

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7449272号

(P7449272)

(45)発行日 令和6年3月13日(2024.3.13)

(24)登録日 令和6年3月5日(2024.3.5)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4
A 6 1 K	31/53	(2006.01)	A 6 1 K	31/53	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	

請求項の数 9 (全59頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-506619(P2021-506619)

(86)(22)出願日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(65)公表番号 特表2021-522330(P2021-522330
A)

(43)公表日 令和3年8月30日(2021.8.30)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/027880

(87)国際公開番号 WO2019/204446

(87)国際公開日 令和1年10月24日(2019.10.24)

審査請求日 令和4年4月15日(2022.4.15)

(31)優先権主張番号 62/659,226

(32)優先日 平成30年4月18日(2018.4.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 520405053

ニューロサイクル・セラピューティクス
・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 1
3 0 , サン・ディエゴ, ハイ・ブラフ
・ドライブ 1 2 7 5 0 , スウィート
1 9 0

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100196508

弁理士 松尾 淳一

(74)代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 G A B A A陽性アロステリックモジュレーター化合物、その作製の方法および使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルの形態Aのホスフェート多形であって、該形態Aのホスフェート多形が、以下の特性：

(a) C u : K - アルファの X 線波長を使用して測定された際の、以下から選択される少なくとも3個の値：

6 . 4、7 . 5、1 0 . 2、1 2 . 7、1 3 . 3、1 4 . 5、1 6 . 0、1 7 . 1、1 7 . 4、1 7 . 9、1 8 . 5、1 9 . 1、1 9 . 7、2 0 . 3、2 0 . 9、2 1 . 5、2 2 . 6、2 3 . 7、2 6 . 2、2 6 . 7、2 6 . 9、2 7 . 5、2 8 . 4、3 0 . 2 および 3 2 . 1 ± 0 . 2 度、2 シータ

の特徴的なピーク位置を有する X R P D パターン；ならびに

(b) C u : K - アルファの X 線波長を使用して測定された際の、以下から選択される少なくとも3個の値：

6 . 4、7 . 5、1 2 . 7、1 3 . 3、1 7 . 1、1 7 . 4、1 8 . 5、1 9 . 1、1 9 . 7、2 6 . 7、3 0 . 2 および 3 2 . 1 ± 0 . 2 度、2 シータ

の特徴的なピーク位置を有する X R P D パターン；

の少なくとも1つを有する形態Aのホスフェート多形。

【請求項2】

請求項1に記載の形態Aのホスフェート多形であって、該形態Aのホスフェート多形が

10

20

、40 および75%RHにおいて少なくとも1週間の貯蔵後に同じXRPDパターンを提供する形態Aのホスフェート多形。

【請求項3】

2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルの形態Aのホスフェート多形を調製するための方法であって、該方法が、以下の工程：

2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルホスフェートを酢酸エチル、メチルエチルケトン、2-メチルブタノン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトン、水、テトラヒドロフラン(THF)、2-メチル-THF、酢酸イソプロピル(IPAC)、アセトニトリルおよびジクロロメタンの1以上を含む溶液から結晶化させる；

を含み、該形態Aのホスフェート多形が、Cu:K-アルファのX線波長を使用して測定された際に以下から選択される少なくとも3個の値：

6.4、7.5、10.2、12.7、13.3、14.5、16.0、17.1、17.4、17.9、18.5、19.1、19.7、20.3、20.9、21.5、22.6、23.7、26.2、26.7、26.9、27.5、28.4、30.2および32.1±0.2度、2シート

の特徴的なピーク位置を有するX線粉末回折(XRPD)パターンを提供する方法。

【請求項4】

請求項3に記載の方法であって、該形態Aのホスフェート多形が、Cu:K-アルファのX線波長を使用して測定された際に以下から選択される少なくとも3個の値：

6.4、7.5、12.7、13.3、17.1、17.4、18.5、19.1、19.7、26.7、30.2および32.1±0.2度、2シート

の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターンを提供する方法。

【請求項5】

請求項1または2に記載の形態Aのホスフェート多形を含む療法的または予防的組成物。

【請求項6】

それを必要とする対象において病気または障害を処置するために使用される、請求項5に記載の療法的または予防的組成物であって、療法上有効量の該形態Aのホスフェート多形を含む、療法的または予防的組成物。

【請求項7】

請求項6に記載の療法的または予防的組成物であって、該病気または障害が、2/3 GABA A受容体と関係している、療法的または予防的組成物。

【請求項8】

請求項7に記載の療法的または予防的組成物であって、該病気または障害が、痛み、不安、てんかん、筋痙攣、そう痒症、痒み、認知障害、アルコール依存、薬物嗜癖、統合失調症、鬱病、自閉症、パニック障害および全般性不安障害から選択され、該病気または障害が以下のいずれかである：

(a) 該病気または障害が以下：線維筋痛症、炎症性の痛み、神経障害性の痛み、末梢性糖尿病性神経障害、化学療法に誘発される痛み、HIV関連神経障害、帯状疱疹後神経痛、筋骨格系の痛み、リウマチ様関節炎、骨関節炎、手術後の痛み、火傷の痛み、日焼けの痛みまたは幻肢痛

のいずれかから選択される痛みである；

(b) 該病気または障害が以下：慢性の痒み、神経原性の痒み、尿毒症性の掻痒、神経皮膚炎、錯感覚性背痛、アトピー性皮膚炎、結節性痒疹、乾癬、心因性の痒みまたは水が原因の痒み

のいずれかから選択される痒みである；

(c) 該病気または障害が以下：焦点性てんかん、全般性てんかん、ドラベ症候群、小児欠神てんかん(CEA)、若年性欠神てんかん、若年性ミオクローヌステんかん(JM

10

20

30

40

50

E)、ウエスト症候群、レノックス・ガストー症候群(LGS)、サンフラワー症候群、てんかん発作重積状態、神経剤に誘発される発作、アルコール離脱由来の振戦、外傷性脳損傷、結節性硬化症、ドーゼ症候群、ラスムッセン症候群、早期ミオクロニー脳症、乳児期の悪性遊走性部分発作、徐波睡眠の間に連続的なスパイクおよび波を伴うてんかん、ランドウ・クレフナー症候群、中心・側頭型スパイクを伴う良性てんかん、良性家族性新生児乳児発作、皮質形成異常、焦点性てんかん症候群、全般てんかん熱痙攣プラス(GEFS+)、ミオクロニー性アトニーてんかん、大田原症候群または部分てんかんおよび熱性発作プラス

のいずれかから選択されるてんかんである；または

(d) 該病気または障害が以下：SCN2a変異、脆弱性X症候群の結果としてもたらされる自閉症またはイオンチャンネル機能不全に関連する自閉症

10

のいずれかから選択される自閉症である、療法的または予防的組成物。

【請求項9】

請求項1に記載の形態Aのホスフェート多形であって、該形態Aのホスフェート多形が、40および75%RHにおいて少なくとも2週間の貯蔵後に同じXRPDパターンを提供する形態Aのホスフェート多形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

20

[0001] 本出願は、2018年4月18日に出願された米国仮出願第62/659,226号の利益を主張し、それは、参照によりそのまま本明細書に援用される。

【発明の概要】

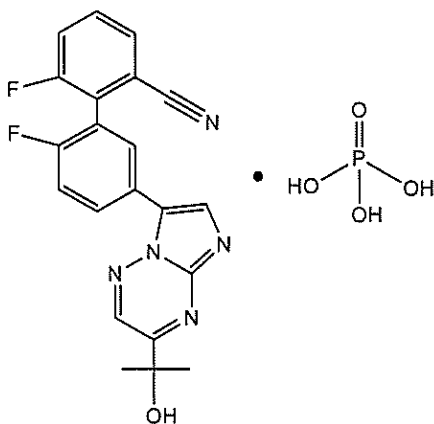
【0002】

[0002] 本開示は、一般に、2',6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリル(本明細書においてTPA023Bと呼ばれる)の塩類および多形であって、TPA023Bのリン酸との塩：

【0003】

【化1】

30



40

MW: 489.37 g·mol⁻¹

MF: C₂₁H₁₅F₂N₅O · H₃PO₄

50

【 0 0 0 4 】

の安定な多形を含むがそれに限定されない塩類および多形に関する。

[0003] 遊離塩基化合物の多形も、記載される。これらの多形は、ヒトまたは動物のどちらかにおける療法的使用に関して意図された製品の有効医薬成分としての使用に適しており、有効医薬成分の合成における化学中間体としての使用にも適している。

【 0 0 0 5 】

[0004] 一側面において、本明細書において、2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル] ピフェニル - 2 - カルボニトリルのリン酸との結晶塩または共結晶が、開示され、ここで、その結晶塩または共結晶は、以下の特性の少なくとも1つを有する： (a) 表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際の、図 1 9 に示されている X 線粉末回折 (X R P D) パターンと実質的に同じ X R P D パターン； (b) 表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際の、図 1 に示されている X R P D パターンと実質的に同じ X R P D パターン； (c) 表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際の、約 6 . 4、7 . 5、1 0 . 2、1 2 . 7、1 3 . 3、1 4 . 5、1 6 . 0、1 7 . 1、1 7 . 4、1 7 . 9、1 8 . 5、1 9 . 1、1 9 . 7、2 0 . 3、2 0 . 9、2 1 . 5、2 2 . 6、2 3 . 7、2 6 . 2、2 6 . 7、2 6 . 9、2 7 . 5、2 8 . 4、3 0 . 2 および 3 2 . 1 ± 0 . 2 度、2 シータからなる群から選択される少なくとも 3 個の値の特徴的なピーク位置を有する X R P D パターン； (d) 表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際の、約 6 . 4、7 . 5、1 2 . 7、1 3 . 3、1 7 . 1、1 7 . 4、1 8 . 5、1 9 . 1、1 9 . 7、2 6 . 7、3 0 . 2 および 3 2 . 1 ± 0 . 2 度、2 シータからなる群から選択される少なくとも 3 個の値の特徴的なピーク位置を有する X R P D パターン； (e) 図 2 A に示されている示差走査熱量測定 (D S C) サーマグラムと実質的に同じ D S C サーマグラム； (f) 約 2 0 5 における吸熱ピークを有する D S C サーマグラム； (g) 約 4 0 で少なくとも 1 週間安定；ならびに (h) 約 2 5 で少なくとも 1 週間安定。ある態様において、結晶塩または共結晶は、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に、図 1 9 に示されている X R P D パターンと実質的に同じ X R P D パターンを提供する。ある態様において、結晶塩または共結晶は、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に、図 1 に示されている X R P D パターンと実質的に同じ X R P D パターンを提供する。ある態様において、結晶塩または共結晶は、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に、約 6 . 4、7 . 5、1 0 . 2、1 2 . 7、1 3 . 3、1 4 . 5、1 6 . 0、1 7 . 1、1 7 . 4、1 7 . 9、1 8 . 5、1 9 . 1、1 9 . 7、2 0 . 3、2 0 . 9、2 1 . 5、2 2 . 6、2 3 . 7、2 6 . 2、2 6 . 7、2 6 . 9、2 7 . 5、2 8 . 4、3 0 . 2 および 3 2 . 1 ± 0 . 2 度、2 シータからなる群から選択される少なくとも 3 個の値の特徴的なピーク位置を有する X R P D パターンを提供する。ある態様において、結晶塩または共結晶は、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に、約 6 . 4、7 . 5、1 0 . 2、1 2 . 7、1 3 . 3、1 4 . 5、1 6 . 0、1 7 . 1、1 7 . 4、1 7 . 9、1 8 . 5、1 9 . 1、1 9 . 7、2 0 . 3、2 0 . 9、2 1 . 5、2 2 . 6、2 3 . 7、2 6 . 2、2 6 . 7、2 6 . 9、2 7 . 5、2 8 . 4、3 0 . 2 および 3 2 . 1 ± 0 . 2 度、2 シータからなる群から選択される少なくとも 6 個の値の特徴的なピーク位置を有する X R P D パターンを提供する。ある態様において、結晶塩または共結晶は、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に、約 6 . 4、7 . 5、1 2 . 7、1 3 . 3、1 7 . 1、1 7 . 4、1 8 . 5、1 9 . 1、1 9 . 7、2 6 . 7、3 0 . 2 および 3 2 . 1 ± 0 . 2 度、2 シータからなる群から選択される少なくとも 3 個の値の特徴的なピーク位置を有する X R P D パターンを提供する。ある態様において、結晶塩または共結晶は、図 2 A に示されている D S C サーマグラムと実質的に同じ D S C サーマグラムを提供する。ある態様において、結晶塩または共結晶は、約 2 0 5 における吸熱ピークを有する D S C サーマグラムを提供する。ある態様において、結晶塩または共結晶は、約 4 0 で少なくとも 1 ヶ月間安定である。ある態様において、結晶塩または共結晶は、約

10

20

30

40

50

25 で少なくとも1ヶ月間安定である。ある態様において、結晶塩または共結晶は、40 および75%RHにおいて少なくとも1週間の貯蔵後に実質的に同じXRPDパターンを提供する。ある態様において、結晶塩または共結晶は、40 および75%RHにおいて少なくとも2週間の貯蔵後に実質的に同じXRPDパターンを提供する。ある態様において、結晶塩または共結晶は、塩である。ある態様において、結晶塩または共結晶は、共結晶である。

【0006】

[0005] 別の側面において、本明細書において、形態Cの2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルの結晶多形であって、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約5.4、10.8、12.3、12.6、13.5、14.8、15.9、16.3、16.4、17.3、17.8、19.3、20.4、21.5、21.7、22.7、23.4、24.4、24.7、25.0、26.1、26.6、27.0、27.2、27.5、28.4、28.7、29.0、29.6、30.2および32.3±0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個の値の特徴的なピーク位置を有するX線粉末回折(XRPD)パターンを提供する結晶多形が、開示される。ある態様において、結晶多形は、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約5.4、10.8、12.3、12.6、13.5、14.8、16.2、17.3、19.3、20.4、21.7、22.7、23.4、24.4、25.0、27.2、29.6および32.2±0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個の値の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターンを示す。ある態様において、結晶多形は、図12において形態Cと表示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを提供する。ある態様において、結晶多形は、約210における吸熱ピークを含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを有する。ある態様において、結晶多形は、図13に示されているDSCサーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラムを有する。形態Bの2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルの結晶多形は、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に、約7.4、7.7、10.0、13.2、17.2、20.4および29.9±0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個の値の特徴的なピーク位置を有するX線粉末回折(XRPD)パターンを提供する。ある態様において、結晶多形は、図11に示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを提供する。ある態様において、結晶多形は、エタノール溶媒和物である。

【0007】

[0006] 別の側面において、本明細書において、2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルのトルエンスルホン酸との結晶塩または共結晶であって、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約7.0、12.4、12.6、13.0、14.1、15.4、15.7、16.3、17.5、18.3、19.0、21.0、22.3、23.0および24.9±0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個の値の特徴的なピーク位置を有するX線粉末回折(XRPD)パターンを提供する結晶塩または共結晶が、開示される。ある態様において、結晶塩または共結晶は、図17に示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを提供する。ある態様において、結晶塩または共結晶は、水和物または溶媒和物である。ある態様において、結晶塩または共結晶は、約170における吸熱ピークを含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを提供する。ある態様において、結晶塩または共結晶は、図18に示されているDSCサーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラムを提供する。

【0008】

10

20

30

40

50

【0007】一側面において、本明細書において、記載される化合物を含む療法的または予防的組成物が、開示される。

【0008】別の側面において、本明細書において、それを必要とする対象において病気または障害を処置する方法が、開示され、その方法は、療法上有効量の本明細書に記載される化合物または組成物を前記の対象に投与することを含む。ある態様において、病気または障害は、2 / 3 G A B A A受容体と関係している。ある態様において、病気または障害は、以下の病気または障害から選択される：痛み、不安、てんかん、筋痙攣、そう痒症、痒み、認知障害、アルコール依存、薬物嗜癖 (drug addiction)、統合失調症、鬱病、自閉症、パニック障害および全般性不安障害。ある態様において、病気または障害は、痛みである。ある態様において、痛みは、線維筋痛症、炎症性の痛み、神経障害性の痛み、末梢性糖尿病性神経障害、化学療法に誘発される痛み、HIV関連神経障害、帯状疱疹後神経痛、筋骨格系の痛み、リウマチ様関節炎、骨関節炎、手術後の痛み、火傷の痛み、日焼けの痛みまたは幻肢痛である。ある態様において、病気または障害は、痒みである。ある態様において、痒みは、慢性の痒み、神経原性の痒み、尿毒症性の掻痒、神経皮膚炎、アトピー性皮膚炎、結節性痒疹、錯感覚性背痛 (Notalgia Parasitica)、乾癬、心因性の痒みまたは水が原因の (Aquagenic) 痒みである。ある態様において、病気または障害は、てんかんである。ある態様において、てんかんは、焦点性てんかん、全般性てんかん、ドラベ症候群、小児欠神てんかん (CEA)、若年性欠神てんかん、若年性ミオクローヌステんかん (JME)、ウエスト症候群、レノックス・ガストー症候群 (LGS)、サンフラワー症候群、てんかん発作重積状態 (Staticus epilepticus)、神経剤に誘発される発作、アルコール離脱由来の振戦、外傷性脳損傷、結節性硬化症、ドーゼ症候群、ラスムッセン症候群、早期ミオクローニー脳症、乳児期の悪性遊走性部分発作、徐波睡眠の間に連続的なスパイクおよび波を伴うてんかん、ランドウ・クレフナー症候群、中心・側頭型 (centrotemporal) スパイクを伴う良性てんかん、良性家族性新生児乳児発作、皮質形成異常、焦点性てんかん症候群、全般てんかん熱けいれんプラス (GEFS+)、ミオクローニー性アトニーてんかん、乳児期の悪性遊走性部分発作、大田原症候群 (早期乳児てんかん性脳症としても知られている) または部分てんかんおよび熱性発作プラスである。ある態様において、病気または障害は、自閉症である。ある態様において、自閉症は、SCN2a変異、脆弱性X症候群の結果としてもたらされる自閉症またはイオンチャンネル機能不全に関連する自閉症である。

【0009】

【0009】ある側面において、本明細書において、2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ピフェニル - 2 - カルボニトリルのリン酸との結晶塩または共結晶を調製するための方法が、開示され、その方法は、2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ピフェニル - 2 - カルボニトリル ホスフェートを酢酸エチル、メチルエチルケトン、2 - メチルブタノン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトン、水、テトラヒドロフラン (THF)、2 - メチル - THF、酢酸イソプロピル (IPAC)、アセトニトリルおよびジクロロメタンの1以上を含む溶液から結晶化させることを含み、ここで、結晶塩または共結晶は、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約6.4、7.5、10.2、12.7、13.3、14.5、16.0、17.1、17.4、17.9、18.5、19.1、19.7、20.3、20.9、21.5、22.6、23.7、26.2、26.7、26.9、27.5、28.4、30.2および32.1 ± 0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個の値の特徴的なピーク位置を有するX線粉末回折 (XRPD) パターンを提供する。ある態様において、結晶塩または共結晶は、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約6.4、7.5、12.7、13.3、17.1、17.4、18.5、19.1、19.7、26.7、30.2および32.1 ± 0.2

10

20

30

40

50

度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個の値の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターンを提供する。ある態様において、結晶塩または共結晶は、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に図19に示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】[0010] 図1は、TPA023Bホスフェート形態Aに関するXRPDパターンを図説している。

【図2A】[0011] 図2Aは、TPA023Bホスフェート形態Aに関するDSC/TGAサーモグラム(図2A)を図説している。;

【図2B】図2BはTPA023Bホスフェート形態AのNMRスペクトル(図2B)を図説している。;および

【図2C】図2CはTPA023Bホスフェート形態Aに関する追加のDSC/TGAサーモグラム(図2C)を図説している。

【図3】[0012] 図3は、TPA023BホスフェートパターンBに関するXRPDパターンを図説している。

【図4】[0013] 図4は、TPA023BホスフェートパターンBに関するDSC/TGAサーモグラムを図説している。

【図5】[0014] 図5は、TPA023B遊離塩基形態Cに関するXRPDパターンを図説している。

【図6】[0015] 図6は、TPA023B遊離塩基形態Cに関するDSC/TGAサーモグラムを図説している。

【図7】[0016] 図7は、TPA023Bホスフェート形態Aを含むTPA023Bホスフェート混合物に関するXRPDパターンを図説している。

【図8】[0017] 図8は、TPA023Bホスフェート形態Aを含むTPA023Bホスフェート混合物に関するDSC/TGAサーモグラムを図説している。

【図9】[0018] 図9は、TPA023B遊離塩基形態Aに関するXRPDパターンを図説している。

【図10A】[0019] 図10Aは、TPA023B遊離塩基形態Aに関するDSC/TGAサーモグラム(図10A)を図説している;および

【図10B】図10BはTPA023B遊離塩基形態Aに関するNMRスペクトル(図10B)を図説している。

【図11】[0020] 図11は、TPA023B遊離塩基形態Bに関するXRPDパターンを図説している。

【図12】[0021] 図12は、TPA023B遊離塩基形態Cに関するXRPDパターンを図説している。

【図13】[0022] 図13は、TPA023B遊離塩基形態Cに関するDSCサーモグラムを図説している。

【図14】[0023] 図14は、遊離塩基形態Aを含むTPA023B遊離塩基混合物に関するXRPDパターンを図説している。

【図15】[0024] 図15は、TPA023B塩化物パターンAに関するXRPDパターンを図説している。

【図16】[0025] 図16は、TPA023B塩化物パターンAに関するDSC/TGAサーモグラムを図説している。

【図17A】[0026] 図17Aは、TPA023Bトシレート形態Aに関するXRPDパターン(図17A);および

【図17B】図17BはTPA023Bトシレート形態Aに関するNMRスペクトル(図17B)を図説している。

【図18】[0027] 図18は、TPA023Bトシレート形態Aに関するDSC/TGAサーモグラムを図説している。

10

20

30

40

50

【図19】[0028] 図19は、TPA023Bホスフェート形態Aに関するXRPDパターンを図説している。

【図20】[0029] 図20は、TPA023B HCl塩スクリーニングのXRPDパターンを図説している。

【図21】[0030] 図21は、TPA023BサルフェートスクリーニングのXRPDパターンを図説している。

【図22】[0031] 図22は、TPA023Bリン酸塩スクリーニングのXRPDパターンを図説している。

【図23】[0032] 図23は、TPA023BトシレートスクリーニングのXRPDパターンを図説している。

【図24】[0033] 図24は、TPA023Bメタンスルホン酸塩スクリーニングのXRPDパターンを図説している。

【図25】[0034] 図25は、アセトン系(TPA023B遊離塩基形態CおよびTPA023B塩化物パターンAを含む混合物)におけるTPA023B HCl塩のTGAおよびDSCの結果を図説している。

