

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7660135号  
(P7660135)

(45)発行日 令和7年4月10日(2025.4.10)

(24)登録日 令和7年4月2日(2025.4.2)

(51)国際特許分類 F I  
 C 0 7 D 263/48 (2006.01) C 0 7 D 263/48  
 A 6 1 K 31/54 (2006.01) A 6 1 K 31/54  
 A 6 1 P 37/02 (2006.01) A 6 1 P 37/02

請求項の数 13 (全73頁)

(21)出願番号	特願2022-559959(P2022-559959)	(73)特許権者	514197980 サリウム リミテッド イギリス国, ケンブリッジシャイアー シービー 2 2 3 エフエックス, ケンブリッジ, パンピスフォード, ロンドン ロード, ランフォード アーチ, ユニット 2 エー
(86)(22)出願日	令和3年4月6日(2021.4.6)	(74)代理人	110000855 弁理士法人浅村特許事務所
(65)公表番号	特表2023-521631(P2023-521631 A)	(72)発明者	リーダー、ジョン チャールズ 英国、ケンブリッジ、パンピスフォード 、ロンドン ロード、ラングフォード ア ーチ、ユニット 2 エイ、サリウム リミ テッド 気付
(43)公表日	令和5年5月25日(2023.5.25)	(72)発明者	マーシャル、ジェイミー コナー 最終頁に続く
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/058864		
(87)国際公開番号	WO2021/204762		
(87)国際公開日	令和3年10月14日(2021.10.14)		
審査請求日	令和6年3月14日(2024.3.14)		
(31)優先権主張番号	2005114.0		
(32)優先日	令和2年4月7日(2020.4.7)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		

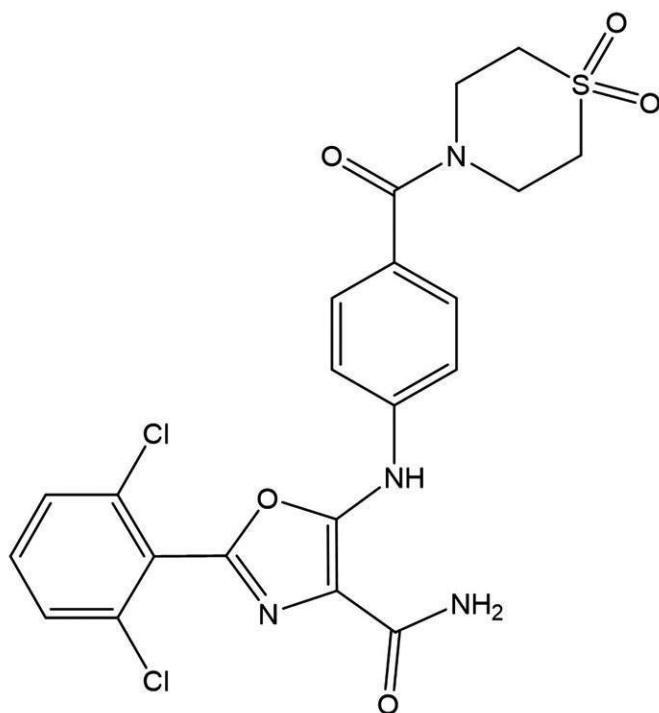
(54)【発明の名称】 T Y K 2 阻害剤の結晶形態

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)：

## 【化 1】



10

20

を有する化合物の結晶であって、少なくとも90%の結晶純度を有し、かつ  
 回折角(2 $\theta$ ) 23.2°、16.7°、22.6°、26.6°及び12.0°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターン(Cu K線  
 を使用して測定)を有する、化合物の結晶。

## 【請求項2】

23.4°、25.3°、7.1°、19.9°及び27.8°(±0.2°)からなる  
 群から選択される回折角(2 $\theta$ )における1つ以上のさらなるピークの存在をさらに特徴  
 とする粉末X線回折パターン(Cu K線を使用して測定)を有する、請求項1に記載  
 の式(1)の化合物の結晶。

30

## 【請求項3】

14.2°、27.0°、24.1°、28.9°及び14.5°(±0.2°)からなる  
 群から選択される回折角(2 $\theta$ )における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とす  
 る粉末X線回折パターン(Cu K線を使用して測定)を有する、請求項2に記載の式  
 (1)の化合物の結晶。

## 【請求項4】

請求項1~3のいずれか一項で定義される式(1)の化合物の結晶を調製するための方  
 法であって、以下を含む方法：

(i) 炭化水素溶媒、ハロゲン化炭化水素溶媒(ジクロロメタン以外)、メタノール、  
 イソプロピルアルコール、脂肪族ケトン、非芳香族エーテル、及び酢酸イソプロピルから  
 なる群から選択される溶媒中に式(1)の化合物の非晶質形態を分散させて混合物を形成  
 する工程；

40

(ii) 混合物を45~65 の範囲の中程度の高温に加熱し、かつ混合物を中程度の  
 高温で少なくとも10時間保持する工程；

(iii) 混合物を中程度の高温から15~30 の範囲のより低い温度に冷却するか  
 又は冷却を可能にし、かつ混合物をより低い温度で少なくとも2時間保持する工程；並びに

(iv) 混合物を45~65 の範囲の中程度の高温に加熱し、かつ混合物を中程度の  
 高温で少なくとも10時間保持する工程；混合物を15~30 の範囲のより低い温度に  
 冷却し、かつ任意で混合物をより低い温度で少なくとも30分間保持する工程を含む、任  
 意で混合物をさらなる加熱と冷却のサイクルに供する工程；並びに

50

(v) このようにして形成された式(1)の化合物の結晶を単離する工程。

【請求項5】

請求項1~3のいずれか一項で定義される式(1)の化合物の結晶を調製するための方法であって、以下を含む方法：

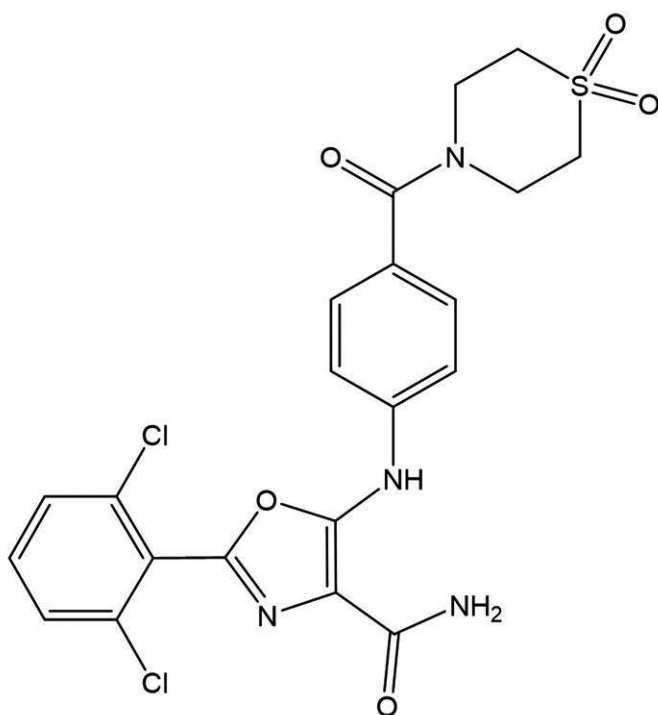
(i) 固体形態の式(1)の化合物をメチルエチルケトン(MEK)中に分散させて混合物を形成する工程；

(ii) 式(1)の化合物の結晶の懸濁液が形成されるまで混合物を加熱及び冷却する期間を含む平衡化手順に混合物を供する工程；並びに任意で、所望のレベルの多形純度が達成されるまで混合物をさらに平衡化する工程。

【請求項6】

式(1)：

【化2】



を有する化合物の結晶であって、少なくとも90%の結晶純度を有し、かつ回折角(2 $\theta$ ) 23.1°、12.3°、16.7°、20.7°及び13.7°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターン(Cu K $\alpha$ 線を使用して測定)を有する、化合物の結晶。

【請求項7】

21.9°、20.8°、10.7°、23.6°及び21.4°(±0.2°)からなる群から選択される回折角(2 $\theta$ )における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターン(Cu K $\alpha$ 線を使用して測定)を有する、請求項6に記載の式(1)の化合物の結晶。

【請求項8】

請求項6又は7で定義される式(1)の化合物の結晶を調製するための方法であって、以下を含む方法：

(i) 式(1)の化合物の非晶質形態を、水、水/アセトニトリル及び水/THFからなる群から選択される水性溶媒中に分散させて、混合物を形成する工程；

(ii) 混合物を45~65の範囲の中程度の高温に加熱し、かつ混合物を中程度の高温で少なくとも10時間保持する工程；

(iii) 混合物を、中程度の高温から15~30の範囲のより低い温度に冷却するか又は冷却を可能にし、かつ混合物をより低い温度で少なくとも2時間保持する工程；並

10

20

30

40

50

びに

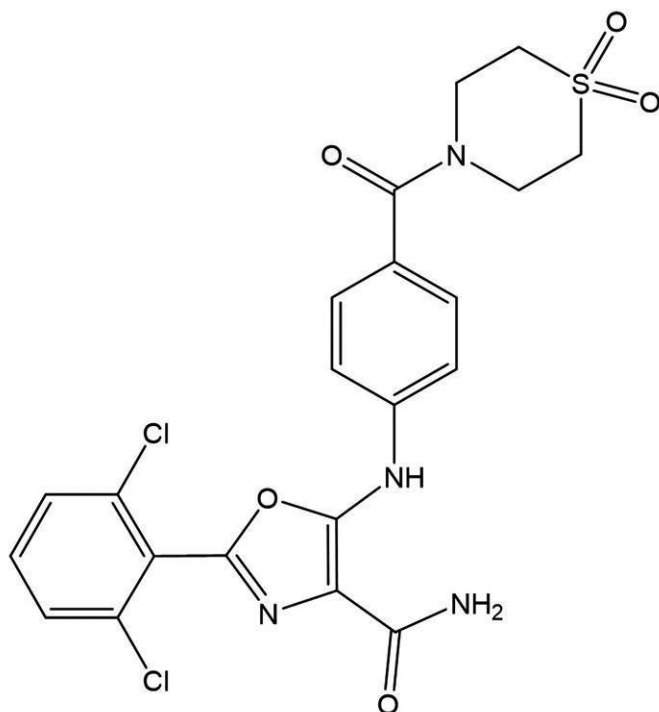
(iv) 混合物を 45 ~ 65 の範囲の中程度の高温に加熱し、かつ混合物を中程度の高温で少なくとも 10 時間保持する工程；混合物を 15 ~ 30 の範囲のより低い温度に冷却し、かつ任意で混合物をより低い温度で少なくとも 30 分間保持する工程を含む、任意で、混合物をさらなる加熱と冷却のサイクルに供する工程；並びに

(v) このようにして形成された式 (1) の化合物の結晶を単離する工程。

【請求項 9】

式 (1)：

【化 3】



10

20

を有する化合物の結晶であって、少なくとも 90% の結晶純度を有し、かつ回折角 (2θ) 12.8°、17.8°、22.9°、24.3° 及び 8.5° (±0.2°) における主要なピークの存在を特徴とする粉末 X 線回折パターン (Cu K 線を使用して測定) を有する、化合物の結晶。

30

【請求項 10】

13.0°、20.1°、16.5°、26.1° 及び 22.4° (±0.2°) からなる群から選択される回折角 (2θ) における 1 つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末 X 線回折パターン (Cu K 線を使用して測定) を有する、請求項 9 に記載の式 (1) の化合物の結晶。

【請求項 11】

少なくとも 95% の結晶純度を有する、請求項 1 ~ 3、6 ~ 7 及び 9 ~ 10 のいずれか一項に記載の式 (1) を有する化合物の結晶。

40

【請求項 12】

請求項 1 ~ 3、6 ~ 7 及び 9 ~ 11 のいずれか一項で定義される式 (1) を有する化合物の結晶及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 3、6 ~ 7 及び 9 ~ 11 のいずれか一項で定義される式 (1) を有する化合物の結晶を含む、

- TYK2 キナーゼが関与する疾患又は状態；
- 炎症性疾患又は免疫学的疾患；或いは
- 自己免疫疾患

50

の治療ための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化合物 2 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナン - 4 - カルボニル ) アニリノ ] オキサゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態、それらを含有する医薬組成物、及び自己免疫疾患などの様々な疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、細胞内の多種多様なシグナル伝達プロセスの制御を担う、構造的に関連する酵素の大きなファミリーを構成する ( Hardie and Hanks ( 1995 ) The Protein Kinase Facts Book . I and II , Academic Press , San Diego , CA ) 。キナーゼは、それらがリン酸化する基質 (例えば、タンパク質 - チロシン、タンパク質 - セリン/トレオニン、脂質など) によってファミリーに分類され得る。これらのキナーゼファミリーのそれぞれに概ね対応する配列モチーフが同定されている (例えば、Hanks and Hunter , FASEB J . , ( 1995 ) 9 . 576 - 596 ; Knighton , et al . , Science , ( 1991 ) 253 , 407 - 414 ; Hiles , et al . , Cell , ( 1992 ) 70 , 419 - 429 ; Kunz , et al . , Cell , ( 1993 ) 73 , 585 - 596 ; Garcia - Bustos , et al . , EMBO J . , ( 1994 ) 13 , 2352 - 2361 ) 。

【0003】

プロテインキナーゼは、それらの調節機構によって特徴付けられ得る。これらの機構には、例えば、自己リン酸化、他のキナーゼによるトランスリン酸化、タンパク質間相互作用、タンパク質 - 脂質相互作用、及びタンパク質 - ポリヌクレオチド相互作用が含まれる。個々のプロテインキナーゼは、2つ以上の機構によって調節され得る。

【0004】

キナーゼは、リン酸基を標的タンパク質に付加することによって、増殖、分化、アポトーシス、運動性、転写、翻訳及び他のシグナル伝達プロセスを含むがこれらに限定されない多くの異なる細胞プロセスを調節する。これらのリン酸化事象は、標的タンパク質の生物学的機能を調整又は調節することができる分子オン/オフスイッチとして作用する。標的タンパク質のリン酸化は、様々な細胞外シグナル (ホルモン、神経伝達物質、成長因子及び分化因子など)、細胞周期事象、環境ストレス又は栄養ストレスなどに応答して起こる。適切なプロテインキナーゼは、シグナル伝達経路において、例えば、代謝酵素、調節タンパク質、受容体、細胞骨格タンパク質、イオンチャネル若しくはポンプ、又は転写因子を活性化又は不活性化する (直接的又は間接的に) ように機能する。タンパク質リン酸化の制御不全による制御されないシグナル伝達は、例えば、炎症、癌、アレルギー/喘息、免疫系の疾患及び状態、中枢神経系の疾患及び状態、並びに血管新生を含む多くの疾患に関連している。

【0005】

ヤヌスキナーゼ ( JAK ) ファミリーは、 JAK - STAT 経路を介してサイトカイン媒介シグナルを伝達する、 120 ~ 140 kDa のサイズにわたる細胞内非受容体チロシンキナーゼのファミリーである。 JAK ファミリーは、免疫応答に関与する細胞の増殖及び機能のサイトカイン依存性調節において役割を果たす。現在、4つの哺乳動物 JAK ファミリーメンバー: JAK 1、JAK 2、JAK 3及びTYK 2が公知である。 JAK 1、JAK 2及びTYK 2は遍在的に発現されるが、 JAK 3は骨髄球系及びリンパ球系で発現される。 JAK ファミリーメンバーは、多くのヘモトポエチンサイトカイン、受容体チロシンキナーゼ及びGPCRキナーゼと関連する非受容体チロシンキナーゼである。

【0006】

10

20

30

40

50

各 JAK キナーゼタンパク質は、キナーゼドメインと触媒的に不活性な偽キナーゼドメインとを有する。JAKタンパク質は、それらのアミノ末端 FERM (バンド 4.1、エズリン、ラジキシン、モエシン)ドメインを介してサイトカイン受容体に結合する。サイトカインがそれらの受容体に結合した後、JAK が活性化されて受容体をリン酸化し、それによってシグナル伝達分子、特にシグナル伝達兼転写活性化因子 (STAT) ファミリーのメンバーのためのドッキング部位を作り出す (Yamaoka et al, 2004. The Janus kinases (Jaks). Genome Biology 5 (12) : 253)。

【0007】

哺乳動物では、JAK1、JAK2 及び TYK2 が普遍的に発現される。TYK2 は、シグナル伝達兼転写活性化因子 (STAT) 依存性遺伝子発現、並びにインターロイキン 12、インターロイキン 23 並びに I 型及び III 型インターフェロン受容体の機能的応答を活性化する (Papp et al., The New England Journal of Medicine, 12 September 2018, DOI: 10.1056/NEJMoa1806382 及びその中で引用される参考文献)。これらのサイトカイン経路は、乾癬を含む免疫介在性障害に関連する病理学的過程に関与し、ヤヌスキナーゼ (JAK) 1 (JAK1)、JAK1 と JAK3 の組合せ、JAK2、又は他のシグナル伝達キナーゼによって駆動される応答とは異なることが報告されている (Papp et al., 同上)。

【0008】

p19 と p40 の 2 つのサブユニットで構成されるインターロイキン 23 (IL-23) は、IL-17A、IL-17F、IL-6 及び TNF などの炎症性サイトカインを産生する Th17 細胞の生存及び拡大に必須であると考えられている (国際公開第 2014/07466 号及びその中で引用される参考文献参照)。これらのサイトカインは、関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患、及び狼瘡を含む多くの自己免疫疾患の病理生物学を媒介するのに重要であると報告されている。

【0009】

IL-23 は、IL-12R<sub>1</sub> と IL-23R からなるヘテロ二量体受容体を介して作用する。

【0010】

IL-12 は、IL-23 と共通の p40 サブユニットに加えて、p35 サブユニットを含み、IL-12R<sub>1</sub> と IL-12R<sub>2</sub> からなるヘテロ二量体受容体を介して作用する。IL-12 は、Th1 細胞の発生、並びに MHC 発現、B 細胞の IgG サブクラスへのクラススイッチ、及びマクロファージの活性化を刺激することにより免疫において重要な役割を果たすサイトカインである IFN $\gamma$  の分泌のために不可欠である (Gracie, J.A. et al., 'Interleukin-12 induces interferon-gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass', Eur. J. Immunol, 26:1217-1221 (1996); Schroder, K. et al., 'Interferon-gamma: an overview of signals, mechanism and functions', J. Leukoc. Biol, 75(2):163-189 (2004))。

【0011】

TYK2 は、IL-12 及び IL-23 受容体において IL-12R<sub>1</sub> サブユニットと会合している。

【0012】

自己免疫における p40 含有サイトカインの重要性は、p40、p19 又は IL-23R のいずれかが欠損しているマウスが、とりわけ、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、狼瘡及び乾癬のモデルにおいて疾患から保護されるという発見によって実証される (Kytтарis, V.C. et al., 'Cutting edge: IL-23

10

20

30

40

50

receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice', *J. Immunol*, 184:4605-4609 (2010); Hong, K. et al., 'IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder', *J. Immunol*, 162:7480-7491 (1999); Hue, S. et al., 'Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation', *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006); Cua, D. J. et al., 'Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain', *Nature*, 421:744-748 (2003); Murphy, C. A. et al., 'Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation', *J. Exp. Med.*, 198:1951-1957 (2003)。

【0013】

サイトカインに対する生物学的応答におけるTYK2の役割は、I型インターフェロン(IFN)の作用に抵抗性である変異ヒト細胞株を使用して、また、TYK2の遺伝子相補性によってIFN 応答性が回復され得ることを実証することによって特徴付けられている(Velazquez et al, 1992. *Cell* 70, 313-322)。さらなるインビトロ試験により、TYK2は、自然免疫と適応免疫の両方に関与する他の複数のサイトカインのシグナル伝達経路に関係付けられている。しかしながら、TYK2<sup>-/-</sup>マウスの分析は、予想されたよりも深刻でない免疫学的欠陥を明らかにした(Karaghiosoff et al, 2000. *Immunity* 13, 549-560; Shimoda et al, 2000. *Immunity* 13, 561-671)驚くべきことに、TYK2欠損マウスは、単にIFN $\gamma$ に対する応答性の低下を示すだけであり、どちらもインビトロでTYK2を活性化するインターロイキン6(IL-6)及びインターロイキン10(IL-10)に対して正常にシグナル伝達する。対照的に、TYK2はIL-12シグナル伝達に必須であり、TYK2が存在しないと、STAT4の活性化不全をもたらし、これらのマウス由来のT細胞がIFN $\gamma$ 産生Th1細胞に分化できないことが示された。I型IFN及びIL-12の生物学的作用を媒介することへのTYK2の関与と一致して、TYK2<sup>-/-</sup>マウスはウイルス感染及び細菌感染に対してより感受性であった。

【0014】

常染色体劣性TYK2欠損症を有する最初の患者は、Minegishi et al, 2006. *Immunity* 25, 745-755によって記述された。患者のコードDNAにおける4つの塩基対のホモ接合性欠失(TYK2遺伝子のヌクレオチド550のGCTT)及びその結果としてのフレームシフト突然変異は、未成熟の終止コドンを導入し、アミノ酸90のTYK2タンパク質の短縮をもたらした。ヒト細胞におけるこのヌル変異の表現型は、TYK2を欠くマウス細胞における試験によって予測されたよりもはるかに重篤であった。患者は、再発性皮膚膿瘍、アトピー性皮膚炎、非常に高い血清IgEレベル及び複数の日和見感染に対する感受性を含む原発性免疫不全高IgE症候群(HIES)を連想させる臨床的特徴を示した。

【0015】

TYK2<sup>-/-</sup>マウスにおける報告に反して、多種多様なサイトカインによるシグナル伝達が損なわれていることが認められ、したがって、I型IFN、IL-6、IL-10、IL-12及びIL-23の機能におけるヒトTYK2の非冗長な役割が強調された。Tヘルパー細胞分化の不均衡も観察され、患者のT細胞は、IL-4産生Th2細胞の発生

及びTh1分化障害への極端な偏りを示した。実際に、これらのサイトカインシグナル伝達欠損は、記載されている臨床症状の多く、例えばアトピー性皮膚炎及びIgEレベルの上昇(Th2の増強)、ウイルス感染の発生率の増加(IFN欠損)、細胞内細菌による感染(IL-12/Th1欠損)及び細胞外細菌による感染(IL-6及びIL-23/Th17欠損)の原因となり得る。

【0016】

5つの家族及び4つの異なる民族群からの7人のさらなるTYK2欠損患者が、Kreins et al., pages 1-22, The Journal of Experimental Medicine, published 24 August 2015 10  
によって特定された。これらの患者は、5つのヌル変異のうちの1つについてホモ接合性であった。Minegishi et al.によって得られたデータを7人のさらなるTYK2欠損患者について得られたデータと比較することによって、Kreins et al.は、TYK2欠損の中心的な臨床表現型は、IL-12及びIFN- / に対する応答障害によって引き起こされるマイコバクテリア感染及び/又はウイルス感染であるが、IL-6応答障害及びHIESはヒトにおけるTYK2欠損の固有の特徴ではないようだと結論付けた。

【0017】

ゲノムワイド関連試験からの新たな証拠は、TYK2遺伝子の一塩基多型(SNP)が自己免疫疾患の感受性に有意に影響することを示唆している。

【0018】

効率の低いTYK2バリエーションは、全身性エリテマトーデス(SLE)(TYK2 rs2304256及びrs12720270、Sigurdsson et al, 2005. Am. J. Hum. Genet. 76, 528-537; Graham et al, 2007. Rheumatology 46, 927-930; Hellquist et al, 2009. J. Rheumatol. 36, 1631-1638; Jarvinen et al, 2010. Exp. Dermatol. 19, 123-131)及び多発性硬化症(MS)(rs34536443、Ban et al, 2009. Eur. J. Hum. Genet. 17, 1309-1313; Mero et al, 2009. Eur. J. Hum. Genet. 18, 502-504)に対する保護に関連するが、予測される機能獲得変異は炎症性腸疾患(IBD)に対する感受性を増加させる(rs280519及びrs2304256、Sato et al, 2009. J. Clin. Immunol. 29, 815-825)。 30

【0019】

ヒトでは、TYK2の不活性バリエーションを発現する個体が多発性硬化症及び場合によっては他の自己免疫障害から保護されること、並びにゲノムワイド関連試験により、TYK2の他のバリエーションがクローン病、乾癬、全身性エリテマトーデス、及び関節リウマチなどの自己免疫障害に関連することが示されたことが報告されており(国際公開第2014074661号及びその中で引用される参考文献参照)、自己免疫におけるTYK2の重要性をさらに実証している。

【0020】

免疫病理学的疾患過程におけるTYK2の関与を支持して、コードされたTYK2タンパク質の非存在をもたらずTYK2の偽キナーゼドメインにおけるミスセンス変異を有するB10.D1マウスは、自己免疫性関節炎(CIA)及び実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の両方に抵抗性であることが示されている(Shaw et al, 2003. PNAS 100, 11594-11599; Spach et al, 2009. J. Immunol. 182, 7776-7783)。さらに、最近の試験は、TYK2- / -マウスがMOG誘導性EAEに対して完全に抵抗性であることを示した(Oyamada et al, 2009. J. Immunol. 183, 7539-7546)。これらのマウスにおいて、抵抗性は、脊髄に浸潤するCD4 T細胞の欠如、IL-12R及びIL-23Rを介してシグナル伝達することができないこと、したがってIFN 及びIL-17 40

10

20

30

40

50

の脳炎誘発レベルを上方制御できないことを伴った。

【0021】

TYK2キナーゼの過剰発現は、いくつかの疾患状態の発症に関与している。例えば、進行性肺型サルコイドーシスに罹患している患者において上昇したレベルのTYK2が認められた(Schischmanoff et al., Sarcoidosis Vasc. Diffuse., 2006, 23(2), 101-7)。

【0022】

したがって、入手可能な証拠は、TYK2が自然免疫及び適応免疫の両方において必須の役割を果たすことを強く示している。TYK2発現の欠如は、複数の炎症性サイトカインのシグナル伝達の減弱及びTヘルパー細胞分化の著しい不均衡に現れる。さらに、遺伝的関連試験からの証拠は、TYK2が共有の自己免疫疾患感受性遺伝子であることを裏付けている。まとめると、これらの理由は、TYK2を炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療のための標的として示唆する。

10

【0023】

医学分野で有用であり得るいくつかのJAKファミリー阻害剤が文献に報告されている(Ghoreschi et al., 2009. Immunol Rev, 228: 273-287)。JAK2の阻害は貧血を引き起こし得るので、JAK2よりも大きな効力でTYK2を阻害する選択的TYK2阻害剤は有利な治療特性を有し得ることが提案されている(Ghoreschi et al., 2009. Nature Immunol. 4, 356-360)。

20

【0024】

Papp et al. (The New England Journal of Medicine, 12 September 2018, DOI: 10.1056/NEJMoa1806382)は、乾癬の治療における経口選択的TYK2阻害剤BMS-986165の第II相臨床試験で得られた結果を開示しており、結果は治療上の利点を示すと結論付けた。

【0025】

国際公開第2014/074661号(Bristol-Myers Squibb)は、IL-12、IL-23及び/又はIFNの調節に有用なTYK2阻害剤としてのピリダジン及びトリアジンアミドのクラスを開示している。それらの化合物は、様々な炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療に有用であろうことが示唆されている。

30

【0026】

国際公開第2016/027195号(Pfizer)は、TYK2キナーゼに対する活性を含む、JAKキナーゼ阻害活性を有する一連のアミノピリミジニル化合物を開示している。

【0027】

国際公開第2012/000970号(Cellzome)は、TYK2キナーゼ阻害剤として一連のトリアゾロピリジンを開示している。国際公開第2011/113802号(Roche)は、TYK2キナーゼ阻害剤として一連のイミダゾピリジンを開示している。JAKキナーゼの特性及び治療標的としてのそれらの関連性はまた、全てMerckの名称で、国際公開第2008/156726号、国際公開第2009/155156号、国際公開第2010/005841号及び国際公開第2010/011375号に開示されている。

