg~40mg、5mg~42mg、5mg~44mg、5mg~46mg、5mg~48mg、5mg~50mg、5mg~52mg、5mg~54mg、5mg~56mg、5mg~58mg、5mg~60mg、7mg~7.7mg、7mg~9mg、7mg~10mg、7mg~12mg、7mg~14mg、7mg~15mg、7mg~16mg、7mg~18mg、7mg~20mg、7mg~22mg、7mg~24mg、7mg~26mg、7mg~28mg、7mg~30mg、7mg~32mg、7mg~34mg、7mg~36mg、7mg~38mg、7mg~40mg、7mg~42mg、7mg~44mg、7mg~46mg、7mg~48mg、7mg~50mg、7mg~52mg、7mg~54mg、7mg~56mg、7mg~58mg、7mg~60mg、9mg~10mg、9mg~12mg、9mg~14mg、9mg~15mg、9mg~16mg、9mg~18mg、9mg~20mg、9mg~22mg、9mg~24mg、9mg~26mg、9mg~28mg、9mg~30mg、9mg~32mg、9mg~34mg、9mg~36mg、9mg~38mg、9mg~40mg、9mg~42mg、9mg~44mg、9mg~46mg、9mg~48mg、9mg~50mg、9mg~52mg、9mg~54mg、9mg~56mg、9mg~58mg、9mg~60mg、10mg~12mg、10mg~14mg、10mg~15mg、10mg~16mg、10mg~18mg、10mg~20mg、10mg~22mg、10mg~24mg、10mg~26mg、10mg~28mg、10mg~30mg、10mg~32mg、10mg~34mg、10mg~36mg、10mg~38mg、10mg~40mg、10mg~42mg、10mg~44mg、10mg~46mg、10mg~48mg、10mg~50mg、10mg~52mg、10mg~54mg、10mg~56mg、10mg~58mg、10mg~60mg、12mg~14mg、12mg~15mg、12mg~16mg、12mg~18mg、12mg~20mg、12mg~22mg、12mg~24mg、12mg~26mg、12mg~28mg、12mg~30mg、12mg~32mg、12mg~34mg、12mg~36mg、12mg~38mg、12mg~40mg、12mg~42mg、12mg~44mg、12mg~46mg、12mg~48mg、12mg~50mg、12mg~52

20

30

40

50

mg、12 mg～54 mg、12 mg～56 mg、12 mg～58 mg、12 mg～60 mg、15 mg～16  
 mg、15 mg～18 mg、15 mg～20 mg、15 mg～22 mg、15 mg～24 mg、15 mg～26  
 mg、15 mg～28 mg、15 mg～30 mg、15 mg～32 mg、15 mg～34 mg、15 mg～36  
 mg、15 mg～38 mg、15 mg～40 mg、15 mg～42 mg、15 mg～44 mg、15 mg～46  
 mg、15 mg～48 mg、15 mg～50 mg、15 mg～52 mg、15 mg～54 mg、15 mg～56  
 mg、15 mg～58 mg、15 mg～60 mg、17 mg～18 mg、17 mg～20 mg、17 mg～22  
 mg、17 mg～24 mg、17 mg～26 mg、17 mg～28 mg、17 mg～30 mg、17 mg～32  
 mg、17 mg～34 mg、17 mg～36 mg、17 mg～38 mg、17 mg～40 mg、17 mg～42  
 mg、17 mg～44 mg、17 mg～46 mg、17 mg～48 mg、17 mg～50 mg、17 mg～52  
 mg、17 mg～54 mg、17 mg～56 mg、17 mg～58 mg、17 mg～60 mg、20 mg～22  
 mg、20 mg～24 mg、20 mg～26 mg、20 mg～28 mg、20 mg～30 mg、20 mg～32  
 mg、20 mg～34 mg、20 mg～36 mg、20 mg～38 mg、20 mg～40 mg、20 mg～42  
 mg、20 mg～44 mg、20 mg～46 mg、20 mg～48 mg、20 mg～50 mg、20 mg～52  
 mg、20 mg～54 mg、20 mg～56 mg、20 mg～58 mg、20 mg～60 mg、22 mg～24  
 mg、22 mg～26 mg、22 mg～28 mg、22 mg～30 mg、22 mg～32 mg、22 mg～34  
 mg、22 mg～36 mg、22 mg～38 mg、22 mg～40 mg、22 mg～42 mg、22 mg～44  
 mg、22 mg～46 mg、22 mg～48 mg、22 mg～50 mg、22 mg～52 mg、22 mg～54  
 mg、22 mg～56 mg、22 mg～58 mg、22 mg～60 mg、25 mg～26 mg、25 mg～28  
 mg、25 mg～30 mg、25 mg～32 mg、25 mg～34 mg、25 mg～36 mg、25 mg～38  
 mg、25 mg～40 mg、25 mg～42 mg、25 mg～44 mg、25 mg～46 mg、25 mg～48  
 mg、25 mg～50 mg、25 mg～52 mg、25 mg～54 mg、25 mg～56 mg、25 mg～58  
 mg、25 mg～60 mg、27 mg～28 mg、27 mg～30 mg、27 mg～32 mg、27 mg～34  
 mg、27 mg～36 mg、27 mg～38 mg、27 mg～40 mg、27 mg～42 mg、27 mg～44  
 mg、27 mg～46 mg、27 mg～48 mg、27 mg～50 mg、27 mg～52 mg、27 mg～54  
 mg、27 mg～56 mg、27 mg～58 mg、27 mg～60 mg、30 mg～32 mg、30 mg～34  
 mg、30 mg～36 mg、30 mg～38 mg、30 mg～40 mg、30 mg～42 mg、30 mg～44  
 mg、30 mg～46 mg、30 mg～48 mg、30 mg～50 mg、30 mg～52 mg、30 mg～54  
 mg、30 mg～56 mg、30 mg～58 mg、30 mg～60 mg、33 mg～34 mg、33 mg～36  
 mg、33 mg～38 mg、33 mg～40 mg、33 mg～42 mg、33 mg～44 mg、33 mg～46  
 mg、33 mg～48 mg、33 mg～50 mg、33 mg～52 mg、33 mg～54 mg、33 mg～56  
 mg、33 mg～58 mg、33 mg～60 mg、36 mg～38 mg、36 mg～40 mg、36 mg～42  
 mg、36 mg～44 mg、36 mg～46 mg、36 mg～48 mg、36 mg～50 mg、36 mg～52  
 mg、36 mg～54 mg、36 mg～56 mg、36 mg～58 mg、36 mg～60 mg、40 mg～42  
 mg、40 mg～44 mg、40 mg～46 mg、40 mg～48 mg、40 mg～50 mg、40 mg～52  
 mg、40 mg～54 mg、40 mg～56 mg、40 mg～58 mg、40 mg～60 mg、43 mg～46  
 mg、43 mg～48 mg、43 mg～50 mg、43 mg～52 mg、43 mg～54 mg、43 mg～56  
 mg、43 mg～58 mg、42 mg～60 mg、45 mg～48 mg、45 mg～50 mg、45 mg～52  
 mg、45 mg～54 mg、45 mg～56 mg、45 mg～58 mg、45 mg～60 mg、48 mg～50  
 mg、48 mg～52 mg、48 mg～54 mg、48 mg～56 mg、48 mg～58 mg、48 mg～60  
 mg、50 mg～52 mg、50 mg～54 mg、50 mg～56 mg、50 mg～58 mg、50 mg～60  
 mg、52 mg～54 mg、52 mg～56 mg、52 mg～58 mg又は52 mg～60 mgであってよい。  
 。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びに  
 それらの結晶形態の用量は、約5 mg、約10 mg、約12.5 mg、約13.5 mg、約15 mg、  
 約17.5 mg、約20 mg、約22.5 mg、約25 mg、約27 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg  
 g、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg又は  
 約200 mgよりも大きくてよい。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物  
 1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態の用量は、約5 mg、約10 mg、約12.5 mg  
 g、約13.5 mg、約15 mg、約17.5 mg、約20 mg、約22.5 mg、約25 mg、約27 mg、  
 約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg  
 、約125 mg、約150 mg又は約200 mg未満であってよい。一部の実施形態では、本明細

10

20

30

40

50

書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態の用量は、約5mg、約10mg、約12.5mg、約13.5mg、約15mg、約17.5mg、約20mg、約22.5mg、約25mg、約27mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約125mg、約150mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg又は約300mgであってよい。

#### 【0146】

本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態は、体循環外への送達用の製剤に組み込まれてもよい。そのような製剤は、腸溶性コーティングカプセル剤、錠剤、軟質ゲル剤、噴霧乾燥粉末、ポリマーマトリックス、ヒドロゲル、腸溶性コーティング固体、結晶性固体、非晶質固体、ガラス状固体、コーティング微粒子化粒子、液体、霧状の液体、エアロゾル又はマイクロカプセルを含んでよい。

10

#### 【0147】

##### 投与方法

上述した組成物は、任意の好適な投与ルートを経由して、例えば、皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内若しくは動脈内等に注射によって；クリーム剤、ローション剤若しくはパッチ剤等によって局所的に；丸剤、溶解された液体、経口懸濁剤、口腔フィルム剤若しくは洗口液等によって経口的に；鼻エアロゾル、散剤若しくはスプレー等によって鼻内に；又は、点眼剤等によって眼に、投与されてよい。一部の実施形態では、組成物は、1日に1回、2回、3回又は4回投与されてよい。他の実施形態では、組成物は、週に1回、2回又は3回投与されてよい。他の実施形態では、組成物は、1日おきに、3日ごとに又は4日ごとに投与される。他の実施形態では、組成物は、隔週で、3週間ごとに又は4週間ごとに投与される。他の実施形態では、組成物は、月に1回又は月に2回投与される。

20

#### 【0148】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態は、1つ又は複数の第2の医薬作用物質と同時に投与されてよい。他の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態は、1つ又は複数の第2の医薬作用物質と順次に投与されてよい。

#### 【0149】

##### 処置方法

本開示の方法及び組成物に従う一部の実施形態は、対象において1つ又は複数の脂肪性肝疾患又は障害を予防する、処置する又は改善させるための方法であって、有効量の本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法に関する。一部の実施形態では、疾患又は障害は、脂肪性肝疾患であってよい。一部の実施形態では、脂肪性肝疾患は、脂肪症であってよい。他の実施形態では、脂肪性肝疾患は、非アルコール性脂肪性肝疾患であってよい。一部の実施形態では、脂肪性肝疾患は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)であってよい。一部の実施形態では、対象は、前述の脂肪性肝疾患の2つ以上を有してよい。

30

#### 【0150】

本開示の方法及び組成物に従う一部の実施形態は、細胞外マトリックスタンパク質の沈着の低減又は予防のための方法であって、有効量の本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法に関する。一部の実施形態では、細胞外マトリックスタンパク質の前記沈着は、前記タンパク質の異常又は過剰沈着を含みうる。一部の実施形態では、前記細胞外マトリックスタンパク質は、コラーゲン、ケラチン、エラスチン又はフィブリンのうちの1つ又は複数を含みうる。一部の実施形態では、前記細胞外マトリックスタンパク質は、コラーゲンを含みうる。一部の実施形態では、前記細胞外マトリックスタンパク質は、I型コラーゲンを含みうる。一部の実施形態では、前記細胞外マトリックスタンパク質は、コラーゲンIa型を含みうる。一部の実施形態では、前記細胞外マトリックスタンパク質は、III型コラーゲンを含みうる。本開示の組成物及び方法に従う一部の実施形態は、線維症又はその症状若しくは後遺症の処置のための方法であって、有効量の本明細書に記載されてい

40

50

る化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法に関する。

【0151】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物及び組成物である化合物1及び/又は化合物1-A並びにそれらの結晶形態は、対象において1つ又は複数の疾患又は障害を予防する、処置する又は改善させる方法であって、本明細書において開示される化合物又は薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法において使用されうる。一部の実施形態では、疾患又は障害は、肝線維症、腎線維症、胆管線維症、膵臓線維症、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、慢性腎臓疾患、糖尿病性腎臓疾患、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変又は特発性線維症であってよい。一部の実施形態では、疾患又は障害は、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、慢性腎臓疾患、糖尿病性腎臓疾患、原発性硬化性胆管炎又は原発性胆汁性肝硬変であってよい。