【図26】[0035] 図26は、ACN系(TPA023Bホスフェート形態A)におけるTPA023Bリン酸塩のTGAおよびDSCの結果を図説している。

【図27】[0036] 図27は、溶媒(I)中のTPA023BスラリーのXRPDプロファイルの重ね合わせを図説している。

【図28】[0037] 図28は、溶媒(II)中のTPA023BスラリーのXRPDプロファイルの重ね合わせを図説している。

【図29】[0038] 図29は、スラリー法を用いた多形スクリーニングにより得られたTPA023Bホスフェート固体のXRPDパターンを図説している。

【図30】[0039] 図30は、加熱-冷却法を用いた多形スクリーニングにより得られたTPA023Bホスフェート固体のXRPDパターンを図説している。

【図31】[0040] 図31は、TPA023BホスフェートパターンDに関するDSC/TGAサーモグラムを図説している。

【図32】[0041] 図32は、貧溶媒(anti-solvent)法を用いた多形スクリーニングにより得られたTPA023Bホスフェート固体のXRPDパターンを図説している。

【図33】[0042] 図33は、加熱-冷却法によるTPA23B多形スクリーニングの追加のXRPDパターンを図説している。

【図34】[0043] 図34は、加熱-冷却法によるIPA中のTPA023B多形スクリーニングの追加のDSC/TGAサーモグラムを図説している。

【発明を実施するための形態】

【0011】

[0044] 本明細書において、向上した可溶性、向上した経口生物学的利用能、より一貫した経口生物学的利用能、向上した安定性、向上した製造可能性および対応する向上した配合物を含む有益な特性を有する新規の遊離塩基多形、医薬的塩類および塩多形ならびに医薬的共結晶および共結晶多形が、記載される。TPA023Bの塩類、共結晶、多形、塩多形および共結晶多形が、本明細書において記載され、痒みに加えていくつかの障害を処置するのに有用である。当業者は、そのような化合物が、2/3 GABAA陽性アロステリックモジュレーターによって処置可能であることが報告されたあらゆる障害ならびに非選択的GABAA陽性アロステリックモジュレーターによって処置可能である障害の処置において用途を見出し得ることを理解するであろう。これらは、痛み、不安、てんかん、筋痙攣、掻痒症、痒み、認知障害、アルコール依存、統合失調症、鬱病、自閉症等を含むが、それらに限定されない。

【0012】

ホスフェート

ホスフェート形態A

10

20

30

40

50

[0045] 1以上の態様において、本開示は、2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルのリン酸との塩または共結晶の新規の安定な多形を導入する。1以上の態様において、プロトン化された2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルは、実施例23で測定されたように2.19のpKaを有する。リン酸は、2.16のpKaを有することが報告されている。pKaが類似しているため、2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルがリン酸と安定な結晶多形を形成し得ることが、意外にも発見された。1以上の態様において、この結晶形態は、塩である。1以上の態様において、この結晶形態は、共結晶である。この結晶多形は、“ホスフェート多形形態A”（すなわちホスフェート形態A）と名付けられ、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約6.4、7.5、12.7、13.3、17.1、17.4、18.5、19.1、19.7、26.7、30.2および 32.1 ± 0.2 度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個、少なくとも6個、少なくとも9個、少なくとも12個または全ての値の特徴的なピーク位置を有するX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。1以上の態様において、ホスフェート多形形態Aは、図1に示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを示す。1以上の態様において、ホスフェート多形形態Aは、図19に示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを示す。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約6.4、7.5、10.2、12.7、13.3、14.5、16.0、17.1、17.4、17.9、18.5、19.1、19.7、20.3、20.9、21.5、22.6、23.7、26.2、26.7、26.9、27.5、28.4、30.2および 32.1 ± 0.2 度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個、少なくとも6個、少なくとも9個、少なくとも12個、少なくとも15個または全ての値の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターンを提供する。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、約 6.4 ± 0.2 度、2シートに位置する特徴的なピークを有するXRPDパターンを示す。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、約 7.5 ± 0.2 度、2シートに位置する特徴的なピークを有するXRPDパターンを示す。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、約 13.3 ± 0.2 度、2シートに位置する特徴的なピークを有するXRPDパターンを示す。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、約 17.4 ± 0.2 度、2シートに位置する特徴的なピークを有するXRPDパターンを示す。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、約 18.5 ± 0.2 度、2シートに位置する特徴的なピークを有するXRPDパターンを示す。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、約 19.1 ± 0.2 度、2シートに位置する特徴的なピークを有するXRPDパターンを示す。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、約 26.7 ± 0.2 度、2シートに位置する特徴的なピークを有するXRPDパターンを示す。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、約 30.2 ± 0.2 度、2シートに位置する特徴的なピークを有するXRPDパターンを示す。1以上の態様において、ホスフェート多形形態Aは、図30においてホスフェート形態Aと表示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを示す。

【0013】

10

20

30

40

50

【表 1】

表1 XRPDパラメーター

パラメーター	設定/値
X線波長	Cu: K- アルファ ($\lambda=1.54179\text{\AA}$)
X線管の設定	電圧: 40 kV; 電流: 40 mA
走査範囲	3~40 度
試料回転速度	15 rpm
走査速度	10 度/分

10

【0014】

[0046] ある態様において、ホスフェート多形形態 A は、安定な形態である。ある態様において、ホスフェート多形形態 A は、様々な温度および相対湿度で貯蔵されることができる。例えば、ホスフェート多形形態 A は、約 - 20 、約 - 10 、約 0 、約 5 、約 15 、約 25 、約 40 、約 60 および約 80 で貯蔵されることができる。別の例をあげると、ホスフェート多形形態 A は、10% RH、20% RH、30% RH、40% RH、50% RH、60% RH、75% RH、90% RH または 95% RH で貯蔵されることができる。ある態様において、ホスフェート多形形態 A は、約 25 において少なくとも 7 日間、少なくとも 14 日間、少なくとも 21 日間、少なくとも 1 ヶ月間、少なくとも 2 ヶ月間、少なくとも 3 ヶ月間、少なくとも 6 ヶ月間、少なくとも 9 ヶ月間、少なくとも 12 ヶ月間または少なくとも 24 ヶ月間安定である。ある態様において、ホスフェート多形形態 A は、約 25 において少なくとも 36 ヶ月間、少なくとも 48 ヶ月間または少なくとも 60 ヶ月間安定である。ある態様において、ホスフェート多形形態 A は、約 40 において少なくとも 3 日間、少なくとも 7 日間、少なくとも 14 日間、少なくとも 21 日間、少なくとも 1 ヶ月間、少なくとも 2 ヶ月間、少なくとも 3 ヶ月間、少なくとも 6 ヶ月間、少なくとも 9 ヶ月間、少なくとも 12 ヶ月間または少なくとも 24 ヶ月間安定である。ある態様において、ホスフェート多形形態 A は、約 60 で少なくとも 3 日間、少なくとも 7 日間、少なくとも 14 日間、少なくとも 21 日間、少なくとも 1 ヶ月間、少なくとも 2 ヶ月間、少なくとも 3 ヶ月間、少なくとも 6 ヶ月間、少なくとも 12 ヶ月間または少なくとも 24 ヶ月間安定である。ある態様において、安定なホスフェート多形形態 A は、所与の貯蔵期間の終了時に、最初のリン酸塩の量の約 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% w/w 以上を有する。ある態様において、安定なホスフェート多形形態 A は、所与の貯蔵期間の終了時に、約 20%、15%、10%、5%、2%、1% w/w 以下の総不純物または関連物質を有する。ある態様において、ホスフェート多形形態 A は、約 40 および 75% RH で少なくとも 1 週間の貯蔵後に実質的に同じ XRPD パターンを提供する。ある態様において、ホスフェート多形形態 A は、約 40 および 75% RH で少なくとも 2 週間の貯蔵後に実質的に同じ XRPD パターンを提供する。ある態様において、ホスフェート多形形態 A は、約 40 および 75% RH で少なくとも 1 ヶ月間の貯蔵後に実質的に同じ XRPD パターンを提供する。ある態様において、ホスフェート多形形態 A は、約 40 および 75% RH で少なくとも 3 ヶ月間の貯蔵後に実質的に同じ XRPD パターンを提供する。ある態様において、ホスフェート多形形態 A は、約 40 および 75% RH で少なくとも 6 ヶ月間の貯蔵後に実質的に同じ XRPD パターンを提供する。ある態様において、ホスフェート多形形態 A は、約 40 および 75% RH で少なくとも 9 ヶ月間の貯蔵後に実質的に同じ XRPD パターンを提供する。ある態様において、ホスフェート多形形態 A は、約 40 および 75% RH で少なくとも 12 ヶ月間の貯蔵後に実質的に同じ XRPD パターンを提供する。

20

30

40

50

【0015】

【0047】 1以上の態様において、ホスフェート多形形態Aは、約199～約209の融解範囲を有する。1以上の態様において、ホスフェート多形形態Aは、約205に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。1以上の態様において、ホスフェート多形形態Aは、約206に吸熱ピークを含むDSCサーモグラムを提供する。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、203の開始温度を有する単一の吸熱ピークを含むDSCサーモグラムを提供する。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、204の開始温度を有する単一の吸熱ピークを含むDSCサーモグラムを提供する。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、205の開始温度を有する単一の吸熱ピークを含むDSCサーモグラムを提供する。1以上の態様において、ホスフェート多形形態Aは、図2Aに示されているDSCサーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラムを示す。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、図2Cに示されているDSCサーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラムを提供する。1以上の態様において、ホスフェート多形形態Aは、図26に示されているDSCサーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラムを示す。この融点は、10/分の加熱速度でDSCを使用して得られる。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、偏光下で複屈折を示す。ホスフェート多形形態Aは、実施例5の方法を使用して合成されることができる。1以上の態様において、ホスフェート多形形態Aを含む医薬組成物が、記載される。1以上の態様において、本開示は、結晶性ホスフェート多形形態Aの精製された形態を含む。

10

【0016】

【0048】 1以上の態様において、本明細書に記載されるホスフェート多形形態Aは、本明細書に記載されるようなHPLCにより測定された際に、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.5%または少なくとも99.9%純粋である。ある態様において、本明細書に記載されるホスフェート多形形態Aは、不純物を含む。ある態様において、ホスフェート多形形態A中の不純物は、本明細書に記載されるようなHPLCにより測定された際に、最大で0.1%、最大で0.5%、最大で1%、最大で2%、最大で3%、最大で4%、最大で5%、最大で6%、最大で7%、最大で8%、最大で9%、最大で10%、最大で15%、最大で20%、最大で25%、最大で30%、最大で40%または最大で50%である。

20

30

【0017】

【0049】 ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、ラットの血漿中で少なくとも1時間、少なくとも2時間、少なくとも3時間、少なくとも4時間、少なくとも5時間、少なくとも6時間、少なくとも7時間、少なくとも8時間、少なくとも9時間、少なくとも10時間、少なくとも11時間、少なくとも12時間、少なくとも13時間、少なくとも14時間または少なくとも15時間である血漿内半減期を有する。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、ラットの血漿中で最大で5時間、最大で6時間、最大で7時間、最大で8時間、最大で9時間、最大で10時間、最大で11時間、最大で12時間、最大で13時間、最大で14時間、最大で15時間、最大で20時間または最大で40時間である血漿内半減期を有する。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、ラットの血漿中で約8時間～約15時間である血漿内半減期を有する。ある態様において、ホスフェート多形形態Aは、ラットの血漿中で約10時間～約13時間である血漿内半減期を有する。

40

【0018】

【0050】 ホスフェート多形形態Aは、TPA023Bの遊離塩基形態よりも高い溶解度を有することができる。例えば、溶解度は、実施例15に記載されているように決定されることができる。ある態様において、ホスフェート多形形態Aの溶解度は、人工胃液(SGF)中において遊離塩基形態Aの溶解度よりも少なくとも1.1倍、1.5倍、2倍、

50

3倍、4倍、5倍、6倍、7倍または8倍高い。ある態様において、ホスフェート多形形態Aの溶解度は、絶食状態の人工腸液(FaSSIF)中において遊離塩基形態Aの溶解度よりも少なくとも1.1倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍または8倍高い。ある態様において、ホスフェート多形形態Aの溶解度は、摂食状態の人工腸液(FeSSIF)中において遊離塩基形態Aの溶解度よりも、遊離塩基多形形態Aよりも少なくとも1.1倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍または8倍高い。

【0019】

ホスフェートパターン

[0051] ある態様において、本明細書において、2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルのリン酸との塩または共結晶の結晶多形を含む混合物が、記載される。この結晶多形混合物は、“ホスフェート多形パターンB”(すなわちホスフェートパターンB)と名付けられ、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約6.3、7.0、8.0、9.4、10.9、12.7、13.2、14.0、14.7、16.1、17.3、19.4、19.7、22.1、24.1、24.3、26.6、27.0および28.2±0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個、少なくとも6個、少なくとも9個、少なくとも12個、少なくとも15個または全ての値の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターンを示す。TPA023Bホスフェート多形パターンBは、TPA023Bホスフェート形態Aを含むことができる。ホスフェート多形パターンBは、ホスフェートパターンGを含むこともできる。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンBは、図3に示されるXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを示す。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンBは、約80～約205の融解/脱水/脱溶媒和範囲を有する。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンBは、約193および約203に吸熱ピークを含むDSCサーモグラムを示す。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンBは、図4Aに示されているDSCサーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラムを示す。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンBは、実施例6の方法を使用して合成されることができる。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンBを含む医薬組成物が、記載される。

【0020】

[0052] ある態様において、本明細書において、2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルのリン酸との塩または共結晶の結晶多形を含む別の混合物が、記載される。この結晶多形混合物は、“ホスフェート多形パターンD”(すなわちホスフェートパターンD)と名付けられ、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約5.3、6.3、7.4、10.8、12.2、12.6、13.1、13.3、14.6、15.8、16.0、16.9、17.1、18.9、19.0、19.4、20.1、22.5、23.1、24.3、24.9、26.0、26.5、27.2、29.5および30.0±0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個、少なくとも6個、少なくとも9個、少なくとも12個、少なくとも15個または全ての値の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターンを示す。TPA023Bホスフェート多形パターンDは、TPA023Bホスフェート形態Aを含むことができる。TPA023Bホスフェート多形パターンDは、TPA023B遊離塩基形態Cを含むこともできる。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンDは、図30に示されているように、ホスフェートパターンDと表示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを示す。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンDは、約190～約210の融解/脱水/脱溶媒和範囲を有する。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンDは、約202で吸熱ピークを含むDSCサーモグラムを示す。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンDは、図31に示されているDSCサーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラムを示す。1以上の態様において、

ホスフェート多形パターンDは、実施例27に記載されている方法を使用して合成されることができる。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンDを含む医薬組成物が、記載される。

【0021】

[0053] 1以上の態様において、2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルのリン酸との塩または共結晶の結晶多形を含む混合物が、記載される。この結晶多形混合物は、“ホスフェート多形パターンE”と名付けられ、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約6.4、7.6、13.0、13.3、15.5、15.8、17.0、17.4、19.1、19.5、20.3、20.7、26.8および30.1±0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個、少なくとも6個、少なくとも9個、少なくとも12個、または全ての値の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターンを示す。TPA023Bホスフェート多形パターンEは、おそらくTPA023Bホスフェート形態Aを含む混合物である。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンEは、図7に示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを示す。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンEは、約60～約95の融解/脱水/脱溶媒範囲を有する。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンEは、約191に吸熱ピークを含むDSCサーモグラムを示す。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンEは、約199に吸熱ピークを含むDSCサーモグラムを示す。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンEは、図8に示されているDSCサーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラムを示す。この融点は、10/分の加熱速度を有するDSCを使用して得られる。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンEは、実施例8の方法を使用して合成されることができる。1以上の態様において、ホスフェート多形パターンEを含む医薬組成物が、記載される。

10

20

【0022】

トシレート

[0054] 1以上の態様において、2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルのp-トルエンスルホン酸との塩の結晶多形も、記載される。この結晶多形は、“トシレート多形形態A”（すなわちトシレート形態A）と名付けられ、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約7.0、12.4、12.6、13.0、14.1、15.4、15.7、16.3、17.5、18.3、19.0、21.0、22.3、23.0、24.9および±0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個、少なくとも6個、少なくとも9個、少なくとも12個、少なくとも15個または全ての値の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターンを示す。1以上の態様において、トシレート多形形態Aは、図17Aに示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを示す。1以上の態様において、トシレート多形形態Aは、約155～約175の融解範囲を有する。1以上の態様において、トシレート多形形態Aは、約170に吸熱ピークを含むDSCサーモグラムを示す。1以上の態様において、トシレート多形形態Aは、図18に示されているDSCサーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラムを示す。この融点は、10/分の加熱速度を有するDSCを使用して得られる。ある態様において、トシレート多形形態Aは、実施例9の方法を使用して合成されることができる。1以上の態様において、トシレート多形形態Aを含む医薬組成物が、記載される。1以上の態様において、本開示は、結晶性トシレート多形形態Aの精製された形態を提供する。

30

40

【0023】

遊離塩基

[0055] 1以上の態様において、2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]

50

ピフェニル - 2 - カルボニトリルの結晶多形も、同定されている。この結晶多形は、“遊離塩基多形形態 A”と名付けられ、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約 5 . 5、11 . 0、12 . 0、12 . 5、14 . 7、16 . 5、17 . 1、18 . 1、18 . 4、19 . 3、20 . 6、22 . 1、23 . 5、24 . 6、25 . 3、26 . 8、27 . 7、28 . 1、29 . 3 および 30 . 5 ± 0 . 2 度、2 シータからなる群から選択される少なくとも 3 個、少なくとも 6 個、少なくとも 9 個、少なくとも 12 個、少なくとも 15 個または全ての値の特徴的なピーク位置を有する XRPD パターンを示す。1 以上の態様において、遊離塩基多形形態 A は、図 9 に示されている XRPD パターンと実質的に同じ XRPD パターンを示す。1 以上の態様において、遊離塩基多形形態 A は、約 195 ~ 約 210 の融解範囲を有する。1 以上の態様において、遊離塩基多形形態 A は、約 206 に吸熱ピークを含む DSC サーモグラムを示す。1 以上の態様において、遊離塩基多形形態 A は、図 10 A に示されている DSC サーモグラムと実質的に同じ DSC サーモグラムを示す。この融点は、10 / 分の加熱速度を有する DSC を使用して得られる。ある態様において、遊離塩基多形形態 A は、偏光下で複屈折を示す。ある態様において、遊離塩基多形形態 A は、無水物である。ある態様において、遊離塩基多形形態 A は、実施例 10 の方法を使用して合成されることができる。1 以上の態様において、遊離塩基多形形態 A を含む医薬組成物が、記載される。1 以上の態様において、本開示は、結晶性遊離塩基多形形態 A の精製された形態を含む。

10

【0024】

[0056] 1 以上の態様において、本開示は、さらに 2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ピフェニル - 2 - カルボニトリルの結晶多形を提供する。この結晶多形は、“遊離塩基多形形態 B”と名付けられ、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約 6 . 3、7 . 4、7 . 7、10 . 0、13 . 2、15 . 6、15 . 8、16 . 7、17 . 2、19 . 1、19 . 4、20 . 0、20 . 4、26 . 0、26 . 7、27 . 9 および 29 . 9 ± 0 . 2 度、2 シータからなる群から選択される少なくとも 3 個、少なくとも 6 個、少なくとも 9 個、少なくとも 12 個、少なくとも 15 個または全ての値の特徴的なピーク位置を有する XRPD パターンを示す。1 以上の態様において、遊離塩基多形形態 B は、図 11 に示されている XRPD パターンと実質的に同じ XRPD パターンを示す。1 以上の態様において、遊離塩基多形形態 B は、約 40 ~ 約 150 の融解/脱溶媒和範囲を有する。1 以上の態様において、遊離塩基多形形態 B は、実施例 11 の方法を使用して合成される。1 以上の態様において、遊離塩基多形形態 B を含む医薬組成物が、記載される。1 以上の態様において、本開示は、エタノール溶媒和物を提供する。1 以上の態様において、本開示は、結晶性遊離塩基多形形態 B の精製された形態を提供する。

20

30

【0025】

[0057] 1 以上の態様において、2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ピフェニル - 2 - カルボニトリルのさらに別の結晶多形が、本明細書において記載される。この結晶多形は、“遊離塩基多形形態 C” (すなわち遊離塩基形態 C) と名付けられ、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約 5 . 4、10 . 8、12 . 3、12 . 6、13 . 5、14 . 8、16 . 2、17 . 3、19 . 3、20 . 4、21 . 7、22 . 7、23 . 4、24 . 4、25 . 0、27 . 2、29 . 6 および 32 . 2 ± 0 . 2 度、2 シータからなる群から選択される少なくとも 3 個、少なくとも 6 個、少なくとも 9 個、少なくとも 12 個、少なくとも 15 個または全ての値の特徴的なピーク位置を有する XRPD パターンを示す。ある態様において、遊離塩基多形形態 C は、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約 5 . 4、10 . 8、12 . 3、12 . 6、13 . 5、14 . 8、15 . 9、16 . 3、16 . 4、17 . 3、17 . 8、19 . 3、20 . 4、21 . 5、21 . 7、22 . 7、23 . 4、24 . 4、24 . 7、25 . 0、26 . 1、26 . 6、27 . 0、27 . 2、27 . 5、28 . 4、28 . 7、29 .