40

【0028】

国際公開第2010/055304号及び欧州特許第2634185号(いずれもSareumの名称で)は、自己免疫疾患、特に多発性硬化症の予防又は治療に使用するための置換オキサゾールカルボキサミドのファミリーを開示している。国際公開第2010/055304号に開示される化合物は、FLT3キナーゼ阻害剤であると記載されている。オキサゾールカルボキサミドのキナーゼ阻害効果は、国際特許出願国際公開第2008/139161号(Sareum)にも開示されている。

50

## 【 0 0 2 9 】

国際公開第 2 0 1 5 / 0 3 2 4 2 3 号 ( S a r e u m ) は、 T Y K 2 キナーゼ阻害剤としてのオキサゾールカルボキサミド化合物のサブセットの使用を開示している。前記化合物は、自己免疫疾患などの炎症性障害及び免疫学的障害の治療に有用であると記載されている。

## 【 0 0 3 0 】

国際公開第 2 0 1 8 / 0 7 3 4 3 8 号 ( S a r e u m ) は、癌細胞の生存に関してヤヌスキナーゼ T Y K 2 に依存する T 細胞リンパ芽球性白血病及び癌 ( 造血癌など ) の治療に使用するための、 T Y K 2 キナーゼ阻害活性を有するオキサゾールカルボキサミド化合物のサブセットの使用を開示している。

10

## 【 0 0 3 1 】

本発明者らの先の国際特許出願第 P C T / E P 2 0 1 9 / 0 7 7 1 1 8 号は、 T Y K 2 に対する改善された効力及び改善された薬物動態特性を有する T Y K 2 キナーゼ阻害剤としての化合物 2 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナン - 4 - カルボニル ) アニリノ ] オキサゾール - 4 - カルボキサミドを開示している。

## 【 発明の概要 】

## 【 0 0 3 2 】

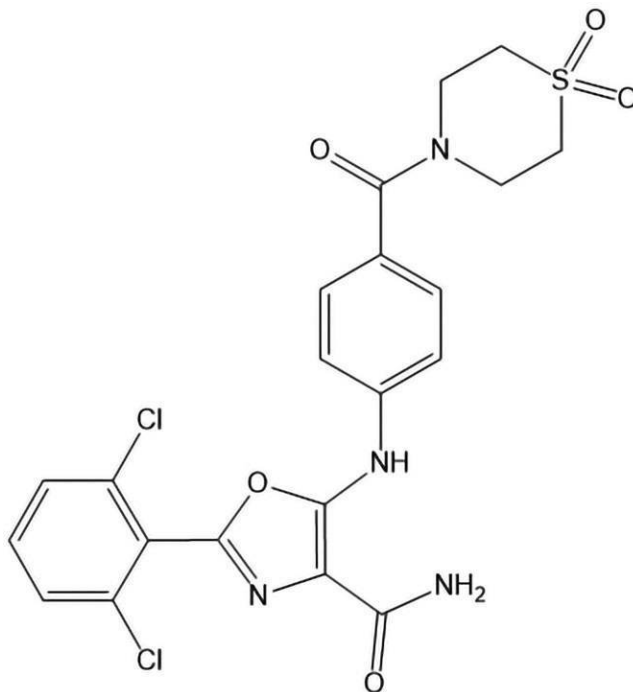
ここで、式 ( 1 ) の化合物 2 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナン - 4 - カルボニル ) アニリノ ] オキサゾール - 4 - カルボキサミドは、いくつかの異なる結晶形態を形成できることが見出された。

20

## 【 0 0 3 3 】

したがって、第 1 の実施形態 ( 実施形態 1 . 0 ) では、本発明は、式 ( 1 ) :

## 【 化 1 】



30

40

を有する化合物の実質的に結晶性の形態を提供する。

## 【 0 0 3 4 】

結晶形態は、例えば、本明細書で定義される結晶形態 A、B、C 及び D のいずれか 1 つであり得る。

## 【 0 0 3 5 】

上記の化合物は、本明細書では「式 ( 1 ) を有する化合物」、「式 ( 1 ) の化合物」、「化合物 ( 1 )」、「式 ( 1 ) の化合物」、「化合物 ( 1 )」又は「本発明の化合物」な

50

どの用語で様々に呼ばれることがあり、これらの用語は本明細書では同義語として使用される。

【0036】

非晶質固体では、結晶形態で通常存在する三次元構造は存在せず、非晶質形態での分子の互いに対する位置は本質的にランダムであり、例えば Hancock et al., J. Pharm. Sci. (1997), 86, 1) 参照。

【0037】

「実質的に結晶性」という用語は、50%~100%結晶性である式(1)の化合物の形態を指す。この範囲内で、式(1)の化合物は、少なくとも55%結晶性、又は少なくとも60%結晶性、又は少なくとも70%結晶性、又は少なくとも80%結晶性、又は少なくとも90%結晶性、又は少なくとも95%結晶性、又は少なくとも98%結晶性、又は少なくとも99%結晶性、又は少なくとも99.5%結晶性、又は少なくとも99.9%結晶性、例えば100%結晶性であり得る。

10

【0038】

式(1)の化合物の結晶形態は、好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%の結晶純度を有するものであり、すなわち、化合物の少なくとも90%(より好ましくは少なくとも95%)が単結晶形態(例えば形態A又は形態B)である。

【0039】

本発明の化合物の結晶形態は、溶媒和(例えば水和)又は非溶媒和(例えば無水)であり得る。

20

【0040】

本明細書で使用される「無水」という用語は、化合物(例えば化合物の結晶)の上又は内部にいくらかの水が存在する可能性を排除しない。例えば、化合物(例えば結晶)の表面上にいくらかの水が存在し得る、又は化合物(例えば結晶)の本体内に少量の水が存在し得る。典型的には、無水形態は、化合物1分子当たり0.4分子未満の水を含有し、より好ましくは化合物1分子当たり0.1分子未満、例えば0分子の水を含有する。

【0041】

結晶形態が水和されている場合、それらは、例えば、最大3分子の結晶水、より通常は最大2分子の水、例えば1分子の水又は2分子の水を含有することができる。存在する水の分子の数が1未満であるか、そうでなければ非整数である非化学量論的水和物も形成され得る。例えば、1分子未満の水が存在する場合、化合物(1)の1分子当たり、例えば0.4、又は0.5、又は0.6、又は0.7、又は0.8、又は0.9分子の水が存在し得る。

30

【0042】

本明細書に記載される結晶形態、それらの結晶及びそれらの結晶構造は、本発明のさらなる態様を形成する。

【0043】

結晶形態は、粉末X線回折(XRPD)、単結晶X線回折、示差走査熱量測定(DSC)及び熱重量分析(TGA)を含むいくつかの技術を使用して特徴付けることができる。様々な湿度の条件下での結晶の挙動は、重量蒸気収着試験(動的蒸気収着(DVS)など)によって分析することができる。

40

【0044】

化合物の結晶構造は、粉末X線回折(XRPD)の固体技術によって分析することができる。XRPDは、本明細書に記載される方法(下記の例参照)及び' ' Introduction to X-ray Powder Diffraction' ', Ron Jenkins and Robert L. Snyder (John Wiley & Sons, New York, 1996)に記載される方法などの従来の方法に従って行うことができる。XRPDディフラクトグラムに所定のピーク(ランダムバックグラウンドノイズに対して)が存在することは、化合物がある程度の結晶化度を有することを示す。

【0045】

50

化合物の粉末X線パターンは、X線回折スペクトルの回折角（ $2\theta$ ）と面間隔（ $d$ ）パラメータによって特徴付けられるこれらは、ブラッグの式、 $n\lambda = 2d \sin \theta$ 、（式中、 $n = 1$ ； $\lambda$  = X線放射の波長； $d$  = 面間隔；及び $\theta$  = 回折角）によって関係付けられる。結晶形態A、B、C及びDのそれぞれについてのXRPDデータを以下に示す。相対強度は、結晶成長の方向、粒径及び測定条件によって異なり得るので、厳密に解釈されるべきではない。さらに、回折角は、通常、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の範囲で一致するものを意味する。

【0046】

形態A

形態Aは、典型的には、化合物が水性溶媒中に分散され、形態Aへの結晶化が起こることを可能にする条件が作り出される場合に形成される。例えば、形態Aは、非晶質化合物を、水、4：1 MeCN/水又は4：1 THF/水などの水性溶媒に溶解又は懸濁し、次いで、混合物を1回以上（例えば2回）の加熱と冷却のサイクルに供し、それによって混合物を50℃などの中程度の高温に加熱し、中程度の高温で一定期間（例えば少なくとも数時間）保持し、室温付近のより低い温度（例えば約25℃）に冷却し、そのより低い温度で一定期間平衡化させることによって調製することができる。形態Aはまた、化合物（1）をDMSOなどの水混和性溶媒に溶解し、次いで、例えば少なくとも1時間、より通常は少なくとも1時間半（例えば約2時間）にわたって水をゆっくり添加することによって調製することもできる。

10

【0047】

結晶形態Aを調製するさらなる方法を以下及び例に記載する。

20

【0048】

形態AのXRPDディフラクトグラムを図1に示す。

【0049】

化合物（1）の結晶形態AのX線回折パターンは、表A-1に記載の回折角（ $2\theta$ ）、すなわち23.1°、12.3°、16.7°、20.7°及び13.7°（ $\pm 0.2^\circ$ ）に最大強度のピークを示す。

【表1】

表A-1	
回折角（°）	相対強度
23.1	100
12.3	89.3
16.7	80.1
20.7	57.6
13.7	51.4

30

【0050】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

- 1.1 本明細書で定義される形態Aの、実施形態1.0に記載の結晶形態。
- 1.2 回折角（ $2\theta$ ）23.1°及び/又は12.3°及び/又は16.7°及び/又は20.7°及び/又は13.7°における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式（1）の化合物の実質的に結晶性の形態（形態A）。
- 1.3 回折角（ $2\theta$ ）23.1°（ $\pm 0.2^\circ$ ）における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式（1）の化合物の実質的に結晶性の形態（形態A）。
- 1.4 回折角（ $2\theta$ ）12.3°（ $\pm 0.2^\circ$ ）における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式（1）の化合物の実質的に結晶性の形態（形態A）。
- 1.5 回折角（ $2\theta$ ）16.7°（ $\pm 0.2^\circ$ ）における主要なピークの存在を特徴

40

50

とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態A)。

1.6 回折角(2)  $20.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$ における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態A)。

1.7 回折角(2)  $13.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$ における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態A)。

1.8  $23.1^\circ$ 、 $12.3^\circ$ 、 $16.7^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 及び $13.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$ から選択される2つ以上、例えば3つ以上、又は4つ以上、特に5つの回折角(2)における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態A)。

10

【0051】

化合物(1)の形態Aの粉末X線回折パターンはまた、表A-2に記載の回折角(2)、すなわち $21.9^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 及び $21.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ に存在するより小さいピークを有し得る。

【表2】

表A-2	
回折角(°)	相対強度
21.9	48.5
20.8	45.2
10.7	43.2
23.6	41.8
21.4	40.1

20

【0052】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

1.9 回折角(2)  $23.1^\circ$ 及び/又は $12.3^\circ$ 及び/又は $16.7^\circ$ 及び/又は $20.7^\circ$ 及び/又は $13.7^\circ$ (例えば少なくとも4つ、より具体的には少なくとも5つの回折角)における主要なピーク、並びに任意で $21.9^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 及び $21.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ から選択される回折角(2)における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態A)。

30

1.10 回折角(2)  $23.1^\circ$ 及び/又は $12.3^\circ$ 及び/又は $16.7^\circ$ 及び/又は $20.7^\circ$ 及び/又は $13.7^\circ$ (例えば少なくとも4つ、より具体的には少なくとも5つの回折角)における主要なピーク、並びに任意で $21.9^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 及び $10.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$ から選択される回折角(2)における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態A)。

40

1.11 回折角(2)  $23.1^\circ$ 、 $12.3^\circ$ 、 $16.7^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 及び $13.7^\circ$ における主要なピーク、並びに $21.9^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 及び $10.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$ から選択される回折角(2)における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態A)。

【0053】

粉末X線回折パターンは、表A-3に記載の回折角(2) ( $\pm 0.2^\circ$ )におけるさらなるピークの存在をさらに特徴とし得る。

50

【表 3】

表 A-3	
回折角 (°)	相対強度
21.1	36.7
26.0	29.6
24.7	28.9
15.9	25.8
17.9	25.3

10

## 【0054】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

1.12 回折角 (2 $\theta$ ) 23.1°、12.3°、16.7°、20.7°及び13.7°における主要なピーク；21.9°、20.8°、10.7°、23.6°及び21.4° (±0.2°) から選択される回折角 (2 $\theta$ ) における1つ以上のさらなるピーク；並びに任意で21.1°、26.0°、24.7°、15.9°及び17.9° (±0.2°) から選択される回折角 (2 $\theta$ ) における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態A)。

20

1.13 少なくとも15%の相対強度を有する、本明細書の例のセクションの表3に記載の回折角にピークを示す、化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態A)。

1.14 図3に示す粉末X線回折パターンの回折角に対応する回折角にピークを示す、化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態A)。

1.15 実質的に図3に示す粉末X線回折パターンを有する、化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態A)。

## 【0055】

本発明の結晶形態はまた、示差走査熱量測定(DSC)によっても特徴付けることができ、添付の図面の図4に示すように、約182の開始温度及び約194のピークを有する吸熱事象を示すことが認められた。

30

## 【0056】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

1.16 約182の開始温度及び約194のピークで開始及び最大となる吸熱を特徴とするDSCサーモグラムを有する、実施形態1.1~1.15のいずれか1つに記載の化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態A)。

1.17 実質的に添付の図面の図4に示すようなDSCサーモグラムを有する、実施形態1.1~1.15のいずれか1つに記載の化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態A)。

## 【0057】

本発明はまた、結晶形態Aを製造するための方法を提供する。したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

40

1.18 実施形態1.1~1.17のいずれか1つで定義される化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態A)を調製するための方法であって、以下を含む方法：

(i) 化合物(1)の非晶質形態を、水、水/アセトニトリル(例えば4:1 MeCN/水)及び水/THF(例えば4:1 THF/水)から選択される水性溶媒中に分散させて、混合物を形成する工程；

(ii) 混合物を45~65の範囲の中程度の高温に加熱し、混合物を中程度の高温で少なくとも10時間(例えば10~25時間、例えば約17時間)保持する工程；

(iii) 混合物を、中程度の高温から15~30の範囲のより低い温度(例えば20~30、例えば約25)に冷却するか又は冷却を可能にし、混合物をより低い温度

50

で少なくとも2時間（例えば2～8時間、例えば約4.5時間）保持する工程；並びに  
 (iv) 任意で、混合物を45～65の範囲の中程度の高温に加熱し、混合物を中程度の高温で少なくとも10時間（例えば10～25時間、例えば約16時間）保持する工程；混合物を15～30の範囲のより低い温度（例えば20～30、例えば約25）に冷却し、任意で混合物をより低い温度で少なくとも30分間（例えば最大約1時間）保持する工程を含む、混合物をさらなる加熱と冷却のサイクルに供する工程；並びに  
 (v) このようにして形成された化合物(1)の結晶形態Aを単離する（例えば濾過によって）工程。

1.19 実施形態1.1～1.17のいずれか1つで定義される化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態A)を調製するための方法であって、以下を含む方法：

10

(i) 化合物(1)を、中程度の高温（例えば50～70、例えば約60）に加熱しながら、水混和性有機溶媒（THF又はアセトニトリルなど）と水との混合物に溶解する工程；

(ii) 炭化水素又はハロゲン化炭化水素（例えばシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゾトリフルオリド及び2-クロロブタン）などの貧溶媒を中程度の高温で添加する工程；並びに

(iii) 得られた混合物を少なくとも1時間（より通常は少なくとも2時間、例えば約3時間）にわたって室温（例えば約25）に冷却する工程；並びに

(iv) 任意で、混合物を少なくとも2時間、より通常は少なくとも5時間、より具体的には少なくとも10時間のさらなる期間にわたって平衡化させる工程；並びに

20

(v) 結晶形態Aを単離する工程。

1.20 実施形態1.1～1.17のいずれか1つで定義される化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態A)を調製するための方法であって、以下を含む方法：

(i) 化合物(1)をDMSOなどの水混和性有機溶媒に溶解する工程；及び

(ii) ゆっくりと（例えば少なくとも1時間、より通常は少なくとも1.5時間（例えば約2時間）にわたって）水を添加して、化合物(1)を結晶形態Aとして沈殿させる工程。

【0058】

形態B

形態Bは、例に記載の手順に従って、炭化水素溶媒、いくつかのハロゲン化炭化水素溶媒（例えばクロロベンゼン、2-クロロブタン、ベンゾトリフルオリド）、いくつかのアルコール（メタノール及びIPA）、いくつかのケトン（MIBK及びMEK）、いくつかのエーテル（CPME、TBME、THF）並びにいくつかの脂肪族エステル（iPrOAc）中で非晶質化合物を平衡化させることによって形成することができる。

30

【0059】

形態Bはまた、例に記載の手順に従って、メチルエチルケトン（MEK）中で結晶形態Aを平衡化させることによって形成することができる。

【0060】

形態Bを調製するさらなる方法では、化合物をTHFに溶解し、炭化水素又はハロゲン化炭化水素貧溶媒（例えばシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゾトリフルオリド又は2-クロロブタン）を添加し、混合物を例に記載されるように平衡化に供して、形態Bを得る。

40

【0061】

形態BのXRPDディフラクトグラムを図6に示す。

【0062】

化合物(1)の結晶形態BのX線回折パターンは、表B-1に記載の回折角(2θ)、すなわち23.2°、16.7°、22.6°、26.6°及び12.0°(±0.2°)に最大強度のピークを示す。

【表 4】

表B-1	
回折角 (°)	相対強度
23.2	100
16.7	92.2
22.6	87.6
26.6	64.5
12.0	53.7

10

## 【0063】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

2.1 本明細書で定義される形態Bの、実施形態1.0に記載の結晶形態。

2.2 回折角(2 $\theta$ ) 23.2°及び/又は16.7°及び/又は22.6°及び/又は26.6°及び/又は12.0°における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態B)。

2.3 回折角(2 $\theta$ ) 23.2°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態B)。

20

2.4 回折角(2 $\theta$ ) 16.7°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態B)。

2.5 回折角(2 $\theta$ ) 22.6°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態B)。

2.6 回折角(2 $\theta$ ) 26.6°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態B)。

2.7 回折角(2 $\theta$ ) 12.0°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態B)。

30

2.8 23.2°、16.7°、22.6°、26.6°及び12.0°(±0.2°)から選択される2つ以上、例えば3つ以上、又は4つ以上、特に5つの回折角(2 $\theta$ )における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態B)。

## 【0064】

化合物(1)の形態Bの粉末X線回折パターンはまた、表B-2に記載の回折角(2 $\theta$ )、すなわち23.4°、25.3°、7.1°、19.9°及び27.8°(±0.2°)に存在するより小さいピークを有し得る。

40

【表 5】

表B-2	
回折角 (°)	相対強度
23.4	42.9
25.3	42.6
7.1	30.0
19.9	27.8
27.8	27.4

50

【0065】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

2.9 回折角(2) 23.2°及び/又は16.7°及び/又は22.6°及び/又は26.6°及び/又は12.0°(例えば少なくとも4つ、より具体的には少なくとも5つの回折角)における主要なピーク、並びに任意で、23.4°、25.3°、7.1°、19.9°及び27.8°(±0.2°)から選択される回折角(2)における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態B)。

2.10 回折角(2) 23.2°及び/又は16.7°及び/又は22.6°及び/又は26.6°及び/又は12.0°(例えば、少なくとも4つ、より具体的には少なくとも5つの回折角)における主要なピーク、並びに任意で、23.4°、25.3°及び7.1°(±0.2°)から選択される回折角(2)における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態B)。

10

2.11 回折角(2) 23.2°、16.7°、22.6°、26.6°及び12.0°における主要なピーク、並びに23.4°、25.3°及び7.1°(±0.2°)から選択される回折角(2)における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態B)。

【0066】

粉末X線回折パターンは、表B-3に記載の回折角(2)(±0.2°)、すなわち14.2°、27.0°、24.1°、28.9°及び14.5°におけるさらなるピークの存在をさらに特徴とし得る。

20

【表6】

表B-3	
回折角(°)	相対強度
14.2	25.7
27.0	25.4
24.1	25.2
28.9	24.3
14.5	23.7

30

【0067】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

2.12 回折角(2) 23.2°、16.7°、22.6°、26.6°及び12.0°における主要なピーク；23.4°、25.3°、7.1°、19.9°及び27.8°(±0.2°)から選択される回折角(2)における1つ以上のさらなるピーク；並びに任意で、14.2°、27.0°、24.1°、28.9°及び14.5°(±0.2°)から選択される回折角(2)における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態B)。

40

2.13 少なくとも15%の相対強度を有する、本明細書の例のセクションの表4に記載の回折角にピークを示す、化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態B)。

2.14 図6に示す粉末X線回折パターンの回折角に対応する回折角にピークを示す、化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態B)。

2.15 実質的に図6に示す粉末X線回折パターンを有する、化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態B)。

【0068】

本発明の結晶形態はまた、示差走査熱量測定(DSC)によっても特徴付けることができる。形態BのDSCサーモグラムは、図7に示すように約230及び約233で開

50

始及び最大となる吸熱を特徴とする。

【0069】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

2.16 約230 及び約233 で開始及び最大となる吸熱を特徴とするDSCサーモグラムを有する、実施形態2.1~2.15のいずれか1つに記載の化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態B)。

2.17 実質的に添付の図面の図7に示すようなDSCサーモグラムを有する、実施形態2.1~2.15のいずれか1つに記載の化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態B)。

【0070】

本発明はまた、結晶形態Bを製造するための方法を提供する。したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

2.18 実施形態2.1~2.17のいずれか1つで定義される化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態B)を調製するための方法であって、以下を含む方法：

(i) 炭化水素溶媒、ハロゲン化炭化水素溶媒(ジクロロメタン以外)、メタノール、イソプロピルアルコール、脂肪族ケトン(例えばC<sub>1-8</sub>ケトン)、非芳香族エーテル(例えばC<sub>3-6</sub>ジアルキル及びアルキルシクロアルキルエーテル並びにTHF)、及び酢酸イソプロピルから選択される溶媒中に化合物(1)の非晶質形態を分散させて混合物を形成する工程；

(ii) 混合物を45~65 の範囲の中程度の高温に加熱し、混合物を中程度の高温で少なくとも10時間(例えば10~25時間、例えば約17時間)保持する工程；

(iii) 混合物を中程度の高温から15~30 の範囲のより低い温度(例えば20~30、例えば約25)に冷却するか又は冷却を可能にし、混合物をより低い温度で少なくとも2時間(例えば2~8時間、例えば約4.5時間)保持する工程；並びに

(iv) 任意で、混合物を45~65 の範囲の中程度の高温に加熱し、混合物を中程度の高温で少なくとも10時間(例えば10~25時間、例えば約16時間)保持する工程；混合物を15~30 の範囲のより低い温度(例えば20~30、例えば約25)に冷却し、任意で混合物をより低い温度で少なくとも30分間(例えば最大約1時間)保持する工程を含む、混合物をさらなる加熱と冷却のサイクルに供する工程；並びに

(v) このようにして形成された化合物(1)の結晶形態Bを単離する(例えば濾過によって)工程。

2.19 実施形態2.1~2.17のいずれか1つで定義される化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態B)を調製するための方法であって、以下を含む方法：

(i) 化合物(1)の結晶形態Aをメチルエチルケトン(MEK)中に分散させて混合物を形成する工程；

(ii) 混合物を45~65 の範囲の中程度の高温に加熱し、混合物を中程度の高温で少なくとも10時間(例えば10~25時間、例えば約21時間)保持する工程；

(iii) 混合物を中程度の高温から15~30 の範囲のより低い温度(例えば20~30、例えば約25)に冷却するか又は冷却を可能にし、混合物をより低い温度で少なくとも2時間(例えば2~8時間、例えば約4時間)保持する工程；並びに

(iv) 任意で、混合物を45~65 の範囲の中程度の高温に加熱し、混合物を中程度の高温で少なくとも10時間(例えば10~25時間、例えば約16時間)保持する工程；混合物を15~30 の範囲のより低い温度(例えば20~30、例えば約25)に冷却し、任意で混合物をより低い温度で少なくとも30分間(例えば最大約1時間)保持する工程を含む、混合物をさらなる加熱と冷却のサイクルに供する工程；並びに

(v) このようにして形成された化合物(1)の結晶形態Bを単離する(例えば濾過によって)工程。

2.20 実施形態2.1~2.17のいずれか1つで定義される化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態B)を調製するための方法であって、以下を含む方法：

(i) 固体形態の化合物(1)をメチルエチルケトン(MEK)中に分散させて混合物

10

20

30

40

50

を形成する工程；

( i i ) 結晶形態 B の懸濁液が形成されるまで混合物を加熱及び冷却する期間を含む平衡化手順に混合物を供する工程；並びに任意で、所望のレベルの多形純度が達成されるまで混合物をさらに平衡化する工程。

2.21 MEK中に分散した化合物(1)の固体形態が結晶形態 A である、実施形態 2.20に記載の方法。

【0071】

形態 C

化合物(1)の結晶形態 C は、非晶質化合物(1)をニトロメタン、エタノール、ジクロロメタン及びアセトニトリルから選択される溶媒中に分散させ、得られた混合物を例 2 に記載の平衡化手順に供することによって形成することができる。

【0072】

形態 C の XRPD ディフラクトグラムを図 9 に示す。

【0073】

化合物(1)の結晶形態 C の X 線回折パターンは、表 C - 1 に記載の回折角(2)、すなわち 12.8°、17.8°、22.9°、24.3°及び 8.5°(±0.2°)に最大強度のピークを示す。

【表 7】

表 C - 1	
回折角 (°)	相対強度
12.8	100
17.8	43.4
22.9	41.4
24.3	34.1
8.5	32.7

【0074】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

3.1 本明細書で定義される形態 C の、実施形態 1.0 に記載の結晶形態。

3.2 回折角(2) 12.8°及び/又は 17.8°及び/又は 22.9°及び/又は 24.3°及び/又は 8.5°における主要なピークの存在を特徴とする粉末 X 線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態 C)。

3.3 回折角(2) 12.8°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末 X 線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態 C)。

3.4 回折角(2) 17.8°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末 X 線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態 C)。

3.5 回折角(2) 22.9°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末 X 線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態 C)。

3.6 回折角(2) 24.3°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末 X 線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態 C)。

3.7 回折角(2) 8.5°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末 X 線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態 C)。

3.8 12.8°、17.8°、22.9°、24.3°及び 8.5°(±0.2°)から選択される 2 つ以上、例えば 3 つ以上、又は 4 つ以上、特に 5 つの回折角(2)

における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態C)。

【0075】

化合物(1)の形態Cの粉末X線回折パターンはまた、表C-2に記載の回折角(2)、すなわち13.0°、20.1°、16.5°、26.1°及び22.4°(±0.2°)に存在するより小さいピークを有し得る。

【表8】

表C-2	
回折角(°)	相対強度
13.0	31.4
20.1	29.6
16.5	28.2
26.1	25.9
22.4	17.8

10

【0076】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

3.9 回折角(2)12.8°及び/又は17.8°及び/又は22.9°及び/又は24.3°及び/又は8.5°(例えば少なくとも4つ、より具体的には少なくとも5つの回折角)における主要なピーク、並びに任意で、13.0°、20.1°、16.5°、26.1°及び22.4°(±0.2°)から選択される回折角(2)における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態C)。

20

3.10 回折角(2)12.8°及び/又は17.8°及び/又は22.9°及び/又は24.3°及び/又は8.5°(例えば少なくとも4つ、より具体的には少なくとも5つの回折角)における主要なピーク、並びに任意で、13.0°、20.1°及び16.5°(±0.2°)から選択される回折角(2)における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態C)。

