(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7324778号
(P7324778)

(45)発行日　令和5年8月10日(2023.8.10)

(24)登録日　令和5年8月2日(2023.8.2)

(51)国際特許分類

C07D 239/48 (2006.01)	C07D	239/48	CSP
A61P 43/00 (2006.01)	A61P	43/00	111
A61P 35/02 (2006.01)	A61P	35/02	
A61P 35/00 (2006.01)	A61P	35/00	
A61P 7/00 (2006.01)	A61P	7/00	

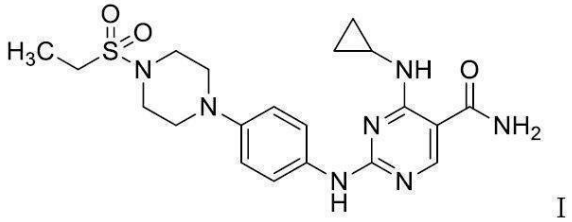
請求項の数　41　（全142頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-561740(P2020-561740)
(86)(22)出願日　令和1年5月3日(2019.5.3)
(65)公表番号　特表2021-523120(P2021-523120A)
(43)公表日　令和3年9月2日(2021.9.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/030717
(87)国際公開番号　WO2019/213606
(87)国際公開日　令和1年11月7日(2019.11.7)
審査請求日　令和4年4月28日(2022.4.28)
(31)優先権主張番号　62/667,226
(32)優先日　平成30年5月4日(2018.5.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　506109155
ポートラ ファーマシューティカルズ，エルエルシー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サン フランシスコ， イー． グランド アベニュー ２７０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(72)発明者　パンディー， アンジャリ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サンフランシスコ， イー． グランド アベニュー ２７０， スイート ２２， ポートラ ファーマシュ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　セルデュラチニブ（ＣＥＲＤＵＬＡＴＩＮＩＢ）の固体形態

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
化合物Ｉ：
【化９】

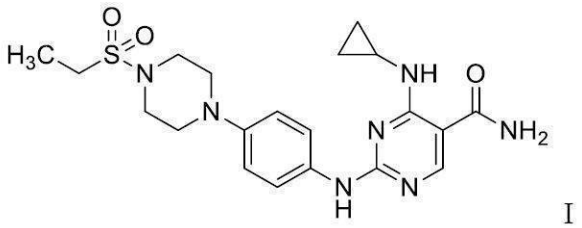


I

の結晶性一塩酸塩。
【請求項２】
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、８．７、１５．９、及び２０．０°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる、請求項１に記載の塩（化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ）。
【請求項３】
さらに、１１．５、２２．５、及び２５．５°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項２に記載の塩。
【請求項４】

さらに、約２８８℃で開始する吸熱を含む示差走査熱量測定曲線によって特徴づけられる、請求項２または３に記載の塩。
【請求項５】
１つ以上の医薬的に許容される担体、及び治療有効量の請求項１～４のいずれか１項に記載の塩を含む医薬組成物。
【請求項６】
前記塩が、請求項２に記載の化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉを少なくとも約５０％ｗ／ｗ含む、請求項５に記載の医薬組成物。
【請求項７】
請求項１～４のいずれか１項に記載の塩、及び別の治療薬を含む医薬組成物。
【請求項８】
少なくとも部分的にプロテインキナーゼによって媒介される疾患または状態の治療を必要とする患者において、少なくとも部分的にプロテインキナーゼによって媒介される疾患または状態を治療するための、請求項１～４のいずれか１項に記載の塩を含む組成物、または請求項５～７のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項９】
前記プロテインキナーゼがＪＡＫまたはその任意の変異体である、請求項８に記載の組成物。
【請求項１０】
前記プロテインキナーゼがＳＹＫまたはその任意の変異体である、請求項８または９に記載の組成物。
【請求項１１】
前記疾患または状態が、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、形質転換濾胞性リンパ腫（ｔＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）、またはヴァルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である、請求項８～１０のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１２】
前記疾患または状態が慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）である、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１３】
前記疾患または状態が小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）である、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１４】
前記疾患または状態が、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）または形質転換濾胞性リンパ腫（ｔＦＬ）である、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１５】
前記疾患または状態がびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）である、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１６】
前記疾患または状態がマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）である、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１７】
前記疾患または状態がＢ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）である、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１８】
前記疾患または状態が末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）または皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）である、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１９】

前記疾患または状態が辺縁帯リンパ腫である、請求項１１に記載の組成物。
【請求項２０】
前記疾患または状態が粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）である、請求項１１に記載の組成物。
【請求項２１】
前記疾患または状態がヴァルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である、請求項１１に記載の組成物。
【請求項２２】
化合物Ｉ：
【化１０】



Ｉ

の結晶塩であって、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、７．９、１９．６、及び１３．３°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる塩酸塩である、前記結晶塩（化合物ＩのＨＣｌタイプＢ）。
【請求項２３】
さらに、２２．５、１７．２、及び９．７°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項２２に記載の塩。
【請求項２４】
さらに、２８５．９℃で開始する吸熱を含む示差走査熱量測定曲線によって特徴づけられる、請求項２２または２３に記載の塩。
【請求項２５】
１つ以上の医薬的に許容される担体、及び治療有効量の請求項２２または２３に記載の塩を含む医薬組成物。
【請求項２６】
前記塩が、請求項２２または２３に記載の塩を少なくとも約５０％ｗ／ｗ含む、請求項２５に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
請求項２２または２３に記載の塩、及び別の治療薬を含む医薬組成物。
【請求項２８】
少なくとも部分的にプロテインキナーゼによって媒介される疾患または状態の治療を必要とする患者において、少なくとも部分的にプロテインキナーゼによって媒介される疾患または状態を治療するための、請求項２２または２３に記載の塩を含む組成物、または請求項２５～２７のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２９】
前記プロテインキナーゼがＪＡＫまたはその任意の変異体である、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３０】
前記プロテインキナーゼがＳＹＫまたはその任意の変異体である、請求項２８または２９に記載の組成物。
【請求項３１】
前記疾患または状態が、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、形質転換濾胞性リンパ腫（ｔＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ

）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）、またはヴァルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である、請求項２８～３０のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３２】
前記疾患または状態が慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）である、請求項３１に記載の組成物。
【請求項３３】
前記疾患または状態が小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）である、請求項３１に記載の組成物。
【請求項３４】
前記疾患または状態が、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）または形質転換濾胞性リンパ腫（ｔＦＬ）である、請求項３１に記載の組成物。
【請求項３５】
前記疾患または状態がびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）である、請求項３１に記載の組成物。
【請求項３６】
前記疾患または状態がマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）である、請求項３１に記載の組成物。
【請求項３７】
前記疾患または状態がＢ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）である、請求項３１に記載の組成物。
【請求項３８】
前記疾患または状態が末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）または皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）である、請求項３１に記載の組成物。
【請求項３９】
前記疾患または状態が辺縁帯リンパ腫である、請求項３１に記載の組成物。
【請求項４０】
前記疾患または状態が粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）である、請求項３１に記載の組成物。
【請求項４１】
前記疾患または状態がヴァルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である、請求項３１に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、米国特許法第１１９条の定めにより、２０１８年５月４日に出願された米国出願第６２／６６７２２６号に対する優先権を主張する。当該出願は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、概して、セルデュラチニブ及びその塩または共結晶の固体形態、該形態を含む医薬組成物、該形態の治療的使用、ならびに該形態の作製方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
プロテインキナーゼ媒介性の疾患または状態、例えば、少なくとも部分的に、ＪＡＫ及び／またはＳＹＫ活性によって媒介される疾患または状態に罹患している、またはそのリスクがある対象のための効果的な治療を開発する必要性がある。かかる疾患及び状態の治療に適切なセルデュラチニブを含めた化合物は、米国特許第８，１３８，３３９号及び第８，５０１，９４４号に開示されている。それらの開示は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる。
少なくとも部分的にプロテインキナーゼによって媒介される疾患の治療に有効であり、

安定性及び溶解性の改善を示すセルデュラチニブまたはその塩もしくは共結晶の固体形態の必要性が残る。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００４】

【文献】米国特許第８，１３８，３３９号明細書
米国特許第８，５０１，９４４号明細書

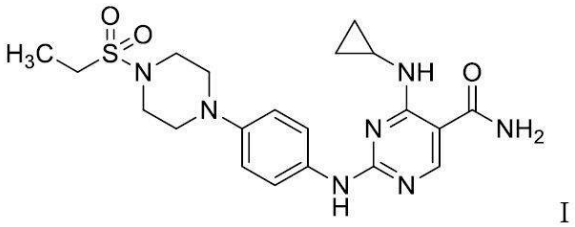
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００５】

セルデュラチニブは、ＳＹＫ及びＪＡＫ活性を阻害または調節することが知られており、例えば、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる米国特許第８，１３８，３３９号及び第８，５０１，９４４号に記載されている。本明細書において化合物Ｉまたは化合物Ｉ（遊離塩基）として指定されるセルデュラチニブは、以下の式を有する：

【化１】



I

。

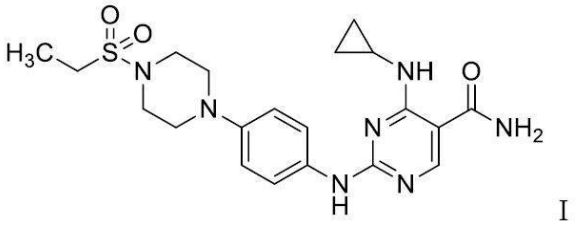
【０００６】

本開示は、化合物Ｉ及びその塩または共結晶の固体形態を提供する。化合物Ｉの該形態の作製方法、化合物Ｉ及びその塩または共結晶の固体形態を含む医薬組成物、ならびに少なくとも部分的にＳＹＫ及び／またはＪＡＫキナーゼ活性によって媒介される疾患の治療におけるかかる形態及び医薬組成物の使用方法もまた本明細書に提供する。

【０００７】

従って、いくつかの実施形態では、化合物Ｉ：

【化２】



I

、

ならびに塩酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸、硫酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、及びメタンスルホン酸からなる群から選択される酸を含む結晶塩を提供する。いくつかの実施形態では、該酸は、塩酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸、硫酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、メタンスルホン酸、グリコール酸、アジピン酸、シュウ酸、リン酸、マレイン酸、酒石酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、グルコン酸、コハク酸、マロン酸、ゲンチジン酸、ベンゼンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、４－クロロベンゼンスルホン酸、及びカンファースルホン酸から選択される。いくつかの実施形態では、化合物Ｉと含まれる酸のモル比は変化し得る。例えば、化合物Ｉと該酸のモル比は、１、２、または３であり得る。該モル比は、非整数値でもよく、例えば、１：２、２：１、２：３、または３：２でよい。

【０００８】
いくつかの実施形態では、化合物Ｉの結晶性一塩酸塩を提供する。いくつかの実施形態において、化合物Ｉの結晶性一塩酸塩は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、８．７、１５．９、及び２０．０°２θ、各±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる（化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ）。いくつかの実施形態では、該Ｘ線粉末ディフラクトグラムは、さらに、１１．５、２２．５、及び２５．５°２θ、各±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。いくつかの実施形態では、化合物Ｉの結晶性一塩酸塩は、さらに、約２８８℃で開始する吸熱を含む示差走査熱量測定曲線によって特徴づけられる。

【０００９】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の固体形態、例えば、結晶塩、及び１つ以上の医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、該結晶塩は、少なくとも約５０％ｗ／ｗの化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉを含む。

【００１０】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の固体形態、例えば、結晶塩、及び別の治療薬を含む医薬組成物を提供する。

【００１１】
いくつかの実施形態では、少なくとも部分的にプロテインキナーゼによって媒介される疾患または状態の治療方法を、それを必要とする患者において提供する。該方法は、該患者に対して、治療有効量の本明細書に記載の固体形態、例えば、結晶塩、または組成物を投与することを含む。ある特定の実施形態では、該プロテインキナーゼは、ＪＡＫまたはその任意の変異体である。ある特定の実施形態では、該プロテインキナーゼは、ＳＹＫまたはその任意の変異体である。ある特定の実施形態では、該疾患または状態は、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、形質転換濾胞性リンパ腫（ｔＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）、またはヴァルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である。

【図面の簡単な説明】

【００１２】
【図１】化合物Ｉの形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラム（ＸＲＰＤ）である。
【図２】化合物Ｉの形態ＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図３】化合物ＩのＨＣｌ形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図４】化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図５】化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図６】化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ非晶質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７】化合物Ｉのエシル酸塩形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図８】化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図９】化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図１０】化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図１１】化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図１２】化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図１３】化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図１４】化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図１５】化合物Ｉのビスメシル酸塩形態ＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図１６】化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図１７】化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。

【図１８】化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図１９】化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図２０】化合物Ｉの硫酸塩形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図２１】化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図２２】化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図２３】化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図２４】化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図２５】化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図２６】化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図２７】化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図２８】化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図２９】化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図３０】Ａ～Ｄは、異なる溶媒から及び／または異なるスケールアップ工程で調製した化合物Ｉのエシル酸塩／共結晶のＸ線粉末ディフラクトグラムである。Ａ～Ｂは、それぞれ、スケールアップ工程（本明細書、特に実施例において、「第２のスケールアップ工程」と呼ばれる）の過程でトルエンから調製した化合物Ｉの物質Ａ、及びＩＰＡから調製した化合物Ｉの物質ＢのＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。比較のため、Ｃ～Ｄは、異なるスケールアップ工程（本明細書、特に実施例において、「最初のスケールアップ工程」と呼ばれる）でそれぞれ、ＩＰＡ及びトルエンから調製した化合物Ｉのエシル酸塩形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。
【図３１】化合物Ｉのエシル酸塩物質Ａ及び化合物Ｉのエシル酸塩物質Ｂの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）曲線及び熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示す。
【図３２】Ａ～Ｄは、異なる溶媒から及び／または異なるスケールアップ工程で調製した化合物Ｉの硫酸塩／共結晶のＸ線粉末ディフラクトグラムである。Ａ～Ｂは、それぞれ、その形態ＩＩと同様の形態を有し、第２のスケールアップ工程で水から調製した化合物Ｉの硫酸塩、及び形態Ｉと同様の形態を有し、第２のスケールアップ工程でＩＰＡから調製した化合物Ｉの硫酸塩のＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。比較のため、Ｃ～Ｄは、それぞれ、最初のスケールアップ工程で水から調製した化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩ及びＩＰＡから調製した化合物Ｉの硫酸塩形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。
【図３３】その形態ＩＩと同様の形態を有する化合物Ｉの硫酸塩の示差走査熱量測定（ＤＳＣ）曲線及び熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示す。
【図３４】その形態Ｉと同様の形態を有する化合物Ｉの硫酸塩の示差走査熱量測定（ＤＳＣ）曲線及び熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示す。
【図３５】Ａ～Ｄは、異なる溶媒から及び／または異なるスケールアップ工程で調製した化合物Ｉの塩酸塩／共結晶のＸ線粉末ディフラクトグラムである。Ａ～Ｂは、それぞれ、第２のスケールアップ工程でＨＣｌ水溶液（約２当量）及びエタノールから調製した化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ、及び第２のスケールアップ工程で乾燥ＨＣｌ（約１当量）及びアセトニトリルから調製した化合物Ｉの形態ＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。比較のため、Ｃ～Ｄは、それぞれ、最初のスケールアップ工程で乾燥ＨＣｌ（約１当量）及び水から、ならびに乾燥ＨＣｌ（約１当量）及びアセトニトリルから調製した化合物ＩのＨＣｌ形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。
【図３６】化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）曲線及び熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示す。
【図３７】化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）曲線及び熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示す。
【図３８】Ａ～Ｄは、異なる溶媒から及び／または異なるスケールアップ工程で調製した化合物Ｉのメシル酸塩／共結晶のＸ線粉末ディフラクトグラムである。Ａ～Ｂは、それぞれ、第２のスケールアップ工程でエタノールから調製した化合物Ｉのメシル酸塩物質Ａ、

及びその形態ＩＩＩと同様の形態を有し、第２のスケールアップ工程でＥｔＯＡｃから調製した化合物Ｉのメシル酸塩のＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。比較のため、Ｃ～Ｄは、それぞれ、最初のスケールアップ工程で水から調製した化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩ、及びエタノールから調製した化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。

【図３９】化合物Ｉのメシル酸塩物質Ａの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）曲線及び熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示す。

【図４０】その形態ＩＩＩと同様の形態を有する化合物Ｉのメシル酸塩の示差走査熱量測定（ＤＳＣ）曲線及び熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示す。

【図４１】Ａ～Ｂは、それぞれ、その溶解度分析の後及び前に測定した、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。Ｃ～Ｄは、それぞれ、その溶解度分析の後及び前に測定した、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。

【図４２】Ａ及びＣは、それぞれ、その溶解度分析の後及び前に測定した、化合物Ｉのメシル酸塩物質ＡのＸ線粉末ディフラクトグラムである。Ｂ及びＤは、それぞれ、その溶解度分析の後及び前に測定された、その形態ＩＩＩと同様の形態を有する化合物Ｉのメシル酸塩のＸ線粉末ディフラクトグラムである。

【図４３】Ａ～Ｂは、それぞれ、その溶解度分析の後及び前に測定した、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。Ｃ～Ｄは、それぞれ、その溶解度分析の前後に測定した、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。

【図４４】Ａ～Ｂは、それぞれ、溶解度分析後に測定した、それぞれ、化合物Ｉのエシル酸塩物質Ａ及び化合物Ｉのエシル酸塩物質ＢのＸ線粉末ディフラクトグラムである。

【図４５】化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉの重量蒸気収着（ＧＶＳ）等温線である。

【図４６】Ａ～Ｂは、それぞれ、その重量蒸気収着（ＧＶＳ）分析の後及び前に測定した、化合物Ｉのエシル酸塩形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。

【図４７】化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩの重量蒸気収着（ＧＶＳ）等温線である。

【図４８】Ａ～Ｂは、それぞれ、その重量蒸気収着（ＧＶＳ）分析の前後に測定した、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。

【図４９】化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの重量蒸気収着（ＧＶＳ）等温線である。

【図５０】Ａ～Ｂは、それぞれ、その重量蒸気収着（ＧＶＳ）分析の後及び前に測定した、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。

【図５１】化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩの重量蒸気収着（ＧＶＳ）等温線である。

【図５２】Ａ～Ｂは、それぞれ、その重量蒸気収着（ＧＶＳ）分析の後及び前に測定した、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムである。

【図５３】Ａは、様々なスラリー成熟で使用した化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの出発物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。Ｂ～Ｅは、アセトニトリル（５３Ｂ）、ＥｔＯＡｃ（５３Ｃ）、エタノール（５３Ｄ）、及びＩＰＡ（５３Ｅ）を含むスラリーから単離して得られた結晶物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。

【図５４】Ａは、様々なスラリー成熟で使用した化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩの出発物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。Ｂ～Ｅは、アセトニトリル（５４Ｂ）、ＥｔＯＡｃ（５４Ｃ）、エタノール（５４Ｄ）、及びＩＰＡ（５４Ｅ）を含むスラリーから単離して得られた結晶物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。

【図５５】Ａは、様々なスラリー成熟で使用した化合物Ｉのメシル酸塩物質Ａの出発物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。Ｂ～Ｅは、アセトニトリル（５５Ｂ）、ＥｔＯＡｃ（５５Ｃ）、エタノール（５５Ｄ）、及びＩＰＡ（５５Ｅ）を含むスラリーから単離して得られた結晶物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。

【図５６】Ａは、様々なスラリー成熟で使用した化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩの出発物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。Ｂ～Ｅは、アセトニトリル（５６Ｂ）、ＥｔＯＡｃ（５６Ｃ）、エタノール（５６Ｄ）、及びＩＰＡ（５６Ｅ）を含むスラリーから単離して得られた結晶物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。

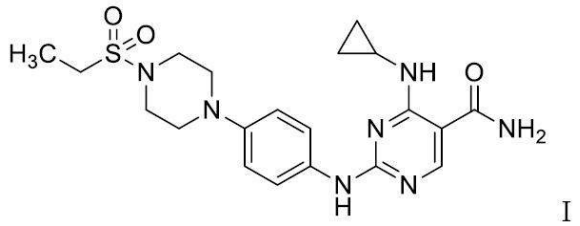
【図５７】Ａ～Ｇは、化合物ＩのＨＣｌ非晶質出発物質（５７Ａ）、ならびにその結果ク

メン（５７Ｂ）、ｎ－ＢｕＯＡｃ（５７Ｃ）、ジオキサン（５７Ｄ）、水（５７Ｅ）、ＩＰＡ（５７Ｆ）、及びアセトニトリル（５７Ｇ）を含むスラリーから生じた化合物ＩのＨＣｌ非晶質サンプルのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図５８】Ａ～Ｆは、化合物ＩのＨＣｌ非晶質出発物質（５８Ａ）、ならびにその結果ＭＥＫ（５８Ｂ）、ＥｔＯＨ（５８Ｃ）、ＥｔＯＡｃ（５８Ｄ）、ＴＢＭＥ（５８Ｅ）、及びＤＣＭ（５８Ｆ）を含むスラリーから生じた化合物ＩのＨＣｌ非晶質サンプルのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図５９】化合物ＩのＨＣｌ非晶質の重量蒸気収着等温線である。
【図６０】化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの動的蒸気収着（ＤＶＳ）曲線である。
【図６１】様々な緩衝液または非緩衝液中での化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの熱力学的ｐＨ－溶解度プロファイルである。
【図６２】ｐＨ範囲約１．２～約１０．０にわたる様々な緩衝液中での化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの溶液安定性を示すプロットである。
【図６３Ａ】実施例１２に従って調製した化合物ＩのＨＣｌタイプＢの分析を示す。化合物ＩのＨＣｌタイプＢのＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図６３Ｂ】実施例１２に従って調製した化合物ＩのＨＣｌタイプＢの分析を示す。化合物ＩのＨＣｌタイプＢの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）曲線（下）及び熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラム（上）である。
【図６４Ａ】実施例１３に従う化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉの分析を示す。化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉの温度サイクルの過程で観察された固体形態のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図６４Ｂ】実施例１３に従う化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉの分析を示す。化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉの３つの温度サイクルの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）曲線である。
【図６５Ａ】実施例１３に従う化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩの分析を示す。化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩの温度サイクルの過程で観察された固体形態のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図６５Ｂ】実施例１３に従う化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩの分析を示す。化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）曲線（下）及び熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラム（上）である。
【図６６】化合物Ｉの遊離塩基タイプＥの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）曲線（下）及び熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラム（上）である。
【図６７】実施例１４に従う化合物ＩのＨＣｌ塩形態Ｉの、真空下４０℃及び６０℃での安定性試験の過程で観察された結晶形態のＸＲＰＤディフラクトグラムのオーバーレイである。
【図６８】実施例１４に従う化合物ＩのＨＣｌ塩形態Ｉの、２５℃／６０％ＲＨ及び４０℃／７５％ＲＨでの安定性試験の過程で観察された結晶形態のＸＲＰＤディフラクトグラムのオーバーレイである。
【図６９Ａ】実施例１４に従う化合物ＩのＨＣｌ塩形態Ｉの低湿度試験の過程で観察された固体形態のＸＲＰＤディフラクトグラムのオーバーレイである。
【図６９Ｂ】該低湿度試験後に測定した化合物ＩのＨＣｌ塩形態Ｉの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）曲線（下）及び熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラム（上）である。
【図７０Ａ】水中での化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７０Ｂ】疑似胃液（「ＳＧＦ」）での化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７０Ｃ】絶食状態疑似胃液（「ＦａＳＳＩＦ」）での化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７０Ｄ】給餌状態疑似胃液（「ＦｅＳＳＩＦ」）での化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７１Ａ】水中での化合物Ｉのイセチオン酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で

単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７１Ｂ】疑似胃液（「ＳＧＦ」）での化合物Ｉのイセチオン酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７１Ｃ】絶食状態疑似胃液（「ＦａＳＳＩＦ」）での化合物Ｉのイセチオン酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７１Ｄ】給餌状態疑似胃液（「ＦｅＳＳＩＦ」）での化合物Ｉのイセチオン酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７２Ａ】水中での化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７２Ｂ】疑似胃液（「ＳＧＦ」）での化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７２Ｃ】絶食状態疑似胃液（「ＦａＳＳＩＦ」）での化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７２Ｄ】給餌状態疑似胃液（「ＦｅＳＳＩＦ」）での化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７３Ａ】水中での化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７３Ｂ】疑似胃液（「ＳＧＦ」）での化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７３Ｃ】絶食状態疑似胃液（「ＦａＳＳＩＦ」）での化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７３Ｄ】給餌状態疑似胃液（「ＦｅＳＳＩＦ」）での化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７４Ａ】水中での化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７４Ｂ】疑似胃液（「ＳＧＦ」）での化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７４Ｃ】絶食状態疑似胃液（「ＦａＳＳＩＦ」）での化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７４Ｄ】給餌状態疑似胃液（「ＦｅＳＳＩＦ」）での化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの動力学的溶解度実験の過程で単離された固体物質のＸ線粉末ディフラクトグラムである。
【図７５】Ａ～Ｄは、化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡ（三角）、化合物Ｉの２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩（「イセチオン酸塩」）ヒドロキシエタンスルホン酸塩（四角）、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩タイプＡ（丸）、化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡ（プラス）、及び化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ（ひし形）の水（Ａ）、疑似胃液（「ＳＧＦ」）（Ｂ）、絶食状態疑似胃液（「ＦａＳＳＩＦ」）（Ｃ）、及び給餌状態疑似胃液（「ＦｅＳＳＩＦ」）（Ｄ）中での動力学的溶解度のチャートである。
【図７６】Ａ～Ｄは、化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡ（ひし形）、化合物Ｉのシュウ酸塩タイプＡ（プラス）、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ（「Ｘ」）、化合物Ｉのグリコール酸塩タイプＡ（四角）、化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＣ（丸）、化合物Ｉの硫酸塩タイプＣ（三角）、及び化合物Ｉの形態Ｉ（アスタリスク）の水（Ａ）、疑似胃液（「ＳＧＦ」）（Ｂ）、絶食状態疑似胃液（「ＦａＳＳＩＦ」）（Ｃ）、及び給餌状態疑似胃液（「ＦｅＳＳＩＦ」）（Ｄ）中での動力学的溶解度のチャートである。
【発明を実施するための形態】
【００１３】
本明細書において化合物Ｉまたは化合物Ｉ（遊離塩基）として指定されるセルデュラチ

ニブ（４－（シクロプロピルアミノ）－２－（（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドまたは４－（シクロプロピルアミノ）－２－（｛４－［４－（エタンスルホニル）ピペラジン－１－イル］フェニル｝アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド）は、以下の式を有する：

【化３】



I

。

化合物Ｉは、小分子であり、ＡＴＰ競合的なＳＹＫ及びＪＡＫの両ファミリーメンバーの可逆的阻害剤である。その合成及び使用方法は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる米国特許第８，１３８，３３９号に記載されている。

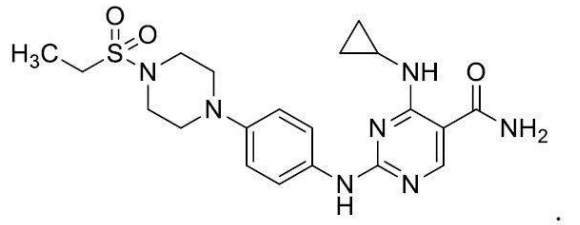
【００１４】

本開示は、化合物Ｉの様々な結晶形態、及びかかる結晶形態の作製方法に関する。例えば、本明細書に記載の化合物Ｉの形態には、「化合物Ｉの形態Ｉ」、「化合物Ｉの形態ＩＩ」、「化合物Ｉの遊離塩基タイプＣ」、「化合物Ｉの遊離塩基タイプＤ」、及び「化合物Ｉの遊離塩基タイプＥ」が含まれる。

【００１５】

化合物Ｉの塩または共結晶の結晶形態もまた本明細書に記載する。いくつかの実施形態では、化合物Ｉの塩または共結晶は、以下の式を有し得る：

【化４】



．X

、

式中、Ｘは、ヒドロクロリド（モノまたはビス）、エシレート、エジシレート、メシレート（モノまたはビス）、ナフタレンジスルホネート、スルフェート、またはトシレートであり得る。いくつかの実施形態では、Ｘは、ヒドロクロリド（モノまたはビス）、エシレート、エジシレート、メシレート（モノまたはビス）、ナフタレンジスルホネート、スルフェート、トシレート、グリコレート、アジペート、オキサレート、ホスフェート、マレエート、タートレート、フマレート、シトレート、マレート、グルコネート、スクシネート、マロネート、ゲンチセート、ベンゼンスルホネート、２－ヒドロキシエタンスルホネート、ナフタレン－２－スルホネート、４－クロロベンゼンスルホネート、及びカンファースルホネートであり得る。本明細書に記載の化合物Ｉの塩または共結晶の以下の例示的な形態としては、「化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ」、「化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩ」、「化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉ」、「化合物ＩのＨＣｌ非晶質」、「化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉ」、「化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉ」、「化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩ」、「化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩ」、「化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶ」、「化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉ」、「化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩ」、「化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩ」、「化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉ」、「化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉ」、「化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩ」、「化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩ」、「化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶ」

、「化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉ」、「化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩ」、「化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩ」、「化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉ」、「化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩ」、「化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩ」、「化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶ」、「化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖ」、「化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩ」、「化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩ」、「化合物ＩのＨＣｌタイプＢ」、「化合物Ｉの硫酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉの硫酸塩タイプＢ」、「化合物Ｉの硫酸塩タイプＣ」、「化合物Ｉのグリコール酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＢ」、「化合物Ｉのシュウ酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのリン酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＢ」、「化合物ＩのＬ－酒石酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのフマル酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのクエン酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのクエン酸塩タイプＢ」、「化合物Ｉのクエン酸塩タイプＣ」、「化合物ＩのＬ－リンゴ酸塩タイプＡ」、「化合物ＩのＬ－リンゴ酸塩タイプＢ」、「化合物Ｉのグルコン酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのコハク酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのトシル酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのトシル酸塩タイプＢ」、「化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのメシル酸塩タイプＢ」、「化合物Ｉのマロン酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのゲンチジン酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＢ」、「化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＣ」、「化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＤ」、「化合物Ｉのベシル酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのベシル酸塩タイプＢ」、「化合物Ｉのトシル酸塩タイプＣ」、「化合物Ｉのトシル酸塩タイプＤ」、「化合物Ｉのイセチオン酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＢ」、「化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＣ」、「化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＡ」、「化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＢ」、「化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＡ」、「化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＢ」、及び「化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＣ」が挙げられる。

【００１６】

化合物Ｉの他の形態、例えば、化合物Ｉの塩酸塩の非晶質形態をさらに本明細書に記載する。

【００１７】

１．定義

本明細書で使用される、以下の単語及び句は、それらが使用される文脈が特に指示する場合を除いて、一般に、以下に記載する意味を有することを意図している。

【００１８】

「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という用語ならびにその変形、例えば、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」及び「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、オープンで包括的な意味、すなわち「含むが、それに限定されない」と解釈されるべきである。さらに、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈上明らかにそうではないという指示がない限り、複数の指示対象を含む。従って、「化合物」への言及は、複数のかかる化合物を含み、「アッセイ」への言及は、１つ以上のアッセイ及び当業者に既知のその均等物への言及を含む。

【００１９】

本明細書における「約」値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（及び説明する）。ある特定の実施形態では、「約」という用語は、示された量±１０％を含む。他の実施形態では、「約」という用語は、示された量±５％を含む。ある特定の他の実施形態では、「約」という用語は、示された量±１％を含む。また、「約Ｘ」という用語には、「Ｘ」の記述が含まれる。

【００２０】

本開示を通して、値の数値範囲の列挙は、該範囲を画定する値を含めた該範囲内に入る各別々の値に個々に言及するための簡便な表記法の役割を果たすことが意図され、各別々

の値は、それが個々に本明細書に列挙されたものとして本明細書に組み込まれる。

【００２１】

化合物Ｉ及び塩／共結晶の形態を本明細書に提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態への言及は、組成物中に存在する少なくとも５０％～９９％（例えば、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、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９５％、または少なくとも９９％）の化合物Ｉまたはその塩もしくは共結晶が、指定された形態であることを意味する。例えば、１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉへの言及は、組成物中に存在する化合物Ｉの塩酸塩の少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、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９５％、または少なくとも９９％が形態Ｉであることを意味する。

【００２２】

「固体形態」という用語は、非晶質形態及び結晶形態を含む固体状物質のタイプを指す。

【００２３】

「結晶形態」という用語は、当該物質が分子レベルで規則的な秩序内部構造を有し、明らかなピークを有する特有のＸ線回折パターンをもたらす固相を指す。かかる物質は、十分に加熱された場合に液体の特性も呈するが、固体から液体への変化は、相転移、通常は一次相転移（「融点」）によって特徴づけられる。「結晶形態」という用語は、本明細書で定義される共結晶を包含する。特徴的な結晶形態は、「形態」、「物質」、または「タイプ」という用語によって指定される場合もあり、これらの用語は同義で使用される。

【００２４】

本明細書で使用される、「実質的に結晶性」という用語は、組成物中に存在する化合物の５０％超、または５５％超、または６０％超、または６５％超、または７０％超、または７５％超、または８０％超、または８５％超、または９０％超、または９５％超、または９９％超が結晶形態であることを意味することを意図している。「実質的に結晶性」とは、約２０％未満、または約１０％未満、または約５％未満、または約２％未満非晶質形態で有する物質を指すこともできる。同様に、本明細書に記載の化合物の任意の形態を修飾する場合の「実質的に」という用語は、当該化合物の５０％超、または５５％超、または６０％超、または６５％超、または７０％超、または７５％超、または８０％超、または８５％超、または９０％超、または９５％超、または９９％超が指定された形態で存在することを意味することを意図している。

【００２５】

「非晶質形態」という用語は、当該物質が分子レベルで長距離秩序を欠き、温度によって固体または液体の物理特性を呈し得る状態を指す。通常、かかる物質は、特徴的なＸ線回折パターンを示さない。

【００２６】

「共結晶」という用語は、非共有相互作用を介して接続された化合物と１つ以上の共結晶形成剤の分子複合体を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に開示する共結晶は、化合物Ｉの非イオン化形態（例えば、化合物Ｉの遊離塩基）及び１つ以上の非イオン化共結晶形成剤を含む場合があり、ここで、非イオン化化合物Ｉ及び該共結晶形成剤（複数可）は、非共有相互作用を介して接続される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示する共結晶は、化合物Ｉのイオン化形態（例えば、化合物Ｉの塩）及び１つ以上の非イオン化共結晶形成剤を含む場合があり、ここで、イオン化化合物Ｉ及び該共結晶形成剤（複数可）は、非共有相互作用を介して接続される。共結晶はさらに、無水、溶媒和、または水和形態で存在し得る。いくつかの実施形態では、該化合物と該共結晶形成剤との間に水素移動はない。

【００２７】

「共結晶形成剤」または「コフォーマー」という用語は、化合物、例えば、化合物Ｉと会合して共結晶を形成することができる１つ以上の医薬的に許容される化合物を指す。

【００２８】
「溶媒和物」という用語は、化合物Ｉ、またはその塩もしくは共結晶と溶媒とを組み合わせることによって形成される複合体を指す。本明細書で使用される、「溶媒和物」という用語は、水和物（すなわち、溶媒が水である場合の溶媒和物）を含む。
【００２９】
「脱溶媒和された」という用語は、本明細書に記載の溶媒和物であり、そこから溶媒分子が部分的または完全に除去された化合物Ｉの形態を指す。脱溶媒和形態を生成するための脱溶媒和技術には、化合物Ｉの形態（溶媒和物）を真空に曝露すること、溶媒和物を高温にさらすこと、溶媒和物を空気または窒素等のガス流に曝露すること、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。従って、脱溶媒和された化合物Ｉの形態は、無水、すなわち、溶媒分子を完全に含まない場合もあれば、溶媒分子が化学量論量または非化学量論量で存在する部分的脱溶媒和の場合もある。
【００３０】
「医薬組成物」という用語は、治療目的で、意図された対象に対して投与するために適切な医薬品を指し、本明細書に記載の化合物Ｉまたはその塩／共結晶の１つ以上の固体形態を含む。該組成物は、少なくとも１つの医薬的に許容される成分、例えば、適切な担体または賦形剤を含んで該化合物の製剤化に改良をもたらしてもよい。
【００３１】
本明細書に示す、化合物Ｉを含めた任意の式または構造はまた、非標識形態だけでなく、同位体標識した該化合物の形態を表すことを意図している。同位体標識した化合物は、選択された原子質量または質量数を有する原子で１つ以上の原子が置き換えられていること以外は、本明細書に示す式によって表現される構造を有する。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、例えば、^{2}Ｈ（重水素、Ｄ）、^{3}Ｈ（トリチウム）、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｆ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{36}Ｃｌ及び^{125}Ｉが挙げられるがこれらに限定されない。様々な本開示の同位体標識化合物、例えば、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ及び^{14}Ｃ等の同位体が組み込まれたものが調製され得る。かかる同位体標識化合物は、代謝研究、反応速度研究、検出または画像化技術、例えば、薬物もしくは基質の組織分布アッセイを含めたポジトロン放出断層撮影（ＰＥＴ）もしくは単光子放出コンピューター断層撮影（ＳＰＥＣＴ）または患者の放射性治療において有用な場合がある。
【００３２】
本開示はまた、式Ｉの化合物の「重水素化類似体」も含み、ここでは、炭素原子に結合した１～ｎ個の水素が重水素で置き換えられており、ｎは、当該分子中の水素の数である。かかる化合物は、代謝に対して耐性の向上を示し、ひいては、哺乳類、特にヒトに投与された場合、式Ｉの任意の化合物の半減期を増加させるのに有用である。例えば、Ｆｏｓｔｅｒ，“Ｄｅｕｔｅｒｉｕｍ Ｉｓｏｔｏｐｅ Ｅｆｆｅｃｔｓ ｉｎ Ｓｔｕｄｉｅｓ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ，”Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．５（１２）：５２４－５２７（１９８４）を参照されたい。かかる化合物は、当技術分野で周知の手段によって、例えば、１つ以上の水素が重水素で置き換えられた出発物質を使用することによって合成される。
【００３３】
重水素で標識または置換された本開示の治療用化合物は、分布、代謝及び排せつ（ＡＤＭＥ）に関連する改善されたＤＭＰＫ（薬物代謝及び薬物動態）特性を有し得る。重同位体、例えば、重水素での置換は、より大きな代謝安定性の結果として生じるある特定の治療上の利点、例えば、インビボで半減期の延長、必要な投与量の減少及び／または治療指数の改良をもたらす可能性がある。^{18}Ｆ標識化合物は、ＰＥＴまたはＳＰＥＣＴ研究に有用な場合がある。同位体標識された本開示の化合物及びそのプロドラッグは一般に、以下に記載のスキームまたは実施例及び調製に開示される手順を、容易に入手可能な同位体標識試薬で非同位体標識試薬を置換して実施することにより調製することができる。この文脈における重水素は、式Ｉの化合物における置換基と見なされることが理解される。

【００３４】
かかる重同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義される場合がある。本開示の化合物において、特定の同位体として特に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことを意味する。特に明記しない限り、位置が特に「Ｈ」または「水素」として指定される場合、その位置は、その天然存在比の同位体組成で水素を有すると理解される。従って、本開示の化合物において、重水素（Ｄ）として特に指定される任意の原子は、重水素を表すことを意味する。
【００３５】
「治療」または「治療すること」という用語は、有益なまたは所望の臨床結果を含めた結果を得るためのアプローチを指す。有益なまたは所望の臨床結果としては、以下のうちの１つ以上が挙げられ得る：ａ）疾患もしくは状態の抑制（例えば、疾患もしくは状態から生じる１つ以上の症状の低減、及び／または疾患もしくは状態の程度の軽減）、ｂ）疾患もしくは状態と関連する１つ以上の臨床症状の進行の減速もしくは停止（例えば、疾患もしくは状態の安定化、疾患もしくは状態の悪化もしくは進行の予防もしくは遅延、及び／または疾患もしくは状態の拡大（例えば、転移）の予防もしくは遅延、及び／またはｃ）疾患の緩和、すなわち、臨床症状の退行を引き起こすこと（例えば、病態を改善すること、疾患もしくは状態の部分的もしくは完全な寛解をもたらすこと、別の薬剤の効果を高めること、疾患の進行を遅延させること、生活の質を向上させること、及び／または生存期間を延長すること。
【００３６】
「予防」または「予防すること」という用語は、当該疾患または状態の臨床症状を発症させない疾患または状態の任意の治療を指す。本明細書に記載の化合物は、いくつかの実施形態では、疾患または状態のリスクがあるか、またはその家族歴を有する対象（ヒトを含む）に投与され得る。
【００３７】
「投与」という用語は、対象への経口投与、坐剤としての投与、局所接触、静脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病巣内投与、鼻腔内投与もしくは皮下投与、または徐放器具、例えば、ミニ浸透圧ポンプの埋め込みを指す。投与は、非経口及び経粘膜（例えば、頬、舌下、口蓋、歯肉、鼻、膣、直腸、または経皮）を含めた任意の経路による。非経口投与には、例えば、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内、及び頭蓋内が含まれる。他の送達様式には、リポソーム製剤、静脈内注入、経皮パッチ等の使用が含まれるがこれらに限定されない。
【００３８】
「調節すること」または「調節する」という用語は、生物活性、特にプロテインキナーゼ等の特定の生体分子と関連する生物活性を変化させる効果を指す。例えば、特定の生体分子のアゴニストまたはアンタゴニストは、当該生体分子、例えば、酵素の活性を増加させること（例えば、アゴニスト、活性化因子）、または減少させること（例えば、アンタゴニスト、阻害物質）のいずれかによって、その生体分子、例えば、酵素の活性を調節する。かかる活性は、通常、例えば酵素に関して、それぞれ、阻害物質または活性化因子の化合物の阻害濃度（ＩＣ$_{50}$）または刺激濃度（ＥＣ$_{50}$）に関して示される。
【００３９】
「プロテインキナーゼ媒介性の疾患または状態」という用語は、任意の変異体を含めたプロテインキナーゼの生物学的機能が当該疾患もしくは状態の進行、経過、及び／または症状に影響を及ぼす疾患もしくは状態、及び／または該プロテインキナーゼの調節が、当該疾患もしくは状態の進行、経過、及び／または症状を変更する疾患もしくは状態を指す。該プロテインキナーゼ媒介性の疾患または状態には、阻害が治療効果をもたらす疾患もしくは状態、例えば、化合物Ｉの１つ以上の固体、結晶性もしくは多形等の、または本明細書に記載のプロテインキナーゼ阻害剤（複数可）による治療が、疾患もしくは状態に罹患している、またはそのリスクがある対象に治療効果をもたらす疾患もしくは状態が含まれる。

【００４０】
「対象」という用語は、本明細書に記載の化合物で治療される生物、すなわち、任意の哺乳類、例えば、ヒト、他の霊長類、スポーツ動物、商業目的の動物、例えば、ウシ、家畜、例えば、ウマ、またはペット、例えば、イヌ及びネコ等を指すが、これらに限定されない。
【００４１】
「医薬的に許容される」という用語は、示された物質が、合理的に慎重な医師に、治療される疾患または状態及びそれぞれの投与経路を考慮して、患者への該物質の投与を回避させる特性を有さないことを示す。例えば、かかる物質は一般に、例えば、注射剤用に本質的に無菌であることが要求される。
【００４２】
本明細書に記載の化合物の「治療有効量」または「有効量」という用語は、対象に投与された場合に、症状の改善または疾患進行の減速等の治療効果をもたらすための治療を行うのに十分な量を意味する。該治療有効量は、治療される対象、及び疾患または状態、該対象の体重及び年齢、該疾患または状態の重症度、ならびに投与方法に応じて変化する可能性があり、当業者によって容易に特定され得る。
【００４３】
Ｘ線粉末ディフラクトグラムに適用される、図に「実質的に示されている」という句は、各ピークに関して±０．２°２θの変動を含むことを意味し、ＤＳＣサーモグラムに適用される場合、セ氏±３°の変動を含むことを意味し、ＤＳＣサーモグラムに適用される場合、セ氏±３°の変動を含むことを意味し、熱重量分析（ＴＧＡ）に適用される場合、重量減少または増加に±２％の変動を含むことを意味する。
【００４４】
モジュレーターである、またはモジュレーターである可能性のある化合物の使用、試験、またはスクリーニングとの関連で、「接触」という用語は、該化合物（複数可）が、特定の分子、複合体、細胞、組織、生物、または該化合物と他の特定の物質の間で潜在的な結合相互作用及び／または化学反応が起こる可能性のある他の特定の物質に十分に近接されることを意味する。
【００４５】
さらに、本明細書で使用される略語は、以下のそれぞれの意味を有する：