40

50

0、29.6、30.2および32.3±0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個、少なくとも6個、少なくとも9個、少なくとも12個、少なくとも15個または全ての値の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターンを提供する。1以上の態様において、TPA023B遊離塩基多形形態Cは、図5に示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを示す。1以上の態様において、遊離塩基多形形態Cは、図12に示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを示す。

【0026】

[0058] 1以上の態様において、遊離塩基多形形態Cは、約205 ~ 約215 の融解範囲を有する。1以上の態様において、遊離塩基多形形態Cは、約195 ~ 約215 の融解範囲を有する。1以上の態様において、遊離塩基多形形態Cは、約209 ~ 211 に吸熱ピークを含むDSCサーモグラムを示す。1以上の態様において、遊離塩基多形形態Cは、約209 に吸熱ピークを含むDSCサーモグラムを示す。1以上の態様において、遊離塩基多形形態Cは、約210 に吸熱ピークを含むDSCサーモグラムを示す。1以上の態様において、遊離塩基多形形態Cは、約211 に吸熱ピークを含むDSCサーモグラムを示す。1以上の態様において、遊離塩基多形形態Cは、約209 において開始温度を有する吸熱ピークを含むDSCサーモグラムを示す。1以上の態様において、遊離塩基多形形態Cは、図13と実質的に同じDSCサーモグラムを示す。1以上の態様において、遊離塩基多形形態Cは、図6に示されているDSCサーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラムを示す。この融点は、10 /分の加熱速度を有するDSCを使用して得られる。ある態様において、遊離塩基多形形態Cは、偏光下で複屈折を示す。1以上の態様において、遊離塩基多形形態Cは、実施例12の方法を使用して合成されることができる。ある態様において、遊離塩基多形形態Cは、無水物である。1以上の態様において、遊離塩基多形形態Cを含む医薬組成物が、記載される。1以上の態様において、本開示は、結晶性遊離塩基多形形態Cの精製された形態を提供する。

【0027】

[0059] ある態様において、遊離塩基多形形態Cは、安定形態である。ある態様において、遊離塩基多形形態Cは、様々な温度および相対湿度で貯蔵されることができる。例えば、遊離塩基多形Cは、約-20、約-10、約0、約5、約15、約25、約40 および約60 で貯蔵されることができる。別の例をあげると、遊離塩基多形形態Cは、10%RH、20%RH、30%RH、40%RH、50%RH、60%RH、75%RH、90%RHまたは95%RHで貯蔵されることができる。ある態様において、遊離塩基多形形態Cは、約25 で少なくとも7日間、少なくとも14日間、少なくとも21日間、少なくとも1ヶ月間、少なくとも2ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、少なくとも9ヶ月間、少なくとも12ヶ月間、少なくとも24ヶ月間、少なくとも36ヶ月間、少なくとも48ヶ月間または少なくとも60ヶ月間安定である。ある態様において、遊離塩基多形形態Cは、約40 で少なくとも3日間、少なくとも7日間、少なくとも14日間、少なくとも21日間、少なくとも1ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、少なくとも9ヶ月間、少なくとも12ヶ月間または少なくとも24ヶ月間安定である。ある態様において、遊離塩基多形形態Cは、約60 で少なくとも3日間、少なくとも7日間、少なくとも14日間、少なくとも21日間、少なくとも1ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、少なくとも9ヶ月間、少なくとも12ヶ月間または少なくとも24ヶ月間安定である。ある態様において、安定なTPA023B遊離塩基多形形態、例えば遊離塩基形態Cは、所与の貯蔵期間の終了時に、最初の遊離塩基の量の約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% w/w以上を有する。ある態様において、安定なTPA023B遊離塩基多形形態、例えば遊離塩基形態Cは、所与の貯蔵期間の終了時に、約20%、15%、10%、5%、2%、1% w/w以下の総不純物または関連物質を有する。ある態様において、遊離塩基多形形態Cは、約40 および75%RHで少なくとも1週間の貯蔵後に実質的に同じXRPDパターンを提供する。ある態様において、遊離塩基多形形態Cは、約40 および75%RHで少なくとも2週間、少なくとも1ヶ月間、少な

くとも3ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、少なくとも9ヶ月間、少なくとも12ヶ月間または少なくとも24ヶ月間の貯蔵後に実質的に同じXRPDパターンを提供する。

【0028】

[0060] 1以上の態様において、本明細書で記載される遊離塩基多形形態、例えば遊離塩基形態Cは、本明細書で記載されるようなHPLCにより測定された際に、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.5%または少なくとも99.9%純粋である。ある態様において、遊離塩基多形形態、例えば遊離塩基形態Cは、不純物を含む。ある態様において、遊離塩基形態、例えば遊離塩基形態C中の不純物は、本明細書で記載されるようなHPLCにより測定された際に、最大で0.1%、最大で0.5%、最大で1%、最大で2%、最大で3%、最大で4%、最大で5%、最大で6%、最大で7%、最大で8%、最大で9%、最大で10%、最大で15%、最大で20%、最大で25%、最大で30%、最大で40%または最大で50%である。

10

【0029】

[0061] 1以上の態様において、2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルの結晶多形混合物が、記載される。この結晶多形体混合物は、“遊離塩基多形パターンD”と名付けられ、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約5.4、10.8、11.0、12.0、12.4、13.5、14.7、15.8、16.2、16.5、17.2、18.0、19.3、20.6、21.6、22.6、23.3、24.5、26.8、27.1、28.4、29.5および30.2±0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個、少なくとも6個、少なくとも9個、少なくとも12個、少なくとも15個または全ての値の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターンを示す。1以上の態様において、TPA023B遊離塩基多形パターンDは、遊離塩基形態Aを含むことができる。1以上の態様において、TPA023B遊離塩基多形パターンDは、遊離塩基形態Cを含むことができる。1以上の態様において、遊離塩基多形パターンDは、ジオキササン溶媒和物を含む。1以上の態様において、遊離塩基多形パターンDは、図14に示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを示す。1以上の態様において、遊離塩基多形パターンDは、約50～約225の融解/脱溶媒範囲を有する。遊離塩基多形パターンDは、実施例13の方法を使用して合成されることができる。1以上の態様において、遊離塩基多形パターンDを含む医薬組成物が、記載される。1以上の態様において、本開示は、結晶性遊離塩基多形パターンDの精製された形態を提供する。

20

30

【0030】

塩化物

[0062] 1以上の態様において、2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルの結晶多形を含む混合物が、記載される。この結晶多形混合物は、“塩化物多形パターンA”（すなわち塩化物パターンA）と名付けられ、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約7.0、7.7、8.2、14.0および14.3±0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個または全ての値の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターンを示す。塩化物パターンAは、遊離塩基形態Cを含むことができる。塩化物パターンAは、遊離塩基形態Fを含むことができる。1以上の態様において、塩化物多形パターンAは、図15に示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを示す。1以上の態様において、塩化物多形パターンAは、約150～約210の融解/脱溶媒範囲を有する。1以上の態様において、塩化物多形パターンAは、図16と実質的に同じDSCサーモグラフを有する。塩化物多形パターンAは、実施例1の方法を使用して合成されることができる。1以上

40

50

の態様において、塩化物多形パターン A を含む医薬組成物が、記載される。1 以上の態様において、本開示は、結晶性塩化物多形パターン A の精製された形態を提供する。

【0031】

[0063] 1 以上の態様において、2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルの以下の酸を含むがそれらに限定されない薬学的に許容可能な酸とのあらゆる比率での塩または共結晶のさらに別の無水、水和または溶媒和結晶多形が、記載される：酢酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、炭酸、カンファースルホン酸、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸 (glucuranoic acid)、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸、ラウリルスルホン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、1 - ナフチレンスルホン酸、2 - ナフチレンスルホン酸、オレイン酸、シュウ酸、パモ酸、リン酸、コハク酸、硫酸、ステアリン酸 (steric acid)、酒石酸またはパラ - トルエンスルホン酸。さらなる結晶多形形態は、実施例 19 の方法または当業者に既知のあらゆる他の方法を使用して合成される。1 以上の態様において、多形形態を含む医薬組成物が、記載される。1 以上の態様において、本開示は、結晶多形形態の精製された形態を提供する。

10

【0032】

[0064] 1 以上の態様において、2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルのさらに別の無水、水和または溶媒和結晶多形が、記載される。さらなる結晶多形形態は、実施例 20 の方法を使用して合成される。1 以上の態様において、多形形態を含む医薬組成物が、記載される。1 以上の態様において、本開示は、結晶多形形態の精製された形態を提供する。

20

【0033】

塩類

[0065] 一側面において、本明細書において、2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルの塩類が、開示される。ある態様において、開示される塩類は、TPA023B および酸により形成される。酸は、有機酸または無機酸であることができる。ある態様において、酸は、酢酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、炭酸、カンファースルホン酸、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸、ラウリルスルホン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、1 - ナフチレンスルホン酸、2 - ナフチレンスルホン酸、オレイン酸、シュウ酸、パモ酸、リン酸、コハク酸、硫酸、ステアリン酸 (steric acid)、酒石酸、パラ - トルエンスルホン酸等の 1 種類以上を含む。ある態様において、酸は、薬学的に許容可能な酸である。ある態様において、塩は、TPA023B 遊離塩基および酸を特定の比率で、例えば TPA023B 遊離塩基対酸を 5 : 1、4 : 1、3 : 1、2 : 1 または 1 : 1 のモル比で含む。ある態様において、TPA023B 遊離塩基および酸の間の比率は、例えば 1 : 10 ~ 10 : 1 のあらゆるモル比で有り得る。ある態様において、塩は、無水物形態である。ある態様において、塩は、水和物形態である。ある態様において、塩は、溶媒和物形態、例えばエタノール、ジオキサン、THF、メタノールまたはアセトン溶媒和物である。ある態様において、塩は、溶媒を一切含まない。ある態様において、塩は、結晶形態である。ある態様において、塩は、部分的に結晶性である。ある態様において、塩は、非晶質形態である。

30

40

【0034】

[0066] ある態様において、塩は、TPA023B ホスフェートである。ある態様において、塩は、TPA023B トシレートである。ある態様において、塩は、TPA023B カルボキシレートである。ある態様において、塩は、TPA023B グルコネートである。ある態様において、塩は、TPA023B マレエートである。ある態様において、塩は、TPA023 ベンゾエートである。

50

【 0 0 3 5 】

[0067] 一側面において、本明細書において、T P A 0 2 3 B またはその塩を含む混合物が、開示される。ある態様において、開示される混合物は、T P A 0 2 3 B 遊離塩基を含む。ある態様において、混合物は、1種類以上のT P A 0 2 3 B 遊離塩基形態、例えば遊離塩基形態C、遊離塩基形態Aまたは形態Cおよび形態Aの組み合わせを含む。ある態様において、混合物は、T P A 0 2 3 B の塩、例えばT P A 0 2 3 B ホスフェートを含む。ある態様において、混合物は、1種類以上のT P A 0 2 3 塩形態、例えばT P A 0 2 3 B ホスフェート形態AおよびT P A 0 2 3 B ホスフェート形態Eを含む。ある態様において、混合物は、T P A 0 2 3 B 遊離塩基およびT P A 0 2 3 B 塩、例えば遊離塩基形態Cおよびホスフェート形態Aを含む。

10

【 0 0 3 6 】

[0068] 1以上の態様において、本明細書で記載されるT P A 0 2 3 B 塩は、本明細書で記載されるようなH P L Cによって測定された際に、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.5%または少なくとも99.9%純粋である。ある態様において、本明細書で記載されるT P A 0 2 3 B 塩は、不純物を含む。ある態様において、T P A 0 2 3 B 塩中の不純物は、本明細書で記載されるようなH P L Cによって測定された際に、最大で0.1%、最大で0.5%、最大で1%、最大で2%、最大で3%、最大で4%、最大で5%、最大で6%、最大で7%、最大で8%、最大で9%、最大で10%、最大で15%、最大で20%、最大で25%、最大で30%、最大で40%または最大で50%である。

20

【 0 0 3 7 】

共結晶

[0069] 一側面において、本明細書において、2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルの共結晶が、開示される。ある態様において、開示される共結晶は、T P A 0 2 3 B および酸で形成される。酸は、有機酸または無機酸であることができる。ある態様において、酸は、酢酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、炭酸、カンファースルホン酸、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸、ラウリルスルホン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、1 - ナフチレンスルホン酸、2 - ナフチレンスルホン酸、オレイン酸、シュウ酸、パモ酸、リン酸、コハク酸、硫酸、ステアリン酸 (s t e r i c a c i d)、酒石酸、パラ - トルエンスルホン酸等の1種類以上を含む。ある態様において、酸は、薬学的に許容可能な酸である。ある態様において、共結晶は、T P A 0 2 3 B 遊離塩基および酸を特定の比率で、例えばT P A 0 2 3 B 遊離塩基対酸を5 : 1、4 : 1、3 : 1、2 : 1または1 : 1のモル比で含む。ある態様において、T P A 0 2 3 B 遊離塩基および酸の間の比率は、例えば1 : 10 ~ 10 : 1のあらゆるモル比で有り得る。ある態様において、共結晶は、無水物形態である。ある態様において、共結晶は、水和物形態である。ある態様において、共結晶は、溶媒和物形態、例えばエタノール、ジオキサン、T H F、メタノール、酢酸エチルまたはアセトン溶媒和物である。ある態様において、共結晶は、溶媒を一切含まない。ある態様において、共結晶は、結晶形態である。ある態様において、共結晶は、部分的に結晶性である。

30

40

【 0 0 3 8 】

[0070] ある態様において、共結晶は、T P A 0 2 3 B ホスフェートである。ある態様において、共結晶は、T P A 0 2 3 B グルコネートである。ある態様において、共結晶は、T P A 0 2 3 B マレエートである。ある態様において、共結晶は、T P A 0 2 3 B ベンゾエートである。

【 0 0 3 9 】

50

【0071】 一側面において、本明細書において、T P A 0 2 3 B またはその共結晶を含む混合物が、開示される。ある態様において、開示される混合物は、T P A 0 2 3 B 遊離塩基を含む。ある態様において、混合物は、1種類以上のT P A 0 2 3 B 遊離塩基形態、例えば遊離塩基形態C、遊離塩基形態Aまたは形態Cおよび形態Aの組み合わせを含む。ある態様において、混合物は、T P A 0 2 3 B の共結晶、例えばT P A 0 2 3 B ホスフェートを含む。ある態様において、混合物は、1種類以上のT P A 0 2 3 共結晶形態を含む。ある態様において、混合物は、T P A 0 2 3 B 遊離塩基およびT P A 0 2 3 B 共結晶、例えば遊離塩基形態Cおよびホスフェート形態Aの共結晶を含む。

【0040】

【0072】 1以上の態様において、本明細書で記載されるT P A 0 2 3 B 共結晶は、本明細書で記載されるようなH P L Cによって測定された際に、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.5%または少なくとも99.9%純粋である。ある態様において、本明細書で記載されるT P A 0 2 3 B 共結晶は、不純物を含む。ある態様において、T P A 0 2 3 B 共結晶中の不純物は、本明細書で記載されるようなH P L Cによって測定された際に、最大で0.1%、最大で0.5%、最大で1%、最大で2%、最大で3%、最大で4%、最大で5%、最大で6%、最大で7%、最大で8%、最大で9%、最大で10%、最大で15%、最大で20%、最大で25%、最大で30%、最大で40%または最大で50%である。

【0041】

【0073】 ある態様において、2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル] ピフェニル - 2 - カルボニトリルの酸との塩または共結晶は、T P A 0 2 3 b の遊離塩基形態よりも高い溶解度を有することができる。例えば、溶解度は、実施例15に記載されているように決定され得る。ある態様において、塩または共結晶の溶解度は、人工胃液 (S G F) 中において遊離塩基形態Aの溶解度よりも少なくとも1.1倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍または8倍高い。ある態様において、塩または共結晶の溶解度は、絶食状態の人工腸液 (F a S S I F) 中において遊離塩基形態Aの溶解度よりも少なくとも1.1倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍または8倍高い。ある態様において、塩または共結晶の溶解度は、摂食状態の人工腸液 (F e S S I F) 中において遊離塩基形態Aの溶解度よりも、遊離塩基多形形態Aよりも少なくとも1.1倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍または8倍高い。

【0042】

【0074】 本出願の文脈において、“多形”は、固体状態の化学化合物の特定の結晶配置または結晶“形態”である。化学化合物の結晶形態または多形は、規則正しく反復する三次元パターンで配置された構成分子を含有する。一部の化学化合物は、結晶構造において原子および/または分子の異なる配置をそれぞれ有する複数の多形を形成することができる。化合物が生物学的に活性な化合物、例えば有効医薬成分である場合、結晶構造における差異は、異なる化学的、物理的および生物学的特性を有する各多形をもたらし得る。影響を受け得る特性は、結晶の形状、密度、硬度、色、化学的安定性、融点、吸湿性、懸濁性、溶解速度および生物学的利用能を含む。従って、特定の多形は、それを同じ親化合物の別の多形と比較して特定の用途において予想外に有利にする特性を有し得る。特に、上記で列挙された物理的、化学的および生物学的特性は、製造方法および配合物の開発ならびに有効医薬成分の質および有効性に重大な影響を有し得る。一部の化学化合物および分子複合体 (例えば溶媒和物、共結晶、配位化合物) は、それぞれが異なる物理的特徴を示す複数の多形で存在し得る。さらに、より安定でない多形は、適切な条件下でより安定な多形に転換または部分的に転換し得る。これらの理由のため、ヒトまたは動物における療法的利益のために使用されるであろう製品を開発する場合、有効医薬成分の特定の結晶形態を

制御することが必要である。化合物の固体状態が1種類以上の多形を形成し得るかどうかを予測することは不可能であり、これらの結晶形態のいずれの特性を予測することも不可能であることに、留意されたい。

【0043】

[0075] 1以上の態様において、本明細書で記載される結晶多形は、本明細書で記載されるようなHPLCによって測定された際に、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.5%または少なくとも99.9%純粋である。ある態様において、本明細書で記載される結晶多形は、不純物を含む。ある態様において、結晶多形中の不純物は、本明細書で記載されるようなHPLCによって測定された際に、最大で0.1%、最大で0.5%、最大で1%、最大で2%、最大で3%、最大で4%、最大で5%、最大で6%、最大で7%、最大で8%、最大で9%、最大で10%、最大で15%、最大で20%、最大で25%、最大で30%、最大で40%または最大で50%である。

10

【0044】

[0076] 結晶の存在に関する固相のアッセイは、当該分野で既知の従来の方法によって実施され得る。例えば、粉末X線回折技法を使用することが、便利であり、ルーチン的である。使用され得る他の技法は、示差走査熱量測定(DSC)、熱重量分析(TGA)およびラマンまたは赤外分光法、NMR、ガスクロマトグラフィーまたはHPLCを含む。

20

【0045】

[0077] 1以上の態様において、本開示は、薬学的に受容可能なキャリアー中に分散した本明細書で記載される化合物の1種類以上を含む、予防的および/または療法的組成物を提供する。用語“キャリアー”は、本明細書において、化合物が投与のためにその中で分散させられることができる希釈剤、賦形剤、ビヒクル等を指して用いられる。適切なキャリアーは、薬学的に許容可能であろう。本明細書で用いられる際、“薬学的に許容可能な”手段という用語は、過剰な毒性、刺激またはアレルギー反応を伴わずに対象に投与されることができ、かつ許容できない生物学的作用を引き起こさず、それが含有される組成物の他の構成要素のいずれとも有害な様式で相互作用することもない点で、生物学的にも他の点でも望ましくないことがないことを意味する。薬学的に許容可能なキャリアーは、当然、当業者に周知であろうように、化合物または他の薬剤のあらゆる分解を最小限にし、かつ対象におけるあらゆる有害な副作用を最小限にするように選択されるであろう。薬学的に許容可能な成分は、獣医学的使用ならびにヒトの医薬的使用に許容可能な成分を含み、投与経路に依存するであろう。例えば、注射による投与に適した組成物は、典型的には無菌の等張水性緩衝液中の溶液である。典型的なキャリアーは、水溶液、例えば通常(n.s.)生理食塩水(約0.9% NaCl)、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)、滅菌水/蒸留オートクレーブ水(DAW)、他の許容可能なビヒクル等を含む。他の成分、例えば補助剤、他の有効薬剤、保存剤、緩衝剤、塩類、他の薬学的に許容可能な成分が、組成物中に含まれることができる。組成物は、キャリアー中に分散された療法上有効量の化合物を含むことができる。