30

3.11 回折角(2)12.8°、17.8°、22.9°、24.3°及び8.5°における主要なピーク、並びに13.0°、20.1°及び16.5°(±0.2°)から選択される回折角(2)における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態C)。

【0077】

粉末X線回折パターンは、表C-3に記載の回折角(2)(±0.2°)、すなわち23.1°、24.7°、18.8°、25.0°及び25.3°(±0.2°)におけるさらなるピークの存在をさらに特徴とし得る。

【表9】

表C-3	
回折角(°)	相対強度
23.1	17.1
24.7	16.8
18.8	15.0
25.0	14.9
25.3	14.6

40

【0078】

50

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

3.12 回折角(2 $\theta$ ) 12.8°、17.8°、22.9°、24.3°及び8.5°における主要なピーク；13.0°、20.1°、16.5°、26.1°及び22.4°(±0.2°)から選択される回折角(2 $\theta$ )における1つ以上のさらなるピーク；並びに任意で、23.1°、24.7°、18.8°、25.0°及び25.3°(±0.2°)から選択される回折角(2 $\theta$ )における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態C)。

3.13 少なくとも15%の相対強度を有する、本明細書の例のセクションの表5に記載の回折角にピークを示す、化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態C)。

3.14 図9に示す粉末X線回折パターンの回折角に対応する回折角にピークを示す、化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態C)。

3.15 実質的に図9に示す粉末X線回折パターンを有する、化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態C)。

#### 【0079】

本発明の結晶形態はまた、示差走査熱量測定(DSC)によっても特徴付けることができる。化合物(1)の結晶形態Cは、DSCによって分析され、添付の図面の図10に示すようなサーモグラムを示すことが認められた。

#### 【0080】

形態D

化合物(1)の結晶形態Dは、非晶質化合物(1)を酢酸エチル中に分散させ、得られた混合物を例2に記載の平衡化手順に供することによって形成することができる。

#### 【0081】

形態DのXRPDディフラクトグラムを図11に示す。

#### 【0082】

化合物(1)の結晶形態DのX線回折パターンは、表D-1に記載の回折角(2 $\theta$ )、すなわち13.9°、21.4°、21.2°、23.4°及び16.6°(±0.2°)に最大強度のピークを示す。

#### 【表10】

回折角(°)	相対強度
13.9	100
21.4	55.8
21.2	55.1
23.4	49.8
16.6	36.0

#### 【0083】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

4.1 本明細書で定義される形態Dの、実施形態1.0に記載の結晶形態。

4.2 回折角(2 $\theta$ ) 13.9°及び/又は21.4°及び/又は21.2°及び/又は23.4°及び/又は16.6°における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態D)。

4.3 回折角(2 $\theta$ ) 13.9°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態D)。

4.4 回折角(2 $\theta$ ) 21.4°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態D)。

4.5 回折角(2θ) 21.2°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態D)。

4.6 回折角(2θ) 23.4°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態D)。

4.7 回折角(2θ) 16.6°(±0.2°)における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態D)。

4.8 13.9°、21.4°、21.2°、23.4°及び16.6°(±0.2°)から選択される2つ以上、例えば3つ以上、又は4つ以上、特に5つの回折角(2θ)における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態D)。

10

【0084】

化合物(1)の形態Dの粉末X線回折パターンはまた、表D-2に記載の回折角(2θ)、すなわち16.1°、24.1°、18.0°、22.5°及び13.0°(±0.2°)に存在するより小さいピークを有し得る。

【表11】

表D-2	
回折角(°)	相対強度
16.1	21.9
24.1	19.5
18.0	18.1
22.5	15.9
13.0	13.6

20

【0085】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

4.9 上記で定義される回折角(2θ) 13.9°及び/又は21.4°及び/又は21.2°及び/又は23.4°及び/又は16.6°における主要なピーク(例えば少なくとも4つ、より具体的には少なくとも5つの回折角)、並びに任意で、16.1°、24.1°、18.0°、22.5°及び13.0°(±0.2°)から選択される回折角(2θ)における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態D)。

30

4.10 上記で定義される回折角(2θ) 13.9°及び/又は21.4°及び/又は21.2°及び/又は23.4°及び/又は16.6°における主要なピーク(例えば少なくとも4つ、より具体的には少なくとも5つの回折角)、並びに任意で、16.1°、24.1°及び18.0°(±0.2°)から選択される回折角(2θ)における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態D)。

40

4.11 回折角(2θ) 13.9°、21.4°、21.2°、23.4°及び16.6°における主要なピーク、並びに16.1°、24.1°及び18.0°(±0.2°)から選択される回折角(2θ)における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態D)。

【0086】

粉末X線回折パターンは、表D-3に記載の回折角(2θ)(±0.2°)、すなわち19.9°、6.9°、27.7°、25.2°及び26.4°におけるさらなるピークの存在をさらに特徴とし得る。

50

【表 1 2】

表D-3	
回折角 (°)	相対強度
19.9	13.5
6.9	11.2
27.7	10.7
25.2	10.6
26.4	10.1

10

## 【0087】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

4.12 回折角(2 $\theta$ ) 13.9°、21.4°、21.2°、23.4°及び16.6°における主要なピーク；16.1°、24.1°、18.0°、22.5°及び13.0°(±0.2°)から選択される回折角(2 $\theta$ )における1つ以上のさらなるピーク；並びに任意で、19.9°、6.9°、27.7°、25.2°及び26.4°(±0.2°)から選択される回折角(2 $\theta$ )における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態D)。

4.13 少なくとも15%の相対強度を有する、本明細書の例のセクションの表6に記載の回折角にピークを示す、化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態D)。

20

4.14 図11に示す粉末X線回折パターンの回折角に対応する回折角にピークを示す、化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態D)。

4.15 実質的に図11に示す粉末X線回折パターンを有する、化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態D)。

## 【0088】

結晶形態Dはまた、示差走査熱量測定(DSC)によって特徴付けることもでき、実質的に図12に示すようなサーモグラムを有する。

## 【0089】

同位体

実施形態1.0~4.15のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態は、1つ以上の同位体置換を含んでもよく、特定の元素への言及は、その範囲内にその元素の全ての同位体を含む。例えば、水素への言及は、その範囲内に<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H(D)及び<sup>3</sup>H(T)を含む。同様に、炭素及び酸素への言及は、それぞれその範囲内に<sup>12</sup>C、<sup>13</sup>C及び<sup>14</sup>C並びに<sup>16</sup>O及び<sup>18</sup>Oを含む。

30

## 【0090】

同様に、特定の官能基への言及はまた、文脈上別段の指示がない限り、その範囲内に同位体変動を含む。

## 【0091】

同位体は、放射性であっても非放射性であってもよい。本発明の一般的な一実施形態(実施形態5.1)では、実施形態1.0~4.15のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態は、放射性同位体含有しない。そのような化合物は、治療的使用のために好ましい。しかしながら、別の実施形態(実施形態5.2)では、実施形態1.0~4.15のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態は、1つ以上の放射性同位体含有し得る。そのような放射性同位体含有する化合物は、診断の状況において有用であり得る。

40

## 【0092】

生物学的活性

実施形態1.0~5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態は、TYK2キナーゼの強力かつ選択的な阻害剤である。化合物のTYK2キナーゼ阻害活性

50

は、以下の例に記載されるアッセイを使用して決定することができる。

【0093】

化合物(1)について得られた実験データは、この化合物が、国際公開第2015/032423号における構造的に最も類似した化合物(化合物B)に比べて有意な利点を有することを実証している。したがって、化合物(1)は、TYK2キナーゼ阻害アッセイにおいて最も近い公知の化合物(化合物B)よりも活性であり、いずれも、化合物BよりもJAK1、JAK2及びJAK3キナーゼに比べてTYK2により高い選択性を有する。さらに、化合物(1)は、先行技術の比較化合物Bと比べてHERGリスクが低下している。さらに、肝細胞安定性アッセイにおいて、化合物(1)は、クリアランス速度の低下及びその結果として比較化合物Bよりも長い半減期を示した。

10

【0094】

まとめると、データは、化合物(1)が比較化合物Bよりも強力であり選択的なTYK2キナーゼ阻害剤であるだけでなく、さらに、化合物Bよりも良好な薬物動態特性を有することを示している。

【0095】

式(1)の化合物の結晶形態のTYK2キナーゼ阻害活性は、TYK2が疾患の発症又は進行に關与する疾患を治療する様々な方法に利用することができる。式(1)の化合物の様々な使用は、典型的には、化合物をTYK2キナーゼと接触させることを含む。TYK2キナーゼの阻害は、インピトロ又はインピボのいずれかで起こり得る。

【0096】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：  
6.1 TYK2キナーゼの阻害剤として使用するための、実施形態1.0~5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態。

20

6.2 薬剤に使用するための、実施形態1.0~5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態。

【0097】

TYK2キナーゼの阻害は、好ましくは、TYK2キナーゼが關与する疾患又は状態の治療的処置の一部としてインピボで起こる。

【0098】

式(1)の化合物は選択的TYK2阻害剤であり、JAK2及びJAK3キナーゼよりもTYK2に対してかなり活性である。この化合物は、広範囲の他のキナーゼ、特に、抗癌療法の標的として一般に認識されているキナーゼに対して比較的低い活性を有する。したがって、例えば、この化合物は、細胞周期の進行に關与するChk1キナーゼ、オーロラキナーゼ、PKB(Akt)キナーゼ及びサイクリン依存性キナーゼ(CDKキナーゼ)に対して比較的低い活性を有する。典型的には抗癌標的であると考えられるキナーゼに対する活性の欠如は、例えば炎症性疾患及び自己免疫疾患の慢性治療に使用され得る化合物において有益である。

30

【0099】

それらのTYK2阻害活性に基づいて、実施形態1.0~5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態は、炎症性疾患又は状態、免疫学的疾患又は状態、自己免疫疾患、アレルギー性疾患又は障害、移植拒絶反応(同種移植片拒絶反応)、移植片対宿主病を含む、以下で論じる疾患及び障害の少なくともいくつかを治療し、敗血症及び敗血症性ショックを治療するのに有用であることが想定される。

40

【0100】

本発明に關連して、自己免疫疾患は、それ自体の成分、例えばタンパク質、脂質又はDNAに対する身体の免疫反応によって少なくとも部分的に誘発される疾患である。器官特異的自己免疫障害の例は、膵臓を冒すインスリン依存性糖尿病(I型)、甲状腺を冒す橋本甲状腺炎及びグレーブス病、胃を冒す悪性貧血、副腎を冒すクッシング病及びアジソン病、肝臓を冒す慢性活動性肝炎；多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、セリアック病、乾癬、炎症性腸疾患(IBD)、ループス腎炎(腎臓の炎症)及び強直性脊椎炎である。非器

50

官特異的自己免疫障害の例は、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス及び重症筋無力症である。I型糖尿病は、ランゲルハンス島のインスリン分泌ベータ細胞に対する自己反応性T細胞の選択的攻撃から生じる。本発明の化合物による治療から利益を得られ得る他の炎症性又は免疫性の疾患及び障害には、放射線曝露による皮膚炎症；喘息；アレルギー性炎症；慢性炎症；炎症性眼疾患；ドライアイ症候群（DES、乾性角結膜炎又は機能不全涙症候群としても公知）；ブドウ膜炎（例えば非感染性ブドウ膜炎の慢性進行性又は再発性形態）；円形脱毛症；原発性胆汁性肝硬変；及び全身性硬化症が含まれる；

関節リウマチ（RA）は、世界人口の約1%が罹患する慢性進行性の消耗性炎症性疾患である。RAは、主に手及び足の小関節を冒す対称性の多関節性関節炎である。滑膜、関節内層の炎症に加えて、パンヌスと呼ばれる組織の攻撃的な前部が局所関節構造に侵入し、破壊する（Firestein 2003, Nature 423:356-361）。

#### 【0101】

炎症性腸疾患（IBD）は、慢性再発性腸炎症を特徴とする。IBDは、クローン病表現型と潰瘍性大腸炎表現型に細分される。クローン病は、最も頻繁に回腸末端及び結腸を含み、経壁性及び不連続性である。対照的に、潰瘍性大腸炎では、炎症は連続的であり、直腸及び結腸の粘膜層に限定される。直腸及び結腸に限局される症例の約10%では、クローン病又は潰瘍性大腸炎の明確な分類を行うことができず、「不確定大腸炎」と称される。どちらの疾患も、皮膚、眼又は関節の腸管外炎症を含む。好中球誘発性損傷は、好中球遊走阻害剤の使用によって予防され得る（Asakura et al., 2007, World J. Gastroenterol. 13(15):2145-9）。

#### 【0102】

乾癬は、人口の約2%が罹患する慢性炎症性皮膚疾患である。乾癬は、通常頭皮、肘及び膝に認められる赤色のうろこ状の皮膚斑を特徴とし、重度の関節炎に関連し得る。この病変は、異常なケラチノサイト増殖並びに真皮及び表皮への炎症細胞の浸潤によって引き起こされる（Schon et al., 2005, New Engl. J. Med. 352:1899-1912）。

#### 【0103】

全身性エリテマトーデス（SLE）は、T細胞媒介B細胞活性化によって生じる慢性炎症性疾患であり、糸球体腎炎及び腎不全をもたらす。ヒトSLEは、初期段階では、長期持続性の自己反応性CD4+記憶細胞の拡大を特徴とする（D'Cruz et al., 2007, Lancet 369(9561):587-596）。

#### 【0104】

移植片拒絶反応（同種移植片拒絶反応）には、例えば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚及び角膜の移植後の急性及び慢性の同種移植片拒絶反応が含まれるが、これらに限定されない。T細胞は、同種移植片拒絶反応の特異的免疫応答において中心的な役割を果たすことが公知である。超急性、急性及び慢性の臓器移植拒絶反応を治療し得る。超急性拒絶反応は、移植後数分以内に起こる。急性拒絶反応は、一般に移植後6ヶ月～12ヶ月以内に起こる。超急性及び急性拒絶反応は、典型的には、免疫抑制剤で処置した場合に可逆的である。臓器機能の漸進的な喪失を特徴とする慢性拒絶反応は、移植後いつでも起こり得るので、移植レシピエントにとって継続的な懸念事項である。

#### 【0105】

移植片対宿主病（GVHD）は、同種骨髄移植（BMT）における主要な合併症である。GVHDは、組織適合遺伝子複合体系におけるレシピエントの違いを認識して反応するドナーT細胞によって引き起こされ、重大な罹患率及び死亡率をもたらす。

#### 【0106】

肺サルコイドーシスは、原因不明の比較的まれな炎症性障害であるが、TYK2のレベル上昇に関連することが示されており、典型的には20～50歳の成人において発症する。肺サルコイドーシスは、肺内の小さな塊又は肉芽腫を特徴とし、これらは一般に自然に治癒及び消失する。しかしながら、治癒しない肉芽腫の場合、組織は炎症を生じたままで

10

20

30

40

50

あり、癍痕化又は線維性になる可能性がある。肺サルコイドーシスは肺線維症に発達する可能性があり、肺線維症は肺の構造を歪め、呼吸を妨げる可能性がある。

【 0 1 0 7 】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

6 . 3 疾患又は状態の治療を必要とする対象において疾患又は状態を治療する方法であって、疾患又は状態が、自己免疫疾患、炎症性疾患若しくは状態、免疫学的疾患若しくは状態、アレルギー性疾患若しくは障害、移植拒絶反応及び移植片対宿主病から選択されるか、又は敗血症及び敗血症性ショック疾患から選択される疾患若しくは状態であり、疾患又は状態が T Y K 2 阻害を受けやすく、方法が、有効な T Y K 2 阻害量の実施形態 1 . 0 ~ 5 . 2 のいずれかが 1 つで定義される式 ( 1 ) の化合物の結晶形態を対象に投与することを含む、方法。

10

6 . 4 自己免疫疾患、炎症性疾患若しくは状態、免疫学的疾患若しくは状態、アレルギー性疾患若しくは障害、移植拒絶反応及び移植片対宿主病から選択される疾患若しくは状態の治療に使用するため、又は敗血症若しくは敗血症性ショックの治療に使用するための、実施形態 1 . 0 ~ 5 . 2 のいずれかが 1 つで定義される式 ( 1 ) の化合物の結晶形態であって、疾患又は状態が T Y K 2 阻害を受けやすい、式 ( 1 ) の化合物の結晶形態。

6 . 5 自己免疫疾患、炎症性疾患若しくは状態、免疫学的疾患若しくは状態、アレルギー性疾患若しくは障害、移植拒絶反応及び移植片対宿主病から選択される疾患若しくは状態を治療するため、又は敗血症若しくは敗血症性ショックの治療に使用するための薬剤を製造するための、実施形態 1 . 0 ~ 5 . 2 のいずれかが 1 つで定義される式 ( 1 ) の化合物の結晶形態の使用であって、疾患又は状態が T Y K 2 阻害を受けやすい、式 ( 1 ) の化合物の結晶形態の使用。

20

6 . 6 自己免疫疾患の治療を必要とする対象において自己免疫疾患を治療する方法であって、対象において T Y K 2 キナーゼを阻害し、それによって自己免疫疾患に関連する炎症過程の程度を遮断又は軽減するために、有効な T Y K 2 阻害量の実施形態 1 . 0 ~ 5 . 2 のいずれかが 1 つで定義される式 ( 1 ) の化合物の結晶形態を対象に投与することを含む、方法。

6 . 7 自己免疫疾患の治療を必要とする対象において自己免疫疾患を治療する方法で使用するための、実施形態 1 . 0 ~ 5 . 2 のいずれかが 1 つで定義される式 ( 1 ) の化合物の結晶形態であって、方法が、対象において T Y K 2 キナーゼを阻害し、それによって自己免疫疾患に関連する炎症過程の程度を遮断又は軽減するために、有効な T Y K 2 阻害量の前記化合物を対象に投与することを含む、式 ( 1 ) の化合物の結晶形態。

30

6 . 8 自己免疫疾患の治療を必要とする対象において、自己免疫疾患を治療するための薬剤を製造するための、実施形態 1 . 0 ~ 5 . 2 のいずれかが 1 つで定義される式 ( 1 ) の化合物の結晶形態の使用であって、治療が、対象において T Y K 2 キナーゼを阻害し、それによって自己免疫疾患に関連する炎症過程の程度を遮断又は軽減するために、有効な T Y K 2 阻害量の前記化合物を対象に投与することによる、式 ( 1 ) の化合物の結晶形態の使用。

6 . 9 疾患又は状態の治療を必要とする対象において疾患又は状態を治療する方法であって、疾患又は状態が、 T Y K 2 キナーゼの過剰発現 ( 発現上昇 ) を特徴とするか、又はそれによって ( 少なくとも部分的に ) 引き起こされるか、又はそれに関連するものである方法であって、有効な T Y K 2 阻害量の実施形態 1 . 0 ~ 5 . 2 のいずれかが 1 つの化合物を対象に投与することを含む、方法。

40

6 . 1 0 疾患又は状態の治療を必要とする対象において疾患又は状態を治療するのに使用するための、実施形態 1 . 0 ~ 5 . 2 のいずれかが 1 つで定義される式 ( 1 ) の化合物の結晶形態であって、疾患が、 T Y K 2 キナーゼの過剰発現 ( 発現上昇 ) を特徴とするか、又はそれによって ( 少なくとも部分的に ) 引き起こされるか、又はそれに関連するものである、式 ( 1 ) の化合物の結晶形態。

6 . 1 1 疾患又は状態が自己免疫疾患である、実施形態 6 . 3 ~ 6 . 1 0 のいずれかが 1 つに記載の方法、使用のための化合物又は使用。

50

6.12 疾患又は状態が多発性硬化症以外の自己免疫疾患である、実施形態6.3～6.10のいずれか1つに記載の方法、使用のための化合物又は使用。

6.13 疾患又は状態が乾癬である、実施形態6.3～6.10のいずれか1つに記載の方法、使用のための化合物又は使用。

6.14 疾患又は状態が乾癬性関節炎である、実施形態6.3～6.10のいずれか1つに記載の方法、使用のための化合物又は使用。

6.15 疾患又は状態が多発性硬化症である、実施形態6.3に記載の方法。

【0108】

TYK2阻害剤としての式(1)の化合物及びその結晶形態の活性は、以下の例に記載のアッセイを使用して測定することができ、所与の化合物が示す活性のレベルは、IC<sub>50</sub>値に関して定義することができる。式(1)の化合物は、1.9ナノモルのTYK2キナーゼに対するIC<sub>50</sub>値を有する。

【0109】

式(1)の化合物の利点は、JAKファミリーの他のキナーゼと比較して、TYK2キナーゼに対する選択性を示すことである。

【0110】

例えば、生化学的アッセイにおいて、式(1)の化合物は、JAK2と比較してTYK2に対して約25倍の選択性、及びJAK3と比較してTYK2に対して110倍の選択性を有する。

【0111】

乾癬を治療するのに使用するための実施形態1.0～5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態の適合性は、マウスにおけるイミキモド誘発性乾癬様皮膚炎症に対するそれらの効果を試験することによって決定することができる：例えば、Mori et al., Kobe J. Med. Sci., Vol. 62, No. 4, pp. E79 - E88, 2016; van der Fits et al., The Journal of Immunology, 2009; 182: 5836 - 5845; 及びLin et al., PLOS ONE | DOI: 10.1371/journal.pone.0137890 September 10, 2015 参照。したがって、イミキモドをマウスに(例えばマウスの耳に)局所適用して、乾癬様炎症及び落屑を誘発することができ、式(1)の化合物の結晶形態又はイミキモドを含有していない対照を用いて処置したマウス(又はマウスの身体の領域)における炎症及び落屑のレベルを比較することができる。

【0112】

式(1)の化合物の調製方法

式(1)の化合物は、以下の段落及び下記の例に記載される方法によって調製することができる。

【0113】

式(1)の化合物は、スキーム1に示す一連の反応によって調製することができる。

10

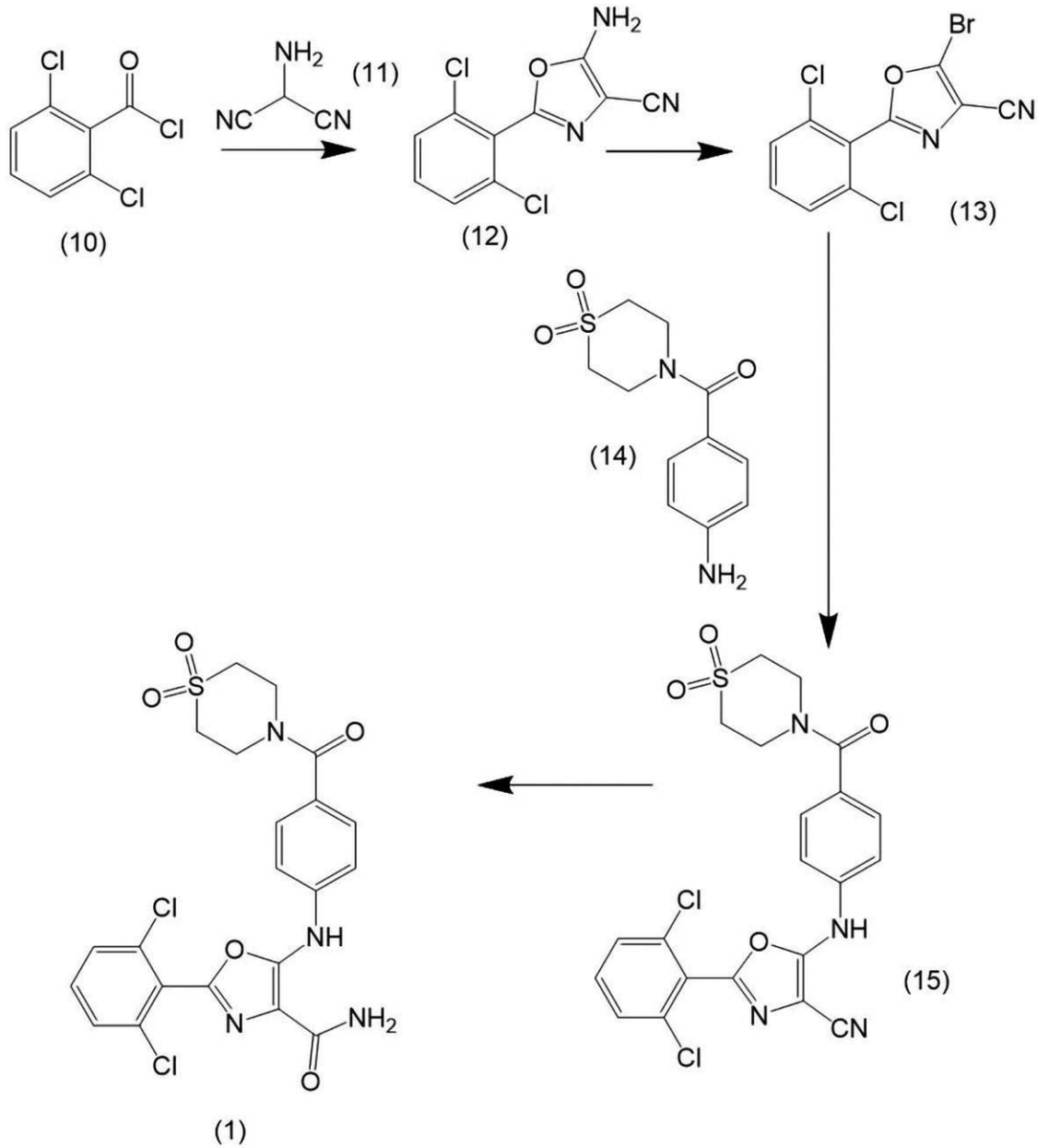
20

30

40

50

## 【化 2】



スキーム 1

## 【0114】

反応順序の第1の工程では、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド(10)を、N-メチルピロリドン(NMP)などの極性非プロトン性溶媒中でアミノマロノニトリル(11)(例えばそのp-トルエンスルホン酸塩)と反応させて、アミノ-オキサゾールニトリル(12)を得る。反応は、典型的には高温、例えば90~115の範囲で実施される。

## 【0115】

アミノオキサゾールニトリル(12)を、ジプロモメタン中のプロモ(トリメチル)シランなどのハロゲン供与化合物の存在下でジアゾ化剤として第三級亜硝酸ブチルを使用する金属不含のSandmeyer法によって、対応するプロモ化合物(13)に変換する。反応は、典型的には約0の温度で保護(例えば窒素)雰囲気下で行われる。あるいは、金属不含のSandmeyer法を使用する代わりに、銅触媒を使用することができる。例えば、プロモ(トリメチル)シランの代わりにCuBr<sub>2</sub>の存在下で第三級亜硝酸ブチルを使用することができる。

## 【0116】

プロモ化合物(13)を、Buchwald-Hartwigパラジウム触媒アミノ化

10

20

30

40

50

法で置換アニリン(14)と反応させて、シアノ中間体(15)を得る。この反応は、1, 1'-フェロセンジイル-ビス(ジフェニル-ホスフィン)(dppf)又は(5-ジフェニル-ホスファニル-9, 9-ジメチル-キサントゲン-4-イル)-ジフェニル-ホスファンなどの適切なホスフィン配位子及び炭酸カリウム又は炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、ジオキサンなどの極性非プロトン性溶媒中、ビス(ジベンジリデンアセトン)-パラジウム(0)(Pd(dba)<sub>2</sub>)などのパラジウム(0)触媒を使用する。反応は、典型的には、マイクロ波加熱を使用して、高温(例えば95~125)で、例えば密閉管中で行われる。