10

【0152】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び/又は化合物1-Aの結晶形態を含む化合物及び組成物を使用して、線維症又は炎症によって生じる、具体的には異常コラーゲン沈着に関連するものを含む、様々な状態を処置することができる。状態の例は、糖原病III型(GSD III)、糖原病VI型(GSD VI)、糖原病IX型(GSD IX)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬変、肝炎、強皮症、アルコール性脂肪性肝疾患、アテローム性動脈硬化症、喘息、心筋線維症、臓器移植線維症、筋線維症、膵臓線維症、骨髄線維症、肝線維症、肝臓及び胆嚢の硬変、脾臓の線維症、肺線維症、特発性肺線維症、びまん性実質性肺疾患、特発性間質性線維症、びまん性間質性線維症、間質性肺炎、剥離性間質性肺炎、呼吸細気管支炎、間質性肺疾患、慢性間質性肺疾患、急性間質性肺炎、過敏性肺炎、非特異的間質性肺炎、特発性器質化肺炎、リンパ球性間質性肺炎、塵肺症、珪肺症、肺気腫、間質性線維症、サルコイドーシス、縦隔線維症、心筋線維症、心房線維症、心内膜心筋線維症、腎線維症、慢性腎臓疾患、II型糖尿病、黄斑変性、ケロイド病変、肥厚性瘢痕、腎性全身性線維症、注射線維症、手術の合併症、線維化慢性同種移植片血管症及び/若しくは移植された臓器における慢性拒絶反応、虚血再灌流傷害に関連する線維症、精管切除後疼痛症候群、関節リウマチに関連する線維症、関節線維症、デュピュイトラン病、皮膚筋炎-多発性筋炎、混合性結合組織病、口腔の線維性増殖性病変、線維化性腸狭窄、クローン病、グリア性瘢痕化、軟膜線維症、髄膜炎、全身性エリテマトーデス、放射線被曝による線維症、乳腺嚢胞の破裂による線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、又はそれらの症状若しくは後遺症、又はコラーゲン等の細胞外マトリックス成分の過剰沈着をもたらす他の疾患若しくは状態を含む。

20

30

【0153】

一部の実施形態では、本開示の方法は、線維化状態の処置、改善又は予防のための方法を含む。一部の実施形態では、前記線維化状態は、別の状態に続発しうる。一部の実施形態では、前記線維化状態又は原発性状態は、対象の体の臓器、組織、空間領域又は流体で接続されたエリアの、慢性炎症を更に含む。一部の実施形態では、前記炎症は、1つ又は複数のTGF- $\beta$ 依存性シグナル伝達経路の活性化を含む。一部の実施形態では、前記TGF- $\beta$ 依存性シグナル伝達経路は、T3又はT4に応答する1つ又は複数の要素を含む。一部の実施形態では、前記線維化状態は、コラーゲン、ケラチン又はエラスチンのうちの1つ又は複数の異常又は過剰沈着を含む。一部の実施形態では、前記線維化状態は、コラーゲンの異常又は過剰沈着を含む。一部の実施形態では、前記線維化状態は、I型コラーゲンの異常又は過剰沈着を含む。一部の実施形態では、前記線維化状態は、III型コラーゲンの異常又は過剰沈着を含む。一部の実施形態では、前記線維化状態は、糖原病III型(GSD III)、糖原病VI型(GSD VI)、糖原病IX型(GSD IX)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬変、肝炎、強皮症、アルコール性脂肪性肝疾患、アテローム性動脈硬化症、喘息、心筋線維症、臓器移植線維症、筋線維症、膵臓

40

50

線維症、骨髄線維症、肝線維症、肝臓及び胆嚢の硬変、脾臓の線維症、強皮症、肺線維症、特発性肺線維症、びまん性実質性肺疾患、特発性間質性線維症、びまん性間質性線維症、間質性肺炎、剥離性間質性肺炎、呼吸細気管支炎、間質性肺疾患、慢性間質性肺疾患、急性間質性肺炎、過敏性肺炎、非特異的間質性肺炎、特発性器質化肺炎、リンパ球性間質性肺炎、塵肺症、珪肺症、肺気腫、間質性線維症、サルコイドーシス、縦隔線維症、心筋線維症、心房線維症、心内膜心筋線維症、腎線維症、慢性腎臓疾患、II型糖尿病、黄斑変性、ケロイド病変、肥厚性瘢痕、腎性全身性線維症、注射線維症、手術の合併症、線維化慢性同種移植片血管症及び/若しくは移植された臓器における慢性拒絶反応、虚血再灌流傷害に関連する線維症、精管切除後疼痛症候群、関節リウマチに関連する線維症、関節線維症、デュピュイトラン病、皮膚筋炎-多発性筋炎、混合性結合組織病、口腔の線維性増殖性病変、線維化性腸狭窄、クローン病、グリア性瘢痕化、軟膜線維症、髄膜炎、全身性エリテマトーデス、放射線被曝による線維症、乳腺嚢胞の破裂による線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症のうちの1つ又は複数を含みうる。一部の実施形態では、前記線維化状態は、GSD III、GSD IX、非アルコール性脂肪性肝炎、肝臓及び/若しくは脾臓の硬変、強皮症、特発性肺線維症、乾癬、アルコール性脂肪性肝疾患、デュピュイトラン病のうちの1つ又は複数、並びに/又はそれらの任意の組合せを含みうる。

10

20

30

40

50

#### 【0154】

本開示の方法及び組成物によれば、本明細書に記載されている化合物1及び化合物1-Aの結晶形態は、線維化状態、又は線維症が症状若しくは後遺症である状態の、処置、改善、予防又は治療のために、対象に投与されてよい。本明細書において開示される通りの方法及び組成物によれば、前記線維化状態又は後遺症として線維症を有する状態は、慢性炎症を更に含む。本明細書において開示される通りの方法及び組成物によれば、前記線維化状態又は後遺症として線維症を有する状態は、1つ又は複数のTGF- $\beta$ 依存性シグナル伝達経路の活性化を更に含む。本明細書において開示される通りの方法及び組成物によれば、前記線維化状態又は後遺症として線維症を有する状態は、1つ又は複数の甲状腺受容体ベータ(TR $\beta$ )依存性シグナル伝達経路の活性化及び/又は抑制を更に含む。本明細書において開示される通りの方法及び組成物によれば、前記線維化状態又は後遺症として線維症を有する状態は、トリヨードチロニン(T3)、チロキシン(T4)、それらの任意の組合せ、又はそれらの模倣物質に応答する、シグナル伝達経路の関与を更に含む。本明細書において開示される通りの方法及び組成物によれば、前記線維化状態又は後遺症として線維症を有する状態は、T3、T4、それらの任意の組合せ、又はそれらの模倣物質に応答する、受容体の関与を更に含む。本明細書において開示される方法及び組成物に従う一部の実施形態では、前記線維化状態又は後遺症として線維症を有する状態は、TR $\beta$ の関与を含む。本明細書において開示される方法及び組成物に従う一部の実施形態では、前記線維化状態又は後遺症として線維症を有する状態は、TR $\beta$ の1つ又は複数のアゴニストの投与によって、予防、改善又は治療される、1つ又は複数の状態を含む。本明細書において開示される方法及び組成物に従う一部の実施形態では、前記線維化状態又は後遺症として線維症を有する状態は、本明細書に記載されている化合物の1つ又は複数の投与によって予防、改善又は治療される、1つ又は複数の状態を含む。一部の実施形態では、本明細書において開示される前記化合物は、1つ又は複数の賦形剤と共投与されてよい。一部の実施形態では、本明細書において開示される前記化合物は、外科的介入、光線療法又は超音波療法の前、最中又は後に投与されてよい。

#### 【0155】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている組成物及び方法は、コラーゲン沈着の処置、改善、予防又は治療のための組成物及び方法を提供する。一部の実施形態では、前記コラーゲン沈着は、コラーゲンの異常又は過剰沈着を含む。一部の実施形態では、前記コラーゲン沈着は、I型コラーゲンの異常又は過剰沈着を含む。一部の実施形態では、前記コラーゲン沈着は、コラーゲンIa型の異常又は過剰沈着を含む。一部の実施形態では、前記コラーゲン沈着は、III型コラーゲンの異常又は過剰沈着を含む。本明細書において開示される通りの方法及び組成物によれば、前記コラーゲン沈着は、T3

、T4、それらの任意の組合せ、又はそれらの模倣物質に応答する受容体の関与を更に含みうる。本明細書において開示される方法及び組成物に従う一部の実施形態では、前記コラーゲン沈着は、TR $\beta$ の関与を含みうる。本明細書において開示される方法及び組成物に従う一部の実施形態では、前記コラーゲン沈着は、TR $\beta$ の1つ又は複数のアゴニストの投与によって、予防、改善又は治療されうる。本明細書において開示される方法及び組成物に従う一部の実施形態では、前記コラーゲン沈着は、化合物1及び/又は化合物1-Aの1つ又は複数の結晶形態の投与によって、予防、改善又は治療されうる。一部の実施形態では、化合物1及び化合物1-Aの前記1つ又は複数の結晶形態は、1つ又は複数の賦形剤と共に投与されてよい。一部の実施形態では、化合物1及び/又は化合物1-Aの1つ又は複数の結晶形態は、外科的介入、光線療法又は超音波療法の前、最中又は後に投与されてよい。

10

#### 【0156】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物1及び/若しくは化合物1-A並びにそれらの結晶形態又は化合物1及び/若しくは化合物1-A並びにそれらの結晶形態を含む組成物の投与は、本明細書において開示される通り、前記組合せが投与される対象における、Col1 $\alpha$ 1、Col3 $\alpha$ 1、 $\alpha$ SMA及び/若しくはガレクチン1遺伝子又はそれらの任意の組合せ若しくは生成物の発現の低減をもたらす。一部の実施形態では、化合物1及び/又は化合物1-Aの1つ又は複数の結晶形態の投与は、前記組合せが投与される対象における、組織学、組織化学、免疫組織化学等によって観察可能な線維症の程度の低減、並びに/又は1型コラーゲン及び/若しくはヒドロキシプロリン又はそれらの任意の組合せの、量、蓄積若しくは分布の低減をもたらす。一部の実施形態では、化合物1及び/又は化合物1-Aの1つ又は複数の結晶形態の投与は、総血清脂質、総血清コレステロール、総血清トリグリセリド、総肝臓脂質、総肝臓コレステロール、総肝臓トリグリセリド又はそれらの任意の組合せの低減をもたらす。

20

#### 【実施例】

#### 【0157】

以下の例において追加の実施形態を更に詳細に開示するが、これらは請求項の範囲を限定することを何ら意図するものではない。

#### 【0158】

#### X線粉末回折(XRPD)

株式会社リガクのスマートラボX線回折装置を、ライン線源X線ビームを使用する反射Bragg-Brentano形状のために構成した。X線源はCuロングファインフォーカス(Long Fine Focus)チューブであり、これは40kV及び44mAで操作された。この線源は、試料において高角度の細い線から低角度の幅広の長方形に変更する入射ビームプロファイルを提供する。ビームコンディショニングスリットをラインX線源において使用して、最大ビームサイズが、線に沿って及び線に対して垂直の両方で10mm未満であることを確実にする。Bragg-Brentano形状は、受動発散及び受光スリットによって制御されるパラ集束形状であり、試料自体が光学のための集束成分として作用する。Bragg-Brentano形状の固有分解能は、回折計半径及び使用される受光スリットの幅によってある程度左右される。典型的には、株式会社リガクのスマートラボは、 $0.1^\circ 2\theta$ 以下のピーク幅を与えるように操作される。X線ビームの軸方向の発散は、入射及び回折ビーム経路の両方で $5.0^\circ$ ソーラススリットによって制御される。

30

40

#### 【0159】

粉末試料を、低バックグラウンドSiホルダー内、試料表面を平坦に且つ試料ホルダーの基準面と水平に保つために軽い手動圧力を使用して調製した。各試料を、毎分 $6^\circ 2\theta$ の連続スキャンを使用し、 $0.02^\circ 2\theta$ の有効なステップ幅で、2から $40^\circ 2\theta$ まで分析した。

#### 【0160】

#### 熱重量分析(TG)

熱重量分析は、TA Instruments社Q50機器を使用して行なった。機器の平衡はクラ

50

スMの分銅を使用して較正し、温度較正はアルメルを使用して実施した。窒素パージは、平衡時には毎分約40mlであり、炉では毎分約60mlであった。各試料を、予め風袋を量ったプラチナパンに入れ、毎分10℃の速度で20℃から350℃まで加熱した。

【0161】

示差走査熱量測定分析(DSC)

示差走査熱量測定(DSC)分析は、TA Instruments社Q2000機器を使用して行なった。機器の温度較正は、インジウムを使用して実施した。各分析中、DSCセルを毎分約50mlの窒素パージ下に保った。試料を標準的な圧着されたアルミニウムパンに入れ、毎分10℃の速度で25℃から350℃まで加熱した。

【0162】

<sup>1</sup>H核磁気共鳴(NMR)

<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを、Bruker社アバンセII 400分光計で得た。材料をDMSO-d<sub>6</sub>に溶解することによって、試料を調製した。溶液を濾過し、その後のスペクトル獲得のために個々の5mmのNMRチューブに入れた。アバンセII 400で獲得した温度制御された(295K) <sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、400.18mhzの観測周波数で動作する5mmのクライオプローブを利用した。

【0163】

カールフィッシャー(KF)分析

カールフィッシャー分析は、Mettler-Toledo社C20電量分析KF滴定装置を使用して行なった。機器は、1%水を含むハイドラナル水標準を使用して較正した。滴定剤はハイドラナルメタノール溶液であった。試料を二連で分析した。

【0164】

動的蒸気収着(DVS)

DVS分析は、TA Instruments社Q5000動的蒸気収着分析器を使用して行なった。機器は、標準分銅及び湿度用の臭化ナトリウム標準を使用して較正した。およそ10~25mgの試料を、分析用の金属コーティングされた石英パンに装填した。試料を、25℃、1時間の最大平衡時間で、10%相対湿度(RH)ステップにて5から95%RHまで(吸着サイクル)及び95から5%RHまで(脱着サイクル)分析した。あるステップから次のステップへの動きは、0.01%質量変化の平衡基準を満足させた後、又は1時間後に平衡基準が満たされなかった場合のいずれかに起こった。質量パーセント変化の値を、Microsoft社Excel(登録商標)を使用して算出した。