【表Ａ－１】

ＡＣＮ（ＭｅＣＮ）	アセトニトリル
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ベシル酸塩	ベンゼンスルホン酸塩
ＢｕＯＨ	ブタノール
ＢｕＯＡｃ	酢酸ブチル
ＣＰＭＥ	シクロペンチルメチルエーテル
ＤＭＡｃ	ジメチルアセトアミド
ＤＭＦ	ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ＤＳＣ	示差走査熱量測定
エジシル酸塩	エタンジスルホン酸塩
エシル酸塩（ｅｓｙｌａｔｅ）またはエシル酸塩（ｅｓｉｌａｔｅ）	エタンスルホン酸塩
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ＥｔＯＨ	エタノール
ＦＢ	遊離塩基
ＦａＳＳＩＦ	絶食状態疑似腸液

【表Ａ－２】

ＦｅＳＳＩＦ	給餌状態疑似腸液
ＦＩＧ.	図
ＨＰ－β－ＣＤ	ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン
ＨＰＬＣ	高圧液体クロマトグラフィー
イセチオン酸塩	２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩
ＩＰＡ	イソプロパノール
ＩＰＡｃ	酢酸イソプロピル
ＭＥＫ	メチルエチルケトン
ＭｅＯＨ	メタノール
２－ＭｅＴＨＦ	２－メチルテトラヒドロフラン
メシル酸塩	メタンスルホン酸塩
ＭＩＢＫ	メチルイソブチルケトン
ナパジシル酸塩	ナフタレンジスルホン酸塩
ＮＭＰ	Ｎ－メチル－２－ピロリドン
ＰＥＧ	ポリエチレングリコール
ＰＧ	プロピレングリコール
ＲＨ	相対湿度
ＲＴ	室温
ＳＧＦ	疑似胃液
ＴＢＭＥ	ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル
ＴＧＡ	熱重量分析
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
トシル酸塩	ｐ－トルエンスルホン酸塩
ＸＲＰＤ	Ｘ線粉末回折

【００４６】

２．セルデュラチニブの形態

上記で一般的に記載したように、本開示は、化合物Ｉ及びその塩／共結晶の結晶形態を提供する。さらなる形態（非晶質形態を含む）もまた、本明細書でさらに論じられる。化合物Ｉ（遊離塩基）の結晶形態、化合物Ｉの塩／共結晶の結晶形態、ならびに化合物Ｉ（遊離塩基）及びその塩／共結晶の他の形態（例えば、非晶質または無秩序形態）は、本明細書ではまとめて「化合物Ｉの形態」と呼ばれる。

【００４７】

化合物Ｉの塩酸塩／共結晶は、予想外かつ驚くべきことに、化合物Ｉ、ならびに化合物Ｉの他の固体形態、特に化合物Ｉのエシル酸塩、エジシル酸塩、メシル酸塩、ナフタレンジスルホン酸塩、硫酸塩、及びトシル酸塩／共結晶と比較して、優れた安定性、吸湿性、溶解性、及び熱特性を示すことが見出された。例えば、化合物Ｉのメシル酸塩及びエシル酸塩／共結晶は、高溶解性ではあるが、取り扱いの過程で複数の形態の変動／溶媒和を示し、単一の安定な結晶物が単離されなかった。化合物Ｉの硫酸塩／共結晶は、高度に不溶性であることがわかり、化合物Ｉのメシル酸塩及びエシル酸塩／共結晶で認められた形態の変動を示した。化合物Ｉの他の塩／共結晶（例えば、エジシル酸塩、ナフタレンジスルホン酸塩、及びトシル酸塩／共結晶）もまた、形態の変動を示した。

【００４８】

さらに、化合物Ｉの一塩酸塩（例えば、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ）及びモノメシル酸塩／共結晶は、その対応するビス塩／共結晶より安定であり、該ビス塩／共結晶は、溶液中

で取り扱う際、モノ型に解離することが分かった。さらに、化合物Ｉの一塩酸塩／共結晶の結晶形態（例えば、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ）は、化合物Ｉのモノメシル酸塩／共結晶の固体形態と比較して、優れた安定性を示すことが分かった。

【００４９】

化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、驚くべきことにかつ予想外に、最も物理化学的に安定な化合物Ｉの固体形態であることが分かった。以下で詳述するように、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、室温、周囲条件下で安定であり、水和の際にも結晶性を保持する。化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの水和挙動は可逆的であり、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの再水和はその単結晶形態を取り戻し、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉを乾燥剤なしで周囲条件にて保存することを可能にする。

【００５０】

一塩酸塩（化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ）は、他の塩と比較して、変動、ＤＶＳ安定性、溶解性及び結晶化プロセス制御から全体的に改善されたものを示すことも企図される。さらに、スルホン酸塩（例えば、エシル酸塩、メシル酸塩、イセチオン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、クロロベンゼンスルフェート、トシル酸塩、ベシル酸塩、エジシル酸塩、及び／またはカンファースルホン酸塩の結晶形態）は、他の塩と比較して、改善された溶解性を示す。

【００５１】

ａ．化合物Ｉの形態Ｉ（「化合物Ｉのタイプ Ａ」または「化合物Ｉの遊離塩基タイプＡ」とも呼ばれる）

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（化合物Ｉの形態Ｉ）の結晶形態を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線（１．５４Å）を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：１６．６、１８．０、及び２３．７°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態Ｉのディフラクトグラムは、さらに、１０．０、１７．１、及び１９．４°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【００５２】

１つの実施形態では、化合物Ｉの形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．０、８．３、１０．０、１４．４、１５．６、１６．６、１７．１、１８．０、１８．４、１９．４、２１．７、２３．３、２３．７、２５．１、及び３１．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．０、８．３、１０．０、１４．４、１５．６、１６．６、１７．１、１８．０、１８．４、１９．４、２１．７、２３．３、２３．７、２５．１、及び３１．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．０、８．３、１０．０、１４．４、１５．６、１６．６、１７．１、１８．０、１８．４、１９．４、２１．７、２３．３、２３．７、２５．１、及び３１．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．０、８．３、１０．０、１４．４、１５．６、１６．６、１７．１、１８．０、１８．４、１９．４、２１．７、２３．３、２３．７、２５．１、及び３１．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態Ｉは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．０、８．３、１０．０、１４．４、１５．６、１６．６、１７．１、１８．０、１８．４、１９．４、２１．７、２３．３、２３．７、２５．１、及び３１．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態Ｉは、実質的に図１に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【００５３】

別の実施形態では、化合物Ｉの形態Ｉの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態Ｉの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【００５４】

ｂ．化合物Ｉの形態ＩＩ（「化合物Ｉのタイプ Ｂ」または「化合物Ｉの遊離塩基タイプＢ」とも呼ばれる）

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの結晶形態（化合物Ｉの形態ＩＩ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：１３．２、１８．７、及び２２．０°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態ＩＩのディフラクトグラムは、さらに、８．６、１０．０、及び１６．５°２θ±０．２°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【００５５】

１つの実施形態では、化合物Ｉの形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．６、１０．０、１１．７、１３．２、１４．０、１４．８、１５．９、１６．０、１６．５、１７．１、１８．７、１８．８、２２．０、２３．０、及び２７．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．６、１０．０、１１．７、１３．２、１４．０、１４．８、１５．９、１６．０、１６．５、１７．１、１８．７、１８．８、２２．０、２３．０、及び２７．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．６、１０．０、１１．７、１３．２、１４．０、１４．８、１５．９、１６．０、１６．５、１７．１、１８．７、１８．８、２２．０、２３．０、及び２７．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．６、１０．０、１１．７、１３．２、１４．０、１４．８、１５．９、１６．０、１６．５、１７．１、１８．７、１８．８、２２．０、２３．０、及び２７．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態ＩＩは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．６、１０．０、１１．７、１３．２、１４．０、１４．８、１５．９、１６．０、１６．５、１７．１、１８．７、１８．８、２２．０、２３．０、及び２７．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態Ｉは、実質的に図２に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【００５６】

別の実施形態では、化合物Ｉの形態ＩＩの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態ＩＩの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【００５７】

ｃ．化合物Ｉのタイプ Ｃ

本開示は、１つの実施形態において、実質的に図６４Ａに示されるＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの結晶形態（化合物Ｉのタイプ Ｃ）を提供する。

【００５８】

別の実施形態では、化合物Ｉのタイプ Ｃの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのタイプ Ｃの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【００５９】

ｄ．化合物Ｉのタイプ Ｄ

本開示は、１つの実施形態において、実質的に図６５Ａに示されるＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エ

チルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの結晶形態（化合物Ｉのタイプ Ｄ）を提供する。

【００６０】

別の実施形態では、化合物Ｉのタイプ Ｄの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのタイプ Ｄの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【００６１】

ｅ．化合物Ｉのタイプ Ｅ

本開示は、１つの実施形態において、実質的に図６５Ａに示されるＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの結晶形態（化合物Ｉのタイプ Ｅ）を提供する。

【００６２】

別の実施形態では、化合物Ｉのタイプ Ｅの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのタイプ Ｅの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【００６３】

セルデュラチニブ塩

ＨＣｌ塩

ａ．化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの塩酸塩の結晶形態（化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ、本明細書では化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉとも呼ばれる）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．７、１５．９、及び２０．０°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉのディフラクトグラムは、さらに、１１．５、２２．５、及び２５．５°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【００６４】

１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．３、８．０、８．６、８．７、１１．５、１５．３、１５．９、１７．３、１８．１、２０．０、２１．７、２２．５、２５．０、２５．５、及び２８．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．３、８．０、８．６、８．７、１１．５、１５．３、１５．９、１７．３、１８．１、２０．０、２１．７、２２．５、２５．０、２５．５、及び２８．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．３、８．０、８．６、８．７、１１．５、１５．３、１５．９、１７．３、１８．１、２０．０、２１．７、２２．５、２５．０、２５．５、及び２８．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．３、８．０、８．６、８．７、１１．５、１５．３、１５．９、１７．３、１８．１、２０．０、２１．７、２２．５、２５．０、２５．５、及び２８．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．３、８．０、８．６、８．７、１１．５、１５．３、１５．９、１７．３、１８．１、２０．０、２１．７、２２．５、２５．０、２５．５、及び２８．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの形態Ｉは、実質的に図３に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【００６５】

１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、水和形態として特徴づけられる。１

つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、一水和物として特徴づけられる。
【００６６】
別の実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、溶媒中、化合物Ｉの遊離塩基と塩酸を接触させることを含む。１つの実施形態では、該溶媒は、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、３－Ｍｅ－１－ＢｕＯＨ、ｎ－ＢｕＯＡｃ、トルエン、水、ＩＰＡ、ＥｔＯＨ及びＴＨＦのうちの１つ以上を含む。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態Ｉの溶媒、例えば、ＤＭＳＯ溶液を塩酸及び溶媒、例えば、ＤＭＦ、３－Ｍｅ－１－ＢｕＯＨ、ｎ－ＢｕＯＡｃ、トルエン、水、ＩＰＡ、ＥｔＯＨまたはＴＨＦと接触させることを含み、これにより化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉが生じる。１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。
【００６７】
ある特定の実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、本明細書に記載の化合物Ｉの遊離塩基もしくは他の塩またはそれらの固体形態と比較して、改善された特性を１つ以上有する。これらの改善された特性には、溶解度の向上、溶解の増加、バイオアベイラビリティの向上、用量反応の増加、吸湿性の低下、より望ましい形態等が含まれ得る。
【００６８】
ｂ．化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩ
本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの塩酸塩の結晶形態（化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩ、本明細書では化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態ＩＩとも呼ばれる）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．６、１６．８、及び２３．３°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩのディフラクトグラムは、さらに、１８．１、２０．９、及び２１．７°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。
【００６９】
１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．８、９．６、１０．２、１１．５、１３．１、１４．０、１６．８、１７．６、１８．１、１８．９、２０．１、２０．９、２１．７、２３．３、及び３１．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．８、９．６、１０．２、１１．５、１３．１、１４．０、１６．８、１７．６、１８．１、１８．９、２０．１、２０．９、２１．７、２３．３、及び３１．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．８、９．６、１０．２、１１．５、１３．１、１４．０、１６．８、１７．６、１８．１、１８．９、２０．１、２０．９、２１．７、２３．３、及び３１．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．８、９．６、１０．２、１１．５、１３．１、１４．０、１６．８、１７．６、１８．１、１８．９、２０．１、２０．９、２１．７、２３．３、及び３１．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．８、９．６、１０．２、１１．５、１３．１、１４．０、１６．８、１７．６、１８．１、１８．９、２０．１、２０．９、２１．７、２３．３、及び３１．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩは、実質的に図４に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。
【００７０】
１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩは、無水を特徴とする。

【００７１】
１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液を塩酸及びアセトニトリルと接触させることを含み、これにより化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩが生じる。１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。
【００７２】
ｃ．化合物ＩのＨＣｌタイプＢ
本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの塩酸塩の結晶形態（化合物ＩのＨＣｌタイプＢ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．９、１９．６、及び１３．３°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌタイプＢのディフラクトグラムは、さらに、２２．５、１７．２、及び９．７°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。
【００７３】
１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌタイプＢは、実質的に図６３Ａに示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。
【００７４】
１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌタイプＢの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。
【００７５】
ｄ．化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉ
本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの二塩酸塩の結晶形態（化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：１０．１、１９．４、及び２０．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉのディフラクトグラムは、さらに、１３．１、１９．６、及び２３．６°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。
【００７６】
１つの実施形態では、化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．７、１０．１、１１．８、１３．１、１５．３、１７．７、１８．２、１９．１、１９．４、１９．６、２０．９、２３．６、２４．７、２６．０、及び２７．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．７、１０．１、１１．８、１３．１、１５．３、１７．７、１８．２、１９．１、１９．４、１９．６、２０．９、２３．６、２４．７、２６．０、及び２７．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．７、１０．１、１１．８、１３．１、１５．３、１７．７、１８．２、１９．１、１９．４、１９．６、２０．９、２３．６、２４．７、２６．０、及び２７．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．７、１０．１、１１．８、１３．１、１５．３、１７．７、１８．２、１９．１、１９．４、１９．６、２０．９、２３．６、２４．７、２６．０、及び２７．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉは、以下のピークのそれぞれ含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．７、１０．１、１１．８、１３．１、１５．３、１７．７、１８．２、１９．１、１９．４、１９．６、２０．９、２

３．６、２４．７、２６．０、及び２７．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉは、実質的に図５に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【００７７】

１つの実施形態では、化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をアセトニトリルと室温で接触させ、その後乾燥塩酸を含むＴＨＦを加えることを含み、これにより化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉが生じる。別の方法として、別の実施形態において、本方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をアセトニトリルと室温で接触させ、その後塩酸水溶液を含むＴＨＦを加えることを含み、これにより化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉが生じる。

【００７８】

ｅ．化合物ＩのＨＣｌ非晶質

本開示は、１つの実施形態において、実質的に図６に示されるＸ線粉末によって特徴づけられる４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの塩酸塩の非晶質形態（化合物ＩのＨＣｌ非晶質）を提供する。化合物ＩのＨＣｌ非晶質のＸ線粉末ディフラクトグラムは、最小限の化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの存在も示す。

【００７９】

１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ非晶質の作製方法を提供する。例えば、１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ非晶質は、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ、水及びＴＨＦを含む溶液の凍結乾燥によって形成される。

【００８０】

エシル酸塩

ａ．化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのエシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．６、２０．２、及び２３．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉのディフラクトグラムは、さらに、７．２、１６．８、及び１７．５°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【００８１】

１つの実施形態では、化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．６、７．２、９．９、１３．６、１５．８、１６．８、１７．５、１８．２、１８．７、２０．２、２１．８、２２．３、２３．５、２４．２、及び２９．４°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．６、７．２、９．９、１３．６、１５．８、１６．８、１７．５、１８．２、１８．７、２０．２、２１．８、２２．３、２３．５、２４．２、及び２９．４°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．６、７．２、９．９、１３．６、１５．８、１６．８、１７．５、１８．２、１８．７、２０．２、２１．８、２２．３、２３．５、２４．２、及び２９．４°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．６、７．２、９．９、１３．６、１５．８、１６．８、１７．５、１８．２、１８．７、２０．２、２１．８、２２．３、２３．５、２４．２、及び２９．４°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラ

ムによって特徴づけられる：５．６、７．２、９．９、１３．６、１５．８、１６．８、１７．５、１８．２、１８．７、２０．２、２１．８、２２．３、２３．５、２４．２、及び２９．４°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉは、実質的に図７に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【００８２】

１つの実施形態では、化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をエタンスルホン酸及び溶媒、例えば、３－Ｍｅ－１－ＢｕＯＨ、ｎ－ＢｕＯＡｃ、トルエン、水、ＩＰＡ、アセトニトリル、ＭＥＫ、ＥｔＯＨ、またはＴＨＦと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【００８３】

ｂ．化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのエシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．５、１８．１、及び１４．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡのディフラクトグラムは、さらに、１５．９、１６．２、及び２４．６°２θ±０．２°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【００８４】

別の実施形態では、化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【００８５】

エジシル酸塩

ａ．化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：１７．０、１７．７、及び１９．３°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉのディフラクトグラムは、さらに、１０．４、１８．３、及び２２．１°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【００８６】

１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．２、６．８、７．２、９．６．１０．４、１０．６、１５．７、１５．９、１６．５、１７．０　１７．７、１８．３、１８．６、１９．３、２１．４、及び２２．１°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．２、６．８、７．２、９．６．１０．４、１０．６、１５．７、１５．９、１６．５、１７．０　１７．７、１８．３、１８．６、１９．３、２１．４、及び２２．１°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．２、６．８、７．２、９．６．１０．４、１０．６、１５．７、１５．９、１６．５、１７．０　１７．７、１８．３、１８．６、１９．３、２１．４、及び２２．１°２θ、各々±

０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．２、６．８、７．２、９．６．１０．４、１０．６、１５．７、１５．９、１６．５、１７．０　１７．７、１８．３、１８．６、１９．３、２１．４、及び２２．１°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．２、６．８、７．２、９．６．１０．４、１０．６、１５．７、１５．９、１６．５、１７．０　１７．７、１８．３、１８．６、１９．３、２１．４、及び２２．１°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉは、実質的に図８に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【００８７】

１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をエタン１，２－ジスルホン酸及び溶媒、例えば、３－Ｍｅ－１－ＢｕＯＨ、またはＩＰＡと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【００８８】

ｂ．化合物ＩのエジシルＩＩ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．１、１７．８、及び１８．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのエジシルＩＩのディフラクトグラムは、さらに、１３．７、１９．５、及び２０．１°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【００８９】

１つの実施形態では、化合物ＩのエジシルＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．９、８．２、９．１、１０．１、１３．７、１６．５、１６．９、１７．８、１８．４、１８．６、１９．５、２０．１、２２．１、及び２３．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのエジシルＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．９、８．２、９．１、１０．１、１３．７、１６．５、１６．９、１７．８、１８．４、１８．６、１９．５、２０．１、２２．１、及び２３．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのエジシルＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．９、８．２、９．１、１０．１、１３．７、１６．５、１６．９、１７．８、１８．４、１８．６、１９．５、２０．１、２２．１、及び２３．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのエジシルＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．９、８．２、９．１、１０．１、１３．７、１６．５、１６．９、１７．８、１８．４、１８．６、１９．５、２０．１、２２．１、及び２３．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのエジシルＩＩは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．９、８．２、９．１、１０．１、１３．７、１６．５、１６．９、１７．８、１８．４、１８．６、１９．５、２０．１、２２．１、及び２３．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのエジシルＩＩは、実質的に図９に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【００９０】

１つの実施形態では、化合物ＩのエジシルＩＩの作製方法を提供する。１つの

実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をエタン１，２－ジスルホン酸及び溶媒、例えば、ｎ－ＢｕＯＡｃ、トルエン、ＭＥＫ、ＥｔＯＨ、またはＴＨＦと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【００９１】

ｃ．化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．１、１６．３、及び２１．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩのディフラクトグラムは、さらに、８．２、１３．１、及び１７．０°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【００９２】

１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．１、８．２、８．４、１０．３、１２．３、１３．１、１６．３、１７．０、１７．３、１８．４、１８．６、２１．７、２２．９、及び２３．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．１、８．２、８．４、１０．３、１２．３、１３．１、１６．３、１７．０、１７．３、１８．４、１８．６、２１．７、２２．９、及び２３．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．１、８．２、８．４、１０．３、１２．３、１３．１、１６．３、１７．０、１７．３、１８．４、１８．６、２１．７、２２．９、及び２３．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．１、８．２、８．４、１０．３、１２．３、１３．１、１６．３、１７．０、１７．３、１８．４、１８．６、２１．７、２２．９、及び２３．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．１、８．２、８．４、１０．３、１２．３、１３．１、１６．３、１７．０、１７．３、１８．４、１８．６、２１．７、２２．９、及び２３．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩは、実質的に図１０に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【００９３】

１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をエタン１，２－ジスルホン酸及び水と接触させることを含み、これにより化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【００９４】

ｄ．化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：３．４、１０．１、及び２０．１°２θ、各々

±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶのディフラクトグラムは、さらに、１６．８、１９．５、及び２２．８°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【００９５】

１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：３．４、５．５、８．２、１０．１、１１．４、１３．５、１６．８、１８．６、１９．５、２０．１、２２．８、２３．３、及び２６．０°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：３．４、５．５、８．２、１０．１、１１．４、１３．５、１６．８、１８．６、１９．５、２０．１、２２．８、２３．３、及び２６．０°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：３．４、５．５、８．２、１０．１、１１．４、１３．５、１６．８、１８．６、１９．５、２０．１、２２．８、２３．３、及び２６．０°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：３．４、５．５、８．２、１０．１、１１．４、１３．５、１６．８、１８．６、１９．５、２０．１、２２．８、２３．３、及び２６．０°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：３．４、５．５、８．２、１０．１、１１．４、１３．５、１６．８、１８．６、１９．５、２０．１、２２．８、２３．３、及び２６．０°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶは、実質的に図１１に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【００９６】

１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をエタン１，２－ジスルホン酸及びアセトニトリルと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【００９７】

ｅ．化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＡ）を提供する。

【００９８】

１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【００９９】

ｆ．化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＢ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＢ）を提供する。

【０１００】

１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＢの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＢの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１０１】

ｇ．化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＣ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＣ）を提供する。

【０１０２】

１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＣの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＣの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１０３】

ｈ．化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＤ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＤ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：１４．７、２４．５、及び１９．１°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＤのディフラクトグラムは、さらに、１０．７、２２．８、及び２０．７°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１０４】

１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＤの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＤの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１０５】

メシル酸塩

ａ．化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのメシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、８．０、及び１８．７°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉのディフラクトグラムは、さらに、５．５、１７．３、及び２０．０°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１０６】

１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、５．５、８．０、１６．０、１７．３、１８．７、２０．０、２１．９、２３．０、２３．８、及び２４．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、５．５、８．０、１６．０、１７．３、１８．７、２０．０、２１．９、２３．０、２３．８、及び２４．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、５．５、８．０、１６．０、１７．３、１８．７、２０．０、２１．９、２３．０、２３．８、及び２４．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、５．５、８．０、１６．０、１７．３、１８．７、２０．０、２１．９、２３．０、２３．８、及び２４．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、５．５、８．０、１６．０、１７．３、１８．７、

２０．０、２１．９、２３．０、２３．８、及び２４．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉは、実質的に図１２に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１０７】

１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をメタンスルホン酸及びＩＰＡと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１０８】

ｂ．化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのメシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、８．０、及び１８．７°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩのディフラクトグラムは、さらに、１２．０、２０．０、及び２３．８°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１０９】

１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、５．５、８．０、１２．０、１６．０、１７．３、１８．５、１８．７、２０．０、２２．０、２３．０、２３．８、２４．５、２６．１、２６．４、及び２７．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、５．５、８．０、１２．０、１６．０、１７．３、１８．５、１８．７、２０．０、２２．０、２３．０、２３．８、２４．５、２６．１、２６．４、及び２７．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、５．５、８．０、１２．０、１６．０、１７．３、１８．５、１８．７、２０．０、２２．０、２３．０、２３．８、２４．５、２６．１、２６．４、及び２７．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、５．５、８．０、１２．０、１６．０、１７．３、１８．５、１８．７、２０．０、２２．０、２３．０、２３．８、２４．５、２６．１、２６．４、及び２７．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、５．５、８．０、１２．０、１６．０、１７．３、１８．５、１８．７、２０．０、２２．０、２３．０、２３．８、２４．５、２６．１、２６．４、及び２７．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩは、実質的に図１３に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１１０】

１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をメタンスルホン酸及び溶媒、例えば、ＤＭＦ、３－Ｍｅ－１－ＢｕＯＨ、ｎ－ＢｕＯＨ、トルエン、水、アセトニトリル、ＭＥＫ、ＥｔＯＨ、またはＴＨＦと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１１１】

ｃ．化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのメシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、８．０、及び１８．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩのディフラクトグラムは、さらに、１８．７、２０．１、及び２３．９°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１１２】

１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、８．０、９．０、１２．０、１４．１、１６．０、１６．５、１７．３、１８．５、１８．７、２０．１、２２．０、２３．０、２３．９、２４．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、８．０、９．０、１２．０、１４．１、１６．０、１６．５、１７．３、１８．５、１８．７、２０．１、２２．０、２３．０、２３．９、及び２４．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、８．０、９．０、１２．０、１４．１、１６．０、１６．５、１７．３、１８．５、１８．７、２０．１、２２．０、２３．０、２３．９、及び２４．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、８．０、９．０、１２．０、１４．１、１６．０、１６．５、１７．３、１８．５、１８．７、２０．１、２２．０、２３．０、２３．９、及び２４．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、８．０、９．０、１２．０、１４．１、１６．０、１６．５、１７．３、１８．５、１８．７、２０．１、２２．０、２３．０、２３．９、及び２４．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩは、実質的に図１４に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１１３】

１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩＩＩのＤＭＳＯ溶液をメタンスルホン酸及び溶媒、例えば、エタノールまたはＥｔＯＡｃと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１１４】

ｄ．化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのビスメシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：１０．１、１８．０、及び２０．０°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉのディフラクトグラムは、さらに、７．９、９．７、及び１７．１°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１１５】

１つの実施形態では、化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少な

くとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．０、６．４、６．９、７．９、９．０、９．７、１０．１、１７．１、１８．０、１８．５、１９．５、２０．０、２０．２、２１．１、及び２３．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．０、６．４、６．９、７．９、９．０、９．７、１０．１、１７．１、１８．０、１８．５、１９．５、２０．０、２０．２、２１．１、及び２３．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．０、６．４、６．９、７．９、９．０、９．７、１０．１、１７．１、１８．０、１８．５、１９．５、２０．０、２０．２、２１．１、及び２３．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．０、６．４、６．９、７．９、９．０、９．７、１０．１、１７．１、１８．０、１８．５、１９．５、２０．０、２０．２、２１．１、及び２３．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．０、６．４、６．９、７．９、９．０、９．７、１０．１、１７．１、１８．０、１８．５、１９．５、２０．０、２０．２、２１．１、及び２３．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉは、実質的に図１５に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１１６】

１つの実施形態では、化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をメタンスルホン酸及び溶媒、例えば、ＥｔＯＨ、ＥｔＯＡｃ、及びエタノールと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１１７】

ｅ．化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのメシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：１６．０、１６．４、及び１６．７°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡのディフラクトグラムは、さらに、２４．２、８．１、及び１８．３°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１１８】

１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１１９】

ｆ．化合物Ｉのメシル酸塩タイプＢ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのメシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのメシル酸塩タイプＢ）を提供する。

【０１２０】

１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩タイプＢの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのメシル酸塩タイプＢの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１２１】

ナフタレンジスルホン酸塩

ａ．化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのナフタレンジスルホン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：１１．７、１９．３、及び２２．３°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉのディフラクトグラムは、さらに、５．４、１５．６、及び２３．０°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１２２】

１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．４、６．０、１１．４、１１．７、１２．０、１５．６、１６．５、１６．９、１７．６、１８．７、１９．１、１９．３、２２．３、２３．１、及び２４．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．４、６．０、１１．４、１１．７、１２．０、１５．６、１６．５、１６．９、１７．６、１８．７、１９．１、１９．３、２２．３、２３．１、及び２４．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．４、６．０、１１．４、１１．７、１２．０、１５．６、１６．５、１６．９、１７．６、１８．７、１９．１、１９．３、２２．３、２３．１、及び２４．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．４、６．０、１１．４、１１．７、１２．０、１５．６、１６．５、１６．９、１７．６、１８．７、１９．１、１９．３、２２．３、２３．１、及び２４．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．４、６．０、１１．４、１１．７、１２．０、１５．６、１６．５、１６．９、１７．６、１８．７、１９．１、１９．３、２２．３、２３．１、及び２４．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉは、実質的に図１６に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１２３】

別の実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をナフタレンジスルホン酸塩及び溶媒、例えば、ＤＭＦ、ｎ－ＢｕＯＨまたはＥｔＯＨと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１２４】

ｂ．化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのナフタレンジスルホン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．２、９．４、及び１１．３°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩのディフラクトグラムは、さらに、１５．９、１７．９、２０．６

、及び２０．８°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。
【０１２５】
１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．２、９．４、１１．３、１５．９、１７．９、１９．２、２０．１、２０．６、２０．８、２２．７、及び２７．４°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．２、９．４、１１．３、１５．９、１７．９、１９．２、２０．１、２０．６、２０．８、２２．７、及び２７．４°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．２、９．４、１１．３、１５．９、１７．９、１９．２、２０．１、２０．６、２０．８、２２．７、及び２７．４°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．２、９．４、１１．３、１５．９、１７．９、１９．２、２０．１、２０．６、２０．８、２２．７、及び２７．４°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．２、９．４、１１．３、１５．９、１７．９、１９．２、２０．１、２０．６、２０．８、２２．７、及び２７．４°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩは、実質的に図１７に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。
【０１２６】
１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をナフタレンジスルホン酸及び溶媒、例えば、アセトニトリル、ＭＥＫ、またはＴＨＦと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。
【０１２７】
ｃ．化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩ
本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのナフタレンジスルホン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：１３．４、１６．９、及び１９．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩのディフラクトグラムは、さらに、８．９、１６．０、及び２１．４°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。
【０１２８】
１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．９、９．９、１１．６、１３．４、１４．７、１６．０、１６．９、１７．５、１７．８、１９．０、１９．２、１９．６、２０．２、２１．１、２１．４、２２．０、及び２２．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．９、９．９、１１．６、１３．４、１４．７、１６．０、１６．９、１７．５、１７．８、１９．０、１９．２、１９．６、２０．２、２１．１、２１．４、２２．０、及び２２．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少

なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．９、９．９、１１．６、１３．４、１４．７、１６．０、１６．９、１７．５、１７．８、１９．０、１９．２、１９．６、２０．２、２１．１、２１．４、２２．０、及び２２．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．９、９．９、１１．６、１３．４、１４．７、１６．０、１６．９、１７．５、１７．８、１９．０、１９．２、１９．６、２０．２、２１．１、２１．４、２２．０、及び２２．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．９、９．９、１１．６、１３．４、１４．７、１６．０、１６．９、１７．５、１７．８、１９．０、１９．２、１９．６、２０．２、２１．１、２１．４、２２．０、及び２２．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩは、実質的に図１８に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１２９】

１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をナフタレンジスルホン酸及び溶媒、例えば、トルエン３、Ｍｅ－１ＢｕＯＨ、またはＩＰＡと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１３０】

ｄ．化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのナフタレンジスルホン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：６．１、１２．１、及び１５．０°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶのディフラクトグラムは、さらに、１３．８、１４．０、及び１７．７°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１３１】

１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：６．１、１２．１、１３．８、１４．０、１５．０、１６．３、１７．０、１７．７、１８．６、２０．２、２０．８、２１．１、２３．４、及び２４．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：６．１、１２．１、１３．８、１４．０、１５．０、１６．３、１７．０、１７．７、１８．６、２０．２、２０．８、２１．１、２３．４、及び２４．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：６．１、１２．１、１３．８、１４．０、１５．０、１６．３、１７．０、１７．７、１８．６、２０．２、２０．８、２１．１、２３．４、及び２４．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：６．１、１２．１、１３．８、１４．０、１５．０、１６．３、１７．０、１７．７、１８．６、２０．２、２０．８、２１．１、２３．４、及び２４．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる

：６．１、１２．１、１３．８、１４．０、１５．０、１６．３、１７．０、１７．７、１８．６、２０．２、２０．８、２１．１、２３．４、及び２４．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶは、実質的に図１９に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１３２】

１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をナフタレンジスルホン酸及び水と接触させることを含み、これにより化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１３３】

ｅ．化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのナフタレンジスルホン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩タイプＡ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：２１．９、１７．３、及び１３．７°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩タイプＡのディフラクトグラムは、さらに、２０．１、１６．４、及び９．１°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１３４】

別の実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１３５】

硫酸塩

ａ．化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの硫酸塩の結晶形態（化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．０、８．０、及び２０．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉのディフラクトグラムは、さらに、１０．１、１６．１、及び２２．６°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１３６】

１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：３．１、４．０、８．０、９．４、１０．１、１３．５、１６．１、１７．１、１９．０、２０．６、２２．６、及び２７．１°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：３．１、４．０、８．０、９．４、１０．１、１３．５、１６．１、１７．１、１９．０、２０．６、２２．６、及び２７．１°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：３．１、４．０、８．０、９．４、１０．１、１３．５、１６．１、１７．１、１９．０、２０．６、２２．６、及び２７．１°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：３．１、４．０、８．０、９．４、１０．１、１３．５、１６．１、１７．１、１９．０、２０．６、２２．６、及び２７．１°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディ

フラクトグラムによって特徴づけられる：３．１、４．０、８．０、９．４、１０．１、１３．５、１６．１、１７．１、１９．０、２０．６、２２．６、及び２７．１°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉは、実質的に図２０に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１３７】

１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉは、水和形態として特徴づけられる。

【０１３８】

１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液を硫酸及び溶媒、例えば、ＤＭＦ、トルエン、ＩＰＡ、アセトニトリル、ＭＥＫまたはＴＨＦと接触させることを含み、これにより化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１３９】

ｂ．化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの硫酸塩の結晶形態（化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．７、１６．７、及び２２．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩのディフラクトグラムは、さらに、１６．９、１８．０、及び２０．５°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１４０】

１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．３、７．８、８．７、９．０、９．９、１１．４、１２．８、１３．３、１６．７、１６．９、１７．４、１８．０、１８．２、１８．７、１８．９、２０．５、２２．９、及び２５．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．３、７．８、８．７、９．０、９．９、１１．４、１２．８、１３．３、１６．７、１６．９、１７．４、１８．０、１８．２、１８．７、１８．９、２０．５、２２．９、及び２５．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．３、７．８、８．７、９．０、９．９、１１．４、１２．８、１３．３、１６．７、１６．９、１７．４、１８．０、１８．２、１８．７、１８．９、２０．５、２２．９、及び２５．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．３、７．８、８．７、９．０、９．９、１１．４、１２．８、１３．３、１６．７、１６．９、１７．４、１８．０、１８．２、１８．７、１８．９、２０．５、２２．９、及び２５．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．３、７．８、８．７、９．０、９．９、１１．４、１２．８、１３．３、１６．７、１６．９、１７．４、１８．０、１８．２、１８．７、１８．９、２０．５、２２．９、及び２５．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩは、実質的に図２１に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１４１】

１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩは、水和形態として特徴づけられる。

【０１４２】

１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液を硫酸及び水と接触させることを含

み、これにより化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１４３】

ｃ．化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの硫酸塩の結晶形態（化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：１３．４、１６．７、及び１８．３°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩのディフラクトグラムは、さらに、１１．６、１９．７、及び２４．６°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１４４】

１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．５、９．２、１１．６、１１．９、１３．４、１４．１、１６．４、１６．７、１７．１、１８．３、１８．７、１９．７、２２．０、及び２４．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．５、９．２、１１．６、１１．９、１３．４、１４．１、１６．４、１６．７、１７．１、１８．３、１８．７、１９．７、２２．０、及び２４．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．５、９．２、１１．６、１１．９、１３．４、１４．１、１６．４、１６．７、１７．１、１８．３、１８．７、１９．７、２２．０、及び２４．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．５、９．２、１１．６、１１．９、１３．４、１４．１、１６．４、１６．７、１７．１、１８．３、１８．７、１９．７、２２．０、及び２４．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．５、９．２、１１．６、１１．９、１３．４、１４．１、１６．４、１６．７、１７．１、１８．３、１８．７、１９．７、２２．０、及び２４．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩは、実質的に図２２に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１４５】

１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液を硫酸及び溶媒、例えば、ｎ－ＢｕＯＡｃまたはＥｔＯＨと接触させることを含み、これにより化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１４６】

ｄ．化合物Ｉの硫酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの硫酸塩の結晶形態（化合物Ｉの硫酸塩タイプＡ）を提供する。

【０１４７】

１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１４８】

ｅ．化合物Ｉの硫酸塩タイプＢ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの硫酸塩の結晶形態（化合物Ｉの硫酸塩タイプＢ）を提供する。

【０１４９】

１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩タイプＢの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１５０】

ｆ．化合物Ｉの硫酸塩タイプＣ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの硫酸塩の結晶形態（化合物Ｉの硫酸塩タイプＣ）を提供する。

【０１５１】

１つの実施形態では、化合物Ｉの硫酸塩タイプＣの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１５２】

トシル酸塩

ａ．化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：１７．５、１９．１、及び２０．７°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉのディフラクトグラムは、さらに、１８．１、２４．０、及び２４．７°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１５３】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．３、１３．５、１５．９、１６．４、１７．５、１８．１、１９．１、２０．７、２４．０、２４．２、及び２４．７°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．３、１３．５、１５．９、１６．４、１７．５、１８．１、１９．１、２０．７、２４．０、２４．２、及び２４．７°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．３、１３．５、１５．９、１６．４、１７．５、１８．１、１９．１、２０．７、２４．０、２４．２、及び２４．７°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．３、１３．５、１５．９、１６．４、１７．５、１８．１、１９．１、２０．７、２４．０、２４．２、及び２４．７°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．３、１３．５、１５．９、１６．４、１７．５、１８．１、１９．１、２０．７、２４．０、２４．２、及び２４．７°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉは、実質的に図２３に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１５４】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をｐ－トリルスルホン酸及び溶媒、例えば、ｎ－ＢｕＯＡｃまたはＭＥＫと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉの作製方

法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１５５】

ｂ．化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．７、１７．６、及び１９．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩのディフラクトグラムは、さらに、１４．４、１８．２、及び２０．６°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１５６】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．７、９．３、１４．４、１５．９、１７．３、１７．６、１８．２、１８．８、１９．９、２０．６、２２．７、及び２４．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．７、９．３、１４．４、１５．９、１７．３、１７．６、１８．２、１８．８、１９．９、２０．６、２２．７、及び２４．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．７、９．３、１４．４、１５．９、１７．３、１７．６、１８．２、１８．８、１９．９、２０．６、２２．７、及び２４．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．７、９．３、１４．４、１５．９、１７．３、１７．６、１８．２、１８．８、１９．９、２０．６、２２．７、及び２４．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．７、９．３、１４．４、１５．９、１７．３、１７．６、１８．２、１８．８、１９．９、２０．６、２２．７、及び２４．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩは、実質的に図２４に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１５７】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をｐ－トリルスルホン酸及び溶媒、例えば、ＩＰＡまたはアセトニトリルと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１５８】

ｃ．化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．９、１６．２、及び１９．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩのディフラクトグラムは、さらに、７．８、２２．２、及び２４．３°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１５９】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少な

くとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．８、９．９、１６．２、１７．７、１９．５、２１．２、２２．２、２４．４、及び２５．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．８、９．９、１６．２、１７．７、１９．５、２１．２、２２．２、２４．４、及び２５．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．８、９．９、１６．２、１７．７、１９．５、２１．２、２２．２、２４．４、及び２５．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．８、９．９、１６．２、１７．７、１９．５、２１．２、２２．２、２４．４、及び２５．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．８、９．９、１６．２、１７．７、１９．５、２１．２、２２．２、２４．４、及び２５．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩは、実質的に図２５に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１６０】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をｐ－トリルスルホン酸及び溶媒、例えば、トルエンまたはＴＨＦと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１６１】

ｄ．化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．５、１７．３、及び２０．０°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶのディフラクトグラムは、さらに、４．７、１６．５、及び１９．０°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１６２】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．７、５．５、８．５、９．４、１３．６、１６．５、１７．３、１９．０、２０．０、及び２３．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．７、５．５、８．５、９．４、１３．６、１６．５、１７．３、１９．０、２０．０、及び２３．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．７、５．５、８．５、９．４、１３．６、１６．５、１７．３、１９．０、２０．０、及び２３．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．７、５．５、８．５、９．４、１３．６、１６．５、１７．３、１９．０、２０．０、及び２３．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．７、５．５、８．５、９．４、１３．６、１６．５、１７．３、１９．０、２０．０、及び２３．

２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶは、実質的に図２６に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１６３】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をｐ－トリルスルホン酸及び３－Ｍｅ－１－ＢｕＯＨと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１６４】

ｅ．化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．７、１７．９、及び１８．６°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖのディフラクトグラムは、さらに、６．７、１９．４、及び２４．８°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１６５】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．７、６．７、１２．６、１３．５、１４．３、１５．５、１７．９、１８．６、１９．４、２２．０、２３．４、及び２４．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．７、６．７、１２．６、１３．５、１４．３、１５．５、１７．９、１８．６、１９．４、２２．０、２３．４、及び２４．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．７、６．７、１２．６、１３．５、１４．３、１５．５、１７．９、１８．６、１９．４、２２．０、２３．４、及び２４．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．７、６．７、１２．６、１３．５、１４．３、１５．５、１７．９、１８．６、１９．４、２２．０、２３．４、及び２４．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．７、６．７、１２．６、１３．５、１４．３、１５．５、１７．９、１８．６、１９．４、２２．０、２３．４、及び２４．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖは、実質的に図２７に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１６６】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をｐ－トリルスルホン酸及び水と接触させることを含み、これにより化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１６７】

ｆ．化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩ）を提供し、該形態

は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：６．２、１６．２、及び２０．３°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩのディフラクトグラムは、さらに、４．２、１７．４、及び２１．２°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１６８】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．２、６．０、６．２、１１．４、１５．７、１６．２、１６．９、１７．４、１８．０、２０．３、及び２１．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．２、６．０、６．２、１１．４、１５．７、１６．２、１６．９、１７．４、１８．０、２０．３、及び２１．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩは、以下のピークのうちの少なくとも６つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．２、６．０、６．２、１１．４、１５．７、１６．２、１６．９、１７．４、１８．０、２０．３、及び２１．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩは、以下のピークのうちの少なくとも８つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．２、６．０、６．２、１１．４、１５．７、１６．２、１６．９、１７．４、１８．０、２０．３、及び２１．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．２、６．０、６．２、１１．４、１５．７、１６．２、１６．９、１７．４、１８．０、２０．３、及び２１．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩは、実質的に図２８に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１６９】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をｐ－トリルスルホン酸及びＴＨＦと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１７０】

ｇ．化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：１４．５、１８．５、及び２０．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩのディフラクトグラムは、さらに、９．５、及び１９．９°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１７１】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも１つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．５、１４．５、１８．５、１９．９、及び２０．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも２つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．５、１４．５、１８．５、１９．９、及び２０．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも３つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．５、１４．５、１８．５、１９．９、及び２０．２

°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩは、以下のピークのうちの少なくとも４つを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．５、１４．５、１８．５、１９．９、及び２０．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩは、以下のピークのそれぞれを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．５、１４．５、１８．５、１９．９、及び２０．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩは、実質的に図２９に示される全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【０１７２】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩの作製方法を提供する。１つの実施形態では、該方法は、化合物Ｉの形態ＩのＤＭＳＯ溶液をｐ－トリルスルホン酸及びＥｔＯＨと接触させることを含み、これにより化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩが生じる。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１７３】

ｈ．化合物Ｉのトシル酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのトシル酸塩タイプＡ）を提供する。

【０１７４】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１７５】

ｉ．化合物Ｉのトシル酸塩タイプＢ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのトシル酸塩タイプＢ）を提供する。

【０１７６】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＢの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＢの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１７７】

ｊ．化合物Ｉのトシル酸塩タイプＣ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのトシル酸塩タイプＣ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．５、１５．０、及び８．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＣのディフラクトグラムは、さらに、９．５、１７．２、及び１１．４°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１７８】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＣの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＣの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１７９】

ｋ．化合物Ｉのトシル酸塩タイプＤ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カル

ボキサミドのトシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのトシル酸塩タイプＤ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．２、１９．２、及び６．３°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＤのディフラクトグラムは、さらに、１７．２、１３．５、及び１２．６°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０１８０】

１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＤの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＤの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１８１】

グリコール酸塩

ａ．化合物Ｉのグリコール酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのグリコール酸塩の結晶形態（化合物Ｉのグリコール酸塩タイプＡ）を提供する。

【０１８２】

１つの実施形態では、化合物Ｉのグリコール酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのグリコール酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１８３】

アジピン酸塩

ａ．化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのアジピン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＡ）を提供する。

【０１８４】

１つの実施形態では、化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１８５】

ｂ．化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＢ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのアジピン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＢ）を提供する。

【０１８６】

１つの実施形態では、化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＢの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＢの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１８７】