【0117】

シアノ中間体(15)を弱酸性条件下(例えば、約0~20の温度で、硫酸、又はトリフルオロ酢酸と硫酸との混合物を使用する)で加水分解して、式(1)の化合物を得る。

10

【0118】

医薬製剤

活性化化合物を単独で投与することは可能であるが、本発明の少なくとも1つの活性化化合物を1つ以上の薬学的に許容される賦形剤、例えば担体、アジュバント、希釈剤、充填剤、緩衝剤、安定剤、保存剤、潤滑剤、又は当業者に周知の他の材料、及び任意で他の治療薬又は予防薬と一緒に含む医薬組成物(例えば製剤)として提示することが好ましい。

【0119】

本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益/リスク比に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症なしに、対象(例えばヒト)の組織と接触して使用するのに適した化合物、材料、組成物、及び/又は剤形を指す。各賦形剤はまた、製剤の他の成分と適合性であるという意味で「許容され」なければならない。

20

【0120】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

7.1 実施形態1.0~5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【0121】

さらなる実施形態では、以下が提供される。

30

7.2 約1%(w/w)~約95%(w/w)の実施形態1.0~5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態、及び99%(w/w)~5%(w/w)の薬学的に許容される賦形剤又は賦形剤の組合せ、及び任意で1つ以上のさらなる治療活性成分を含む、実施形態7.1に記載の医薬組成物。

7.3 約5%(w/w)~約90%(w/w)の実施形態1.0~5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態、及び95%(w/w)~10%の薬学的賦形剤又は賦形剤の組合せ、及び任意で1つ以上のさらなる治療活性成分を含む、実施形態7.2に記載の医薬組成物。

7.4 約10%(w/w)~約90%(w/w)の実施形態1.0~5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態、及び90%(w/w)~10%の薬学的賦形剤又は賦形剤の組合せを含む、実施形態7.3に記載の医薬組成物。

40

7.5 約20%(w/w)~約90%(w/w)の実施形態1.0~5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態、及び80%(w/w)~10%の薬学的賦形剤又は賦形剤の組合せを含む、実施形態7.4に記載の医薬組成物。

7.6 約25%(w/w)~約80%(w/w)の実施形態1.0~5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態、及び75%(w/w)~20%の薬学的賦形剤又は賦形剤の組合せを含む、実施形態4.5に記載の医薬組成物。

【0122】

式(1)の化合物の結晶形態を含む医薬組成物は、典型的には、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、ロゼンジ剤、スプレー剤、散剤、顆粒剤、舌下錠、ウエハー剤、若し

50

くはパッチ剤及び類側パッチ剤などの固体組成物、又は活性化合物が固体形態である懸濁液などの液体組成物であることが理解されるであろう。

【0123】

したがって、さらなる実施形態では、本発明は以下を提供する：

7.7 経口投与に適した、実施形態7.1~7.6のいずれか1つに記載の医薬組成物。

7.8 錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、ロゼンジ剤、散剤、顆粒剤、懸濁剤、舌下錠、ウエハー剤又はパッチ剤及び類側パッチ剤から選択される、実施形態7.7に記載の医薬組成物。

7.9 錠剤及びカプセル剤から選択される、実施形態7.8に記載の医薬組成物。 10

7.10 式(1)の化合物の結晶形態が、実施形態2.1~2.17のいずれか1つで定義される形態Bである、実施形態7.9に記載の医薬組成物。

7.11 非経口投与に適しており、注射又は注入のための懸濁液の形態である、実施形態7.1~7.6のいずれか1つに記載の医薬組成物。

7.12 式(1)の化合物の結晶形態が、実施形態1.1~1.17のいずれか1つで定義される形態Aである、実施形態7.11に記載の医薬組成物。

【0124】

実施形態1.0~5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態を含有する医薬組成物(例えば実施形態7.1~7.12のいずれか1つで定義されるような)は、公知の技術に従って製剤化することができ、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA参照。 20

【0125】

したがって、錠剤組成物(実施形態7.9におけるような)は、糖又は糖アルコールなどの不活性希釈剤又は担体、例えば、ラクトース、スクロース、ソルビトール若しくはマンニトール;及び/又は炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、タルク、炭酸カルシウムなどの非糖由来希釈剤、又はメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース若しくはその誘導体、及びコーンスターチなどのデンプンと一緒に単位投与量の活性化合物を含有することができる。錠剤はまた、ポリビニルピロリドンなどの結合剤及び造粒剤、崩壊剤(例えば架橋カルボキシメチルセルロースなどの膨潤性架橋ポリマー)、潤滑剤(例えばステアレート)、防腐剤(例えばパラベン)、酸化防止剤(例えばBHT)、緩衝剤(例えばホスファート又はシトレート緩衝剤)、並びにシトレート/ピカーボナート混合物などの発泡剤のような標準的な成分を含有し得る。そのような賦形剤は周知であり、ここで詳細に論じる必要はない。 30

【0126】

カプセル製剤(実施形態7.9におけるような)は、硬ゼラチン又は軟ゼラチンの種類のものであり得、活性成分を固体、半固体又は液体の形態で含有することができる。ゼラチンカプセルは、動物ゼラチン又はその合成若しくは植物由来の等価物から形成することができる。 40

【0127】

固体剤形(例えば錠剤、カプセル剤など)は、コーティングされていてもコーティングされていなくてもよいが、典型的には、コーティング、例えば保護フィルムコーティング(例えばワックス若しくはワニス)又は放出制御コーティングを有する。コーティング(例えばEudragit(商標)型ポリマー)は、消化管内の所望の位置で活性成分を放出するように設計することができる。したがって、コーティングは、消化管内の特定のpH条件下で分解し、それによって胃又は回腸又は十二指腸で化合物を選択的に放出するように選択することができる。 40

【0128】

コーティングの代わりに、又はコーティングに加えて、薬物は、放出制御剤、例えば消化管内の様々な酸性度又はアルカリ性度の条件下で化合物を選択的に放出するように適合 50

され得る放出遅延剤を含む固体マトリックス中で提示することができる。あるいは、マトリックス材料又は放出遅延コーティングは、剤形が消化管を通過するにつれて実質的に継続的に侵食される侵食性ポリマー（例えば無水マレイン酸ポリマー）の形態をとることができる。

【0129】

局所使用のための組成物には、軟膏、クリーム剤、スプレー剤、パッチ剤、ゲル剤、液滴剤及び挿入物（例えば眼内挿入物）が含まれる。そのような組成物は、公知の方法に従って製剤化することができる。

【0130】

非経口投与用の組成物（実施形態7.11～7.12におけるような）は、典型的には、滅菌水性若しくは油性の微細懸濁液として提示されるか、又は注射用の滅菌水で即時に調製するために微細に分割された滅菌粉末形態で提供され得る。

10

【0131】

直腸投与又は腔内投与のための製剤の例には、例えば、活性化化合物を含有する成形された成形可能な材料又はワックス状材料から形成され得るペッサリー及び坐剤が含まれる。

【0132】

吸入による投与のための組成物は、吸入可能な粉末組成物又は粉末スプレーの形態をとることができる。粉末吸入装置又はエアロゾル送達装置を使用して標準的な形態で投与することができる。そのような装置は周知である。吸入による投与のために、粉末製剤は、典型的にはラクトースなどの不活性固体粉末希釈剤と一緒に活性化化合物を含む。

20

【0133】

実施形態1.0～5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態は、一般に単位剤形で提示され、したがって、典型的には、所望のレベルの生物学的活性を提供するのに十分な化合物を含有する。例えば、実施形態7.7～7.10)のいずれか1つによれば、経口投与を意図する組成物は、2ミリグラム～200ミリグラム、より通常は10ミリグラム～100ミリグラム、例えば12.5ミリグラム、25ミリグラム及び50ミリグラムの活性成分を含有し得る。

【0134】

治療方法

実施形態1.0～5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態は、炎症性疾患又は状態、免疫学的疾患又は状態、アレルギー性疾患又は障害、移植拒絶反応及び移植片対宿主病の予防又は治療に有用であると想定される。そのような病状及び状態の例は、上記に示されている。

30

【0135】

式(1)の化合物の結晶形態は、典型的には、治療的又は予防的に有用であり、一般に非毒性である量で投与される。しかし、特定の状況（例えば生命を脅かす疾患の場合）では、式(1)の化合物の結晶形態を投与する利点は、何らかの毒性作用又は副作用の欠点を上回る可能性があり、その場合、ある程度の毒性に関連する量で化合物を投与することが望ましいと考えられ得る。

【0136】

式(1)の化合物の結晶形態は、有益な治療効果を維持するために長期間にわたって投与され得るか、又は短期間のみ投与され得る。あるいは、それらはパルス投与され得るか又は連続的に投与され得る。

40

【0137】

実施形態1.0～5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態は、一般に、そのような投与を必要とする対象、例えばヒト患者に投与される。

【0138】

式(1)の化合物の結晶形態の典型的な1日用量は、1日当たり最大1000mg、例えば体重1キログラム当たり0.01ミリグラム～10ミリグラム、より通常は体重1キログラム当たり0.025ミリグラム～5ミリグラム、例えば体重1キログラム当たり最

50

大3ミリグラム、より典型的には体重1キログラム当たり0.15ミリグラム～5ミリグラムの範囲であり得るが、必要に応じてより高い又はより低い用量を投与してもよい。

【0139】

例として、12.5mgの初期開始用量を1日に2～3回投与し得る。投与量は、医師によって決定されるように、個体についての最大耐量及び有効量が達成されるまで、3～5日ごとに1日12.5mgずつ増加させることができる。最終的に、投与される化合物の量は、治療される疾患又は生理学的状態の性質、並びに所与の投与レジメンによってもたらされる治療上の利益及び副作用の有無に見合ったものであり、医師の裁量によるものである。

【0140】

式(1)の化合物の結晶形態は、唯一の治療薬として投与することができ、又はステロイド、インターフェロン、アプレミラスト(乾癬の場合)若しくはメトトレキサート(関節リウマチの場合)などの1つ以上の他の化合物との併用療法で投与することができる。

【0141】

診断方法

本発明の化合物の投与に先立って、患者をスクリーニングして、患者が罹患しているか又は罹患している可能性がある疾患又は状態が、TYK2に対する活性を有する化合物による治療に感受性であるかどうかを決定し得る。

【0142】

したがって、さらなる実施形態(8.1～8.3)では、本発明は以下を提供する：

8.1 スクリーニングされ、TYK2キナーゼに対する活性を有する化合物による治療に感受性である疾患又は状態に罹患しているか又は罹患するリスクがあると決定された患者における病状又は状態の治療又は予防に使用するための、実施形態1.0～5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態。

8.2 TYK2キナーゼに対する活性を有する化合物による治療に感受性である疾患又は状態に罹患しているか又は罹患するリスクがあるとスクリーニングされ、決定された患者における病状又は状態を治療又は予防するための薬剤を製造するための、実施形態1.0～5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態の使用。

8.3 TYK2キナーゼによって媒介される病状又は状態の診断及び治療のための方法であって、(i)患者をスクリーニングして、患者が罹患しているか又は罹患している可能性がある疾患又は状態が、キナーゼに対する活性を有する化合物による治療に感受性であるものであるかどうかを決定すること、及び(ii)患者がこのように感受性である疾患又は状態であることが示される場合、その後、有効なTYK2阻害量の実施形態1.0～5.2のいずれか1つで定義される式(1)の化合物の結晶形態を患者に投与することを含む、方法。

【0143】

対象(例えば患者)を診断試験に供して、TYK2が関与する疾患若しくは状態の存在を示すマーカ、又は前記疾患若しくは状態に対する感受性を示すマーカを検出し得る。例えば、対象を、自己免疫疾患又は炎症性疾患を発症する感受性を示す遺伝子マーカについてスクリーニングし得る。

【0144】

遺伝子マーカは、多発性硬化症などの自己免疫疾患(例えばBan et al., European Journal of Human Genetics (2009), 17, 1309-1313参照)又はクローン病などの炎症性腸疾患(Sato et al., J. Clin. Immunol. (2009), 29: 815-825参照)に対する感受性を示す、TYK2遺伝子の特定の対立遺伝子又は一塩基多型を含むことができる。遺伝子マーカは、例えば、TYK2遺伝子における一塩基多型であり得るか、又はTYK2遺伝子における一塩基多型と別の遺伝子における多型とを含むハプロタイプであり得る。

【0145】

診断検査は、典型的には、血液試料、生検試料、便生検、痰、染色体分析、胸水、腹水

10

20

30

40

50

又は尿から選択される生物学的試料に対して実施される。

【0146】

一塩基多型などの遺伝子マーカを同定する方法は周知である。そのようなマーカを同定するための適切な方法の例は、上記のBan et al.及びSato et al.に記載されている。

【図面の簡単な説明】

【0147】

【図1】図1は、非晶質(2,6-ジクロロフェニル)-5-[4-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-カルボニル)-アニリノ]オキサゾール-4-カルボキサミドのXRPDパターンを示す。上のトレースは、減圧下に45℃で1時間の乾燥後に形成された非晶質化合物のものであり、下のトレースは、減圧下に45℃でさらに約19時間15分間乾燥させた非晶質化合物のものである。

10

【図2】図2は、減圧下に45℃で1時間初期乾燥させ、続いて減圧下に45℃でさらに約19時間15分間さらに乾燥させた後の非晶質化合物のDSC及びTGAサーモグラフのオーバーレイである。上の線はTGAサーモグラフであり、ピークを含む下の線はDSCサーモグラフである。

【図3】図3は、結晶形態AのXRPDパターンを示す。

【図4】図4は、結晶形態AのDSC及びTGAサーモグラフのオーバーレイである。上の線はTGAサーモグラフであり、ピークを含む下の線はDSCサーモグラフである。

【図5】図5は、結晶形態AのDVS等温線プロファイルである。

20

【図6】図6は、結晶形態BのXRPDパターンを示す。

【図7】図7は、線B-1、B-2及びB-3によって表される結晶形態Bの3つの試料のDSCサーモグラフを示す。

【図8】図8は、結晶形態BのDVS等温線プロファイルである。

【図9】図9は、結晶形態CのXRPDパターンを示す。

【図10】図10は、結晶形態A(線A)、結晶形態B(線B)及び結晶形態C(線C)の間のDSCサーモグラフの比較を示す。

【図11】図11は、結晶形態DのXRPDパターンを示す。

【図12】図12は、結晶形態DのDSCサーモグラフを示す。

【発明を実施するための形態】

30

【0148】

例

ここで、以下の例に記載される特定の実施形態を参照して本発明を例示するが、これらに限定されない。

【0149】

略語

下記の例では、以下の略語を使用する：

40

50

## 【表 13】

ACN	アセトニトリル	
DCM	ジクロロメタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DPPF	1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	
EDCI	N-エチル-N'- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド	
Et <sub>3</sub> N	トリエチルアミン	
EtOAc	酢酸エチル	
HOBT	ヒドロキシベンゾトリアゾール	10
HPLC	高速液体クロマトグラフィ	
LCMS	液体クロマトグラフィ-質量分析	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	
mL	ミリリットル	
mmol	ミリモル	
NMP	N-メチルピロリドン	
Pd (dba) <sub>2</sub>	ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0)	
SiO <sub>2</sub>	シリカ	
tert-BuONO	亜硝酸第三級ブチル	20
TFA	トリフルオロ酢酸	
TLC	薄層クロマトグラフィ	

## 【0150】

## 分析条件

NMRスペクトルは、Bruker 400MHz 機器又はオートサンプラーを備えた JEOL ECX 400MHz 分光計で記録した。例1では、別段の指示がない限り、NMRスペクトルをBruker 機器で記録した。

## 【0151】

HPLC分離は、Phenomenex LUNA-C18 (2) 5μm 粒径、2×50 mmカラムを使用して行った。 30

## 【0152】

## 粉末X線回折 (XRPD)

粉末X線回折パターンを、Cu K 線 (45 kV、40 mA)、 - ゴニオメーター、集束ミラー、発散スリット (1/2インチ)、入射ビーム及び発散ビームの両方でのソーラスリット (4 mm)、並びにPIXcel 検出器を使用してPANalytical 回折計で収集した。データ収集に使用したソフトウェアはX'Pert Data Collector、バージョン2.2fであり、データはX'Pert Data Viewer、バージョン1.2dを使用して提示した。PANalytical X'Pert PROを使用して周囲条件下で、透過箔サンプルステージ (ポリイミド-カプトン、厚さ 12.7 μmのフィルム) によって周囲条件下でXRPDパターンを取得した。データ収集範囲は2.994 ~ 35° 2θ であり、連続走査速度は0.202004°/秒であった。 40

## 【0153】

## 示差走査熱量測定 (DSC)

DSCデータは、45位置のサンプルホルダーを備えたPerkinElmer Pyris 6000 DSCで収集した。この機器を、認定されたインジウムを使用してエネルギー及び温度較正について検証した。所定量の試料0.5 ~ 3.0 mgをピンホール付きアルミニウムパンに入れ、20 /分で30 から350 まで加熱するか、又は実験の指示に従って変化させた。20 ml /分での乾燥窒素のフローを試料上で維持した。P 50

Pyris Software v11.1.1 revision Hを用いて機器の制御、データの取得及び解析を行った。

【0154】

熱重量分析 (TGA)

TGAデータは、20位置のオートサンプラーを備えたPerkinElmer Pyris 1 TGAで収集した。機器を、認定された重量及び認定されたAlumel及びPerkalloyを使用して温度について校正した。所定量の試料1~5mgを予め風袋を計量したアルミニウムるつぼに充填し、20 /分で周囲温度から400 まで加熱した。20ml /分での窒素パーージを試料上で維持した。Pyris Software v11.1.1 revision Hを用いて機器の制御、データの取得及び解析を行った。

10

【0155】

光学顕微鏡法

光学顕微鏡検査は、Leica DME偏光顕微鏡及び画像キャプチャ用のInfinity 1デジタルビデオカメラを使用して行った。少量の各試料をスライドガラスに載せ、可能な限り分散させた。試料を適切な倍率で観察し、様々な画像を記録した。画像スケールバーを、0.1mm / 0.002mm DIVの外側網線に対して校正した。

【0156】

ホットステージ顕微鏡法 (HSM)

ホットステージ顕微鏡検査は、Mettler-Toledo MTFP82HTホットステージ及び画像キャプチャ用のデジタルビデオカメラと組み合わせたLeica DME偏光顕微鏡を使用して行った。少量の各試料をスライドガラスに載せ、個々の粒子を可能な限り分離した。試料を、代替の加熱速度が明記されていない限り、典型的には20 /分で周囲温度から加熱しながら、適切な倍率及び部分偏光で観察した。

20

【0157】

動的蒸気収着

収着等温線は、IGAsorp Systems Software V6.50.48によって制御されたHidden Isochema水分収着分析器 (モデルIGAsorp) を使用して得た。機器制御によって試料を一定温度 (25 ) に維持した。湿度は、乾燥窒素流と湿潤窒素流を混合することによって制御し、総流量は250ml /分であった。機器を、3つの校正されたRotronic塩溶液 (10 - 50 - 88 %) を測定することによって相対湿度含有量について検証した。試料の重量変化を、微量天秤 (精度 + / - 0.005mg) によって湿度の関数としてモニターした。規定量の試料を、周囲条件下で風袋計量したメッシュステンレス鋼バスケットに入れた。完全な実験サイクルは、典型的には、一定温度 (25 ) 及び0 ~ 90 % の範囲 (各湿度レベルについて60分) にわたって10% RH間隔で3回の走査 (収着、脱着及び収着) からなつた。この種の実験は、一組の明確な湿度範囲にわたって水分を吸収する (又は吸収しない) 試験試料の能力を実証すべきである。

30

【0158】

カールフィッシャー滴定

Mettler Toledo Volumetric Karl Fischer Titratorを使用して、試料中の含水量を決定した。滴定剤はHYDRANAL composite 5であり、溶媒はHYDRANAL Methanol dryであった。約0.2gの試料質量を充填し、600秒間混合した。

40

【0159】

Mya4反応ステーション

温度制御及び / 又は定義された加熱 / 冷却プロファイルを必要とする平衡化又は結晶化は、磁気攪拌及びオーバーヘッド攪拌能力並びに2 ~ 400mlスケールの混合物で - 30 ~ 180 の温度範囲を有する4ゾーン反応ステーションである、RadleyのMya4反応ステーションで行う。必要な反応条件は、Mya4 Control Padに

50

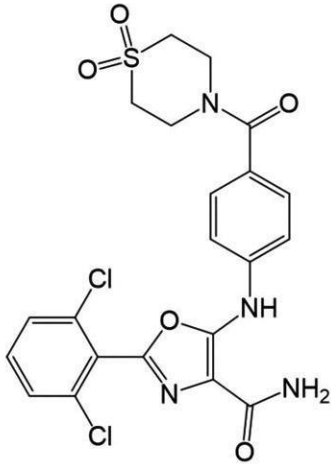
よってプログラムする。温度制御は社内で半年に1回検証する。

【0160】

例1

2 - (2,6-ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (1,1-ジオキソ - 1,4 - チアジナン - 4 - カルボニル) アニリノ] - オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化3】

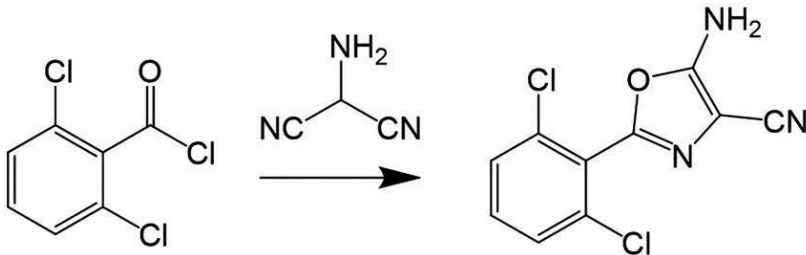


10

1A. 5 - アミノ - 2 - (2,6-ジクロロフェニル) - オキサゾール - 4 - カルボニトリルの調製

20

【化4】



30

2,6-ジクロロベンゾイルクロリド (10 g、47.74 mmol) を、NMP (50 mL) 中のアミノマロノニトリル p-トルエンスルホナート (13.3 g、52.51 mmol) の溶液にゆっくり添加した。反応混合物を 110 で 14 時間加熱した後、水 (100 mL) でクエンチし、得られた固体を濾過によって収集した。粗生成物を酢酸エチル (100 mL) に溶解し、水 (40 mL x 2) で洗浄し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を除去して、表題化合物 (19 g、粗製) を白色固体として得た。

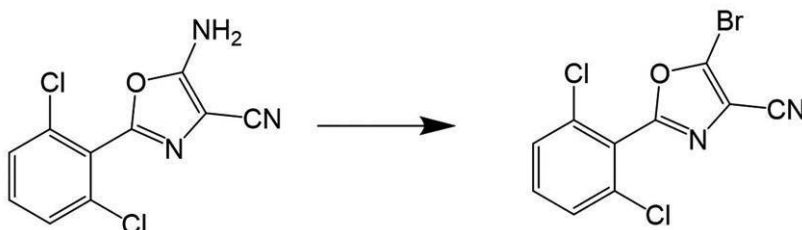
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 6.19 (s, 2H).

【0161】

1B. 5 - ブロモ - 2 - (2,6-ジクロロフェニル) - オキサゾール - 4 - カルボニトリルの調製

40

【化5】



CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (50 mL) 中の 5 - アミノ - 4 - シアノ - 2 - (2,6-ジクロロフェ

50

ニル) - オキサゾール (9.0 g、35.42 mmol) の溶液に、プロモ (トリメチル) シラン (13.56 g、88.55 mmol) を添加した。次いで、tert-BuONO (36.53 g、354.20 mmol) を保護 N<sub>2</sub> 雰囲気下に 0 で非常にゆっくり添加し、混合物を 0 で 2.5 時間撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> を除去し、水 (H<sub>2</sub>O 100 mL) を添加し、得られた混合物を DCM (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィ (SiO<sub>2</sub>、石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~ 10:1) によって精製した。表題化合物 (8 g、収率 71.03%) を白色固体として得た。

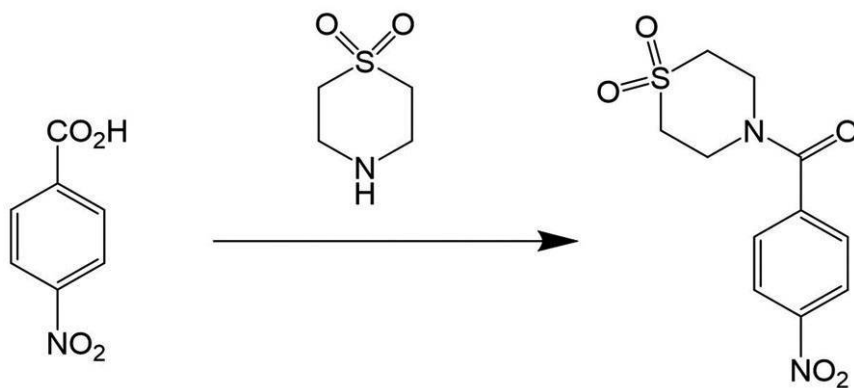
## 【0162】

1B(a).5 - プロモ - 2 - (2,6 - ジクロロフェニル) - オキサゾール - 4 - カルボニトリルの代替調製

N<sub>2</sub> 下に室温でフラスコ中の CuBr<sub>2</sub> (880 g、3.94 mol) に MeCN (7.5 L) を添加し、得られた混合物を 0 ~ 4 に冷却した。tBuONO (90% 活性、475 mL、5.68 mol) を添加し、続いて MeCN (2.5 L) 中の 5 - アミノ - 4 - シアノ - 2 - (2,6 - ジクロロフェニル) - オキサゾール (500 g、1.97 mol) の溶液を 0 ~ 4 で添加した。反応混合物を 5 で 30 分間撹拌し、次いで、1 時間かけて 10 に温め、その後、LC は反応が完了したことを示した。後処理のために反応混合物を二等分 (約 5.5 L) に分割した。第 1 の部分を 1 M HCl (水溶液) (7.5 L) [発熱 20 ~ 27] でクエンチし、EtOAc (2 × 6.0 L) で抽出した。抽出手順を第 2 の部分で繰り返し、有機相を合わせ (約 24 L)、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で還元し、次いで IPA (4.8 L) と共沸させて、711 g の粗物質を得た。粗物質を N<sub>2</sub> 下に室温で 2 時間、IPA (0.63 L) 中でスラリー化し、濾過し、洗浄し (冷 IPA、2 × 0.1 L)、得られた淡黄色固体を減圧下に 40 で 18 時間乾燥させて、LC によって 87% で 390 g (収率 62%) を得た。

## 【0163】

1C.4 - (4 - ニトロベンゾイル) - 1,1 - ジオキソ - 1,4 - チアジナンの調製  
【化 6】

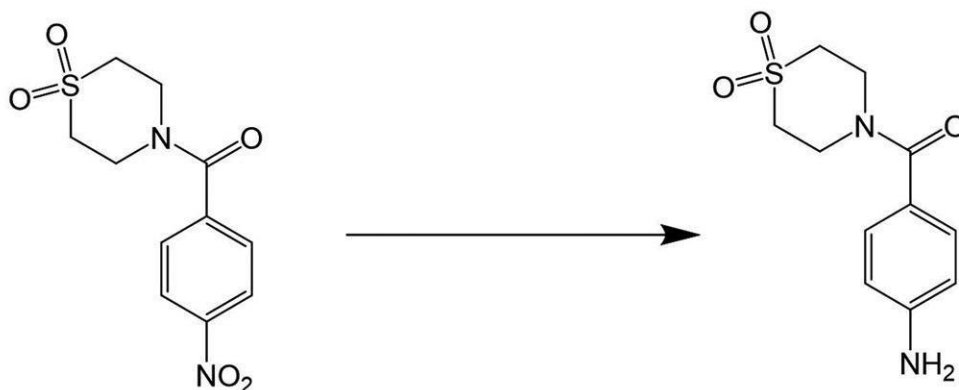


DMF (50 mL) 中の 4 - ニトロ安息香酸 (5 g、29.92 mmol) 及び 1,4 - チアジナン 1,1 - ジオキシドヒドロクロリド (5.1 g、29.92 mmol) の混合物に、HOBT (6.1 g、44.88 mmol)、EDCI (8.6 g、44.88 mmol)、Et<sub>3</sub>N (6.1 g、59.84 mmol) を N<sub>2</sub> 下に 15 で一度に添加した。混合物を 15 で 14 時間撹拌した。反応混合物を飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 mL) で希釈し、EtOAc (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (6.5 g、粗製) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): : 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.33 - 3.75 (m, 4H), 3.22 - 2.75 (m, 4H).