【0165】

(実施例1)

化合物1についての多形スクリーニング実験

化合物1についての多形スクリーニング実験は、種々の条件下、種々の溶媒を用いて行なった。化合物1の多形形態を調製するために、以下の結晶化方法の1つを使用した。

【0166】

冷却実験:およそ20mgの化合物1を最小限の溶媒に指定された温度で溶解した。溶解度が非常に高い場合には、貧溶媒を使用して、多すぎる材料の使用を防止した。次いで、溶液を室温に冷却させた。1日以内に固体が観察されなかった場合は、試料を冷蔵庫(2~8℃)に移動させた。1~2日間にわたって冷蔵庫内に置いた後に固体が観察されなかった場合は、試料を冷凍庫(-25℃から-10℃)に移動させた。数日間にわたって冷凍庫内に置いた後に固体が観察されなかった場合は、試料を取り出し、室温で蒸発させた。

【0167】

蒸発実験:およそ20mgの化合物1を、ガラスバイアル中、最小限の溶媒に室温(room temperature)で溶解した。バイアルを、ヒュームフード内、室温(ambient temperature)で蓋をせずに放置し、蒸発させたままにした。

【0168】

粉碎実験:およそ20mgの化合物1を、ステンレス鋼ボール付きのPEEK研削カップに入れた。研削カップ内の容積はおよそ2mlであった。一部の 경우에는、溶媒(10μl)を添加

10

20

30

40

50

した。カップをRetsch社粉砕機に100%出力で20分間にわたって置いておいた。得られた固体をXRPDによって分析した。

【0169】

フラッシュ沈殿:およそ20mgの化合物1を、ガラスバイアル中、最小限の溶媒に指定された温度で溶解した。次いで、およそ5~10体積の冷貧溶媒を(冷蔵庫又は冷凍庫のいずれかから)バイアルに添加した。固体が形成されなかった場合は、試料を冷凍庫(-25から-10℃)に数日間にわたって入れた。冷凍庫内で固体が形成されなかった場合は、試料を取り出し、室温(ambient)で蒸発させた。

【0170】

貧溶媒沈殿:およそ20mgの化合物1を最小限の溶媒に指定された温度で溶解した。次いで、貧溶媒を、濁った溶液が形成されるまでゆっくりと添加した。溶液を終夜攪拌させた。翌日、固体が形成されなかった場合は、追加の貧溶媒を添加した。これを、固体が沈殿するか又はおよそ5~10体積の貧溶媒が添加されるかのいずれかまで、毎日繰り返した。固体が形成されなかった場合は、試料を冷凍庫(-25から-10℃)に数日間にわたって入れておいた。冷凍庫内で固体が形成されなかった場合は、試料を取り出し、室温で蒸発させた。

10

【0171】

スラリー:およそ20mgの化合物1をバイアルに入れ、固体のすべてが溶解してしまわないように、溶媒を添加した。次いで、スラリーを指定された温度で磁氣的に攪拌した。次いで、固体を真空濾過によって回収した。

20

【0172】

多形スクリーニング実験の結果をTable 1(表1)に提供する。

【0173】

30

40

50

【表 1 A】

TABLE 1 - 化合物 1 についての多形スクリーニング

| 方法 | 溶媒 <sup>a</sup>   | 条件 <sup>b</sup>      | XRPD<br>パターン <sup>c</sup> |
|----|-------------------|----------------------|---------------------------|
| 冷却 | アセトン              | hex AS, 50℃から-15℃; E | D                         |
|    | ACN               | 50℃から-15℃; E         | A                         |
|    | 1,4-ジオキサン         | 50℃から-15℃; E         | D + NC                    |
|    | DMF               | tol AS, 50℃から-15℃; E | F + NC                    |
|    | EtOH              | hex AS, 50℃から-15℃; E | A + D                     |
|    | EtOAc             | hex AS, 50℃から-15℃; E | A                         |
|    | Et <sub>2</sub> O | 50℃から-15℃            | A + pks                   |
|    | MeOH              | tol AS, 50℃から-15℃; E | A+C+pks                   |
|    | MEK               | hex AS, 50℃から-15℃    | A + D                     |
|    | 2-MeTHF           | hex AS, 50℃から-15℃; E | D + A                     |
|    | 2-PrOH            | hex AS, 50℃から-15℃; E | D + A<br>(min)            |
|    | THF               | hex AS, 50℃から-15℃    | D                         |
|    | アセトン/水(95/5)      | hex AS, 50℃から-15℃; E | 無秩序                       |
|    | ACN/水(95/5)       | tol AS, 50℃から-15℃    | E + NC                    |
|    | EtOH/水(95/5)      | 50℃から-15℃; E         | D                         |
|    | MeOH/水(95/5)      | tol AS, 50℃から-15℃; E | C (LC)                    |
|    | 2-PrOH/水(95/5)    | 50℃から-15℃; E         | B + E                     |
|    | THF/水(95/5)       | hex AS, 50℃から-15℃; E | D + NC                    |
| 蒸発 | アセトン              | オープンバイアル, RT         | C (LC)                    |
|    | ACN               | オープンバイアル, RT         | C (LC)                    |
|    | 1,4-ジオキサン         | オープンバイアル, RT         | C (LC)                    |
|    | DMF               | オープンバイアル, RT         | F                         |
|    | EtOH              | オープンバイアル, RT         | C (LC)                    |
|    | EtOAc             | オープンバイアル, RT         | A+C+<br>3.5pk             |
|    | Et <sub>2</sub> O | オープンバイアル, RT         | A+C+<br>3.5pk             |
|    | MeOH              | オープンバイアル, RT         | C (LC)                    |
|    | MEK               | オープンバイアル, RT         | A+C+<br>3.5pk             |
|    | 2-MeTHF           | オープンバイアル, RT         | A+C                       |
|    | 2-PrOH            | オープンバイアル, RT         | C                         |
|    | THF               | オープンバイアル, RT         | NC+C                      |
|    | アセトン/水(95/5)      | オープンバイアル, RT         | C (LC)                    |
|    | ACN/水(95/5)       | オープンバイアル, RT         | C (LC)                    |
|    | EtOH/水(95/5)      | オープンバイアル, RT         | NC+C                      |
|    | MeOH/水(95/5)      | オープンバイアル, RT         | NC+C                      |

10

20

30

40

【 0 1 7 4 】

【表 1 B】

|  |                |              |        |
|--|----------------|--------------|--------|
|  | 2-PrOH/水(95/5) | オープンバイアル, RT | C      |
|  | THF/水(95/5)    | オープンバイアル, RT | NC+pks |

- a. ACN = アセトニトリル; AS = 貧溶媒; DMF = ジメチルホルムアミド; EtOH = エタノール; EtOAc = 酢酸エチル; Et<sub>2</sub>O = ジエチルエーテル; hex = ヘキサン; MeOH = メタノール; MEK = メチルエチルケトン; 2-MeTHF = 2-メチルテトラヒドロフラン; 2-PrOH = 2-プロパノール; THF = テトラヒドロフラン; tol = トルエン
- b. AS = 貧溶媒; E = 蒸発; RH = 相対湿度; RT = 室温
- c. LC = 低結晶化度; NC = 非結晶性; pk = 未同定のピーク

10

TABLE 1(続き) - 化合物 1 についての多形スクリーニング

| 方法          | 溶媒 <sup>a</sup> | 条件 <sup>b</sup>        | XRPD<br>パターン <sup>c</sup> |
|-------------|-----------------|------------------------|---------------------------|
| 粉砕          | アセトン            | RT, 約20 mins           | A                         |
|             | ACN             | RT, 約20 mins           | A                         |
|             | EtOH            | RT, 約20 mins           | A                         |
|             | EtOAc           | RT, 約20 mins           | A                         |
|             | MeOH            | RT, 約20 mins           | A                         |
|             | MEK             | RT, 約20 mins           | A                         |
|             | 2-PrOH          | RT, 約20 mins           | B + NC                    |
|             | THF             | RT, 約20 mins           | A                         |
|             | 水               | RT, 約20 mins           | A                         |
|             | なし              | RT, 約20 mins           | A (LC)                    |
| フラッシュ<br>沈殿 | アセトン            | hex AS, 60°Cから-15°C    | A                         |
|             |                 | 水AS, 60°Cから5°C; E      | 無秩序                       |
|             | ACN             | tol AS, 60°Cから-15°C; E | A                         |
|             | ジオキサン           | hex AS, 60°Cから-15°C    | A + NC                    |
|             | DMF             | tol AS, 60°Cから-15°C    | NC + pk                   |
|             | EtOH            | hex AS, 60°Cから-15°C; E | E + NC                    |
|             |                 | 水AS, 60°Cから5°C         | C + pks                   |
|             | EtOAc           | hex AS, 60°Cから-15°C    | A                         |
|             | MeOH            | tol AS, 60°Cから-15°C    | E + pks                   |
|             |                 | 水AS, 60°Cから5°C; E      | 無秩序                       |
|             | MEK             | hex AS, 60°Cから-15°C    | A                         |
|             | 2-MeTHF         | hex AS, 60°Cから-15°C    | A + E                     |
|             | 2-PrOH          | hex AS, 60°Cから-15°C; E | E + NC                    |
|             |                 | 水AS, 60°Cから5°C; E      | 無秩序                       |
|             | THF             | hex AS, 60°Cから-15°C    | NC + pk                   |
|             |                 | 水AS, 60°Cから5°C         | D                         |

20

30

40

【 0 1 7 5 】

【表 1 C】

|           |       |                      |          |
|-----------|-------|----------------------|----------|
| 貧溶媒<br>沈殿 | アセトン  | DCM AS, RTから-15°C; E | A + E    |
|           |       | hex AS, RT           | A        |
|           |       | 水AS, RTから5°C         | NC + pks |
|           | ACN   | DCM AS, RTから-15°C; E | NC + pks |
|           |       | tol AS, RTから-15°C; E | A + D    |
|           |       | 水AS, RTから5°C         | NC + pks |
|           | ジオキサン | DCM AS, RTから-15°C; E | A + NC   |
|           |       | hex AS, RTから-15°C; E | NC + pks |
|           |       | tol AS, RTから-15°C    | A        |
|           |       | 水AS, RTから5°C; E      | 無秩序      |

10

- a. ACN = アセトニトリル; AS = 貧溶媒; DMF = ジメチルホルムアミド; EtOH = エタノール; EtOAc = 酢酸エチル; Et<sub>2</sub>O = ジエチルエーテル; hex = ヘキサン; MeOH = メタノール; MEK = メチルエチルケトン; 2-MeTHF = 2-メチルテトラヒドロフラン; 2-PrOH = 2-プロパノール; THF = テトラヒドロフラン; tol = トルエン
- b. AS = 貧溶媒; E = 蒸発; RH = 相対湿度; RT = 室温
- c. LC = 低結晶化度; NC = 非結晶性; pk = 未同定のピーク

TABLE 1 (続き) - 化合物1についての多形スクリーニング

20

| 方法    | 溶媒 <sup>a</sup>   | 条件 <sup>b</sup>      | XRPD<br>パターン <sup>c</sup> |
|-------|-------------------|----------------------|---------------------------|
| 貧溶媒沈殿 | EtOH              | hex AS, RTから-15°C    | 無秩序                       |
|       |                   | 水AS, RTから5°C         | NC + pks                  |
|       | EtOAc             | hex AS, RT           | A                         |
|       |                   | DCM AS, RTから-15°C; E | E + NC                    |
|       | Et <sub>2</sub> O | hex AS, RT           | A                         |
|       |                   | DCM AS, RTから-15°C; E | E + NC                    |
|       | MeOH              | tol AS, RTから-15°C; E | 無秩序                       |
|       |                   | 水AS, RT              | C (LC)                    |
|       |                   | DCM AS, RTから-15°C; E | E + NC                    |
|       | MEK               | hex AS, RT           | A                         |
|       |                   | tol AS, RTから-15°C; E | A                         |
|       |                   | DCM AS, RTから-15°C; E | 無秩序                       |
|       | 2-PrOH            | hex AS, RTから-15°C    | NC + pk                   |
|       |                   | tol AS, RTから-15°C; E | 無秩序                       |
|       |                   | 水AS, RTから5°C         | 無秩序                       |
|       |                   | DCM AS, RTから-15°C; E | D + NC                    |
|       | THF               | hex AS, RT           | D                         |
|       |                   | tol AS, RTから-15°C; E | NC + pks                  |
|       |                   | 水AS, RTから5°C         | 無秩序                       |

30

40

【 0 1 7 6 】

【表 1 D】

|      |           |                                  |          |
|------|-----------|----------------------------------|----------|
| スラリー | DCM       | 40°C, 6日間                        | A        |
|      | 水         | 40°C, 6日間                        | A        |
| 回転蒸発 | アセトン      | 50°C浴;真空デシケーター                   | A        |
|      | MeOH      | 50°C浴;真空デシケーター;<br>hex AS, 空気パージ | A + NC   |
|      | THF       | 50°C浴;真空デシケーター;<br>hex AS, 空気パージ | A + NC   |
| 熱/湿度 | 水蒸気       | RT, 59% RH, 7日間                  | A        |
|      |           | RT, 75% RH, 7日間                  | A        |
|      |           | RT, 97% RH, 7日間                  | A        |
|      |           | 40°C, 75% RH, 7日間                | A        |
|      | なし        | RT, 0% RH, 7日間                   | A        |
| 凍結乾燥 | 1,4-ジオキサン | LY, ドライアイス凍結, RT                 | NC + pks |