シュウ酸塩

ａ．化合物Ｉのシュウ酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのシュウ酸塩の結晶形態（化合物Ｉのシュウ酸塩タイプＡ）を提供する。

【０１８８】

１つの実施形態では、化合物Ｉのシュウ酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのシュウ酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０１８９】
リン酸塩
ａ．化合物Ｉのリン酸塩タイプＡ
本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのリン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのリン酸塩タイプＡ）を提供する。
【０１９０】
１つの実施形態では、化合物Ｉのリン酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのリン酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。
【０１９１】
マレイン酸塩
ａ．化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＡ
本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのマレイン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＡ）を提供する。
【０１９２】
１つの実施形態では、化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。
【０１９３】
ａ．化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＢ
本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのマレイン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＢ）を提供する。
【０１９４】
１つの実施形態では、化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＢの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＢの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。
【０１９５】
Ｌ－酒石酸塩
ａ．化合物ＩのＬ－酒石酸塩タイプＡ
本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのＬ－酒石酸塩の結晶形態（化合物ＩのＬ－酒石酸塩タイプＡ）を提供する。
【０１９６】
１つの実施形態では、化合物ＩのＬ－酒石酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物ＩのＬ－酒石酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。
【０１９７】
フマル酸塩
ａ．化合物Ｉのフマル酸塩タイプＡ
本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのフマル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのフマル酸塩タイプＡ）を提供する。
【０１９８】
１つの実施形態では、化合物Ｉのフマル酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのフマル酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。
【０１９９】

クエン酸塩
ａ．化合物Ｉのクエン酸塩タイプＡ
本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのクエン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのクエン酸塩タイプＡ）を提供する。
【０２００】
１つの実施形態では、化合物Ｉのクエン酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのクエン酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。
【０２０１】
ｂ．化合物Ｉのクエン酸塩タイプＢ
本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのクエン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのクエン酸塩タイプＢ）を提供する。
【０２０２】
１つの実施形態では、化合物Ｉのクエン酸塩タイプＢの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのクエン酸塩タイプＢの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。
【０２０３】
ｃ．化合物Ｉのクエン酸塩タイプＣ
本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのクエン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのクエン酸塩タイプＣ）を提供する。
【０２０４】
１つの実施形態では、化合物Ｉのクエン酸塩タイプＣの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのクエン酸塩タイプＣの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。
【０２０５】
リンゴ酸塩
ａ．化合物Ｉのリンゴ酸塩タイプＡ
本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのリンゴ酸塩の結晶形態（化合物Ｉのリンゴ酸塩タイプＡ）を提供する。
【０２０６】
１つの実施形態では、化合物Ｉのリンゴ酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのリンゴ酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。
【０２０７】
ｂ．化合物Ｉのリンゴ酸塩タイプＢ
本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのリンゴ酸塩の結晶形態（化合物Ｉのリンゴ酸塩タイプＢ）を提供する。
【０２０８】
１つの実施形態では、化合物Ｉのリンゴ酸塩タイプＢの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのリンゴ酸塩タイプＢの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。
【０２０９】
グルコン酸塩
ａ．化合物Ｉのグルコン酸塩タイプＡ
本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４

－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのグルコン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのグルコン酸塩タイプＡ）を提供する。

【０２１０】

１つの実施形態では、化合物Ｉのグルコン酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのグルコン酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０２１１】

コハク酸塩

ａ．化合物Ｉのコハク酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのコハク酸塩の結晶形態（化合物Ｉのコハク酸塩タイプＡ）を提供する。

【０２１２】

１つの実施形態では、化合物Ｉのコハク酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのコハク酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０２１３】

マロン酸塩

ａ．化合物Ｉのマロン酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのマロン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのマロン酸塩タイプＡ）を提供する。

【０２１４】

１つの実施形態では、化合物Ｉのマロン酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのマロン酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０２１５】

ゲンチジン酸塩

ａ．化合物Ｉのゲンチジン酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのゲンチジン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのゲンチジン酸塩タイプＡ）を提供する。

【０２１６】

１つの実施形態では、化合物Ｉのゲンチジン酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのゲンチジン酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０２１７】

ベシル酸塩

ａ．化合物Ｉのベシル酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのベシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのベシル酸塩タイプＡ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：７．４、１４．９、及び１５．３°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのベシル酸塩タイプＡのディフラクトグラムは、さらに、２２．３、２３．７、及び１７．６°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０２１８】

１つの実施形態では、化合物Ｉのベシル酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実

施形態では、化合物Ｉのベシル酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０２１９】

ｂ．化合物Ｉのベシル酸塩タイプＢ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのベシル酸塩の結晶形態（化合物Ｉのベシル酸塩タイプＢ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：６．０、１１．９、及び６．９°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのベシル酸塩タイプＢのディフラクトグラムは、さらに、２０．６、２５．３、及び１４．９°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０２２０】

１つの実施形態では、化合物Ｉのベシル酸塩タイプＢの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのベシル酸塩タイプＢの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０２２１】

イセチオン酸塩

ａ．化合物Ｉのイセチオン酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのイセチオン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのイセチオン酸塩タイプＡ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：１５．８、１７．９、及び２０．１°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのイセチオン酸塩タイプＡのディフラクトグラムは、さらに、１２．９、２４．５、及び９．９°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０２２２】

１つの実施形態では、化合物Ｉのイセチオン酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのイセチオン酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０２２３】

ナフタレンスルホン酸塩

ａ．化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのナフタレンスルホン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＡ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：１４．４、２０．２、及び７．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＡのディフラクトグラムは、さらに、１３．４、８．１、及び１１．１°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０２２４】

１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０２２５】

ｂ．化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＢ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カル

ボキサミドのナフタレンスルホン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＢ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：９．０、１５．６、及び１９．７°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＢのディフラクトグラムは、さらに、５．７、１３．４、及び２５．１°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０２２６】

１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＢの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＢの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０２２７】

ｃ．化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＣ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのナフタレンスルホン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＣ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：６．９、１３．６、及び１３．３°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＣのディフラクトグラムは、さらに、２０．３、１８．０、及び１６．７°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０２２８】

１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＣの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＣの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０２２９】

クロロベンゼンスルフェート塩

ａ．化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのクロロベンゼンスルフェート塩の結晶形態（化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＡ）を提供する。

【０２３０】

１つの実施形態では、化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０２３１】

ｂ．化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＢ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのクロロベンゼンスルフェート塩の結晶形態（化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＢ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：８．８、１８．５、及び９．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＢのディフラクトグラムは、さらに、１７．７、４．７、及び１２．７°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０２３２】

１つの実施形態では、化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＢの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＢの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０２３３】

カンファースルホン酸塩

ａ．化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＡ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのカンファースルホン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＡ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：５．９、１４．３、及び１７．８°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＡのディフラクトグラムは、さらに、１１．４、２３．０、及び１４．０°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０２３４】

１つの実施形態では、化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＡの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＡの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０２３５】

ｂ．化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＢ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのカンファースルホン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＢ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：４．７、１４．０、及び１７．２°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＢのディフラクトグラムは、さらに、１８．３、１９．５、及び１５．９°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０２３６】

１つの実施形態では、化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＢの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＢの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０２３７】

ｃ．化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＣ

本開示は、１つの実施形態において、４－（シクロプロピルアミノ）－２－（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドのカンファースルホン酸塩の結晶形態（化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＣ）を提供し、該形態は、Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全Ｘ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：１３．５、１６．８、及び９．５°２θ、各々±０．２°２θ。１つの実施形態では、化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＣのディフラクトグラムは、さらに、１９．３、８．０、及び２２．７°２θ、各々±０．２°２θに１つ以上のピークを含む。

【０２３８】

１つの実施形態では、化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＣの作製方法を提供する。１つの実施形態では、化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＣの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【０２３９】

３．医薬組成物及び投与方法

本明細書に記載の化合物Ｉの形態は、医薬組成物で投与され得る。従って、本開示は、本明細書に記載の化合物Ｉのまたはその塩／共結晶の１つ以上の形態ならびに１つ以上の医薬的に許容される媒体、例えば、担体、アジュバント及び賦形剤を含む医薬組成物を提供する。適切な医薬的に許容される媒体としては、例えば、不活性固体希釈剤及び充填剤、希釈剤、すなわち、滅菌水溶液及び様々な有機溶媒等、透過促進剤、可溶化剤ならびにアジュバントを挙げてもよい。かかる組成物は、製薬分野で周知の方法で調製される。例

えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ．１７ｔｈ Ｅｄ．（１９８５）、及びＭｏｄｅｒｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．３ｒｄ Ｅｄ．（Ｇ．Ｓ．Ｂａｎｋｅｒ＆Ｃ．Ｔ．Ｒｈｏｄｅｓ，Ｅｄｓ．）を参照されたい。該医薬組成物は、単独で、または他の治療薬と組み合わせて投与され得る。

【０２４０】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物Ｉの形態を含む医薬組成物に関する。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも７５％は、本明細書に記載の形態である。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも７５％は、形態Ｉである。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも７５％は、形態ＩＩである。

【０２４１】

１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも８０％は、本明細書に記載の形態である。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも８０％は、形態Ｉである。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも８０％は、形態ＩＩである。

【０２４２】

１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも８５％は、本明細書に記載の形態である。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも８５％は、形態Ｉである。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも８５％は、形態ＩＩである。

【０２４３】

１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも９０％は、本明細書に記載の形態である。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも９０％は、形態Ｉである。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも９０％は、形態ＩＩである。

【０２４４】

１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも９５％は、本明細書に記載の形態である。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも９５％は、形態Ｉである。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも９５％は、形態ＩＩである。

【０２４５】

１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも９７％は、本明細書に記載の形態である。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも９７％は、形態Ｉである。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも９７％は、形態ＩＩである。

【０２４６】

１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも９９％は、本明細書に記載の形態である。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも９７％は、形態Ｉである。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物Ｉを含み、ここで、化合物Ｉの少なくとも９７％は、形態ＩＩである。

【０２４７】

いくつかの実施形態は、化合物Ｉの塩酸塩を本明細書に記載の形態で含む医薬組成物に関する。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物ＩのＨＣｌを含み、ここで、化合物ＩのＨＣｌの少なくとも７５％は、本明細書に記載の形態Ｉである。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物ＩのＨＣｌを含み、ここで、化合物ＩのＨＣｌの少なくとも８０％は、本明細書に記載の形態Ｉである。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物ＩのＨＣｌを含み、ここで、化合物ＩのＨＣｌの少なくとも８５％は、本明細書に記載の形態Ｉである。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物ＩのＨＣｌを含み、ここで、化合物ＩのＨ

Ｃｌの少なくとも９０％は、本明細書に記載の形態Ｉである。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物ＩのＨＣｌを含み、ここで、化合物ＩのＨＣｌの少なくとも９５％は、本明細書に記載の形態Ｉである。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物ＩのＨＣｌを含み、ここで、化合物ＩのＨＣｌの少なくとも９７％は、本明細書に記載の形態Ｉである。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物ＩのＨＣｌを含み、ここで、化合物ＩのＨＣｌの少なくとも９９％は、本明細書に記載の形態Ｉである。

【０２４８】

いくつかの実施形態は、化合物Ｉの塩酸塩を本明細書に記載の非晶質形態で含む医薬組成物に関する。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物ＩのＨＣｌを含み、ここで、化合物ＩのＨＣｌの少なくとも９５％は、本明細書に記載の非晶質形態である。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物ＩのＨＣｌを含み、ここで、化合物ＩのＨＣｌの少なくとも９７％は、本明細書に記載の非晶質形態である。１つの実施形態では、医薬組成物は化合物ＩのＨＣｌを含み、ここで、化合物ＩのＨＣｌの少なくとも９９％は、本明細書に記載の非晶質形態である。

【０２４９】

いくつかの実施形態は、１つ以上の医薬的に許容される担体ならびに治療有効量の以下から選択される化合物を含む医薬組成物に関する：化合物Ｉの形態Ｉ、化合物Ｉの形態ＩＩ、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩ、化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉ、化合物ＩのＨＣｌ非晶質、化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩ、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩ、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶ、化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩ、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩ、化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩ、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩ、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶ、化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉ、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩ、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩ、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩ、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩ、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶ、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖ、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩ、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩ、化合物ＩのＨＣｌタイプＢ、化合物Ｉの硫酸塩タイプＡ、化合物Ｉの硫酸塩タイプＢ、化合物Ｉの硫酸塩タイプＣ、化合物Ｉのグリコール酸塩タイプＡ、化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＢ、化合物Ｉのシュウ酸塩タイプＡ、化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのリン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＢ、化合物ＩのＬ－酒石酸塩タイプＡ、化合物Ｉのフマル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのクエン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのクエン酸塩タイプＢ、化合物Ｉのクエン酸塩タイプＣ、化合物ＩのＬ－リンゴ酸塩タイプＡ、化合物ＩのＬ－リンゴ酸塩タイプＢ、化合物Ｉのグルコン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのコハク酸塩タイプＡ、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＢ、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＣ、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＤ、化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのメシル酸塩タイプＢ、化合物Ｉのマロン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのゲンチジン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＢ、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＣ、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＤ、化合物Ｉのベシル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのベシル酸塩タイプＢ、化合物Ｉのイセチオン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＢ、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＣ、化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＡ、化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＢ、化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＢ、及び化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＣ。

【０２５０】

いくつかの実施形態は、１つ以上の医薬的に許容される担体及び治療有効量の化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉを含む医薬組成物に関する。

【０２５１】
本明細書に記載の医薬組成物は、単回投与または複数回投与で提示され得る。適切な剤形は、一部分において、その用途または投与経路、例えば、経口、経皮、経粘膜、吸入、もしくは注射（非経口）によって決まる。かかる剤形は、当該化合物を標的細胞に到達させるべきである。他の要因は当技術分野で周知であり、これには、毒性及び当該化合物または組成物がその効果を発揮するのを遅らせる剤形等の考慮事項が含まれる。技術及び製剤は、概して、Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ，２００５（参照することにより本明細書に組み込まれる）に見出され得る。

【０２５２】
本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）は、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経口、経粘膜、直腸、経皮、または吸入を含めた様々な経路によって投与することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、経口投与によって投与することができる。経口投与の場合、例えば、該化合物は、従来の経口剤形、例えば、カプセル、錠剤、ならびに液体製剤、例えば、シロップ、エリキシル剤、及び濃縮ドロップに製剤化することができる。

【０２５３】
吸入剤の場合、本明細書に記載の化合物は、乾燥粉末または適切な溶液、懸濁液、またはエアロゾルとして製剤化され得る。粉末及び溶液は、当技術分野で既知の適切な添加剤とともに製剤化され得る。例えば、粉末は、適切な粉末基剤、例えば、ラクトースまたはデンプンを含んでよく、溶液は、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール、塩化ナトリウム、ならびに他の添加剤、例えば、酸、アルカリ及び緩衝塩を含み得る。かかる溶液または懸濁液は、スプレー、ポンプ、噴霧器、またはネブライザー等を介して吸入することによって投与され得る。本開示の化合物はまた、他の吸入療法、例えば、コルチコステロイド、例えば、プロピオン酸フルチカゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ブデソニド、及びフロ酸モメタゾン、ベータアゴニスト、例えば、アルブテロール、サルメテロール、及びホルモテロール、抗コリン薬、例えば、臭化イプラトロピウムまたはチオトロピウム、血管拡張薬、例えば、トレプロスチナル（ｔｒｅｐｒｏｓｔｉｎａｌ）及びイロプロスト、酵素、例えば、ＤＮＡアーゼ、治療用タンパク質、免疫グロブリン抗体、オリゴヌクレオチド、例えば、一本鎖または二本鎖ＤＮＡまたはＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、抗生物質、例えば、トブラマイシン、ムスカリン受容体アンタゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニスト、サイトカインアンタゴニスト、プロテアーゼ阻害剤、クロモリンナトリウム、ネドクリルナトリウム（ｎｅｄｏｃｒｉｌ ｓｏｄｉｕｍ）、ならびにクロモグリク酸ナトリウムと組み合わせて使用してもよい。

【０２５４】
経口使用のための医薬品は、例えば、本明細書に記載の化合物を固体賦形剤と混合し、任意に、得られた混合物を粉砕し、該顆粒混合物を、必要に応じて適切な補助剤を添加した後に、錠剤または糖衣錠のコアが得られるように処理することにより得ることができる。適切な賦形剤は、特に、充填剤、例えば、糖類、すなわち、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトール等、セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣ）、及び／またはポリビニルピロリドン（ＰＶＰ、ポビドン）である。必要に応じて、崩壊剤、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩、例えば、アルギン酸ナトリウムを加えてもよい。

【０２５５】
糖衣錠のコアは、適切なコーティングとともに提供される。このために、濃縮糖液を用いてもよく、これらは任意に、例えば、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、及び／または二酸化チタン、ラ

ッカー溶液、ならびに適切な有機溶媒または溶媒混合物を含んでもよい。染料または顔料を、識別のため、または異なる活性化合物用量の組み合わせを特徴づけるために、錠剤または糖衣錠コーティングに添加してもよい。

【０２５６】

経口的に使用され得る医薬品としては、ゼラチン製の押し込み型カプセル（「ｇｅｌｃａｐｓ」）、ならびにゼラチン及び可塑剤、例えば、グリセロールまたはソルビトールからなる軟密封カプセルが挙げられる。押し込み型カプセルは、該活性成分を、充填剤、例えば、ラクトース、結合剤、例えば、デンプン、及び／または滑沢剤、例えば、タルクもしくはステアリン酸マグネシウム、ならびに任意に安定剤との混合で含むことができる。軟カプセルでは、該活性化合物は、適切な液体、例えば、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）に溶解または懸濁され得る。さらに、安定剤を加えてもよい。

【０２５７】

別の方法として、注射（非経口投与）、例えば、筋肉内、静脈内、腹腔内、及び／または皮下注射を用いてもよい。注射の場合、本明細書に記載の化合物は、滅菌溶液、例えば、生理学的に適合性のある緩衝剤または溶液、例えば、生理食塩水、ハンクス液、またはリンゲル液に製剤化され得る。さらに、本明細書に記載の化合物を固体形態で製剤化し、使用直前に再溶解または懸濁してもよい。凍結乾燥形態もまた製造することができる。

【０２５８】

本明細書に記載の化合物の投与はまた、経粘膜的、局所的、経皮的、または吸入手段によることもできる。経粘膜、局所または経皮投与の場合、浸透すべき障壁に適切な浸透剤が当該製剤に使用される。かかる浸透剤は、当技術分野で一般に知られており、例えば、経粘膜投与の場合、胆汁酸塩及びフシジン酸誘導体を含む。さらに、界面活性剤を用いて浸透を促進してもよい。経粘膜投与は、例えば、鼻腔用スプレーまたは坐剤（直腸または膣）を介して行われ得る。

【０２５９】

本開示の局所組成物は、当技術分野で既知の適切な担体の選択により、油、クリーム、ローション、軟膏等として製剤化される。適切な担体としては、植物油または鉱油、白色ワセリン（白色軟パラフィン）、分岐鎖脂肪または油、動物性脂肪及び高分子量アルコール（C_{12}以上）が挙げられる。別の実施形態では、該担体は、該活性成分が溶解できるものである。必要に応じて、乳化剤、安定剤、保湿剤及び抗酸化剤、ならびに色または芳香を与える薬剤を含めてもよい。局所塗布用のクリームは、少量の溶媒（例えば、油）に溶解した該活性成分を混合した、鉱油、自己乳化性蜜蝋及び水の混合物から製剤化される。さらに、経皮的手段による投与は、活性成分及び任意に当技術分野で既知の１つ以上の担体または希釈剤を含浸した経皮パッチまたは包帯（ｄｒｅｓｓｉｎｇ）、例えば、包帯（ｂａｎｄａｇｅ）を含み得る。経皮送達システムの形で投与される用量の投与は、当然ながら、投与レジメン全体を通して断続的ではなく連続的である。

【０２６０】

本明細書に記載の化合物はまた、同じ疾患を治療するために、他の治療、薬物、医療処置等と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、かかる組み合わせは、１つ以上の他の治療、薬物、もしくは医療処置の本明細書に記載の化合物と異なる時点（例えば、短時間、例えば、数時間以内（例えば、１、２、３、４～２４時間）、またはより長時間で（例えば、１～２日、２～４日、４～７日、１～４週間））での、または本明細書に記載の化合物と同じ時点での実施を含む。いくつかの実施形態では、組み合わせでの使用としては、一度または低頻度で実施される少なくとも１つの他の治療、薬物または医療処置、例えば、外科手術と、該他の治療、薬物または処置の短時間または長時間前もしくは後に投与される本明細書に記載の化合物の使用が挙げられる。いくつかの実施形態では、組み合わせでの使用には、本明細書に記載の化合物及び１つ以上の他の薬物治療を、同じまたは異なる投与経路で送達することが含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び１つ以上の他の薬物治療は、任意の製剤で同じ投与経路で一緒に送達

される場合があり、これには、該化合物及び他の薬物治療（複数可）が、投与時にそれらの治療活性を維持するように化学的に結合する製剤が含まれる。いくつかの実施形態では、該他の薬物治療（複数可）は、本明細書に記載の化合物と同時投与され得る。いくつかの実施形態では、同時投与には、共製剤または化学的に結合された化合物の製剤の投与、または別々の製剤で２つ以上の化合物を互いに短時間以内（例えば、１時間、２時間、３時間、または最大２４時間以内）で、同じまたは異なる経路で実施される投与が含まれる。別々の製剤の同時投与には、１つの器機、例えば、同じ吸入器機、同じシリンジ等を介した送達による同時投与、または短時間間隔での別々の器機からの投与が含まれる。同じ経路で送達される本明細書に記載の化合物及び１つ以上のさらなる薬物治療の共製剤には、それらを１つの器機で投与することができるような当該物質の一緒の製剤、すなわち、１つの製剤に組み合わせた別々の化合物、またはそれらが化学的に結合され、なおそれらの生物活性を維持するように修飾された化合物等が含まれる。かかる化学的に結合された化合物は、インビボで実質的に維持される結合を有する場合もあれば、該結合がインビボで分解され、２つの活性成分に分かれる場合もある。いくつかの実施形態では、本明細書に開示する化合物は、本明細書に記載の他の治療または治療薬と組み合わせて、アジュバント療法またはネオアジュバント療法において使用され得る。組み合わせでの使用を含めたいくつかの実施形態では、投与量は、１つ以上の本開示の化合物、または組み合わせて使用される他の治療に関して変更される場合があり、例えば、単独で使用される化合物または治療に対して、当業者に周知の方法で投与量が低減される場合がある。例示的な併用療法を以下に論じる。

【０２６１】

４．使用方法

本開示は、いくつかの実施形態において、プロテインキナーゼ媒介性の疾患または状態に罹患している、またはそのリスクがある対象の治療方法を提供する。該方法は、該対象に対して、治療有効量の本明細書に記載の形態（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態、例えば、化合物Ｉの形態Ｉ、化合物Ｉの形態ＩＩ、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩ、化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉ、化合物ＩのＨＣｌ非晶質、化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩ、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩ、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶ、化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩ、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩ、化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩ、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩ、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶ、化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉ、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩ、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩ、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩ、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩ、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＶ、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖ、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩ、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩ、化合物ＩのＨＣｌタイプＢ、化合物Ｉの硫酸塩タイプＡ、化合物Ｉの硫酸塩タイプＢ、化合物Ｉの硫酸塩タイプＣ、化合物Ｉのグリコール酸塩タイプＡ、化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＢ、化合物Ｉのシュウ酸塩タイプＡ、化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのリン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＢ、化合物ＩのＬ－酒石酸塩タイプＡ、化合物Ｉのフマル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのクエン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのクエン酸塩タイプＢ、化合物Ｉのクエン酸塩タイプＣ、化合物ＩのＬ－リンゴ酸塩タイプＡ、化合物ＩのＬ－リンゴ酸塩タイプＢ、化合物Ｉのグルコン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのコハク酸塩タイプＡ、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＢ、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＣ、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＤ、化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのメシル酸塩タイプＢ、化合物Ｉのマロン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのゲンチジン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＢ、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＣ、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＤ、化合物Ｉのベシル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのベシル酸塩タイプＢ、化合物Ｉのイ

セチオン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＢ、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＣ、化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＡ、化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＢ、化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＢ、及び化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＣ）を投与することを含む。ある特定の実施形態では、該方法は、該対象に対して、有効量の本明細書に記載の化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態を、当該疾患または状態に対する１つ以上の他の治療と組み合わせて投与することを含む。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、本開示は、プロテインキナーゼ媒介性の疾患または状態に罹患している、またはそのリスクがある対象の治療方法を提供し、該方法は、該対象に対して、治療有効量の化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉまたは化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉを含む医薬組成物投与することを含む。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物で治療可能な疾患または状態には、少なくとも部分的にＪＡＫ及び／またはＳＹＫ活性によって媒介される疾患または状態が含まれる。例示的なＪＡＫ及び／またはＳＹＫ媒介性の疾患または状態としては、心血管疾患、アレルギー、喘息、自己免疫疾患、例えば、移植片拒絶反応（例えば、腎臓、心臓、肺、肝臓、膵臓、皮膚、小腸、大腸、宿主対移植片反応（ＨＶＧＲ）、及び移植片対宿主反応（ＧＶＨＲ））、関節リウマチ、ならびに筋萎縮性側索硬化症、Ｔ細胞媒介性自己免疫疾患、例えば、多発性硬化症、乾癬、シェーグレン症候群、ＩＩ型炎症性疾患、例えば、血管炎症（血管炎、動脈炎、アテローム性動脈硬化症、及び冠状動脈疾患を含む）または他の炎症性疾患、例えば、骨関節炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、特発性炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、痙攣性結腸、低悪性度の瘢痕（例えば、強皮症、線維症の増加、ケロイド、術後瘢痕、肺線維症、血管痙攣、片頭痛、再灌流傷害及び心筋梗塞後）、ならびに合併乾燥症または症候群、中枢神経系の疾患、例えば、卒中、肺疾患、例えば、閉塞性気管支炎及び原発性肺高血圧症、遅延型または細胞媒介ＩＶ型過敏反応、ならびに固形及び血液悪性腫瘍、例えば、白血病及びリンパ腫が挙げられるがこれらに限定されない。

【０２６４】

いくつかの実施形態では、本開示は、望ましくない血栓症によって特徴づけられる対象の状態を治療または予防する方法を提供し、該方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に開示する化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）を投与することを含む。かかる状態（すなわち、望ましくない血栓症）には、再狭窄、急性冠症候群、心筋梗塞、不安定狭心症、難治性狭心症、血栓溶解療法後または冠動脈血管形成術後に発生する閉塞性冠状動脈血栓症、血栓媒介性脳血管症候群、塞栓性脳卒中、血栓性脳卒中、一過性脳虚血発作、静脈血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、凝固障害、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、閉塞性血栓血管炎、ヘパリン起因性血小板減少症に関連する血栓症、体外循環に関連する血栓性合併症、器具の使用、例えば、心臓または他の血管内カテーテル法、大動脈内バルーンポンプ、冠状動脈ステントまたは心臓弁に関連する血栓性合併症、人工器官の取り付けを必要とする状態等が含まれるがこれらに限定されない。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、本開示は、自己免疫疾患もしくは状態または炎症性疾患もしくは状態の治療法を、それを必要とする対象において、治療有効量の本明細書に開示する化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）を該対象に投与することによって提供する。例示的な自己免疫疾患もしくは状態または炎症性疾患もしくは状態としては、多発性硬化症（ＭＳ）、乾癬、シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血の自己免疫性萎縮性胃炎、自己免疫性脳脊髄炎、自

己免疫性精巣炎、グッドパスチャー症候群、自己免疫性血小板減少症、交感性眼炎、重症筋無力症、グレーブス病、原発性胆汁性肝硬変、慢性悪性肝炎、潰瘍性大腸炎及び膜性糸球体症、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、ライター症候群、多発性筋炎－皮膚筋炎、全身性硬化症、結節性多発動脈炎、水疱性類天疱瘡、ベータ細胞（体液性）ベースのまたはＴ細胞ベースの自己免疫疾患、例えば、コーガン症候群、強直性脊椎炎、ウェゲナー肉芽腫症、自己免疫性脱毛症、Ｉ型または若年発症糖尿病、及び甲状腺炎が挙げられるがこれらに限定されない。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、本開示は、血液がんの治療法を、それを必要とする対象において、治療有効量の本明細書に開示する化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）を該対象に投与することによって提供する。例示的な血液がんとしては、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、形質転換濾胞性リンパ腫（ｔＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、侵攻性ＮＨＬ、Ｔ細胞リンパ腫、例えば、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、特記のない末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ－ＮＯＳ）、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（ＡＩＴＬ）、濾胞性Ｔ細胞リンパ腫（ＦＴＣＬ）、未分化大細胞リンパ腫（ＡＬＣＬ）、腸症関連Ｔ細胞リンパ腫（ＥＡＴＬ）、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬＬ）、鼻ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、または皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）（例えば、菌状息肉腫またはセザリー症候群）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）、及びワルデンストレーム型マクログロブリン血症（ＷＭ）が挙げられるがこれらに限定されない。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、本開示は、再発性または難治性血液がんの治療法を、それを必要とする患者において提供し、該方法は、有効量の本明細書に開示する化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）を該患者に投与することを含む。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）によって治療可能な疾患または状態は、以下から選択される：血栓症、溶血性貧血、免疫性血小板紫斑病、ヘパリン起因性血小板減少症、拡張型心筋症、鎌状赤血球病、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、血管炎症、不安定狭心症及び急性冠症候群。１つの実施形態では、該疾患または状態は血栓症である。１つの実施形態では、該疾患または状態は貧血である。１つの実施形態では、該疾患または状態は免疫性血小板紫斑病である。１つの実施形態では、該疾患または状態は血栓症である。１つの実施形態では、該疾患または状態はヘパリン起因性血小板減少症である。１つの実施形態では、該疾患または状態は拡張型心筋症である。１つの実施形態では、該疾患または状態は鎌状赤血球病である。１つの実施形態では、該疾患または状態はアテローム性動脈硬化症である。１つの実施形態では、該疾患または状態は心筋梗塞である。１つの実施形態では、該疾患または状態は血管炎症である。１つの実施形態では、該疾患または状態は、不安定狭心症または急性冠症候群である。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）によって治療可能な疾患または状態は、以下から選択される：アレルギー、喘息、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群、狼瘡、乾癬、多発性硬化症、及び末期腎不全。１つの実施形態では、該疾患または状態はアレルギーである。１つの実施形態では、該疾患または状態は喘息である。１つの実施形態では、該疾患または状態は関節リウマチである。１つの実施形態では、該疾患または状態は抗リン脂質抗体症候群である。１つの実施形態では、該疾患または状態は狼瘡である。１つの実施形態では、該疾患または状態は乾癬である。１つの実施形態では、該疾患または状態は多発性

硬化症である。１つの実施形態では、該疾患または状態は末期腎不全である。
【０２７０】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）によって治療可能な疾患または状態は、以下から選択される：Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、侵攻性ＮＨＬ、形質転換ＮＨＬ、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）（例えば、グレード１、グレード２、グレード３Ａ、またはグレード３Ｂ（ＦＬ３ｂ）、形質転換濾胞性リンパ腫（ｔＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）、及びワルデンストレーム型マクログロブリン血症（ＷＭ）。１つの実施形態では、該疾患または状態はＢ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）である。１つの実施形態では、該疾患または状態は侵攻性ＮＨＬである。１つの実施形態では、該疾患または状態は形質転換ＮＨＬである。１つの実施形態では、該疾患または状態は慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）である。１つの実施形態では、該疾患または状態は小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）である。１つの実施形態では、該疾患または状態は末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）である。１つの実施形態では、該疾患または状態は皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）である。１つの実施形態では、該疾患または状態は濾胞性リンパ腫（ＦＬ）である。１つの実施形態では、該疾患または状態はＦＬグレード１である。１つの実施形態では、該疾患または状態はＦＬグレード２である。１つの実施形態では、該疾患または状態はＦＬグレード３Ａである。１つの実施形態では、該疾患または状態はＦＬ３ｂである。１つの実施形態では、該疾患または状態は形質転換濾胞性リンパ腫（ＦＬ）である。１つの実施形態では、該疾患または状態はびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）である。１つの実施形態では、該疾患または状態は辺縁帯リンパ腫である。１つの実施形態では、該疾患または状態は粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）である。１つの実施形態では、該疾患または状態はワルデンストレーム型マクログロブリン血症（ＷＭ）である。
【０２７１】
本明細書に開示する化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）は、複数の治療歴を有する対象（患者）及び／またはＣＬＬ、ＦＬ、ＮＨＬ、及びＤＬＢＣＬが挙げられるがこれらに限定されない再発性／難治性血液がんに有用であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、インビトロで原発性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）細胞にアポトーシスを誘導し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、原発性ＣＬＬの予後不良の症例、例えば、未変異ＩＧＨＶ、高ＣＤ４９ｄ、ＺＡＰ－７０、または表面ＩｇＭ発現において優先的な活性を伴ってアポトーシスを誘導し得る。
【０２７２】
いくつかの実施形態では、それを必要とする対象（患者）は、Ｂ細胞悪性腫瘍を有する患者である。いくつかの実施形態では、該対象は、骨髄性悪性腫瘍、例えば、多発性骨髄腫及び急性骨髄性白血病を有する。
【０２７３】
いくつかの実施形態では、それを必要とする対象（患者）は、様々な意味で血液がんに対して薬剤耐性を示す、及び／または再発を示す患者である。例えば、該患者は再発に関連する突然変異を有している場合、及び／または血液がんを治療するための薬剤に対する耐性を有している場合がある。従って、いくつかの実施形態は、血液がんの治療法を、それを必要とする患者において提供し、該方法は、有効量の本明細書に開示する化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）を該患者に投与することを含み、該患者は、再発に関連する突然変異を有している、及び／または血液がんを治療するための別の薬剤に対する耐性を有している。
【０２７４】
いくつかの実施形態では、該患者は、ｄｅｌ１７ｐ突然変異、ｄｅｌ１１ｑ突然変異、

ＴＰ５３突然変異、ＡＴＭ突然変異、ＳＴＡＴ突然変異、ＳＴＡＴ６突然変異、Ｃ４８１Ｓ　ＳＴＡＴ６突然変異、ＮＯＴＣＨ経路に関連する突然変異、カデリン（Ｃａｄｅｒｉｎ）経路に関連する突然変異、またはそれらの組み合わせを有し得る。いくつかの実施形態では、該患者は、ＳＴＡＴにＳ８６Ａ突然変異を有し得る。いくつかの実施形態では、該患者は、Ｐ５３、ＢＴＫ、及びＥＰ３００の各々に突然変異を有さない。

【０２７５】

いくつかの実施形態では、該患者は、ｄｅｌ１７ｐ突然変異、ｄｅｌ１１ｑ突然変異、Ｐ５３突然変異、ＡＴＭ突然変異、ＳＴＡＴ突然変異、ＳＴＡＴ６突然変異、Ｃ４８１ＳＳＴＡＴ６突然変異、ＮＯＴＣＨ経路に関連する突然変異、カドヘリン経路に関連する突然変異、またはそれらの組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態では、該患者は、ｄｅｌ１７ｐ突然変異、ｄｅｌ１１ｑ突然変異、ＴＰ５３突然変異、ＡＴＭ突然変異、ＳＴＡＴ突然変異、ＳＴＡＴ６突然変異、Ｃ４８１Ｓ　ＢＴＫ突然変異、ＮＯＴＣＨ経路に関連する突然変異、カドヘリン経路に関連する突然変異、またはそれらの組み合わせを含み得る。

【０２７６】

いくつかの実施形態では、該患者は、ＭＹＤ８８突然変異、ＣＡＲＤ１１突然変異、またはＡ２０突然変異を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、ｄｅｌ１１ｑ、トリソミー１２、及びｄｅｌ１７ｐを含めた高リスクの遺伝的異常を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、ｄｅｌ１７ｐ突然変異を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、ｄｅｌ１１ｑ突然変異を有する。

【０２７７】

いくつかの実施形態では、該患者は、ＣＤ７９Ｂ突然変異、ＭＹＤ８８突然変異、ＣＡＲＤ１１突然変異、またはＡ２０突然変異を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、ＣＤ７９Ｂ突然変異を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、ＩＫＢ欠失を有さない。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、該患者は、ＰＬＣγ２突然変異を有する。

【０２７９】

いくつかの実施形態では、該患者は、ＢＴＫ突然変異を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、ＩＫＢ欠失を有さない。いくつかの実施形態では、該患者は、ＩｋＢ－アルファ、ＩｋＢ－ベータ、ＩｋＢ－イプシロン、またはＩｋＢ－ガンマの欠失を有さない。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、該患者は、予後が不良である場合があり、例えば、未変異ＩＧＨＶ、高ＣＤ４９ｄ、ＺＡＰ－７０、または表面ＩｇＭ発現を有し得る。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、該患者は、セルデュラチニブではない薬物に対して耐性を有する。これら薬物の非限定的な例は、抗ＣＤ２０抗体、ＢＣＬ－２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、Ｐ１３Ｋδ阻害剤、リツキシマブ、白金系薬物、代謝拮抗剤、イブルチニブ、イデラリシブ、フルダラビン（リン酸フルダラビン、ＦＬＵＤＡＲＡ（登録商標））、アントラサイクリン、ＢＣＲ経路阻害剤、ＡＢＴ－１９９（ベネトクラックス）、または血液がんの治療に使用される別の化学療法剤である。化学療法剤の他の非限定的な例としては、アルキル化剤、細胞骨格破壊剤、エポチロン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼＩの阻害剤、トポイソメラーゼＩＩの阻害剤、ヌクレオチド類似体及び前駆体類似体、抗生物質、白金系薬剤、レチノイド、ビンカアルカロイド、またはそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、該患者は、化学療法剤に対して耐性を有する。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、該患者は、抗ＣＤ２０抗体、ＢＣＬ－２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、Ｐ１３Ｋδ阻害剤、白金系薬物、代謝拮抗剤、アントラサイクリン、ＢＣＲ経路阻害剤、または血液がんの治療に使用される別の化学療法剤に対して耐性を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、ＡＢＴ－１９９（ベネトクラックス）、リツキシマブ、イブ

ルチニブ、イデラリシブ、及びフルダラビン（リン酸フルダラビン、ＦＬＵＤＡＲＡ（登録商標））からなる群から選択される薬物に対して耐性を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、イブルチニブに対して耐性を有する。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、該患者は、血液がんを治療するための薬物を以前に投与されている。該薬物の非限定的な例としては、アルキル化剤、抗ＣＤ２０抗体、ＢＣＬ－２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、Ｐ１３Ｋδ阻害剤、リツキシマブ、白金系薬物、代謝拮抗剤、イブルチニブ、イデラリシブ、フルダラビン（リン酸フルダラビン、ＦＬＵＤＡＲＡ（登録商標））、アントラサイクリン、ＢＣＲ経路阻害剤、ＡＢＴ－１９９（ベネトクラックス）、及び血液がんの治療に使用される他の薬剤が挙げられる。化学療法剤の他の非限定的な例としては、細胞骨格破壊剤、エポチロン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼＩの阻害剤、トポイソメラーゼＩＩの阻害剤、ヌクレオチド類似体及び前駆体類似体、抗生物質、白金系薬剤、レチノイド、ビンカアルカロイド、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、該患者は、アルキル化剤、抗ＣＤ２０抗体、ＢＣＬ－２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、Ｐ１３Ｋδ阻害剤、白金系薬物、代謝拮抗剤、アントラサイクリン、ＢＣＲ経路阻害剤、及び血液がんの治療に使用される別の化学療法剤からなる群から選択される薬物を以前に投与されている。いくつかの実施形態では、該患者は、ベネトクラックス、リツキシマブ、イブルチニブ、イデラリシブ、及びフルダラルビンからなる群から選択される薬物を以前に投与されている。いくつかの実施形態において、薬物は、Ｒ－ＣＨＯＰ（リツキシマブ；シクロホスファミド；ドキソルビシン塩酸塩；オンコビン（ビンクリスチン）；プレドニゾン）である。いくつかの実施形態では、該薬物は、Ｒ－ＣＶＰ（リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン）である。いくつかの実施形態では、該薬物はベバシズマブである。いくつかの実施形態では、該薬物は、フルダラビンとリツキシマブの組み合わせ、ベンダムスチンとリツキシマブの組み合わせ、またはベバシズマブとリツキシマブの組み合わせである。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、該患者は、ベネトクラックス、リツキシマブ、イブルチニブ、イデラリシブ、及びフルダラルビンから選択される薬物を以前に投与されている。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、該患者は６０歳以上であり、がんの一次治療後に再発している。いくつかの実施形態では、該患者は１８歳以上であり、がんの二次治療後に再発しているか、または耐性を示している。いくつかの実施形態では、該患者は６０歳以上であり、がんの一次治療に対して一次難治性である。いくつかの実施形態では、該患者は７０歳以上であり、未治療である。いくつかの実施形態では、該患者は７０歳以上であり、がん治療から恩恵をうけるのに不適応である及び／または恩恵を受ける可能性が低い。

【０２８７】

５．併用療法

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の固体形態（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態、例えば、化合物Ｉの形態Ｉ、化合物Ｉの形態ＩＩ、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩ、化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉ、化合物ＩのＨＣｌ非晶質、化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのエジシル酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩ、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＩＩ、化合物Ｉのエジシル酸塩形態ＩＶ、化合物Ｉのメシル酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩ、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩ、化合物Ｉのビスメシル酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩ、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＩＩ、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩形態ＩＶ、化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉ、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩ、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩＩ、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｉ、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩ、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＩＩＩ、化合物Ｉ

のトシル酸塩形態ＩＶ、化合物Ｉのトシル酸塩形態Ｖ、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩ、化合物Ｉのトシル酸塩形態ＶＩＩ、化合物ＩのＨＣｌタイプＢ、化合物Ｉの硫酸塩タイプＡ、化合物Ｉの硫酸塩タイプＢ、化合物Ｉの硫酸塩タイプＣ、化合物Ｉのグリコール酸塩タイプＡ、化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのアジピン酸塩タイプＢ、化合物Ｉのシュウ酸塩タイプＡ、化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのリン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのマレイン酸塩タイプＢ、化合物ＩのＬ－酒石酸塩タイプＡ、化合物Ｉのフマル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのクエン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのクエン酸塩タイプＢ、化合物Ｉのクエン酸塩タイプＣ、化合物ＩのＬ－リンゴ酸塩タイプＡ、化合物ＩのＬ－リンゴ酸塩タイプＢ、化合物Ｉのグルコン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのコハク酸塩タイプＡ、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＢ、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＣ、化合物Ｉのトシル酸塩タイプＤ、化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのメシル酸塩タイプＢ、化合物Ｉのマロン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのゲンチジン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＢ、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＣ、化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＤ、化合物Ｉのベシル酸塩タイプＡ、化合物Ｉのベシル酸塩タイプＢ、化合物Ｉのイセチオン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＢ、化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＣ、化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＡ、化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＢ、化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＡ、化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＢ、及び化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＣ）は、特に、がんまたは本明細書に記載の他の疾患もしくは状態の治療において、別の治療薬と組み合わせられる場合もあれば、２つ以上の他の治療薬と組み合わせられる場合もある。１つの実施形態では、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、特に、がんまたは本明細書に記載の他の疾患もしくは状態の治療において、別の治療薬と組み合わせられる場合もあれば、２つ以上の他の治療薬と組み合わせられる場合もある。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、ある組成物は、記載される任意の１つ以上の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）を、同じ疾患の兆候に対して治療効果のある１つ以上の化合物とともに含み、これら化合物は、該疾患の兆候に対して相乗効果を有する。例えば、１つの実施形態では、該組成物は、がんの治療に有効な本明細書に記載の任意の１つ以上の化合物、及び同じがんの治療に有効な１つ以上の他の化合物を含み、さらに、これら化合物は、該がんの治療に相乗効果がある。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、本開示は、部分的にＳＹＫまたはＪＡＫ活性によって媒介される疾患または状態の治療法を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の任意の１つ以上の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）、または本明細書に記載の化合物を含む組成物を、本明細書に記載の１つ以上の他の治療薬と組み合わせて該対象に投与することによって提供する。いくつかの実施形態では、該１つ以上の治療薬としては、一般的な免疫抑制療法、例えば、メルカプトプリン、コルチコステロイド、例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン及びプレドニゾロン、アルキル化剤、例えば、シクロホスファミド、カルシニューリン阻害剤、例えば、シクロスポリン、シロリムス、及びタクロリムス、イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ（ＩＭＰＤＨ）の阻害剤、例えば、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、及びアザチオプリン、細胞性免疫を抑制し、レシピエントの液性免疫反応をそのままにしておくように設計された薬剤、すなわち、様々な抗体（例えば、抗リンパ球グロブリン（ＡＬＧ）、抗胸腺細胞グロブリン（ＡＴＧ）、モノクローナル抗Ｔ細胞抗体（ＯＫＴ３））等、照射、ならびにそれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、本開示は、血液がんの治療法を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の任意の１つ以上の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその

塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）、または本明細書に記載の化合物を含む組成物を、血液がんを治療するのに有効な１つ以上の他の治療薬と組み合わせて該対象に投与することによって提供する。血液がんの治療に有効な例示的な治療薬としては、抗ＣＤ２０抗体、ＢＣＬ－２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、Ｐ１３Ｋδ阻害剤、リツキシマブ、白金系の薬物、代謝拮抗物質、イブルチニブ、イデラリシブ、フルダラビン（リン酸フルダラビン、ＦＬＵＤＡＲＡ（登録商標））、Ｒ－ＣＨＯＰ（リツキシマブ、シクロホスファミド、塩酸ドキソルビシン、（ビンクリスチン）、プレドニゾン）、Ｒ－ＣＶＰ（リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン）、ベバシズマブ、ベンダムスチン、アントラサイクリン、ＢＣＲ経路阻害剤、ＡＢＴ－１９９（ベネトクラックス）、細胞骨格破壊剤、エポチロン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼＩ阻害剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、ヌクレオチド類似体及び前駆体類似体、抗生物質、レチノイド、ビンカアルカロイド、アルキル化剤、ならびにそれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、本開示は、血液がんの治療法を、それを必要とする患者において提供し、該方法は、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）及び血液がんを治療するのに有効な量のベネトクラックスを患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及びベネトクラックスは、同時にまたは連続して投与される。

【０２９２】

いくつかの実施形態では、本開示は、血液がんの治療法を、それを必要とする患者において提供し、該方法は、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）及び同じ血液がんを治療するために使用される化学療法剤（例えば、ベネトクラックス）の組み合わせを治療有効量投与することを含み、該組み合わせは、治療有効量未満の本明細書に開示する化合物及び治療有効量未満の該化学療法剤を含む。

【０２９３】

いくつかの実施形態は、Ｂ細胞リンパ腫の治療法を、ＩκＢα遺伝子の下方制御を示すがん性細胞を有する患者において提供し、該方法は、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）及びＮＦ－κＢ阻害剤を該患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、該細胞は、脱制御されたＣＤ４０受容体シグナル伝達または脱制御されたトール様受容体シグナル伝達を有する。いくつかの実施形態では、該ＣＤ４０受容体シグナル伝達経路の脱制御は、ＣＤ４０の活性化を含む。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、本開示は、がんの治療法を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の任意の１つ以上の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）、または本明細書に記載の化合物を含む組成物を、がんを治療するのに有効な１つ以上の他の治療または医療処置と組み合わせて該対象に投与することによって提供する。他の治療または医療処置としては、適切な抗がん療法（例えば、薬物療法、ワクチン療法、遺伝子療法、光力学的療法）または医療処置（例えば、外科手術、放射線治療、ハイパーサーミア加熱、骨髄または幹細胞移植）が挙げられる。１つの実施形態では、該１つ以上の適切な抗がん療法または医療処置は、化学療法剤（例えば、化学療法薬）による治療、放射線治療（例えば、Ｘ線、光線、または電子線、陽子線、中性子線、もしくは粒子線）、ハイパーサーミア加熱（例えば、マイクロ波、超音波、高周波アブレーション）、ワクチン療法（例えば、ＡＦＰ遺伝子肝細胞癌ワクチン、ＡＦＰアデノウイルスベクターワクチン、ＡＧ－８５８、同種異系ＧＭ－ＣＳＦ分泌乳癌ワクチン、樹状細胞ペプチドワクチン）、遺伝子治療（例えば、Ａｄ５ＣＭＶ－ｐ５３ベクター、ＭＤＡ７をコードするアデノベクター、アデノウイルス５－腫瘍壊死因子アルファ）、光力学的療法（例えば、アミノレブリン酸、モテキサフィンルテチウム）、外科手術、または骨髄及び幹細胞移植から選択される。いくつかの実施形態は、本明細書に記載の

化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）、ならびにＢＣＬ－２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、Ｐ１３Ｋδ阻害剤、白金系薬物、代謝拮抗剤、及びそれらの組み合わせから選択される化学療法剤を含む組成物を提供する。

【０２９５】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）、ならびにＢＣＬ－２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、Ｐ１３Ｋδ阻害剤、抗ＣＤ２０抗体、ＡＢＴ－１９９（ベネトクラックス）、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）、Ｍａｂｔｈｅｒａ（登録商標）、Ｚｙｔｕｘ（登録商標））、白金系薬物、代謝拮抗剤、イブルチニブ（Ｉｍｂｒｕｖｉｃａ（登録商標））、イデラリシブ（Ｚｙｄｅｌｉｇ（登録商標））、及びそれらの組み合わせから選択される化学療法剤を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、該化学療法剤は、ベネトクラックス、リツキシマブ、イブルチニブ、イデラリシブ、ゲムシタビン、オキサリプラチン、及びそれらの組み合わせから選択される。

【０２９６】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）、ならびにデュベリシブ（ＰＩ３Ｋ－δ及びＰＩ３Ｋ－γ阻害剤）、ウブリツキシマブ（抗ＣＤ２０抗体）、オビヌツズマブ（抗ＣＤ２０抗体）、ＡＣＰ－１９６（ＢＴＫ阻害剤）、ＴＧＲ－１２０２（ＰＩ３Ｋ－δ阻害剤）、ニボルマブ（抗ＰＤ－１抗体）、ペンブロリズマブ（抗ＰＤ－１抗体）、ピジリズマブ（抗ＰＤ－１抗体）、ＣＴＬ０１９（ＣＡＲ－Ｔ阻害剤）、ＫＴＥ－Ｃ１９　ＣＡＲ（ＣＡＲ－Ｔ阻害剤）、またはＥＰＺ－６４３８（ＥＺＨ２阻害剤）、アリセルチブ（オーロラキナーゼ阻害剤）、及びモガムリズマブ（抗ＣＣＲ４抗体）から選択される化学療法剤を含む組成物を提供する。

【０２９７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）及び該化学療法剤は、アポトーシスにおいて相乗効果をもたらすことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び該化学療法剤は、Ｂｃｌ－２タンパク質を発現する細胞株において相乗効果をもたらすことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び該化学療法剤は、Ｂｉｍタンパク質を発現する細胞株において相乗効果をもたらすことができる。

【０２９８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）は、治療用量で投与され、該他の化学療法剤の量は、該薬剤の治療用量の約１０％～約６５％減少された量でよく、この用量は、本明細書に記載されている。

【０２９９】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）及び化学療法剤を、モル比約３００：１～約３：１で含む組成物を提供する。

【０３００】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）、及びＡＢＴ－１９９（ベネトクラックス）、及び少なくとも１つの医薬的に許容される担体または賦形剤を含む組成物を提供する。ベネトクラックスはＢＣＬ２阻害剤であり、例えば、米国特許第８，７２２，６５７号及び米国特許第８，５８０，７９４号に記載されている。ベネトクラックスは、化学名４－（４－｛［２－（４－クロロフェニル）－４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エン－１－イル］メチル｝ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（｛３－ニトロ－４－［（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル）アミノ］フェニル｝－スルホニル）－２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イルオキシ）ベンズアミドを有する。

【０３０１】

本明細書に記載の実施形態では、ベネトクラックスはまた、その医薬的に許容される塩を指す場合もある（上記の通り）。

【０３０２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）及びベネトクラックスは、アポトーシスにおいて相乗効果をもたらす。

【０３０３】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）、及びベネトクラックスを、モル比約３００：１～約３：１で含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、該組成物は、本明細書に記載の化合物及び／またはベネトクラックスを、治療量未満で含む。例えば、本明細書に記載の化合物が治療用量で投与され、ベネトクラックスの量が、該薬剤の治療用量の約１０％～約６５％減少された量であり得ることが企図され、この用量は、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、本明細書に定義される治療有効量で投与され、ベネトクラックスの量は、ベネトクラックスの治療用量の約１０％～約５０％減少された量でよい。

【０３０４】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）、及びベネトクラックスを、約９：１～約１：９で含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、該組成物は、本明細書に記載の化合物及びベネトクラックスを、モル比約２：１～約１：２で含む。いくつかの実施形態では、該組成物は、本明細書に記載の化合物及びベネトクラックスを、モル比約２：１～約１：５で含む。いくつかの実施形態では、該組成物は、本明細書に記載の化合物及びベネトクラックスを、モル比約１：１で含む。いくつかの実施形態では、該組成物は、本明細書に記載の化合物及びベネトクラックスを、モル比約１：１、約１：２、約１：９、約２：１、または約９：１で含む。

【０３０５】

いくつかの実施形態において、ベネトクラックスは、単独であるか、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）と組み合わせるかにかかわらず、治療される対象の約０．０１～５０ｍｇ／ｋｇ、または０．１～２０ｍｇ／ｋｇで投与される。いくつかの実施形態では、ベネトクラックスは、単独であるか、本明細書に記載の化合物と組み合わせるかにかかわらず、１日１回約１０ｍｇ、２０ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、または約４５０ｍｇで投与される。いくつかの実施形態では、ベネトクラックスは、単独であるか、本明細書に記載の化合物と組み合わせるかにかかわらず、１日当たり約６００ｍｇ、約５５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約４００ｍｇ、約３５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１００ｍｇ、または約５０ｍｇ未満で投与される。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、ベネトクラックスは、単独であるか、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）と組み合わせるかにかかわらず、１日当たり約４００ｍｇ投与される。いくつかの実施形態では、ベネトクラックスは、単独であるか、本明細書に開示の化合物と組み合わせるかにかかわらず、当該対象がベネトクラックスを投与される最初の７日間、１日当たり２０ｍｇ投与される。

【０３０７】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）、及びイブルチニブ含む組成物を提供する。イブルチニブ（Ｉｍｂｒｕｖｉｃａ（登録商標））はＢＴＫ阻害剤であり、例えば、米国特許第７，５１４，４４４号に記載されている。イブルチニブは、化学名１－［（３Ｒ）－３－［

４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オンを有する。

【０３０８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及びイブルチニブは、モル比約３００：１～約３：１で投与される。

【０３０９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）、及びイブルチニブは、モル比約１：５で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及びイブルチニブは、治療量未満の量で投与される。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）及びイブルチニブは、モル比約９：１～約１：９で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及びイブルチニブは、モル比約２：１～約１：２で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及びイブルチニブは、モル比約１：１で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及びイブルチニブは、モル比約１：１、約１：２、約１：９、約２：１、または約９：１で投与される。

【０３１１】

いくつかの実施形態では、イブルチニブは、１日当たり約４２０ｍｇから約５６０ｍｇで投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、約１４０ｍｇ投与され、１日３回または４回投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）と組み合わせて投与される場合、１日当たり約２１０ｍｇ～約２８０ｍｇ投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、本明細書に記載の化合物と組み合わせて投与される場合、約１４０ｍｇ投与され、１日１回、１回半、または２回投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、１日当たり５６０ｍｇ投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、１日当たり４２０ｍｇ投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、１日当たり２８０ｍｇ投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、１日当たり１４０ｍｇ投与される。

【０３１２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）は、本明細書で定義される治療有効量で投与され、イブルチニブの量は、イブルチニブの治療用量の約１０％～約５０％減少された量でよい。

【０３１３】

本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の任意の１つ以上の固体形態）と組み合わせて使用するのに有用な治療薬、治療または医療処置のさらなる例は、各々参照することにより全体として本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２０１３／０２３７４９３号、ならびにＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ１６／３４８６１号、第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／６４８２４号、及び第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４６８６２号に記載されている。

【０３１４】

６．投与量

本明細書に記載の化合物のいずれか１つ（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態のいずれか１つ）の投与量は、該化合物のIC_{50}、該化合物の生物学的半減期、対象の年齢、サイズ、及び体重、ならびに治療される適応症等の要因を考慮に入れ、標準的な手順によって決定することができる。これら及び他の要因の重要性は、当業者に周知である。一般に、用量は、治療される対象の約０．０１～５０ｍｇ／ｋｇ、または０．１～２０ｍｇ／ｋｇである。複数回投与が使用される場合もある。

【０３１５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の治療有効量は、ＩＬ－４及び／またはＣＤ４０Ｌの存在下、インビトロでアポトーシスの１５％未満の減少を示す量であり、この場合、ＩＬ－４及び／またはＣＤ４０Ｌは、リンパ節組織部位に存在すると予想される任意の量で存在する。いくつかの実施形態では、該化学療法剤は、ＩＬ－４及び／またはＣＤ４０Ｌの存在下、インビトロでアポトーシスの少なくとも１５％の減少をもたらす量で投与され、この場合、ＩＬ－４及び／またはＣＤ４０Ｌは、リンパ節組織部位に存在すると予想される任意の量で存在する。

【０３１６】

いくつかの実施形態では、該方法で使用される本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）の治療有効量は、単独で、または処方される組み合わせの１つのいずれかで、１日当たり少なくとも約１０ｍｇである。１つの実施形態では、本明細書に記載の化合物の治療有効量は、投与量当たり少なくとも約１０、２０、３０、４０、または５０ｍｇである。１つの実施形態では、セルデュラチニブの治療有効量は、１日当たり少なくとも約１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、または１００ｍｇである。

【０３１７】

１つの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）の治療有効量は、１日当たり少なくとも３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、または６５ｍｇである。１つの実施形態では、本明細書に記載の化合物の治療有効量は、少なくとも約１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、または３５ｍｇであり、１日２回投与される。

【０３１８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）の治療有効量は、１日当たり約５００、４００、３００、２００、１５０、１２０、または１００ｍｇ未満である。１つの実施形態では、本明細書に記載の化合物の治療有効量は、投与量当たり約３００、２００、１５０、１２０、１００、９０、８０、７０、６０、５５または５０ｍｇ未満である。

【０３１９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）の治療有効量は、１日当たり約１００ｍｇ、９５ｍｇ、９０ｍｇ、８５ｍｇ、８０ｍｇ、または７５ｍｇ未満である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物の治療有効量は、４５ｍｇ、４０ｍｇ、３５ｍｇ、または３０ｍｇ未満であり、１日２回投与される。

【０３２０】

１つの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）は、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうかにかかわらず、１日当たり約１０ｍｇ～２００ｍｇ、約２５ｍｇ～１５０ｍｇ、約５０～１２０ｍｇ、または約８０～１００ｍｇ投与される。

【０３２１】

１つの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）の治療有効量は、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうかにかかわらず、１日当たり２５ｍｇ～１２０ｍｇである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の有効量は、１日２回２５ｍｇ～５０ｍｇである。

【０３２２】

１つの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）は、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうかにかかわらず、１日１回または２回、投与量当たり約１０ｍｇ～１５０ｍｇ、約２５ｍｇ～１２０ｍｇ、約３０～８０ｍｇ、約４０～５０ｍｇで投与される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうかにかかわらず、１日１回、２回、３回または４回投与される。

【０３２３】
１つの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）は、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうかにかかわらず、１日１回約３０ｍｇ～約８０ｍｇ投与される。１つの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうかにかかわらず、１日２回約１５ｍｇ～約４０ｍｇ投与される。
【０３２４】
１つの実施形態では、４５ｍｇの本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）が、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうかにかかわらず、１日２回投与される。１つの実施形態では、３５ｍｇの本明細書に記載の化合物が、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうかにかかわらず、１日２回投与される。
【０３２５】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）、またはその医薬的に許容される塩の有効量は、約４０ｍｇ～約５０ｍｇであり、１日２回投与される。
【０３２６】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）、またはその医薬的に許容される塩の有効量は、約３０ｍｇ～約４０ｍｇであり、１日２回投与される。
【０３２７】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）、またはその医薬的に許容される塩の有効量は、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうかにかかわらず、１日当たり約３０ｍｇ～約４５ｍｇ投与される。
【０３２８】
いくつかの実施形態では、３０ｍｇの本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Ｉまたはその塩／共結晶の固体形態）、またはその医薬的に許容される塩が、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうかにかかわらず、１日２回投与される。
【０３２９】
７．キット
いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の化合物もしくは組み合わせのいずれか１つ、またはその医薬組成物を含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、該化合物（複数可）または組成物は、例えば、バイアル、ボトル、フラスコに包装され、これはさらに、例えば、箱、エンベロープ、またはバッグ内に包装される場合がある。該化合物（複数可）または組成物は、哺乳類、例えば、ヒトへの投与について、米国食品医薬品局または同様の規制機関によって承認されている。該化合物（複数可）または組成物は、プロテインキナーゼ媒介性の疾患または状態に関して、哺乳類、例えば、ヒトへの投与が承認されている。本明細書に記載のキットは、使用説明書及び／または該化合物（複数可）もしくは組成物がプロテインキナーゼ媒介性の疾患もしくは状態に関して、哺乳類、例えば、ヒトへの投与に適切であることまたはそれに関して承認されていることの表示が含まれている場合がある。また、該化合物（複数可）または組成物は、単位用量または単回用量形態、例えば、単回用量丸薬、カプセル等に包装され得る。
【実施例】
【０３３０】
１．実験方法
ａ．Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）
Ｘ線粉末回折パターンは、Ｃｕ　Ｋ線（４５ｋＶ、４０ｍＡ、１．５４Å）、θ－θゴニオメーター、集束ミラー、発散スリット（１／２’’）、入射ビームと発散ビーム（４ｍｍ）の両方にあるソーラスリット及びＰＩＸｃｅｌ検出器を使用して、ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ　Ｘ’ＰｅｒｔＰＲＯ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’Ｐ

ｅｒｔ　Ｄａｔａ　Ｖｉｅｗｅｒ、バージョン１．２ｄを使用して示した。
【０３３１】
サンプルは周囲条件下でランし、粉末をそのまま使用して、トランスミッションフォイルＸＲＰＤによって分析した。約２～５ｍｇのサンプルを、ポリイミド（Ｋａｐｔｏｎ、厚さ１２．７μｍ）フィルムに支持された９６ポジションのサンプルプレートにマウントした。データは、連続スキャン（速度０．１４６°２／ｓ）で３～４０°２の範囲で収集した。
【０３３２】
ｂ．示差走査熱量測定（ＤＳＣ）
ＤＳＣデータは、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　Ｐｙｒｉｓ　６　ＤＳＣで収集した。機器は、エネルギー及び温度較正を、認定インジウムを用いて確認した。ミリグラムｍｇでの所定量のサンプルを、ピンホールを開けたアルミニウムパンに入れ、２０℃．分$^{-1}$で、３０℃から３５０℃に加熱した。機器の制御及びデータ分析は、Ｐｙｒｉｓソフトウェアｖ９．０．１．０１７４であった。
【０３３３】
ｃ．熱重量分析（ＴＧＡ）
ＴＧＡデータは、２０ポジションのアートサンプラーを備えたＰｙｒｉｓ　１　ＴＧＡで収集した。機器は、認定アルメル及びパーカロイ（ｐｅｒｋａｌｌｏｙ）を使用して較正した。ミリグラムでの所定量のサンプルを、予め計量したアルミニウムるつぼにロードし、４０℃．分$^{-1}$で、周囲温度から５００℃まで加熱した。サンプル上で、窒素パージを２０ｍＬ．分$^{-1}$で維持した。機器の制御及びデータ分析は、Ｐｙｒｉｓソフトウェアｖ９．０．１．０１７４であった。
【０３３４】
ｄ．重量蒸気収着（ＧＶＳ）
収着等温線は、ＩＧＡｓｏｒｐ　Ｓｙｓｔｅｍｓソフトウェアｖ６．５０．４８によって制御されるＨｉｄｅｎ　Ｉｓｏｃｈｅｍａの水分収着分析装置（モデルＩＧＡｓｏｒｐ）を用いて得た。サンプルを、この測定器制御により、定温（２５℃）で維持した。湿度は、乾燥窒素と湿潤窒素の流れを混合することによって制御し、総流量は２５０ｍＬ．分$^{-1}$であった。機器は、３つの較正ロトロニック塩溶液（１０－５０－８８％）を測定することにより、相対湿度含量を確認した。サンプルの重量変化を、微量天秤（精度＋／－０．００５ｍｇ）により、湿度の関数として観察した。規定量のサンプルを、周囲条件下で、風袋重量を測定したメッシュステンレス鋼籠に入れた。完全な実験サイクルは、定温（２５℃）及び１０％ＲＨ間隔で１０～９０％の範囲（各湿度レベルについて９０分間）での２回のスキャン（収着及び脱着）で構成した。このタイプの実験は、調べたサンプルが一連の明確な湿度範囲にわたって水分を吸収する（または吸収しない）能力を実証するはずである。
【０３３５】
ｅ．核磁気共鳴（ＮＭＲ）^{1}Ｈ
ＮＭＲスペクトルは、オートサンプラーを備え、ＤＲＸ４００コンソールによって制御されるＢｒｕｋｅｒ　２７０ＭＨｚ機器で収集した。自動化実験は、Ｄｅｌｔａ　ＮＭＲ　Ｐｒｏｃｅｓｓｉｎｇ＆Ｃｏｎｔｒｏｌソフトウェアバージョン４．３を用いて取得した。特に明記しない限り、サンプルはｄ６－ＤＭＳＯで調製した。分析は、（ＡＣＤ／Ｓｐｅｃｍａｎａｇｅｒ　７．１１）を使用して行った。
【０３３６】
ｆ．ホットステージ顕微鏡法（ＨＳＭ）
ホットステージ顕微鏡法は、Ｌｅｉｃａ　ＤＭＥ偏光顕微鏡を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て使用して行った。少量の各サンプルを、個々の粒子を可能な限り分離した状態でスライドガラスに載せた。サンプルを、周囲温度から通常２０℃．分－１で加熱しながら、適切な倍率及び部分偏光で観察した。

【０３３７】

ｇ．ＨＰＬＣによる熱力学的水溶解度

水溶解度は、化合物の親化合物を含まない形態の最大最終濃度が≧１０ｍｇ．ｍＬ$^{-1}$になるのに十分な化合物をＨＰＬＣグレードの水に懸濁して決定した。その懸濁液を２５℃で２４時間平衡化した。その懸濁液を、次に、フィルターに通してＨＰＬＣバイアルに入れた。その濾液を次いで適切な係数で希釈した。定量は、約１ｍｇ．ｍＬ$^{-1}$のアセトニトリル：水（１：１）標準溶液を基準にしてＨＰＬＣで行った。異なる量の標準、希釈及び未希釈のサンプル溶液を注入した。溶解度は、標準注入液の主ピークと同じ保持時間で検出されたピークの積分によって決定されるピーク面積を使用して計算した。ＨＰＬＣ法のパラメータを表１及び表２に示す。

【０３３８】

分析は、２５４ｎｍのＵＶ検出器（ＤＡＤまたはＶＷＤ）を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １１００シリーズ液体クロマトグラフィーで行い、データ処理については、Ｃｈｅｍｓｔａｔｉｏｎ Ｒｅｖ．Ｂ．０１．０３ソフトウェアを用いた。

表１：ＬＣ測定の実験パラメータ

【表１－１】

方法の種類	勾配法での逆相分析		
カラム	Ｚｏｒｂａｘ ＸＤＢ－Ｃ１８ ５μｍ ４．６ｘ１５０ｍｍ		
移動相Ａ	１０ｍＭ重炭酸アンモニウム緩衝液、ｐＨ７．０		
移動相Ｂ	アセトニトリル		
流量（ｍＬ．分$^{-1}$）	１．０ｍＬ．分$^{-1}$		
注入量（μｌ）	１５μｌ／８μｌ		
カラム温度（℃）	２５℃		
検出波長（ｎｍ）	２３５ｎｍでのＵＶ		
ポストランタイム（分）	７．５分		
勾配	時間（分）	％Ａ	％Ｂ
	０	９０	１０

【表１－２】

	２	９０	１０
	１５	６５	３５
	２２	６５	３５
	３０	５	９５
	３７	５	９５
	３７．５	９０	１０

表２：ＬＣ分析の実験の詳細

【表２】

希釈剤	アセトニトリル：水（１：１）
試料の調製	最初に、供給された溶液が濾過されていることを確認し、濾過されていない場合は、０．２２μｍのシリンジフィルターで濾過する。 その化学者が推定したおおよそのサンプル溶解度レベルを決定し、次のようにサンプルを調製する： 推定溶解度ＬＴ１ｍｇ／ｍＬ－１分の１希釈 そのまま注入する。 推定溶解度ＬＴ５ｍｇ／ｍＬ－１０分の１希釈 濾過した溶液２００μｌを１８００μｌの希釈剤が入った１４ｍＬのガラスバイアルに正確にピペットで入れ、よく混合し、この溶液を注入に使用する。 推定溶解度２０ｍｇ／ｍＬ－５０分の１希釈 濾過した溶液２００μｌを約２ｍＬの希釈剤が入った１０ｍＬの容量フラスコに正確にピペットで入れ、希釈剤で容量まで希釈し、よく混合し、この溶液を注入に使用する。 推定溶解度５０ｍｇ／ｍＬ－１００分の１希釈 濾過した溶液１００μｌを約２ｍＬの希釈剤が入った１０ｍＬの容量フラスコに正確にピペットで入れ、希釈剤で容量まで希釈し、よく混合し、この溶液を注入に使用する。 推定溶解度１００ｍｇ／ｍＬ－２００分の１希釈 濾過した溶液１００μｌを約２ｍＬの希釈剤が入った２０ｍＬの容量フラスコに正確にピペットで入れ、希釈剤で容量まで希釈し、よく混合し、この溶液を注入に使用する。
通常の反応時間	１９．７分

【０３３９】

２．化合物Ｉ（遊離塩基）の固体形態

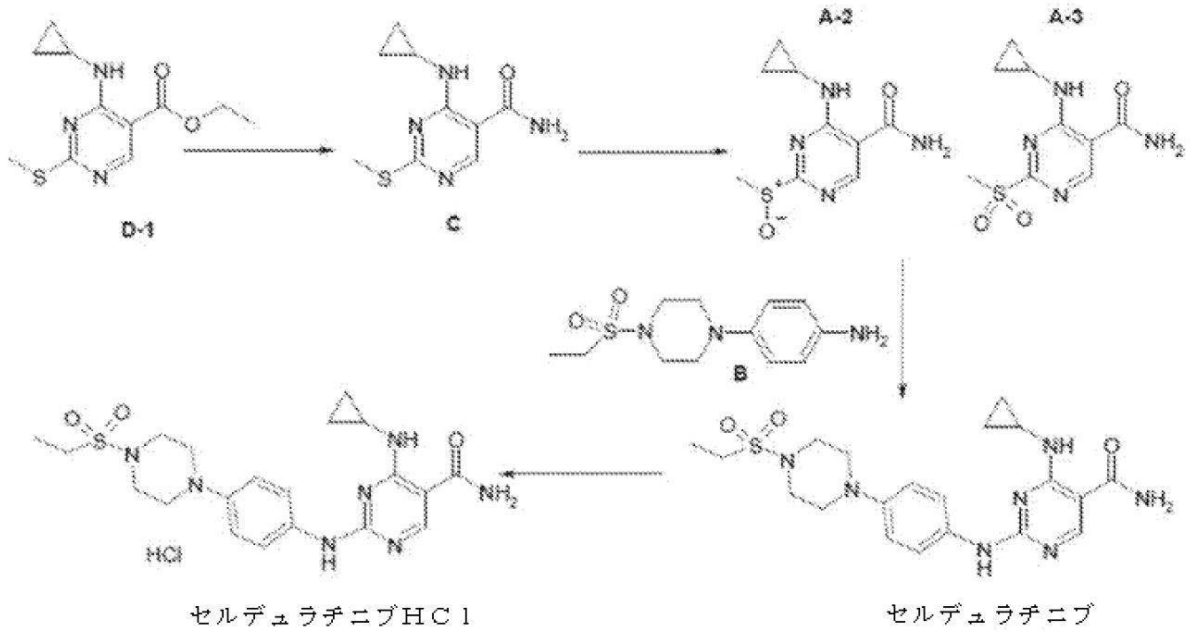
ａ．化合物Ｉ及び化合物Ｉの塩酸塩

化合物Ｉ及び化合物Ｉの塩酸塩は、スキーム１に従って調製することができる。例示的な合成を以下に記載する。

【０３４０】

スキーム１：

【化５】



セルデュラチニブＨＣｌ　　セルデュラチニブ

ステップ１：化合物Ｄ－１の化合物Ｃへの変換

８６．０ＫｇのＤＭＦ、７６．５ｋｇのホルムアミド、及び４５．５ｋｇの化合物Ｄ－１を反応器に充填した。内部温度が０～１０°Ｃに達した後、この混合物に、８４．０ｋｇのナトリウムエトキシド２１％を、内部温度を０～１０°Ｃに維持しながら加えた。この混合物を５０℃まで加温し、６０分間撹拌した。工程内管理により、化合物Ｄ－１の残存含量が３．１４％であることが示された。この混合物を０℃まで冷却し、９００Ｌの水を加え、水の添加の終了後、その反応物を再び－５℃まで冷却し、それを１６時間撹拌した。この混合物を濾過し、濾過ケークを５０ｋｇの冷メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで洗浄した。

【０３４１】

化合物Ｃを含む濾過ケーク（５２．９５ｋｇ）を乾燥機に移した。化合物Ｃの粗製湿潤生成物の乾燥（６０℃で２１時間４０分）により、３７．３０ｋｇ（収率９２．６％）の化合物Ｃの粗製乾燥生成物を得た。純度９７．５４％。

【０３４２】

ステップ２：化合物Ｉの合成

２３５ＫｇのＮＭＰ、及び３２．１ｋｇの化合物Ｃの粗製乾燥生成物を反応器に充填した。内部温度は０～１０°Ｃに設定した。その温度を５℃未満に維持しながら、７２．９５ＫｇのＭＣＰＢＡを充填した。この混合物をその後２５℃まで加温し、１時間撹拌した。ＩＰＣにより、酸化反応用の化合物Ｃの残存含量が０．００％であることが示された。この混合物を２５℃でさらに１時間撹拌し続けた。

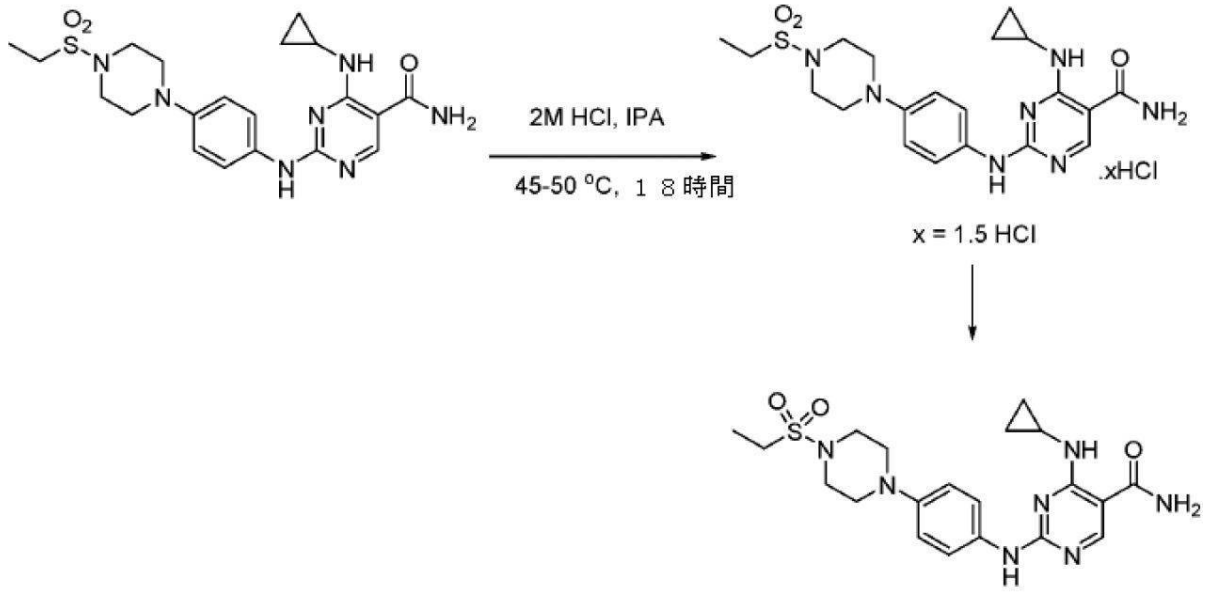
【０３４３】

上記の混合物に、４０．０５ｋｇの化合物Ｂを加えた。その内部温度を４０℃に設定し、この混合物を終夜１７時間１７分間撹拌し、その後さらに４時間撹拌した。工程内管理により、化合物Ａ－２＋化合物Ａ－３の残存含量が２．０５％であることが示された。その混合物を３℃に冷却し、予冷した水（６４２Ｌ）及び$NaHCO_3$（４８ｋｇ）の塩基性溶液をその混合物に加えた。その混合物を１時間撹拌し、次にその内部温度を０～１０℃に維持しながら水（１９３Ｌ）を加えた。その混合物を４０分間撹拌した。固体は、N_2／真空の両方でそのケークを圧搾しながら、５１時間濾過（２０μｍのメッシュを備えたフィルター乾燥機）で単離した。

【０３４４】

化合物Ｉの粗製湿潤生成物（１０６．９ｋｇ）をその後反応器に再充填し、水（１４３４Ｌ）とともに２５℃で９時間スラリー化した。

【０３４５】
固体は、N_2／真空の両方でそのケークを圧搾しながら、６０時間濾過（２０μｍメッシュクロスを備えたフィルター乾燥機）で単離した。
【０３４６】
湿潤固体を、それぞれ、水（８７７Ｌ）を使用してフィルター乾燥機で４倍多くスラリー化及び圧搾した。
【０３４７】
固体を、その後単離と乾燥のためにフィルター乾燥機に送った（真空下４３℃で２０時間）。化合物Ｉの粗製乾燥生成物の全収率は８８％（６３．７６ｋｇ）で純度は９０．８４％であった。
【０３４８】
ステップ３：化合物Ｉの塩酸塩の合成
２５２ＫｇのＤＭＳＯ及び５６．２ｋｇの化合物Ｉを反応器に充填した。その混合物を７５℃まで加温し、完全に溶解するまで撹拌した。６６４Ｋｇの無水ＥｔＯＨを加え、その反応物を３０分間撹拌した。その内部温度を７０～８０℃（７２．９℃）に維持し、３４７ｋｇの水と４３ｋｇのＨＣｌ３３％ｗ／ｗを混合して作製した酸性溶液を加えた。その反応物をさらに３０分間撹拌した。その混合物その後を２０℃に冷却し、１９時間撹拌した。固体をその後、単離のためにフィルター乾燥機（２０μｍのメッシュクロス）に送った。湿潤固体を、それぞれ、ＥｔＯＨ（１０７３Ｌ）を使用してフィルター乾燥機で直接２回スラリー化及び圧搾し、その後乾燥した（真空下３５℃で５０時間）。化合物Ｉの塩酸塩の収率は５８．４％（３５．４４ｋｇ）で純度は９９．４１％であった。
【０３４９】
ｂ．化合物Ｉの形態Ｉ
化合物Ｉの形態Ｉは、ＸＲＰＤ分析（図１）によって特定される結晶である。化合物Ｉの形態Ｉは、以下のピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけることができる：１６．６、１８．０、及び２３．７°２θ±０．２°２θ。
【０３５０】
１つの実施形態では、化合物Ｉの形態Ｉは、化合物Ｉの塩酸塩から形成され、ここで、該塩酸塩は、以下に従って調製される：
【化６】



【０３５１】
化合物Ｉ（１０．０ｇ）を含むＩＰＡ（５０ｍＬ）及び２ＭのＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）の懸濁液を４５～５０℃に加熱し、この温度で１８時間攪拌した後、２５℃まで冷却した。この固体を真空濾過により回収し、１：１のＩＰＡ：２ＭのＨＣｌ（１００ｍＬ）、

ＩＰＡ（１００ｍＬ）及びメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（１００ｍＬ）で洗浄した。この乾燥固体は、収量７．９ｇ（７３．１５％）で化合物Ｉの塩酸塩を与えた。

【０３５２】

この化合物Ｉの塩酸塩（約３．５ｇ、約７ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（約３５ｍＬ）に懸濁し、飽和K_2CO_3（約３５ｍＬ）を加える間撹拌した。この懸濁液を混合し、約５０℃で約４時間加熱し、その後冷却し、濾過し、ＥｔＯＡｃ及び水で洗浄した。得られた固体を真空中、約４５℃で乾燥し、化合物Ｉの形態Ｉを生成した。

【０３５３】

１つの実施形態では、化合物Ｉの形態Ｉはまた、塩酸塩出発物質から、ＴＨＦ及び１ＮのＮａＯＨを使用して形成される。

【０３５４】

ｂ．化合物Ｉの形態ＩＩ

化合物Ｉの形態ＩＩは、ＸＲＰＤ分析（図２）によって特定される結晶である。化合物Ｉの形態ＩＩは、以下のピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけることができる：１３．２、１８．７、及び２２．０°２θ±０．２°２θ。

【０３５５】

１つの実施形態では、化合物Ｉの形態ＩＩは、前述の塩酸塩出発物質から、ＥｔＯＡｃ／ＴＨＦ（９：１）及び１ＮのＮａＯＨを用いて５０℃で形成される。化合物Ｉの形態ＩＩをＴＨＦ及びＥｔＯＡｃのスラリーから単離した。

【０３５６】

３．化合物Ｉの塩／共結晶のスクリーニング

塩／共結晶のスクリーニングは、化合物Ｉの形態Ｉを出発物質として使用して行った。

【０３５７】

化合物Ｉの形態Ｉの様々な溶媒への溶解度を最初に特定し、表３にまとめた。

表３：化合物Ｉの形態Ｉの溶解度

【表３】

質量／体積	溶媒	観察結果
２５ｍｇ／１ｍＬ	ＤＣＭ	約１０ｍｇ
２５ｍｇ／１ｍＬ	ＥｔＯＡｃ	＜５ｍｇ
２５ｍｇ／１ｍＬ	ヘプタン	＜５ｍｇ
２５ｍｇ／１ｍＬ	ＩＰＡ	＜５ｍｇ
２５ｍｇ／１ｍＬ	ＴＨＦ	＜５ｍｇ
２５ｍｇ／１ｍＬ	アセトン	＜５ｍｇ
２５ｍｇ／１ｍＬ	ＭｅＯＨ	＜５ｍｇ
２５ｍｇ／１ｍＬ	ＴＢＭＥ	＜５ｍｇ
２５ｍｇ／１ｍＬ	トルエン	約１０ｍｇ
２５ｍｇ／１ｍＬ	アセトニトリル	＜５ｍｇ

【０３５８】

化合物Ｉの形態Ｉを含むＴＨＦ、トルエン、またはアセトニトリルの組み合わせは、スラリーを形成した。化合物ＩのＤＭＳＯ溶液を、塩／共結晶のスクリーニングに選択した。

【０３５９】

該塩／共結晶のスクリーニングに使用したコフォーマーは、塩酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸、硫酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、及びメタンスルホン酸を含んでいた。

【０３６０】

化合物Ｉの塩／共結晶は、約２０ｍｇの化合物Ｉの形態Ｉを含むＤＭＳＯ（約５Ｍ）と、約１当量の選択されたコフォーマー（１ＭストックＴＨＦ）を含む様々な溶媒、例えば

、ＮＭＰ、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、３－Ｍｅ－１－ＢｕＯＨ、ｎ－ＢｕＯＡｃ、トルエン、水、ＩＰＡ、CH_3CN、ＭＥＫ、ＥｔＯＨ及びＴＨＦを混合することにより得た。固体物質が得られたサンプルを４０℃にて真空中で乾燥し、ＸＲＰＤで分析した。例示的な化合物Ｉの塩／共結晶及びそれらのそれぞれの固体形態を以下の表４にまとめる。

表４：化合物Ｉの塩／共結晶のＸＲＰＤの結果

【表４－１】

	化合物Ｉのエシル酸塩	化合物Ｉのエジシル酸塩	化合物ＩのＨＣｌ	化合物Ｉのメシル酸塩	化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩	化合物Ｉの硫酸塩	化合物Ｉのトシル酸塩
ＮＭＰ	０	０	０	０	０	０	０
ＤＭＳＯ	０	０	０	０	０	０	０

【表４－２】

ＤＭＦ	０	０	Ｉ	ＩＩ	Ｉ*	ＩＩ	０
３－Ｍｅ－１－ＢｕＯＨ	Ｉ＋Ｅ	Ｉ	ＰＤ（Ｉ）	ＩＩ	ＩＩＩ＋Ｅ	ＩＩ／Ｉ	ＩＶ
ｎ－ＢｕＯＡｃ	Ｉ	ＩＩ	Ｉ	ＩＩ	Ｉ	ＩＩＩ（ＰＯ）	Ｉ
トルエン	Ｉ	ＩＩ	Ｉ	ＩＩ	ＩＩＩ	Ｉ	ＩＩＩ
水	ＰＤ（Ｉ）	ＩＩＩ	Ｉ	ＩＩ	ＩＶ	ＩＩ*	Ｖ
ＩＰＡ	ＰＤ（Ｉ）	Ｉ	Ｉ	Ｉ	ＩＩＩ	Ｉ	ＩＩ
CH_3CN	Ｉ	ＩＶ	ＩＩ	ＩＩ	ＩＩ*	Ｉ	ＩＩ
ＭＥＫ	Ｉ	ＩＩ	ＰＤ（Ｉ）	ＩＩ	ＩＩ	Ｉ	Ｉ
ＥｔＯＨ	Ｉ	ＩＩ	Ｉ	ＰＤ（ＩＩ）	Ｉ	ＩＩＩ	ＶＩＩ
ＴＨＦ	Ｉ	ＩＩ	Ｉ	ＩＩ	ＩＩ	Ｉ	ＩＩＩ

０：固体なし

Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、…：観察された特定の化合物Ｉの塩／共結晶の形態

ＰＤ：回折不良

ＰＯ：選択配向

＊良好な回折プロファイル

Ｅ：余分なピーク

【０３６１】

４．化合物Ｉの塩／共結晶のスケールアップ形成

様々な化合物Ｉの結晶塩／共結晶の最初のスケールアップ形成（「最初のスケールアップ」）を行った。最初のスケールアップのために選択された溶媒は、上記の表４に記載されている塩のスクリーニング実験で良好な回折パターンを得たものであった。最初のスケールアップの結果を以下の表５にまとめる。

表５：化合物Ｉの塩／共結晶の最初のスケールアップ形成

【表５－１】

	溶媒	ＸＲＰＤ	ＨＳＭ	ＴＧＡ	ＧＶＳ
化合物Ｉのエシル酸塩	トルエン	形態Ｉ	２５０℃付近で溶融	約２５０℃まで約７％の緩やかな重量減少とともに約３１６℃で主要な重量減少開始	０～約６０％ＲＨで吸湿性はなく、約６０％～約９０％で約５ｍｇの重量の取り込み
	ＩＰＡ	形態Ｉ			

【表５－２】

	溶媒	ＸＲＰＤ	ＨＳＭ	ＴＧＡ	ＧＶＳ
化合物Ｉのエジシル酸塩	水	形態３	約１１０℃で急上昇し、約２６０℃を超えて溶融が認められた	ＲＴ～約１５０℃で溶媒損失（約２．９％）の可能性、続いて約１．５％の重量減少の後、約３００℃を超えて分解	－－
	アセトニトリル	形態Ｉ	約２１０℃で溶融、約２６０℃超で分解	約２００℃まで継続的な重量減少（約３．６％）、２００の間にさらに３．２％の重量減少　２００℃及び２７０℃まで３．６５％の緩やかな重量減少	－－
化合物Ｉのメシル酸塩	水	形態ＩＩ	約２３５℃で溶融	約１５０℃～約３００℃で約１．７４％の重量減少（約２９６℃で開始）	約１２ｍｇの水を吸収
	エタノール	形態ＩＩＩ	約２１０℃でごく一部が再結晶、約２５０℃超で溶融	温度範囲（ＲＴ～約５００℃）で約０．１％の重量減少	－－
化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩	３－Ｍｅ－ブタノール	形態ＩＩと同様	約２１０℃超で溶融が認められた	約２００℃まで約２．４２％の緩やかな重量減少、約２０９℃で開始	－－

【表５－３】

	溶媒	ＸＲＰＤ	ＨＳＭ	ＴＧＡ	ＧＶＳ
	アセトニトリル	形態ＩＶと同様	溶融は認められず、直接分解に進む	約１５０℃未満で重量減少、約１８２℃で開始（約１０％の重量減少）	－－
化合物Ｉの硫酸塩	水	形態ＩＩと同様	結晶化が生じた後、約２４０℃で最終溶融	約２００℃まで約３．６５％の緩やかな重量減少、約２７５℃で分解	ＲＨにより次第に約０．５ｍｇの水が吸収された
	ＩＰＡ	形態Ｉと同様	約２５０℃超で溶融	約２７１℃まで約５．１５％の緩やかな重量減少、約２７１℃で分解が認められた　２００℃まで３．６５％の緩やかな重量減少	－－
化合物Ｉのトシル酸塩	水	ＸＲＰＤの結果は、化合物Ｉのトシル酸塩の表４に示すＸＲＰＤの結果と異なる	約２２０℃で溶融	約１００℃未満で約０．７３％の重量減少、約１４１℃で最初の約４．６％の重量減少開始、約３００℃で２回目の開始	－－
	トルエン	ＸＲＰＤの結果は、化合物Ｉのトシル酸塩の表４に示すＸＲＰＤの結果と異なる	約２１０℃及び約２６０℃で溶融を評価	約１００℃未満で約０．４％の重量減少、約１３２．６℃で最初の約６％の重量減少開始、約２９８℃で２回目の開始	－－