30

40

【0046】

[0078] 1以上の態様において、本開示は、それを必要とする対象において病気または障害を処置するための方法を提供し、ここで、その方法は、一般に療法上有効量の本明細書で記載される化合物の1種類以上を投与することを含む。本明細書中で使用される際、“療法上有効”量は、研究者または臨床医によって求められている組織、系または対象の生物学的または医学的応答を誘発し、そして特に標的とされる疾患または病気に対するいくつかの所望の療法的または予防的作用を誘発するであろう量を指す。当業者は、その病気が完全には根絶または予防されない場合でも、それまたはその症状および/もしくは作用が対象において部分的に改善または緩和されるときに、その量は療法上“有効”であると考え得ることを、認識する。特定の塩または共結晶の場合、配合物は十分なレベルの有効化合

50

物を提供する量で投与され得ることは、理解されるであろう。

【0047】

[0079] ある態様において、病気または障害は、2 / 3 G A B A A受容体と関係している。ある態様において、病気または障害は、痛み、不安、てんかん、筋痙攣、そう痒症、痒み、認知障害、アルコール依存、薬物嗜癖 (drug addiction)、統合失調症、鬱病、自閉症、パニック障害または全般性不安障害である。

【0048】

[0080] ある態様において、病気または障害は、痛みである。ある態様において、痛みは、線維筋痛症、炎症性の痛み、神経障害性の痛み、末梢性糖尿病性神経障害の結果もたらされる痛み、化学療法に誘発される痛み、H I V関連神経障害の結果もたらされる痛み、帯状疱疹後神経痛の結果もたらされる痛み、筋骨格系の痛み、リウマチ様関節炎の結果もたらされる痛み、骨関節炎の結果もたらされる痛み、術後痛、火傷の痛み、日焼けの痛みまたは幻肢痛である。ある態様において、痛みは、急性の痛み、慢性の痛み、神経障害性の痛み、侵害受容性の(炎症性を含む)痛み、体性痛、内臓痛または機能不全性の痛みである。ある態様において、痛みの基礎となる脳または脊髄の病気が、存在する。ある態様において、痛みは、神経障害性、侵害受容性および/または炎症性の性質のものである。ある態様において、痛みは、身体系もしくは内臓系のどちらかに影響を及ぼす可能性があり、またはそれは、複数の系に影響を及ぼし得る。ある態様において、痛みは、生理学的な痛みである。ある態様において、痛みは、急性の痛みである。ある態様において、痛みは、定められた損傷、例えば手術、歯科的作業、筋挫傷または捻挫と関係する。ある態様において、痛みは、慢性の痛みである。ある態様において、慢性の痛みは、神経障害性の痛み(例えば有痛性糖尿病性神経障害または帯状疱疹後神経痛)、手根管症候群、背部痛、頭痛、癌の痛み、関節炎性の痛みまたは慢性術後痛である。ある態様において、痛みは、あらゆる系に影響を及ぼす慢性痛状態である。ある態様において、神経障害性の痛みは、疾患または外傷、例えば末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害、三叉神経痛、癌神経障害、H I V神経障害、幻肢痛、背部痛、手根管症候群、中枢性卒中後痛ならびに慢性アルコール中毒、甲状腺機能低下症、尿毒症、脊髄損傷、多発性硬化症、パーキンソン病、てんかんおよびビタミン欠乏症と関係する痛みと関係する。ある態様において、病気または障害は、線維筋痛症または慢性局所痛症候群である。ある態様において、痛みは、中等度~重度の急性侵害受容性の痛みであり、それは、術後痛、外傷後の痛み、癌の痛み、背部痛、痛風と関係する痛みまたは筋挫傷、捻挫、熱傷、心筋梗塞もしくは急性膵炎からの痛みと関係している可能性がある。ある態様において、癌の痛みは、慢性痛、例えば腫瘍関連骨痛、頭痛、顔面痛または内臓痛である。ある態様において、癌の痛みは、癌療法と関係する痛み、例えば化学療法、免疫療法、ホルモン療法または放射線療法に反応した痛みである。ある態様において、痛みは、背部痛である。ある態様において、痛みは、関節炎、例えばリウマチ様関節炎と関係している。

【0049】

[0081] ある態様において、病気または障害は、薬物嗜癖またはアルコール依存である。ある態様において、病気または障害は、パニック障害、全般性不安障害、不安または統合失調症である。ある態様において、病気または障害は、ストレス障害、例えば外傷後ストレス障害、急性ストレス障害または物質誘発性ストレス障害である。ある態様において、病気または障害は、恐怖症(例えば広場恐怖症、社会恐怖症または動物恐怖症)である。ある態様において、病気または障害は、強迫性障害である。ある態様において、不安は、分離不安または小児不安障害である。

【0050】

[0082] ある態様において、病気または障害は、痒み、例えば慢性または急性の痒みである。ある態様において、病気または障害は、慢性の痒み、神経原性の痒み、尿毒症性の掻痒、神経皮膚炎、アトピー性皮膚炎、錯感覚性背痛、結節性痒疹、乾癬、心因性の痒みまたは水が原因の痒みである。ある態様において、痒みは、掻痒性の痒みである。掻痒性の痒みは、アレルギー反応、炎症、乾燥または他の皮膚の損傷により引き起こされ得る。

掻痒性の痒みは、アトピー性皮膚炎（湿疹）、蕁麻疹（urticaria）（蕁麻疹（hives））、乾癬、薬物反応、ダニまたは乾燥した皮膚と関係し得る。ある態様において、痒みは、神経障害性の痒みである。神経障害性の痒みは、神経系への損傷によって引き起こされる可能性があり、しばしばしびれおよび刺痛の感覚を伴う。神経障害性の痒みは、帯状疱疹後、脳卒中または熱傷後、そして錯感覚性背痛（notalgia parasthetica）において（痒い皮膚の領域、通常は背中において）見られ得る。神経原性の痒みは、オピオイド神経ペプチドに反応して慢性肝疾患および腎疾患と関係し得る。神経障害性の痒み、心因性の痒み。心因性の痒みは、化学物質セロトニンまたはノルエピネフリンに反応して誘発される可能性があり、それは、ストレス、鬱病および寄生虫妄想（寄生虫の寄生に対する誤った思い込み）に影響を及ぼす。ある態様において、病気または障害は、胆汁うっ滞性掻痒症、尿毒症性掻痒症、神経皮膚炎、錯感覚性背痛、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、結節性痒疹、乾癬、虫刺咬症、寄生虫、真菌感染症、水が原因の痒み、蕁麻疹、アレルギー性の痒みまたは寄生虫妄想である。

10

【0051】

[0083] ある態様において、病気または障害は、慢性咳または過敏性腸症候群である。ある態様において、病気または障害は、てんかんである。ある態様において、てんかんは、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ADNFLE）、焦点性てんかん、全般性てんかん、ドラベ症候群、小児欠神てんかん（CEA）、若年性欠神てんかん、若年性ミオクローヌステんかん（JME）、ウエスト症候群、レノックス・ガストー症候群（LGS）、サンフラワー症候群、てんかん発作重積状態、神経剤に誘発される発作、アルコール離脱由来の振戦、外傷性脳損傷、結節性硬化症、ドーゼ症候群、ラスムッセン症候群、早期ミオクローニー脳症、乳児期の悪性遊走性部分発作、徐波睡眠の間に連続的なスパイクおよび波を伴うてんかん、ランドウ・クレフナー症候群、中心・側頭型スパイクを伴う良性てんかん、良性家族性新生児乳児発作、小児期の良性中心・側頭葉てんかん、小児期の良性後頭葉てんかん（BOEC）、皮質形成異常、焦点性てんかん症候群、全般てんかん熱痙攣プラス（GEFS+）、ミオクローニー性アトニーてんかん、乳児期の悪性遊走性部分発作、大田原症候群（早期乳児てんかん性脳症としても知られている）、原発性読書てんかん、症候性局在関連てんかん、側頭葉てんかん（TLE）、ラスムッセン脳炎、進行性ミオクローヌステんかんまたは部分てんかんおよび熱性発作プラスである。ある態様において、病気または障害は、痙縮（例えば卒中後痙縮または全身性および限局性痙縮）、筋痙攣、本態性振戦、ジストニアまたは早漏症である。ある態様において、病気または障害は、自閉症である。ある態様において、病気または障害は、SCN2a変異の結果もたらされる自閉症、脆弱X症候群またはイオンチャンネルの機能不全に関連するあらゆる形態の自閉症である。ある態様において、病気または障害は、抑鬱障害（例えば鬱病）、双極性障害または気分循環症である。ある態様において、病気または障害は、統合失調症、例えば妄想型、解体型、緊張型、未分化型、残存型の統合失調症、統合失調症後鬱病および単純統合失調症である。

20

30

【0052】

[0084] ある態様において、本明細書に記載される化合物および組成物は、例えば化学療法または放射線に誘発される嘔吐、術後の吐き気および嘔吐または乗り物酔いのための制吐剤として使用されることができる。ある態様において、本明細書に記載される化合物および組成物は、認知増強剤として使用されることができる。

40

【0053】

[0085] ある態様において、対象は、化合物が投与される前に病気（例えば感染、疾患または障害）で苦しんでいるかまたはそれを患っており、ここで、本明細書に記載される方法は、病気を処置するためおよび/または病気の作用を改善するために有用である。1以上の態様において、方法は、疾患または病気の進行を逆転させるために有用である。他の態様において、対象は、化合物を投与する前に所与の病気を有さず、ここで、本明細書に記載される方法は、病気の発生もしくは罹患を予防するためおよび/または病気の観察可能な作用を予防するために有用である。開示される態様は、使用される特定のキャリア

50

一および他の成分に応じて、様々な投与経路のために配合されることができる。例えば、予防的および/または療法的化合物または組成物は、筋肉内、皮下、皮内または静脈内に注射されることができる。それらは、鼻内または経口のように粘膜を介して投与されることもできる。化合物または組成物は、経皮パッチまたはマイクロニードルを介して皮膚を通して投与されることもできる。懸濁液、粉末、錠剤、ゲルキャップ等が、本明細書において意図されている。

【0054】

【0086】ある態様において、化合物または組成物は、適切な容器中の単位剤形で提供されることができる。用語“単位剤形”は、ヒトまたは動物での使用のための単位投与量として適切な物理的に別々の単位を指す。各単位剤形は、所望の作用をもたらすように計算された予め決定された量の本発明の化合物（および/または他の有効薬剤）をキャリアー中に含有することができる。他の態様において、化合物は、対象への投与前に現場で混合するために、キャリアーとは別に（例えばそれ自体のバイアル、アンプル、小袋または他の適切な容器中で）提供されることができる。化合物（単数または複数）を含むキットも、本明細書で開示される。キットは、化合物を対象に投与するための説明書をさらに含む。化合物（単数または複数）は、既に薬学的に許容可能なキャリアー中で分散させられた投与単位の一部として提供されることができ、またはそれは、キャリアーとは別に提供されることができる。キットは、例えば化合物を適切なキャリアー中で分散させるための説明書を含む、対象への投与のための化合物を調製するための説明書をさらに含むことができる。

【0055】

【0087】本明細書で記載される療法的および予防的方法は、ヒトならびにあらゆる適切な動物（イヌ、ネコおよび他のペットならびにげっ歯類、霊長類、ウマ、ウシ、ブタ等を含むがそれらに限定されない）に適用可能であることは、理解されるであろう。本方法は、臨床研究および/または臨床試験にも適用されることができる。

【0056】

【0088】さらに別の態様において、本明細書で記載される化合物の結晶形態を調製する方法が、本明細書で記載される。方法は、一般に以下の技法の1以上を含む：加熱を伴って、または伴わずに、化合物を1種類以上の溶媒中である期間の間スラリー化すること；加熱を伴って、または伴わずに、化合物を1種類以上の溶媒中で溶解させ、次いで蒸発または蒸留のような方法によって溶媒（単数または複数）の一部または全部を除去すること；化合物を1種類以上の溶媒中で溶解させ、貧溶媒、貧溶媒の組み合わせまたは溶媒および貧溶媒の混合物を添加すること；加熱を伴って、または伴わずに、化合物を1種類以上の溶媒中で溶解させ、次いで溶液を放冷し、またはあらゆる溶液を能動的に冷却すること；溶媒の非存在下で化合物を加熱し；化合物を大気圧または減圧下でそれが昇華するまで加熱し、それを冷却された表面上に収集すること；固体を融解させ、それを放冷すること；化合物を水蒸気または溶媒の蒸気に曝露すること；少量の種材料を添加すること；当業者に既知のあらゆる他の方法；ならびに上記プロセスのいずれかまたは全ての組み合わせ。

【0057】

【0089】さらに別の態様において、本開示は、2 / 3 G A B A A陽性アロステリックモジュレーターによって処置可能な疾患または病気ならびに動物およびヒトの両方における非選択的G A B A A陽性アロステリックモジュレーターによって処置可能な障害の処置または予防のための療法的または予防的医薬品を調製するための、本明細書で記載される様々な態様に従う化合物の使用に関する。

【0058】

【0090】本開示の様々な態様の追加の利点は、本明細書における開示および以下の実施例の再吟味により、当業者に明らかになるであろう。本明細書で記載される様々な態様は、別途本明細書において示されない限り、必ずしも相互に排他的ではないことは、理解されるであろう。例えば、ある態様で記載または描写された特徴は他の態様に含まれることもできるが、必ずしも含まれない。従って、本開示は、本明細書で記載され、特許請求さ

10

20

30

40

50

れる特定の態様の様々な組み合わせおよび/または統合を包含する。

【0059】

[0091] 本明細書で使用される際、句“および/または”は、2以上の項目のリストで使用される場合、列挙された項目のあらゆる1つがそれだけで利用されることができ、または列挙された項目の2以上のあらゆる組み合わせが利用されることができていることを意味する。例えば、組成物が構成要素A、Bおよび/またはCを含有する、または除外するものとして記載されている場合、組成物は、A単独；B単独；C単独；AおよびBの組み合わせ；AおよびCの組み合わせ；BおよびCの組み合わせ；またはA、BおよびCの組み合わせを含有または除外することができる。

【0060】

[0092] 本明細書で使用される際、用語“約”は、測定と関係して使用される場合または値、単位、定数もしくは値の範囲を修飾するために使用される場合、+/-3%の変動を指す。

【0061】

[0093] 用語“実質的に同じ”は、本明細書において図を定義するために使用される際、その図が当該技術で許容可能な逸脱を考慮して当業者により参照図と同じと考えられることを意味することが意図されている。そのような逸脱は、当該技術で知られている機器、作動条件および人的要因等に関連する要因によって引き起こされ得る。例えば、当業者は、示差走査熱量測定(DSC)によって測定される吸熱開始温度およびピーク温度が実験ごとに有意に変動し得ることを理解することができる。ある態様において、2つの図の特徴的なピークの位置が+/-5%、+/-4%、+/-3%、+/-2%または+/-1%より大きく変動しない場合、2つの図は実質的に同じであると考えられる。例えば、当業者は、2つのX線回折パターンまたは2つのDSCサーモグラムが実質的に同じであるかどうかを容易に識別することができる。ある態様において、2つのX線回折パターンの特徴的なピークが $\pm 0.3^\circ$ 2-シート、 $\pm 0.2^\circ$ 2-シートまたは $\pm 0.1^\circ$ 2-シートより大きく変動しない場合、X線回折パターンは実質的に同じであると考えられる。

【0062】

[0094] 本記載はまた、本開示の様々な態様に関連する特定のパラメータを定量化するために数値範囲を使用する。数値範囲が提供される場合、そのような範囲は、範囲のより低い値のみを列挙する請求項限定ならびに範囲のより高い値のみを列挙する請求項限定に関する文字通りの支持を提供すると解釈されるべきであることは、理解されるべきである。例えば、約10~約100の開示された数値範囲は、“約10より大きい”(上限なし)を列挙する請求項および“約100より小さい”(下限なし)を列挙する請求項に関する文字通りの支持を提供する。

本明細書は以下の発明の態様を包含する。

[1] 2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルのリン酸との結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が、以下の特性：

(a) 表1に記載されているパラメータを使用して測定された際の、図19に示されているX線粉末回折(XRPD)パターンと実質的に同じXRPDパターン；

(b) 表1に記載されているパラメータを使用して測定された際の、図1に示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターン；

(c) 表1に記載されているパラメータを使用して測定された際の、約6.4、7.5、10.2、12.7、13.3、14.5、16.0、17.1、17.4、17.9、18.5、19.1、19.7、20.3、20.9、21.5、22.6、23.7、26.2、26.7、26.9、27.5、28.4、30.2および 32.1 ± 0.2 度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個の値の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターン；

(d) 表1に記載されているパラメータを使用して測定された際の、約6.4、7.

10

20

30

40

50

5、12.7、13.3、17.1、17.4、18.5、19.1、19.7、26.7、30.2および32.1±0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個の値の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターン；

—(e) 図2Aに示されている示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラム；

—(f) 約205における吸熱ピークを有するDSCサーモグラム；

—(g) 約40で少なくとも1週間安定；ならびに

—(h) 約25で少なくとも1週間安定；

の少なくとも1つを有する結晶塩または共結晶。

—[2][1]に記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に図19に示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを提供する結晶塩または共結晶。

10

—[3][1]に記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に図1に示されているXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを提供する結晶塩または共結晶。

—[4][1]に記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に、約6.4、7.5、10.2、12.7、13.3、14.5、16.0、17.1、17.4、17.9、18.5、19.1、19.7、20.3、20.9、21.5、22.6、23.7、26.2、26.7、26.9、27.5、28.4、30.2および32.1±0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個の値の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターンを提供する結晶塩または共結晶。

20

—[5][1]に記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に、約6.4、7.5、10.2、12.7、13.3、14.5、16.0、17.1、17.4、17.9、18.5、19.1、19.7、20.3、20.9、21.5、22.6、23.7、26.2、26.7、26.9、27.5、28.4、30.2および32.1±0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも6個の値の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターンを提供する結晶塩または共結晶。

—[6][1]に記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が、表1に記載されているパラメーターを使用して測定された際に、約6.4、7.5、12.7、13.3、17.1、17.4、18.5、19.1、19.7、26.7、30.2および32.1±0.2度、2シートからなる群から選択される少なくとも3個の値の特徴的なピーク位置を有するXRPDパターンを提供する結晶塩または共結晶。

30

—[7][1]に記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が、図2Aに示されているDSCサーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラムを提供する結晶塩または共結晶。

—[8][1]に記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が、約205における吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを提供する結晶塩または共結晶。

—[9][1]に記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が、約40で少なくとも1ヶ月間安定である結晶塩または共結晶。

40

—[10][1]に記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が、約25で少なくとも1ヶ月間安定である結晶塩または共結晶。

—[11][1]に記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が、40および75%RHにおいて少なくとも1週間の貯蔵後に実質的に同じXRPDパターンを提供する結晶塩または共結晶。

—[12][1]に記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が、40および75%RHにおいて少なくとも2週間の貯蔵後に実質的に同じXRPDパターンを提供する結晶塩または共結晶。

—[13][1]に記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が塩であ

50

る結晶塩または共結晶。

[1 4] [1] に記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が共結晶である結晶塩または共結晶。

[1 5] 形態 C の 2' , 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルの結晶多形であって、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約 5 . 4 , 1 0 . 8 , 1 2 . 3 , 1 2 . 6 , 1 3 . 5 , 1 4 . 8 , 1 5 . 9 , 1 6 . 3 , 1 6 . 4 , 1 7 . 3 , 1 7 . 8 , 1 9 . 3 , 2 0 . 4 , 2 1 . 5 , 2 1 . 7 , 2 2 . 7 , 2 3 . 4 , 2 4 . 4 , 2 4 . 7 , 2 5 . 0 , 2 6 . 1 , 2 6 . 6 , 2 7 . 0 , 2 7 . 2 , 2 7 . 5 , 2 8 . 4 , 2 8 . 7 , 2 9 . 0 , 2 9 . 6 , 3 0 . 2 および 3 2 . 3 ± 0 . 2 度、2 シータからなる群から選択される少なくとも 3 個の値の特徴的なピーク位置を有する X 線粉末回折 (X R P D) パターンを提供する結晶多形。

10

[1 6] [1 5] に記載の結晶多形であって、該結晶多形が、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約 5 . 4 , 1 0 . 8 , 1 2 . 3 , 1 2 . 6 , 1 3 . 5 , 1 4 . 8 , 1 6 . 2 , 1 7 . 3 , 1 9 . 3 , 2 0 . 4 , 2 1 . 7 , 2 2 . 7 , 2 3 . 4 , 2 4 . 4 , 2 5 . 0 , 2 7 . 2 , 2 9 . 6 および 3 2 . 2 ± 0 . 2 度、2 シータからなる群から選択される少なくとも 3 個の値の特徴的なピーク位置を有する X R P D パターンを示す結晶多形。

[1 7] [1 5] または [1 6] に記載の結晶多形であって、該結晶多形が、図 1 2 に おいて形態 C と表示されている X R P D パターンと実質的に同じ X R P D パターンを提供する結晶多形。

20

[1 8] [1 5] ~ [1 7] のいずれかに記載の結晶多形であって、該結晶多形が、約 2 1 0 における吸熱ピークを含む示差走査熱量測定 (D S C) サーモグラムを有する結晶多形。