- a. ACN = アセトニトリル; AS = 貧溶媒; DMF = ジメチルホルムアミド;  
EtOH = エタノール; EtOAc = 酢酸エチル; Et<sub>2</sub>O = ジエチルエーテル; hex =  
ヘキサン; MeOH = メタノール; MEK = メチルエチルケトン; 2-MeTHF =  
2-メチルテトラヒドロフラン; 2-PrOH = 2-プロパノール; THF = テトラヒ  
ドロフラン; tol = トルエン
- b. AS = 貧溶媒; E = 蒸発; RH = 相対湿度; RT = 室温
- c. LC = 低結晶化度; NC = 非結晶性; pk = 未同定のピーク

## 【0177】

## (実施例2)

## 化合物1についての競合スラリー実験

溶液(約2 ml)を化合物1の形態Aで飽和させた。飽和したら、それらを遠心分離し、等量(およそ10 mgずつ)の形態A、C、D及びEを含有するHPLCバイアルに母液を移した。次いで、試料を指定された温度で3日間にわたって磁氣的に攪拌した。固体を真空濾過によって収集した。これらのスラリーの結果を以下でTable 2(表2)に提示する。形態Aは実験のすべてから取得され、これは、形態Aが試験した条件下で最も安定した形態であることを示している。

## 【0178】

## 【表2】

TABLE 2 - 式(I)の化合物の結晶形態についての相互変換研究

| 出発材料<br>結晶形態 | 溶媒系               | 条件        | XRPD結果 |
|--------------|-------------------|-----------|--------|
| A, C, D, E   | 1:1<br>酢酸エチル:ヘキサン | 60°C, 3日間 | 形態A    |
|              | 2:1<br>酢酸エチル:ヘキサン | 25°C, 3日間 | 形態 A   |
|              | 1:1<br>酢酸エチル:ヘキサン | 2°C, 3日間  | 形態 A   |
|              | 乾燥EtOAc           | 室温, 3日間   | 形態 A   |
|              | 水                 | 室温, 3日間   | 形態 A   |

【 0 1 7 9 】

(実施例3)

化合物1-Aについての多形スクリーニング実験

(2-メチルアミノ)エタノール(「デアノール」)塩についての多形スクリーニング実験は、種々の条件下、種々の溶媒を用いて、化合物1及びデアノールを組み合わせることによって行なった。いくつかの多形を以下で示す通りに調製した。結晶性塩のすべてが化合物1:デアノールの1:1化学量論量を呈した。結果を以下のTable 3(表3)に提供する。

【 0 1 8 0 】

【表3 A】

TABLE 3 - 化合物 1-A についての多形スクリーニング

| 溶媒               | 条件 <sup>a</sup>                                                                                              | XRPD<br>パターン <sup>b</sup> |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| アセトン             | 20mgの化合物1を0.5mlのアセトンに溶解する。1モル当量のデアノールを含有するバイアルに溶液を添加する。超音波処理する;多量の固体。RTで3日間にわたって攪拌する。                        | 形態1                       |
|                  | 15mgの化合物1、1モル当量のデアノール及び1mlのアセトンを組み合わせる。25μLの水を添加し、超音波処理する;多量の固体。RTで2日間にわたって攪拌する。                             | 形態3                       |
| アセトニトリル<br>(ACN) | 20mgの化合物1を2.5mlのACNに溶解する。1モル当量のデアノールを含有するバイアルに溶液を添加する。超音波処理する;多量の固体。RTで3日間にわたって攪拌する。                         | 形態4                       |
|                  | 70℃のオープンに1日入れた                                                                                               | 形態4                       |
| 1,4-ジオキサン        | 20mgの化合物1を0.5mlのジオキサンに溶解する。1モル当量のデアノールを含有するバイアルに溶液を添加する。超音波処理する;多量の固体。RTで3日間にわたって攪拌する。                       | 形態1                       |
| エタノール<br>(EtOH)  | 433mgの化合物1をバイアルに入れる。3mlのEtOHに予め溶解した1モル当量のデアノールを添加する。超音波処理する;透明。固体が形成されるまで部分的に蒸発させ、次いでRTで終夜攪拌する。濾過によって固体を回収する | 形態3                       |
|                  | 20mgの化合物1を0.5mlのEtOHに溶解する。1モル当量のデアノールを含有するバイアルに溶液を添加する。超音波処理する;多量の固体。RTで攪拌する;2時間後に固体なし。蓋をはずし、RTで蒸発させる        | 形態3                       |

【 0 1 8 1 】

【表 3 B】

|  |                                                                                                         |     |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  | 20mgの化合物1を0.5mlのEtOHに溶解する。1モル当量のデアノールを含有するバイアルに溶液を添加する。超音波処理する;透明溶液。約6mlのジクロロメタンを添加する、透明、冷凍庫に入れる。1日後に固体 | 形態3 |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

10

TABLE 2 (続き) - 化合物 1-A についての多形スクリーニング

| 溶媒               | 条件 <sup>a</sup>                                                                                     | XRPD<br>パターン <sup>b</sup> |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| エタノール<br>(EtOH)  | 15mgの化合物1及び1当量のデアノールを0.25mlのEtOHに60℃で溶解する。RTから2℃に冷却させる;透明フィルム。RTで蒸発させる;透明フィルム。40℃/75% RHチャンバーに1日入れた | 形態3                       |
|                  | 15mgの化合物1及び1当量のデアノールを0.75mlのEtOHに溶解する。IPrOAcを滴下添加する;2ml後に濁る。-15℃に入れた。1日後に固体                         | 形態3                       |
|                  | 36mgの化合物1及び1当量のデアノールを0.6mlのEtOHに60℃で溶解する。ヘキサンを滴下添加する;1/2ml後に濁る。RTに冷却させる、多量の固体。RTで2日間にわたって攪拌する。      | 形態1                       |
| 酢酸エチル<br>(EtOAc) | 20mgの化合物1を0.5mlのEtOAcに溶解する。1モル当量のデアノールを含有するバイアルに溶液を添加する。超音波処理する;多量の固体。RTで3日間にわたって攪拌する。              | 形態4<br>(LC)               |
|                  | 70℃のオーブンに1日入れた                                                                                      | 形態4                       |

20

30

40

【 0 1 8 2 】

50

【表 3 C】

|                                |                                                                                                                                   |          |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| エチルエーテル<br>(Et <sub>2</sub> O) | 20mgの化合物1を1mlのEt <sub>2</sub> Oに溶解する。1モル当量のデアノールを含有するバイアルに溶液を添加する。超音波処理する;多量の固体。RTで3日間にわたって攪拌する。                                  | 形態1 + NC |
| 酢酸イソプロピル<br>(IPrOAc)           | 20mgの化合物1を0.5mlのIPrOAcに溶解する。1モル当量のデアノールを含有するバイアルに溶液を添加する。超音波処理する;多量の固体。RTで3日間にわたって攪拌する。                                           | 形態3      |
| メタノール<br>(MeOH)                | 20mgの化合物1を0.5mlのMeOHに溶解する。1モル当量のデアノールを含有するバイアルに溶液を添加する。超音波処理する;透明溶液。Et <sub>2</sub> Oを濁るまで添加する、約3ml。RTで3日間にわたって攪拌する。              | 形態1 (LC) |
|                                | 20mgの化合物1を0.5mlのMeOHに溶解する。1モル当量のデアノールを含有するバイアルに溶液を添加する。超音波処理する;透明溶液。蒸発させる;透明ガラス。70℃のオーブンに1日入れる;変化なし。ガラスをヘラで割り、70℃のオーブンに1日戻す;透明ガラス | -        |
|                                | 15mgの化合物1及び1当量のデアノールを0.25mlのMeOHに溶解する。トルエンを濁るまで滴下添加する;2ml。RTから-15℃に冷却する。1日後に固体                                                    | 形態3 + NC |

10

20

30

40

50

【 0 1 8 3 】

## 【表 3 D】

TABLE 3 (続き) - 化合物 1-A についての多形スクリーニング

| 溶媒                     | 条件 <sup>a</sup>                                                                         | XRPD<br>パターン <sup>b</sup> |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| メチルエチル<br>ケトン<br>(MEK) | 20mgの化合物1を0.5mlのMEKに溶解する。1モル当量のデアノールを含有するバイアルに溶液を添加する。超音波処理する;多量の固体。RTで3日間にわたって攪拌する。    | 形態1<br>(LC)               |
| 1-プロパノール<br>(1-PrOH)   | 20mgの化合物1を0.5mlの1-PrOHに溶解する。1モル当量のデアノールを含有するバイアルに溶液を添加する。超音波処理する;多量の固体。RTで3日間にわたって攪拌する。 | 形態3                       |
| 2-プロパノール<br>(2-PrOH)   | 20mgの化合物1を0.5mlの2-PrOHに溶解する。1モル当量のデアノールを含有するバイアルに溶液を添加する。超音波処理する;多量の固体。RTで3日間にわたって攪拌する。 | 形態1                       |
| テトラヒドロフラン<br>(THF)     | 20mgの化合物1を0.5mlのTHFに溶解する。1モル当量のデアノールを含有するバイアルに溶液を添加する。超音波処理する;多量の固体。RTで3日間にわたって攪拌する。    | 形態1                       |
| 水                      | 1mlの水に溶解した1モル当量のデアノールを含有するバイアルに、20mgの化合物1を添加する;溶解。RTで蒸発させる。                             | 形態3                       |

a. RH = 相対湿度; RT = 室温; SP = 超音波プローブ

b. LC = 低結晶化度; NC = 非結晶性; pk = ピーク

## 【0184】

## (実施例4)

## 化合物 1-A についての多形スクリーニング実験

化合物 1-A 形態 3 を、種々の条件下、種々の溶媒と混合した。3つの多形が形態 1、2 及び 3 として同定された。結晶性塩のすべてが化合物 1:デアノールの 1:1 化学量論量を呈した。

## 【0185】

10

20

30

40

50

【表 4】

TABLE 4 - 式(I)の化合物についての多形スクリーニング

| 溶媒         | 条件 <sup>a</sup>                                        | XRPDパターン <sup>b</sup> |
|------------|--------------------------------------------------------|-----------------------|
| アセトン/MeOH  | SL, RT, 1日間; 55°C, 2日間                                 | 形態1 (LC)              |
| ACN/MeOH   | SL, RT, 1日間; 55°C, 2日間                                 | 形態1 (LC)              |
| DCM/MeOH   | SL, RT, 1日間; 8°C, 2日間                                  | 形態3                   |
| ジオキサン      | C, 65°Cから-15°C;固体なし。E, RT                              | 形態3<br>(単結晶)          |
| EtOH       | E, RT                                                  | 形態3 (PO)<br>(単結晶)     |
| EtOAc/MeOH | SL, RT, 1日間; 55°C, 2日間                                 | 形態1 (LC)              |
| MeOH       | SE, RT(油); 風乾(ガラス状)                                    | NC                    |
| 2-プロパノール   | C, 65°Cから-15°C;固体なし。E, RT                              | 形態3<br>(単結晶)          |
| THF        | C, 65°Cから-15°C;固体なし E, RT                              | 形態1 +<br>最小限の形態3      |
| トルエン/MeOH  | SL, RT, 1日間; 8°C, 2日間                                  | 形態3                   |
| n/a        | 20mgの形態3をTGで120°Cに加熱し、3分間にわたって保持した。得られた固体をXRPDによって分析した | 形態3 + pks             |
|            | 試料をRTで12時間放置した(30% RH)                                 | 形態3                   |

a. C = 冷却する; E = 蒸発させる; RH = 相対湿度; RT = 室温; SL = スラリー

b. LC = 低結晶化度; NC = 非結晶性; pk = ピーク, PO = 好ましい配向

## 【0186】

## (実施例5)

## 化合物1-Aの形態3の調製

500mlの三角フラスコに、化合物1(16.089g)及び40mlのアセトン(2.5%水を含有)を添加した。混合物を、固体が溶解するまで室温で磁氣的に攪拌させた。別個のフラスコ中、2-(ジメチルアミノ)エタノール(「デアノール」; 1.05当量、3.650g)を10mlのアセトン(2.5%水を含有)に溶解した。デアノール溶液を、化合物1溶液に10分間かけて添加した。約2mlが添加された後に固体が沈殿し始め、濃厚なスラリーが形成された。追加で150mlのアセトン(2.5%水を含有)を化合物1スラリーに添加して、フラスコ中の溶媒の総量を200mlにした。スラリーを室温で終夜磁氣的に攪拌した。次いで、スラリーをワットマン濾紙に通して真空濾過した。回収された白色固体を秤量紙に載置し、ヘラで割り、2日間にわたって風乾させた。化合物1デアノール塩(すなわち、化合物1-A)(18.817g、93%収率)が回収された。