【 0 1 6 4 】

1 D . 4 - ( 4 - アミノベンゾイル ) - 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナンの調製  
【化 7】



10

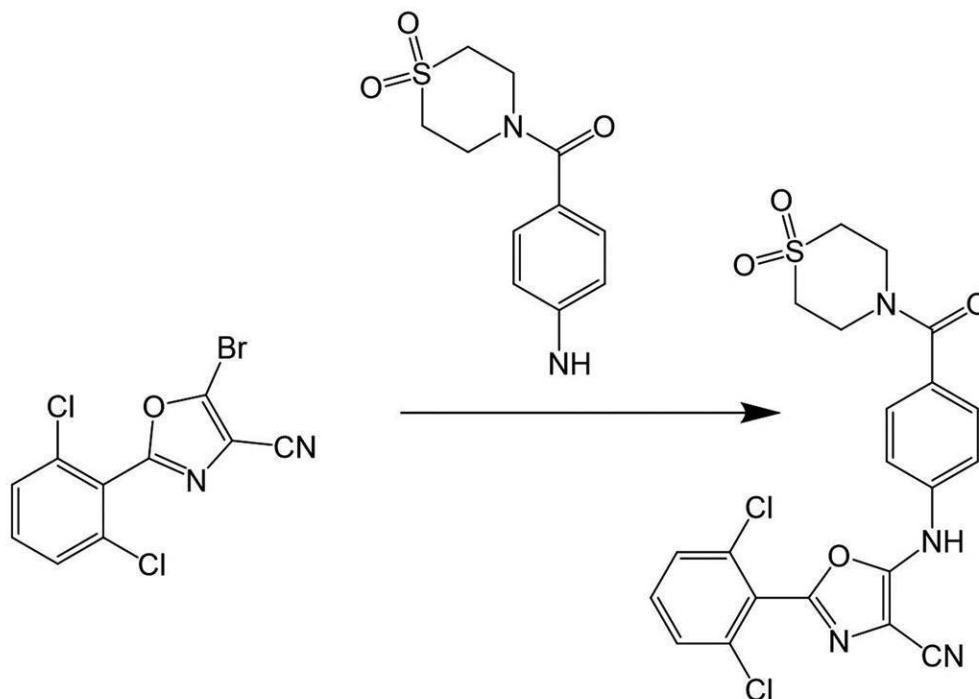
MeOH ( 100 mL ) 中の 4 - ( 4 - ニトロベンゾイル ) - 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナン ( 5 . 5 g , 19 . 35 mmol ) の溶液に、N<sub>2</sub> 下で Pd / C ( 1 . 0 g , 19 . 35 mmol ) を添加した。懸濁液を減圧下で脱気し、H<sub>2</sub> で数回パーズし、次いで、H<sub>2</sub> ( 15 psi ) 下に 15 で 14 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物 ( 4 . 5 g , 収率 91 . 45% ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , ( CDCl<sub>3</sub> ) : 7 . 36 - 7 . 26 ( m , 2 H ) , 6 . 80 - 6 . 61 ( m , 2 H ) , 4 . 26 - 4 . 08 ( m , 4 H ) , 4 . 06 - 3 . 88 ( m , 2 H ) , 3 . 21 - 2 . 95 ( m , 4 H )

20

【 0 1 6 5 】

1 E . 2 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナン - 4 - カルボニル ) アニリノ ] オキサゾール - 4 - カルボニトリルの調製  
【化 8】



30

40

1 , 4 - ジオキサン ( 13 mL ) を、密閉した反応管中で 5 - ブロモ - 4 - シアノ - 2 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - オキサゾール ( 500 mg , 1 . 57 mmol ) 、 4 - ( 4 - アミノベンゾイル ) - 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナン ( 399 . 25 mg , 1 . 57 mmol ) 及び Pd ( dba )<sub>2</sub> ( 90 . 28 mg , 157 μmol ) 、 D

50

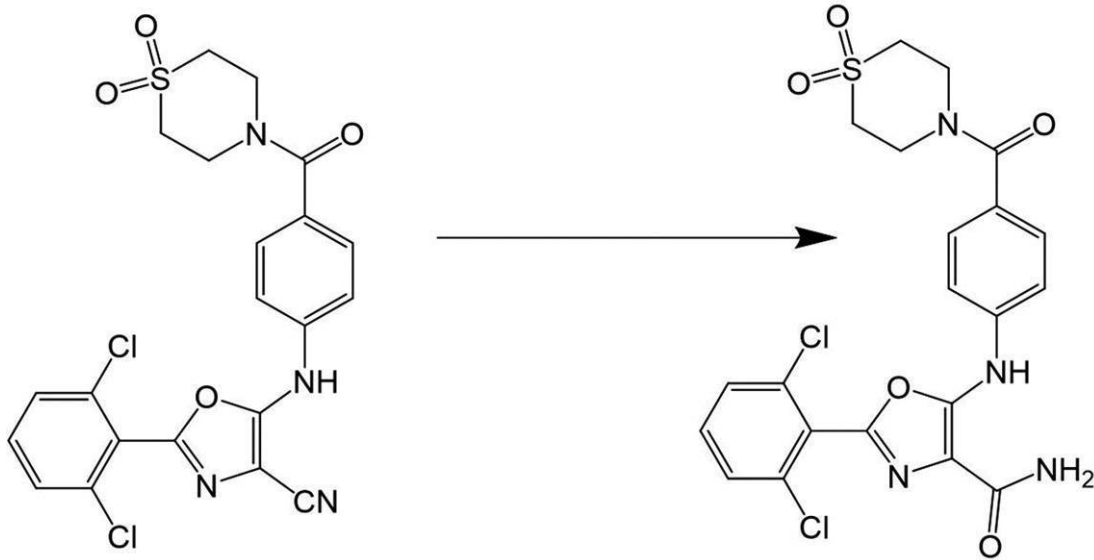
PPF (130.56 mg、235.5 μmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (976.45 mg、7.07 mmol) の混合物に添加し、120 で4時間、マイクロ波加熱に供した。得られた反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、水 (30 mL) を添加した後、DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィ (SiO<sub>2</sub>、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 2/3) によって精製した。表題化合物 (110 mg、収率14.26%) を褐色固体として得た。

【0166】

1F. 2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 4 - チアジナン - 4 - カルボニル) アニリノ] オキサゾール - 4 - カルボキサミドの調製

10

【化9】



20

0 のH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 mL) 中の (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 4 - チアジナン - 4 - カルボニル) アニリノ] オキサゾール - 4 - カルボニトリル (100 mg、203.52 μmol) の混合物を、N<sub>2</sub> 雰囲気下に15 で2時間攪拌した。この時間後のLCMS分析は反応が完了したことを示したので、反応混合物を0 の氷でクエンチし、次いで濾過した。濾液をEtOAc (30 mL : 10 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これを分取HPLC (TFA条件) によって精製した。表題化合物、2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 4 - チアジナン - 4 - カルボニル) - アニリノ] オキサゾール - 4 - カルボキサミド (25 mg、収率24%、純度99.61%) を黄色固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CDCl<sub>3</sub>)) : δ 9.05 (s, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.07 (s, 4H).

40

MS (ESI) : mass calc'd. for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 508.0408.04, m/z found, 509.0 [M+H]<sup>+</sup>.

【0167】

1G. 非晶質 2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 4 - チアジナン - 4 - カルボニル) アニリノ] オキサゾール - 4 - カルボキサミドの調製

2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 4 - チアジナン - 4 - カルボニル) - アニリノ] オキサゾール - 4 - カルボキサミドをHPLC精製し、その後、化合物を含有する溶離液から溶媒を迅速に蒸発させて (例えば回転蒸発によって) 化合物の非晶質形態を得る。

50

## 【 0 1 6 8 】

2 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナン - 4 - カルボニル ) - アニリノ ] オキサゾール - 4 - カルボキサミド ( 1 . 4 3 6 g ) を 2 0 体積の T H F に溶解し、混合物を 2 5 で旋回させて 1 5 分以内に溶液を形成することによって、非晶質化合物のより大規模な調製を行った。溶液を清澄化して ( 0 . 4 5 μ m ナイロンフィルタ ) 透明な黄色の溶液を得、フィルタ表面に暗色の残渣が残った。溶液を、減圧下に 4 0 で 2 分以内に黄色泡状固体に還元し、ロータリーエバポレータで減圧下に 4 5 でさらに 1 時間乾燥させた。

## 【 0 1 6 9 】

固体の一部をサンプリングし ( バッチ 1 ) 、バルク ( バッチ 2 ) を減圧下に 4 5 で約 1 9 時間 1 5 分間乾燥させ、容器から 1 . 1 5 g の黄色の脆い固体を得た。

10

## 【 0 1 7 0 】

X R P D 検査 ( 図 1 ) は、湿ったロット ( バッチ 1 ) 及び乾燥したロット ( バッチ 2 ) の両方が非晶質であることを明らかにした。

## 【 0 1 7 1 】

バッチ 2 の熱検査 ( 図 2 ) は、約 9 2 及び 1 1 1 で D S C サーモグラフにおける小さな吸熱の証拠を明らかにし、それぞれ約 1 6 2 及び 1 8 8 に開始及びピーク最小値を有する有意な発熱をもたらすことを示した。T G A サーモグラフは、約 2 5 ~ 7 0 から 1 . 0 5 2 重量 % の明確な初期質量損失及び約 7 8 ~ 1 6 0 から 4 . 8 5 1 重量 % のより広い質量損失を示し、分解の開始前に約 1 6 0 ~ 2 4 0 から 5 . 7 8 7 重量 % の第 3 の広範な質量損失をもたらすことを示した。

20

## 【 0 1 7 2 】

ホットステージ顕微鏡法 ( H S M ) によるバッチ 2 の検査は、約 8 3 からの粒子移動及び固体収縮を明らかにし、約 1 0 2 までに溶融の開始及び約 1 4 5 までに溶融の完了に至ることを示し、溶融物からの結晶化の証拠はなかった。溶融物中の変色の増加は、約 1 7 5 までに明らかであった。

## 【 0 1 7 3 】

バッチ 1 の <sup>1</sup> H N M R 分光法 ( J e o l ) は、それぞれ 7 . 1 9 及び 0 . 5 0 重量 % の残留 T H F 及び D M S O 含有量を明らかにした。バッチ 2 の <sup>1</sup> H N M R 分光法は、それぞれ 4 . 9 0 及び 0 . 3 6 重量 % のわずかに減少した残留 T H F 及び D M S O 含有量を明らかにした。化学量論的な T H F 溶媒和物は、約 1 2 . 4 重量 % の T H F の存在を必要とする。

30

## 【 0 1 7 4 】

総溶媒含有量 ( 及び潜在的に残留する水 ) は、T G A サーモグラフにおける 2 5 ~ 7 0 及び 7 8 ~ 1 6 0 からの最初の 2 つの質量損失段階に対応し、残りの質量損失は溶融物中の分解に起因すると考えられる。

## 【 0 1 7 5 】

## 例 2

非晶質 2 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナン - 4 - カルボニル ) アニリノ ] オキサゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態への変換

40

非晶質化合物 ( バッチ 2 ) 、 2 4 x 約 4 0 ± 2 m g を 2 4 の結晶化チューブに秤量した。選択した 2 4 の溶媒 5 体積を 2 5 で固体に充填し、観察を行った。有意な数の混合物が溶媒添加時に溶解を示した後、1 0 ~ 1 5 分以内に懸濁液が得られ、これは残留 T H F 含有量の結果であると考えられ、及び / 又は潜在的に形態変化及び結晶化を示すと考えられた。懸濁液が残っている場合、さらなる溶媒 5 体積を充填し ( 合計 1 0 体積 ) 、観察を行った。混合物を 5 0 ( D C M については 3 8 ) に加熱し、直ちに観察を記録した。混合物を温度で約 1 7 時間平衡化させ、観察を記録した。混合物を約 2 時間 1 5 分間かけて 2 5 に冷却し、約 4 時間半平衡化させ、観察を記録した。混合物を温度に加熱し、約 1 6 時間平衡化させ、観察を記録した。混合物を約 2 時間 1 5 分間かけて 2 5 に冷却し

50

、約 1 時間平衡化させ、観察を記録し、固体を単離した。

【 0 1 7 6 】

単離したら、全ての固体を減圧下に空気下で約 1 0 ~ 2 0 分間乾燥させ、次いで、減圧下に 4 5 で 6 8 時間乾燥させた。

【 0 1 7 7 】

溶媒添加及び熱調節中の観察結果を表 1 に要約する。異なる条件から得られた結晶形態を表 2 に要約する。

【表 1 4】

表 1

ID	溶媒	25℃、5体積		25℃、10体積	1回目の50℃*1、T=15分	1回目の50℃*1、T=17時間	冷却後の1回目の25℃	2回目の50℃*1、T=16時間	冷却後の2回目の25℃
		即時	10~15分						
A	シクロヘキサン	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
B	クロロベンゼン	ヘイズ	粘性物質	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
C	2-クロロプロタン	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
D	ベンゾトリフルオリド	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
E	アニソール	溶解	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
F	ニトロメタン	溶解	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
G	CPME	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
H	ヘプタン	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
I	TBME	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
J	MIBK	ヘイズ	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
K	MEK	溶解	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
L	iPrOAc	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
M	EtOAc	溶解	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
N	トルエン	ヘイズ	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
O	THF	溶解	溶液	該当せず	懸濁液*2	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
P	DCM (*138℃)	溶解	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
Q	MeOH	粘性物質	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
R	EtOH	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
S	IPA	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
T	MeCN	溶解	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
U	水	非混和性	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
V	4:1 MeCN/水	溶解	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
W	4:1 THF/水	溶解	溶液	該当せず	溶液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
X	4:1 IPA/水	粘性物質	粘性物質	該当せず	粘性物質	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液

【 0 1 7 8 】

表 1 において：

\* 1 1 0 体積までのさらなる溶媒を充填

S u s p . = 懸濁液

ヘイズ = 大部分は溶解

Y S = 混合物レベルを超える黄色固体析出物

10

20

30

40

50

## 【表 15】

表 2 - 25°Cでの非晶質化合物の平衡化後の形態運命

ID	溶媒	25°Cでの非晶質からの形態運命
A	シクロヘキサン	低結晶形態B
B	クロロベンゼン	低結晶形態B
C	2-クロロブタン	低結晶形態B
D	ベンゾトリフルオリド	低結晶形態B
E	アニソール	形態E
F	ニトロメタン	形態C
G	CPME	低結晶形態B
H	ヘプタン	低結晶形態B
I	TBME	低結晶形態B
J	MIBK	低結晶形態B
K	MEK	低結晶形態B
L	iPrOAc	低結晶形態B
M	EtOAc	形態D
N	トルエン	形態B
O	THF	低結晶形態B
P	DCM (*38°C)	形態C
Q	MeOH	低結晶形態B
R	EtOH	形態C
S	IPA	低結晶形態B
T	MeCN	形態C
U	水	形態A
V	4:1 MeCN/水	形態A
W	4:1 THF/水	形態A
X	4:1 IPA/水	形態A+Bの証拠

## 【0179】

評価した24の溶媒/溶媒混合物のうち、非晶質化合物は、15の溶媒5体積を添加すると完全/有意な溶解を示した。しかし、10~15分以内に、これらの混合物のうち12が懸濁液を生じた。50での長時間の平衡化後、全ての混合物から懸濁液を得た。

## 【0180】

乾燥固体の主たるXRPDパターンは形態Bであった(14ヒット)。

## 【0181】

形態Aは、水性溶媒混合物のみから単離された。

## 【0182】

形態Cは、ニトロメタン、DCM、EtOH及びMeCNから単離された。

## 【0183】

アニソールにおける平衡化により、恣意的に形態Eと同定した新たな形態が得られた。

## 【0184】

形態Eの<sup>1</sup>H NMR分光法(Jeol)は、残留アニソール、THF及びDMSO含有量がそれぞれ1.14、0.86及び0.52重量%であることを示した(1:1溶媒和物には17.5重量%アニソールが必要であった)。

## 【0185】

形態Eの熱検査は、187及び226でピークに達する2つの吸熱を明らかにし、それぞれ形態A及び形態Bの主吸熱とあまり異ならなかった。

## 【0186】

形態Eを、最初の吸熱を超える200に加熱し、次いで冷却することによる熱操作は

10

20

30

40

50

、再加熱時の最初の吸熱の除去を示した。熱的に操作した物質のXRPD検査には十分な固体が残っていなかった。

【0187】

形態EのHSMは、179 からの収縮と192 までに溶融物をもたらす、170 での粒子励起を明らかにした。結晶が224 ~ 230 で溶融するまで、192 から溶融物において段階的な結晶化が観察された。

【0188】

EtOAc中の非晶質化合物の平衡化により、形態Dと命名した新たな形態が得られた。

【0189】

形態Dの<sup>1</sup>H NMR分光法は、それぞれ4.30及び0.15重量%の残留EtOAc及びDMSO含有量を示した(1:1溶媒和物には14.7重量%のEtOAcが必要)。検出可能なTHFは観察されなかった。

10

【0190】

形態Dの熱検査(図12参照)は、それぞれ171 及び179 でピークに達する広範な吸熱-発熱(吸熱は形態Cに類似していた)の後に、209 及び229 でピークに達する2つのより鋭い吸熱(後者は形態Bに類似する)を有する、複雑なDSCサーモグラフを明らかにした。

【0191】

固体を、吸熱-発熱を超える180 に加熱し、次いで冷却することによる熱操作は、再加熱時の吸熱-発熱事象の除去を示した。固体を、2回目の吸熱を超える215 に加熱し、次いで冷却した後再加熱すると、約145 でわずかな吸熱を示したが、形態Bの吸熱まで他の事象はなかった。熱的に操作した物質のXRPD検査には十分な固体が残っていなかった。

20

【0192】

形態DのHSMは、168 からの収縮と182 までに溶融物をもたらす、162 での粒子励起を明らかにした。固体は、形態Eと同様に、結晶が226 ~ 231 で溶融するまで溶融物内に残存し、潜在的に結晶化していた。

【0193】

例3

2-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[4-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-カルボニル)アニリノ]オキサゾール-4-カルボニトリルを2-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[4-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-カルボニル)アニリノ]オキサゾール-4-カルボキサミドに変換するための代替加水分解条件  
例1の工程1Fでは、硫酸を用いてニトリルのカルボキサミドへの部分加水分解を行う。代替方法では、部分加水分解工程を、トリフルオロ酢酸(TFA)と硫酸の混合物を使用して実施することができる。

30

【0194】

したがって、TFA(1166 mL)を2-(2,6-ジクロロフェニル)-5-[4-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-カルボニル)アニリノ]オキサゾール-4-カルボニトリル(350 g、7.12 mmol)に添加し、混合物を室温で30分間攪拌し、次いで0~10 に冷却した。濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(584 mL)を混合物に30分間かけて添加し[発熱過程]、その間、温度を0~20 の範囲に維持した。H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の添加が完了した後、反応混合物を15~25 に温め、室温で5時間攪拌し、その後、液体クロマトグラフィは3%の残存出発物質を示した。温度を25 未満に維持しながら、濃NH<sub>3</sub>(3.0 L)と氷(4.0 Kg)との混合物に30分間かけて添加することによって反応をクエンチした[発熱性][添加後にpH>10であることが示された]。得られたスラリーを15分間攪拌し、次いで濾過し、洗浄し(H<sub>2</sub>O、1.0 L)、吸引乾燥させた。湿った濾過ケーキを水(3.5 L)中で3時間再スラリー化し、再濾過し、洗浄し(H<sub>2</sub>O、1.8 L)、減圧下に50 で一晩乾燥させて、(2,6-ジクロロフェニル)-5-[4-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-カルボニル)アニリ

40

50

ノ] - オキサゾール - 4 - カルボキサミド ( 4 0 2 g ) を純度 9 3 . 2 % で得、残留出発物質は 0 . 9 7 % のレベルであった ( LC による ) 。部分的に精製した物質を、室温で 1 時間、MeCN ( 1 . 5 L ) 中でスラリー化し、濾過し、洗浄し ( MeCN 0 . 5 L ) 、減圧下に 5 0 で一晩乾燥させて、1 9 5 g の生成物を得た。生成物を、室温で DMSO ( 5 0 0 m L ) に溶解し、研磨濾過し、洗浄し ( DMSO、8 0 m L ) 、次いで、温度を 2 5 未満に維持しながら 2 時間かけて H<sub>2</sub>O ( 3 . 8 L ) に添加することによってさらに精製した。得られたスラリーを 3 0 分間攪拌し、次いで濾過し、洗浄し ( H<sub>2</sub>O、2 × 9 0 0 m L ) 、減圧下に 5 0 で乾燥させて、1 7 0 . 8 g ( 収率 4 4 % ) の ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナン - 4 - カルボニル ) アニリノ ] オキサゾール - 4 - カルボキサミドを、<sup>1</sup>H NMR アッセイにより 9 5 % の活性及び LC により 9 7 . 1 % の純度、KF により 2 . 3 % H<sub>2</sub>O で得た。さらに、MeCN 液 ( LC により 8 0 . 9 % ) をカラムクロマトグラフィを用いて再処理して、LC により 9 3 . 9 % 及び <sup>1</sup>H NMR アッセイにより 7 9 % 活性で 6 1 . 1 g の生成物を得た。

10

## 【 0 1 9 5 】

2 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナン - 4 - カルボニル ) アニリノ ] オキサゾール - 4 - カルボキサミドを調製するこの方法で使用する水性後処理により、結晶形態 A の化合物が得られる。

## 【 0 1 9 6 】

結晶形態 A、B、C 及び D の特性データ

20

形態 A

結晶形態 A の XRPD パターンを図 3 に示す。

## 【 0 1 9 7 】

形態 A の XRPD パターンのデータセットを以下の表 3 に示す。

30

40

50

【表 16】

表3  
結晶形態Aの回折リスト

位置 [ $^{\circ} 2\theta$ ]	高さ [cts]	FWHM [ $^{\circ} 2\theta$ ]	d-間隔 [ $\text{\AA}$ ]	相対強度 [%]
5.7688	68.62	0.8187	15.32049	3.88
6.8092	183.13	0.0768	12.98161	10.35
7.9153	104.54	0.1791	11.16996	5.91
10.6555	764.11	0.1023	8.30278	43.20
11.8866	174.60	0.1023	7.44547	9.87
12.3287	1580.11	0.1279	7.17948	89.33
13.7120	908.80	0.1791	6.45812	51.38
15.8998	455.66	0.1279	5.57408	25.76
16.3772	430.47	0.1023	5.41267	24.34
16.6586	1416.08	0.1279	5.32185	80.06
17.5788	439.57	0.1535	5.04531	24.85
17.9168	448.44	0.1535	4.95088	25.35
19.1711	84.18	0.1535	4.62969	4.76
19.6584	164.13	0.1791	4.51602	9.28
20.6540	1018.69	0.1535	4.30053	57.59
20.8459	798.79	0.0768	4.26137	45.16
21.1486	649.42	0.1279	4.20105	36.72
21.4463	708.71	0.1279	4.14340	40.07
21.8734	858.65	0.1791	4.06346	48.54
23.0784	1768.78	0.1791	3.85394	100.00
23.5779	740.25	0.1279	3.77341	41.85
24.1669	323.97	0.1791	3.68277	18.32
24.7073	512.14	0.1791	3.60344	28.95
25.9969	523.29	0.1791	3.42754	29.58
27.6769	413.00	0.1791	3.22318	23.35
28.4649	305.91	0.1535	3.13573	17.29
29.4695	152.94	0.1535	3.03107	8.65
30.1433	127.27	0.1791	2.96483	7.20
31.3029	117.38	0.2558	2.85760	6.64
32.5765	88.11	0.2558	2.74873	4.98
33.1996	261.01	0.1279	2.69856	14.76
34.5246	128.01	0.2558	2.59796	7.24

10

20

30

## 【0198】

熱試験(図4)は、DSCサーモグラフにおいて、それぞれ181.72及び193.65に開始及び最大となる明確な吸熱を明らかにした。主吸熱の前に、約100でピークに達する広範な吸熱があった。この広範な吸熱は、TGAサーモグラフにおける30から150までの2.582重量%の質量損失に対応し、したがって、水分損失である可能性が最も高かった。0.148重量%のわずかな重量減少は、主吸熱と一致した。分解の開始は約258から観察された。

## 【0199】

広範な吸熱及び質量損失を超える150で1分間保持することによる熱操作は、図4に示す広範な吸熱の証拠がほとんどなく、入力と同様のDSCサーモグラフを明らかにした。熱操作は、物質をアニーリングしたと考えられた。熱操作は、固体のXPRD回折パターンに明確な影響を及ぼさなかった。

40

## 【0200】

結晶形態AのDVS検査(図5)は、50%RHから0%RHへの最初の脱着時に約2.75重量%の重量減少及び0%RHから90%RHへの収着時に約3.25重量%の総重量増加を明らかにした。反復脱着及び収着は第1の工程と同様であり、ヒステリシスの証拠はほとんどなかった。重量変化は、20%RHから90%RHの間では比較的安定していたが、0%RHから20%RHの間で有意に増加した。

## 【0201】

50

形態 B

結晶形態 B の X R P D パターンを図 6 に示す。

【 0 2 0 2 】

形態 B の X R P D パターンのデータセットを以下の表 4 に示す。

【表 1 7】

表 4

結晶形態 B の回折リスト

位置 [° 2θ]	高さ [c t s]	F W H M [° 2θ]	d - 間隔 [Å]	相対強度 [%]
5. 5536	51. 16	0. 4093	15. 91347	1. 16
7. 0873	1325. 52	0. 1023	12. 47286	29. 97
10. 4640	43. 68	0. 3070	8. 45431	0. 99
11. 2039	822. 74	0. 1023	7. 89756	18. 60
11. 7715	761. 48	0. 0512	7. 51803	17. 21
11. 9570	2374. 37	0. 1023	7. 40181	53. 68
12. 5675	866. 40	0. 0768	7. 04357	19. 59
13. 6281	81. 45	0. 2558	6. 49769	1. 84
14. 2410	1135. 66	0. 1023	6. 21941	25. 67
14. 4789	1048. 35	0. 1023	6. 11774	23. 70
14. 8804	94. 58	0. 0768	5. 95358	2. 14
16. 1468	782. 83	0. 0768	5. 48940	17. 70
16. 7188	4080. 27	0. 1535	5. 30285	92. 24
17. 3746	353. 00	0. 0768	5. 10415	7. 98
17. 9708	250. 49	0. 1279	4. 93611	5. 66
18. 6086	949. 61	0. 1279	4. 76835	21. 47
19. 5972	161. 12	0. 1023	4. 52999	3. 64
19. 9280	1231. 16	0. 1279	4. 45552	27. 83
20. 1989	148. 01	0. 0768	4. 39638	3. 35
20. 5954	146. 21	0. 1535	4. 31262	3. 31
21. 1125	186. 10	0. 0768	4. 20816	4. 21
21. 4420	200. 12	0. 1279	4. 14422	4. 52
22. 0703	750. 73	0. 1279	4. 02765	16. 97
22. 5561	3876. 39	0. 1279	3. 94200	87. 63
23. 1885	4423. 53	0. 1279	3. 83589	100. 00
23. 4376	1897. 41	0. 1023	3. 79569	42. 89
23. 8914	771. 49	0. 0512	3. 72461	17. 44
24. 0891	1116. 32	0. 1023	3. 69449	25. 24
24. 6251	94. 22	0. 2047	3. 61527	2. 13
25. 2600	1882. 59	0. 1535	3. 52583	42. 56
26. 0016	388. 63	0. 1535	3. 42692	8. 79
26. 6169	2851. 42	0. 1279	3. 34909	64. 46
27. 0229	1125. 13	0. 1535	3. 29968	25. 44
27. 8202	1212. 70	0. 1279	3. 20691	27. 41
28. 6270	210. 92	0. 0768	3. 11833	4. 77
28. 9129	1077. 05	0. 1791	3. 08814	24. 35
29. 9652	206. 97	0. 1535	2. 98206	4. 68
30. 8688	89. 74	0. 1279	2. 89679	2. 03
31. 2086	146. 41	0. 1279	2. 86602	3. 31
31. 8422	627. 56	0. 1279	2. 81043	14. 19
32. 4630	121. 11	0. 2047	2. 75809	2. 74
32. 9792	523. 67	0. 1535	2. 71609	11. 84
33. 8821	381. 43	0. 1279	2. 64575	8. 62
34. 4717	110. 96	0. 2047	2. 60183	2. 51