[1 9] [1 5] ~ [1 8] のいずれかに記載の結晶多形であって、該結晶多形が、図 1 3 に示されている D S C サーモグラムと実質的に同じ D S C サーモグラムを有する結晶多形。

[2 0] 形態 B の 2' , 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルの結晶多形であって、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に、約 7 . 4 , 7 . 7 , 1 0 . 0 , 1 3 . 2 , 1 7 . 2 , 2 0 . 4 および 2 9 . 9 ± 0 . 2 度、2 シータからなる群から選択される少なくとも 3 個の値の特徴的なピーク位置を有する X 線粉末回折 (X R P D) パターンを提供する結晶多形。

30

[2 1] [2 0] に記載の結晶多形であって、図 1 1 に示されている X R P D パターンと実質的に同じ X R P D パターンを提供する結晶多形。

[2 2] [2 0] または [2 1] に記載の結晶多形であって、結晶多形がエタノール溶媒和物である結晶多形。

[2 3] 2' , 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルのトルエンスルホン酸との結晶塩または共結晶であって、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約 7 . 0 , 1 2 . 4 , 1 2 . 6 , 1 3 . 0 , 1 4 . 1 , 1 5 . 4 , 1 5 . 7 , 1 6 . 3 , 1 7 . 5 , 1 8 . 3 , 1 9 . 0 , 2 1 . 0 , 2 2 . 3 , 2 3 . 0 および 2 4 . 9 ± 0 . 2 度、2 シータからなる群から選択される少なくとも 3 個の値の特徴的なピーク位置を有する X 線粉末回折 (X R P D) パターンを提供する結晶塩または共結晶。

40

[2 4] [2 3] に記載の結晶塩または共結晶であって、図 1 7 に示されている X R P D パターンと実質的に同じ X R P D パターンを提供する結晶塩または共結晶。

[2 5] [2 3] または [2 4] に記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が、水和物または溶媒和物である結晶塩または共結晶。

[2 6] [2 3] ~ [2 5] のいずれかに記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶

50

塩または共結晶が、約 170 における吸熱ピークを含む示差走査熱量測定 (DSC) サーマグラムを提供する結晶塩または共結晶。

[27][23]~[26]のいずれかに記載の結晶塩または共結晶であって、該結晶塩または共結晶が、図 18 に示されている DSC サーマグラムと実質的に同じ DSC サーマグラムを提供する結晶塩または共結晶。

[28][1]~[27]のいずれかに記載の化合物を含む療法的または予防的組成物。

[29]それを必要とする対象において病気または障害を処置する方法であって、該方法が、療法上有効量の [1]~[27]のいずれかに記載の化合物または [28]に記載の組成物を前記の対象に投与することを含む方法。

[30][29]に記載の方法であって、該病気または障害が、2/3 GABA A 受容体と関係している方法。

10

[31][29]に記載の方法であって、該病気または障害が、痛み、不安、てんかん、筋痙攣、そう痒症、痒み、認知障害、アルコール依存、薬物嗜癖 (drug addiction)、統合失調症、鬱病、自閉症、パニック障害および全般性不安障害から選択される方法。

[32][31]に記載の方法であって、該病気または障害が、痛みである方法。

[33][32]に記載の方法であって、該痛みが、線維筋痛症、炎症性の痛み、神経障害性の痛み、末梢性糖尿病性神経障害、化学療法に誘発される痛み、HIV 関連神経障害、帯状疱疹後神経痛、筋骨格系の痛み、リウマチ様関節炎、骨関節炎、手術後の痛み、火傷の痛み、日焼けの痛みまたは幻肢痛である方法。

20

[34][31]に記載の方法であって、該病気または障害が、痒みである方法。

[35][34]に記載の方法であって、該痒みが、慢性の痒み、神経原性の痒み、尿毒症性の掻痒、神経皮膚炎、錯感覚性背痛、アトピー性皮膚炎、結節性痒疹、乾癬、心因性の痒みまたは水が原因の痒みである方法。

[36][31]に記載の方法であって、該病気または障害が、てんかんである方法。

[37][36]に記載の方法であって、該てんかんが、焦点性てんかん、全般性てんかん、ドラベ症候群、小児欠神てんかん (CEA)、若年性欠神てんかん、若年性ミオクロームステんかん (JME)、ウエスト症候群、レノックス・ガストー症候群 (LGS)、サンフラワー症候群、てんかん発作重積状態、神経剤に誘発される発作、アルコール離脱由来の振戦、外傷性脳損傷、結節性硬化症、ドーゼ症候群、ラスムッセン症候群、早期ミオクロニー脳症、乳児期の悪性遊走性部分発作、徐波睡眠の間に連続的なスパイクおよび波を伴うてんかん、ランドウ・クレフナー症候群、中心・側頭型スパイクを伴う良性てんかん、良性家族性新生児乳児発作、皮質形成異常、焦点性てんかん症候群、全般てんかん熱痙攣プラス (GEFS+)、ミオクロニー性アトニーてんかん、乳児期の悪性遊走性部分発作、大田原症候群 (早期乳児てんかん性脳症としても知られている) または部分てんかんおよび熱性発作プラスである方法。

30

[38][31]に記載の方法であって、該病気または障害が、自閉症である方法。

[39][38]に記載の方法であって、該自閉症が、SCN2a 変異、脆弱性 X 症候群の結果としてもたらされる自閉症またはイオンチャンネル機能不全に関連する自閉症である方法。

40

[40]2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルのリン酸との結晶塩または共結晶を調製するための方法であって、該方法が、以下の工程:

2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリルホスフェートを酢酸エチル、メチルエチルケトン、2-メチルブタノン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトン、水、テトラヒドロフラン (THF)、2-メチル-THF、酢酸イソプロピル (IPAC)、アセトニトリルおよびジクロロメタンの 1 以上を含む溶液から結晶化させる;

50

を含み、該結晶塩または共結晶が、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約 6 . 4、7 . 5、10 . 2、12 . 7、13 . 3、14 . 5、16 . 0、17 . 1、17 . 4、17 . 9、18 . 5、19 . 1、19 . 7、20 . 3、20 . 9、21 . 5、22 . 6、23 . 7、26 . 2、26 . 7、26 . 9、27 . 5、28 . 4、30 . 2 および $32 . 1 \pm 0 . 2$ 度、2 シータからなる群から選択される少なくとも 3 個の値の特徴的なピーク位置を有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンを提供する方法。

[4 1] [4 0] に記載の方法であって、該結晶塩または共結晶が、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に約 6 . 4、7 . 5、12 . 7、13 . 3、17 . 1、17 . 4、18 . 5、19 . 1、19 . 7、26 . 7、30 . 2 および $32 . 1 \pm 0 . 2$ 度、2 シータからなる群から選択される少なくとも 3 個の値の特徴的なピーク位置を有する XRPD パターンを提供する方法。

10

[4 2] [4 0] または [4 1] に記載の方法であって、該結晶塩または共結晶が、表 1 に記載されているパラメーターを使用して測定された際に図 19 に示されている XRPD パターンと実質的に同じ XRPD パターンを提供する方法。

【実施例】

【0063】

[0095] 以下の実施例は、本開示に従う方法を記載する。しかし、これらの実施例は例示として提供されており、その中のいずれも本開示の全体的な範囲に対する限定として受け取られるべきではないことは、理解されるべきである。

【0064】

20

実施例 1

塩スクリーニング

[0096] 反応結晶化による塩スクリーニングを、5 種類の酸を 4 種類の溶媒または溶媒混合物中で使用して予備的に実施した。塩酸、硫酸、リン酸およびメタンサルホン酸に関して、約 20 mg の TPA023B を約 0 . 5 mL の溶媒中で攪拌し、約 1 . 1 モル当量の対応する酸溶液を添加した。p - トルエンサルホン酸に関して、約 20 mg の TPA023B および約 1 . 1 モル当量の対応する酸を約 0 . 5 mL の各溶媒中で攪拌した。対照に関して、約 20 mg の TPA023B を約 0 . 5 mL の対応する溶媒中で攪拌した。結果として得られた混合物を約 4 時間継続的に攪拌しながら約 50 に加熱し、一夜で約 20 ~ 25 にゆっくりと冷却した。

30

【0065】

[0097] TPA023B は芳香環に対してもアルファである第三級アルコールを有するため、それは、酸性条件下で脱離によって分解されやすい可能性がある。アセトン試料に対して HPLC 分析を実施し、もしあるならば生じた分解の程度を決定した。結果は、アセトン中の H_3PO_4 を伴う TPA023B は他の酸よりも低い分解を有することを示した。

【0066】

40

50

【表 2】

表 2. HPLC分析

試料	純度(%)
アセトン中のTPA023B対照	99.33
アセトン中のH3PO4を伴うTPA023B	98.88
アセトン中のメタンスルホン酸を伴うTPA023B	98.71
アセトン中のp-トルエンスルホン酸を伴うTPA023B	98.65
アセトン中のHC1を伴うTPA023B	98.61
アセトン中のH ₂ SO ₄ を伴うTPA023B	98.33

10

【0067】

[0098] 観察可能な固体を生成したあらゆる実験に関して、遠心分離（約14,000 rpmで約5分間）によって固体を単離し、XRPDによって分析した。透明な溶液に関して、真空中での乾燥による35度の蒸発によって固体が生成され、XRPDによって

チェックされた。XRPDによって新規の結晶化度を実証したあらゆる固体に関して、TGAおよびDSC特性付けデータを収集した。結果を表3に示し、XRPDパターンを図20~24に示す。“アセトン中の塩酸”実験から得られた固体のDSC/TGAを図25で提供する。“アセトニトリル中のリン酸”実験から得られた固体のDSC/TGAを図26で提供する。

20

【0068】

【表 3】

表 3. 実施例1の結果

酸	溶媒系			
	アセトン	酢酸エチル	アセトニトリル	95% IPA/H2O
塩酸	混合物: 遊離塩基多形形態 Cおよび塩化物多 形パターンA	遊離塩基 多形形態A	遊離塩基 多形形態A	遊離塩基 多形形態A
硫酸	非晶質	非晶質	非晶質	遊離塩基 多形形態A
リン酸	ホスフェート 多形形態A	ホスフェート 多形形態A	ホスフェート 多形形態A	遊離塩基 多形形態A
p-トルエンスル ホン酸	非晶質	非晶質	非晶質	遊離塩基 多形形態A
メタンスルホン 酸	非晶質	非晶質	非晶質	遊離塩基 多形形態A
API対照	遊離塩基 多形形態C	遊離塩基 多形形態A	遊離塩基 多形形態A	遊離塩基 多形形態A

30

40

50

【 0 0 6 9 】

[0099] リン酸塩は、安定な新規の結晶形態を容易に形成することが見出された。加えて、塩酸塩または遊離塩基の新規の多形であり得る微量の新規の結晶形態が観察された。それは、塩化物多形パターン A と名付けられた。T P A 0 2 3 B の pK_a (約 2.19) および T P A 0 2 3 B のその高度に平面的な芳香族構造を考慮すると、特に T P A 0 2 3 B およびリン酸の pK_a が非常に類似していることを考慮すると、試験された強酸の中でリン酸のみが医薬製剤における製造および使用に適した特性を有する高度に結晶性の固体を容易に形成したことは、予想外である。リン酸を伴う T P A 0 2 3 B の相対的安定性は、他のより強い酸と比較して、事前に予測され得なかったリン酸塩または共結晶の製造可能性に重要な利益を提供する。塩または共結晶形成が最終粒子形成工程であることは、この段階の後のあらゆる追加の精製工程が商品のコストを著しく増やすため、非常に有益である。従って、リン酸塩または共結晶によって与えられる低減した不純物形成は、追加の精製を必要とするリスクを低減し、他の対イオンを超える利点を与える。

10

【 0 0 7 0 】

実施例 2

T P A 0 2 3 B の非晶質塩の結晶化スクリーニング

[0100] T P A 0 2 3 B の結晶性塩形成を見出すための追加の試みを行った。実施例 1 で形成された非晶質 T P A 0 2 3 B 塩および約 0.5 ml の示されている対応する溶媒 (表 4) を、約 2 日間継続的に攪拌しながら約 50 に加熱した。トルエン中の p-トルエンスルホネートの場合にのみ、結晶性固体が得られた。他の全ての場合において、非晶質固体が得られた。この塩をトシレート多形形態 A と名付けた。

20

【 0 0 7 1 】

【表 4】

表 4 実施例 2 からの結果

酸	溶媒系		
	トルエン	MTBE	ヘプタン
硫酸	非晶質	非晶質	非晶質
p-トルエンスルホン酸	トシレート多形形態 A	非晶質	非晶質
メタンスルホン酸	非晶質	非晶質	非晶質

30

【 0 0 7 2 】

実施例 3

ホスフェート多形形態 A および遊離塩基多形形態 A の加速された安定性試験

40

[0101] ホスフェート多形形態 A および遊離塩基多形形態 A の安定性を加速された条件下で評価した。

【 0 0 7 3 】

50

【表 5】

表5 1 (1) 週間の加速された安定性試験

材料	貯蔵条件	時点	アッセイ* (%)	純度 (%)
ホスフェート 多形形態A	—	開始時	104.60	98.91
	80°C(開放)	1週間	95.99	98.94
	40°C/75%RH (開放)	1週間	97.12	99.02
	光	約50時間	95.25	97.55
遊離塩基 多形形態A	—	開始時	105.51	98.72
	80°C(開放)	1週間	101.60	98.62
	40°C/75%RH (開放)	1週間	102.35	98.64
	光	約50時間	104.28	98.60

* アッセイ基準: 95%-105%

【0074】

【表 6】

表6 光安定性チャンバーの詳細

	条件	時間
VIS(光)	30 キロルクス	43 時間
VIS(UV)	200 ワット	7.92 時間

【0075】

実施例 4

[0102] ホスフェート多形形態Aの吸湿性を、動的蒸気収着(DVS)によって測定した。約1.08%の可逆的質量増加が、観察された。DVS後、XRPDは、結晶形態が保持されていることを確認した(図19参照)。

【0076】

実施例 5

2', 6-ジフルオロ-5'-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-イミダゾ
[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]ピフェニル-2-カルボニトリル

のリン酸との塩または共結晶の多形形態 A の調製。

【0077】

(ホスフェート多形形態 A)

[0103] リン酸のアセトニトリル中における 0.5 M 溶液 (44 mL、22 mmol、1.1 当量) を、アセトニトリル (200 mL) 中の 2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリル (8.0 g、20 mmol、1.0 当量) に添加し、約 50 °C で約 4 時間攪拌した。結果として得られた混合物をゆっくりと室温まで一夜冷却した。結果として得られた固体を収集し、乾燥させると、ホスフェート多形形態 A (9.2 g、収率 92%) が得られた。TPA023B ホスフェート多形形態 A の XRPD パターンを図 1 において図説する。TPA023B ホスフェート多形形態 A の DSC / TGA サーマグラムおよび NMR スペクトルをそれぞれ図 2 A および 2 B において図説する。TPA023B ホスフェート多形形態 A の追加の DSC / TGA サーマグラムを図 2 C において図説する。図 1、2 A および 2 B に関するホスフェート多形形態 A 試料は、同じバッチから採取され；図 2 C に関する試料は、異なるバッチから採取されている。

10

【0078】

実施例 6

2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルのリン酸との塩または共結晶の多形パターン B の調製。

20

【0079】

(ホスフェート多形パターン B)

[0104] 2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルのリン酸との塩または共結晶 (20.9 mg、0.041 mmol) を、メタノール (0.2 mL) 中で約 20 ~ 25 °C において約 3 日間攪拌した。結果として得られた固体を遠心分離 (14000 rpm で 5 分間) により分離し、約 30 °C に加熱された真空オーブン中で一夜乾燥させると、ホスフェート多形パターン B が得られた。TPA023B ホスフェートパターン B は、おそらくホスフェート形態 A およびホスフェート形態 G の混合物を含む。

30

【0080】

[0105] TPA023B ホスフェート多形パターン B の XRPD パターンを図 3 において図説する。TPA023B ホスフェート多形パターン B の DSC / TGA サーマグラムを図 4 において図説する。図 4 において示されているように、DSC トレースは、189 °C (10.49 J/g) および 201 °C (76.46 J/g) の開始温度を有する 2 つの吸熱ピークを示した。TGA の結果は、元の形態が 30 °C から 120 °C まで 3.428% の 3 段階の重量減少を示すことを示し、それは、残留溶媒の除去に帰せられ得る。

【0081】

実施例 7

多形遊離塩基形態 C の調製。

40

[0106] 2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルのリン酸との塩または共結晶 (100 mg、0.204 mmol) を、メタノール (約 1.0 mL) を含有するバイアル中に移した。混合物を約 60 °C に加熱し、約 4 時間攪拌し、次いで 20 ~ 25 °C に冷却した。この加熱および冷却サイクルをさらに 2 回繰り返した。結果として得られた固体を遠心分離によって収集し、真空オーブン中で約 30 °C で乾燥させると遊離塩基形態 C が得られた。

【0082】

[0107] TPA023B 遊離塩基多形形態 C の XRPD パターンを図 5 において図説す

50

る。T P A 0 2 3 B 遊離塩基多形形態 C の D S C / T G A サーマグラムを図 6 において図説する。図 6 において示されているように、D S C トレースは、1 9 5 (9 6 . 0 4 J / g) の開始温度を有する 1 つの吸熱ピークを示した。その T G A トレースは、3 0 から 1 2 0 まで 0 . 7 8 6 2 % の 3 段階の重量減少を示し、それは、残留溶媒の除去に帰せられ得る。

【 0 0 8 3 】

実施例 8

2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルのリン酸との塩または共結晶の多形パターン E の調製。

10

【 0 0 8 4 】

(ホスフェート多形パターン E)

[0 1 0 8] 水 (約 1 . 0 m L) を、2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルのリン酸 (1 5 0 m g , 0 . 3 0 7 m m o l) との塩のジメチルスルホキシド中における 1 0 0 m g / m l ストック溶液 0 . 2 m l を含有するバイアルに、沈殿が形成されるまで滴加した。沈殿を遠心分離により収集し、約 3 0 の真空オープン中で一夜乾燥させると、ホスフェート多形パターン E が得られた。T P A 0 2 3 B ホスフェート多形パターン E の X R P D パターンを図 7 において図説する。T P A 0 2 3 B ホスフェート多形パターン E の D S C / T G A サーマグラムを図 8 において図説する。図 8 において示されているように、D S C パターンは、1 8 5 (6 3 . 4 0 J / g) および 1 9 6 (1 9 . 6 0 J / g) の開始温度を有する 2 つの吸熱ピークを示した。T P A 0 2 3 B ホスフェートパターン E は、おそらくホスフェート形態 A および別の形態を含む混合物を含むと信じられる。

20

【 0 0 8 5 】

実施例 9

2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルの 4 - メチルベンゼンスルホン酸との塩の多形形態 A の調製。

【 0 0 8 6 】

(トシレート多形形態 A)

[0 1 0 9] 2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリル (1 0 0 m g , 0 . 2 5 6 m m o l) およびトルエン (1 . 5 m L) を 1 1 0 に加熱し、1 5 分間強く攪拌した。混合物を 9 5 に冷却し、1, 4 - ジオキサン (0 . 8 m L) をゆっくりと添加した。4 - メチルベンゼンスルホン酸の 1, 4 - ジオキサン中における 0 . 5 M 溶液 (0 . 0 5 m L , 0 . 1 当量) を添加し、続いて約 1 m g の種材料を添加した。1, 4 - ジオキサン溶液 (0 . 4 9 m l , 0 . 9 5 当量) 中の追加の 0 . 5 M 4 - メチルベンゼンスルホン酸を 3 0 分間かけて添加し、結果として得られた混合物を 9 5 で 3 0 分攪拌した。次いで、混合物を室温まで放冷し、固体を遠心分離 (1 0 0 0 r p m , 5 分間) によって収集した。単離された固体を n - ヘプタンで洗浄し、約 3 0 の真空オープン中で 4 時間乾燥させると、トシレート多形形態 A が得られた。T P A 0 2 3 B トシレート形態 A の X R P D パターンを図 1 7 A において提供し、T P A 0 2 3 B トシレートの N M R スペクトルを図 1 7 B において提供する。T P A 0 2 3 B トシレートは、偏光下で複屈折を示す。

40

【 0 0 8 7 】

実施例 1 0

2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルの多形形態 A の調製。

50

【 0 0 8 8 】

(遊離塩基多形形態 A)

[0110] 2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリル (25 mg, 0.064 mmol) を、アセトニトリル (0.5 ml) を含有するバイアルに添加した。混合物を約 20 ~ 25 で約 4 時間混合し、次いで約 50 に一夜加熱した。スラリーを周囲温度まで放冷した。結果として得られた固体を約 14000 rpm で 5 分間の遠心分離により単離し、約 35 の真空オープン中で乾燥させると、遊離塩基多形形態 A が得られた。TPA023B 遊離塩基多形形態 A の XRPD パターンを図 9 において提供する。TPA023B 遊離塩基多形形態 A の DSC / TGA サーモグラムおよび NMR スペクトルをそれぞれ図 10A および 10B において提供する。

10

【 0 0 8 9 】

実施例 1 1

2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルの多形形態 B の調製。

【 0 0 9 0 】

(遊離塩基多形形態 B)