## 【0187】

## (実施例6)

## 結晶性試料のキャラクタリゼーション

結晶性固体形態を、XRPD、熱重量分析(TG)、DSC及び/又は溶液NMRの組合せによってキャラクタリゼーションした。

## 【0188】

## 化合物1の結晶形態A

結晶形態AのXRPD結果(図1)は、良好な結晶化度を示す。示差走査熱量測定を使用して、およそ161°Cの融点(melting temperature)が観察された(図2)。結晶形態Aは、

動的蒸気収着/脱着分析によれば、適度に吸湿性であった(図3)。

【0189】

化合物1の結晶形態AのXRPD測定値を測定した。観察されたピークをTable 5(表5)に示す。顕著なピークをTable 6(表6)に挙げる。

【0190】

【表5】

TABLE 5 - 結晶形態 A についての観察されたピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | <i>d</i> 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|----------------|-------|
| 5.1            | 17.4           | 93.4  |
| 7.4            | 11.9           | 10.6  |
| 10.1           | 8.8            | 4.2   |
| 12.1           | 7.3            | 7.5   |
| 12.9           | 6.8            | 3.1   |
| 14.7           | 6.0            | 0.6   |
| 16.4           | 5.4            | 100.0 |
| 16.5           | 5.4            | 12.6  |
| 17.3           | 5.1            | 18.2  |
| 18.5           | 4.8            | 7.8   |
| 19.2           | 4.6            | 2.3   |
| 19.5           | 4.5            | 3.4   |
| 20.0           | 4.4            | 0.4   |
| 20.5           | 4.3            | 5.0   |
| 21.0           | 4.2            | 5.1   |
| 21.4           | 4.2            | 9.0   |
| 21.7           | 4.1            | 16.5  |
| 22.1           | 4.0            | 10.4  |
| 22.3           | 4.0            | 1.7   |
| 22.6           | 3.9            | 2.5   |
| 23.8           | 3.7            | 6.9   |
| 24.1           | 3.7            | 19.6  |
| 25.5           | 3.5            | 17.5  |
| 25.9           | 3.4            | 9.6   |
| 26.4           | 3.4            | 0.4   |
| 26.6           | 3.3            | 8.6   |
| 27.7           | 3.2            | 8.3   |
| 28.4           | 3.1            | 0.4   |
| 29.2           | 3.1            | 1.3   |
| 29.8           | 3.0            | 0.6   |

10

20

30

40

【0191】

50

【表 6】

TABLE 6 - 結晶形態 A についての顕著なピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | d 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|---------|-------|
| 5.1            | 17.4    | 93.4  |
| 7.4            | 11.9    | 10.6  |
| 10.1           | 8.8     | 4.2   |
| 12.1           | 7.3     | 7.5   |
| 16.4           | 5.4     | 100.0 |
| 17.3           | 5.1     | 18.2  |
| 18.5           | 4.8     | 7.8   |
| 20.5           | 4.3     | 5.0   |
| 21.0           | 4.2     | 5.1   |
| 21.4           | 4.2     | 9.0   |
| 21.7           | 4.1     | 16.5  |
| 22.1           | 4.0     | 10.4  |
| 23.8           | 3.7     | 6.9   |
| 24.1           | 3.7     | 19.6  |
| 25.5           | 3.5     | 17.5  |
| 25.9           | 3.4     | 9.6   |

10

20

【0192】

化合物1の結晶形態B

結晶形態BのXRPD結果(図4)は、乏しい結晶化度を示す。結晶形態Bは、IPA破碎実験中にのみ取得された。結晶形態Bは、イソプロピルアルコールの溶媒和物であると決定された。

【0193】

化合物1の結晶形態BのXRPD測定値を測定した。観察されたピークをTable 7(表7)に示す。顕著なピークをTable 8(表8)に挙げる。

30

【0194】

40

50

【表 7】

TABLE 7 - 結晶形態 B についての観察されたピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | <i>d</i> 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|----------------|-------|
| 4.0            | 21.8           | 12.6  |
| 7.5            | 11.8           | 45.7  |
| 7.9            | 11.2           | 9.0   |
| 8.1            | 10.9           | 47.9  |
| 10.0           | 8.8            | 32.8  |
| 13.2           | 6.7            | 6.3   |
| 15.4           | 5.7            | 23.6  |
| 15.8           | 5.6            | 6.2   |
| 16.7           | 5.3            | 100.0 |
| 17.6           | 5.0            | 4.1   |
| 18.3           | 4.8            | 28.3  |
| 18.8           | 4.7            | 11.0  |
| 19.3           | 4.6            | 1.9   |
| 20.2           | 4.4            | 24.8  |
| 20.4           | 4.4            | 7.4   |
| 21.0           | 4.2            | 21.9  |
| 21.3           | 4.2            | 7.2   |
| 21.8           | 4.1            | 5.6   |
| 22.3           | 4.0            | 23.0  |
| 22.6           | 3.9            | 10.1  |
| 23.2           | 3.8            | 8.7   |
| 24.1           | 3.7            | 46.8  |
| 25.1           | 3.5            | 27.1  |
| 26.4           | 3.4            | 69.7  |
| 27.6           | 3.2            | 6.9   |
| 28.7           | 3.1            | 32.6  |
| 29.3           | 3.0            | 1.8   |

【 0 1 9 5 】

10

20

30

40

50

【表 8】

TABLE 8 - 結晶形態 B についての顕著なピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | d 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|---------|-------|
| 7.5            | 11.8    | 45.7  |
| 8.1            | 10.9    | 47.9  |
| 10.0           | 8.8     | 32.8  |
| 15.4           | 5.7     | 23.6  |
| 16.7           | 5.3     | 100.0 |
| 18.3           | 4.8     | 28.3  |
| 18.8           | 4.7     | 11.0  |
| 20.2           | 4.4     | 24.8  |
| 21.0           | 4.2     | 21.9  |
| 22.3           | 4.0     | 23.0  |
| 22.6           | 3.9     | 10.1  |
| 24.1           | 3.7     | 46.8  |
| 25.1           | 3.5     | 27.1  |
| 26.4           | 3.4     | 69.7  |

10

20

## 【0196】

## 化合物1の結晶形態C

結晶形態CのXRPD結果(図5)は、乏しい結晶化度を示す。示差走査熱量測定を使用し、およそ158℃で吸熱が観察され(図6)、これは結晶の融点を示す可能性が高い。結晶形態Cは、加熱すると非結晶性になった。結晶形態Cは、熱重量分析によって測定すると25℃から110℃まで行なった場合に4.4%の質量減少を呈した。しかしながら、質量減少は溶媒に起因するものではないことが分かった。

## 【0197】

化合物1の結晶形態CのXRPD測定値を測定した。観察されたピークをTable 9(表9)に示す。顕著なピークをTable 10(表10)に挙げる。

30

## 【0198】

40

50

## 【表 9】

TABLE 9 - 結晶形態 C についての観察されたピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | d 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|---------|-------|
| 4.0            | 21.9    | 100.0 |
| 8.0            | 11.0    | 18.9  |
| 11.0           | 8.1     | 57.5  |
| 11.1           | 8.0     | 4.0   |
| 12.0           | 7.4     | 26.9  |
| 13.6           | 6.5     | 5.5   |
| 14.4           | 6.2     | 83.8  |
| 14.6           | 6.0     | 67.2  |
| 15.2           | 5.8     | 7.6   |
| 17.1           | 5.2     | 31.4  |
| 18.5           | 4.8     | 87.3  |
| 19.2           | 4.6     | 18.1  |
| 21.2           | 4.2     | 17.0  |
| 21.7           | 4.1     | 13.6  |
| 24.9           | 3.6     | 11.6  |
| 25.7           | 3.5     | 54.1  |

10

20

## 【0199】

## 【表 10】

TABLE 10 - 結晶形態 C についての顕著なピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | d 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|---------|-------|
| 4.0            | 21.9    | 100.0 |
| 8.0            | 11.0    | 18.9  |
| 11.0           | 8.1     | 57.5  |
| 12.0           | 7.4     | 26.9  |
| 14.4           | 6.2     | 83.8  |
| 14.6           | 6.0     | 67.2  |
| 17.1           | 5.2     | 31.4  |
| 18.5           | 4.8     | 87.3  |
| 19.2           | 4.6     | 18.1  |
| 21.2           | 4.2     | 17.0  |
| 21.7           | 4.1     | 13.6  |
| 24.9           | 3.6     | 11.6  |
| 25.7           | 3.5     | 54.1  |

30

40

## 【0200】

## 化合物 1 の結晶形態 D

結晶形態 D の XRPD 結果 (図 7) は、良好な結晶化度を示す。示差走査熱量測定を使用して、およそ 166°C の融点が観察された (図 8)。熱重量分析は、25°C から 140°C まで行なった場合に 3.875% の質量減少を示し、水和物の可能性を示していた。

## 【0201】

50

化合物1の結晶形態DのXRPD測定値を測定した。観察されたピークをTable 11(表11)に示す。顕著なピークをTable 12(表12)に挙げる。

【0202】

【表11】

TABLE 11 - 結晶形態 D についての観察されたピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | <i>d</i> 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|----------------|-------|
| 3.4            | 26.2           | 9.1   |
| 6.1            | 14.4           | 28.4  |
| 7.4            | 12.0           | 9.9   |
| 7.6            | 11.7           | 31.9  |
| 11.3           | 7.9            | 28.3  |
| 11.5           | 7.7            | 6.6   |
| 12.2           | 7.2            | 46.9  |
| 14.7           | 6.0            | 4.4   |
| 16.5           | 5.4            | 13.1  |
| 17.0           | 5.2            | 20.4  |
| 17.3           | 5.1            | 10.9  |
| 17.6           | 5.0            | 5.1   |
| 18.4           | 4.8            | 58.0  |
| 18.6           | 4.8            | 35.6  |
| 19.5           | 4.5            | 32.2  |
| 19.7           | 4.5            | 65.5  |
| 20.7           | 4.3            | 42.1  |
| 21.0           | 4.2            | 4.2   |
| 21.2           | 4.2            | 100.0 |
| 21.7           | 4.1            | 8.1   |
| 22.5           | 3.9            | 19.6  |
| 23.0           | 3.9            | 5.2   |
| 23.3           | 3.8            | 7.8   |
| 24.1           | 3.7            | 1.1   |
| 24.6           | 3.6            | 1.8   |
| 25.2           | 3.5            | 4.6   |
| 25.4           | 3.5            | 5.6   |
| 26.0           | 3.4            | 24.8  |
| 26.3           | 3.4            | 11.9  |
| 26.5           | 3.4            | 3.3   |
| 26.8           | 3.3            | 10.2  |
| 27.8           | 3.2            | 2.2   |
| 28.3           | 3.2            | 7.0   |
| 28.5           | 3.1            | 3.7   |
| 28.8           | 3.1            | 1.4   |
| 29.3           | 3.0            | 7.4   |
| 29.8           | 3.0            | 3.0   |

10

20

30

40

【0203】

50

## 【表 12】

TABLE 12 - 結晶形態 D についての顕著なピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | d 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|---------|-------|
| 6.1            | 14.4    | 28.4  |
| 7.6            | 11.7    | 31.9  |
| 11.3           | 7.9     | 28.3  |
| 12.2           | 7.2     | 46.9  |
| 16.5           | 5.4     | 13.1  |
| 17.0           | 5.2     | 20.4  |
| 17.3           | 5.1     | 10.9  |
| 18.4           | 4.8     | 58.0  |
| 18.6           | 4.8     | 35.6  |
| 19.5           | 4.5     | 32.2  |
| 19.7           | 4.5     | 65.5  |
| 20.7           | 4.3     | 42.1  |
| 21.2           | 4.2     | 100.0 |
| 22.5           | 3.9     | 19.6  |
| 26.0           | 3.4     | 24.8  |
| 26.3           | 3.4     | 11.9  |

10

20

## 【0204】

## 化合物1の結晶形態E

結晶形態EのXRPD結果(図9)は、乏しい結晶化度を示す。DSCにより、結晶形態Eについて96℃及び166℃で吸熱が観察された(図10)。結晶形態Eは、25℃から125℃まで行なった場合に2.5%の質量減少を呈したが、質量の減少は溶媒に起因するものではない。

## 【0205】

化合物1の結晶形態EのXRPD測定値を測定した。観察されたピークをTable 13(表13)に示す。顕著なピークをTable 14(表14)に挙げる。

30

## 【0206】

40

50

## 【表 13】

TABLE 13 - 結晶形態 E についての観察されたピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | <i>d</i> 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|----------------|-------|
| 3.3            | 26.7           | 73.4  |
| 5.0            | 17.5           | 100.0 |
| 7.5            | 11.9           | 36.9  |
| 10.0           | 8.9            | 22.7  |
| 12.3           | 7.2            | 18.9  |
| 13.5           | 6.6            | 16.7  |
| 14.9           | 5.9            | 23.5  |
| 16.3           | 5.4            | 69.6  |
| 17.2           | 5.2            | 24.3  |
| 18.3           | 4.9            | 13.0  |
| 19.4           | 4.6            | 49.5  |
| 20.4           | 4.4            | 16.1  |
| 21.3           | 4.2            | 20.3  |
| 21.7           | 4.1            | 43.1  |
| 23.8           | 3.7            | 10.1  |
| 24.1           | 3.7            | 20.6  |
| 24.7           | 3.6            | 41.6  |
| 25.5           | 3.5            | 27.6  |
| 26.6           | 3.4            | 52.8  |
| 27.7           | 3.2            | 9.3   |