【 0 2 0 3 】

図 7 は、異なる方法によって調製した形態 B の 3 つの試料の D S C プロファイルを示す。

【 0 2 0 4 】

ニトロメタン中での形態 A の平衡化によって調製した結晶形態 B の試料の D S C プロファイルを図 7 の線 B - 1 によって表す。この形態は、主に形態 B であるが、X R P D (デ

10

20

30

40

50

ィフラクトグラムは示していない)によっていくらかの形態 A を含むことが示された。この結晶形態の D S C 検査は、それぞれ 2 2 8 及び 2 3 2 で開始及び最大となる単一の吸熱を示す。

【 0 2 0 5 】

M E K 中での平衡化によって調製した結晶形態 B のサンプルの D S C プロファイルを図 7 の線 B - 2 によって表す。D S C サーモグラフは、それぞれ 2 3 0 及び 2 3 3 で開始及び最大となる吸熱を示し、先行する肩部は 2 2 9 である。肩部を除いて、プロファイルは B - 1 と同様である。

【 0 2 0 6 】

形態 B の第 3 の試料の D S C プロファイルは線 B - 3 によって示されており、B - 1 と同様の温度で開始及び最大となるが、2 3 6 に二峰性ピークを有する吸熱を特徴とする。

10

【 0 2 0 7 】

形態 B の D V S 検査 ( 図 8 参照 ) は、5 0 % R H から 0 % R H への最初の脱着時に約 0 . 3 8 重量%の重量減少及び 0 % R H から 9 0 % R H への収着時に約 0 . 5 7 重量%の総重量増加を示した。反復脱着及び収着は第 1 の工程と同様であり、ヒステリシスは約 0 . 1 1 重量%で、1 0 % R H から 6 0 % R H の間で最も明らかであった。重量変化は、0 % R H ~ 9 0 % R H の間で比較的安定していた。0 % R H 及び 9 0 % R H での D V S 後に単離された固体の X R P D 検査 ( ディフラクトグラムは示していない ) は、入力バージョンからの形態変化の明確な証拠を示さなかった。

【 0 2 0 8 】

形態 C

結晶形態 C の X R P D パターンを図 9 に示す。

20

【 0 2 0 9 】

形態 C の X R P D パターンのデータセットを以下の表 5 に示す。

30

40

50

【表 18】

表 5

位置 [ $^{\circ} 2\theta$ ]	高さ [cts]	FWHM [ $^{\circ} 2\theta$ ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
4. 2224	394. 34	0. 0768	20. 92706	10. 84
5. 5915	165. 56	0. 3070	15. 80584	4. 55
8. 5015	1191. 88	0. 1023	10. 40094	32. 75
11. 5069	503. 74	0. 1279	7. 69028	13. 84
12. 7898	3639. 38	0. 1535	6. 92167	100. 00
13. 0197	1142. 87	0. 0768	6. 79993	31. 40
14. 4454	46. 19	0. 3070	6. 13187	1. 27
16. 4998	1027. 50	0. 1279	5. 37272	28. 23
17. 0824	215. 07	0. 2047	5. 19077	5. 91
17. 8408	1579. 57	0. 1535	4. 97180	43. 40
18. 0631	238. 70	0. 0768	4. 91110	6. 56
18. 8181	546. 23	0. 1535	4. 71573	15. 01
20. 1113	1078. 39	0. 1279	4. 41533	29. 63
20. 4314	313. 82	0. 1023	4. 34687	8. 62
20. 7041	233. 04	0. 1535	4. 29023	6. 40
21. 3136	206. 18	0. 1535	4. 16889	5. 67
21. 5831	176. 93	0. 0768	4. 11744	4. 86
22. 4078	648. 46	0. 1279	3. 96774	17. 82
22. 8623	1508. 30	0. 1279	3. 88989	41. 44
23. 1421	622. 67	0. 1023	3. 84348	17. 11
23. 6446	497. 31	0. 1023	3. 76293	13. 66
24. 3253	1242. 33	0. 1279	3. 65914	34. 14
24. 6942	611. 51	0. 0768	3. 60531	16. 80
24. 9864	541. 61	0. 1023	3. 56381	14. 88
25. 3479	531. 15	0. 1023	3. 51380	14. 59
25. 7650	491. 05	0. 2047	3. 45785	13. 49
26. 1378	943. 67	0. 1535	3. 40938	25. 93
27. 1360	338. 98	0. 1279	3. 28619	9. 31
27. 2833	314. 48	0. 0768	3. 26878	8. 64
27. 7947	81. 32	0. 2047	3. 20979	2. 23
28. 8544	220. 37	0. 3582	3. 09427	6. 06
29. 7177	63. 98	0. 2047	3. 00632	1. 76
30. 2648	230. 51	0. 1791	2. 95321	6. 33
31. 1192	108. 33	0. 1535	2. 87405	2. 98
32. 3467	66. 62	0. 1535	2. 76773	1. 83
33. 4199	123. 26	0. 2558	2. 68127	3. 39
34. 4181	156. 93	0. 1791	2. 60576	4. 31

10

20

30

## 【0210】

図10は、それぞれ線A、B及びCによって表される形態A、B及びCのDSCプロファイルの比較を示す。

## 【0211】

このDSC試験で使用した形態Cは、形態Aを出発物質として使用して25のTHF中での平衡化によって調製した。

40

## 【0212】

形態Cのプロファイルは、140から180までの広範な吸熱を特徴とし、173でのピーク最大値の後、224で開始し、232で最大となる形態Bと類似の吸熱を有する。

## 【0213】

形態CのHSMは、187までに部分的熔融をもたらす、約147からの粒子励起を明らかにした。わずかな結晶化が、熔融物中で約210まで観察された。収縮は約220から観察され、237までに熔融が完了した。

## 【0214】

50

形態Cの試料を、TGA上に180 で保持することによって熱的に操作した。これは、25～68 及び86～185 で0.42及び2.08重量%の質量損失を明らかにした。操作した物質のDSC評価は、形態Bに特徴的なサーモグラフを明らかにした。XRPD検査(ディフラクトグラムは示していない)は、形態Cから形態Bへの形態変換を明らかにした。

【0215】

形態D

結晶形態DのXRPDパターンを図11に示す。

【0216】

形態DのXRPDパターンのデータセットを以下の表6に示す。

10

【表19】

表6

位置 [ $^{\circ} 2\theta$ ]	高さ [cts]	FWHM [ $^{\circ} 2\theta$ ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
5.6206	64.42	0.6140	15.72399	2.10
6.9197	343.25	0.0768	12.77463	11.20
7.8376	303.12	0.1279	11.28042	9.89
10.4454	174.63	0.3070	8.46928	5.70
11.7494	175.66	0.6140	7.53214	5.73
12.9620	416.52	0.1023	6.83009	13.59
13.9079	3064.71	0.1023	6.36760	100.00
16.0891	670.11	0.2303	5.50894	21.87
16.6344	1104.35	0.1535	5.32955	36.03
17.9803	555.02	0.2303	4.93353	18.11
19.8856	413.47	0.1279	4.46494	13.49
21.1635	1689.30	0.1535	4.19813	55.12
21.3741	1708.82	0.1535	4.15724	55.76
22.4874	486.56	0.4093	3.95388	15.88
23.4275	1525.54	0.1535	3.79730	49.78
24.0956	598.82	0.3070	3.69351	19.54
25.1684	323.67	0.1535	3.53846	10.56
26.3897	310.41	0.2558	3.37740	10.13
27.6672	329.24	0.2558	3.22429	10.74
28.8165	131.44	0.1535	3.09825	4.29
29.7643	157.37	0.2558	3.00172	5.13
30.7387	148.30	0.3070	2.90875	4.84
31.9093	239.42	0.2558	2.80467	7.81
33.8982	184.26	0.3070	2.64453	6.01

20

30

【0217】

図12は、形態DのDSCサーモグラフを示す。形態Dは、25 の酢酸エチル中での非晶質化合物の平衡化によって調製した。

【0218】

形態Dの $^1\text{H}$  NMR分光法(JEOL-スペクトルは示していない)は、それぞれ4.30及び0.15重量%の残留EtOAc及びDMSO含有量を示した(1:1溶媒和物には14.7重量%のEtOAcが必要)。

40

【0219】

熱検査(図12)は、それぞれ171 及び179 でピークに達する広範な吸熱-発熱(吸熱は形態Cに類似していた)の後に、209 及び229 でピークに達する2つのより鋭い吸熱(後者は形態Bに類似する)を有する、複雑なDSCサーモグラフを明らかにした。

【0220】

固体を、吸熱-発熱を超える180 に加熱し、次いで冷却することによる熱操作は(DSCトレースは示していない)、再加熱時の吸熱-発熱事象の除去を示した。固体を、2回目の吸熱を超える215 に加熱し、次いで冷却した後再加熱すると、約145 で

50

わずかな吸熱を示したが、形態 B の吸熱まで他の事象は起こらなかった。熱的に操作した物質の X R P D 検査には十分な固体が残っていなかった。

【 0 2 2 1 】

H S M は、1 6 8 からの収縮と 1 8 2 までに溶融物をもたらす、1 6 2 での粒子励起を明らかにした。固体は、結晶が 2 2 6 ~ 2 3 1 で溶融するまで溶融物内に残存し、潜在的に結晶化していた。

【 0 2 2 2 】

例 4

2 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナン - 4 - カルボニル ) アニリノ ] オキサゾール - 4 - カルボキサミドの形態 A の他の結晶形態への変換

10

様々な溶媒中での形態 A の平衡化は、同じ範囲の溶媒中での非晶質化合物の平衡化とは非常に異なるアウトカムをもたらす。

【 0 2 2 3 】

結晶形態 A の試料、2 4 × 約 5 0 ± 2 m g を 2 4 の結晶化チューブに秤量した。選択した 2 4 の溶媒 0 . 2 5 m l 、5 体積を 2 5 で固体に充填し、観察を行った。懸濁液が残っている場合、さらなる溶媒 0 . 2 5 m l 、5 体積を合計 1 m l ( 2 0 体積 ) まで充填して、各溶媒充填の間に約 3 0 分間平衡化させた。混合物を 5 0 ( D C M については 3 8 ) に加熱し、直ちに観察を記録した。混合物を温度で約 2 1 時間平衡化させ、観察を記録した。混合物を約 2 時間半かけて 2 5 に冷却し、約 4 時間平衡化させ、観察を記録した。混合物を温度に加熱し、約 1 6 時間半平衡化させた。観察を記録し、懸濁液が保持されている場合、試料を採取した。混合物を約 1 時間半かけて 2 5 に冷却し、約 1 時間平衡化させ、観察を記録し、固体を単離した。

20

【 0 2 2 4 】

単離したら、全ての固体を減圧下に空気下で約 1 0 ~ 2 0 分間乾燥させ、次いで、減圧下に 4 5 で約 1 7 時間乾燥させた。2 5 で単離したら、H P L C によって決定される化合物溶解度のために濾液を保持した。

【 0 2 2 5 】

溶媒添加及び熱調節中の観察結果を表 7 に要約する。固体の温度及び 2 5 での X R P D による形態運命、溶解度及び全体的 C P ( 2 5 での ) を表 8 に要約する。

30

【 0 2 2 6 】

評価した 2 4 の溶媒 / 溶媒混合物のうち、2 1 の溶媒の添加時に化合物は懸濁液のままであった。完全 / 部分的溶解が起こった 3 つの溶媒のうち、C P M E 及び T H F は、5 0 での長時間の平衡化後に懸濁液を生じ、T H F / 水、4 : 1 のみが溶液として残り、1 5 体積から固体を回復することができなかった。

【 0 2 2 7 】

中程度の化合物溶解度 ( 1 ~ 1 0 m g / m l ) が溶媒の半数で観察され、シクロヘキサン、2 - クロロブタン、ヘプタン、T B M E 及び水では低い化合物溶解度 ( < 1 m g / m l ) が観察された。有意な化合物溶解度 ( > 1 0 m g / m l ) が、アニソール、ニトロメタン、T H F 、D C M 及び T H F / 水、4 : 1 において観察された。

40

【 0 2 2 8 】

乾燥した固体の主たる X R P D パターンは、入力バージョンである形態 A であった。

【 0 2 2 9 】

M E K 中での平衡化により形態 B を得た。

【 0 2 3 0 】

ニトロメタンは主に形態 B を回復し、形態 A の証拠は非常にわずかであった。E t O A c 及び M e C N 中での平衡化は、形態 A / B の混合バージョンを回復した。

【 0 2 3 1 】

T H F 及び D C M 中での平衡化によって生成された結晶形態は、温度に依存することが認められた。5 0 での平衡溶媒としての T H F の使用により、形態 B が得られたが、2

50

5 に冷却すると、形態Cが得られた。逆に、38 でのDCMにより、形態Cが得られたが、25 に冷却すると、形態Bが得られた。

【表20】

表7  
形態Aの平衡化中に使用した溶媒及び全体を通しての観察結果

ID	溶媒	25℃、5体積	25℃、10体積	25℃、15体積	25℃、20体積	1回目の50℃*、T=15分	1回目の50℃*、T=17時間	冷却後の1回目の25℃	2回目の50℃*、T=16時間半	冷却後の2回目の25℃
A	シクロヘキサン	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
B	クロロベンゼン	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS
C	2-クロロプロタン	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
D	ベンゾトリフルオリド	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
E	アニソール	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
F	ニトロメタン	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
G	CPME	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	溶解	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
H	ヘプタン	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
I	TBME	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS
J	MIBK	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
K	MEK	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
L	iPrOAc	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
M	EtOAc	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
N	トルエン	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
O	THF	懸濁液	懸濁液	懸濁液	溶解	溶液	ヘイズ+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
P	DCM (*38℃)	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
Q	MeOH	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS
R	EtOH	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
S	IPA	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
T	MeCN	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS
U	水	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
V	4:1 MeCN/水	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液
W	4:1 THF/水	懸濁液	ヘイズ	溶解	該当せず	溶液	溶液	溶液	溶液	溶液
X	4:1 IPA/水	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS	懸濁液+YS

S u s p . = 懸濁液 ヘイズ=大部分は溶解した混合物 Y S = 混合物レベルを超える観察された黄色固体析出物

10

20

30

40

## 【表 2 1】

表 7

熱調節を伴う様々な溶媒中での形態 A の平衡化後の形態 A の形態運命、溶解度及び C P の要約

I D	溶媒	以下の温度での X R P D による形態運命：		25℃での溶解度 (mg/ml)	25℃での H P L C による C P (%)
		25℃	50℃*		
A	シクロヘキサン	形態 A	形態 A	0.01	97.25
B	クロロベンゼン	形態 A	形態 A	1.87	97.63
C	2-クロロブタン	形態 A	形態 A	0.29	97.26
D	ベンゾトリフルオリド	形態 A	形態 A	0.16	96.81
E	アニソール	形態 A	形態 A	10.61	98.28
F	ニトロメタン	形態 B + A の証拠	形態 B + A の証拠	20.52	98.42
G	C P M E	形態 A	形態 A	1.87	97.81
H	ヘプタン	形態 A	形態 A	0*	97.06
I	T B M E	形態 A	形態 A	0.70	97.52
J	M I B K	形態 A	形態 A	7.40	98.50
K	M E K	形態 B	形態 B	6.08	98.09
L	i P r O a c	形態 A	形態 A	6.96	98.57
M	E t O a c	形態 A / B 混合物	形態 A / B 混合物	6.64	97.90
N	トルエン	形態 A	形態 A	1.12	96.34
O	T H F	形態 C	形態 B	33.30	98.54
P	D C M (*38℃)	形態 B	形態 C	22.83	98.26
Q	M e O H	形態 A	形態 A	2.52	98.26
R	E t O H	形態 A	形態 A	5.20	98.27
S	I P A	形態 A	形態 A	2.45	97.98
T	M e C N	形態 A / B 混合物	形態 A / B 混合物	9.16	97.55
U	水	形態 A	形態 A	0.06	97.11
V	4 : 1 M e C N / 水	形態 A	形態 A	19.78	99.24
W	4 : 1 T H F / 水	単離された固体なし		> 67	N / A
X	4 : 1 I P A / 水	形態 A	形態 A	7.65	98.90

\*濾液 (100倍希釈) のクロマトグラムにおいてピークは検出されなかった。

## 【0 2 3 2】

## 例 5

溶解 / 貧溶媒法による 2 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナン - 4 - カルボニル ) アニリノ ] オキサゾール - 4 - カルボキサミドの形態 A の他の結晶形態への変換

熱調節を伴う一連の溶媒中での形態 A の平衡化は、一連の適切な溶媒及び貧溶媒を示した。その結果として、形態 A を高温で一連の 4 つの溶媒に溶解し、清澄化し、高温で貧溶媒を添加して、貧溶媒駆動の結晶化に対する化合物の傾向を評価した。

## 【0 2 3 3】

2 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナン - 4 - カルボニル ) アニリノ ] オキサゾール - 4 - カルボキサミドの形態 A、4 × 150 ~ 152 mg を 4 つの結晶化チューブに秤量した。次いで、4 つの異なる溶媒 ( 表 8 参照 ) を固体に添加し、得られた混合物を 60 に加熱した。懸濁液が持続する場合、さらなる溶媒を添加して溶解を達成した。4 つの混合物が溶解したら、溶液を清澄化し、約 30 mg の化合物を含むアリコートに 4 つの結晶化チューブに充填した。

## 【0 2 3 4】

4 つのアリコートの各々に、貧溶媒 ( 表 8 参照 )、約 5 体積を 60 で添加し、直ちに観察を行った。平衡化後 1 時間観察した後、さらなる貧溶媒、5 体積を全ての混合物に添加した。懸濁液又は非混和性混合物が形成されていた場合、さらなる貧溶媒は添加しなかった。全ての溶液及びヘイズに、総充填量 20 体積までのさらなる貧溶媒を添加した。

## 【0 2 3 5】

混合物を 60 でさらに 1 時間平衡化させた後、約 3 時間かけて 25 に冷却し、約 1 4 時間半平衡化させた。ほとんどの混合物が懸濁液を生じたことが観察された。単離したら、全ての固体を減圧下に空気下で約 1 時間乾燥させ、次いで減圧下に 45 で 70 時間、オープンで乾燥させた。

10

20

30

40

50

## 【0236】

貧溶媒添加及びその後の冷却操作中に行った観察結果を表8に要約する。

【表22】

表8  
使用した溶媒及びアウトカムに関する観察結果

ID	溶媒	貧溶媒	60℃、5体積の貧溶媒		60℃、10体積の貧溶媒	60℃、15体積の貧溶媒	60℃、20体積の貧溶媒	25℃、20体積、19時間
			即時	1時間				
A1	THF/水、4 : 1 10体積	シクロヘキサン	粘性物質	懸濁液	懸濁液	該当せず	該当せず	懸濁液
A2		ヘプタン	粘性物質	懸濁液	懸濁液	該当せず	該当せず	粘性懸濁液
A3		ベンゾトリフルオリド	懸濁液	懸濁液	懸濁液	該当せず	該当せず	懸濁液
A4		2-クロロブタン	懸濁液	懸濁液	懸濁液	該当せず	該当せず	懸濁液
B1	THF 25体積	シクロヘキサン	粘性物質→溶液	懸濁液	懸濁液	該当せず	該当せず	懸濁液
B2		ヘプタン	粘性物質→溶液	懸濁液	懸濁液	該当せず	該当せず	懸濁液
B3		ベンゾトリフルオリド	溶液	懸濁液	懸濁液	該当せず	該当せず	懸濁液
B4		2-クロロブタン	溶液	懸濁液	懸濁液	該当せず	該当せず	懸濁液
C1	ニトロメタン 50体積	シクロヘキサン	非混和性	非混和性	非混和性	該当せず	該当せず	二相性懸濁液
C2		ヘプタン	溶液	溶液	溶液	溶液	溶液	二相性懸濁液
C3		ベンゾトリフルオリド	溶液	溶液	溶液	溶液	溶液	懸濁液
C4		2-クロロブタン	溶液	溶液	溶液	溶液	溶液	懸濁液
D1	MeCN/水、4 : 1 55体積	シクロヘキサン	非混和性	非混和性	非混和性	該当せず	該当せず	非混和性
D2		ヘプタン	非混和性	非混和性	非混和性	該当せず	該当せず	二相性懸濁液
D3		ベンゾトリフルオリド	溶液	溶液	ヘイズ	非混和性	非混和性	懸濁液
D4		2-クロロブタン	溶液	溶液	ヘイズ	ヘイズ	ヘイズ	二相性懸濁液

## 【0237】

16の溶媒 - 貧溶媒の組合せの各々によって生成された形態を以下の表9に示す。形態をXRPD回折パターンによって同定した。

10

20

30

40

50

## 【表 2 3】

表 9 - 化合物の溶液への温度での貧溶媒添加後に単離された形態

ID	溶媒	貧溶媒	XRPDによる形態運命	
A1	THF/水、4:1	シクロヘキサン	形態 A	
A2		ヘプタン	該当せず - 得られた固体は不十分であった	
A3		10体積	ベンゾトリフルオリド	形態 A
A4			2-クロロブタン	形態 A
B1	THF	シクロヘキサン	形態 B	
B2		ヘプタン	形態 B	
B3		25体積	ベンゾトリフルオリド	形態 B
B4			2-クロロブタン	形態 B
C1	ニトロメタン	シクロヘキサン	形態 B + C の証拠	
C2		ヘプタン	形態 B	
C3		ベンゾトリフルオリド	形態 B	
C4		2-クロロブタン	形態 C + B の証拠	
D1	MeCN/水、4:1	シクロヘキサン	該当せず - 得られた固体なし	
D2		ヘプタン	形態 A	
D3		ベンゾトリフルオリド	形態 A	
D4		2-クロロブタン	形態 A	

## 【0 2 3 8】

形態 A は、水ベースの溶媒混合物から生成されたが、形態 B は、ニトロメタン/シクロヘキサン溶媒/貧溶媒の組合せ（形態 C の証拠を伴って形態 B を生成した）及びニトロメタン/2-クロロブタン（形態 B の証拠を伴って形態 C を生成した）を除いて、主に非水性混合物によって生成された。

## 【0 2 3 9】

急速冷却した逆貧溶媒添加結晶化

以下の方法を用いて、2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 4 - チアジナン - 4 - カルボニル) アニリノ] オキサゾール - 4 - カルボキサミドを加熱しながら溶媒に溶解し、溶液を清澄化し、冷貧溶媒を添加することによって貧溶媒結晶化を行った。

## 【0 2 4 0】

2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 4 - チアジナン - 4 - カルボニル) アニリノ] オキサゾール - 4 - カルボキサミド、4 × 153 ~ 155 mg を 4 つの結晶化チューブに秤量し、それぞれに異なる溶媒（表 10 参照）を充填した。混合物を 60 に加熱して溶解を達成し、次いで清澄化した。

## 【0 2 4 1】

1.5 ml の 3 つの貧溶媒（表 10 参照）をそれぞれ 4 つの結晶化チューブに充填し、-10 に冷却した。

## 【0 2 4 2】

60 の 2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 4 - チアジナン - 4 - カルボニル) アニリノ] オキサゾール - 4 - カルボキサミドの清澄溶液を、約 50 mg の化合物を含むアリコート中の冷貧溶媒（約 30 体積の貧溶媒）に添加し、直ちに観察を記録した。

## 【0 2 4 3】

得られた混合物を約 -10 で約 22 時間平衡化し、観察を行い、固体を単離した。全ての単離した固体を、減圧下に空気下で約 20 分間乾燥させ、次いで減圧下に 45 で 23 時間半乾燥させた。

## 【0 2 4 4】

貧溶媒添加及びその後の冷却操作中に行った観察結果を表 10 に要約する。各溶媒 - 貧溶媒の組合せから生じる（XRPD によって決定される）結晶形態を表 11 に示す。比較目的のために、60 で貧溶媒を添加することによって生成された結晶形態（上記の表 1

0 参照) も表 1 1 に含まれる。

【表 2 4】

表 1 0 - 1 0℃での貧溶媒への急速冷却した逆添加中に使用した溶媒及び貧溶媒並びに全体を通しての観察結果

ID	溶媒	貧溶媒	- 1 0℃、3 0 体積の貧溶媒		
			即時	5 時間	2 2 時間
A 1	THF / 水、4 : 1 1 0 体積	ヘプタン	粘性物質	懸濁液	懸濁液
A 2		ベンゾトリフルオリド	懸濁液	懸濁液	懸濁液
A 3		2-クロロブタン	懸濁液	懸濁液	懸濁液
B 1	THF 2 5 体積	ヘプタン	懸濁液	懸濁液	懸濁液
B 2		ベンゾトリフルオリド	懸濁液	懸濁液	懸濁液
B 3		2-クロロブタン	懸濁液	懸濁液	懸濁液
C 1	ニトロメタン 5 0 体積	ヘプタン	非混和性	二相性懸濁液	二相性懸濁液
C 2		ベンゾトリフルオリド	溶液	溶液	懸濁液
C 3		2-クロロブタン	溶液	溶液	ヘイズ
D 1	MeCN / 水、4 : 1 5 5 体積	ヘプタン	非混和性	二相性懸濁液	二相性懸濁液
D 2		ベンゾトリフルオリド	ヘイズ	懸濁液	懸濁液
D 3		2-クロロブタン	ヘイズ	懸濁液	懸濁液

ヘイズ=主に溶液、Bi. Susp. =懸濁液と透明溶液層を有する二相性

10

【表 2 5】

表 1 1 - 6 0℃での貧溶媒添加 (表 1 0 も参照) 及び - 1 0℃での貧溶媒への逆添加から生じる固体の結晶形態の比較

溶媒	貧溶媒	XRPDによる結晶形態運命	
		6 0℃で添加	- 1 0℃で貧溶媒への逆添加
THF / 水、4 : 1 1 0 体積	ヘプタン	該当せず - 不十分な固体	低結晶形態 B
	ベンゾトリフルオリド	形態 A	低結晶形態 B
	2-クロロブタン	形態 A	低結晶形態 B
THF 2 5 体積	ヘプタン	形態 B	低結晶形態 B + C の証拠
	ベンゾトリフルオリド	形態 B	低結晶形態 B
	2-クロロブタン	形態 B	低結晶形態 C
ニトロメタン 5 0 体積	ヘプタン	形態 B	形態 C
	ベンゾトリフルオリド	形態 B	形態 C
	2-クロロブタン	形態 C + B の証拠	形態 B / C の混合物
MeCN / 水、4 : 1 5 5 体積	ヘプタン	形態 A	形態 A
	ベンゾトリフルオリド	形態 A	形態 B
	2-クロロブタン	形態 A	形態 B

20

30

【0 2 4 5】

急速冷却した逆貧溶媒添加及びその後の - 1 0℃ で約 2 2 時間の平衡化は、主に形態 B の形成をもたらしたが、いくつかの場合に形態 C 又は形態 B / C の混合バージョン及び 1 つの場合のみ形態 A が形成された。