[0111] 2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリル (25 mg, 0.064 mmol) を、エタノール (0.5 ml) を含有するバイアルに添加した。混合物を約 20 ~ 25 で約 4 時間混合し、次いで約 50 に一夜加熱した。最終混合物が透明な溶液であった場合、溶液を真空乾燥オープンにより約 35 において蒸発させ、結果として得られた固体を XRPD によってチェックした。結果として得られた固体を約 14,000 rpm で約 5 分間の遠心分離により単離し、約 35 の真空オープン中で乾燥させると、遊離塩基多形形態 B が得られた。予備的分析は、これがエタノール溶媒和物多形であり、それが Pd を消し (expunges)、重要な中間体であることを示唆した。

20

【 0 0 9 1 】

実施例 1 2

2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルの多形形態 C の調製。

30

【 0 0 9 2 】

(遊離塩基多形形態 C)

[0112] 2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリル (25 mg, 0.064 mmol) を、ジクロロメタン (0.5 ml) を含有するバイアルに添加し、バイアルを密封した。混合物を約 20 ~ 約 25 で約 4 時間攪拌し、次いで約 50 に一夜加熱した。結果として得られたスラリーを周囲温度まで放冷し、結果として得られた固体を約 14000 rpm で約 5 分間の遠心分離によって単離し、約 35 の真空オープン中で乾燥させると、遊離塩基多形形態 C が得られた。

40

【 0 0 9 3 】

実施例 1 3

2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリルの多形パターン D の調製。

【 0 0 9 4 】

(遊離塩基多形パターン D)

[0113] 2', 6 - ジフルオロ - 5' - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) -

50

イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル] ビフェニル - 2 - カルボニトリル (25 mg , 0 . 064 mmol) を、 1 , 4 - ジオキサン (0 . 5 ml) を含有するバイアルに添加し、バイアルを密封した。混合物を約 20 ~ 25 で約 4 時間攪拌し、次いで約 50 に一夜加熱した。結果として得られた溶液を約 20 ~ 25 に冷却し、約 35 の真空オープン中で蒸発乾固させると、遊離塩基多形パターン D が得られた。遊離塩基パターン D は、おそらく遊離塩基形態 A および新規の形態を含む混合物を含み、それは、ジオキサン溶媒和物で有り得る。

【 0095】

実施例 14

競合スラリー実験。

[0114] どの多形がより熱力学的に安定であるかの決定は、当技術分野で知られている従来の方法によって実験的に決定されることができる。例えば、競合スラリー実験が、実施されることができ、ここで、多形形態の 1 : 1 混合物が、両方の多形形態が部分的に可溶性である溶媒中である期間の間攪拌される。1 : 1 混合物が完全に一方の多形形態に転換する場合、結果として生じる形態は、2つの内でより熱力学的に安定であり、一方で他方の形態は準安定であることが、当業者には受け入れられている。

【 0096】

実施例 15

遊離塩基多形形態 A およびホスフェート多形形態 A の溶解度

[0115] 約 2 mg の試験物品を、表 7 および表 8 に列挙されている 1 種類の媒体約 1 . 0 mL を含有する 1 . 5 mL バイアルに添加し、次いでそれを密封した。混合物を約 20 ~ 25 で約 24 時間攪拌した。その後、混合物を 0 . 45 μm の濾過膜により濾過し、次いで上清を HPLC により分析した。結果を表 7 および表 8 に示した。結果は、ホスフェート多形形態 A が人工胃液 (SGF)、絶食状態の人工腸液 (FaSSIF) および摂食状態の人工腸液 (FeSSIF) 中で遊離塩基多形形態 A よりも高い溶解度を有することを示した。

【 0097】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7 遊離塩基多形形態Aの溶解度試験の結果

媒体	標的濃度 (mg/mL)	測定された濃度 (μ g/mL)	初期pH	上清のpH値
精製水	2	0.14	7.02	8.73
pH 1.2 塩酸緩衝液 (50mM)		9.77	1.17	1.12
pH 3.0クエン酸 緩衝液(100 mM)		<LOQ	3.05	3.00
pH 4.5クエン酸 緩衝液(100 mM)		<LOQ	4.44	4.45
pH 7.4 PBS (50mM)		<LOQ	7.40	7.42
pH 9.0 USP 緩衝液(50mM)		<LOQ	8.94	8.98
SGF		1.38	1.80	1.86
FaSSIF		2.11	6.51	6.50
FeSSIF		9.63	5.00	5.02

【 0 0 9 8 】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8 ホスフェート多形形態Aに関する溶解度試験の結果

媒体	標的濃度 (mg/mL)	測定された濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	初期pH	上清のpH値
精製水	2	0.40	7.02	2.62
pH 1.2 塩酸緩衝液 (50mM)		22.88	1.17	0.99
pH 3.0クエン酸 緩衝液(100 mM)		0.16	3.05	2.96
pH 4.5クエン酸 緩衝液(100 mM)		<LOQ	4.44	4.41
pH 7.4 PBS (50mM)		<LOQ	7.40	7.09
pH 9.0 USP緩衝液 (50mM)		<LOQ	8.94	8.46
SGF		3.85	1.80	1.67
FaSSIF		7.14	6.51	6.09
FeSSIF		50.68	5.00	4.94

LOQ: 0.1 $\mu\text{g/mL}$

【0099】

実施例 16

遊離塩基多形形態Aおよびホスフェート多形形態Aの固有溶解速度

【0116】 約100mgの遊離塩基多形形態Aまたはホスフェート多形形態Aを秤量して固有溶解装置中に入れ、試料を約4MPaの圧縮力で1分間圧縮してステンレス鋼ダイス型内で圧縮されたペレットを形成した。全ての遊離粉末をダイス型の表面から除去した。固有溶解軸をステンレス鋼ダイス型と接続し、ペレットの一方の表面のみが露出するように締め付けた(表面積 = 0.496 cm²)。スピンドル中の軸を、圧縮された錠剤の露出した表面が下がった際に容器の底部から約3.8cmにあることを確実にするように調節した。チャンバー水の温度を37 ± 0.5 に、軸回転を100rpmに、試料採取時点を2、5、10、15、30、45、60、120分に設定した。SGFを溶解媒体として用いた(900ml)。各時点で、溶液試料を濾過し、上清をHPLC-UVにより分析した。

【0100】

【0117】 SGF中の遊離塩基多形形態Aの固有溶解速度は、 $5 \times 10^{-5} \text{ mg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{分}^{-1}$ であった(線形範囲は2~120分の範囲内)。SGF中のホスフェート多形形態Aの固有溶解速度は、 $0.184 \text{ mg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{分}^{-1}$ であった(線形範囲は2~120分の範囲内)。

【0101】

実施例 17

ラットにおけるホスフェート多形形態Aを用いた薬物動態実験

【0118】 ホスフェート多形形態Aの薬物動態(PK)を評価するため、正常な健康なオスのSprague-dawleyラットにおいて、懸濁液または溶液を経口強制栄養(0.5%メチルセルロース)またはIV(60%PEG400/40%生理食塩水)のどちらかにより投与し、曝露の最初の48時間に集中して連続採血を行なった。ラットにピ

ヒクルまたは試験化合物を $1 \text{ mg} / \text{kg}$ (IV) または $2 \text{ mg} / \text{kg}$ (PO) で投与した。おおよそ 0.2 mL の血液を各時点で採取した。全血試料を頸静脈穿刺で採取した。全血試料を、抗凝固剤として $5 \mu\text{L}$ の EDTA - K_2 を含有するプラスチック微量遠心チューブまたは予め冷却された商業的な EDTA - K_2 チューブ中に移し、遠心分離まで湿った氷の上に置いた。回収された血液試料を、収集から 30 分以内に $7,000 \text{ rpm}$ で 10 分間遠心分離した。抽出物を LC / MS / MS により化合物濃度に関して分析した。データを、Phoenix WinNonlin 6.3 により IV ノンコンパートメントモデル 201 (IV ボーラス投入) および PO ノンコンパートメントモデル 200 (血管外投入) 法を用いて分析した。

【0102】

【表9】

10

表9 静脈内投与されたホスフェート多形形態Aからの結果

PK パラメーター	平均 IV
$T_{1/2}$ (h)	12.4
$V_{d_{ss}}$ (L/kg)	1.49
Cl (mL/分/kg)	1.41
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng.h/mL)	11260
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng.h/mL)	12097

20

【0103】

【表10】

表10 経口投与されたホスフェート多形形態Aからの結果

PK パラメーター	平均 PO
C_{max} (ng/mL)	794
T_{max} (h)	7.00
$T_{1/2}$ (h)	11.1
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng.h/mL)	14981
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng.h/mL)	15995
AUC_{Extra} (%)	6.25
生物学的利用能(%) ^a	66.1

30

【0104】

実施例 18

ホスフェート多形形態 A を用いたイヌ薬物動態実験

[0119] ホスフェート多形形態 A の薬物動態 (PK) を評価するため、懸濁液または溶液を、経口強制栄養 (0.5% メチルセルロース) または IV (60% PEG 400 / 40% 生理食塩水) のどちらかにより、正常な健康なオスのビーグル犬に投与し、曝露の最初の 48 時間に集中して連続採血を行なった。イヌにビヒクルまたは試験化合物を $1 \text{ mg} / \text{kg}$ (IV) または $2 \text{ mg} / \text{kg}$ (PO) で投与した。おおよそ 0.5 mL の血液を各時点で採取した。全血試料を末梢静脈から採取した。血液を、カリウム (K_2) EDTA * $2 \text{ H}_2\text{O}$ を含有する商業的に入手可能なチューブ (Jiangsu Kangjian medical supplies co., LTD) 中に採取し、血漿に関して処理されるまで湿った氷の上に置いた。試料を、収集から 1 時間以内に遠心分離した ($2 \sim 8$ において $3,000 \times g$ で 10 分間)。抽出物を LC / MS / MS により化合物濃度に関して分析した。データを、Phoenix WinNonlin 6.3 により IV ノンコンパ

40

50

ートメントモデル 201 (IV ボーラス投与) および PO ノンコンパートメントモデル 200 (血管外投与) 法を用いて分析した。

【0105】

【表11】

表11 静脈内投与されたホスフェート多形形態Aからの結果

PK パラメーター	平均 IV
$T_{1/2}$ (h)	12.8
$V_{d_{ss}}$ (L/kg)	1.93
Cl (mL/分/kg)	2.52
AUC_{0-last} (ng.h/mL)	7846
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	9167

10

【0106】

【表12】

表12 経口投与されたホスフェート多形形態Aからの結果

PK パラメーター	平均 PO
C_{max} (ng/mL)	649
T_{max} (h)	3.33
$T_{1/2}$ (h)	12.2
AUC_{0-last} (ng.h/mL)	11725
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	13943
生物学的利用能(%)	74.7

20

【0107】

[0120] ホスフェート多形形態Aの生物学的利用能は、イヌにおける以前に報告されたTPA023Bの生物学的利用能よりも3倍を超えて高い。これは、イヌを処置することが意図される療法薬には非常に偶発的であり (adventitious)、GLP毒性学試験の完了のために用意される必要がある有効医薬成分の量を著しく低減する。

30

【0108】

実施例19

TPA023B塩または共結晶の多形形態の調製

[0121] TPA023Bおよび薬学的に許容可能な酸ならびに/または前に調製されたTPA023B塩もしくは共結晶を組み合わせ、1種類以上の溶媒中で、加熱および/もしくは冷却工程を伴って、もしくは伴わずにある期間の間攪拌する；ならびに/または加熱を伴って、もしくは伴わずに1種類以上の溶媒中で溶解させ、次いで溶媒(単数または複数)の一部もしくは全部を除去する；ならびに/または1種類以上の溶媒中で溶解させ、貧溶媒もしくは貧溶媒の組み合わせもしくは溶媒および貧溶媒の混合物を添加する；当業者に既知のあらゆる他の方法；ならびに上記のプロセスのいずれかもしくは全部の組み合わせ。

40

【0109】

実施例20

TPA023B遊離塩基の多形形態の調製

[0122] TPA023Bを、1種類以上の溶媒中で加熱を伴って、もしくは伴わずにスラリー化する；ならびに/または1種類以上の溶媒中で加熱を伴って、もしくは伴わずに

50

溶解させ、次いで溶媒（単数または複数）の一部もしくは全部を蒸発もしくは蒸留のような方法によって除去する；ならびに／または1種類以上の溶媒中で溶解させ、貧溶媒、貧溶媒の組み合わせもしくは溶媒および貧溶媒の混合物を添加する；ならびに／または1種類以上の溶媒中で加熱を伴って、もしくは伴わずに溶解させ、次いで溶液を放冷するかもしくは積極的に冷却する；ならびに／または溶媒の非存在下で加熱する；ならびに／または大気圧もしくは減圧下でそれが昇華するまで加熱し、冷却された表面上で収集する；ならびに／または融解させ、それを放冷する；ならびに／または水蒸気もしくは溶媒の蒸気に加熱を伴って、もしくは伴わずに曝露させる；ならびに／または当業者に既知のあらゆる他の方法；ならびに上記のプロセスのいずれかもしくは全部の組み合わせの使用による。

【0110】

実施例21

HPLCプロトコル

表13は、HPLCにおいて使用されるパラメータおよび条件の例示的なセットを提供する。

【0111】

【表13】

表13. HPLC条件およびパラメーター

カラム：	Waters, Symmetry C18, 4.6*150mm 3.5-ミクロン		
カラム温度：	40℃		
流速：	1 mL/分		
検出：	266 nm		
注入体積：	10.0μL		
運転時間：	20分間		
希釈剤：	50/50 ACN/H ₂ O		
移動相A：	水中 0.1%TFA		
移動相B：	ACN		
勾配プログラム：	時間 (分)	移動相A%	移動相B%
	0.0	80	20
	15	10	90
	15.1	80	20
	20	10	20

【0112】

実施例22

純度試験

[0123] 適切に2mgの化合物をガラスバイアル中に正確に秤量し、次いで希釈剤（ACN/水、50/50）を添加し、2分間超音波処理して0.2mg/mLの標的濃度に希釈した。溶液を室温まで平衡化し、次いで化合物の純度をHPLCによって決定した。

【0113】

実施例23

pKa測定

10mgのTPA023BをpKa測定のために使用した。

【0114】

溶液調製：

[0124] I S A 水 (イオン強度調整水、0.15 M K C l) : 500 mL メスフラスコ中に 5.591 g の K C l を正確に秤量し、試料を水で溶解させ、体積を増やして十分に混合する。

【0115】

60% (v/v) D M S O の共溶媒：2.795 g の塩化カリウムを 100 mL の蒸留水または脱イオン水中で溶解させ、分析グレードの D M S O を補って 250 mL にする (イオン強度を調整された D M S O 溶液)。

【0116】

[0125] 80% (v/v) M e O H の共溶媒：2.795 g の塩化カリウムを 50 mL の蒸留水または脱イオン水中で溶解させ、分析グレードの M e O H を補って 250 mL にする (イオン強度を調整された M e O H 溶液)。

【0117】

(共溶媒を用いる、または用いない) p H メトリック法による p K a 決定：

[0126] 約 1 m g の試料を試料バイアル中に量り入れ、約 1.5 mL の I S A 水または 1.5 mL の共溶媒 (80% M e O H または 60% D M S O) をバイアル中に自動的に添加した。試料溶液は、機器によって自動的に 0.5 M H C l で p H 2.0 に予め酸性化され、次いで p K a 値を得るために塩基で p H 2 から p H 12 まで 3 回滴定され、次いで水性 p K a 値を得るために外挿された。この方法を用いて、T P A 0 2 3 B の p K a は、2.19 であることが決定された。

【0118】

実施例 24

有機溶媒中の T P A 0 2 3 B のおよその溶解度の研究

[0127] 約 25 m g の化合物 (T P A 0 2 3 B) を、0.5 mL の表 14 中の各有機溶媒を含有する 2.0 mL バイアルに添加し、次いで密封した。混合物を、800 r p m、R T (25) で 4 時間攪拌混合した。その後、化合物が溶媒中で完全に溶解しなかった場合、混合物を 800 r p m、50 で一夜攪拌混合した。最終混合物が透明な溶液であった場合、溶液を真空乾燥オープンにより 35 で蒸発させ、結果として得られた固体を X R P D によりチェックした。最終混合物がスラリーであった場合、スラリーを 1400 r p m で 5 分間遠心分離し、次いで残留物を真空乾燥オープンにより 35 で乾燥させ、X R P D によりチェックした。

【0119】

[0128] T P A 0 2 3 B 原材料の形態を“遊離塩基形態 A”、その対応する X R P D パターンを“パターン A”と名付けた。T P A 0 2 3 B の溶解度試験試料の特性付けを表 15 に提供する。溶媒中の T P A 0 2 3 B スラリーの対応する X R P D プロファイルを重ね合わせたものを図 27 および図 28 に提供する。

【0120】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 1 4. 溶媒中のTPA023Bのおおよその溶解度の結果

溶媒	溶解度(mg/mL)		溶媒	溶解度(mg/mL)	
	RT	50 °C		RT	50 °C
メタノール	N/A	<50	DMF	>50	N/A
エタノール	N/A	<50	DMSO	>50	N/A
イソプロパノール	N/A	<50	DCM	N/A	<50
アセトニトリ ル(ACN)	N/A	<50	トルエン	N/A	<50
アセトン	N/A	<50	ヘプタン	N/A	<50
MEK	N/A	<50	H ₂ O	N/A	<50
MTBE	N/A	<50	1,4-ジオキサン	<50	>50
EtOAc	N/A	<50	EtOH/H ₂ O (1/1,v/v)	N/A	<50
THF	<50	>50	アセトン/H ₂ O (1/1,v/v)	N/A	<50

【 0 1 2 1】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

表 1 5. T P A 0 2 3 B の溶解度試験試料の特性付け

溶媒	標的濃度 (mg/ml)	目視観察		乾燥法および外観	XRPD の結果
		RT	50 °C		
メタノール	50	N/A	スラリー	遠心分離/黄色粉末	パターン a
エタノール		N/A	スラリー	遠心分離/黄色粉末	パターン b
イソプロパノール		N/A	スラリー	遠心分離/黄色粉末	パターン a
アセトニトリル		N/A	スラリー	遠心分離/黄色粉末	パターン a
アセトン		N/A	スラリー	遠心分離/黄色粉末	パターン a
MEK		N/A	スラリー	遠心分離/黄色粉末	パターン a に類似
MTBE		N/A	スラリー	遠心分離/黄色粉末	パターン a
EtOAc		N/A	スラリー	遠心分離/黄色粉末	パターン a
THF		N/A	透明	蒸発/黄色粉末	パターン a
DCM		N/A	スラリー	遠心分離/黄色粉末	パターン c
DMSO		透明	N/A	蒸発/黄色粉末	N/A
DMF		透明	N/A	蒸発/黄色粉末	N/A
トルエン		N/A	スラリー	遠心分離/黄色粉末	パターン a
ヘプタン		N/A	スラリー	遠心分離/黄色粉末	パターン a
H ₂ O		N/A	スラリー	遠心分離/黄色粉末	パターン a
1,4-ジオキサン		N/A	透明	蒸発/黄色粉末	パターン d
EtOH/H ₂ O (1/1,v/v)		N/A	スラリー	遠心分離/黄色粉末	パターン a
アセトン/H ₂ O (1/1,v/v)		N/A	スラリー	遠心分離/黄色粉末	パターン a

【 0 1 2 2 】

実施例 2 5

T P A 0 2 3 B ホスフェートのおおよその溶解度の研究

[0129] おおよそ 2 mg の T P A 0 2 3 B ホスフェート形態 A を、各 1 . 5 mL バイアル中に量り入れ、次いで溶媒を、粒子が視覚的に観察されることができなくなるまで攪拌下で段階的に添加した。溶媒の総量を記録してこれらの溶媒中でのおおよその溶解度を計算した。溶解度の結果を表 1 6 に示す。T P A 0 2 3 B ホスフェートは、D M F および D M S O 中で比較的高い溶解度を示した。

【 0 1 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 6】

表 1 6. 溶媒中の T P A 0 2 3 B ホスフェートのおおよその溶解度の結果

溶媒	溶解度(mg/mL)		溶媒	溶解度(mg/mL)	
	RT	50 °C		RT	50 °C
メタノール	8-10	10-50	DMF	>100	N/A
エタノール	<8	10-50	DMSO	>100	N/A
イソプロパノール	<8	10-50	DCM	8-10	10-50
アセトニトリル (ACN)	<2	2-10	トルエン	<2	<2
アセトン	6-10	<10	ヘプタン	<2	<2
MEK	2-4	<10	H ₂ O	<2	<2
MTBE	<2	<2	1,4-ジオキサン	20-25	20-25
EtOAc	<2	<2	EtOH/H ₂ O (1/1,v/v)	<2	<2
THF	20-50	<50	アセトン/H ₂ O (1/1,v/v)	<2	2-10

【 0 1 2 4】

実施例 2 6

スラリー法による T P A 0 2 3 B ホスフェートの多形スクリーニング

[0130] T P A 0 2 3 B ホスフェート(約 2 0 m g)を、それぞれ適切な様々な溶媒中に添加した。懸濁液を 5 0 0 r p m で 3 日間室温で攪拌した。化合物(T P A 0 2 3 B ホスフェート)の残留物を遠心分離(1 4 0 0 0 r p m で 5 分)により分離し、さらに真空オーブン中で 3 0 において一夜乾燥させた。乾燥した固体を X R P D により分析した。X R P D が変化した場合、乾燥した固体を P L M、D S C および T G A によって分析した。表 1 7 は、選択された溶媒を使用するスラリースクリーニング法の結果を説明する。例えば、T P A 0 2 3 B ホスフェートの形態が“形態 A”と名付けられた場合、その対応する X R P D パターンは、“パターン A”と指定される。