10

20

## 【0207】

## 【表 14】

TABLE 14 - 結晶形態 E についての顕著なピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | <i>d</i> 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|----------------|-------|
| 3.3            | 26.7           | 73.4  |
| 5.0            | 17.5           | 100.0 |
| 7.5            | 11.9           | 36.9  |
| 14.9           | 5.9            | 23.5  |
| 16.3           | 5.4            | 69.6  |
| 17.2           | 5.2            | 24.3  |
| 19.4           | 4.6            | 49.5  |
| 21.7           | 4.1            | 43.1  |
| 24.7           | 3.6            | 41.6  |
| 25.5           | 3.5            | 27.6  |
| 26.6           | 3.4            | 52.8  |

30

40

## 【0208】

## 化合物 1 の結晶形態 F

結晶形態 F の XRPD 結果 (図 11)。結晶形態 B は、DMF 蒸発実験中にのみ取得され、ジメチルホルムアミド溶媒和物であると決定された。DSC 結果は、結晶形態 F について 96℃

50

で吸熱を示す(図12)。

【0209】

化合物1の結晶形態FのXRPD測定値を測定した。観察されたピークをTable 15(表15)に示す。顕著なピークをTable 16(表16)に挙げる。

【0210】

【表15】

TABLE 15 - 結晶形態 F についての観察されたピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | d 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|---------|-------|
| 8.3            | 10.6    | 15.5  |
| 12.7           | 7.0     | 8.0   |
| 13.8           | 6.4     | 8.1   |
| 15.5           | 5.7     | 25.4  |
| 15.6           | 5.7     | 17.2  |
| 15.9           | 5.6     | 39.3  |
| 16.7           | 5.3     | 13.4  |
| 17.0           | 5.2     | 49.2  |
| 17.3           | 5.1     | 27.3  |
| 17.9           | 4.9     | 21.5  |
| 18.6           | 4.8     | 100.0 |
| 20.8           | 4.3     | 49.4  |
| 22.0           | 4.0     | 33.1  |
| 23.0           | 3.9     | 40.4  |
| 23.6           | 3.8     | 35.6  |
| 23.8           | 3.7     | 34.1  |
| 24.1           | 3.7     | 5.1   |
| 25.5           | 3.5     | 32.0  |
| 25.7           | 3.5     | 51.5  |
| 26.0           | 3.4     | 59.4  |
| 26.7           | 3.3     | 26.3  |
| 29.1           | 3.1     | 6.8   |
| 29.7           | 3.0     | 9.5   |

10

20

30

40

50

【0211】

【表 16】

TABLE 16 - 結晶形態 F についての顕著なピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | d 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|---------|-------|
| 8.3            | 10.6    | 15.5  |
| 15.5           | 5.7     | 25.4  |
| 15.6           | 5.7     | 17.2  |
| 15.9           | 5.6     | 39.3  |
| 17.0           | 5.2     | 49.2  |
| 17.3           | 5.1     | 27.3  |
| 17.9           | 4.9     | 21.5  |
| 18.6           | 4.8     | 100.0 |
| 20.8           | 4.3     | 49.4  |
| 22.0           | 4.0     | 33.1  |
| 23.0           | 3.9     | 40.4  |
| 23.6           | 3.8     | 35.6  |
| 23.8           | 3.7     | 34.1  |
| 25.5           | 3.5     | 32.0  |
| 25.7           | 3.5     | 51.5  |
| 26.0           | 3.4     | 59.4  |
| 26.7           | 3.3     | 26.3  |

【0212】

化合物 1-A の結晶形態 1

結晶形態 1 の XRPD 結果 (図 13) は、良好な結晶化度を示す。示差走査熱量測定を使用し、およそ 139℃ の融点が観察された。結晶形態 A は、適度に吸湿性であり、約 139℃ の融点を有していた。

【0213】

化合物 1-A の結晶形態 1 の XRPD 測定値を測定した。観察されたピークを Table 17 (表 17) に示す。顕著なピークを Table 18 (表 18) に挙げる。

【0214】

【表 17】

TABLE 17 - 結晶形態 1 についての観察されたピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | <i>d</i> 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|----------------|-------|
| 6.1            | 14.5           | 91.4  |
| 8.4            | 10.6           | 8.9   |
| 12.0           | 7.4            | 8.2   |
| 12.2           | 7.2            | 12.8  |
| 12.7           | 7.0            | 6.3   |
| 13.3           | 6.7            | 10.6  |
| 13.6           | 6.5            | 18.3  |
| 14.0           | 6.3            | 8.4   |
| 14.4           | 6.1            | 8.6   |
| 14.9           | 5.9            | 2.9   |
| 15.9           | 5.6            | 6.9   |
| 16.5           | 5.4            | 51.8  |
| 17.0           | 5.2            | 8.2   |
| 17.3           | 5.1            | 23.0  |
| 18.3           | 4.9            | 100.0 |
| 19.3           | 4.6            | 7.8   |
| 19.9           | 4.5            | 41.5  |
| 20.2           | 4.4            | 17.1  |
| 20.5           | 4.3            | 35.5  |
| 21.4           | 4.1            | 42.2  |
| 21.9           | 4.1            | 13.7  |
| 22.3           | 4.0            | 9.0   |
| 22.5           | 4.0            | 21.4  |
| 22.6           | 3.9            | 5.6   |
| 22.8           | 3.9            | 17.5  |
| 23.0           | 3.9            | 16.8  |
| 23.4           | 3.8            | 9.0   |
| 24.0           | 3.7            | 8.1   |
| 24.4           | 3.6            | 5.7   |
| 25.6           | 3.5            | 14.3  |
| 26.3           | 3.4            | 8.1   |
| 27.0           | 3.3            | 9.4   |
| 28.1           | 3.2            | 9.8   |
| 28.9           | 3.1            | 4.8   |
| 29.1           | 3.1            | 3.1   |
| 29.4           | 3.0            | 1.9   |
| 29.9           | 3.0            | 4.6   |

【 0 2 1 5 】

10

20

30

40

【表 18】

TABLE 18 - 結晶形態 1 についての顕著なピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | <i>d</i> 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|----------------|-------|
| 6.1            | 14.5           | 91.4  |
| 12.2           | 7.2            | 12.8  |
| 13.3           | 6.7            | 10.6  |
| 13.6           | 6.5            | 18.3  |
| 16.5           | 5.4            | 51.8  |
| 17.3           | 5.1            | 23.0  |
| 18.3           | 4.9            | 100.0 |
| 19.9           | 4.5            | 41.5  |
| 20.2           | 4.4            | 17.1  |
| 20.5           | 4.3            | 35.5  |
| 21.4           | 4.1            | 42.2  |
| 21.9           | 4.1            | 13.7  |
| 22.5           | 4.0            | 21.4  |
| 22.8           | 3.9            | 17.5  |
| 23.0           | 3.9            | 16.8  |
| 25.6           | 3.5            | 14.3  |

10

20

## 【0216】

## 化合物 1-A の結晶形態 2

結晶形態 2 の XRPD 結果 (図 14) は、結晶化度を示す。結晶形態 2 は、約 117℃ の融点を有することが分かり、適度に吸湿性であると決定された。

## 【0217】

化合物 1-A の結晶形態 2 の XRPD 測定値を測定した。観察されたピークを Table 19 (表 19) に示す。顕著なピークを Table 20 (表 20) に挙げる。

30

## 【0218】

40

50

## 【表 19】

TABLE 19 - 結晶形態 2 についての観察されたピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | d 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|---------|-------|
| 5.7            | 15.5    | 38.7  |
| 6.2            | 14.3    | 43.5  |
| 8.0            | 11.0    | 1.0   |
| 8.6            | 10.3    | 1.4   |
| 11.4           | 7.8     | 3.9   |
| 12.3           | 7.2     | 2.5   |
| 12.9           | 6.9     | 4.7   |
| 13.6           | 6.5     | 2.3   |
| 14.1           | 6.3     | 2.0   |
| 15.5           | 5.7     | 5.8   |
| 16.2           | 5.5     | 0.7   |
| 16.4           | 5.4     | 7.7   |
| 17.0           | 5.2     | 23.2  |
| 18.5           | 4.8     | 100.0 |
| 20.2           | 4.4     | 3.9   |
| 20.4           | 4.4     | 4.0   |
| 20.6           | 4.3     | 7.6   |
| 21.2           | 4.2     | 5.5   |
| 22.0           | 4.0     | 17.0  |
| 22.5           | 3.9     | 3.5   |
| 22.8           | 3.9     | 0.6   |
| 23.3           | 3.8     | 4.4   |
| 23.4           | 3.8     | 2.5   |
| 24.0           | 3.7     | 2.2   |
| 24.3           | 3.7     | 1.2   |
| 24.7           | 3.6     | 2.2   |
| 25.5           | 3.5     | 1.0   |
| 26.1           | 3.4     | 4.5   |
| 26.8           | 3.3     | 0.9   |
| 27.5           | 3.2     | 1.4   |
| 27.9           | 3.2     | 1.5   |
| 28.5           | 3.1     | 1.4   |
| 28.9           | 3.1     | 1.3   |
| 29.5           | 3.0     | 2.3   |
| 29.9           | 3.0     | 2.8   |

10

20

30

40

## 【0219】

## 【表 20】

TABLE 20 - 結晶形態 2 についての顕著なピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | <i>d</i> 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|----------------|-------|
| 5.7            | 15.5           | 38.7  |
| 6.2            | 14.3           | 43.5  |
| 15.5           | 5.7            | 5.8   |
| 16.4           | 5.4            | 7.7   |
| 17.0           | 5.2            | 23.2  |
| 18.5           | 4.8            | 100.0 |
| 20.6           | 4.3            | 7.6   |
| 21.2           | 4.2            | 5.5   |
| 22.0           | 4.0            | 17.0  |
| 23.3           | 3.8            | 4.4   |
| 26.1           | 3.4            | 4.5   |

10

## 【0220】

## 化合物 1-A の結晶形態 3

20

結晶形態 3 の XRPD 結果 (図 15) は、良好な結晶化度を示す。示差走査熱量測定を使用し、およそ 156℃ の融点が観察された。約 107℃ で別の吸熱が観察された (図 16)。結晶形態 3 は、25℃ から 90℃ まで行なった場合に 3.85% の質量減少及び 90℃ から 150℃ まで行なった場合に 2.09% の質量減少を呈した。DVS データ (示されていない) は、わずかな水取り込みを示す。カールフィッシャー滴定法は、結晶形態 3 が一水和物であることを示す。

## 【0221】

化合物 1-A の結晶形態 3 の XRPD 測定値を測定した。観察されたピークを Table 21 (表 21) に示す。顕著なピークを Table 22 (表 22) に挙げる。

## 【0222】

30

40

50

## 【表 2 1】

TABLE 21 - 結晶形態 3 についての観察されたピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | <i>d</i> 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|----------------|-------|
| 6.0            | 14.7           | 22.7  |
| 8.4            | 10.5           | 6.8   |
| 10.2           | 8.7            | 3.2   |
| 10.5           | 8.4            | 4.5   |
| 11.9           | 7.4            | 5.2   |
| 12.2           | 7.3            | 4.1   |
| 13.3           | 6.7            | 23.7  |
| 14.4           | 6.1            | 12.0  |
| 14.8           | 6.0            | 73.5  |
| 15.6           | 5.7            | 8.0   |
| 16.1           | 5.5            | 68.8  |
| 17.8           | 5.0            | 23.7  |
| 17.9           | 5.0            | 11.6  |
| 18.7           | 4.7            | 46.1  |
| 20.5           | 4.3            | 38.4  |
| 20.5           | 4.3            | 5.4   |
| 20.8           | 4.3            | 25.9  |
| 21.7           | 4.1            | 99.6  |
| 22.4           | 4.0            | 3.0   |
| 22.9           | 3.9            | 20.2  |
| 23.8           | 3.7            | 100.0 |
| 24.3           | 3.7            | 4.2   |
| 24.9           | 3.6            | 10.3  |
| 25.1           | 3.5            | 48.3  |
| 25.8           | 3.4            | 1.6   |
| 26.2           | 3.4            | 7.3   |
| 26.6           | 3.3            | 12.8  |
| 27.3           | 3.3            | 8.5   |
| 27.5           | 3.2            | 1.3   |
| 28.1           | 3.2            | 1.8   |
| 29.8           | 3.0            | 7.1   |

10

20

30

## 【0 2 2 3】

40

50

## 【表 2 2】

TABLE 22 - 結晶形態 3 についての顕著なピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | d 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|---------|-------|
| 6.0            | 14.7    | 22.7  |
| 13.3           | 6.7     | 23.7  |
| 14.4           | 6.1     | 12.0  |
| 14.8           | 6.0     | 73.5  |
| 16.1           | 5.5     | 68.8  |
| 17.8           | 5.0     | 23.7  |
| 17.9           | 5.0     | 11.6  |
| 18.7           | 4.7     | 46.1  |
| 20.5           | 4.3     | 38.4  |
| 20.8           | 4.3     | 25.9  |
| 21.7           | 4.1     | 99.6  |
| 22.9           | 3.9     | 20.2  |
| 23.8           | 3.7     | 100.0 |
| 24.9           | 3.6     | 10.3  |
| 25.1           | 3.5     | 48.3  |
| 26.6           | 3.3     | 12.8  |