【表５－４】

	溶媒	ＸＲＰＤ	ＨＳＭ	ＴＧＡ	ＧＶＳ
化合物ＩのＨＣｌ（乾燥、１：１）	水	形態Ｉ	約２５０℃超で溶融	約１００℃未満で約３．３％の重量減少、約２６７℃で開始	－－
	アセトニトリル	形態Ｉ	－－		
化合物ＩのＨＣｌ（水溶液、１：２）	エタノール	形態Ｉ	－－	－－	約７０％ＲＨで約５．９％の重量増加

－－利用可能なデータなし

【０３６２】

表４及び表５に示したＸＲＰＤの結果を比較すると、最初の塩スクリーニング実験と、化合物Ｉのエジシル酸塩、ナフタレンジスルホン酸塩、及びトシル酸塩／共結晶の最初のスケールアップ形成との間の形態の変化が明らかになる。化合物Ｉのエシル酸塩、メシル酸塩、硫酸塩及び塩酸塩／共結晶は、かかる形態の変化を示さないと考えられたため、以下のサブセクション（ａ）～（ｄ）及び表６に記載の通り、その後のスケールアップ実験（「第２のスケールアップ」）に選択された。

【０３６３】

ａ．化合物Ｉのエシル酸塩

約２００ｍｇの化合物Ｉ（遊離塩基）を含むＤＭＳＯ（約０．５Ｍ、約０．９ｍＬ）を、トルエンまたはＩＰＡ（約１５体積）を含む加熱（約７０℃）チューブに充填した。約１当量のエタンスルホン酸を、１ＭのＴＨＦ溶液として、この化合物Ｉ（遊離塩基）溶液に加えた。得られた溶液／懸濁液を約４時間等温に保ち、終夜冷却した後、濾過、乾燥、及び分析した。

【０３６４】

第２のスケールアップ工程でトルエン及びＩＰＡから調製した化合物Ｉのエシル酸塩のＸ線粉末ディフラクトグラムをそれぞれ、図３０Ａ及び図３０Ｂに示す。最初のスケールアップ工程でＩＰＡ及びトルエンから調製した化合物Ｉのエシル酸塩形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムをそれぞれ、図３０Ｃ及び図３０Ｄに示す。

【０３６５】

図３０Ａと図３０Ｄの比較により、化合物Ｉのエシル酸塩のトルエンによる最初の及び第２のスケールアップ形成で、異なる結晶形態が生じたことが示される。トルエンによる化合物Ｉのエシル酸塩の第２のスケールアップ形成は、結晶物質（化合物Ｉのエシル酸塩物質Ａ）を生じ、これは結晶形態の混合物である可能性が高い。

【０３６６】

図３０Ｂと図３０Ｃの比較により、化合物ＩのエシルＩＰＡによる最初の及び第２のスケールアップ形成でもまた、異なる結晶形態が生じたことが示される。ＩＰＡによる化合物Ｉのエシル酸塩の第２のスケールアップ形成は、結晶物質（化合物Ｉのエシル酸塩物質Ｂ）を生じ、これは結晶形態の混合物である可能性が高い。

【０３６７】

図３１は、化合物Ｉのエシル酸塩物質Ａ及び物質Ｂの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）曲線及び熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムのオーバーレイを示す。両サンプルのＤＳＣ／Ｔ

ＧＡデータは、約２５０℃で大きな吸熱に続いて分解を生じ、両サンプルが少なくとも１つの同じ形態を含む可能性が高いことを示している。化合物Ｉの物質Ａは、ＤＳＣで、例えば、ＤＳＣでは約１５５℃で少なくとも１つの他の結晶形態の存在を示し、これは、ＴＧＡによる約１００℃超からの質量損失に対応している。この質量損失は、約１モルの水に相当する可能性があり、水和したサンプルを示唆している。化合物Ｉの物質Ｂに関する約１．５７％の質量損失は、半水和物に相当し得る。これらの物質（化合物Ｉの物質Ａ及び物質Ｂ）は両方とも吸湿性である。

【０３６８】

ｂ．化合物Ｉの硫酸塩

約２００ｍｇの化合物Ｉ（遊離塩基）を含むＤＭＳＯ（約０．５Ｍ、約０．９ｍＬ）を、水またはＩＰＡ（約１５体積）を含む加熱（約７０℃）チューブに充填した。約１当量の硫酸を、１ＭのＴＨＦ溶液として、この化合物Ｉ（遊離塩基）溶液に加えた。得られた溶液／懸濁液を約４時間等温に保ち、終夜冷却した後、濾過、乾燥、及び分析した。

【０３６９】

第２のスケールアップ工程で水及びＩＰＡから調製した化合物Ｉの硫酸塩のＸ線粉末ディフラクトグラムをそれぞれ、図３２Ａ及び図３２Ｂに示す。水から調製した化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩ及び最初のスケールアップ工程でＩＰＡから調製した化合物Ｉの硫酸塩形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムをそれぞれ、図３２Ｃ及び３２Ｄに示す。

【０３７０】

図３２Ａと図３２Ｃの比較により、化合物Ｉの硫酸塩の水による最初の及び第２のスケールアップ形成で、実質的に同じ結晶形態（化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩ）が生じたことが示される。

【０３７１】

図３２Ｂと図３２Ｄの比較により、化合物Ｉの硫酸塩のＩＰＡによる最初の及び第２のスケールアップ形成で、実質的に同様の結晶形態が生じたことが示される。例えば、ＩＰＡによる化合物Ｉの硫酸塩の第２のスケールアップ形成で、少なくとも１つのさらなる形態が存在する可能性とともに、化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉと実質的に同様の結晶形態が生じた。

【０３７２】

図３３は、第２のスケールアップ工程で水から調製した化合物Ｉの硫酸塩の結晶形態のＤＳＣ曲線及びＴＧＡサーモグラムのオーバーレイを示す。図３４は、第２のスケールアップ工程でＩＰＡから調製した化合物Ｉの硫酸塩の結晶形態のＤＳＣ曲線及びＴＧＡサーモグラムのオーバーレイを示す。熱分析により、水から調製した化合物Ｉの硫酸塩サンプルは、ＴＧＡ（表面水は恐らくN_2流下、約１００℃未満）で乾燥し、その後約１００℃超で水が損失し、これが、半水和物一硫酸塩または一水和物半硫酸塩に相当し得る。重量蒸気収着（ＧＶＳ）等温線（図示せず）もまた、このサンプルの表面水の容易な取り出しを示している。ＩＰＡから調製した化合物Ｉの硫酸塩サンプルでも同様の結果が得られ、約１００℃の後に約１モル質量の水が損失し、約２６９℃で融解分解する前にＤＳＣに有意な吸熱は存在しない。

【０３７３】

ｃ．化合物ＩのＨＣｌ

約２００ｍｇの化合物Ｉ（遊離塩基）を含むＤＭＳＯ（約０．５Ｍ、約０．９ｍＬ）を、エタノールまたはアセトニトリル（約１５体積）を含む加熱（約７０℃）チューブに充填した。約２当量の塩酸（水溶液）を、１ＭのＴＨＦ溶液として、エタノールを含む化合物Ｉ（遊離塩基）溶液に加えた。約１当量の塩酸（乾燥）を、１ＭのＴＨＦ溶液として、アセトニトリルを含む化合物Ｉ（遊離塩基）溶液に加えた。得られた溶液／懸濁液を約４時間等温に保ち、終夜冷却した後、濾過、乾燥、及び分析した。

【０３７４】

第２のスケールアップ工程でＨＣｌ水溶液（約２当量）及びエタノールから調製した化合物ＩのＨＣｌのＸ線粉末ディフラクトグラムを図３５Ａに示す。第２のスケールアップ

工程で乾燥ＨＣｌ（約１当量）及びアセトニトリルから調製した化合物ＩのＨＣｌのＸ線粉末ディフラクトグラムを図３５Ｂに示す。最初のスケールアップ工程で乾燥ＨＣｌ（約１当量）及び水から、ならびに乾燥ＨＣｌ（約１当量）及びアセトニトリルから形成した化合物ＩのＨＣｌ形態ＩのＸ線粉末ディフラクトグラムをそれぞれ、図３５Ｃ及び３５Ｄに示す。

【０３７５】

図３５Ａ、図３５Ｃ、及び図３５Ｄの比較により、約２当量のＨＣｌ（水溶液）及びエタノールを用いた化合物ＩのＨＣｌの第２のスケールアップ形成で、約２当量のＨＣｌ（水溶液）及びエタノールまたは約１当量のＨＣｌ（乾燥）及びアセトニトリルを用いた化合物ＩのＨＣｌの最初のスケールアップ形成と実質的に同じ結晶形態（化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ）が生じたことが示される。

【０３７６】

しかしながら、図３５Ｂに示すように、約１当量のＨＣｌ（乾燥）及びアセトニトリルを用いた化合物ＩのＨＣｌの第２のスケールアップ形成で、これら実施例に記載の以前のスラリーまたは溶液系の実験では観察されなかった新たな形態（本明細書では形態ＩＩと呼ぶ）が生じた。

【０３７７】

図３６は、第２のスケールアップ工程でＨＣｌ（水溶液）及びエタノールを用いて調製した化合物ＩのＨＣｌ形態ＩのＤＳＣ曲線及びＴＧＡサーモグラムのオーバーレイを示す。当該サンプルエタノールのＴＧＡサーモグラムは、約３％の質量損失を示す。従って、当該サンプルは水和物であり得る。当該サンプルのＤＳＣ曲線は、約２８８℃で開始し、約２９２℃がピークの吸熱を含む。

【０３７８】

図３７は、第２のスケールアップ工程で約１当量のＨＣｌ（乾燥）及びアセトニトリルを用いて形成した化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩのＤＳＣ曲線及びＴＧＡサーモグラムのオーバーレイを示す。当該サンプルのＴＧＡサーモグラムは、約５０℃未満でわずかな質量損失を示し、約１５０℃で約４．３％のより大きな重量減少を示す。当該サンプルのＤＳＣ曲線は、約２２５℃で開始し、約２４６℃がピークの吸熱、及び約２７７℃で開始し、２８４℃がピークのさらなる吸熱を含む。

【０３７９】

化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの他の調製法は、以下を含む：窒素下で加熱還流したエタノール（８２５ｍＬ）に、化合物Ｉの遊離塩基（５５ｇ）のＤＭＳＯ（２４８ｍＬ）研磨濾過溶液を、温度を７４℃超に維持しながら、定常流として加えた。得られた溶液を還流で５分間撹拌した。次に、１ＭのＨＣｌ水溶液（３７０．４ｍＬ）を、温度を７０℃超に維持しながら定常流としてその溶液に加えた。得られた緑色の懸濁液を７５℃で３０分間撹拌した後、室温まで終夜冷却した。その固体を濾過し、エタノール（３ｘ２２０ｍＬ）、水（２ｘ２２０ｍＬ）で洗浄し、吸引して７２時間乾燥した。この時点でのＫＦ分析で、２３．７％の水が示された。この固体をそれ故３０℃の真空オーブンで２４時間乾燥した。ＫＦ分析で２．４％の水が示された。再水和（２０℃で実施）により、水分含量が５．３７％に増加した。２０℃でさらに３０分間乾燥し、平均ＫＦ４．３％を得た。生成された化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの収量は５５．７ｇ、９４％であった。^{1}Ｈ　ＮＭＲ及びＨＰＬＣ分析により、その固有性及び純度（９８．７８％）を確認した。

【０３８０】

ｄ．化合物Ｉのメシル酸塩

約２００ｍｇの化合物Ｉ（遊離塩基）を含むＤＭＳＯ（約０．５Ｍ、約０．９ｍＬ）を、エタノールまたはＥｔＯＡｃ（約１５体積）を含む加熱（約７０℃）チューブに充填した。約１当量のメタンスルホン酸を、１ＭのＴＨＦ溶液として、この化合物Ｉ（遊離塩基）溶液に加えた。得られた溶液／懸濁液を約４時間等温に保ち、終夜冷却した後、濾過、乾燥、及び分析した。

【０３８１】
第２のスケールアップ工程でエタノール及びＥｔＯＡｃから調製した化合物Ｉのメシル酸塩のＸ線粉末ディフラクトグラムをそれぞれ、図３８Ａ及び図３８Ｂに示す。最初のスケールアップ工程で水から調製した化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩ、及びエタノールから調製した化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩのＸ線粉末ディフラクトグラムをそれぞれ、図３８Ｃ及び３８Ｄに示す。
【０３８２】
図３８Ａと図３８Ｄの比較により、化合物Ｉのメシル酸塩のエタノールによる最初の及び第２のスケールアップ形成で、異なる結晶形態が生じたことが示される。特に、エタノールによる化合物Ｉのメシル酸塩の第２のスケールアップ形成は、新たな結晶物質（化合物Ｉのメシル酸塩物質Ａ）を生じ、これは結晶形態の混合物である可能性が高い。
【０３８３】
図３８Ｂと図３８Ｄの比較により、化合物Ｉのメシル酸塩のＥｔＯＡｃによる第２のスケールアップ形成及び化合物Ｉのメシル酸塩のエタノールによる最初のスケールアップ形成で、実質的に同じ形態（形態ＩＩＩ）が少量のわずかな相違で生じたことが示される。
【０３８４】
図３９は、第２のスケールアップ工程でエタノールから調製した化合物Ｉのメシル酸塩物質ＡのＤＳＣ曲線及びＴＧＡサーモグラムのオーバーレイを示す。化合物Ｉの物質ＡのＴＧＡサーモグラムは、当該物質が形態の混合物を含み、かなりの数の小さな質量損失があることを示す。化合物Ｉの物質ＡのＤＳＣ曲線は、約２６１℃で開始し、その後分解する吸熱を含む。
【０３８５】
図４０は、第２のスケールアップ工程でＥｔＯＡｃから調製した化合物ＩのメシルＩＩＩのＤＳＣ曲線及びＴＧＡサーモグラムのオーバーレイを示す。当該サンプルの熱分析は、約３．１の質量損失に相当する約１５６℃で開始するブロードな吸熱（一水和物を示す）、その後約２．３％の損失、すなわち、分解、及び約２６６℃で開始する吸熱を示す。
表６：化合物Ｉの塩／共結晶の第２のスケールアップ形成
【表６－１】

	溶媒	ＸＲＰＤ	ＤＳＣ	ＴＧＡ	溶解度（ｍｇ／ｍＬ）
化合物Ｉのエシル酸塩	トルエン	形態の混合物を含む結晶物質（物質Ａ）、物質Ｂと同じ形態を含む	吸熱が約１５０℃、１９０℃、及び２５０℃で開始	ＲＴ～約１６０℃で約３．５％の重量減少の後、約２５０℃で分解開始	１．９８
	ＩＰＡ	形態の混合物を含む低結晶性物質（物質Ｂ）、物質Ａと同じ形態を含む	約１６０℃でガラス転移の可能性、約１９７℃でピークを有するわずかな吸熱、約２５１℃で主要な吸熱が開始	約２００℃～約２５０℃で約１．６％の重量減少の後、約２７５℃で分解開始	２．８４

【表６－２】

	溶媒	ＸＲＰＤ	ＤＳＣ	ＴＧＡ	溶解度（ｍｇ／ｍＬ）
化合物Ｉのメシル酸塩	ＥｔＯＡｃ	形態ＩＩＩと同様（わずかな相違）	ブロードな吸熱が約１６０℃で開始、約２００℃未満で約３．１％の重量減少、主要な吸熱が２６５℃で開始	ＲＴ～約１００℃で約０．４％の緩やかな重量減少、続いて約１３０℃～約１８０℃で約３．１％の重量減少、約２００℃～約２７０℃で約２．３％の最終的な重量減少、約２７５℃超で分解開始	２．３２
	エタノール	形態の混合物を含む結晶物質（物質Ａ）	ブロードな吸熱が約１４８℃及び２０４℃で開始、２つの特定の実体からなる主要な吸熱が約２６１℃で開始（主要な吸熱の左側に肩が存在する）	ＲＴ～約１６０℃で約１．７％の重量減少、続いて約１６０℃～約２３０℃で約０．９３％の重量減少、約２３０℃～約２６０℃で最終的な重量減少、約２７５℃で分解開始	２．０１
化合物Ｉの硫酸塩	水	形態ＩＩと同様	真の脱溶媒和により約１４０℃でブロードな吸熱が開始、約２７３℃で主要な吸熱が開始	ＲＴ～約８０℃で約１．７％の重量減少、約１００℃～約１３０℃で約１．６％の重量減少、約２６０℃で分解が開始	０．００７

【表６－３】

	溶媒	ＸＲＰＤ	ＤＳＣ	ＴＧＡ	溶解度（ｍｇ／ｍＬ）
	ＩＰＡ	形態Ｉと同様	約９０℃～約１８１℃で吸熱が開始、約２６３℃で主要な吸熱が開始	ＲＴ～約８０℃で約０．８４％の重量減少、約１００℃～約１６０℃で約３．０７％の第２の重量減少、約２４０℃で分解が開始	０．０１
化合物ＩのＨＣｌ（乾燥ＨＣｌを使用して形成）	ＡＣＮ	新たな結晶形態（形態ＩＩ）	約２２５℃でブロードな吸熱が開始、約２７７℃で主要な吸熱	ＲＴ～約７０℃で約１％の重量減少、約１３０℃～約２１０℃で約４．４％の重量減少、約２５０℃で分解が開始	０．１２
化合物ＩのＨＣｌ（ＨＣｌ水溶液を使用して形成）	エタノール	形態Ｉ	約５０℃～約１２０℃でブロードな吸熱、約２８８℃で主要な吸熱が開始	ＲＴ～約８０℃で約３．１％の重量減少、約２５０℃で分解開始	０．３５

【０３８６】

５．化合物Ｉの塩／共結晶の溶解度

第２のスケールアップ工程から調製した化合物Ｉの塩／共結晶の溶解度を分析した。溶解度分析の後に回収した物質を、ＸＲＰＤによって評価し、任意の形態変化を観察した。結果を以下のサブセクション（ａ）～（ｄ）に示す。

【０３８７】

ａ．化合物ＩのＨＣｌ

それぞれ、溶解度分析の後及び前の当該サンプルに関する図４１Ａ及び図４１ＢのＸ線粉末ディフラクトグラムに示す通り、約２当量のＨＣｌ水溶液及びエタノールから調製し

た化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、溶解度分析の影響を受けなかった（すなわち、形態変化がなかった）。しかしながら、それぞれ、溶解度分析の後及び前の当該サンプルに関する図４１Ｃ及び図４１ＤのＸ線粉末ディフラクトグラムに示す通り、無水条件下で形成した化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩの溶解度分析により、相転移が生じ、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉへの形態変化が生じた。

【０３８８】

第２のスケールアップ及び溶解度実験では、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、形態の再現性／安定性及び実際の溶解度の観点から最良の結果を表した。

【０３８９】

ｂ．化合物Ｉのメシル酸塩

溶解度分析用の化合物Ｉのメシル酸塩投入物質は、異なる結晶形態（すなわち、エタノールから調製した化合物Ｉのメシル酸塩物質Ａ（図４２Ｂ）、及びＥｔＯＡｃから調製した化合物Ｉのメシル酸塩の形態（すなわち、形態ＩＩＩと実質的に同様の形態、図４２Ｄ）のものであった。化合物Ｉのメシル酸塩物質Ａ（図４２Ａ）及び化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩ（図４２Ｃ）から回収した物質（溶解度分析後）は、各々、同じ形態によって特徴づけられ、これは、どちらの投入物質の形態とも異なる。

【０３９０】

ｃ．化合物Ｉの硫酸塩

それぞれ、溶解度分析の後及び前の当該サンプルに関する図４３Ａ及び図４３ＢのＸ線粉末ディフラクトグラムに示す通り、水から調製した化合物Ｉの硫酸塩形態（すなわち、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩと同様の形態）は、溶解度分析の影響を受けなかった（すなわち、形態変化がなかった）。しかしながら、それぞれ、溶解度分析の前及び後の当該サンプルに関する図４３Ｃ及び図４３ＤのＸ線粉末ディフラクトグラムに示す通り、ＩＰＡから調製した化合物Ｉの硫酸塩の結晶形態（すなわち、化合物Ｉの硫酸塩形態Ｉと実質的に同様の形態）の溶解度分析により、化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩへの形態変化が生じた。

【０３９１】

ｄ．化合物Ｉのエシル酸塩

溶解度分析用の化合物Ｉのエシル酸塩投入物質は、異なる結晶形態（すなわち、トルエンから調製した化合物Ｉのエシル酸塩物質Ａ、及びＩＰＡから調製した化合物Ｉのエシル酸塩物質Ｂ）のものであった。化合物Ｉのメシル酸塩物質Ａ（図４４Ａ）及び化合物Ｉのエシル酸塩物質Ｂ（図４４Ｂ）から回収した物質（溶解度分析後）は、各々、同じ形態によって特徴づけられ、これは、どちらの投入物質の形態とも異なる。

【０３９２】

６．化合物Ｉの塩／共結晶の吸湿性

最初のスケールアップ工程により形成した化合物Ｉのエシル酸塩、メシル酸塩、ＨＣｌ、及び硫酸塩／共結晶の吸湿性を分析した。すべての吸湿性実験は、広範囲の湿度（相対湿度０～約９０％）をカバーし、約２５℃で行って挙動を評価した。結果を以下のサブセクション（ａ）～（ｄ）に示す。

【０３９３】

ａ．化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉ

最初のスケールアップ工程でＩＰＡから調製した化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉを吸湿性に関して評価した。ＧＶＳ分析の結果を図４５に示す。これらは、主に約６０％ＲＨ超で、湿度がサンプルに与える強い影響を示している。このサンプルは、０～約６０％ＲＨの収着サイクルでは水分を取り込まなかった。主に乾燥に起因して、０～約１０％ＲＨで最小限の重量減少が認められたものの、重量変化は実質的に存在しない。約６０％ＲＨ超で、重量の急激な増加（例えば、約３５％の重量変化）が、サンプルへの水の顕著な影響を示している。この傾向は、約９０～約６０％ＲＨの脱着サイクルで逆転し、サンプルはすべての水を損失し、収着サイクルにおいて約６０％ＲＨで測定された同じ値に戻る。大量の水の取り込みが認められたが、潮解は生じず、高い水和レベルと表面水の取り込みを示した。約１０％ＲＨまで乾燥した場合、サンプルは投入重量に対して約４．６％の質量を

損失する。これらの結果は、サンプル（化合物Ｉのエシル酸塩形態Ｉ）が水和することを示す。

【０３９４】

図４６Ａ及び４６Ｂは、それぞれ、ＧＶＳ分析の後及び前の化合物Ｉのエシル酸塩形態ＩサンプルのＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。湿潤への曝露は、サンプルの結晶形態に強い影響を及ぼす。ＧＶＳ分析後、サンプルは、結晶性の消失、及びＸ線粉末ディフラクトグラムにおけるいくつかのピークの消滅を示している（図４６Ａ）。かかる結果は、乾燥効果による構造変化（水の損失に起因する可能性）及び約６０～約９０％ＲＨの可逆的な水の取り込みの結果として生じた可能性のある変化を示している。

【０３９５】

ｂ．化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩ

最初のスケールアップ工程で水から調製した化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩを吸湿性に関して評価した。ＧＶＳ分析の結果を図４７に示す。これらは、湿度がサンプルに与える相対的影響を示している。特に、相対湿度が高くなるに従って、重量の取り込みが変化する。開始点からの重量の取り込みの合計は、約１．４％を超えない。脱着は、合計で約２％の質量が損失するのみであることを示している。このサンプルが完全に水和された場合（一水和物）、乾燥時の重量減少の合計は約３．２％に相当するはずである。

【０３９６】

図４８Ａ及び４８Ｂは、それぞれ、ＧＶＳ分析の前及び後の化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩサンプルの Ｘ線粉末ディフラクトグラムを示す。湿潤への曝露では、このサンプルに対する形態変化を生じない。

【０３９７】

ｃ．化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ

最初のスケールアップ工程で水から調製した化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉを吸湿性に関して評価した。ＧＶＳ分析の結果を図４９に示す。これらは、湿度がサンプルに与える相対的影響を示している。特に、サンプルの重量は、約７０％ＲＨまで大幅に変化せず、その後、重量の取り込みの合計約５．９％が認められる。このサンプルの脱着サイクルは、その重量が、約５０％ＲＨで、ＧＶＳ分析の開始時と同じ重量値に戻ることを示している。さらに、このサンプルを約１００％乾燥雰囲気に維持した場合、約０．５％の質量が損失する。

【０３９８】

図５０Ａ及び５０Ｂは、それぞれ、ＧＶＳ分析の後及び前の化合物ＩのＨＣｌ形態ＩサンプルのＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。湿潤への曝露では、このサンプルに対する形態変化を生じない。

【０３９９】

ｄ．化合物Ｉの硫酸塩形態ＩＩ

最初のスケールアップ工程で水から調製した化合物Ｉの硫酸塩形態（すなわち、形態ＩＩと実質的に同様の形態）を吸湿性に関して評価した。ＧＶＳ分析の結果を図５１に示す。これらは、湿度がサンプルに与える相対的影響を示している。このＧＶＳ等温線は、約８０％ＲＨまで約４．２％の緩やかな重量増加の後、約９０％ＲＨへの曝露時に急激な重量の増加を示している。この重量増加は、脱着等温線で同様に損失する。０％ＲＨまで乾燥した場合の重量減少の合計は約５．９％である。

【０４００】

図５２Ａ及び５１Ｂは、それぞれ、ＧＶＳ分析の後及び前の結晶化合物Ｉの硫酸塩サンプルのＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。湿潤への曝露で、ピーク分布に影響を与えることなく、サンプルの結晶化度がわずかに増加した。

【０４０１】

７．化合物Ｉの塩／共結晶のスラリー形成

様々な溶媒中で一連のスラリー成熟を行い、化合物Ｉのエシル酸塩、メシル酸塩、ＨＣｌ、及び硫酸塩／共結晶の形態再現性／安定性をさらに分析した。選択した溶媒は、アセ

トニトリル、ＥｔＯＡｃ、エタノール、及びＩＰＡであった。投入物質は、第２のスケールアップ工程で形成した化合物Ｉの塩／共結晶であった。各サンプル約２０ｍｇを還流チューブに充填し、約２５～約５０℃の温度サイクルで約４日間加熱した。得られた物質を濾過により単離し、約４０℃で真空中乾燥した。得られたＨＣｌ及びメシル酸塩／共結晶のスラリー成熟の結果を以下のサブセクション（ａ）～（ｄ）に示す。得られた化合物のエシル酸塩及び硫酸塩／共結晶のデータは、顕著な形態変化のために省略した。

【０４０２】

ａ．化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ

これらのスラリー成熟に使用した出発物質は、第２のスケールアップ工程で約２当量のＨＣｌ水溶液及びエタノールから調製した化合物ＩのＨＣｌ（モノ－ＨＣｌ）形態Ｉであった。図５３Ａは、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ出発物質のＸ線粉末ディフラクトグラムを示しており、図５３Ｂ～５３Ｅは、アセトニトリル（５３Ｂ）、ＥｔＯＡｃ（５３Ｃ）、エタノール（５３Ｄ）、及びＩＰＡ（５３Ｅ）を含むスラリーから単離した結晶物質のＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。図５３Ａ～５３Ｅから明らかなように、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、スラリー化で形態変化を経験せず、ＥｔＯＡｃを除くすべての場合で結晶性にわずかな改善を経験した。

【０４０３】

ｂ．化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩ

これらのスラリー成熟に使用した出発物質は、第２のスケールアップ工程で約１当量の乾燥ＨＣｌ及びアセトニトリルから調製した化合物ＩのＨＣｌ（モノ－ＨＣｌ）形態ＩＩであった。図５４Ａは、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩＩ出発物質のＸ線粉末ディフラクトグラムを示しており、図５４Ｂ～５４Ｅは、アセトニトリル（５４Ｂ）、ＥｔＯＡｃ（５４Ｃ）、エタノール（５４Ｄ）、及びＩＰＡ（５４Ｅ）を含むスラリーから単離した結晶物質のＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。これら物質のＸＲＰＤプロファイルは著しく異なる。アセトニトリル及びＥｔＯＡｃから単離したサンプルは、化合物Ｉの形態Ｉ、化合物Ｉの形態ＩＩ、及び場合により他の形態の混合物からなる物質を示す。ＩＭＡから単離したサンプルは、化合物Ｉの形態Ｉへの変換を示す。ＩＰＡから単離したサンプルもまた、化合物Ｉの形態Ｉへの変換を示すが、いくつかの混合特徴を保持している。

【０４０４】

ｃ．化合物Ｉのメシル酸塩物質Ａ

これらのスラリー成熟に使用した出発物質は、第２のスケールアップ工程でエタノールから調製した化合物Ｉのメシル酸塩（モノメシル酸塩）物質Ａであった。図５５Ａは、化合物Ｉのメシル酸塩物質Ａ出発物質のＸ線粉末ディフラクトグラムを示しており、図５５Ｂ～５５Ｅは、アセトニトリル（５５Ｂ）、ＥｔＯＡｃ（５５Ｃ）、エタノール（５５Ｄ）、及びＩＰＡ（５５Ｅ）を含むスラリーから単離した結晶物質のＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。各溶媒から単離したサンプルは、投入物質とは異なるが、形態の混合物に由来するそれらの結晶構造の点で互いにほぼ同じである。

【０４０５】

ｄ．化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩ

これらのスラリー成熟に使用した出発物質は、第２のスケールアップ工程でＥｔＯＡｃから調製した化合物Ｉのメシル酸塩（モノメシル酸塩）形態ＩＩＩであった。図５６Ａは、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩ出発物質のＸ線粉末ディフラクトグラムを示しており、図５６Ｂ～５６Ｅは、アセトニトリル（５６Ｂ）、ＥｔＯＡｃ（５６Ｃ）、エタノール（５６Ｄ）、及びＩＰＡ（５６Ｅ）を含むスラリーから単離した結晶物質のＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。スラリー後に単離した各サンプルは、化合物Ｉのメシル酸塩形態ＩＩＩ及び他の形態を含む形態の混合物示す可能性が高い複雑なパターンを示す。

【０４０６】

８．化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ塩／共結晶の多形スクリーニング

化合物Ｉの遊離塩基の０．５ＭのＤＭＳＯ溶液約７ｍＬを、約４０ｍＬの撹拌熱エタノール（約７０℃）にゆっくりと加えた。約１０．５ｍＬの１ＭのＨＣｌ水溶液を同じ温度

（約７０℃）でその撹拌溶液にゆっくりと加えた。その溶液を室温まで終夜放冷した。この物質を濾過し、炉内で約７２時間乾燥した。

【０４０７】

多形スクリーニングのため、得られた化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ塩／共結晶約２０ｍｇ及び選択した溶媒約１ｍＬをチューブに加え、約５０℃まで約３時間加熱して溶解を改善した。析出沈殿を回避し、任意のシードを除去するために、サンプルをＰＴＦＥフリットで熱濾過した。蒸発しない極めて高沸点の溶媒をジェネバックに入れて蒸発を促進し、物質を析出させた。ＸＲＰＤが分析の主要な手段であったが、新たな形態が明らかになった場合にはＤＳＣ／ＴＧＡを続けた。比較に使用したディフラクトグラムは、化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ及び化合物Ｉのビス－ＨＣｌ形態Ｉのものであった。結果を以下の表７に示す。

表７：モノ－ＨＣｌ塩／共結晶の多形試験の結果のまとめ

【表７】

溶媒	ＸＲＰＤ
テトラリン	ガム
ＮＭＰ	ガム
エチレングリコール	回折不良
ＤＭＳＯ	化合物Ｉのジ－ＨＣｌ形態Ｉ
アニソール	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
ＤＭＦ	化合物Ｉのジ－ＨＣｌ形態Ｉ
クメン	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
３－Ｍｅ－１－ＢｕＯＨ	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
ｎ－ＢｕＯＡｃ	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
トルエン	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
ジオキサン	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
水	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
ヘプタン	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
ｎ－ＰｒＯＨ	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
ＩＰＡ	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
CH_3CN	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
ＭＥＫ	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
ＥｔＯＨ	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
ＥｔＯＡｃ	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
ＴＨＦ	回折不良
ＭｅＯＨ	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
アセトン	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
ＴＢＭＥ	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ
ＤＣＭ	化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉ

【０４０８】

実施例で論じた様々な試験で一貫して見出されるように、化合物Ｉのモノ－ＨＣｌ形態Ｉは、本明細書に記載の化合物Ｉの他の塩／共結晶と比較して、優れた熱力学的安定性を示す。

【０４０９】

９．化合物ＩのＨＣｌ非晶質

化合物ＩのＨＣｌ非晶質は、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉを含むＴＨＦ／水溶液を高真空で約４～５日間凍結乾燥することで得た。この物質を次に、室温～約４５℃の熱／冷サイクルを使用して１２種の溶媒でのスラリー成熟に供した（約４日間）。得られた固体を濾過し、ＸＲＰＤによる分析前に、約４０℃で真空中、終夜乾燥した。図５７Ａ～５７Ｇは、化合物ＩのＨＣｌ非晶質出発物質（５７Ａ）、ならびにその結果クメン（５７Ｂ）、ｎ－ＢｕＯＡｃ（５７Ｃ）、ジオキサン（５７Ｄ）、水（５７Ｅ）、ＩＰＡ（５７Ｆ）、及びアセトニトリル（５７Ｇ）のスラリーから生じた化合物ＩのＨＣｌ非晶質サンプルのＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。同様に、図５８Ａ～５８Ｆは、化合物ＩのＨＣｌ非晶質出発物質（５８Ａ）、ならびにその結果ＭＥＫ（５８Ｂ）、ＥｔＯＨ（５８Ｃ）、ＥｔＯＡｃ（５８Ｄ）、ＴＢＭＥ（５８Ｅ）、及びＤＣＭ（５８Ｆ）のスラリーから生じた化合物ＩのＨＣｌ非晶質サンプルのＸ線粉末ディフラクトグラムを示す。これらのディフラクトグラムで明らかなように、化合物ＩのＨＣｌ非晶質は、ある量の化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉを含む。

【０４１０】

図５９は、化合物ＩのＨＣｌ非晶質のＧＶＳ等温線を示す。このＧＶＳ等温線に示されるように、約４０％ＲＨ超で、最も顕著には約８０％ＲＨ超で質量の大幅な増加が認められ、これは乾燥への曝露で除去することができる。

【０４１１】

化合物ＩのＨＣｌ非晶質の水分取り込み試験も行ったところ、周囲条件に曝露するだけで結晶性の緩やかな増加が認められることが実証された。

【０４１２】

１０．化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ

表４に示すように、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、化合物Ｉの形態Ｉと約１当量の塩酸をＤＭＦ、３－Ｍｅ－１－ＢｕＯＨ、ｎ－ＢｕＯＡｃ、トルエン、水、ＩＰＡ、ＭＥＫ、ＥｔＯＨ、ＤＭＳＯまたはＴＨＦを含めた様々な溶媒に混合して得られる。約２、約３、または約４当量の塩酸を利用する工程もまた、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉを生成することが見出された。

【０４１３】

化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、ＸＲＰＤ分析（図３）によって特定される結晶である。化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、以下のピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけることができる：８．７、１５．９、及び２０．０°２θ±０．２°２θ。

【０４１４】

化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの単結晶分析により、次の単位格子サイズが得られる：

【化７】

結晶系：	三斜晶
空間群：	Ｐ－１
単位格子サイズ：	ａ＝５．２４４１（３）Å、α＝８９．４２８（６）°
	ｂ＝１１．３２８３（９）Å、β＝８５．４９３（５）°
	ｃ＝２０．１７９８（１３）Å、γ＝８４．００８（６）°

【０４１５】

化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、約２８８℃で開始し、約２９３℃でピーク最大値を有する吸熱を含む示差走査熱量測定（ＤＳＣ）曲線によって特徴づけることができる（図３６）。

【０４１６】

化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、約１００℃未満で約３．５％の重量減少、及び約２７０℃で約４．５％の重量減少を示す熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムによって特徴づけられ

る（図３６）。

【０４１７】

化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、約４０％～約９０％ＲＨでヒステリシスなく最小限の水分の取り込みを示す動的蒸気収着（ＤＶＳ）分析によって特徴づけられる。ＤＶＳ分析では、約１０％ＲＨ未満で最大約３．５％の重量が追加で示されるが、完全な水分の再取り込みが約２０％ＲＨで認められる。従って、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの脱水及び再水和は、可逆的であり、その結晶構造を乱さないことが見出された。化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの例示的なＤＶＳ曲線を図６０に示す。このＤＶＳ分析を考慮すると、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、一水和物として特徴づけられる可能性がある。

【０４１８】

化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、様々な溶媒及び溶媒系で溶解性を示す。有機溶媒、疑似体液、及び一般的な医薬品共溶媒における化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの近似動力学的溶解度のまとめをそれぞれ、表８～１０に示す。

表８：有機溶媒中の化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの近似動力学的溶解度

【表８】

溶媒	近似動力学的溶解度（ｍｇ／ｍＬ）
ＤＭＳＯ	１０－３３．３
ＤＭＦ、ＰＥＧ３００	１－１０
メタノール、エタノール、ＰＧ、ベニバナ種子油、Ｔｗｅｅｎ８０	０．１－１
アセトン、ＭｅＣＮ、ＩＰＡ、ＥｔＯＡｃ、ＴＨＦ、ジオキサン、ＤＣＭ	＜０．１

表９：約３７℃での疑似体液における化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの近似動力学的溶解度

【表９】

疑似体液	近似動力学的溶解度（μｇ／ｍＬ）	
	平衡化２時間	平衡化１日
ＳＧＦ（ｐＨ１．２）	６７	７８
ＦｅＳＳＩＦ（ｐＨ５．０）	３５	３９
ＦａＳＳＩＦ（ｐＨ６．１）	３	３

表１０：医薬品共溶媒における化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの近似動力学的溶解度（ｐＨ調整なし）

【表１０－１】

共溶媒（水溶液中）	近似動力学的溶解度（ｍｇ／ｍＬ）		
	２時間	２４時間	７日間
１０％Ｌａｂｒａｓｏｌ***	１．１５	０．８２	０．７０
２０％Ｌａｂｒａｓｏｌ***	１．８４	１．８５	１．７１

【表１０－２】

共溶媒（水溶液中）	近似動力学的溶解度（ｍｇ／ｍＬ）		
	２時間	２４時間	７日間
３５％Ｌａｂｒａｓｏｌ***	１．９０	２．０１	１．８０
５０％Ｌａｂｒａｓｏｌ***	２．０５	２．６５	２．２０
２０％ＰＥＧ	０．２７	０．３７	－－
３０％ＰＥＧ	０．４２	０．４５	０．４１
５０％ＰＥＧ	２．１７	０．８７	０．６９
３％ＨＰ－β－ＣＤ	０．９９	１．１２	１．０２
５％ＨＰ－β－ＣＤ	１．４５	１．３９	１．５９
１０％ＨＰ－β－ＣＤ	１．８８	２．０３	１．９３
２０％ＨＰ－β－ＣＤ	２．６３	２．８１	２．６５
３０％ＨＰ－β－ＣＤ	２．９８	２．９４	－－
４０％ＨＰ－β－ＣＤ	３．８６	３．８４	４．１２
２％Ｃａｐｔｉｓｏｌ*	２．０４	２．５１	２．５４
５％Ｃａｐｔｉｓｏｌ*	３．０１	３．６１	３．７５
１０％Ｃａｐｔｉｓｏｌ*	３．０４	３．４１	３．６７
４０％Ｃａｐｔｉｓｏｌ*	４．２５	４．４０	４．３３
５％ポロキサマーＦ６８	０．２３	０．１８	－－
１０％ポロキサマーＦ６８	０．２６	０．２１	－－
５％Ｐｈａｒｍａｓｏｌｖｅ**	０．４３	０．６９	－－
１０％Ｐｈａｒｍａｓｏｌｖｅ**	０．７０	０．５７	－－
３％ＴＰＧＳ****	１．０６	０．６４	０．５４
５％ＴＰＧＳ****	１．６１	１．５３	１．３２
１０％ＴＰＧＳ****	１．８０	１．９３	１．７２
２０％ＴＰＧＳ****	２．４５	２．４２	２．６２

＊Ｃａｐｔｉｓｏｌ：スルホブチルエーテルβ－シクロデキストリン（ＳＢＥ－β－ＣＤ）
＊＊Ｐｈａｒｍａｓｏｌｖｅ：Ｎ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）
＊＊＊Ｌａｂｒａｓｏｌ：カプリロカプロイルポリオキシル－８グリセリド
＊＊＊＊ＴＰＧＳ：アルファ－トコフェリルスクシネートエステル化ポリエチレングリコール１０００

【０４１９】

様々な緩衝液または非緩衝液中での化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの熱力学的ｐＨ－溶解度プロファイルをさらに図６１に示す。図６１はさらに、化合物Ｉの遊離塩基の熱力学的ｐＨ－溶解度プロファイルを含む。化合物Ｉの遊離塩基は、ｐＨ約２．０未満で化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉに変化したため、ｐＨ約２．０未満の化合物Ｉの遊離塩基のプロファイルにデータが示されていないことに留意されたい。同様に、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、ｐＨ約３．０超で化合物Ｉの遊離塩基に変化したため、ｐＨ約３．０超の化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉのプロファイルにデータは示されていない。化合物Ｉの遊離塩基及び化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ系の熱力学的溶解度は、約３７℃の水浴でそれぞれの系を７日間振盪後に特定した。

【０４２０】

化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉはさらに、望ましい安定性を示す。例えば、粉末形態の化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、約４０℃／７５％ＲＨで、オープンディッシュ条件下、約６ヶ月後にＸＲＰＤ、ＴＧＡ及びＤＳＣで測定して形態変化を示さなかった。

【０４２１】

ｐＨ範囲約１．２～約１０．０にわたる緩衝液中での化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの安定性も評価した。これらの溶液を約６０℃で保存し、２日目のｐＨ及び残存％をアッセイした。データは、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉが、ｐＨ約４．５で最も安定であることを示した（図６２）。

【０４２２】

化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉもまた、高温で多形安定性を示した。化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉを約５０℃で約７２時間乾熱しても、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉの結晶形態は、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、及びプロトンＮＭＲで測定して変化しなかった。約３％重量減少するまで、化合物ＩのＨＣｌ形態ＩをＴＧＡ内で約１２０℃まで加熱することでわずかな結晶性の損失が見られたが、新たな形態は出現しなかった。このＴＧＡ後の物質を再水和した後（約６０％ＲＨで３日間）、ＤＳＣでは多形性に大きな影響を示さなかったが、非晶質の内容が出現した（Ｔｇ約２５０℃）。

【０４２３】

１１．塩のスクリーニング

固体形態のさらなる塩のスクリーニングを、化合物Ｉを様々な酸と組み合わせて行った。使用した手順は次の通りであった：約２０ｍｇの化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉを２ｍＬのガラスバイアルに量り入れた。対応する量の酸をモル比１：１酸：化合物Ｉで加えた。０．５ｍＬの対応する溶媒をそのガラスバイアルに加えた。その混合物をＲＴ（２５±３℃）で３日間撹拌した。その固体を遠心分離により単離し、この固体をＲＴで終夜乾燥した。ＸＲＰＤ分析を乾燥した固体で行った。提供される場合、酸：遊離塩基のモル比は、ＮＭＲピークの積分で特定した。これらスクリーニング実験のまとめを表１１に示す。これら塩形態の特徴のまとめを表１２に示す。

表１１

【表１１－１】

酸	Ｍｗ	ｐＫａ	安全等級	アセトンＡ	ＴＨＦ／Ｈ２Ｏ（１９：１、ｖ／ｖ）Ｂ	ＥｔＯＡｃＣ
ブランク				遊離塩基形態ＩＩ	遊離塩基形態ＩＩ	遊離塩基形態ＩＩ
H_2SO_4	９８．０８	－３．００	1	硫酸塩タイプＡ	硫酸塩タイプＢ	硫酸塩タイプＣ
H_3PO_4	９８．００	１．９６	1	リン酸塩タイプＡ	リン酸塩タイプＡ	リン酸塩タイプＡ
マレイン酸	１１６．０８	１．９２	1	マレイン酸塩タイプＡ	マレイン酸塩タイプＢ	マレイン酸塩タイプＡ
Ｌ－酒石酸	１５０．０９	３．０２	1	Ｌ－酒石酸塩タイプＡ	Ｌ－酒石酸塩タイプＡ	Ｌ－酒石酸塩タイプＡ
フマル酸	１１６．０８	３．０３	1	フマル酸塩タイプＡ	フマル酸塩タイプＡ	フマル酸塩タイプＡ
クエン酸	１９２．１３	３．１３	1	クエン酸塩タイプＡ	クエン酸塩タイプＢ	クエン酸塩タイプＣ
グリコール酸	７６．０５	３．２８	1	グリコール酸塩タイプＡ	グリコール酸塩タイプＡ	グリコール酸塩タイプＡ
Ｌ－リンゴ酸	１３４．０９	３．４６	1	リンゴ酸塩タイプＡ	リンゴ酸塩タイプＢ	リンゴ酸塩タイプＡ
馬尿酸	１７９．１７	３．５５	1	遊離塩基形態ＩＩ	遊離塩基形態ＩＩ	遊離塩基形態ＩＩ
グルコン酸	１９６．１６	３．７６	1	遊離塩基形態ＩＩ	遊離塩基形態ＩＩ	グルコン酸塩タイプＡ
コハク酸	１１８．０９	４．２１	1	コハク酸塩タイプＡ	遊離塩基形態ＩＩ	コハク酸塩タイプＡ