【 0 1 2 5】

10

20

30

40

50

【表 17】

表 17. スラリー法によるTPA023Bホスフェートの多形スクリーニング

溶媒	TPA023B ホスフェートの重量(mg)	溶媒体積(μL)	外観	XRPD パターン
メタノール	20.88	200	黄色粉末	パターン B
エタノール	20.25	200	黄色粉末	パターン A
イソプロパノール	20.49	200	黄色粉末	パターン A
アセトン	20.10	200	黄色粉末	パターン A
EtOAc	19.98	200	黄色粉末	パターン A
MEK	20.40	200	黄色粉末	パターン A
ACN	20.70	200	黄色粉末	パターン A
メチル tert-ブチル エーテル(MTBE)	19.95	200	黄色粉末	パターン A
EtOH/H ₂ O (1/1,v/v)	20.57	200	黄色粉末	パターン B
アセトン/H ₂ O (1/1,v/v)	20.45	200	黄色粉末	パターン A

10

20

【0126】

実施例 27

加熱 - 冷却法によるTPA023Bホスフェートの多形スクリーニング

[0131] TPA023Bホスフェート(約20mg)を秤量し、200μLのそれぞれの選択された溶媒を含有するバイアル中に移した。懸濁液を60℃において700rpmで4時間攪拌し、懸濁液を室温まで放冷した。このサイクルを2回繰り返した。あらゆる得られた固体を遠心分離により収集し、30℃の真空オープン中で乾燥させた。試料をXRPDによって分析した。XRPDパターンが異なる場合、試料をPLM、DSCおよびTGAによって分析した。表18および図30において示されているように、TPA023BホスフェートパターンAに加えて、遊離塩基パターンCおよびホスフェートパターンDが観察された。

30

【0127】

[0132] TPA023Bホスフェート多形パターンDのDSC/TGAサーモグラムが、図31において図説されている。図31において示されているように、DSCトレースは、199℃(95.92J/g)の開始温度を有する単一の吸熱ピークを示し、TGAの結果は、元の形態が30℃から150℃まで1.489%の3段階の重量減少を示すことを示しており、それは、残留溶媒の除去に帰せられ得る。

40

【0128】

50

【表 1 8】

表 1 8. 加熱-冷却法による TPA023B ホスフェートの多形スクリーニング

溶媒	TPA023B ホスフェートの重量(mg)	溶媒体積(μL)	外観	XRPD パターン
メタノール	20.08	200	黄色粉末	遊離塩基形態 C
エタノール	20.03	200	黄色粉末	ホスフェートパターン A
イソプロパノール	20.71	200	黄色粉末	パターン D *(遊離塩基形態 C およびホスフェート形態 A を含む混合物)
THF	20.77	200	黄色粉末	ホスフェートパターン A
1,4-ジオキサン	20.00	200	黄色粉末	ホスフェートパターン A
DCM	20.00	200	黄色粉末	ホスフェートパターン A
ACN	20.20	200	黄色粉末	ホスフェートパターン A
アセトン/H ₂ O (1/1,v/v)	20.40	200	黄色粉末	ホスフェートパターン D (遊離塩基形態 C およびホスフェート形態 A を含む混合物)

10

20

*遊離塩基形態 C は、スケールアップ法において得られる (実施例 2 9 参照)。

【 0 1 2 9】

実施例 2 8

貧溶媒法による TPA023B ホスフェートの多形スクリーニング

[0133] TPA023B ホスフェート (約 150 mg) を DMSO または DMF のどちらか 1.5 mL 中で溶解させてストック溶液 (100 mg/mL) を調製した。貧溶媒を、沈殿が生じるかまたは添加された貧溶媒の量が溶媒の量の 5 倍に達するまで添加した。沈殿を遠心分離により収集し、30 の真空オープン中で一夜乾燥させた。得られた試料を XRPD により分析した。XRPD パターンが変化した場合、乾燥した固体を PLM、DSC および TGA によって分析した。表 1 9 および図 3 2 において示されているように、TPA023B 遊離塩基形態 C および TPA023B ホスフェートパターン E (ホスフェート形態 A を含む混合物) が観察された。

30

【 0 1 3 0】

40

50

【表 19】

表 19. 貧溶媒法によるTPA023Bホスフェートの多形スクリーニング

ストック溶液	貧溶媒	貧溶媒体積 (mL)	観察	XRPD パターン
DMF 中 100 mg/mL の TPA023B ホスフェート(各貧溶媒に関して200 μ Lのストック溶液)	ACN	1.0	透明な溶液	N/A
	エタノール	1.0	5°Cのフリーザー中で一夜貯蔵した後沈殿	遊離塩基形態 C
	イソプロパノール	1.0	即時に沈殿	遊離塩基形態 C
	アセトン	1.0	透明な溶液	N/A
	水	1.0	即時に沈殿	パターン E (ホスフェート形態 A を含む混合物)
	EtOAc	1.0	透明な溶液	N/A
DMSO 中 100 mg/mL の TPA023B ホスフェート(各貧溶媒に関して300 μ Lのストック溶液)	ACN	1.5	透明な溶液	N/A
	エタノール	1.5	5°Cのフリーザー中で一夜貯蔵した後沈殿	パターン D (遊離塩基形態 C およびホスフェート形態 A を含む混合物)
	イソプロパノール	1.5	透明な溶液	N/A
	アセトン	1.5	透明な溶液	N/A
	水	1.5	即時に沈殿する	パターン E (ホスフェート形態 A を含む混合物)
	EtOAc	1.5	透明な溶液	N/A

【0131】

実施例 29

加熱 - 冷却法による TPA023B ホスフェートの多形スクリーニングのスケールアップ [0134] TPA023B ホスフェート (約 100 mg) を、溶媒メタノールおよびイソプロパノールをそれぞれ使用して、実施例 27 における実験のスケールアップ反復において使用した。メタノールを使用して得られた固体は、実施例 27 において示されたパターンと同じパターンの遊離塩基形態 C の XRPD パターンを示した。イソプロパノール (IPA) を使用して得られた固体も、スケールアップにおいて遊離塩基形態 C の XRPD パターンを示した。得られた固体の XRPD パターンを図 33 において図説する。スケールアップ実験の収率を表 20 に示す。

【0132】

[0135] 図 34 において示されているように、加熱 - 冷却法により IPA 中で生成された生成物の DSC/TGA サーモグラムは、DSC により 188 (112.9 J/g) の開始温度を有する 1 つの吸熱ピークを示した。その TGA トレースは、30 から 120 まで 0.32% の 3 段階の重量減少を示し、それは、残留溶媒の除去に帰せられ得る。

【0133】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

表 2 0. 加熱-冷却法によるTPA023Bホスフェートのスケールアップの収率

TPA023B_ホス フェートの重量 (mg)	溶媒	溶媒体積(mL)	生成物の量(mg)	収率(%)
100.39	MeOH	1.0	62.07	61.83
100.53	IPA	1.0	73.32	72.93