10

20

## 【0 2 2 4】

## 化合物 1-A の結晶形態 4

結晶形態 4 の XRPD 結果を図 17 に提供する。示差走査熱量測定を使用し、およそ 114 °C の融点が観察された(図 18)。結晶形態 4 は、適度に吸湿性で且つ非溶媒和状態であった。

## 【0 2 2 5】

化合物 1-A の結晶形態 4 の XRPD 測定値を測定した。観察されたピークを Table 23 (表 23) に示す。顕著なピークを Table 24 (表 24) に挙げる。

30

## 【0 2 2 6】

40

50

## 【表 2 3】

TABLE 23 - 結晶形態 4 についての観察されたピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | <i>d</i> 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|----------------|-------|
| 6.2            | 14.3           | 100.0 |
| 8.0            | 11.0           | 15.7  |
| 12.9           | 6.9            | 38.0  |
| 13.2           | 6.7            | 19.8  |
| 14.0           | 6.3            | 39.3  |
| 14.5           | 6.1            | 40.4  |
| 15.6           | 5.7            | 13.6  |
| 16.5           | 5.4            | 67.0  |
| 17.6           | 5.0            | 49.5  |
| 18.0           | 4.9            | 22.9  |
| 18.6           | 4.8            | 66.1  |
| 20.3           | 4.4            | 22.5  |
| 21.2           | 4.2            | 45.9  |
| 22.7           | 3.9            | 80.4  |
| 23.0           | 3.9            | 8.1   |
| 23.3           | 3.8            | 62.1  |
| 24.0           | 3.7            | 23.0  |
| 26.1           | 3.4            | 23.0  |
| 27.0           | 3.3            | 17.1  |
| 27.9           | 3.2            | 8.9   |

10

20

## 【 0 2 2 7】

## 【表 2 4】

TABLE 24 - 結晶形態 4 についての顕著なピーク

| 回折角<br>°2θ (度) | <i>d</i> 間隔(Å) | 強度(%) |
|----------------|----------------|-------|
| 6.2            | 14.3           | 100.0 |
| 12.9           | 6.9            | 38.0  |
| 14.0           | 6.3            | 39.3  |
| 14.5           | 6.1            | 40.4  |
| 16.5           | 5.4            | 67.0  |
| 17.6           | 5.0            | 49.5  |
| 18.0           | 4.9            | 22.9  |
| 18.6           | 4.8            | 66.1  |
| 20.3           | 4.4            | 22.5  |
| 21.2           | 4.2            | 45.9  |
| 22.7           | 3.9            | 80.4  |
| 23.3           | 3.8            | 62.1  |
| 24.0           | 3.7            | 23.0  |
| 26.1           | 3.4            | 23.0  |

30

40

## 【 0 2 2 8】

50

## (実施例7)

## 化合物1及び化合物1-Aについての平衡水性溶解度データ

化合物1及び1-Aの平衡溶解度を、水中、室温で測定した。公知の体積の水を1ドラムのガラスバイアルに入れ、質量アリコートの化合物1又は化合物1-Aを、室温で磁気的に攪拌しながら添加した。固体が溶解した場合には、別のアリコートの溶媒を添加した。データを以下でTable 25(表25)にまとめる。

【0229】

【表25】

TABLE 25 - 平衡溶解度研究

|         | 4 時間での濃度<br>(mg/mL) | 24 時間での<br>濃度<br>(mg/mL) | 48 時間での<br>濃度<br>(mg/mL) |
|---------|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| 化合物 1   | 0.30                | 0.32                     | 0.32                     |
| 化合物 1-A | 1.45                | 1.43                     | 1.42                     |

10

【0230】

## (実施例8)

## 化合物1及び化合物1-Aの動力的溶解度研究

化合物1の動力的溶解度を、約1.2のpHの疑似胃液(SGF)中及び37℃の水中の両方で測定した。SGF中では、濃度は6時間まで1 µg/ml未満であった。得られた固体は形態Aであった。水中では、2分以内に0.3 mg/mlの濃度が実現され、6時間後の濃度は約0.5 mg/mlであった。

20

【0231】

同様に、化合物1-A(形態1)の動力的溶解度を、約1.2のpHのSGF中及び37℃の水中の両方で測定した。SGF中では、濃度は6時間まで1 µg/ml未満であった。得られた固体はXRPDにより非結晶性であった。水中では、2分以内に2.3 mg/mlの濃度が実現され、6時間後の濃度は約3.1 mg/mlであった。得られた固体は化合物1-Aの結晶形態3であることが分かった。

30

【0232】

【表26】

TABLE 25 - 動力的溶解度研究

| 時間<br>(min) | SFG 中での化合物 1 濃度<br>(mg/mL) | SFG 中での化合物 1-A 濃度<br>(mg/mL) | 水中での化合物 1 濃度<br>(mg/mL) | 水中での化合物 1-A 濃度<br>(mg/mL) |
|-------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 2           | 0.00040                    | 0.00035                      | 0.29                    | 2.25                      |
| 5           | 0.00018                    | 0.00017                      | 0.33                    | 2.66                      |
| 10          | 0.00011                    | 0.00011                      | 0.30                    | 2.98                      |
| 30          | 0.00010                    | 0.00008                      | 0.29                    | 3.07                      |
| 60          | 0.00007                    | 0.00005                      | 0.40                    | 3.14                      |
| 120         | 0.00037                    | 0.00028                      | 0.41                    | 2.28                      |
| 240         | 0.00015                    | 0.00021                      | 0.39                    | 2.87                      |
| 360         | 0.00010                    | 0.00007                      | 0.53                    | 3.07                      |

40

【0233】

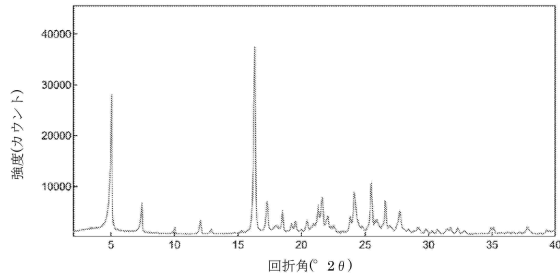
明確さ及び理解を目的として、以上に例証及び例としてある程度詳細に記載したが、本開示の趣旨から逸脱することなく多数の及び種々の修正が為されうることが、当業者には

50

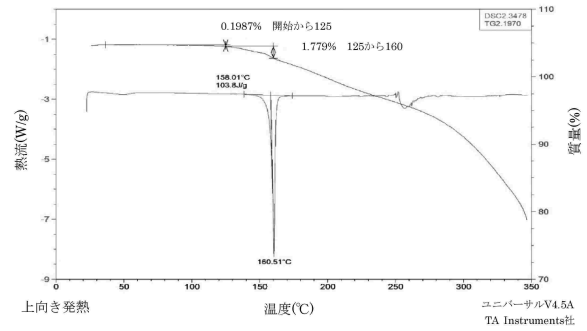
理解されよう。したがって、本明細書において開示される形態は例証にすぎず、本開示の範囲を限定することを意図したものではなく、むしろ、本開示の真の範囲及び趣旨内に収まるすべての修正形態及び代替物を網羅することも意図していると、明確に理解されるはずである。