【表１１－２】

アジピン酸	１４６．１４	４．４４	1	アジピン酸塩タイプA	遊離塩基形態ＩＩ	アジピン酸塩タイプB
１，２－エタンジスルホン酸	１９０．２０	－２．１０	2	エジシル酸塩タイプA	エジシル酸塩タイプB	エジシル酸塩タイプC
ｐ－トルエンスルホン酸	１９０．２２	－１．３４	2	トシル酸塩タイプA	トシル酸塩タイプB	トシル酸塩タイプB
メタンスルホン酸	９６．１０	－１．２０	2	メシル酸塩タイプA	メシル酸塩タイプB	メシル酸塩タイプB
シュウ酸	１２６．０４	１．２７	2	シュウ酸塩タイプA	シュウ酸塩タイプA	シュウ酸塩タイプA
エタンスルホン酸	１１０．１３	２．０５	2	エシル酸塩タイプA	エシル酸塩タイプA	エシル酸塩タイプA
マロン酸	１０４．０６	２．８３	2	マロン酸塩タイプA	マロン酸塩タイプA	マロン酸塩タイプA＋遊離塩基形態ＩＩ
ゲンチジン酸	１５４．１２	２．９３	2	ゲンチジン酸塩タイプA	遊離塩基形態ＩＩ	ゲンチジン酸塩タイプA
安息香酸	１２２．１２	４．１９	2	遊離塩基形態ＩＩ	遊離塩基形態ＩＩ	遊離塩基形態ＩＩ＋追加のピーク

表１２

【表１２－１】

結晶形態	酸の安全等級	重量減少（%）	吸熱（開始、℃）	モル比（酸：遊離塩基）	残存溶媒
硫酸塩タイプA	I	２．８	２４４．８	１．０	０．９％アセトン
グリコール酸塩タイプA	I	２．０	２４５．６	１．０	０．９％アセトン
アジピン酸塩タイプB	I	１．２	２１２．８	１．０	０．３％ＥｔＯＡｃ

【表１２－２】

シュウ酸塩タイプA	II	2．0	269．4	ND	ND
エシル酸塩タイプA	II	1．1	262．9	1．0	0．2%アセトン
リン酸塩タイプA	I	0．1	233．4、287．9	1．0	ND
マレイン酸塩タイプB	I	4．2	84．4*、100．8*、172．7、213．8、249．9*	1．0	ND
L－酒石酸塩タイプA	I	6．9	203．0*、249．6	0．6	0．7%THF
フマル酸塩タイプA	I	0．7	132．1、196．7、263．9	0．9	0．5%THF
クエン酸塩タイプB	I	6．9	78．8*、159．3、191．4、242．2	0．7	4．5%THF
L－リンゴ酸塩タイプB	I	8．5	94．7*、170．6*、174．9*、226．3、247．3*	0．7	0．7%THF
グルコン酸塩タイプA	I	8．8	69．7、99．5、136．9	1．0	0．2%EtOAc
コハク酸塩タイプA	I	4．0	184．3、236．7	0．6	0．3%EtOAc
トシル酸塩タイプA	II	2．6	220．4、256．6	0．8	ND
メシル酸塩タイプA#	II	0．4	243．1、259．4*	1．0	0．1%アセトン
マロン酸塩タイプA	II	4．1	193．6、255．1	1．0	0．5%アセトン
ゲンチジン酸塩タイプA	II	1．7	228．7、241．7	1．0	0．6%アセトン

＊ピーク温度

【０４２４】

１２．フォローアップ塩スクリーニング

以下に示す通り、さらなる化合物Ｉの固体形態を、化合物Ｉと様々な酸を組み合わせて調べた。

【０４２５】

エジシル酸塩：化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを、エタン－１，２－ジスルホン酸により、モル比１：１でＴＨＦ中、ＲＴでスラリー化した。

【０４２６】

ベシル酸塩タイプＡ：化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを、ベンゼンスルホン酸により、モル比１：１でＥｔＯＨ／水（１９：１、ｖ／ｖ）中、ＲＴでスラリー化した。ベシル酸塩タイプＢ：化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを、ベンゼンスルホン酸により、モル比１：１でＴＨＦ中、ＲＴでスラリー化した。

【０４２７】

トシル酸塩タイプＣ：化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを、ｐ－トルエンスルホン酸により、モル比１：１でＥｔＯＨ／水（１９：１、ｖ／ｖ）中、ＲＴでスラリー化した。トシル酸塩タイプＤ：化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを、ｐ－トルエンスルホン酸により、モル比１：１でＡＣＮ中、ＲＴでスラリー化した。

【０４２８】

イセチオン酸塩タイプＡ：化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを、２－ヒドロキシエタンスルホン酸により、モル比１：１でＥｔＯＨ／水（１９：１、ｖ／ｖ）中、ＲＴでスラリー化した。

【０４２９】

ナフタレンジスルホン酸塩タイプＡ：化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸により、モル比１：１でＥｔＯＨ／水（１９：１、ｖ／ｖ）中、ＲＴでスラリー化した。

【０４３０】

ナフタレンスルホン酸塩タイプＡ：化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを、ナフタレン－２－スルホン酸により、モル比１：１でＥｔＯＨ／水（１９：１、ｖ／ｖ）中、ＲＴでスラリー化した。ナフタレンスルホン酸塩タイプＢ：化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを、ナフタレン－２－スルホン酸により、モル比１：１でＩＰＡｃ中、ＲＴでスラリー化した。ナフタレンスルホン酸塩タイプＣ：化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを、ナフタレン－２－スルホン酸により、モル比１：１でＡＣＮ中、ＲＴでスラリー化した。

【０４３１】

クロロベンゼンスルフェートタイプＡ：化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを、４－クロロベンゼンスルホン酸により、モル比１：１でＩＰＡｃ中、ＲＴでスラリー化した。クロロベンゼンスルフェートタイプＢ：化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを、４－クロロベンゼンスルホン酸により、モル比１：１でＴＨＦ中、ＲＴでスラリー化した。

【０４３２】

カンファースルホン酸塩タイプＡ：化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを、カンファースルホン酸により、モル比１：１でＥｔＯＨ／水（１９：１、ｖ／ｖ）中、ＲＴでスラリー化した。カンファースルホン酸塩タイプＢ：化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを、カンファースルホン酸により、モル比１：１でＩＰＡｃ中、ＲＴでスラリー化した。カンファースルホン酸塩タイプＣ：化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを、カンファースルホン酸により、モル比１：１でＡＣＮ中、ＲＴでスラリー化した。

【０４３３】

ＨＣｌタイプＢ：２５５９．０ｍｇの化合物ＩのＨＣｌ塩形態Ｉを５０ｍＬのＭｅＯＨに懸濁し、５０℃で２日間スラリー化した。その固体を濾過により単離し、ＭｅＯＨで洗浄した（２×１０ｍＬ）。その固体をＲＴで真空下、終夜乾燥し、２２５３．３ｍｇの物質を得た。

【０４３４】

塩形態スクリーニングの結果のまとめを表１３に示す。

表１３

【表１３－１】

結晶形態	重量減少（%）	吸熱（開始、℃）	モル比（酸：遊離塩基）
エジシル酸塩タイプＣ	７．３	１１９．５*、１３４．９*	０．６
エジシル酸塩タイプＤ	５．２	１０７．３*、２４６．９*	０．６
ベシル酸塩タイプＡ	３．３	９４．０、１６７．３、２２１．５、２４６．９	０．８
ベシル酸塩タイプＢ	３．２	１５８．８、２５７．９	０．８
トシル酸塩タイプＢ	６．９	２１８．２*、２５４．２、１８２．１#	１．０
トシル酸塩タイプＣ	４．６	１８１．５*、２５９．０、１８７．５#	１．０
トシル酸塩タイプＤ	３．９	２１０．７、２２５．８*、２５１．２*、２２９．１#	０．７
エシル酸塩タイプＡ	１．０	２５１．３*、２５７．５	１．０
イセチオン酸塩タイプＡ	１．０	２５０．１	１．０
ナフタレンジスルホン酸塩タイプＡ	３．６	１９７．６*	０．９
ナフタレンスルホン酸塩タイプＡ	３．５	９１．１*、１８８．９*、２５０．８* １９５．１#	１．０

【表１３－２】

ナフタレンスルホン酸塩タイプB	6．8	２０７．６、２４２．１	１．０
ナフタレンスルホン酸塩タイプC	１．６	１０８．４*、２１２．６、２４３．７*	０．９
クロロベンゼンスルフェートタイプA	４．４	８３．４*、１３９．９、１８５．２#	１．１
クロロベンゼンスルフェートタイプB	６．３	８２．９*、２１３．８*、２６２．１、２１９．７#	１．０
カンファースルホン酸塩タイプA	２．３	６８．３*、１９９．３、２５６．７*、２６３．１*	０．９
カンファースルホン酸塩タイプB	７．０	１６０．０、２５６．３、１７２．２#	１．０
カンファースルホン酸塩タイプC	２．４	６０．５*、２５６．１、１９４．４#	１．０
HC１タイプB	０．５	２８５．９	ND

＊ピーク温度
＃発熱

【０４３５】

１３．遊離塩基固体形態のスクリーニング

ＤＳＣの結果に基づいてＶＴ－ＸＲＰＤを実施し、化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉをさらに特徴づけた。遊離塩基形態Ｉを１５０℃に加熱した後、形態変化が認められた。新たな形態は遊離塩基タイプＣと指定され、３０℃に冷却した後に遊離塩基形態Ｉに変化した。これは、ＤＳＣサイクルの結果で観察された１３５℃での可逆的吸熱シグナルと一致していた。

【０４３６】

ＤＳＣの結果に基づいてＶＴ－ＸＲＰＤを実施し、化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩをさらに特徴づけた。遊離塩基形態ＩＩを２５０℃に加熱した後、遊離塩基タイプＤと指定された新たな形態が認められ、これは、３０℃まで冷却する過程で白色から黄色への色の変化を伴って別の新たな形態（タイプＥと指定）に変化した。

【０４３７】

遊離塩基形態のスクリーニングの結果のまとめを表１４に示す。

表１４

【表１４－１】

結晶形態	重量減少（%）	吸熱（開始、℃）	推測される形態

【表１４－２】

形態Ｉ	１．２	１３６．３、２３２．０、２５７．５	無水物
形態ＩＩ	２．２	２４０．１、２５５．１	無水物
タイプＣ	ＮＡ	ＮＡ	無水物
タイプＤ	ＮＡ	ＮＡ	無水物
タイプＥ	０．８	１２６．４、２５７．３	無水物
タイプＦ	９．２	９１．５*、２３１．３*	不明

【０４３８】

スラリー競合を行い、化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩ及びタイプＥの安定性を評価した。化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩ及びタイプＥの混合物を１．０ｍＬの飽和ＥｔＯＨまたはＭＥＫ溶液に加えた（５℃／ＲＴ／５０℃で終夜形態Ｉのスラリー化）。これらの懸濁液を目標温度で撹拌した。化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩのみが、これら懸濁液を５℃、ＲＴ、及び５０℃で撹拌した後に認められ、遊離塩基形態ＩＩが５℃～５０℃でタイプＥより熱力学的に安定であることが示された。これらの結果を表１５に示す。

表１５

【表１５】

開始形態	溶媒	温度（℃）	固体形態
遊離塩基形態ＩＩ及びタイプＥ	ＥｔＯＨ	５	遊離塩基形態ＩＩ
		ＲＴ	
		５０	
遊離塩基形態ＩＩ及びタイプＥ	ＭＥＫ	５	遊離塩基形態ＩＩ
		ＲＴ	
		５０	

【０４３９】

スラリー競合を行い、遊離塩基形態Ｉ及び形態ＩＩの安定性を評価した。遊離塩基形態Ｉと形態ＩＩの混合物を１．０ｍＬの飽和ＥｔＯＨまたはＭＥＫ溶液に加えた（５℃／ＲＴ／５０℃で終夜形態Ｉのスラリー化）。これらの懸濁液を目標温度で３日間撹拌した。遊離塩基形態ＩＩのみが、これら懸濁液を５℃、ＲＴ、及び５０℃で撹拌した後に認められ、遊離塩基形態ＩＩが５℃～５０℃でより熱力学的に安定であることが示された。これらの結果を表１６に示す。

表１６

【表１６】

開始形態	溶媒	温度（℃）	固体形態
遊離塩基形態Ｉ及び形態ＩＩ	ＥｔＯＨ	５	遊離塩基形態ＩＩ
		ＲＴ	
		５０	
遊離塩基形態Ｉ及び形態ＩＩ	ＭＥＫ	５	遊離塩基形態ＩＩ
		ＲＴ	
		５０	

【０４４０】

化合物Ｉの遊離塩基タイプＥは、１００ｍｇスケールで、化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩを２５０℃に１５分間加熱することにより調製した。化合物Ｉの遊離塩基タイプＥのＴＧＡは、１５０℃まで０．８％の重量減少を示した一方、ＤＳＣ分析では、１２６．４及び２５７．３℃（開始温度）に２つの吸熱ピークを示した。

【０４４１】

化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉを、以下の表１７に示す通り、さらなるスクリーニングに供した。

表１７

【表１７】

方法	固体形態（ＦＢ＝遊離塩基）
貧溶媒添加	ＦＢ形態Ｉ、形態ＩＩ、非晶質、わずかな固体
低速蒸発	ＦＢ形態Ｉ、形態ＩＩ
徐冷	ＦＢ形態ＩＩ
ＲＴでスラリー化	ＦＢ形態ＩＩ
５０℃でスラリー化	ＦＢ形態Ｉ、形態ＩＩ
固体蒸気拡散	ＦＢ形態Ｉ、形態ＩＩ
液体蒸気拡散	ＦＢ形態ＩＩ、わずかな固体
湿潤誘起結晶化	ＦＢ形態Ｉ
温度サイクル	ＦＢ形態Ｉ、形態ＩＩ、非晶質
合計	ＦＢ形態Ｉ、形態ＩＩ、非晶質、わずかな固体

【０４４２】

化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉの貧溶媒添加実験を以下の表１８に示す通りに行った。

表１８

【表１８－１】

溶媒	貧溶媒	固体形態
ＮＭＰ	Ｈ２Ｏ	ＦＢ形態Ｉ＋形態ＩＩ
	ＥｔＯＡｃ	わずかな固体
	ＥｔＯＨ	ＦＢ形態ＩＩ
	２－ＭｅＴＨＦ	ＦＢ形態ＩＩ
	ＭｅＯＨ	ＦＢ形態ＩＩ

【表１８－２】

ＤＭＦ	トルエン	ＦＢ形態ＩＩ
	Ｈ２Ｏ	ＦＢ形態Ｉ
	アセトン	ＦＢ形態ＩＩ
ＤＭＡｃ	ＭＥＫ	わずかな固体
	ＥｔＯＨ	ＦＢ形態Ｉ
	ＩＰＡｃ	ＦＢ形態Ｉ
	Ｈ２Ｏ	ＦＢ形態ＩＩ
ＤＭＳＯ	Ｈ２Ｏ	非晶質
	ＭＩＢＫ	非晶質
	ＥｔＯＨ	ＦＢ形態ＩＩ
	ＥｔＯＡｃ	ＦＢ形態ＩＩ
ＴＨＦ／Ｈ２Ｏ、９：１	ＥｔＯＨ	ＦＢ形態ＩＩ
	ＥｔＯＡｃ	ＦＢ形態ＩＩ
	アセトン	ＦＢ形態ＩＩ

【０４４３】

化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉの低速蒸発実験を以下の表１９に示す通りに行った。

表１９

【表１９】

溶媒、ｖ／ｖ	固体形態
ＴＨＦ／Ｈ２Ｏ、９：１	ＦＢ形態Ｉ
ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、１：１	ＦＢ形態ＩＩ
１，４－ジオキサン／Ｈ２Ｏ、９：１	ＦＢ形態ＩＩ

【０４４４】

化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉの徐冷実験（５０℃～５℃）を以下の表２０に示す通りに行った。

表２０

【表２０－１】

溶媒、ｖ／ｖ	固体形態
ＴＨＦ／Ｈ２Ｏ、４：１	ＦＢ形態ＩＩ
１，４－ジオキサン／Ｈ２Ｏ、	ＦＢ形態ＩＩ
アセトン／Ｈ２Ｏ、４：１	ＦＢ形態ＩＩ
ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、１：１	ＦＢ形態ＩＩ

【表２０－２】

ＥｔＯＨ／ＤＭＳＯ、１：２	ＦＢ形態ＩＩ
ＮＭＰ／$Ｈ_2Ｏ$、３：１	ＦＢ形態ＩＩ
ＥｔＯＡｃ／ＤＭＡｃ、１：２	ＦＢ形態ＩＩ

【０４４５】

化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉの室温でのスラリー実験を以下の表２１に示す通りに行った。

表２１

【表２１－１】

溶媒	固体形態
ＭｅＯＨ	ＦＢ形態ＩＩ
ＥｔＯＨ	ＦＢ形態ＩＩ
ＡＣＮ	ＦＢ形態ＩＩ
アセトン	ＦＢ形態ＩＩ
ＭＩＢＫ	ＦＢ形態ＩＩ
ＥｔＯＡｃ	ＦＢ形態ＩＩ
アニソール	ＦＢ形態ＩＩ
ＣＰＭＥ	ＦＢ形態ＩＩ
１，４－ジオキサン	ＦＢ形態ＩＩ
２－ＭｅＴＨＦ	ＦＢ形態ＩＩ
ＤＣＭ	ＦＢ形態ＩＩ
$Ｈ_2Ｏ$	ＦＢ形態ＩＩ
トルエン	ＦＢ形態ＩＩ

【表２１－２】

ＴＨＦ	ＦＢ形態ＩＩ
ＴＨＦ／Ｈ２Ｏ、ａｗ０．２、９８：２	ＦＢ形態ＩＩ
ＴＨＦ／Ｈ２Ｏ、ａｗ０．４、９６：４	ＦＢ形態ＩＩ
ＴＨＦ／Ｈ２Ｏ、ａｗ０．６、９３：７	ＦＢ形態ＩＩ
ＴＨＦ／Ｈ２Ｏ、ａｗ０．８、８７：１３	ＦＢ形態ＩＩ
ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、１：１	ＦＢ形態ＩＩ
ＭＥＫ／ＤＭＳＯ、３：１	ＦＢ形態ＩＩ

【０４４６】

化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉの５０℃でのスラリー実験を以下の表２２に示す通りに行った。

表２２

【表２２】

溶媒、ｖ／ｖ	固体形態
ＭｅＯＨ	ＦＢ形態ＩＩ
ＩＰＡ	ＦＢ形態ＩＩ
ＡＣＮ	ＦＢ形態ＩＩ
ＭＥＫ	ＦＢ形態ＩＩ
ＩＰＡｃ	ＦＢ形態ＩＩ
２－ＭｅＴＨＦ	ＦＢ形態ＩＩ
１，４－ジオキサン	ＦＢ形態ＩＩ
ＣＨＣｌ３	ＦＢ形態ＩＩ
トルエン	ＦＢ形態ＩＩ
Ｈ２Ｏ	ＦＢ形態Ｉ＋形態ＩＩ
ＤＭＳＯ／ＥｔＯＨ、１：２	ＦＢ形態ＩＩ
ＤＭＡｃ／ＩＰＡｃ、１：２	ＦＢ形態ＩＩ
ＤＭＦ／ＭＥＫ、１：２	ＦＢ形態ＩＩ
ＮＭＰ／Ｈ２Ｏ、１：１	ＦＢ形態ＩＩ
アセトン	ＦＢ形態ＩＩ
アセトン／Ｈ２Ｏ、ａｗ０．２	ＦＢ形態ＩＩ
アセトン／Ｈ２Ｏ、ａｗ０．４	ＦＢ形態ＩＩ
アセトン／Ｈ２Ｏ、ａｗ０．６	ＦＢ形態ＩＩ
アセトン／Ｈ２Ｏ、ａｗ０．８	ＦＢ形態ＩＩ

【０４４７】
化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉの固体蒸気拡散実験を以下の表２３に示す通りに行った。
表２３
【表２３】

溶媒	固体形態
ＤＣＭ	ＦＢ形態Ｉ＋形態ＩＩ
ＭＥＫ	ＦＢ形態Ｉ
ＭｅＯＨ	ＦＢ形態ＩＩ
ＥｔＯＨ	ＦＢ形態Ｉ＋形態ＩＩ
ＡＣＮ	ＦＢ形態Ｉ＋形態ＩＩ
ＴＨＦ	ＦＢ形態Ｉ＋形態ＩＩ
アセトン	ＦＢ形態ＩＩ
ＥｔＯＡｃ	ＦＢ形態Ｉ＋形態ＩＩ
ＩＰＡ	ＦＢ形態Ｉ

【０４４８】
化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉの溶液蒸気拡散実験を以下の表２４に示す通りに行った。
表２４
【表２４】

溶媒	貧溶媒	固体形態
ＮＭＰ	アセトン	進行中
	H_2O	ＦＢ形態ＩＩ
ＤＭＳＯ	ＥｔＯＨ	わずかな固体
	ＩＰＡｃ	わずかな固体
ＤＭＡｃ	ＡＣＮ	わずかな固体
ＴＨＦ／H_2O、４：１	ＭｅＯＨ	ＦＢ形態ＩＩ
	ＭＥＫ	ＦＢ形態ＩＩ
ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、１：１	H_2O	ＦＢ形態ＩＩ
	ＥｔＯＨ	ＦＢ形態ＩＩ

【０４４９】
化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉの湿潤誘起結晶化実験を以下の表２５に示す通りに行った。

表２５
【表２５】

ＲＴでのＲＨ％	固体形態
約４３（K_2CO_3）	ＦＢ形態Ｉ
約５８（ＮａＢｒ）	ＦＢ形態Ｉ
約８４（ＫＣｌ）	ＦＢ形態Ｉ
１００（H_2O）	ＦＢ形態Ｉ

【０４５０】
化合物Ｉの遊離塩基形態Ｉの温度サイクル（５０℃～５℃）実験を以下の表２６に示す通りに行った。
表２６
【表２６】

溶媒、ｖ／ｖ	固体形態
ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、１：１	ＦＢ形態ＩＩ
アセトン／H_2O、９：１	ＦＢ形態ＩＩ
ＥｔＯＡｃ／ＴＨＦ、９：１	ＦＢ形態ＩＩ
ＮＭＰ／ＩＰＡ、１：２	ＦＢ形態ＩＩ
ＤＭＳＯ／ＭｅＯＨ、１：２	ＦＢ形態ＩＩ
ＤＭＡｃ／ＥｔＯＡｃ、１：２	ＦＢ形態ＩＩ
ＮＭＰ／ＭＥＫ、１：２	ＦＢ形態ＩＩ
ＤＭＦ／トルエン、１：２	ＦＢ形態ＩＩ
ＤＭＳＯ／ＩＰＡｃ、１：２	非晶質
ＤＭＡｃ／アセトン、１：２	ＦＢ形態Ｉ＋形態ＩＩ

【０４５１】
１４．安定性試験
４０℃及び６０℃で真空下保存：化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉを、４０℃及び６０℃で真空下保存した。最初のＨＰＬＣ純度は９９．３％であった。どちらの実験においても、４日後にＨＰＬＣによる形態変化も純度の低下も認められなかった。
【０４５２】
２５℃／６０％ＲＨ及び４０℃／７５％ＲＨでの保存：化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉを、２５℃／６０％ＲＨ及び４０℃／７５％ＲＨで保存した。最初のＨＰＬＣ純度は９９．３％

であった。どちらの実験においても、２週間後にＨＰＬＣによる形態変化も純度の低下も認められなかった。

【０４５３】

低湿度試験：化合物ＩのＨＣｌ塩形態ＩをN_2下に置き、２０分及び６０分でインサイチュＸＲＰＤにより確認した。新たな形態が、N_2ブリード下、２０分間で認められた（相対湿度は１０．２％ＲＨとして測定された）。この新たな形態は、周囲条件に曝露されると急速にＨＣｌ塩形態Ｉに戻った。ＨＣｌ塩形態ＩをN_2ブリード下に約６０分間置き、ＴＧＡ及びＤＳＣを測定した。ＴＧＡの結果により、１５０℃まで１．６％の重量減少が示され、ＤＳＣの結果により、２４４．４℃（開始温度）及び２６５．５℃（ピーク温度）に２つの吸熱ピークが示された。

【０４５４】

化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉのさらなる溶解度試験により、表２７に示す結果が得られた。

表２７

【表２７】

溶媒	溶解度（ｍｇ／ｍＬ）	溶媒（ｖ／ｖ）	溶解度（ｍｇ／ｍＬ）
ＤＭＳＯ	Ｓ＞３６．０	ＣＰＭＥ	Ｓ＜２．０
ＮＭＰ	４．０＜Ｓ＜６．７	ＡＣＮ	Ｓ＜２．２
ＭｅＯＨ	１．９＜Ｓ＜６．３	ｎ－ヘプタン	Ｓ＜１．９
ＥｔＯＨ	Ｓ＜２．２	トルエン	Ｓ＜２．１
ＩＰＡ	Ｓ＜１．９	ＤＣＭ	Ｓ＜２．１
アセトン	Ｓ＜２．２	１，４－ジオキサン	Ｓ＜２．１
$CHCl_3$	Ｓ＜２．３	ＭＴＢＥ	Ｓ＜２．０
ＭＩＢＫ	Ｓ＜２．３	ＭｅＯＨ／H_2O、４：１	Ｓ＜２．０
ＥｔＯＡｃ	Ｓ＜２．０	ＥｔＯＨ／H_2O、４：１	Ｓ＜２．０
ＩＰＡｃ	Ｓ＜２．３	アセトン／H_2O、４：１	Ｓ＜１．９
アニソール	Ｓ＜２．３	ＴＨＦ／H_2O、４：１	２．０＜Ｓ＜２．５
ＴＨＦ	Ｓ＜１．９	ＡＣＮ／H_2O、４：１	２．９＜Ｓ＜３．８
２－ＭｅＴＨＦ	Ｓ＜２．１	ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、１：１	６．８＜Ｓ＜１２．５

【０４５５】

１５．さらなる塩スクリーニング

以下に示す通り、ある特定の塩形態を調製及び分析した。結果のまとめを表２８に示す。

表２８

【表２８】

結晶形態（サンプルＩＤ）	重量減少（％）	吸熱（開始、℃）	モル比（酸：遊離塩基）	残存溶媒
エシル酸塩形態Ｉ	１．４	２０９．３、２５５．４	１．０	検出されず
イセチオン酸塩タイプＡ	１．８	２４９．６	１．０	検出されず
ナフタレンジスルホン酸塩タイプＡ	３．８	１９１．８*	１．０	０．９％ｗｔ ＥｔＯＨ
メシル酸塩タイプＡ	２．４	２７３．４	０．９	０．１％ｗｔ アセトン
ＨＣｌ塩形態Ｉ	４．０	６６．９、２８１．３	１．０	ＮＡ

＊ピーク温度

【０４５６】

化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡを、３００ｍｇスケールでエタノール／水（１９：１、ｖ／ｖ）から以下の手順により調製した：２９９．５ｍｇの化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩ及び８４．３ｍｇのエタンスルホン酸を２０ｍＬのガラスバイアルに量り入れた。７ｍＬのＥｔＯＨ／水（１９：１、ｖ／ｖ）を加えて懸濁液を形成した。この混合物をＲＴで３日間撹拌し、その固体を遠心分離により単離し、真空下、ＲＴで終夜乾燥した。乾燥固体のＸＲＰＤパターンにより、少量の遊離塩基が残存することが示された。この固体を５ｍＬのＥｔＯＨに懸濁し、約１０ｍｇの酸を加えた。その混合物をＲＴで１．５時間攪拌した。湿潤物質のＸＲＰＤパターンに遊離塩基のピークは認められなかった。その固体を遠心分離により単離し、真空下、ＲＴで３時間乾燥した。３２３．７ｍｇの白色粉末が収集された。

【０４５７】

化合物Ｉのイセチオン酸塩タイプＡを、３００ｍｇスケールでエタノール／水（１９：１、ｖ／ｖ）から以下の手順により調製した：３０１．５ｍｇの化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩ及び８４．９ｍｇの２－ヒドロキシエタンスルホン酸（８０％）を２０ｍＬのガラスバイアルに量り入れた。５ｍＬのＥｔＯＨ／水（１９：１、ｖ／ｖ）を加えて懸濁液を形成した。この混合物をＲＴで３日間撹拌し、その固体を遠心分離により単離し、真空下、ＲＴで終夜乾燥した。乾燥固体のＸＲＰＤパターンにより、少量の遊離塩基が残存することが示された。この固体を５ｍＬのＥｔＯＨに懸濁し、約１０ｍｇの酸を加えた。その混合物をＲＴで１．５時間攪拌した。湿潤物質のＸＲＰＤパターンに遊離塩基のピークは認められなかった。その固体を遠心分離により単離し、真空下、ＲＴで３時間乾燥した。３３７．１ｍｇの白色粉末が収集された。

【０４５８】

化合物Ｉのナフタレンジスルホン酸塩タイプＡを、３００ｍｇスケールでエタノール／水（１９：１、ｖ／ｖ）から以下の手順により調製した：２９９．７ｍｇの化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩ及び２２６．８ｍｇのナフタレン－１，５－ジスルホン酸を２０ｍＬのガラスバイアルに量り入れた。５ｍＬのＥｔＯＨ／水（１９：１、ｖ／ｖ）を加えて懸濁液を形成した。この混合物をＲＴで３日間撹拌し、その固体を遠心分離により単離し、真空下、ＲＴで終夜乾燥した。乾燥固体のＸＲＰＤパターンにより、少量の遊離塩基が残存することが示された。約２０ｍｇの酸を加え、その混合物をＲＴで１時間撹拌した。湿潤物質のＸＲＰＤパターンに遊離塩基のピークは認められなかった。その固体を遠心分離により単離し、真空下、ＲＴで３時間乾燥した。４７５．９ｍｇのピンク色粉末が収集された。

【０４５９】

化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡを、５００ｍｇスケールでアセトンから以下の手順により調製した：５００．４ｍｇの化合物Ｉの遊離塩基形態ＩＩ及び１１４．３ｍｇのメタンスルホン酸を２０ｍＬのガラスバイアルに量り入れた。９ｍＬのアセトンを加えて懸濁液を形成した。この混合物をＲＴで３日間撹拌したところ、湿潤物質のＸＲＰＤパターンにより変換が確認された。その固体を遠心分離により単離し、真空下、ＲＴで終夜乾燥した。５６３．９ｍｇの白色粉末が収集された。

【０４６０】

１６．動力学的溶解度試験

動力学的溶解度試験を次のように行った：約４０～５５ｍｇの物質を５ｍＬのＥＰパイプに量り入れた。４ｍＬの水／生体関連媒体（ＳＧＦ、ＦａＳＳＩＦ、またはＦｅＳＳＩＦ）を対応するサンプルのパイプに加えた（薬物ロード：遊離塩基として約１０ｍｇ／ｍＬと計算）。これらのパイプにしっかりと蓋をし、物質が媒体と接触していることを確認した。これらサンプルのバイアルをローラーに置き、３７℃で回転を開始した（速度：２５ｒ／分）。サンプルを１、２、４、２４時間で採取した。各時点で、１．０ｍＬの懸濁液を２ｍＬの遠心分離管に移し、サンプルを遠心分離した。上清を０．４５μｍのＰＴＦＥ膜で濾過し、溶解度とｐＨを測定した。残留固体のＸＲＰＤ試験を実施した。

【０４６１】

水中での動力学的溶解度の結果のまとめを表２９に示す。

表２９

【表２９－１】

結晶形態（サンプルＩＤ）	溶解度（ｍｇ／ｍＬ）				ｐＨ*				最終形態			
	１時間	２時間	４時間	２４時間	１時間	２時間	４時間	２４時間	１時間	２時間	４時間	２４時間
エシル酸塩タイプＡ	１．７	１．５	１．４	１．３	２．３	２．０	２．２	２．１	遊離塩基形態ＩＩ			

【表２９－２】

イセチオン酸塩タイプA	1.5	1.3	1.3	1.2	2.1	2.0	2.1	2.1	遊離塩基形態ＩＩ
ナフタレンジスルホン酸塩タイプA	0.0014	0.0025	0.0015	0.0016	2.8	2.6	2.5	2.4	ナフタレンジスルホン酸塩タイプA及び１つの追加のピーク
メシル酸塩タイプA	1.4	1.3	1.3	1.3	1.9	1.9	2.2	2.0	遊離塩基形態ＩＩ
ＨＣｌ塩形態Ｉ	0.22	0.25	0.18	0.18	3.1	2.9	3.0	2.9	ＨＣｌ塩形態Ｉ及び遊離塩基形態ＩＩ

＊水の本来のｐＨは７．６であった

【０４６２】

ＳＧＦ中での動力学的溶解度の結果のまとめを表３０に示す。

表３０

【表３０】

結晶形態（サンプルＩＤ）	溶解度（ｍｇ／ｍＬ）				ｐＨ*				最終形態			
	１時間	２時間	４時間	２４時間	１時間	２時間	４時間	２４時間	１時間	２時間	４時間	２４時間
エシル酸塩タイプＡ	０．０９２	０．１０	０．０８７	０．０８３	２．１	１．９	２．１	１．９	ＨＣｌ塩形態Ｉ			
イセチオン酸塩タイプＡ	０．０７７	０．０８１	０．０７３	０．０６９	１．９	１．９	２．１	２．０	ＨＣｌ塩形態Ｉ及び１つの追加のピーク			
ナフタレンジスルホン酸塩タイプＡ	０．０１９	０．０１６	０．０１８	０．０１６	２．０	１．９	２．０	１．８	ナフタレンジスルホン酸塩タイプＡ			
メシル酸塩タイプＡ	０．０８１	０．０９６	０．０８０	０．０７６	１．９	２．０	２．０	１．９	ＨＣｌ塩形態Ｉ及び１つの追加のピーク			
ＨＣｌ塩形態Ｉ	０．０４１	０．０３９	０．０３６	０．０３５	１．９	１．９	２．０	２．０	ＨＣｌ塩形態Ｉ			

＊ＳＧＦの本来のｐＨは１．８であった

【０４６３】

ＦａＳＳＩＦ中での動力学的溶解度の結果のまとめを表３１に示す。

表３１

【表３１】

結晶形態（サンプルＩＤ）	溶解度（ｍｇ／ｍＬ）				ｐＨ*				最終形態			
	１時間	２時間	４時間	２４時間	１時間	２時間	４時間	２４時間	１時間	２時間	４時間	２４時間
エシル酸塩タイプＡ	０．０１５	０．０１２	０．０２４	０．００４０	５．２	５．０	４．３	３．８	遊離塩基形態ＩＩ			
イセチオン酸塩タイプＡ	０．０２０	０．０２６	０．０１８	０．０１５	３．９	３．９	３．９	３．９	遊離塩基形態ＩＩ及びイセチオン酸塩タイプＡ			
ナフタレンジスルホン酸塩タイプＡ	０．００３５	０．００３７	０．００３０	０．００２７	２．８	２．７	２．６	２．５	新たな形態Ｘ			
メシル酸塩タイプＡ	０．０６２	０．０５５	０．０３９	０．０２０	４．１	３．７	３．６	４．０	遊離塩基形態ＩＩ及び１つの追加のピーク			
ＨＣｌ塩形態Ｉ	０．０１２	０．０１３	０．０１３	０．０１１	５．４	５．１	５．２	４．６	ＨＣｌ塩形態Ｉ及び遊離塩基形態ＩＩ			

＊ＦａＳＳＩＦの本来のｐＨは６．５であった

【０４６４】

ＦｅＳＳＩＦ中での動力学的溶解度の結果のまとめを表３２に示す。

表３２

【表３２－１】

結晶形態（サンプルＩＤ）	溶解度（ｍｇ／ｍＬ）				ｐＨ*				最終形態			
	１時間	２時間	４時間	２４時間	１時間	２時間	４時間	２４時間	１時間	２時間	４時間	２４時間
エシル酸塩タイプＡ	０．０６０	０．０２７	０．０１４	０．０１１	４．８	４．７	４．７	４．４	新たな形態	遊離塩基形態ＩＩ		
イセチオン酸塩タイプＡ					４．６	４．７	４．７	４．６	遊離塩基形態ＩＩ			

【表３２－２】

	０．００５８	０．００５３	０．００５２	０．００５４					
ナフタレンジスルホン酸塩タイプＡ	０．００８８	０．００７９	０．００６９	０．００５９	４．６	４．６	４．６	４．６	新たな形態Ｘ
メシル酸塩タイプＡ	０．０２３	０．０２０	０．００８４	０．００８３	４．７	４．５	４．６	４．６	遊離塩基形態ＩＩ
ＨＣｌ塩形態Ｉ	０．０４９	０．０３１	０．０１０	０．００７２	４．９	４．７	４．７	４．５	ＨＣｌ塩形態Ｉ	遊離塩基形態Ｉ

【０４６５】

表３２に示す結果により、化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉは、ＦｅＳＳＩＦ中で好ましい動力学的溶解度を有することが示される。

【０４６６】

本明細書で引用されるすべての特許及び他の参考文献は、本開示が関連する当業者の技能のレベルを示しており、表及び図を含めて、各参考文献が参照することにより個々に全体として組み込まれた場合と同じ程度に、参照することにより全体として組み込まれる。

【０４６７】

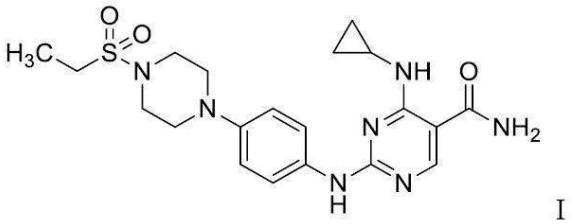
当業者には、本開示が、言及された目的及び利点、ならびにそれに固有のものを得ることに十分に適応していることが容易に理解されよう。好ましい実施形態を現在代表するものとして本明細書に記載される方法、変形、及び組成物は、例示的なものであり、本開示の範囲に対する制限として意図されるものではない。その中の変更及び他の使用は、当業者に想起されるが、これらは、本開示の主旨に包含され、特許請求の範囲によって画定される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目１)

化合物Ｉ：

【化８】



Ｉ

、

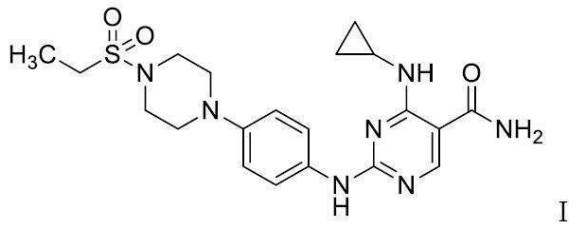
ならびに塩酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸、硫酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、メタンスルホン酸、グリコール酸、アジピン酸、シュウ酸、リン酸、マレイン酸、酒石酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、グルコン酸、コハク酸、マロン酸、ゲンチジン酸、ベンゼンスルホン酸、２－ヒドロキシエタ

ンスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、４－クロロベンゼンスルホン酸、及びカンファースルホン酸からなる群から選択される酸を含む結晶塩。

(項目２)

化合物Ｉ：

【化９】



I

の結晶性一塩酸塩。

(項目３)

Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、８．７、１５．９、及び２０．０°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる、項目２に記載の塩（化合物ＩのＨＣｌ形態Ｉ）。

(項目４)

さらに、１１．５、２２．５、及び２５．５°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目３に記載の塩。

(項目５)

さらに、約２８８℃で開始する吸熱を含む示差走査熱量測定曲線によって特徴づけられる、項目３または４に記載の塩。

(項目６)

１つ以上の医薬的に許容される担体、及び治療有効量の項目１～５のいずれか１項に記載の塩を含む医薬組成物。

(項目７)

前記塩が、項目３に記載の化合物ＩのＨＣｌ形態Iを少なくとも約５０％ｗ／ｗ含む、項目６に記載の医薬組成物。

(項目８)

項目１～５のいずれか１項に記載の塩、及び別の治療薬を含む医薬組成物。

(項目９)

少なくとも部分的にプロテインキナーゼによって媒介される疾患または状態の治療を必要とする患者における前記治療の方法であって、前記患者に対して、治療有効量の項目１～５のいずれか１項に記載の塩、または項目６～８のいずれか１項に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

(項目１０)

前記プロテインキナーゼがＪＡＫまたはその任意の変異体である、項目９に記載の方法。

(項目１１)

前記プロテインキナーゼがＳＹＫまたはその任意の変異体である、項目９または１０に記載の方法。

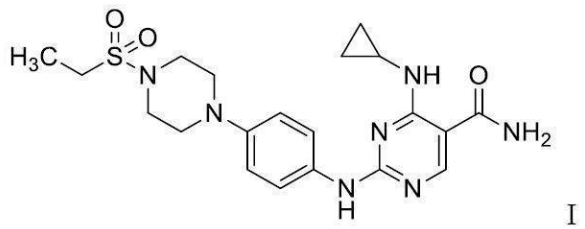
(項目１２)

前記疾患または状態が、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、形質転換濾胞性リンパ腫（ｔＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）、またはヴァルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である、項目９～１１のいずれか１項に記載の方法。

(項目１３)

前記疾患または状態が慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）である、項目１２に記載の方法。

(項目１４)
前記疾患または状態が小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）である、項目１２に記載の方法。
(項目１５)
前記疾患または状態が、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）または形質転換濾胞性リンパ腫（ｔＦＬ）である、項目１２に記載の方法。
(項目１６)
前記疾患または状態がびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）である、項目１２に記載の方法。
(項目１７)
前記疾患または状態がマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）である、項目１２に記載の方法。
(項目１８)
前記疾患または状態がＢ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）である、項目１２に記載の方法。
(項目１９)
前記疾患または状態が末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）または皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）である、項目１２に記載の方法。
(項目２０)
前記疾患または状態が辺縁帯リンパ腫である、項目１２に記載の方法。
(項目２１)
前記疾患または状態が粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）である、項目１２に記載の方法。
(項目２２)
前記疾患または状態がヴァルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である、項目１２に記載の方法。
(項目２３)
化合物Ｉ：
【化１０】



Ｉ

の結晶塩であって、エシル酸塩、塩酸塩、メシル酸塩、イセチオン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、クロロベンゼンスルフェート、トシル酸塩、ベシル酸塩、エジシル酸塩、及びカンファースルホン酸塩から選択される、前記結晶塩。
(項目２４)
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、７．５、１８．１、及び１４．９°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記エシル酸塩である、項目２３に記載の塩（化合物Ｉのエシル酸塩タイプＡ）。
(項目２５)
さらに、１５．９、１６．２、及び２４．６°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目２４に記載の塩。
(項目２６)
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、７．９、１９．６、及び１３．３°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記塩酸塩である、項目２３に記載の塩（化合物ＩのＨＣｌタイプＢ）。
(項目２７)
さらに、２２．５、１７．２、及び９．７°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目２６に記載の塩。

(項目２８)
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、１６．０、１６．４、及び１６．７°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記メシル酸塩である、項目２３に記載の塩（化合物Ｉのメシル酸塩タイプＡ）。
(項目２９)
さらに、２４．２、８．１、及び１８．３°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目２８に記載の塩。
(項目３０)
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、１５．８、１７．９、及び２０．１°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記イセチオン酸塩である、項目２３に記載の塩（化合物Ｉのイセチオン酸塩タイプＡ）。
(項目３１)
さらに、１２．９、２４．５、及び９．９°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目３０に記載の塩。
(項目３２)
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、１４．４、２０．２、及び７．５°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記ナフタレンスルホン酸塩である、項目２３に記載の塩（化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＡ）。
(項目３３)
さらに、１３．４、８．１、及び１１．１°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目３２に記載の塩。
(項目３４)
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、９．０、１５．６、及び１９．７°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記ナフタレンスルホン酸塩である、項目２３に記載の塩（化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＢ）。
(項目３５)
さらに、５．７、１３．４、及び２５．１°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目３４に記載の塩。
(項目３６)
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、６．９、１３．６、及び１３．３°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記ナフタレンスルホン酸塩である、項目２３に記載の塩（化合物Ｉのナフタレンスルホン酸塩タイプＣ）。
(項目３７)
さらに、２０．３、１８．０、及び１６．７°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目３６に記載の塩。
(項目３８)
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、７．４、１４．９、及び１５．３°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記ベシル酸塩である、項目２３に記載の塩（化合物Ｉのベシル酸塩タイプＡ）。
(項目３９)
さらに、２２．３、２３．７、及び１７．６°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目３８に記載の塩。
(項目４０)
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、６．０、１１．９、及び６．９°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記ベシル酸塩である、項目２３に記載の塩（化合物Ｉのベシル酸塩タイプＢ）。