【0 2 4 6】

結果は、溶媒 / 貧溶媒結晶化から生じる 2 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナン - 4 - カルボニル ) アニリノ ] オキサゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態が、溶媒の性質だけでなく、結晶化が行われる温度にも依存することを実証している。

40

【0 2 4 7】

例 5

メチルエチルケトン (MEK) 中での平衡化による形態 A から形態 B への変換

粗結晶形態 A、2.992 g (活性物質 2.84 g) 及び結晶形態 B の種晶、約 3 mg、約 0.1 重量% を容器に秤量した。MEK、6 体積を容器に充填し、混合物を 5 0℃ に温めた。得られた懸濁液をこの温度で約 1 9 時間平衡化し、次いで、1 時間半かけて 2 5℃ に冷却した。固体を濾過によって単離し、続いて MEK、1 体積、容器及びフィルタを洗浄した。洗浄した固体を減圧下に空気下で 1 時間及び減圧下に 4 5℃ で 1 9 時間半乾燥させて、2.639 g の淡黄色固体を得た (質量回収率 88.2%)。

【0 2 4 8】

50

乾燥した化合物のXRPD検査（ディフラクトグラムは示していない）は、形態Bの回折パターンを明らかにした。

【0249】

したがって、50 でのMEK、6体積中の粗結晶形態Aの平衡化により、3gスケールで88.2%の回収率、97%の（95%から）増加した活性物質含有量及び98.85%の（97.14%から）改善されたCPを有する形態Bを成功裏に得た。

【0250】

結晶形態Bの純度は、最初にMeCN/水、4:1、4体積中50 で形態A出発物質を平衡化し、精製された形態Aを単離し、乾燥し、次いで上記のようにMEK中で形態Aを平衡化することによってさらに改善することができる。このようにして、98.64%の改善されたCP及び99%の活性物質含有量を有する結晶形態Bを得ることができる。

10

【0251】

例6

結晶形態A及び結晶形態Bの圧縮安定性の比較

圧縮安定性試験を、結晶形態Aの2つのバッチからの試料及び結晶形態Bの2つのバッチからの試料に対して実施した。形態A及び形態Bの1対の試料を、それぞれ23時間及び23時間45分間、 $10 \times 10^4$  Nの力の下での圧縮に供して、形態運命及び化学的安定性に対する影響を評価した。

【0252】

形態A及び形態Bの他の対の試料を7日間の長期間にわたって同様の圧縮圧力に供して、形態運命及び化学的安定性に対する長期圧縮力の影響を評価した。

20

【0253】

圧縮後に単離した形態Aの固体のXRPD検査は、おそらく試料が限られていたため、又は固体の次数が低かったために、入力された形態Aと一致するが、約1日間及び7日間の両方の圧縮後に回折分解能が低下した回折パターンを示した。

【0254】

圧縮後に単離した形態Bの固体のXRPD検査は、形態Aと同様に、おそらく試料が限られていたため、又は固体の次数が低かったために、入力されたパターンBと一致するが、約1日間及び7日間の両方の圧縮後に回折分解能が低下した回折パターンを示した。

【0255】

7日間の圧縮後の形態AのHPLC評価は、有意な化学分解を明らかにした。しかし、約1日間の圧縮は、実験誤差内で、識別可能な化学分解を示さなかった。

30

【0256】

約1日間及び7日間の両方の圧縮後の形態BのHPLC評価は、実験誤差内で、パターンBの不純物プロファイルに変化がないことを明らかにした。

【0257】

試験の結果は、結晶形態Aが比較的短時間の圧縮力に対して安定であることを示し、識別可能な化学分解はないが、23時間後にXRPD及びDSCによって結晶化度がわずかに低下したことを示した。しかしながら、7日間の圧縮は有意な化学分解をもたらした。

【0258】

一方、結晶形態Bは、短時間及び長時間の圧縮力に対して安定であり、識別可能な化学分解を示さなかったが、XRPD及びDSCによって結晶化度がわずかに低下したことを示した。

40

【0259】

したがって、形態Bは、形態Aよりも圧縮に対する改善された安定性を示す。

【0260】

試験結果に基づいて、結晶形態Bは、固体製剤、特に圧縮工程を含むプロセスによって調製される固体製剤（錠剤など）により適していると考えられる。

【0261】

一方、形態Aは、圧縮工程を含まない製剤の調製により適し得る。

50

## 【0262】

例7

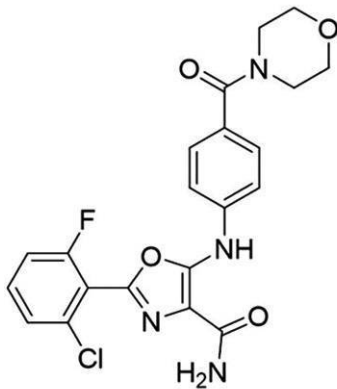
生物学的活性

(i) TYK2及びJAKキナーゼ阻害アッセイ

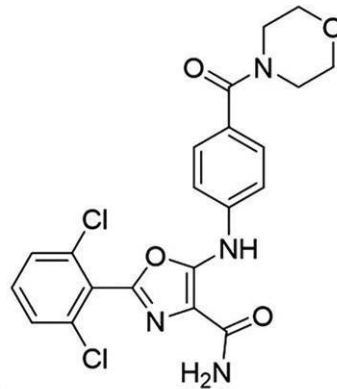
式(1)の化合物を、TYK2キナーゼ及び他のJAKキナーゼを阻害するその能力についてアッセイした。化合物の活性を、国際公開第2015/032423号及び国際公開第2018/073438号の各々におけるそれぞれ例25及び29の化合物である、化合物A(2-(2-クロロ-6-フルオロ-フェニル)-5-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニルアミノ]-オキサゾール-4-カルボン酸アミド)及び化合物B(2-(2,6-ジクロロ-フェニル)-5-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニルアミノ]-オキサゾール-4-カルボン酸アミド)：

10

## 【化10】



化合物A



化合物B

20

の活性と比較した。

## 【0263】

アッセイで使用した基質及びキナーゼを以下の表12に特定する。

## 【0264】

キナーゼアッセイは、以下に示す一般的手順を使用して、Reaction Biology Corp., Malvern, Pennsylvania, USAで実施した。このアッセイでは、ATP濃度は100 μMであり、最高化合物濃度は10 μMであった。

30

## 【0265】

国際公開第2015/032423号の61ページの表7のTYK2及びJAKキナーゼデータは、ATP濃度が10 μMであるアッセイを使用して生成されたが、上記のように、以下のプロトコルに記載されるアッセイは100 μMのATP濃度を使用したことに留意されたい。

## 【0266】

アッセイ：

1) 示されている基質を、新たに調製した基礎反応緩衝液(20 mM HEPES pH 7.5、10 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EGTA、0.02% Brij 35、0.02 mg/ml BSA、0.1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、2 mM DTT、1% DMSO)中で調製する。

40

2) 上記の基質溶液に補因子(1.5 mM CaCl<sub>2</sub>、16 μg/mLカルモジュリン、2 mM MnCl<sub>2</sub>)を供給する

3) 示されているキナーゼを基質溶液に供給し、穏やかに混合する

4) DMSO中の様々な濃度の試験化合物をキナーゼ反応混合物に供給する

5) <sup>33</sup>P-ATP(最終比活性0.01 μCi/μL)を反応混合物に供給して反応を開始させる

6) キナーゼ反応物を室温で120分間インキュベートする

7) 反応物をP81イオン交換濾紙(Whatman No. 3698-915)にス

50

ポットする

8) フィルタを 0.75% リン酸中で広範に洗浄することによって未結合ホスファートを除去する。

9) Typhoon phosphorimagers (GE Healthcare) を用いて  $^{33}\text{P}$  シグナルを決定した。不活性酵素を含有する対照反応物に由来するバックグラウンドを差し引いた後、Prism (Graphpadソフトウェア) の非線形回帰関数を使用して  $\text{IC}_{50}$  値を決定した。

【表 26】

表 12

タンパク質名	HUGO 記号	基質	Genbank アクセッション番号	タンパク質アクセッション番号	クローン	発現	タグ
JAK1	JAK1	pEY	NP_002218.2	P23458	aa 86 6-115 4	Sf21 昆虫細胞中のバキ ュロウイルス	N末端G STタグ
JAK2	JAK2	pEY	NP_004963	O60674	aa 80 9-113 2 +g	Sf21 昆虫細胞中のバキ ュロウイルス	N末端G STタグ
JAK3	JAK3	JAK3tide	NP_000206	P52333	aa 78 1-112 4	Sf21 昆虫細胞中のバキ ュロウイルス	N末端G STタグ
TYK2	TYK2	AXLtide	NP_003322.2	P29597	Aa 83 3-118 7	Sf21 昆虫細胞中のバキ ュロウイルス	N末端G STタグ

基質：

AXLtide = [KKSRGDYMTMQIG]

JAK3tide = [Ac-GEEEEYFELVKKKK-NH<sub>2</sub>]

pEY = ポリGlu-Tyr [Glu:Tyr (4:1)、分子量 = 5,000 ~ 20,000]

【0267】

結果を以下の表 3 に示す。

【表 27】

表 13

	$\text{IC}_{50}$ (nM)				TYK2 に対する選択性			
	TYK2	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	JAK1	JAK2	JAK3
比較化合物 A	10	49	87	290	1	4.9	8.7	29
比較化合物 B	5.1	26	77	271	1	5.1	15.1	53.1
化合物 (1) - 例 1	1.9	20	50	212	1	10.5	26.3	111.6

【0268】

全ての試験化合物が良好な TYK2 阻害活性を有することが示されたが、データは、式 (1) の化合物が先行技術の化合物 A 及び B よりも TYK2 に対して (特に JAK2 及び JAK3 よりも TYK2 に対して) より強力がかつより選択的であることを示す。

【0269】

(ii) シトクロム P450 阻害アッセイ

様々なシトクロム P450 アイソフォームを阻害する能力をアッセイすることによって、潜在的な薬物-薬物相互作用に対する化合物 (1) の感受性を試験した。先行技術の化合物 B (上記の例 7 (i) 参照) も、比較例として試験した。

【0270】

調製し、DMSO で連続希釈した試験化合物を、各アイソフォームのプロープ基質の存在下で、プールしたヒト肝ミクロソームと共に 6 つの濃度 (最終 1% DMSO) でイン

キュベートし、プローブ基質の代謝に対するそれらの作用を決定した。インキュベーション(96ウェルプレート中)を0.1M Tris緩衝液、pH7.4中37℃で実施し、補因子NADPH(最終濃度1mM)の添加によって反応を開始させた。

【0271】

指定された時間に、分析用内部標準を含有するアセトニトリルで反応を終了させ、試料を遠心分離し、質量分析(LC-MS/MS)によってプローブ基質代謝産物について上清画分を分析した。機器応答を内部標準に対して正規化し、適切な溶媒対照と比較して、これらの「非阻害」対照と比較してプローブ基質から形成された代謝産物の量を決定した。

【0272】

結果を阻害パーセントとして報告し、IC<sub>50</sub>値(プローブ代謝産物形成の50%の減少をもたらす濃度)を、非線形S字型用量反応式(BioBook)を使用して計算した：  
阻害% = 最低値 + (最高値 - 最低値) / (1 + 10<sup>-(Log IC<sub>50</sub> - X) \* ヒル勾配</sup>)

ここで、X = 対数濃度である。

【0273】

検討したCYP450アイソフォーム及びそれらのそれぞれのプローブ基質を表14に示す。

【表28】

表14

CYP450アイソフォーム	基質
CYP1A2	フェナセチン
CYP2B6	ブプロピオン
CYP2C8	アモジアキン
CYP2C9	ジクロフェナク
CYP2C19	S-(+)-メフェニトイン
CYP2D6	デキストロメトルファン
CYP3A4	ミダゾラム
CYP3A4	テストステロン

【0274】

アッセイ結果を表15に示す。

【表29】

表15

化合物	CYP 1A2	CYP 2B6	CYP 2C8	CYP 2C19	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP 3A4 (MI D)	CYP 3A4 (試験)
比較化合物B	>30	>30	>8.2	>30	4.4	>30	>30	>30
化合物(1)	>30	>30	>30	>30	26	>30	>30	>30

【0275】

全ての試験化合物が良好なCYP阻害プロファイルを示すが、データは、式(1)の化合物が、特にCYP2C8及びCYP2D6に関して、比較化合物Bよりも良好なCYP阻害プロファイル(すなわち、試験したCYPアイソフォームをより少ない程度に阻害する)を有することを示す。

【0276】

(iii) hERGチャネル阻害アッセイ

化合物がhERGカリウムチャネルを阻害する可能性を、Sophion Qube自動電気生理学プラットフォーム上で、hERG-HEKを安定にトランスフェクトした細胞株を使用して決定した。アッセイを室温で実施し、単一ホールQChipを使用して個

々の細胞からのhERGテール電流の記録を行った。

【0277】

hERGチャネルを阻害する試験化合物の効力(IC<sub>50</sub>)を、8つの試験化合物濃度から作成した濃度-反応曲線から、1濃度につき最大4つの複製物を用いて決定した。

【0278】

外部緩衝液と試験化合物との完全な交換を確実にするために、化合物濃度を試験ウェルに2回添加した。合計で、化合物を>7分間ウェルに適用した。

【0279】

結果を以下の表16に示す。

【表30】

表16

化合物	IC <sub>50</sub> (uM)	最大濃度 (uM)	最大濃度での阻害%
比較化合物B	~30	30	50.5
化合物(1)	>30	30	38.6

【0280】

試験した3つの化合物は全て、比較的低いhERG活性を示すが、結果は、式(1)の化合物が先行技術の比較化合物Bと比較してさらに低いhERGリスクを有することを実証している。

【0281】

(iv) 肝細胞安定性アッセイ

化合物(1)及び先行技術の比較化合物Bを、マウス(雄CD-1)、ラット(雄Sprague-Dawley)、イヌ(雄ビーグル)及びヒト(性別混合)からのプールした肝細胞を使用して実施した肝細胞安定性アッセイにおいて試験した。試験化合物及び対照化合物を37で肝細胞と共にインキュベートした。アリコートをして1時間にわたって6つの時点で取り出した。試料を遠心分離し、質量分析(LC-MS/MS)によって親化合物について上清画分を分析した。

【0282】

残存する化合物の量(%として表される)を、T=0の試料におけるMS応答と比較した各試料のMS応答から決定し、化合物の半減期及び固有クリアランスを決定するために使用した。

【0283】

結果を以下の表17に示す。

【表31】

表17

化合物	マウス		ラット		イヌ		ヒト	
	CL <sub>int</sub> μL/分 /10 <sup>6</sup> 細胞	T <sub>1/2</sub> 分	CL <sub>int</sub> μL/分 /10 <sup>6</sup> 細胞	T <sub>1/2</sub> 分	CL <sub>int</sub> μL/分 /10 <sup>6</sup> 細胞	T <sub>1/2</sub> 分	CL <sub>int</sub> μL/分 /10 <sup>6</sup> 細胞	T <sub>1/2</sub> 分
比較化合物B	40.5	27	103.7	14.8	29.8	53.5	9.0	124
化合物(1)	16.8	65.3	50.0	30.6	<3.0	>460	<3.0	>460

【0284】

比較化合物Bはヒトにおいて良好な半減期(2時間超)を示すが、表7のデータは、化合物(1)が先行技術の比較化合物Bと比較して4つの肝細胞安定性アッセイ全てにおいて有意に低下したクリアランス速度を有すること、及びその結果、式(1)の化合物の半減期(T<sub>1/2</sub>)が4つのアッセイ全てにおいて比較化合物Bの半減期よりもさらに長いことを示す。

【0285】

(v) pSTAT3阻害

化合物(1)並びに先行技術の比較化合物A及びBを、血清飢餓状態にしたHT29細胞におけるIL-22刺激に応答したpSTAT3阻害について試験した。

【0286】

HT29細胞を一晩血清飢餓状態にした後、4つの試験化合物を希釈して、最高濃度10 $\mu$ Mの9点半対数用量希釈液、及びビヒクル対照を生成した。HT29細胞を試験化合物と共に37 $^{\circ}$ Cで20分間インキュベートした。HT29細胞を10ng/mlヒトIL-22と共にさらに15分間インキュベートした後、細胞を4%PFAで10分間及び90%メタノールで30分間固定し、その後ホスホ-STAT3Y705抗体(CST No. 9145)で標識した。細胞を0.5%BSA/PBS溶液を使用して3回すすいだ後、Alexa-488抗ウサギ二次抗体と共にインキュベートした。

10

【0287】

単一細胞におけるホスホ-STAT3の平均蛍光強度を、IntelliCyt iQue機器及びFlowJoソフトウェアを使用してフローサイトメトリによって分析した。バックグラウンドシグナルを除去し、DMSO対照に対して正規化した後、4パラメータ解析を使用してIC<sub>50</sub>を決定した。

【0288】

結果を以下の表18に示す。

【表32】

表18

試験化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	10 $\mu$ MでのpSTAT3阻害%
比較化合物A	170	96.9
比較化合物B	53	97.9
化合物(1)	16	95.9

20

【0289】

比較化合物B及び化合物(1)の両方が、pSTAT3阻害に対する100nM未満のIC<sub>50</sub>値を有することを示したが、化合物(1)のIC<sub>50</sub>値は、比較化合物BのIC<sub>50</sub>値よりも有意に低かった。

【0290】

(vi) ヒト初代CD4CD45RO+細胞アッセイ

化合物(1)及び比較化合物BによるIL-17F産生及びSTAT3リン酸化の阻害を、ヒト末梢血CD4CD45RO+細胞に由来するTh17細胞において測定した。

【0291】

新鮮なヒト末梢血CD4CD45RO+細胞を、実験複製物のための3人の異なるボランティアからの3つの別個のバイアルで、商業的に購入した(Generon, UK)。細胞を、10ng/mlの組換えヒトIL-1B(R&D Systems)、IL-23(R&D Systems)、TGF-B1(R&D Systems)及び50ng/mlのIL-6(R&D Systems)を抗CD3/CD28磁気Dynabeads(Thermo Fisher)と一緒に含有するT細胞培地(Thermo Fisher)中で成長させた。これらを11日間増殖させて、Th17細胞の拡大を誘導した。アッセイのために播種する前に、ヒト血清(1%)を一晩添加したT細胞培地中で細胞を一晩成長させた。培地を除去し、アッセイの前に4時間、添加されていないRPMIと交換した。

40

【0292】

IL-17Fレベルを測定するために、200,000個の細胞を96ウェルプレートに播種し、化合物と共に30分間プレインキュベートし、続いて6.25ng/mlの組換えIL-23及び0.1ng/mlの組換えヒトIL-1Bで48時間刺激した。上清を取り出し、市販のELISAキット(Thermo Fisher; BMS2037-2)を使用してIL-17Fレベルを測定した。

50

## 【0293】

pSTAT3レベルを測定するために、200,000個の細胞を96ウェルプレートに播種し、化合物と共に30分間プレインキュベートし、続いて12.5 ng/mlの組換えIL-23で15分間刺激し、次いで細胞溶解緩衝液を使用して溶解した。溶解物中のpSTAT3レベルを、市販のELISAキット(Thermo Fisher; 85-86102-11)を使用して測定した。

## 【0294】

ELISAを製造者の指示に従って実施し、マイクロプレートリーダー(Thermo Fisher; Varioskan)を用いて吸光度を読み取った。データを、以下の式を使用して未処理試料における応答に対して正規化した：

対照の% = ( (刺激した試料濃度 - 刺激していない試料濃度) × 100 ) / (刺激した対照濃度 - 刺激していない対照濃度)

## 【0295】

Graphpad Prism 8.1.0を使用して、非線形4パラメータロジスティック回帰モデル(4PL)を用いてIC<sub>50</sub>値を計算した。

## 【0296】

結果を以下の表19A及び19Bに示す：

## 【表33】

表19A - IL17-F産生の阻害

化合物	ドナー1	ドナー2	ドナー3	平均 (nM)	SD
比較化合物B	243	217	148	203	49
化合物(1)	117	134	64	105	37

## 【表34】

表19B - STAT3リン酸化の阻害

化合物	ドナー1	ドナー2	ドナー3	平均 (nM)	SD
比較化合物B	111	17	54	61	47
化合物(1)	69	29	55	51	20

## 【0297】

全ての試験化合物がIL17-F産生及びSTAT3リン酸化の阻害を示したが、両方のアッセイにおいて、化合物(1)は比較化合物Bよりも活性であることが示された。

## 【0298】

比較データ - 結論

上記のアッセイ(i) ~ (vi)から得られたデータは、式(1)の化合物が、国際公開第2015/032423号における構造的に最も類似した化合物(化合物B)に比べて有意な利点を有することを示している。

## 【0299】

したがって、化合物(1)は、TYK2キナーゼ阻害アッセイにおいて化合物Bよりも活性であり、化合物BよりもJAK1、JAK2及びJAK3キナーゼに比べてTYK2に対してより高い選択性を有する。

## 【0300】

化合物(1)は、シトクロムP450アッセイ、特にCYP2C8及びCYP2C9アッセイにおいて、先行技術の比較化合物Bと比べてわずかに有利な特性を有する。

## 【0301】

化合物(1)は、先行技術の比較化合物Bと比べてHERGリスクが低下している。

## 【0302】

肝細胞安定性アッセイにおいて、化合物(1)は、クリアランス速度の低下及びその結果として比較化合物Bよりも長い半減期を示した。

## 【0303】

さらに、化合物(1)は、比較化合物Bと比べて、IL-22で刺激したHT29細胞及びTh17細胞におけるSTAT3のリン酸化の阻害においてより強力である。

## 【0304】

最後に、化合物(1)は、比較化合物Bと比べて、Th17細胞におけるIL-17F産生のより大きな阻害を示す。

## 【0305】

まとめると、データは、化合物(1)が非常に強力かつ選択的なTYK2キナーゼ阻害剤であり、優れた薬物動態特性を有することを示す。

## 【0306】

## 例7

## 医薬製剤

## (i)錠剤製剤

本明細書で定義される式(1)の化合物の結晶形態を含有する錠剤組成物は、公知の方法で錠剤を形成するために、50mgの化合物を希釈剤としての197mgのラクトース(BP)及び潤滑剤としての3mgのステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮することによって調製される。

## 【0307】

## (ii)カプセル製剤

カプセル製剤は、100mgの本明細書で定義される式(1)の化合物の結晶形態を100mgのラクトースと混合し、得られた混合物を標準的な不透明硬ゼラチンカプセルに充填することによって調製される。

## 【0308】

## (iii)皮下注射製剤

皮下投与用組成物は、本明細書で定義される式(1)の化合物の結晶形態を医薬品グレードのトウモロコシ油と混合して5mg/mLの濃度にするによって調製される。組成物を滅菌し、適切な容器に充填する。

本開示には以下の好ましい態様が含まれる。

## [1]

式(1)：

10

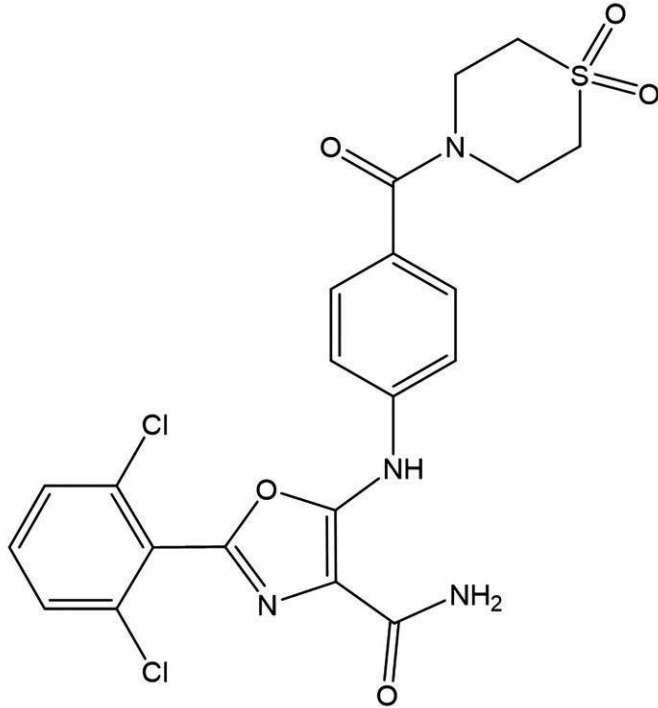
20

30

40

50

## 【化 1 1】



10

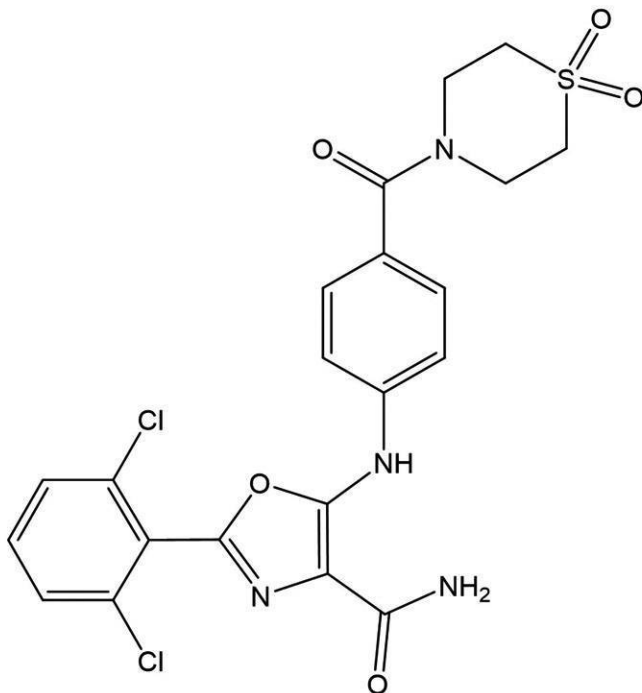
20

を有する化合物の結晶形態であって、少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%の結晶純度を有する、上記結晶形態。

[ 2 ]

式(1)：

## 【化 1 2】



30

40

を有する化合物の結晶形態であって、本明細書で定義される形態Aである、上記結晶形態。

[ 3 ]

回折角(2θ) 23.1°及び/又は12.3°及び/又は16.7°及び/又は20.7°及び/又は13.7°における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、[ 2 ]に記載の式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態A)。

50

## [ 4 ]

23.1°、12.3°、16.7°、20.7°及び13.7°(±0.2°)から選択される2つ以上、例えば3つ以上、又は4つ以上、特に5つの回折角(2)における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、[ 3 ]に記載の式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態A)。

## [ 5 ]

回折角(2) 23.1°及び/又は12.3°及び/又は16.7°及び/又は20.7°及び/又は13.7°(例えば少なくとも4つ、より具体的には少なくとも5つの回折角)における主要なピーク、並びに任意で21.9°、20.8°、10.7°、23.6°及び21.4°(±0.2°)から選択される回折角(2)における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、[ 2 ]~[ 4 ]のいずれか一項に記載の式(1)の化合物の実質的に結晶性の形態(形態A)。

10

## [ 6 ]

[ 2 ~ 5 のいずれか一項で定義される化合物(1)の実質的に結晶性の形態(形態A)を調製するための方法であって、以下を含む上記方法：

(i) 化合物(1)の非晶質形態を、水、水/アセトニトリル(例えば4:1 MeCN/水)及び水/THF(例えば4:1 THF/水)から選択される水性溶媒中に分散させて、混合物を形成する工程；

(ii) 混合物を45~65の範囲の中程度の高温に加熱し、混合物を中程度の高温で少なくとも10時間(例えば10~25時間、例えば約17時間)保持する工程；

20

(iii) 混合物を、中程度の高温から15~30の範囲のより低い温度(例えば20~30、例えば約25)に冷却するか又は冷却を可能にし、混合物をより低い温度で少なくとも2時間(例えば2~8時間、例えば約4.5時間)保持する工程；並びに