【図面】

【図 1】

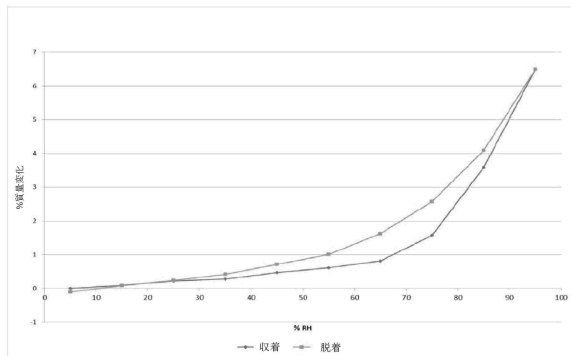


【図 2】

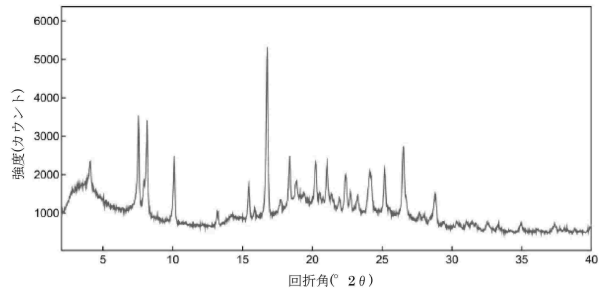


10

【図 3】



【図 4】



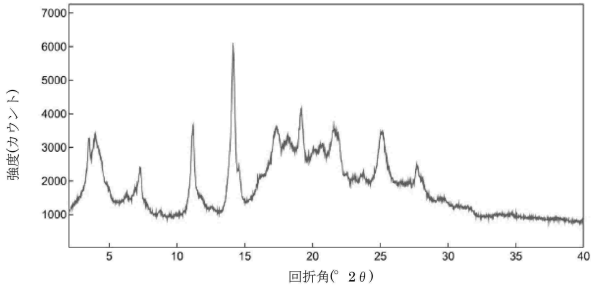
20

30

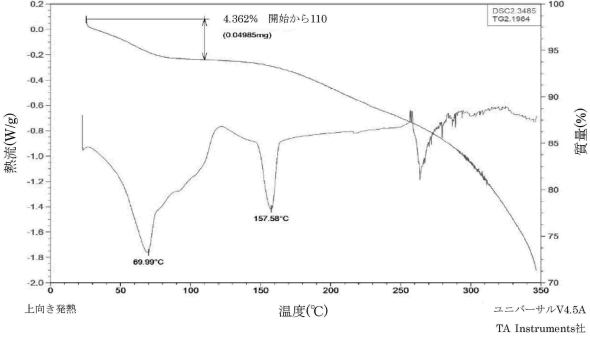
40

50

【図 5】

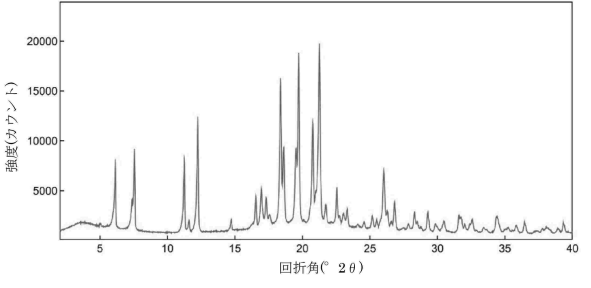


【図 6】

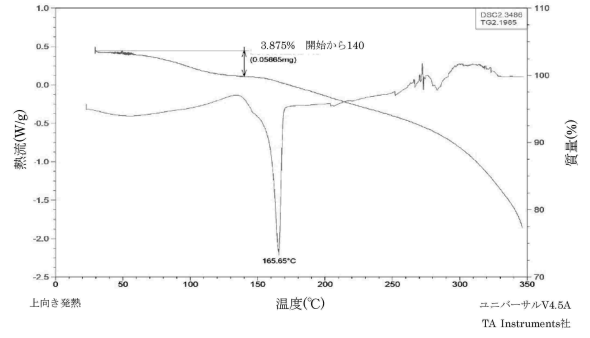


10

【図 7】

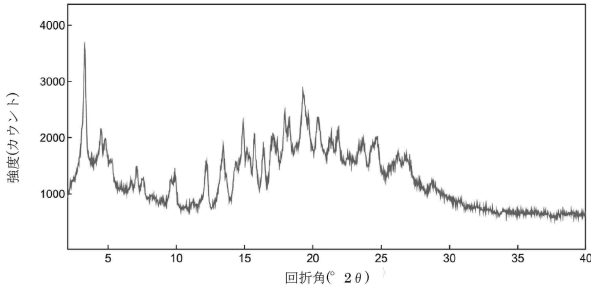


【図 8】

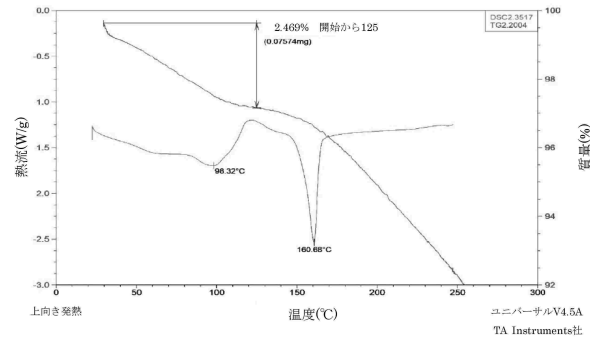


20

【図 9】



【図 10】

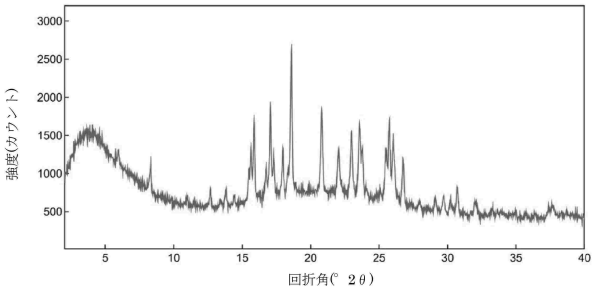


30

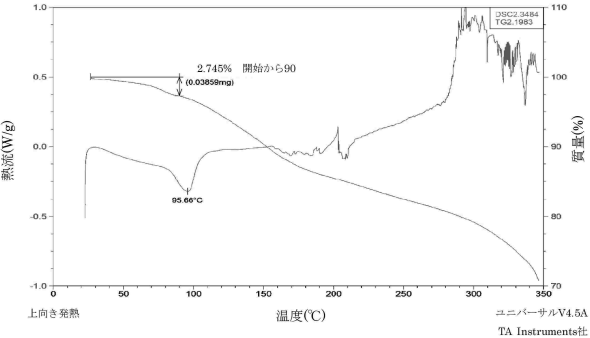
40

50

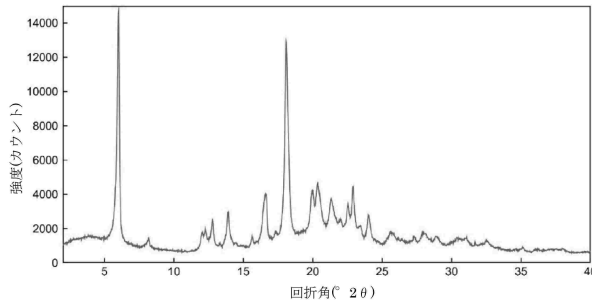
【図 1 1】



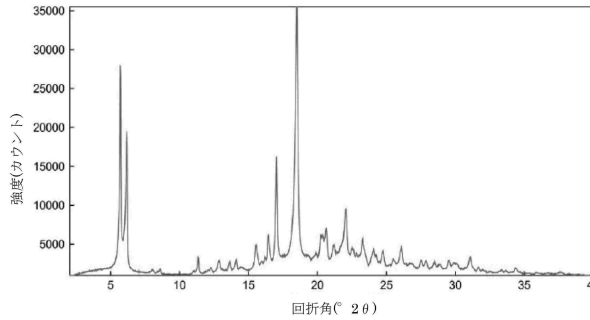
【図 1 2】



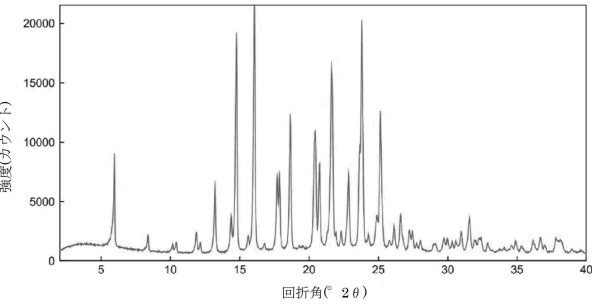
【図 1 3】



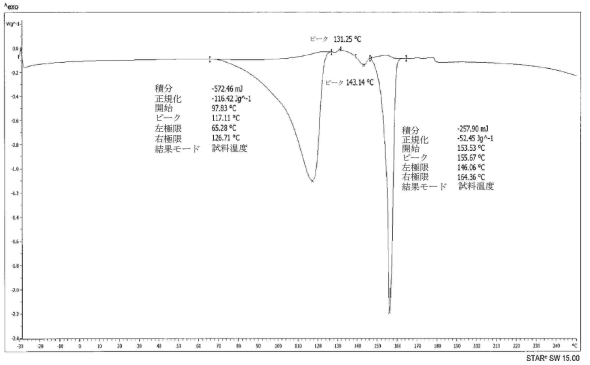
【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6】



10

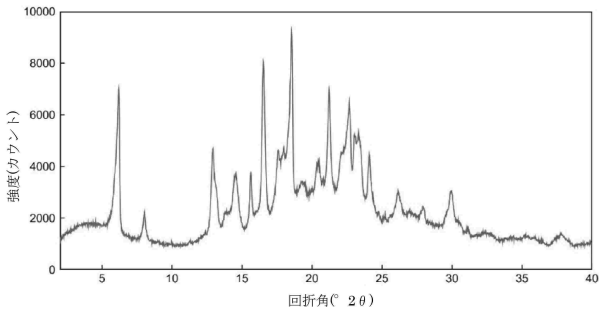
20

30

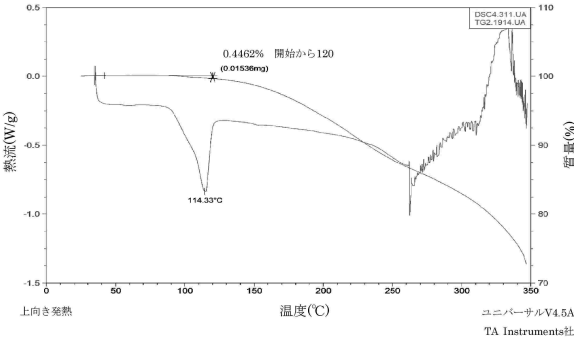
40

50

【図 17】



【図 18】



10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                    | International application No.<br>PCT/US2023/012898                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br><b>C07F 9/38 (2006.01) A61K 31/662 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01) C07C 215/08 (2006.01)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                    |                                                                                                                                                    |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                    |                                                                                                                                                    |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                                                                    |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                                                                    |
| 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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                    |                                                                                                                                                    |
| STN Registry & CAPLUS: Structure search for Compound 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |                                                                                                                                                    |
| DOCDB, DWPI & IP Australia internal databases: Applicant and inventor search                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                    |                                                                                                                                                    |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                    |                                                                                                                                                    |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No.                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Documents are listed in the continuation of Box C                                  |                                                                                                                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                                                                    |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"D" document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"E" 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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> |                                                                                    |                                                                                                                                                    |
| Date of the actual completion of the international search<br>17 April 2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                    | Date of mailing of the international search report<br>17 April 2023                                                                                |
| Name and mailing address of the ISA/AU<br><br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA<br>Email address: pct@ipaaustralia.gov.au                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                    | Authorised officer<br><br>Christopher Lunniss<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>(ISO 9001 Quality Certified Service)<br>Telephone No. +61 2 6283 2894 |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                           |                                                                                                                                                                                | International application No. |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                | PCT/US2023/012898             |
| Category*                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                             | Relevant to claim No.         |
| X                                                     | WO 2006/128056 A2 (METABASIS THERAPEUTICS, INC.) 30 November 2006<br>Abstract and pages 1, 69 & 393-395                                                                        | 1-45                          |
| X                                                     | WO 2006/128055 A2 (METABASIS THERAPEUTICS, INC.) 30 November 2006<br>Abstract and pages 1, 73-74 & 420-422                                                                     | 1-45                          |
| X                                                     | WO 2005/051298 A2 (METABASIS THERAPEUTICS, INC.) 09 June 2005<br>Abstract and pages 1, 60-61 & 314-315                                                                         | 1-45                          |
| A                                                     | WO 2020/117962 A1 (VIKING THERAPEUTICS, INC.) 11 June 2020<br>Abstract, pages 1, 8 & 13 and example 3                                                                          |                               |
| A                                                     | Caira, M.R., 'Crystalline Polymorphism of Organic Compounds', Design of Organic solids, Weber, E. et al., Berlin, Springer, 1998, ISBN 540646450, pages 163-208 whole document |                               |
|                                                       |                                                                                                                                                                                |                               |

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                           |                  | International application No. |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
| Information on patent family members                                                                                                                                                                                                                                  |                  | PCT/US2023/012898             |                  |
| This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. |                  |                               |                  |
| Patent Document/s Cited in Search Report                                                                                                                                                                                                                              |                  | Patent Family Member/s        |                  |
| Publication Number                                                                                                                                                                                                                                                    | Publication Date | Publication Number            | Publication Date |
| WO 2006/128056 A2                                                                                                                                                                                                                                                     | 30 November 2006 | WO 2006128056 A2              | 30 Nov 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | AU 2006249348 A1              | 30 Nov 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | AU 2006249348 B2              | 24 May 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CA 2606498 A1                 | 30 Nov 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CN 101180097 A                | 14 May 2008      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 1890768 A2                 | 27 Feb 2008      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 2008545711 A               | 18 Dec 2008      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | MX 2007014501 A               | 07 Feb 2008      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | RU 2007148927 A               | 10 Jul 2009      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 2009028925 A1              | 29 Jan 2009      |
| WO 2006/128055 A2                                                                                                                                                                                                                                                     | 30 November 2006 | WO 2006128055 A2              | 30 Nov 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | AU 2004293013 A1              | 09 Jun 2005      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | AU 2004293013 B2              | 28 Apr 2011      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | AU 2006249347 A1              | 30 Nov 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | BR PI0416639 A                | 16 Jan 2007      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CA 2546601 A1                 | 09 Jun 2005      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CA 2606497 A1                 | 30 Nov 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CN 1882327 A                  | 20 Dec 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CN 101189248 A                | 28 May 2008      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 1689383 A2                 | 16 Aug 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 1689383 B1                 | 31 Oct 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 1891080 A2                 | 27 Feb 2008      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 2428516 A1                 | 14 Mar 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 2007512359 A               | 17 May 2007      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 2008545710 A               | 18 Dec 2008      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | KR 20060109926 A              | 23 Oct 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | MX 2007014493 A               | 07 Feb 2008      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | RU 2006117986 A               | 27 Dec 2007      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 2006046980 A1              | 02 Mar 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 7514419 B2                 | 07 Apr 2009      |
| US 2009118236 A1                                                                                                                                                                                                                                                      | 07 May 2009      |                               |                  |
| US 7829552 B2                                                                                                                                                                                                                                                         | 09 Nov 2010      |                               |                  |
| US 2010081634 A1                                                                                                                                                                                                                                                      | 01 Apr 2010      |                               |                  |
| WO 2005051298 A2                                                                                                                                                                                                                                                      | 09 Jun 2005      |                               |                  |
| WO 2005/051298 A2                                                                                                                                                                                                                                                     | 09 June 2005     | WO 2005051298 A2              | 09 Jun 2005      |
| Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.                                                                                                                                             |                  |                               |                  |
| Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)                                                                                                                                                                                                                            |                  |                               |                  |

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.  
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                           |                  | International application No. |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
| Information on patent family members                                                                                                                                                                                                                                  |                  | PCT/US2023/012898             |                  |
| This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. |                  |                               |                  |
| Patent Document/s Cited in Search Report                                                                                                                                                                                                                              |                  | Patent Family Member/s        |                  |
| Publication Number                                                                                                                                                                                                                                                    | Publication Date | Publication Number            | Publication Date |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | AU 2004293013 A1              | 09 Jun 2005      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | AU 2004293013 B2              | 28 Apr 2011      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | AU 2006249347 A1              | 30 Nov 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | BR PI0416639 A                | 16 Jan 2007      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CA 2546601 A1                 | 09 Jun 2005      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CA 2606497 A1                 | 30 Nov 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CN 1882327 A                  | 20 Dec 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CN 101189248 A                | 28 May 2008      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 1689383 A2                 | 16 Aug 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 1689383 B1                 | 31 Oct 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 1891080 A2                 | 27 Feb 2008      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 2428516 A1                 | 14 Mar 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 2007512359 A               | 17 May 2007      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 2008545710 A               | 18 Dec 2008      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | KR 20060109926 A              | 23 Oct 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | MX 2007014493 A               | 07 Feb 2008      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | RU 2006117986 A               | 27 Dec 2007      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 2006046980 A1              | 02 Mar 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 7514419 B2                 | 07 Apr 2009      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 2009118236 A1              | 07 May 2009      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 7829552 B2                 | 09 Nov 2010      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 2010081634 A1              | 01 Apr 2010      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | WO 2006128055 A2              | 30 Nov 2006      |
| WO 2020/117962 A1                                                                                                                                                                                                                                                     | 11 June 2020     | WO 2020117962 A1              | 11 Jun 2020      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 3890747 A1                 | 13 Oct 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 2022510691 A               | 27 Jan 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 2022016137 A1              | 20 Jan 2022      |
| End of Annex                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |                               |                  |
| Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.<br>Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)                                                                                               |                  |                               |                  |

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P

13/12 (2006.01)

F I

A 6 1 P

13/12

テーマコード (参考)

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT, JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW  
1 2 1 ・ サン ・ ディエゴ ・ パシフィック ・ ハイツ ・ ブールバード ・ 9 9 2 0 ・ スイート ・ 3 5 0 ・  
バイキング ・ セラピューティクス ・ インコーポレイテッド内

(72)発明者

モウリーン ・ バーンズ

アメリカ合衆国 ・ カリフォルニア ・ 9 2 1 2 1 ・ サン ・ ディエゴ ・ パシフィック ・ ハイツ ・ ブールバード ・ 9 9 2 0 ・ スイート ・ 3 5 0 ・ バイキング ・ セラピューティクス ・ インコーポレイテッド内

F ターム (参考)

4C086    AA01 AA02 AA03 DA34 GA14 GA15 MA01 MA04 NA14 ZA66  
          ZA75 ZA81 ZC06  
4H050    AA01 AA03 AB20