(項目４１)
さらに、２０．６、２５．３、及び１４．９°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目４０に記載の塩。
(項目４２)
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、１４．７、２４．５、及び１９．１°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記エジシル酸塩である、項目２３に記載の塩（化合物Ｉのエジシル酸塩タイプＤ）。
(項目４３)
さらに、１０．７、２２．８、及び２０．７°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目４２に記載の塩。
(項目４４)
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、５．９、１４．３、及び１７．８°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記カンファースルホン酸塩である、項目２３に記載の塩（化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＡ）。
(項目４５)
さらに、１１．４、２３．０、及び１４．０°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目４４に記載の塩。
(項目４６)
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、４．７、１４．０、及び１７．２°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記カンファースルホン酸塩である、項目２３に記載の塩（化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＢ）。
(項目４７)
さらに、１８．３、１９．５、及び１５．９°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目４６に記載の塩。
(項目４８)
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、１３．５、１６．８、及び９．５°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記カンファースルホン酸塩である、項目２３に記載の塩（化合物Ｉのカンファースルホン酸塩タイプＣ）。
(項目４９)
さらに、１９．３、８．０、及び２２．７°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目４８に記載の塩。
(項目５０)
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、８．８、１８．５、及び９．５°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記クロロベンゼンスルフェートである、項目２３に記載の塩（化合物ＩのクロロベンゼンスルフェートタイプＢ）。
(項目５１)
さらに、１７．７、４．７、及び１２．７°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目５０に記載の塩。
(項目５２)
Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、７．５、１５．０、及び８．９°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記トシル酸塩である、項目２３に記載の塩（化合物Ｉのトシル酸塩タイプＣ）。
(項目５３)
さらに、９．５、１７．２、及び１１．４°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目５２に記載の塩。
(項目５４)

Ｃｕ－Ｋα線を使用した回折計で測定して、９．２、１９．２、及び６．３°２θ、各々±０．２°２θにピークを含むＸ線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記トシル酸塩である、項目２３に記載の塩（化合物Ｉのトシル酸塩タイプＤ）。

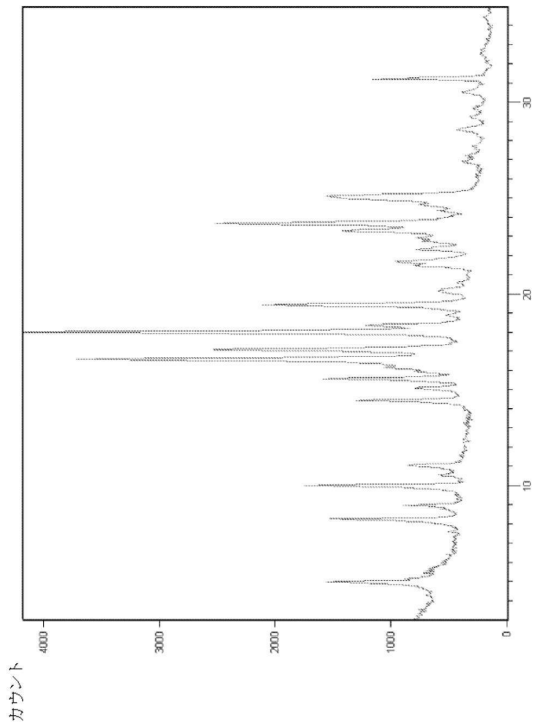
(項目５５)