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

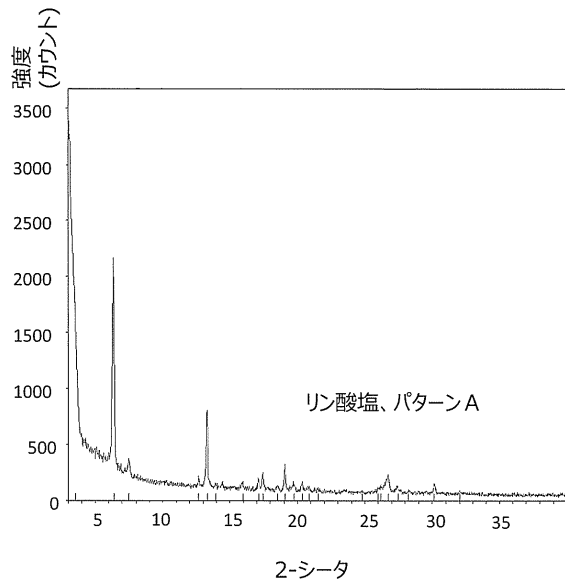


FIG. 1

【図 2 A】

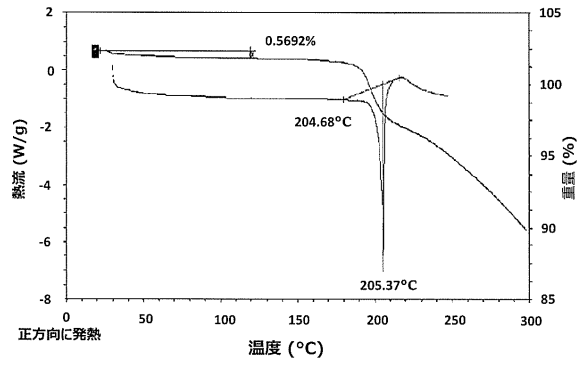


FIG. 2A

10

20

【図 2 B】

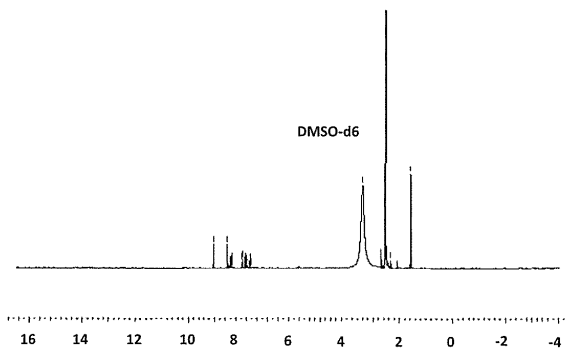


FIG. 2B

【図 2 C】

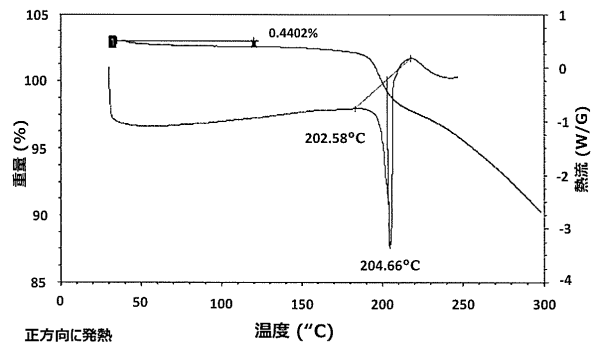


FIG. 2C

30

40

50

【 図 3 】

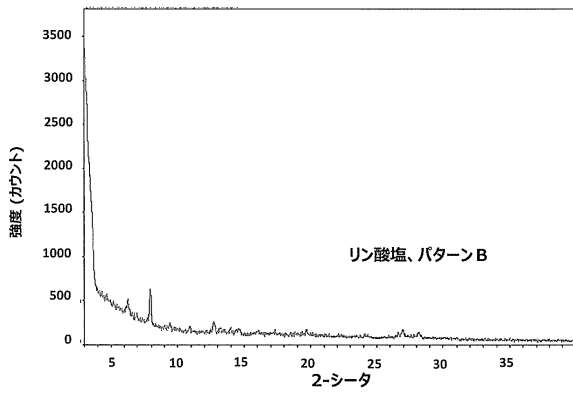


FIG. 3

【 図 4 】

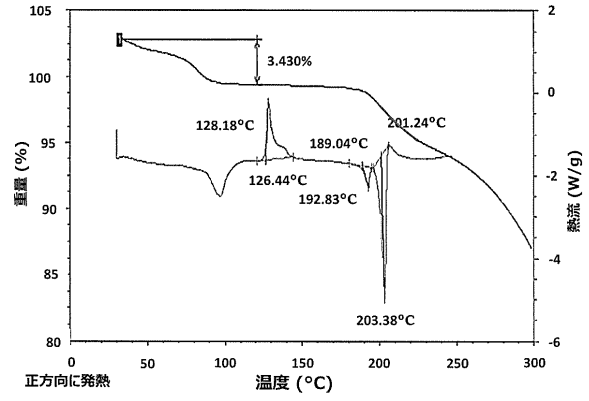


FIG. 4

【 図 5 】

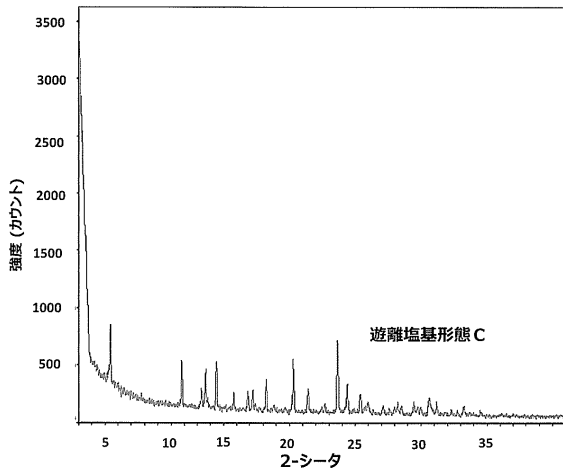


FIG. 5

【 図 6 】

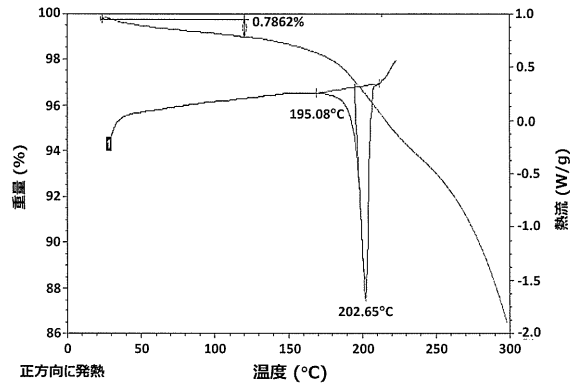


FIG. 6

10

20

30

40

50

【 図 7 】

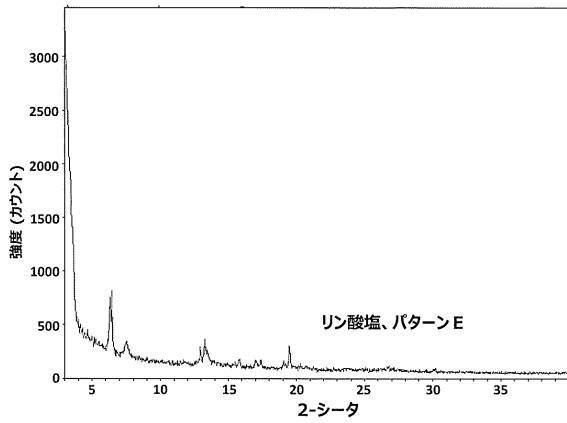


FIG. 7

【 図 8 】

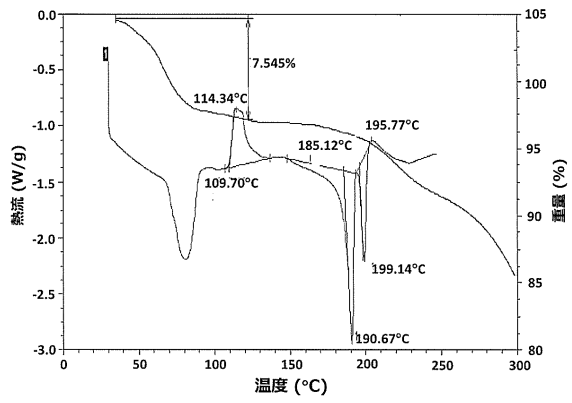


FIG. 8

10

20

【 図 9 】

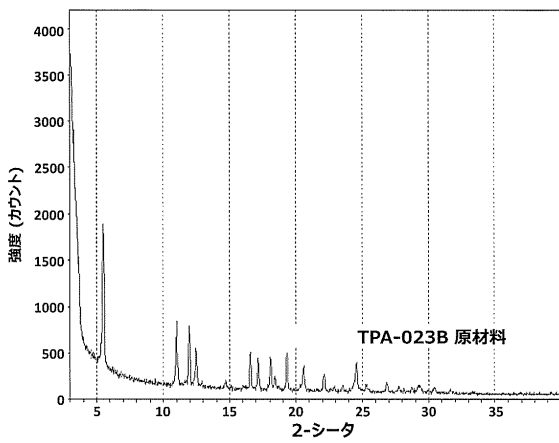


FIG. 9

【 図 10 A 】

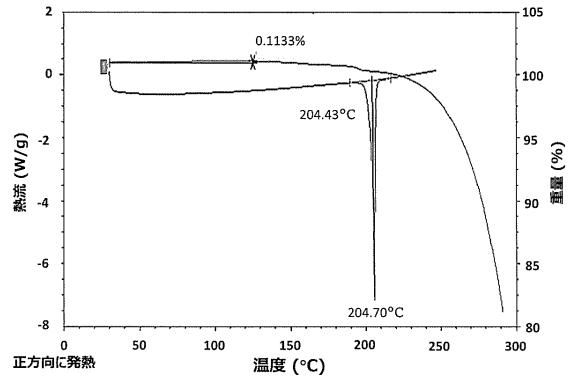


FIG. 10A

30

40

50

【 10 B 】

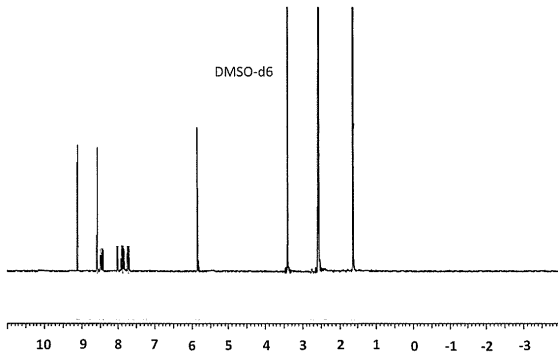


FIG. 10B

【 11 】

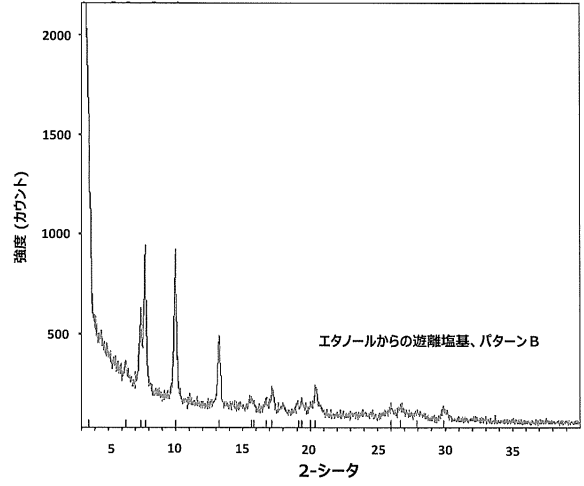


FIG. 11

【 12 】

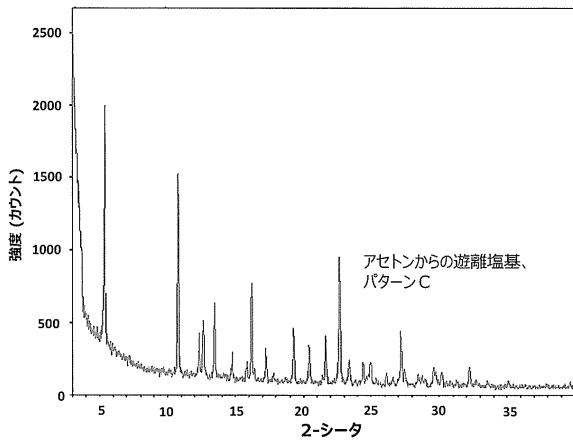


FIG. 12

【 13 】

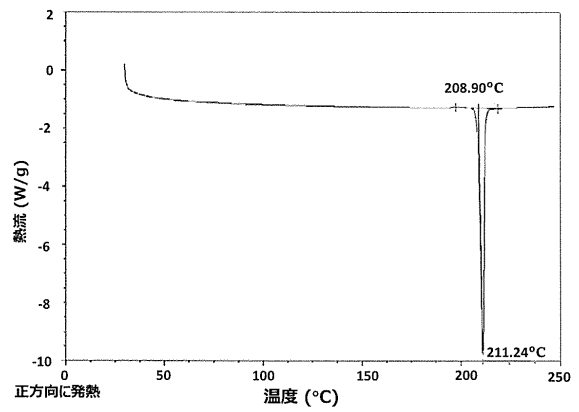


FIG. 13

10

20

30

40

50

【 図 1 4 】

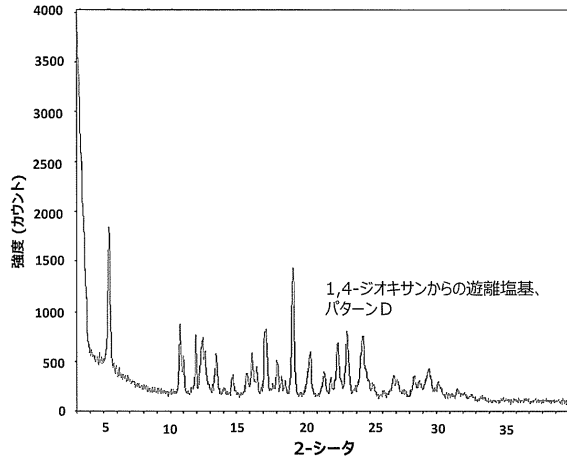


FIG. 14

【 図 1 5 】

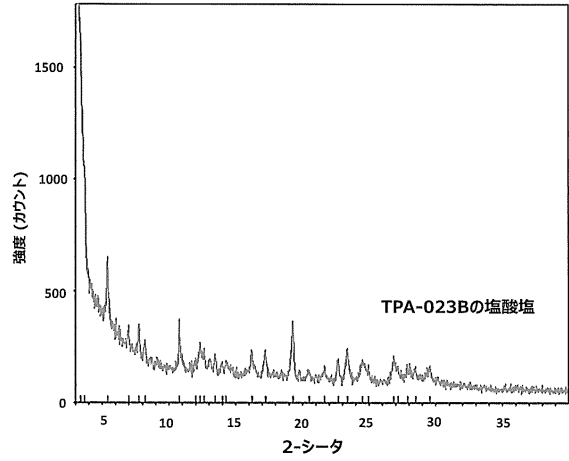


FIG. 15

10

20

【 図 1 6 】

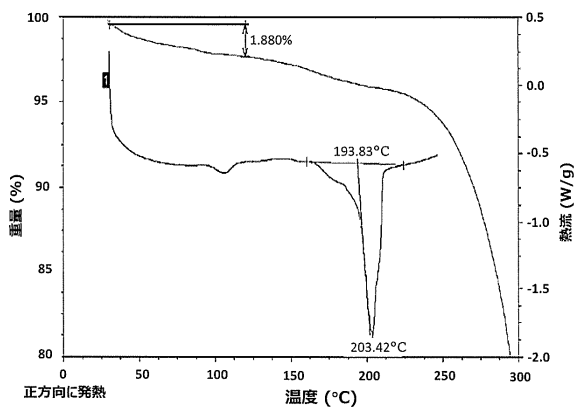


FIG. 16

【 図 1 7 A 】

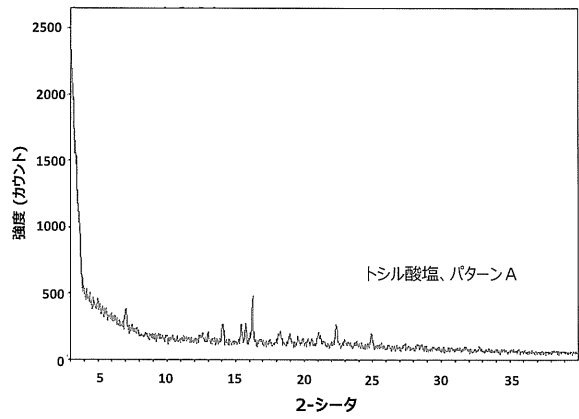


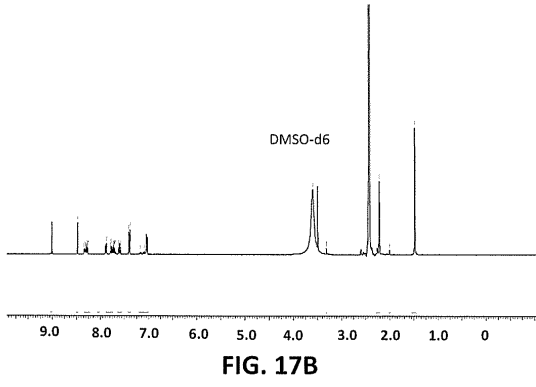
FIG. 17A

30

40

50

【 図 1 7 B 】



【 図 1 8 】

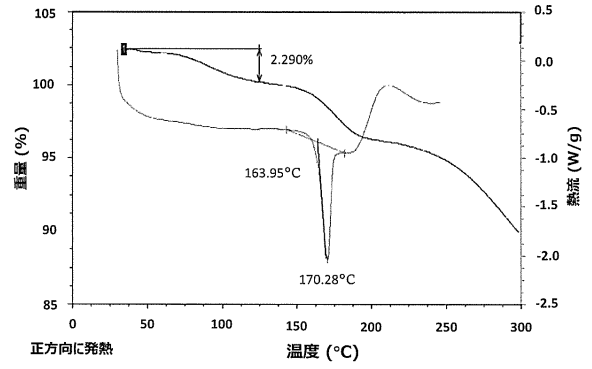


FIG. 18

【 図 1 9 】

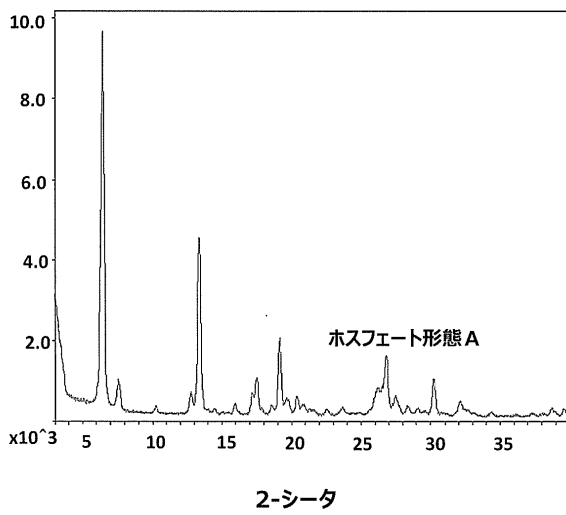


FIG. 19

【 図 2 0 】

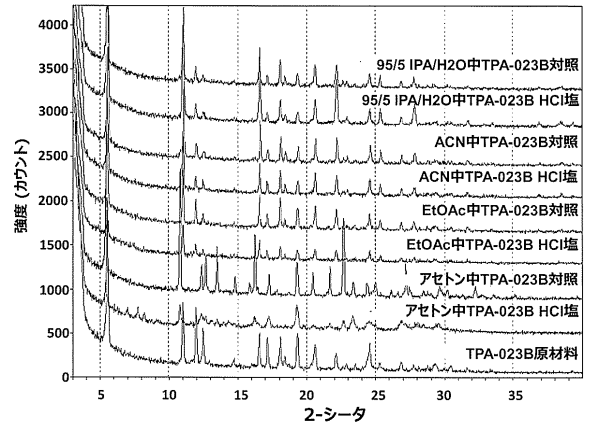


FIG. 20

10

20

30

40

50

【 図 2 1 】

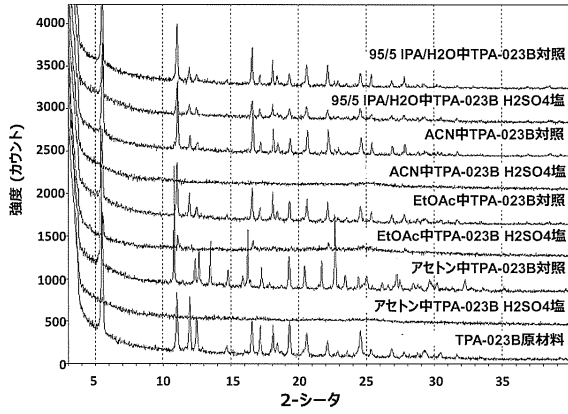


FIG. 21

【 図 2 2 】

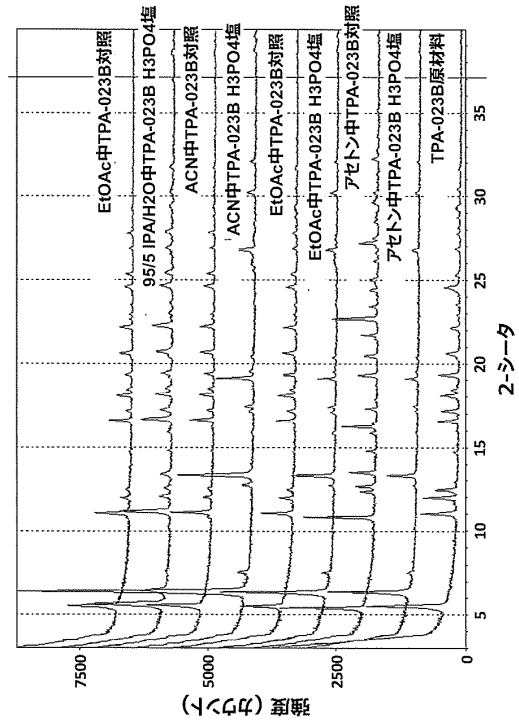


FIG. 22

【 図 2 3 】

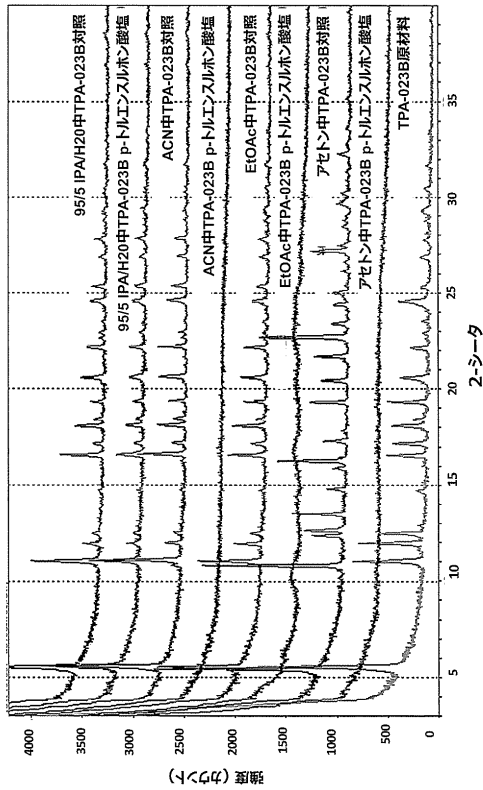


FIG. 23

【 図 2 4 】

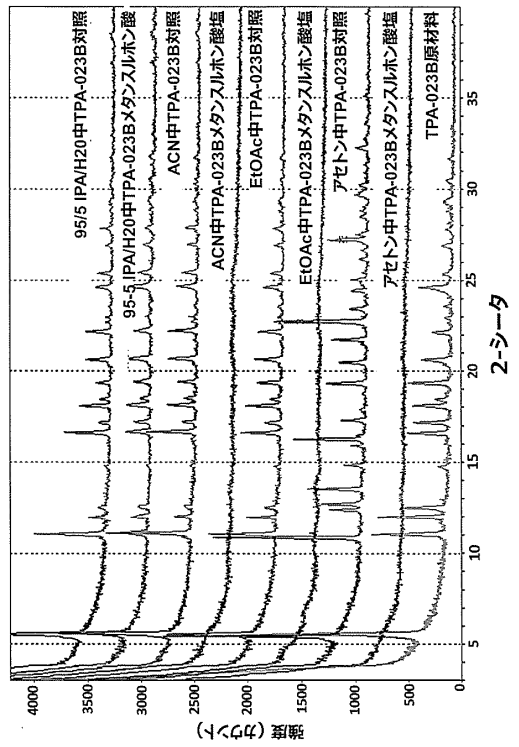


FIG. 24

10

20

30

40

50

【 図 2 5 】

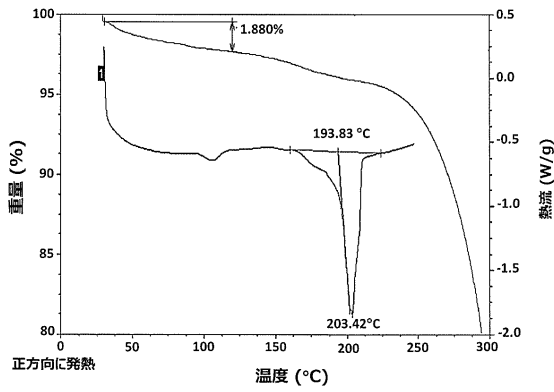


FIG. 25

【 図 2 6 】

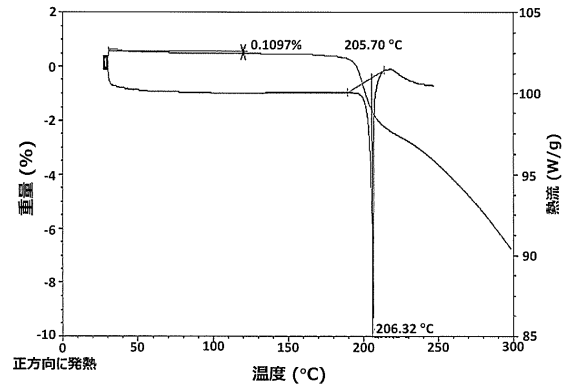


FIG. 26

【 図 2 7 】

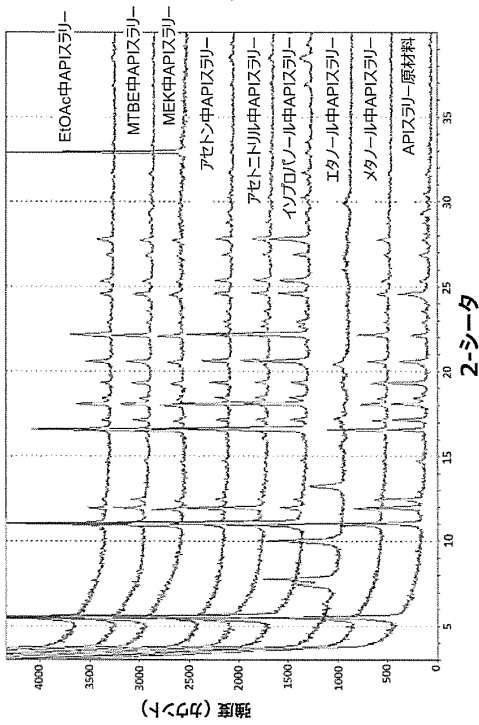


FIG. 27

【 図 2 8 】

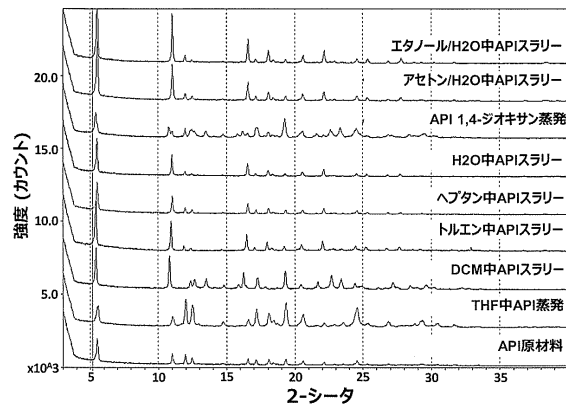


FIG. 28

10

20

30

40

50

【 図 29 】

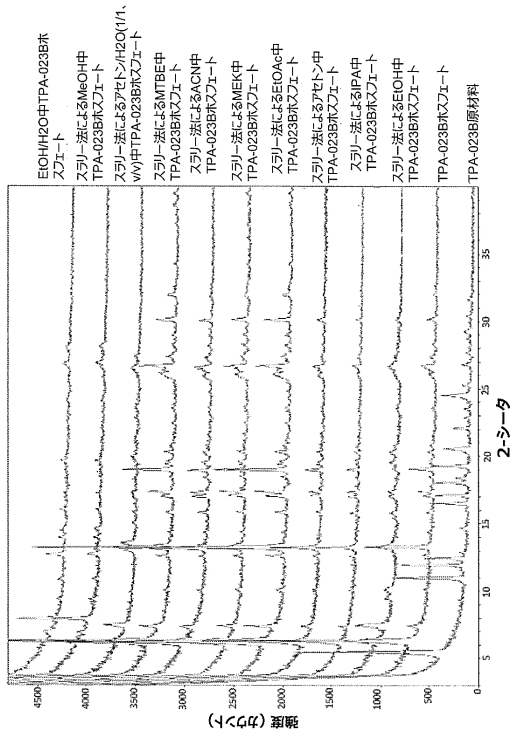


FIG. 29

【 図 30 】

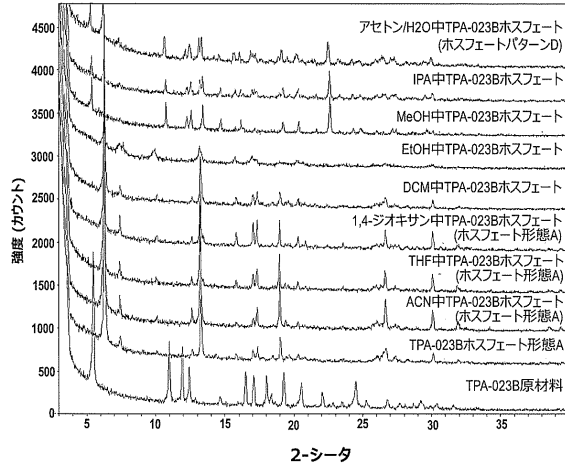


FIG. 30

【 図 31 】

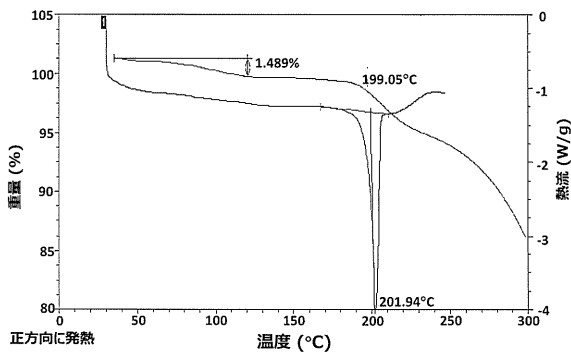


FIG. 31

【 図 32 】

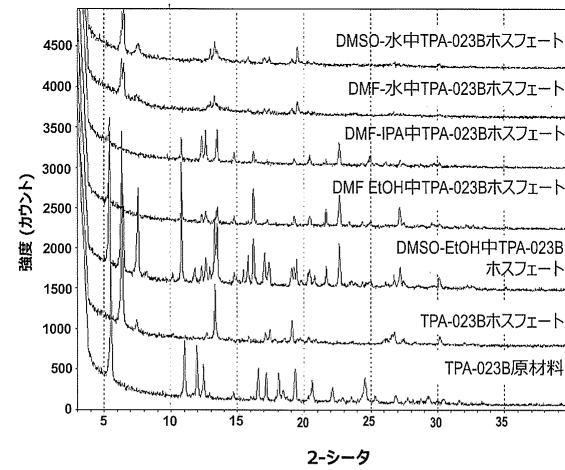


FIG. 32

10

20

30

40

50

【 図 3 3 】

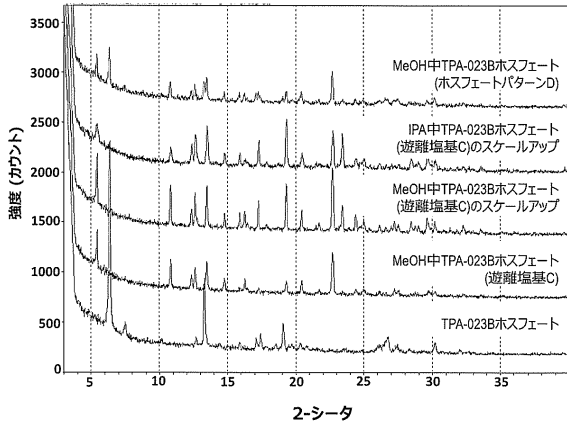


FIG. 33

【 図 3 4 】

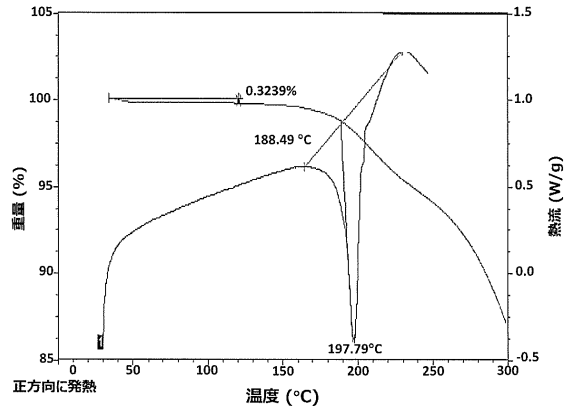


FIG. 34

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P	25/08 (2006.01)	F I	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)		A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/20 (2006.01)		A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)		A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)		A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)		A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/30 (2006.01)		A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/32 (2006.01)		A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)		A 6 1 P	43/00	1 1 1
			C 0 7 D	487/04	C S P

(74)代理人 100220098

弁理士 宮脇 薫

(72)発明者 トシコ, マシュー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ブロードウェイ 1, フロアー 14

(72)発明者 ハブス, ジェド

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ブロードウェイ 1, フロアー 14

審査官 長谷川 莉慧霞

(56)参考文献

特表2004-536862(JP, A)

特表2011-520976(JP, A)

特表2002-518501(JP, A)

特表2004-523584(JP, A)

米国特許出願公開第2011/0082147(US, A1)

Donald R. GAUTHIER, et al., Palladium-Catalyzed Regioselective Arylation of Imidazo[1,2-b][1,2,4]triazine: Synthesis of an 2/3-Selective GABA Agonist, The Journal of Organic Chemistry, 2005年06月24日, Vol. 70, No. 15, pp.5938-5945, DOI: 10.1021/jo0507035

Michael G. N. RUSSELL et al., Discovery of Imidazo[1,2-b][1,2,4]triazines as GABAA 2/3 Subtype Selective Agonists for the Treatment of Anxiety, Journal of Medicinal Chemistry, 2006年02月01日, Vol. 49, No. 4, pp.1235-1238, DOI: 10.1021/jm051200u

Organic Process Research & Development, 2009, Vol.13, No.6, pp.1241-1253

平山令明, 有機化合物結晶作製ハンドブック, 2008年, pp.17-23, 37-40, 45-51, 57-65

社団法人日本化学会, 化学便覧応用化学編第6版, 第4章化学合成技術, 丸善株式会社, 2003年01月30日, 第178頁

芦澤 一英, 塩・結晶形の最適化と結晶化技術, Pharm Tech Japan, 2002年, Vol. 18, No. 10, pp. 81-96

高田則幸, 創薬段階における原薬Formスクリーニングと選択, PHARM STAGE, Vol. 6, No. 10, 2007年01月15日, pp. 20-25

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)