(iv) 混合物を45~65の範囲の中程度の高温に加熱し、混合物を中程度の高温で少なくとも10時間(例えば10~25時間、例えば約16時間)保持する工程；混合物を15~30の範囲のより低い温度(例えば20~30、例えば約25)に冷却し、任意で混合物をより低い温度で少なくとも30分間(例えば最大約1時間)保持する工程を含む、任意で、混合物をさらなる加熱と冷却のサイクルに供する工程；並びに

(v) このようにして形成された化合物(1)の結晶形態Aを単離する(例えば濾過によって)工程。

30

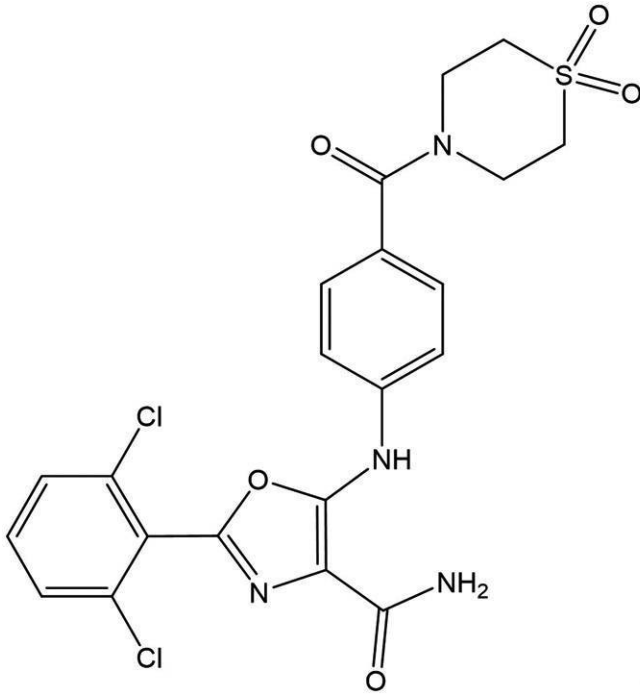
## [ 7 ]

式(1)：

40

50

## 【化 1 3】



10

20

を有する化合物の結晶形態であって、本明細書で定義される形態 B である、上記結晶形態。

[ 8 ]

回折角 ( 2 ) 23 . 2 ° 及び / 又は 16 . 7 ° 及び / 又は 22 . 6 ° 及び / 又は 26 . 6 ° 及び / 又は 12 . 0 ° における主要なピークの存在を特徴とする粉末 X 線回折パターンを有する、式 ( 1 ) の化合物の実質的に結晶性の形態 ( 形態 B ) 。

[ 9 ]

23 . 2 ° 、 16 . 7 ° 、 22 . 6 ° 、 26 . 6 ° 及び 12 . 0 ° ( ± 0 . 2 ° ) から選択される 2 つ以上、例えば 3 つ以上、又は 4 つ以上、特に 5 つの回折角 ( 2 ) における主要なピークの存在を特徴とする粉末 X 線回折パターンを有する、 [ 7 ] に記載の式 ( 1 ) の化合物の実質的に結晶性の形態 ( 形態 B ) 。

30

[ 10 ]

回折角 ( 2 ) 23 . 2 ° 及び / 又は 16 . 7 ° 及び / 又は 22 . 6 ° 及び / 又は 26 . 6 ° 及び / 又は 12 . 0 ° ( 例えば少なくとも 4 つ、より具体的には少なくとも 5 つの回折角 ) における主要なピーク、並びに任意で、23 . 4 ° 、 25 . 3 ° 、 7 . 1 ° 、 19 . 9 ° 及び 27 . 8 ° ( ± 0 . 2 ° ) から選択される回折角 ( 2 ) における 1 つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末 X 線回折パターンを有する、 [ 9 ] に記載の式 ( 1 ) の化合物の実質的に結晶性の形態 ( 形態 B ) 。

[ 11 ]

[ 7 ~ 10 のいずれか一項で定義される化合物 ( 1 ) の実質的に結晶性の形態 ( 形態 B ) を調製するための方法であって、以下を含む上記方法：

40

( i ) 炭化水素溶媒、ハロゲン化炭化水素溶媒 ( ジクロロメタン以外 ) 、メタノール、イソプロピルアルコール、脂肪族ケトン ( 例えば C<sub>1</sub> - 8 ケトン ) 、非芳香族エーテル ( 例えば C<sub>3</sub> - 6 ジアルキル及びアルキルシクロアルキルエーテル並びに THF ) 、並びに酢酸イソプロピルから選択される溶媒中に化合物 ( 1 ) の非晶質形態を分散させて混合物を形成する工程；

( i i ) 混合物を 45 ~ 65 の範囲の中程度の高温に加熱し、混合物を中程度の高温で少なくとも 10 時間 ( 例えば 10 ~ 25 時間、例えば約 17 時間 ) 保持する工程；

( i i i ) 混合物を中程度の高温から 15 ~ 30 の範囲のより低い温度 ( 例えば 20 ~ 30 、例えば約 25 ) に冷却するか又は冷却を可能にし、混合物をより低い温度で少なくとも 2 時間 ( 例えば 2 ~ 8 時間、例えば約 4 . 5 時間 ) 保持する工程；並びに

50

(iv) 混合物を 45 ~ 65 の範囲の中程度の高温に加熱し、混合物を中程度の高温で少なくとも 10 時間（例えば 10 ~ 25 時間、例えば約 16 時間）保持する工程；混合物を 15 ~ 30 の範囲のより低い温度（例えば 20 ~ 30 、例えば約 25 ）に冷却し、任意で混合物をより低い温度で少なくとも 30 分間（例えば最大約 1 時間まで）保持する工程を含む、任意で、混合物をさらなる加熱と冷却のサイクルに供する工程；並びに

(v) このようにして形成された化合物（1）の結晶形態 B を単離する（例えば濾過によって）工程。

[ 1 2 ]

[ 7 ~ 1 0 のいずれか一項で定義される化合物（1）の実質的に結晶性の形態（形態 B）を調製するための方法であって、以下を含む上記方法：

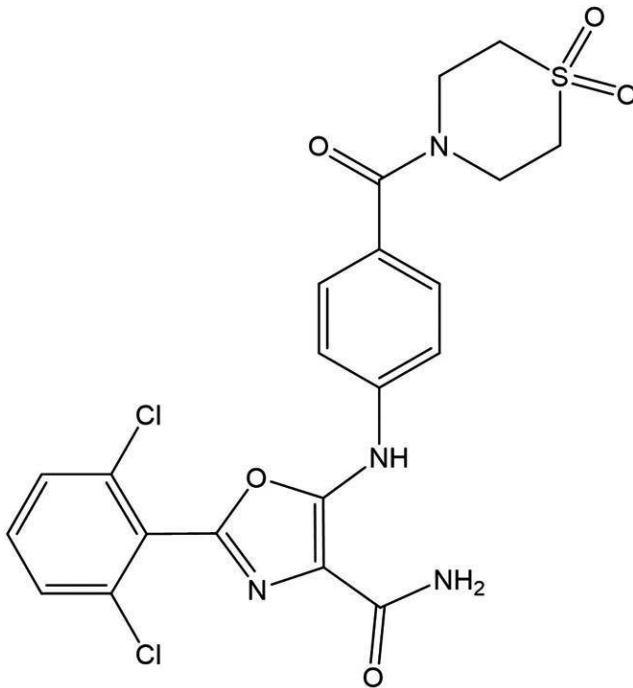
(i) 固体形態の化合物（1）をメチルエチルケトン（MEK）中に分散させて混合物を形成する工程；

(ii) 結晶形態 B の懸濁液が形成されるまで混合物を加熱及び冷却する期間を含む平衡化手順に混合物を供する工程；並びに任意で、所望のレベルの多形純度が達成されるまで混合物をさらに平衡化する工程。

[ 1 3 ]

式（1）：

【化 1 4】



を有する化合物の結晶形態であって、本明細書で定義される形態 C である、上記結晶形態。

[ 1 4 ]

回折角（2 $\theta$ ）12.8°及び/又は17.8°及び/又は22.9°及び/又は24.3°及び/又は8.5°における主要なピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、[ 1 3 ]に記載の式（1）の化合物の実質的に結晶性の形態（形態 C）。

[ 1 5 ]

回折角（2 $\theta$ ）12.8°及び/又は17.8°及び/又は22.9°及び/又は24.3°及び/又は8.5°（例えば少なくとも4つ、より具体的には少なくとも5つの回折角）における主要なピーク、並びに任意で、13.0°、20.1°、16.5°、26.1°及び22.4°（ $\pm 0.2^\circ$ ）から選択される回折角（2 $\theta$ ）における1つ以上のさらなるピークの存在を特徴とする粉末X線回折パターンを有する、[ 1 4 ]に記載の式（1）の化合物の実質的に結晶性の形態（形態 C）。

[ 1 6 ]

10

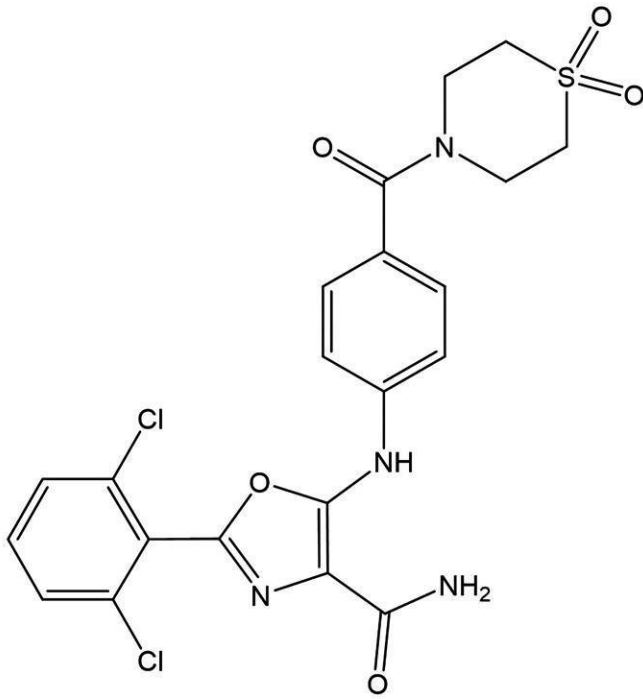
20

30

40

50

式(1):  
【化15】



10

20

を有する化合物の結晶形態であって、本明細書で定義される形態Dである、上記結晶形態。

[17]

[1~5、7~10及び13~16のいずれか一項で定義される式(1)を有する化合物の結晶形態及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

[18]

実施形態1.0~1.20、2.1~2.21、3.1~3.15、4.1~4.15、5.1、5.2、6.1~6.15、7.1~7.12、及び8.1~8.3のいずれか1つで定義される発明。

30

【0309】

等価物

前述の例は、本発明を例示する目的で提示されており、本発明の範囲にいかなる限定も課すと解釈されるべきではない。本発明の基礎となる原理から逸脱することなく、上述し、例に示した本発明の特定の実施形態に対して数多くの修正及び変更を行い得ることは容易に明らかであろう。そのような修正及び変更は全て、本出願に包含されることが意図されている。

40

50

【図面】  
【図 1】

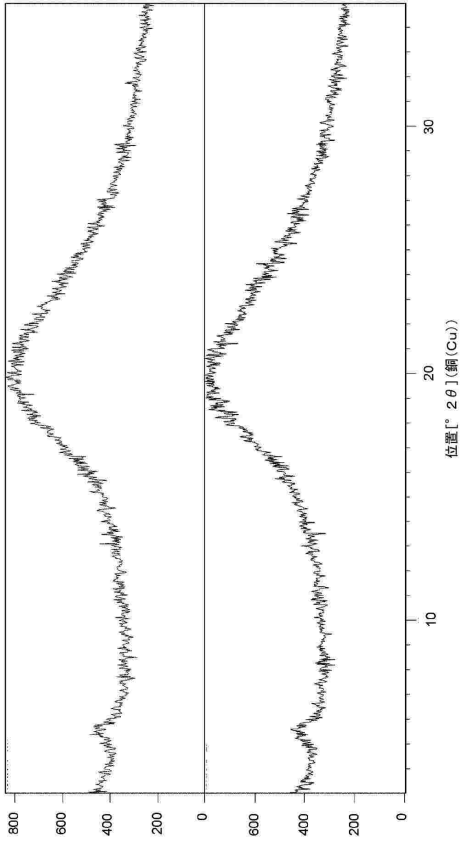


図 1

【図 2】

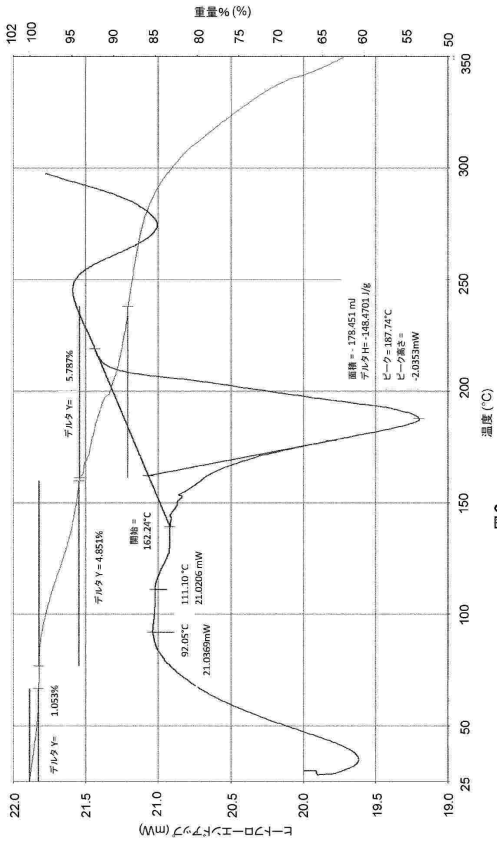


図 2

【図 3】

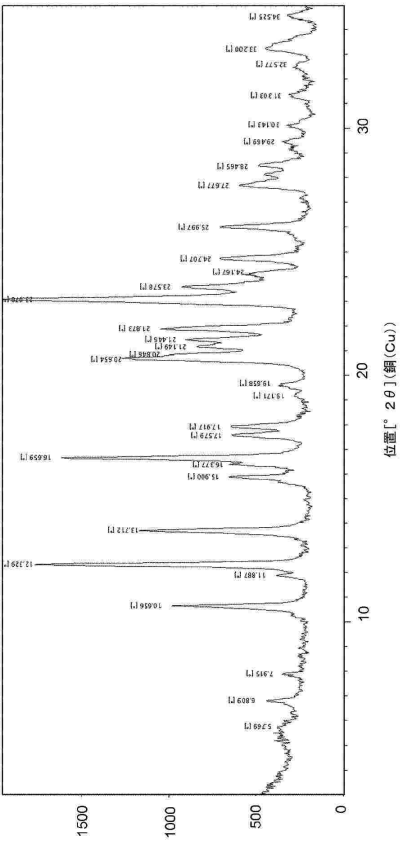


図 3

【図 4】

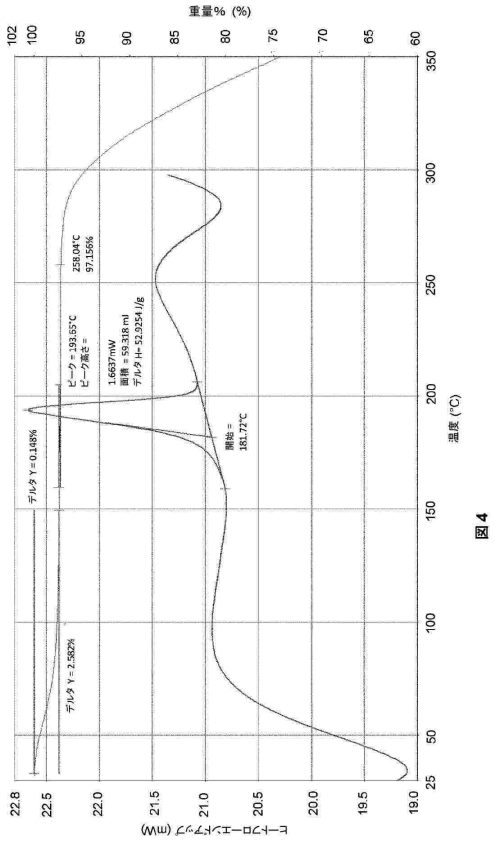


図 4

10

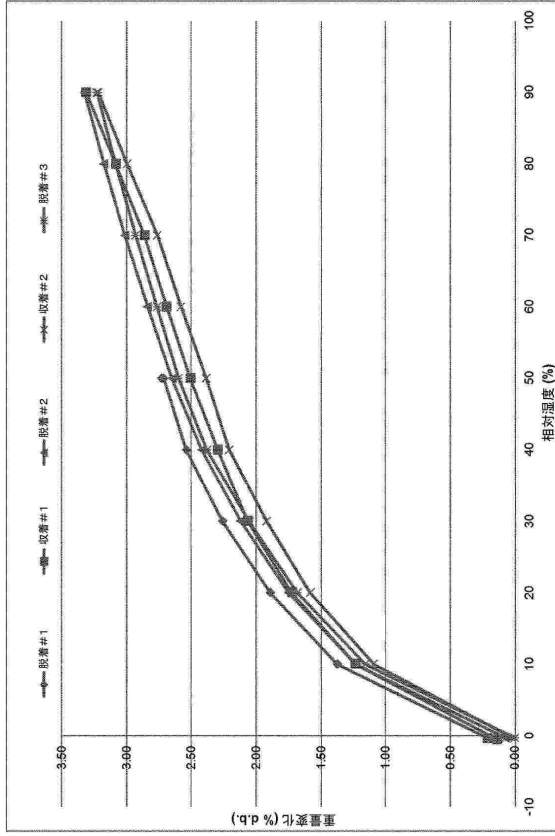
20

30

40

50

【図 5】



【図 6】

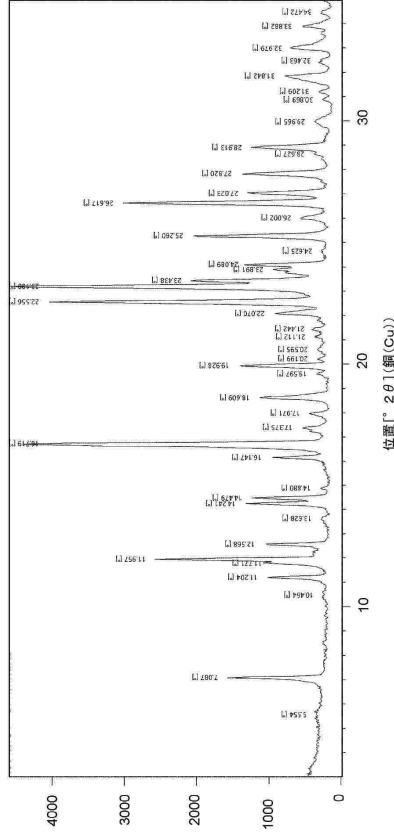


図 6

【図 7】

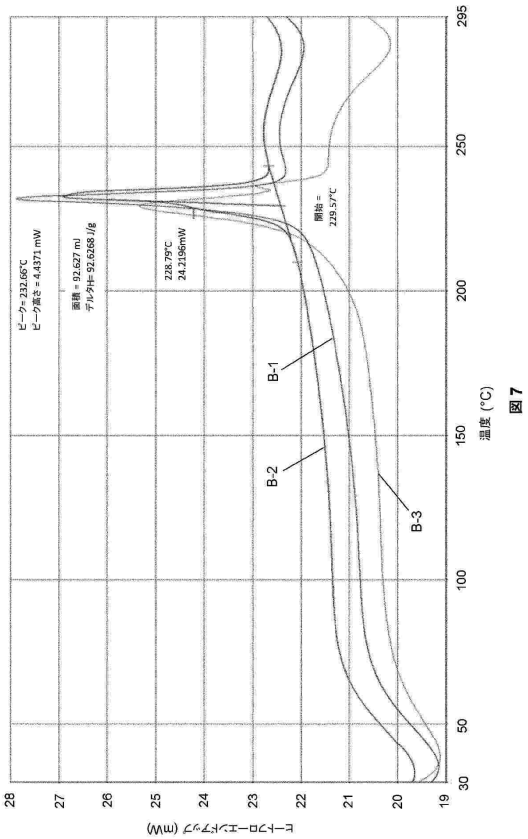


図 7

【図 8】

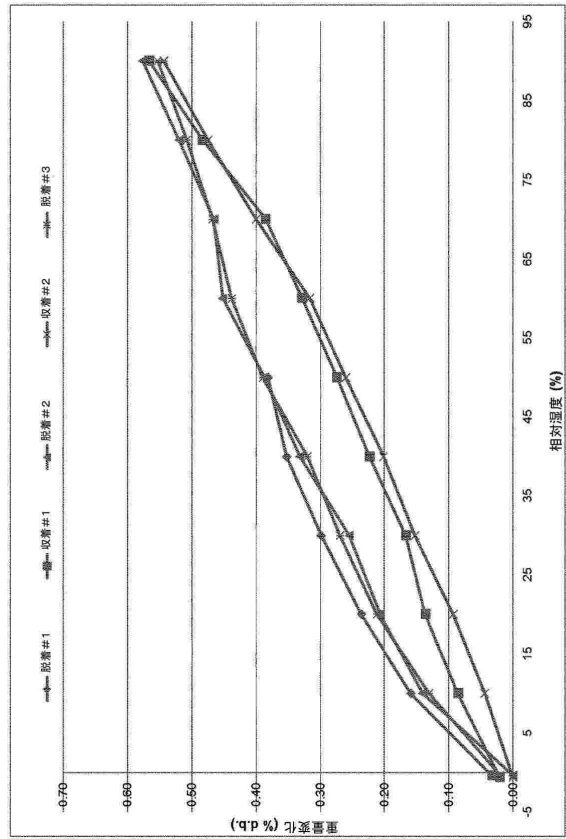


図 8

10

20

30

40

50

【図 9】

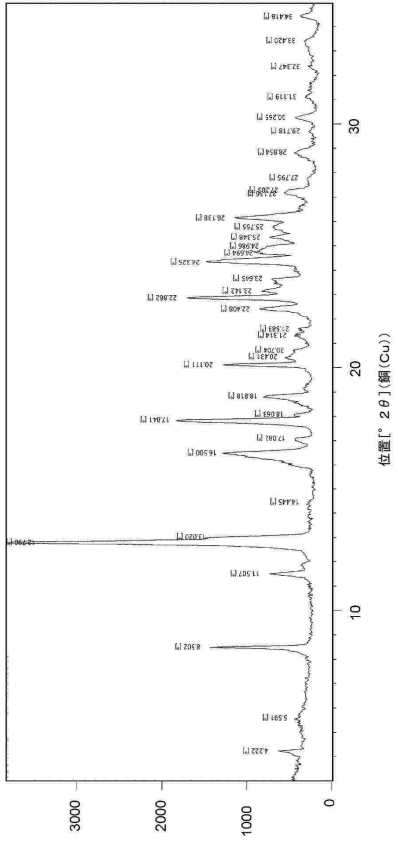


図 9

【図 11】

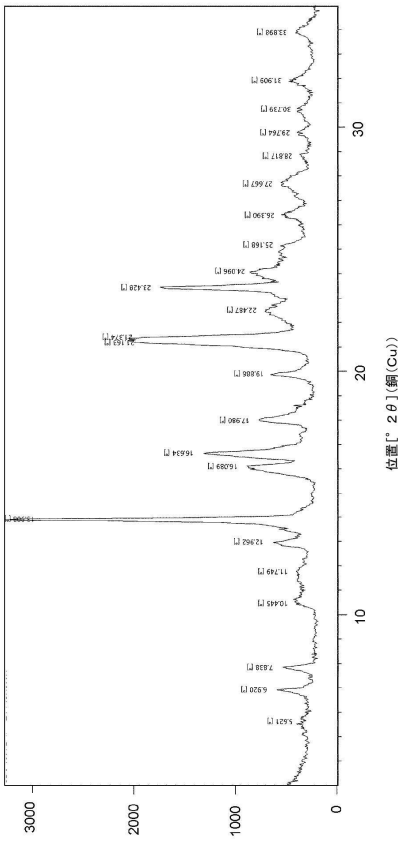
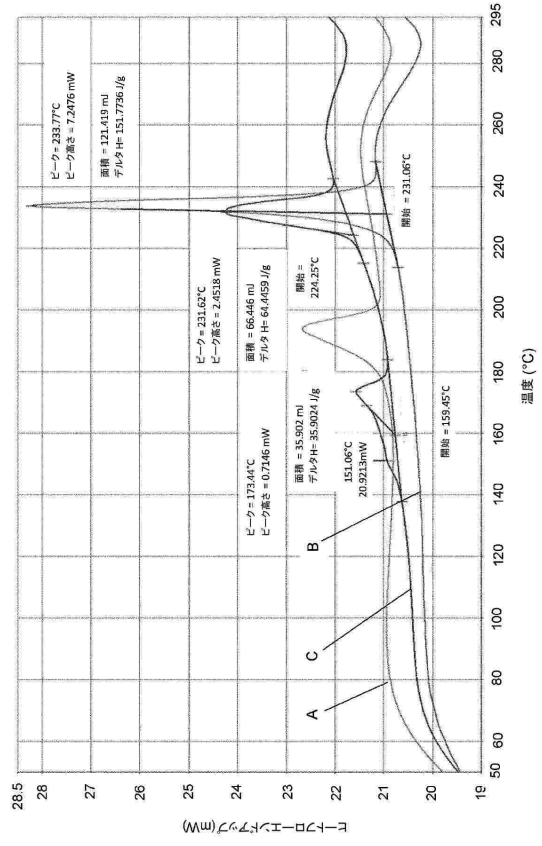
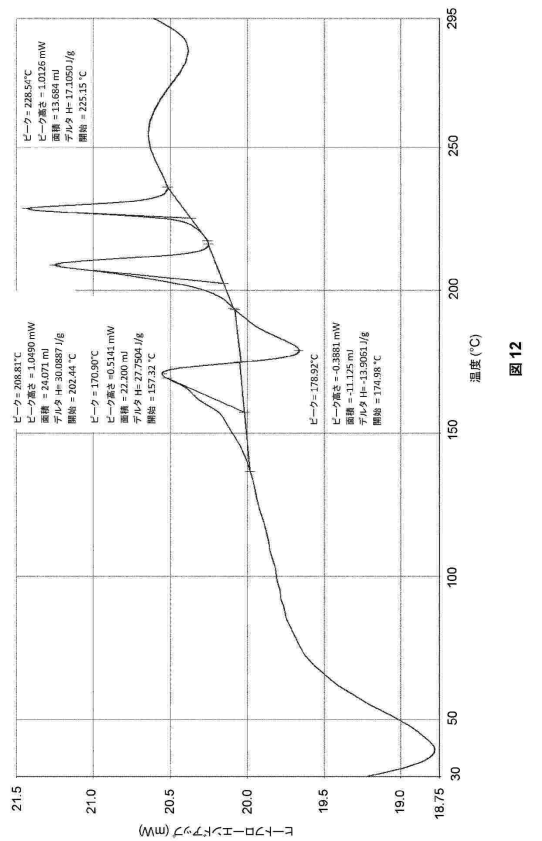


図 11

【図 10】



【図 12】



【配列表】

0007660135000001.app

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

- 英国、ノーサンバーランド、クラムリントン、ダドリー、スターリング プレイス、ユーケイ ダドリー
- (72)発明者 ミキテューク、ジョン  
英国、ノーサンバーランド、クラムリントン、ダドリー、スターリング プレイス、ユーケイ ダドリー
- (72)発明者 ノーゼン、ジュリアン スコット  
英国、タイン アンド ウィア、サンダーランド、サンダーランド エンタープライズ パーク イースト、シルバークライアー ユニッツ 97 アンド 98、オニクス サイエнтиフィック リミテッド 気付
- 審査官 宮田 透
- (56)参考文献 特表2022-514799(JP, A)  
国際公開第2018/073438(WO, A1)  
特表2016-529264(JP, A)  
欧州特許出願公開第02634185(EP, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C07D、A61K、A61P  
CAplus/REGISTRY(STN)