さらに、１７．２、１３．５、及び１２．６°２θ、各々±０．２°２θでの１つ以上のピークによって特徴づけられる、項目５４に記載の塩。

【図面】

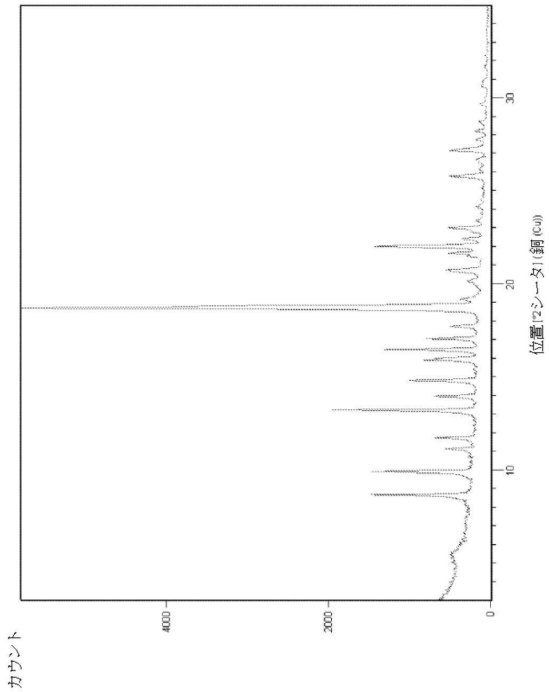
【図１】

【図1】



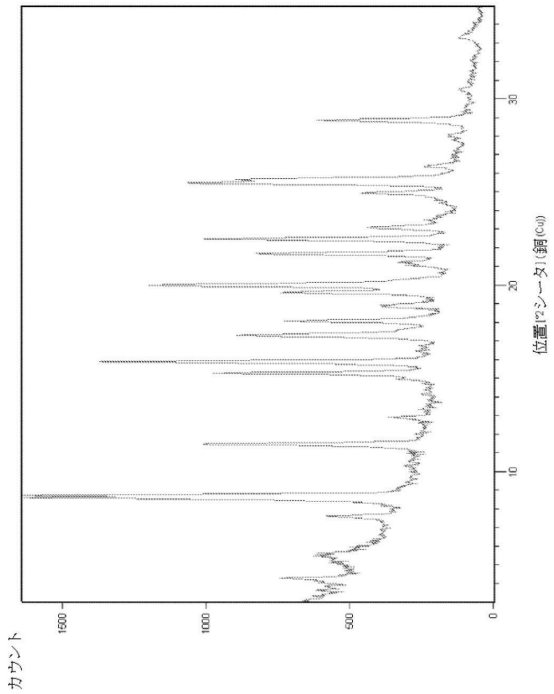
【図２】

【図2】



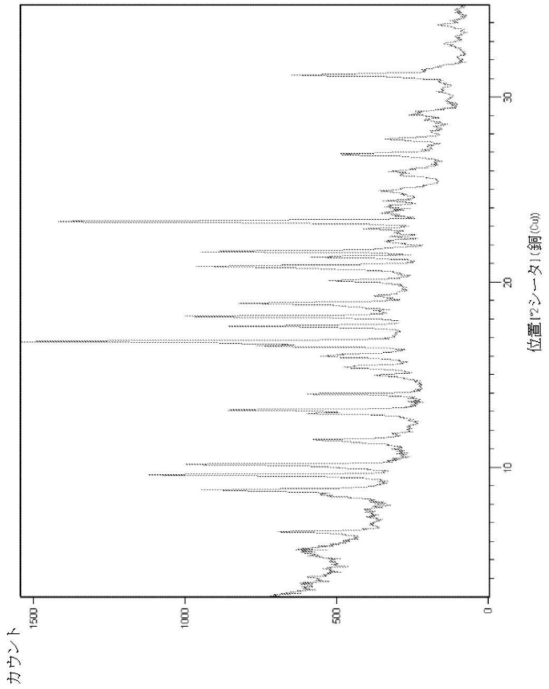
【図３】

【図３】



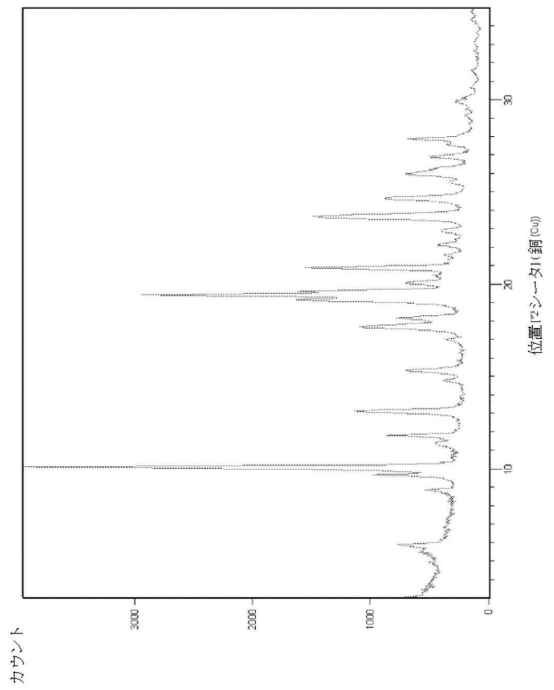
【図４】

【図４】



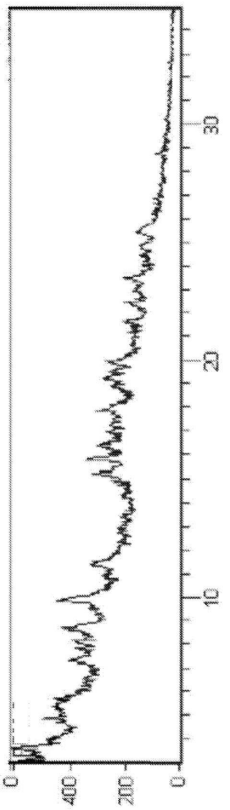
【図５】

【図５】



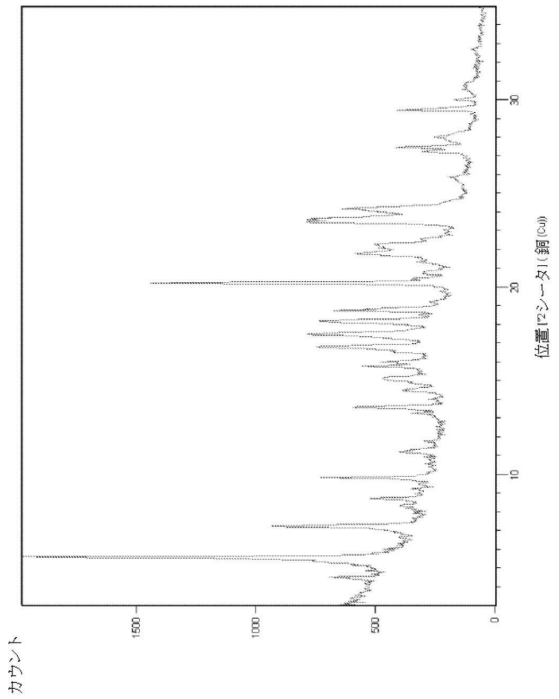
【図６】

【図６】



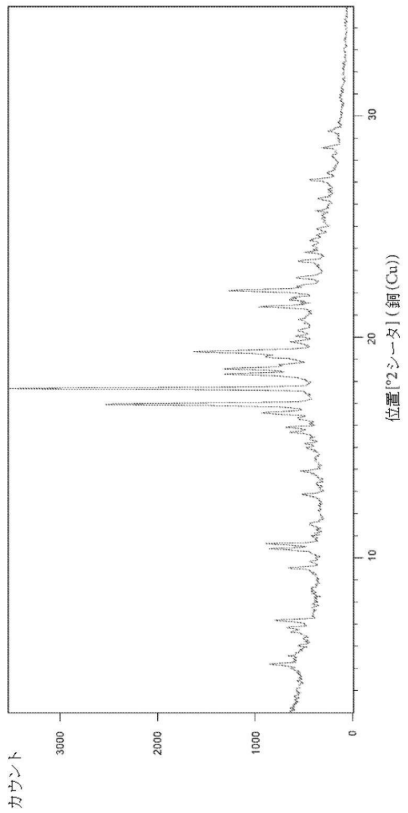
【図７】

【図７】



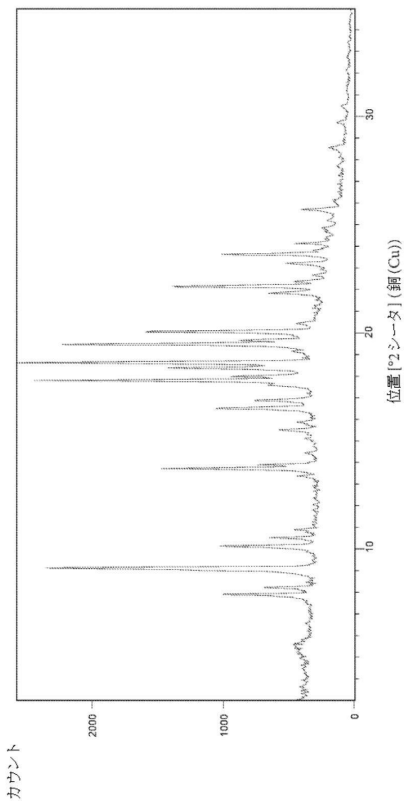
【図８】

【図８】



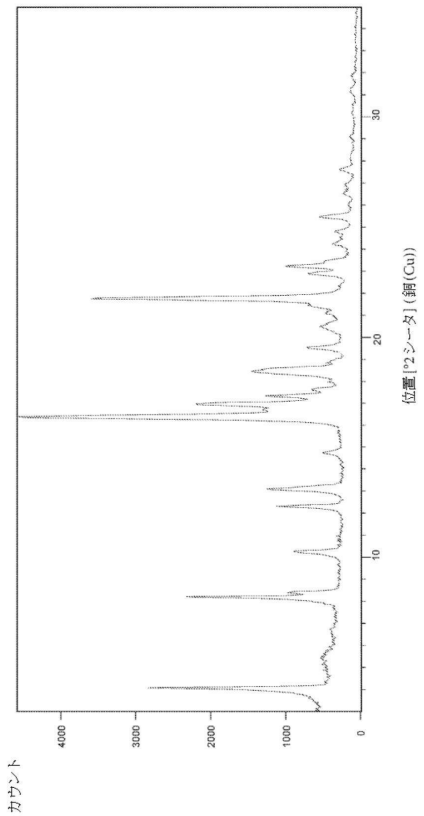
【図９】

【図９】



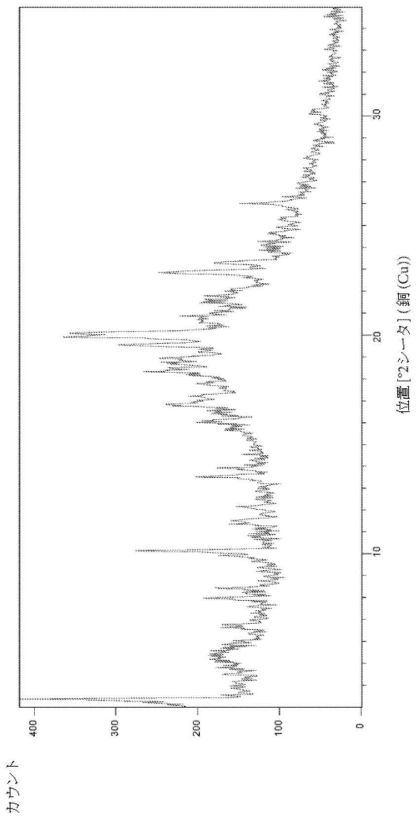
【図１０】

【図１０】



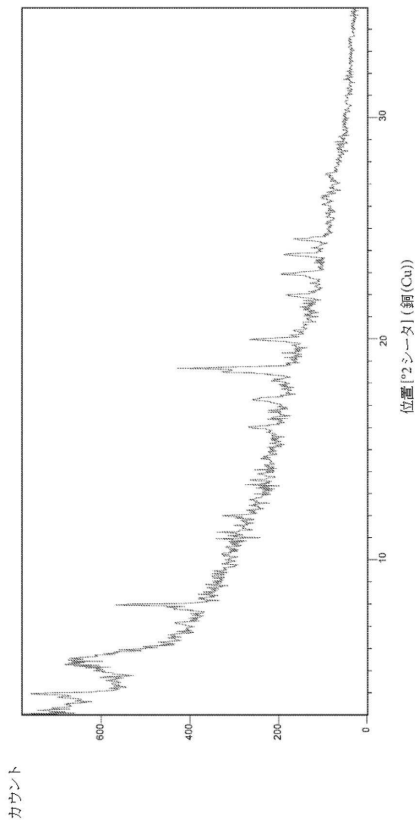
【図１１】

【図１１】



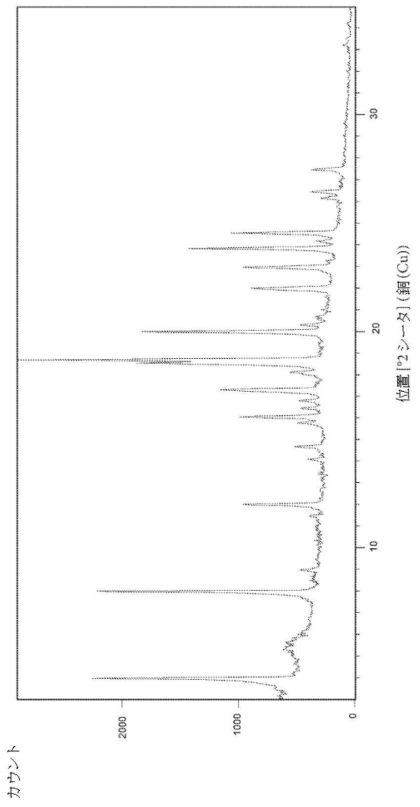
【図１２】

【図１２】



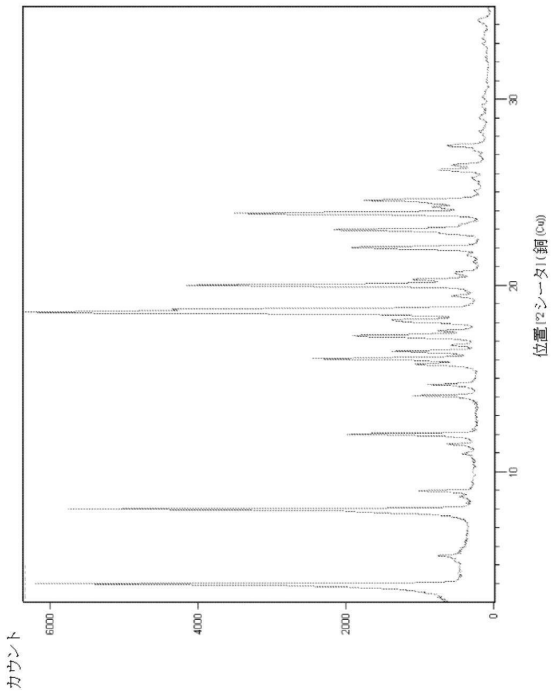
【図１３】

【図１３】



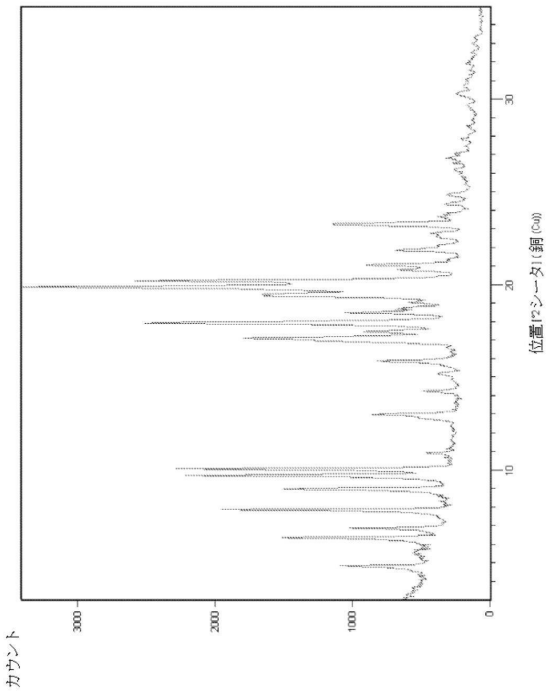
【図１４】

【図１４】



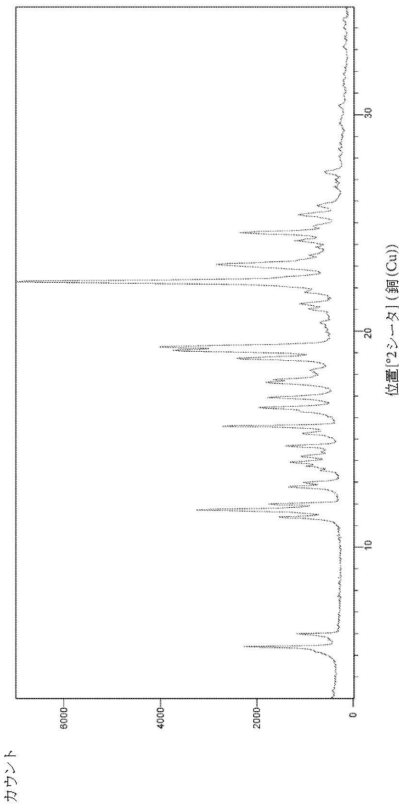
【図１５】

【図１５】



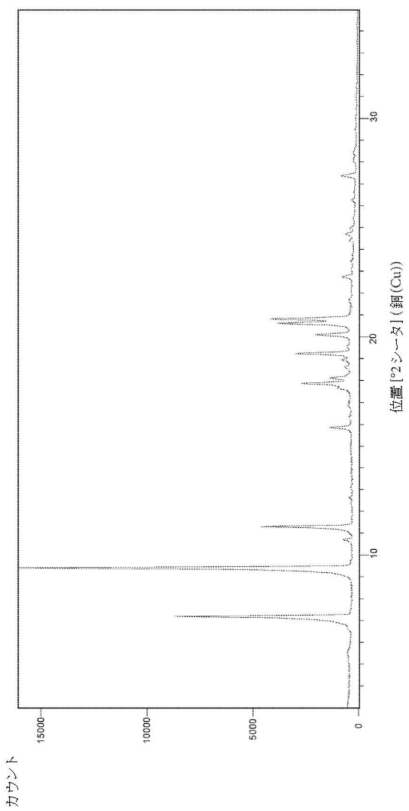
【図１６】

【図１６】



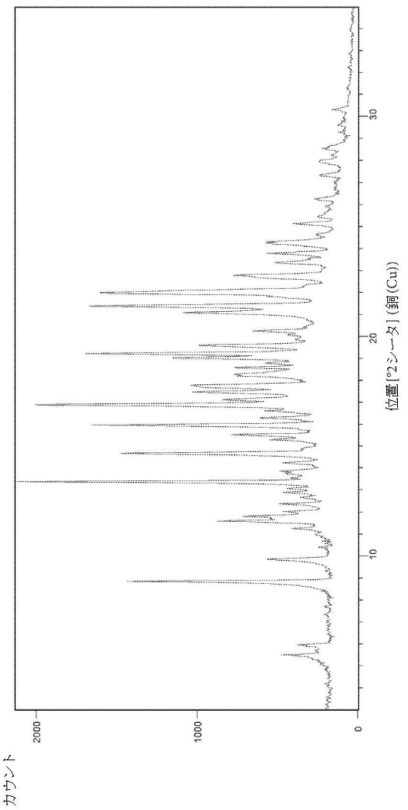
【図１７】

【図１７】



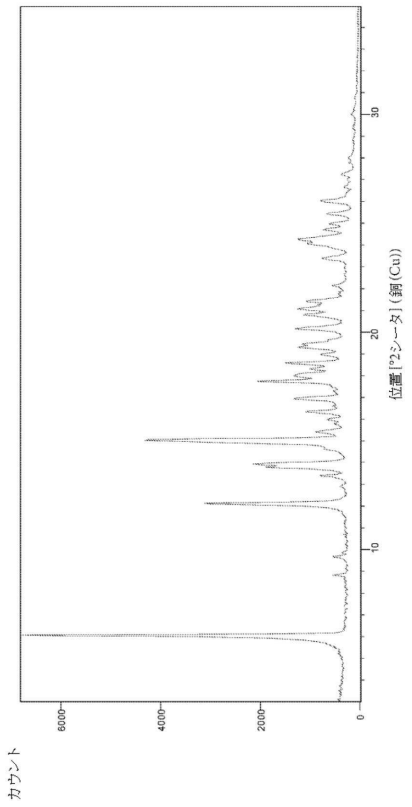
【図１８】

【図１８】



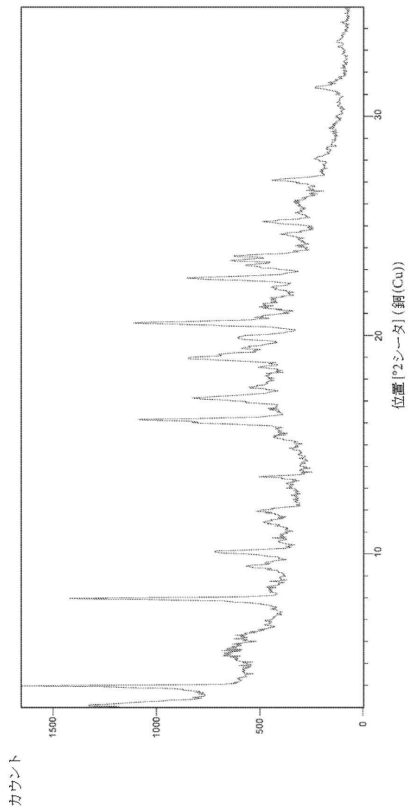
【図１９】

【図１９】



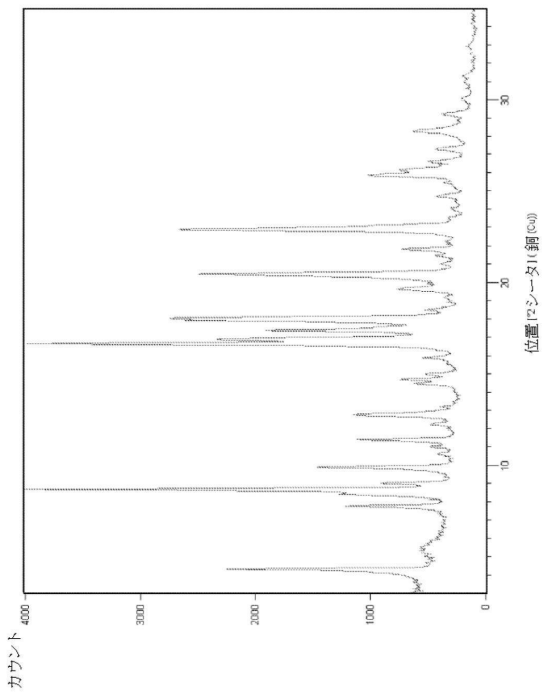
【図２０】

【図２０】



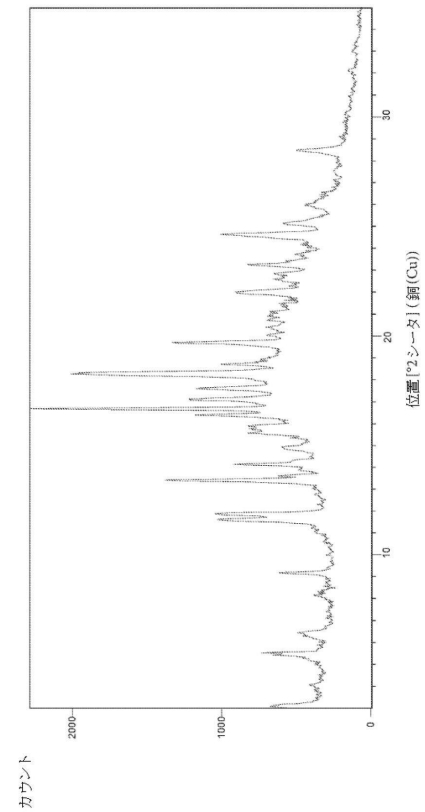
【図２１】

【図２１】



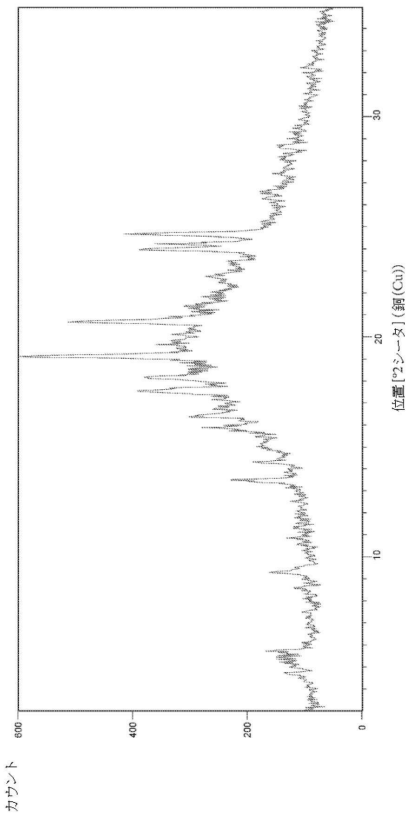
【図２２】

【図２２】



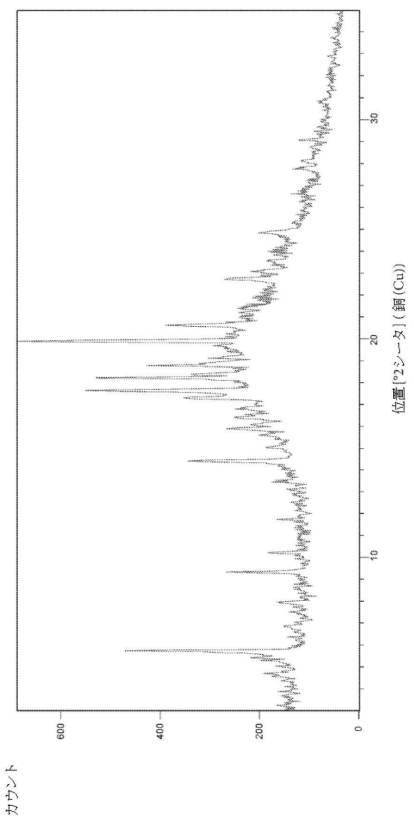
【図２３】

【図２３】



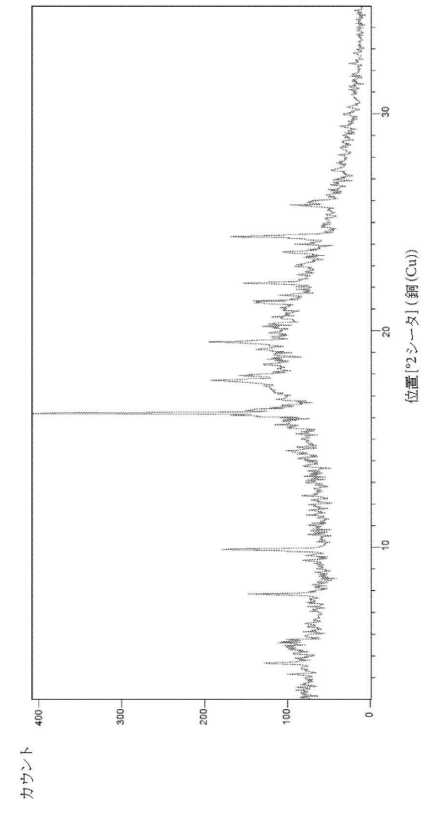
【図２４】

【図２４】



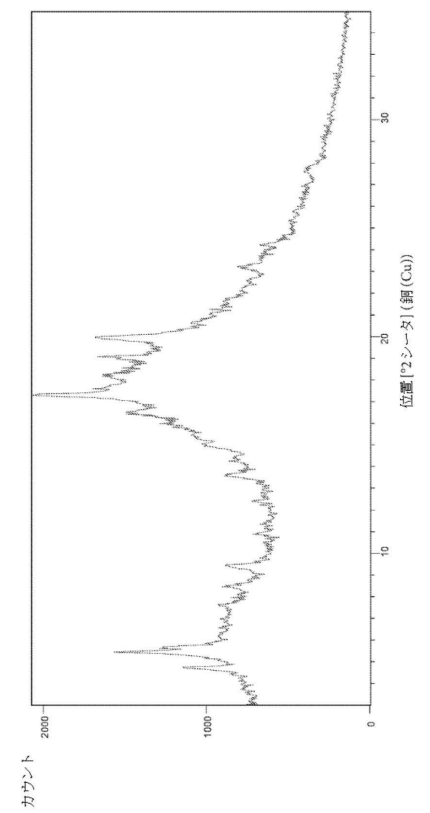
【図２５】

【図２５】



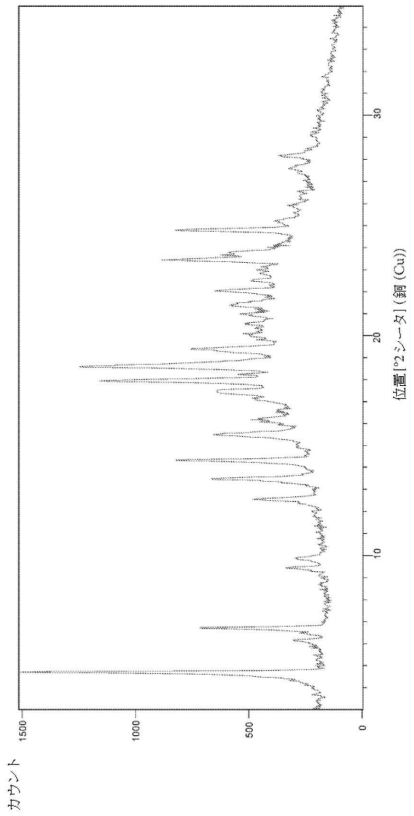
【図２６】

【図２６】



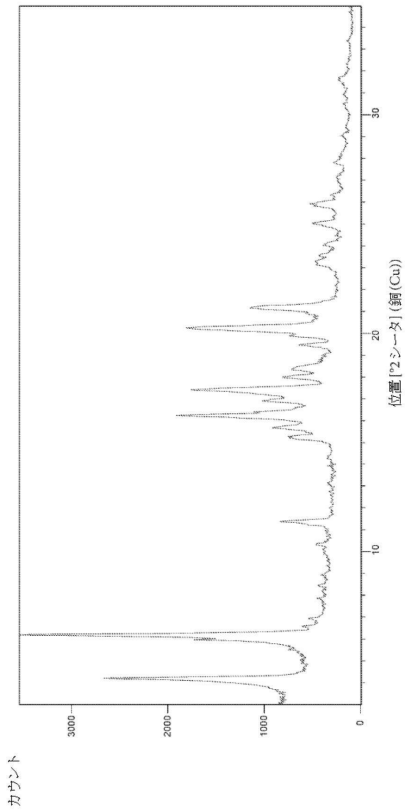
【図２７】

【図２７】



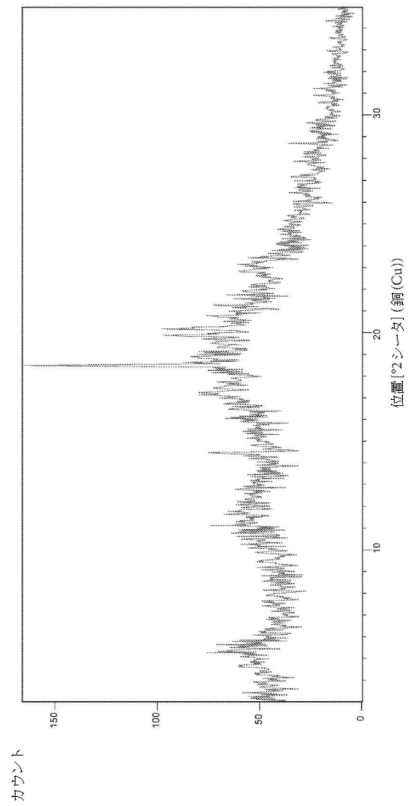
【図２８】

【図２８】



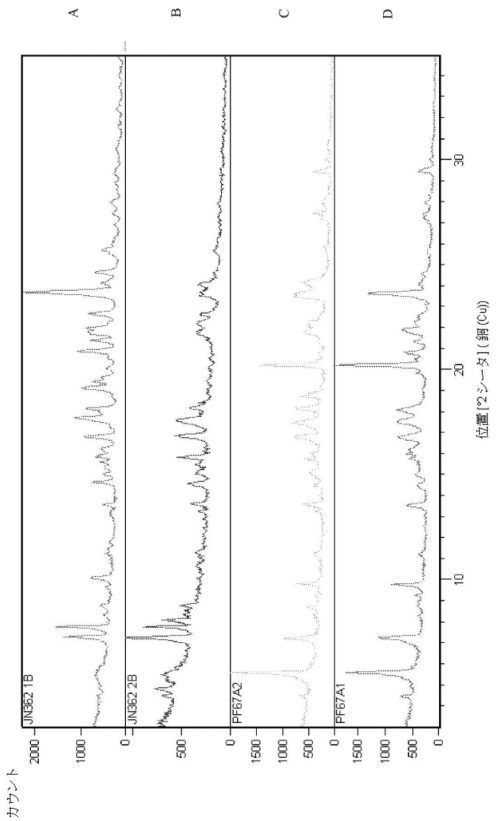
【図２９】

【図２９】



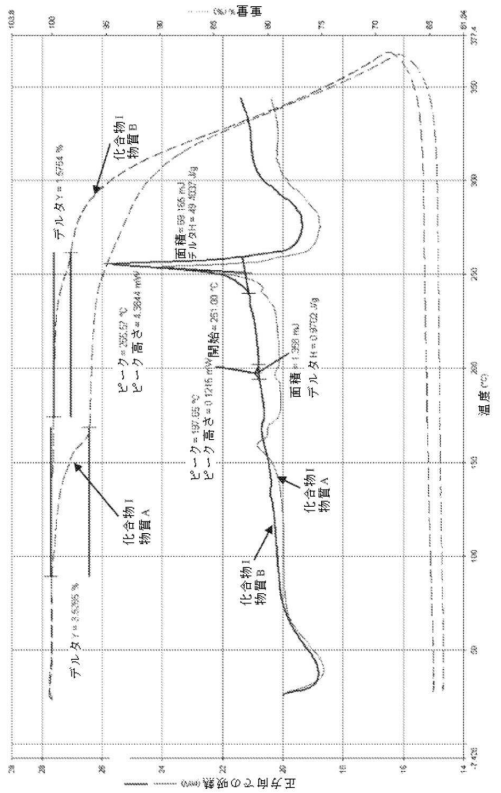
【図３０】

【図３０】



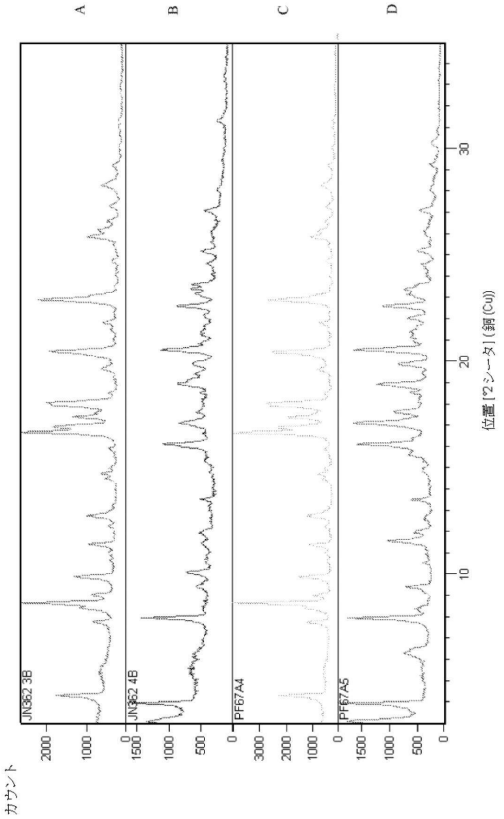
【図３１】

【図３１】



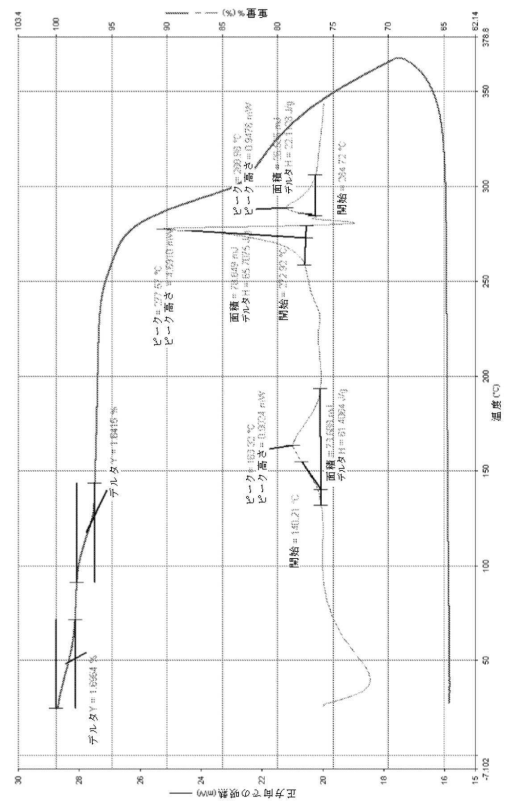
【図３２】

【図３２】



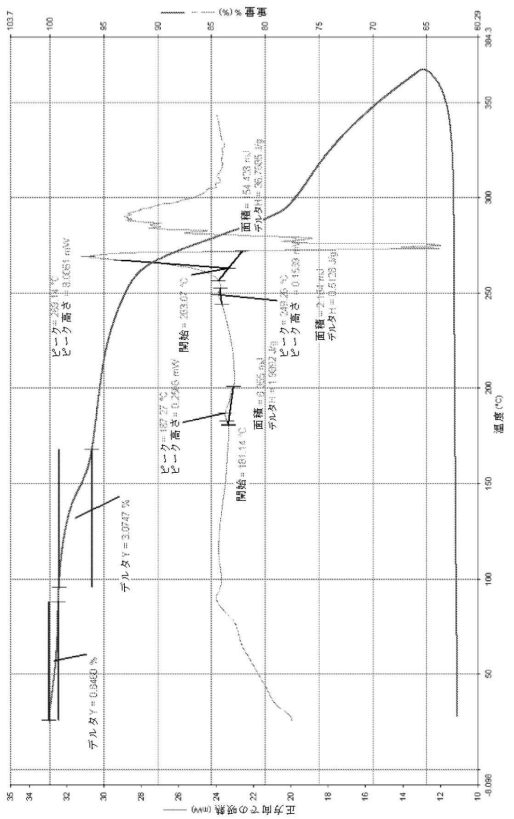
【図３３】

【図３３】



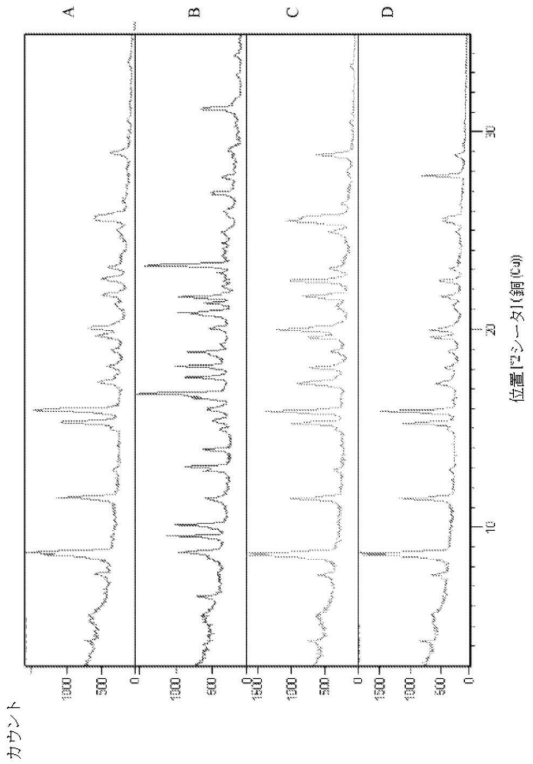
【図３４】

【図３４】



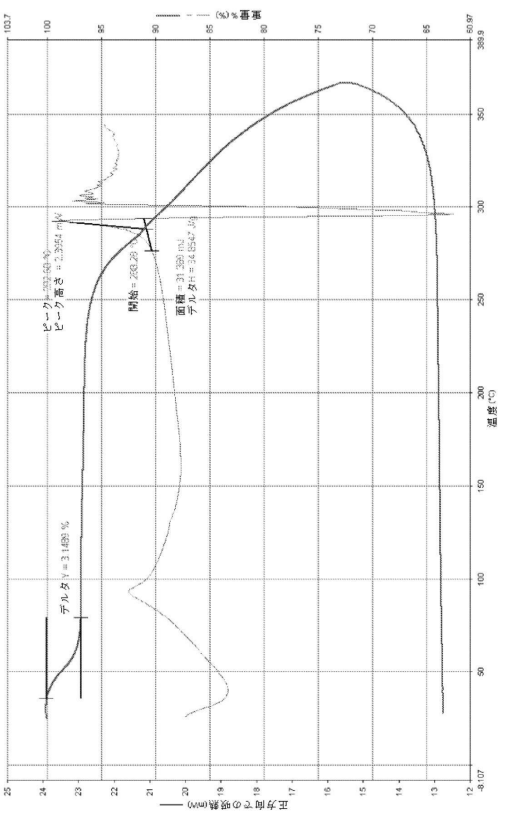
【図３５】

【図３５】



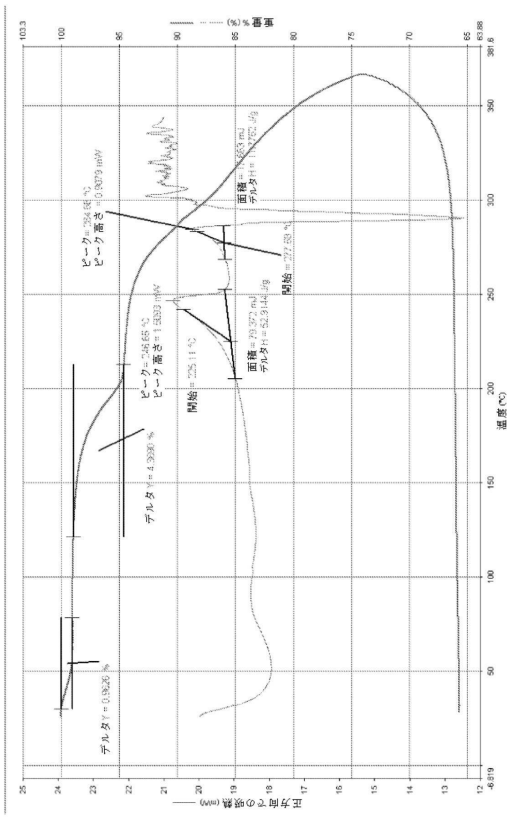
【図３６】

【図３６】



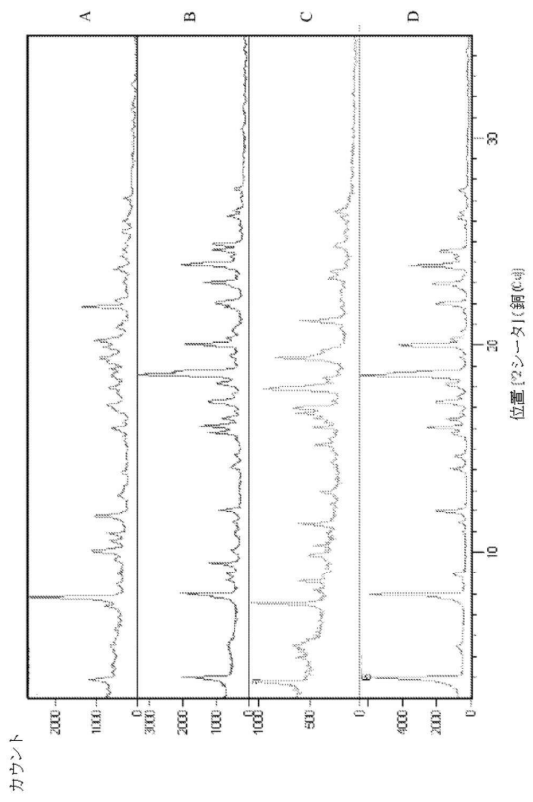
【図３７】

【図３７】



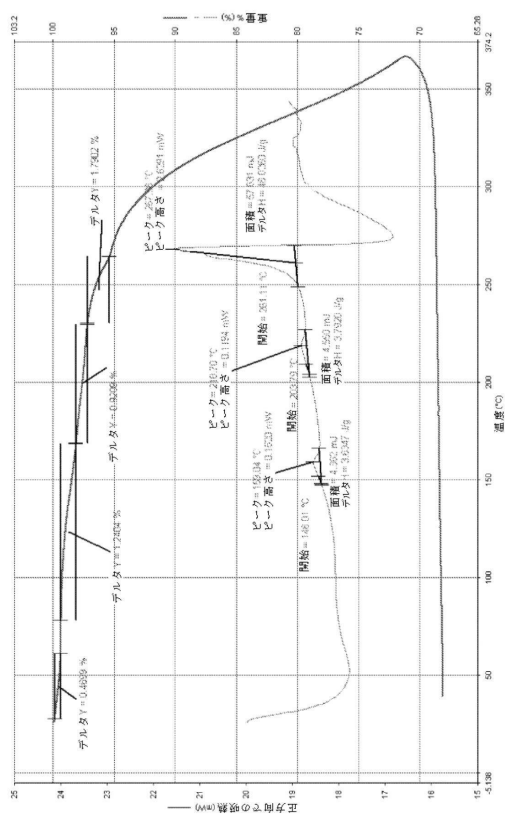
【図３８】

【図３８】



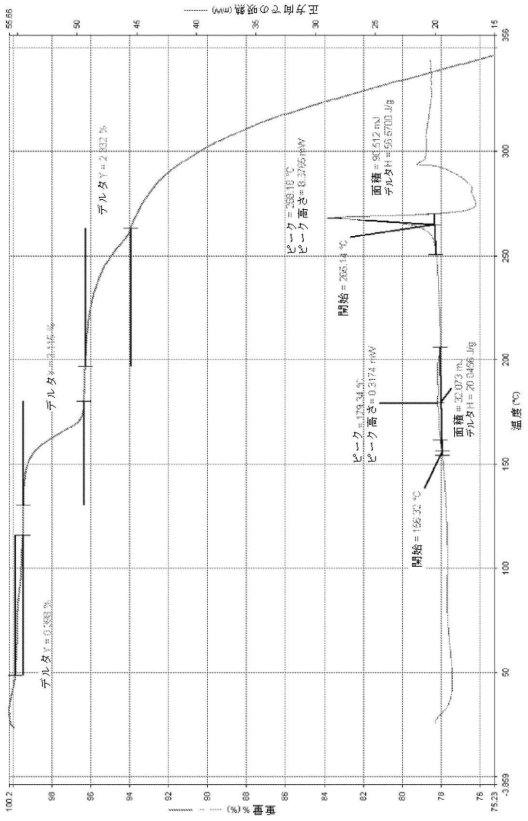
【図３９】

【図３９】



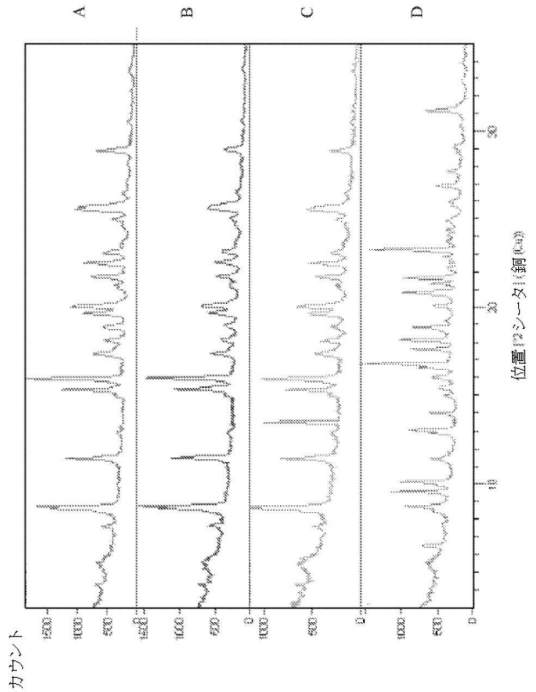
【図４０】

【図４０】



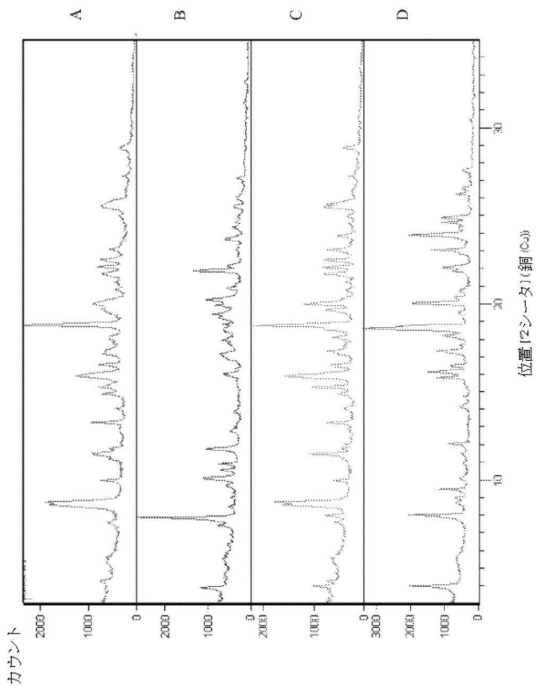
【図４１】

【図４１】



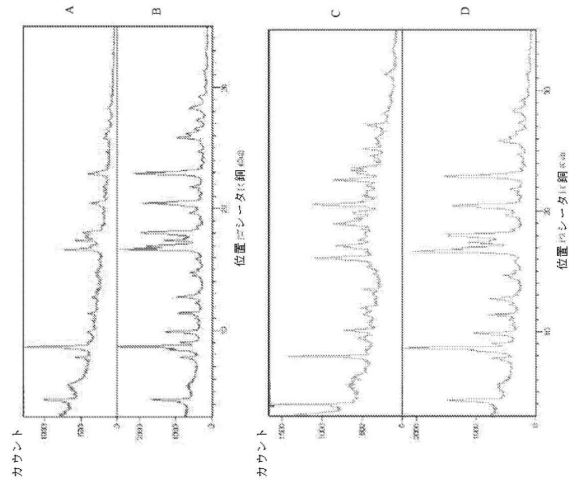
【図４２】

【図４２】



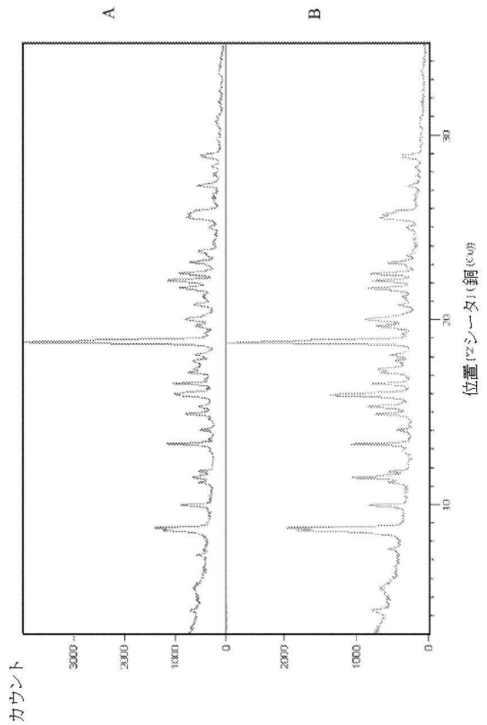
【図４３】

【図４３】



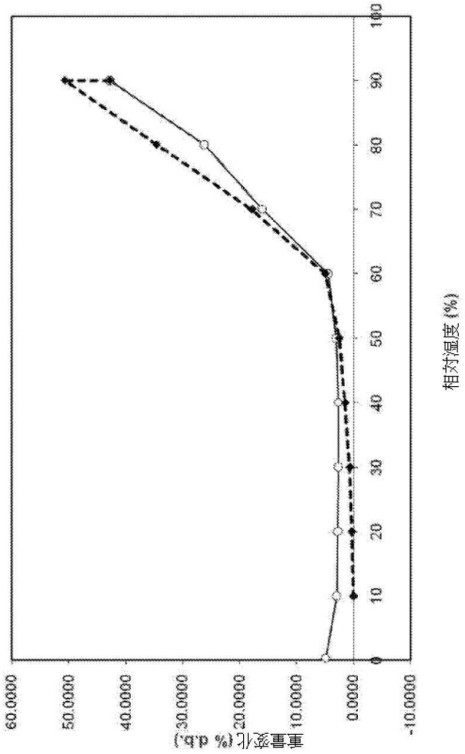
【図４４】

【図４４】



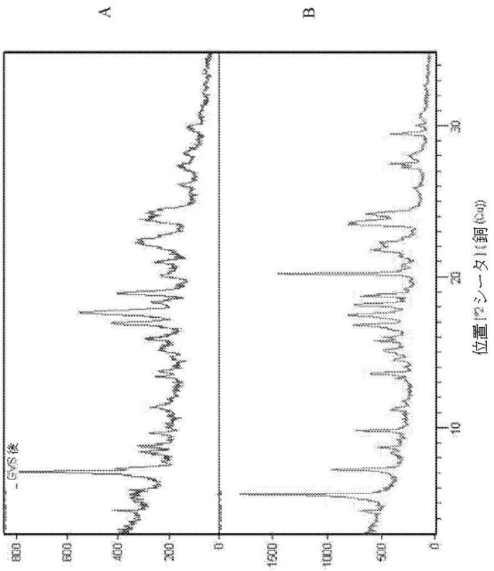
【図４５】

【図４５】



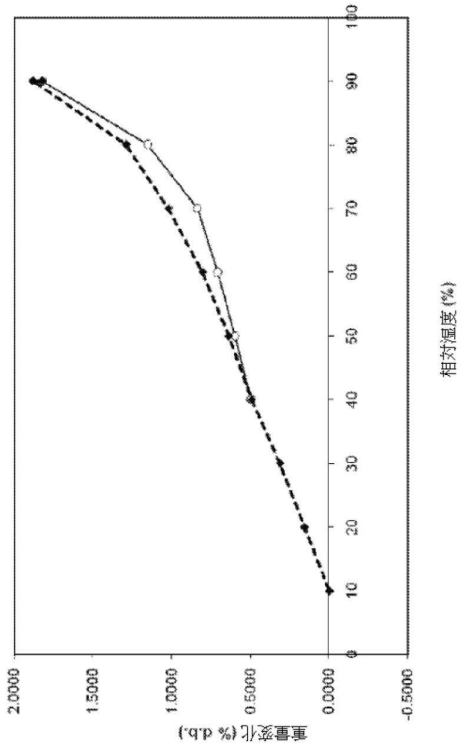
【図４６】

【図４６】



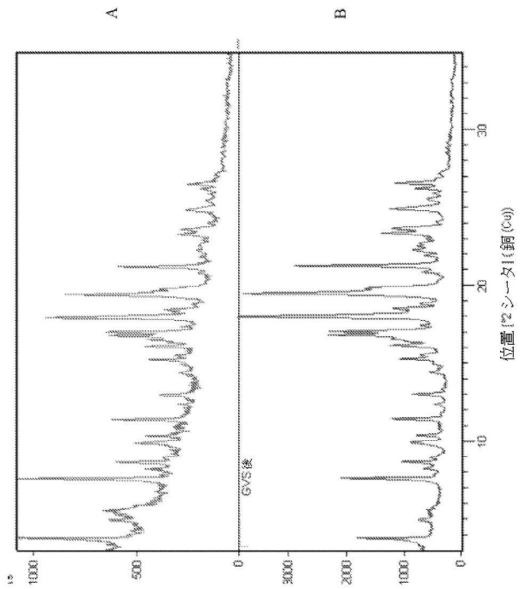
【図４７】

【図４７】



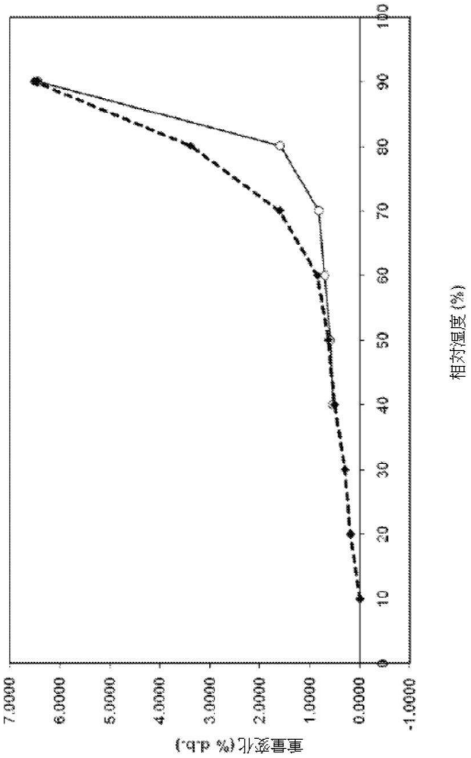
【図４８】

【図４８】



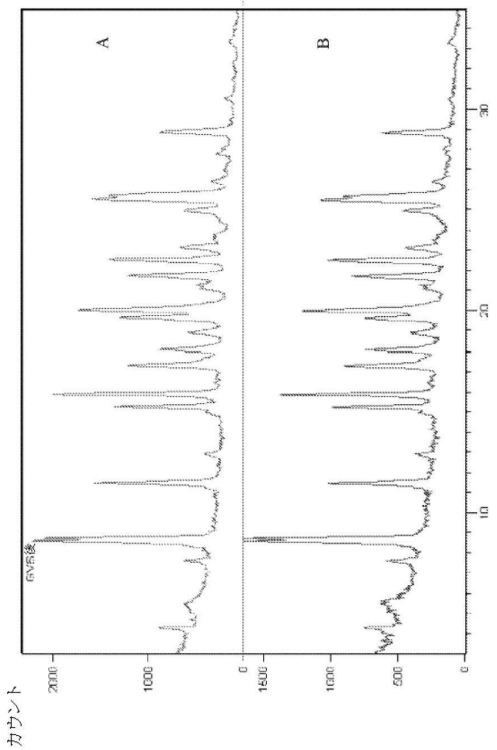
【図４９】

【図４９】



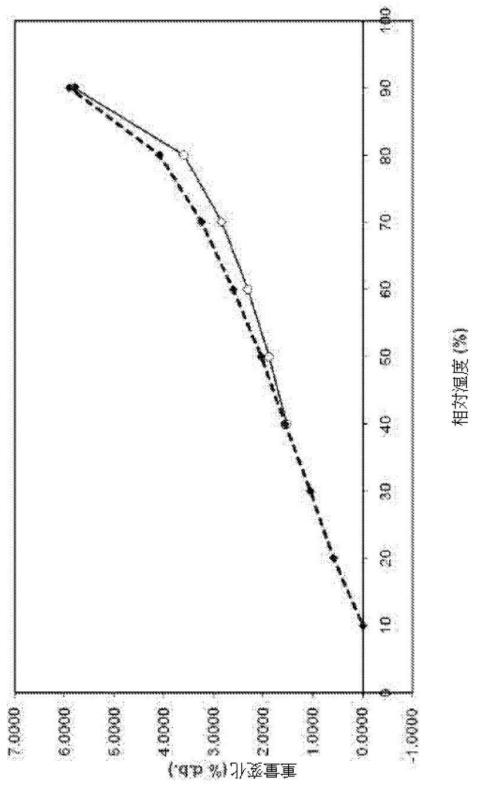
【図５０】

【図５０】



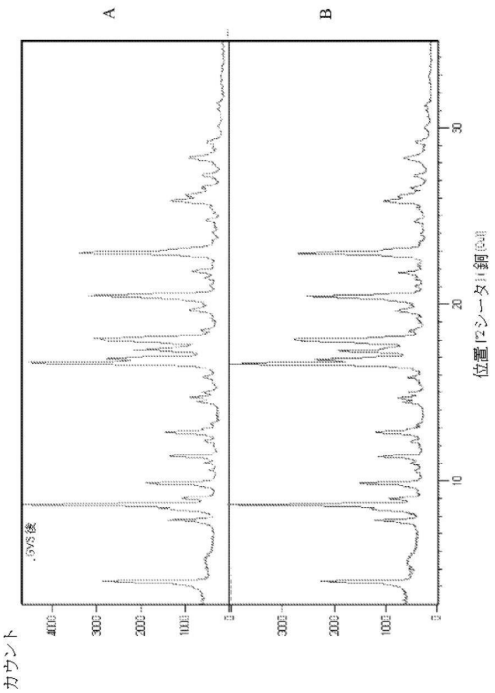
【図５１】

【図５１】



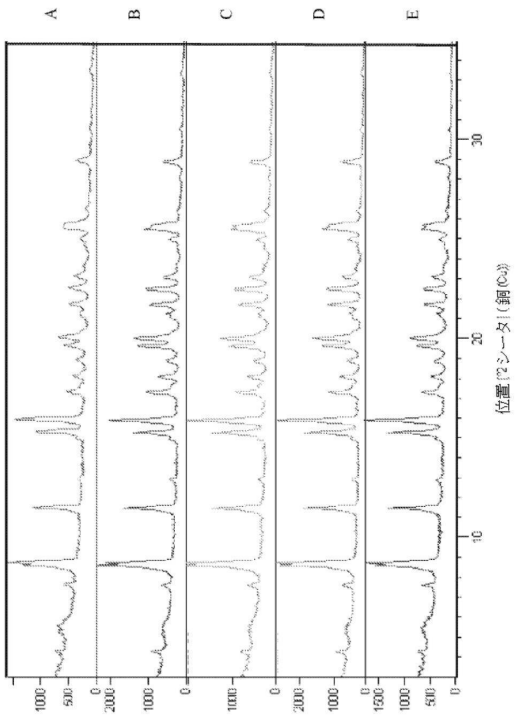
【図５２】

【図５２】



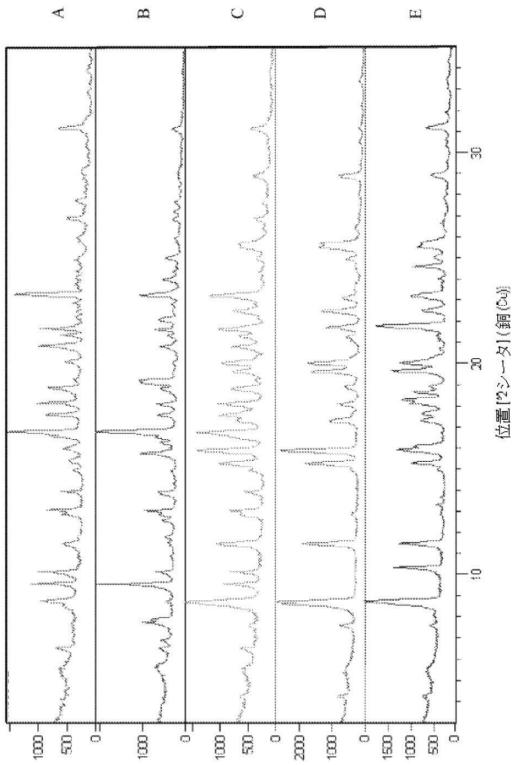
【図５３】

【図５３】



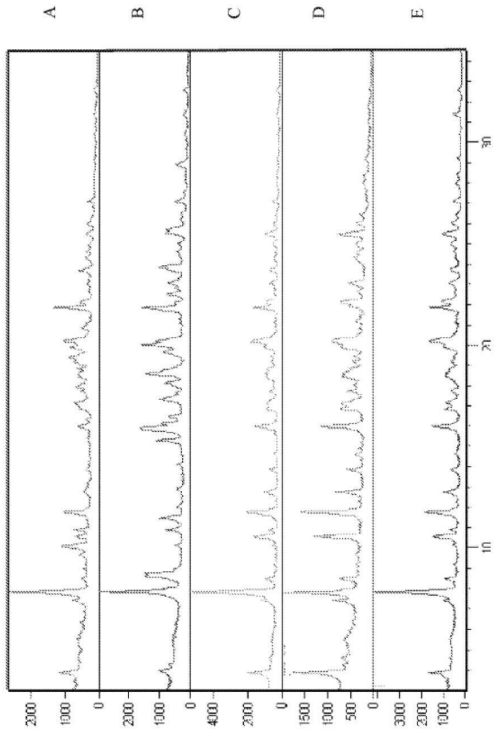
【図５４】

【図５４】



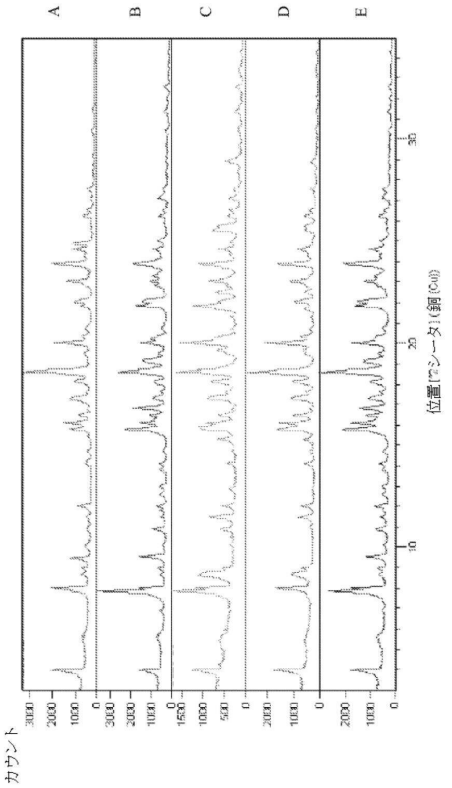
【図５５】

【図５５】



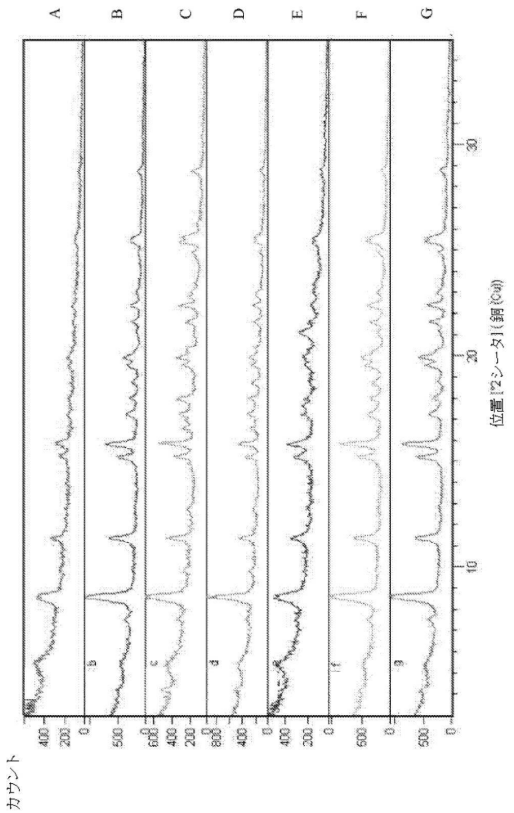
【図５６】

【図５６】



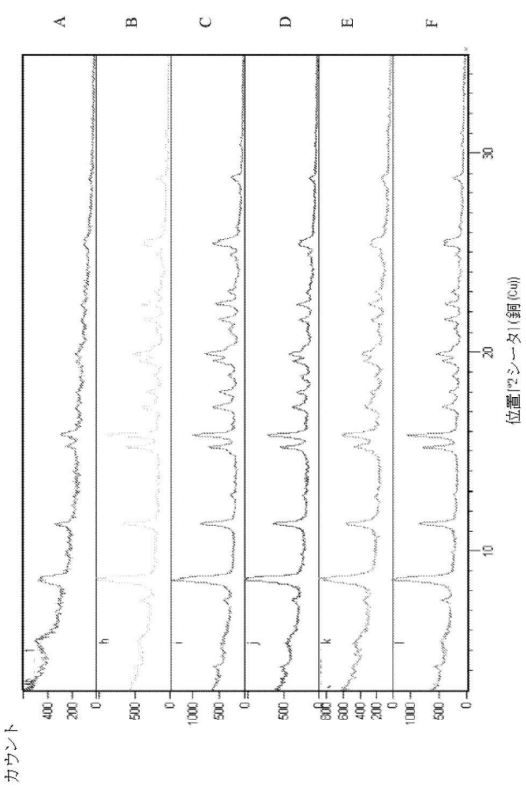
【図５７】

【図５７】



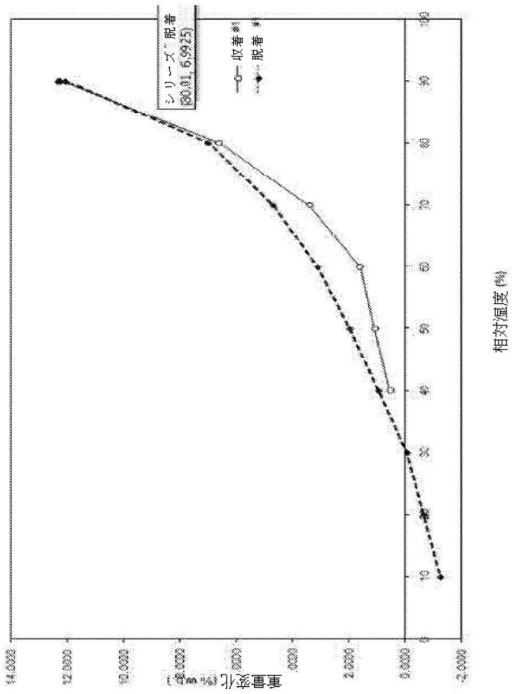
【図５８】

【図５８】



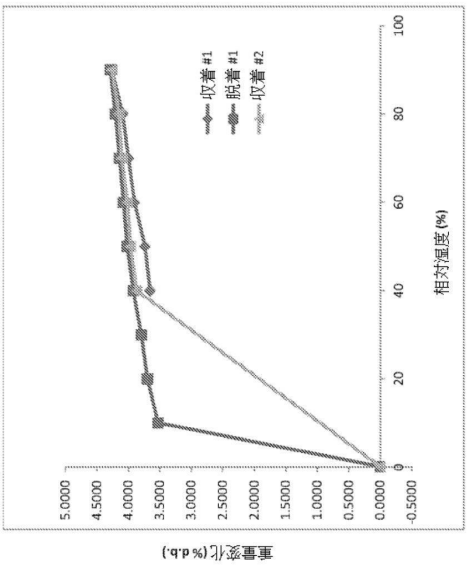
【図５９】

【図５９】



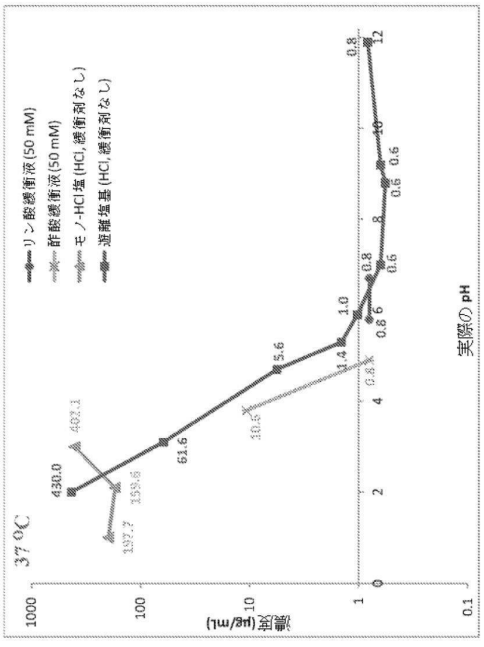
【図６０】

【図６０】



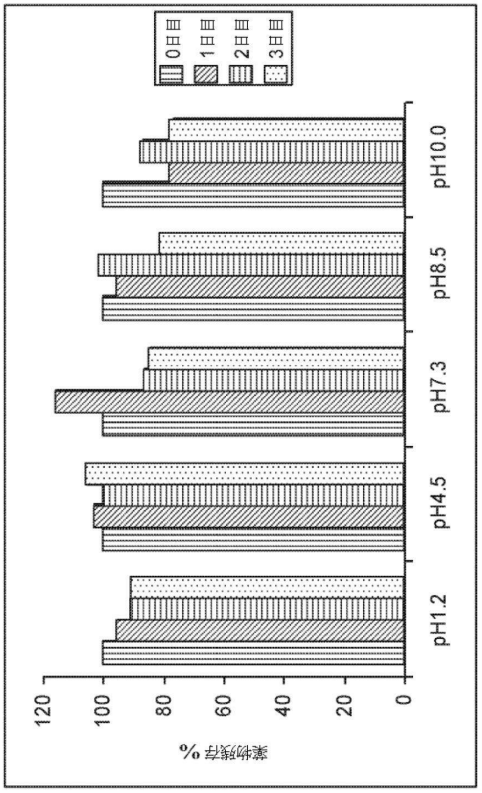
【図６１】

【図６１】



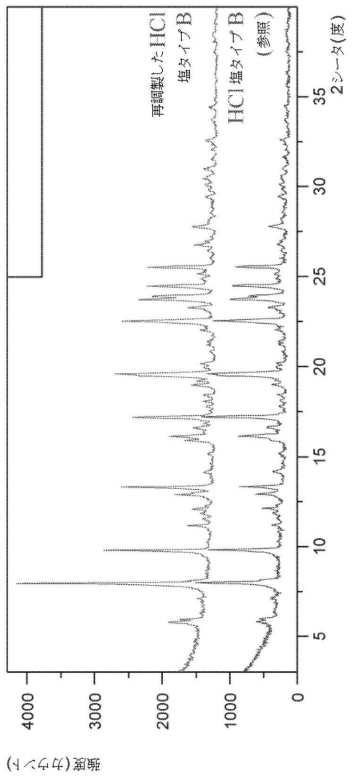
【図６２】

【図６２】



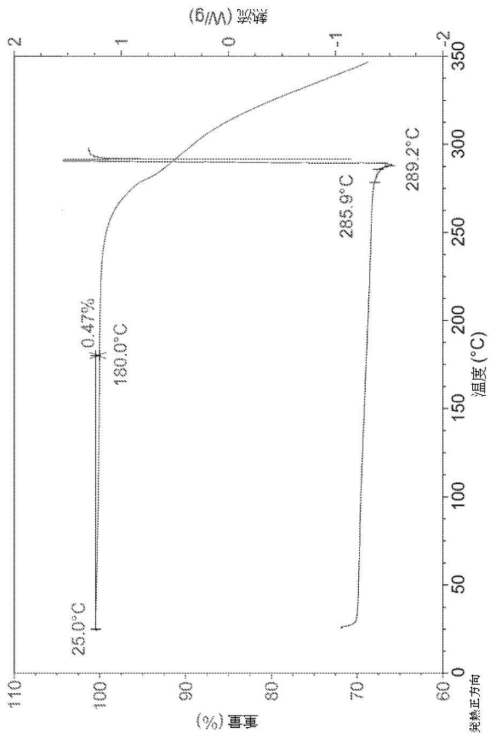
【図６３Ａ】

【図６３Ａ】



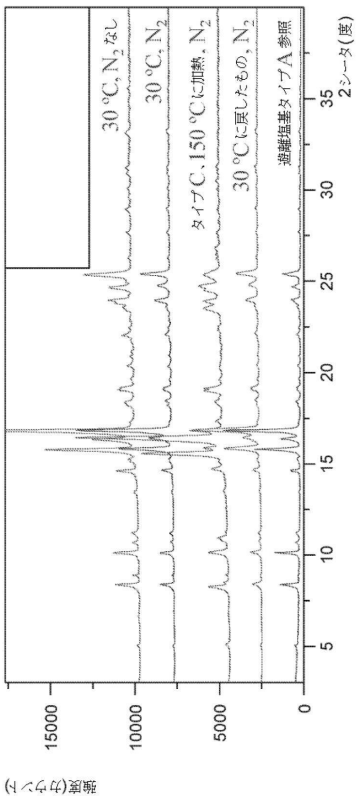
【図６３Ｂ】

【図６３Ｂ】



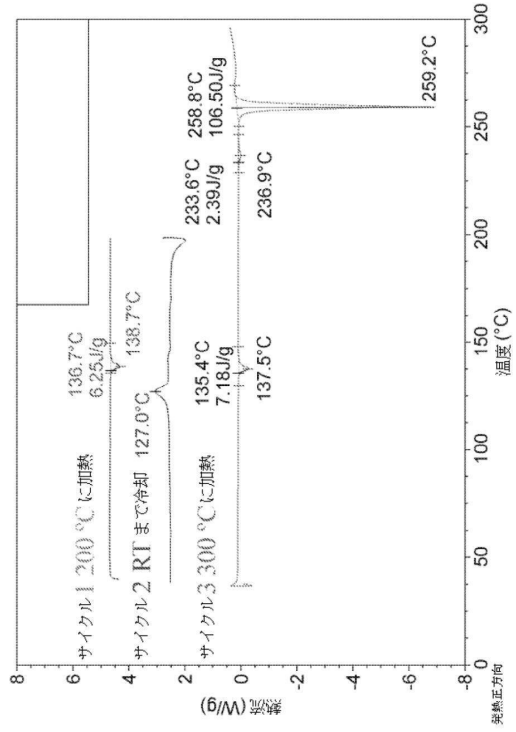
【図６４Ａ】

【図６４Ａ】



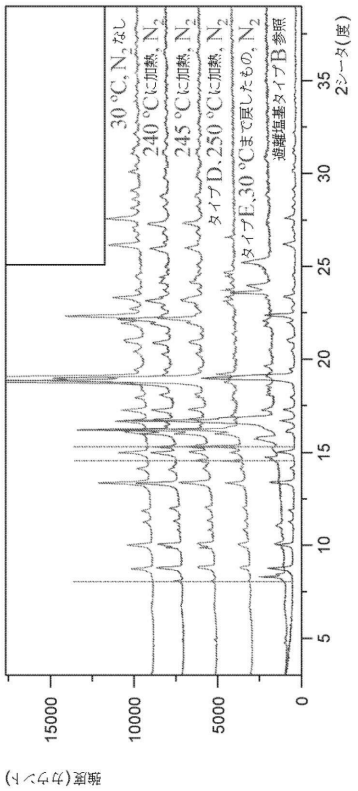
【図６４Ｂ】

【図６４Ｂ】



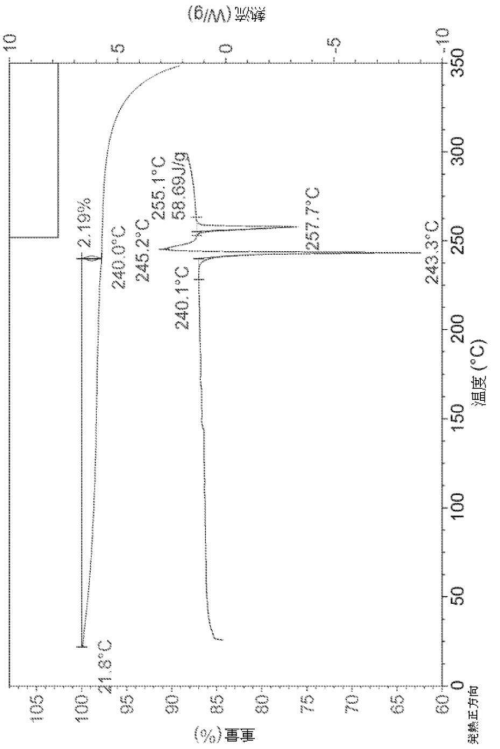
【図６５Ａ】

【図６５Ａ】



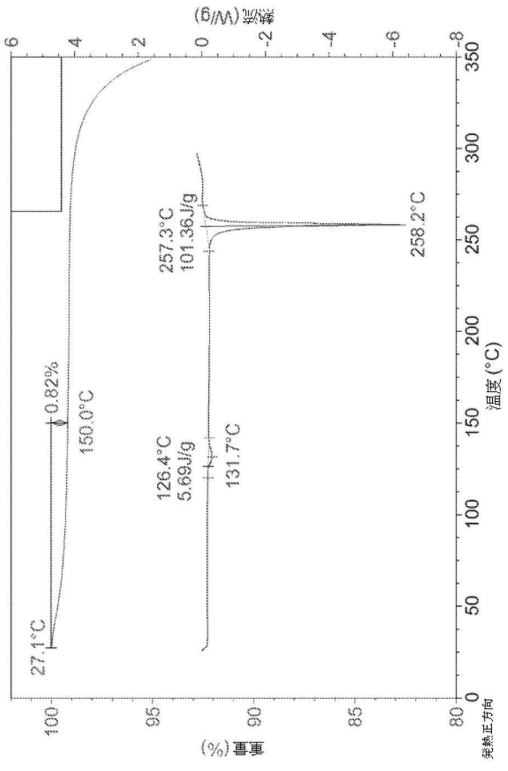
【図６５Ｂ】

【図６５Ｂ】



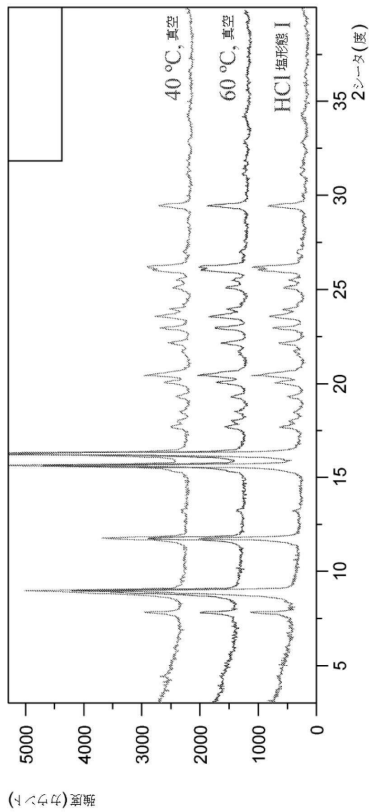
【図６６】

【図６６】



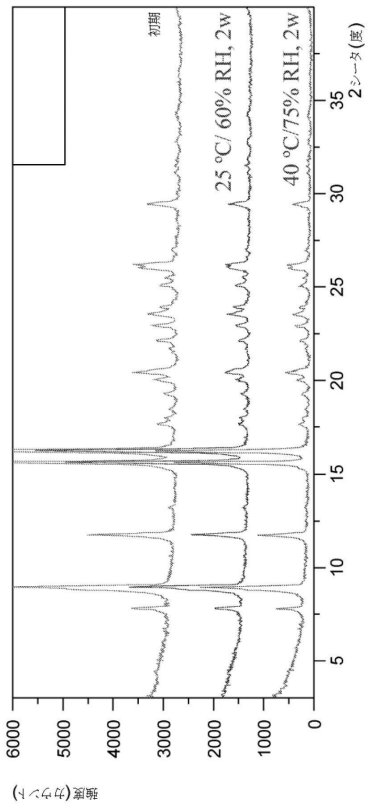
【図６７】

【図６７】



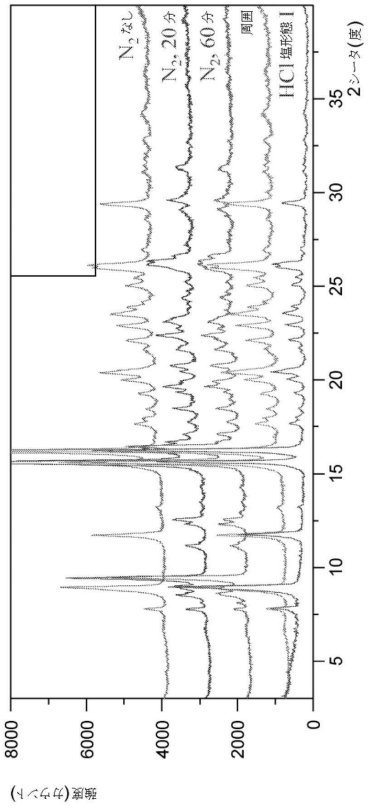
【図６８】

【図６８】



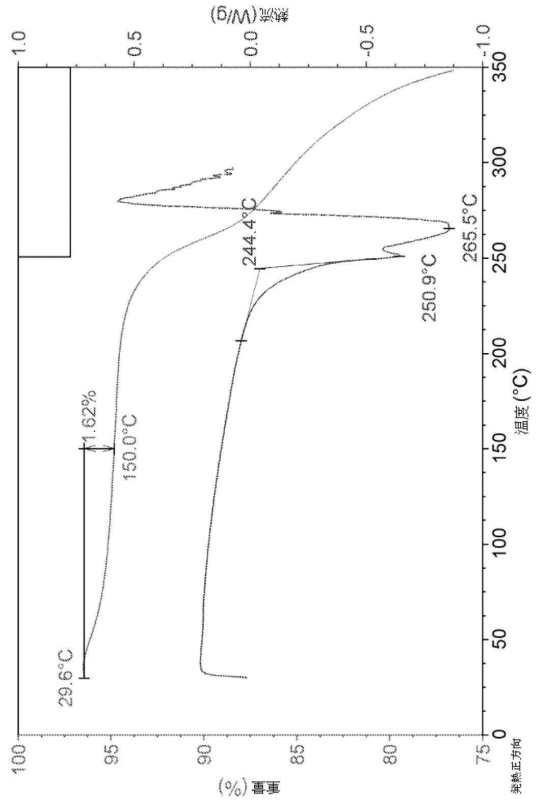
【図６９Ａ】

【図６９Ａ】



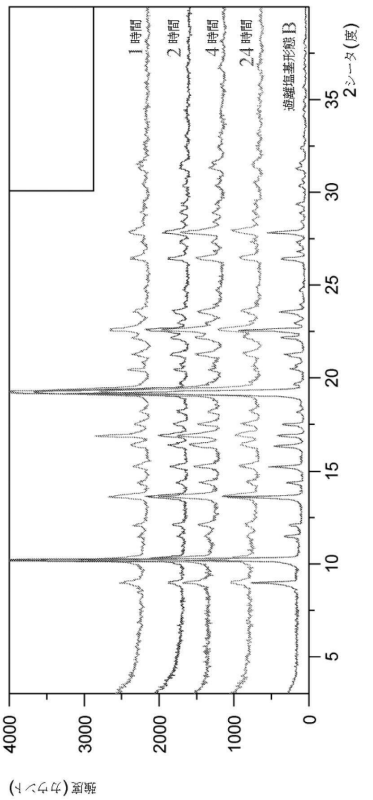
【図６９Ｂ】

【図６９Ｂ】



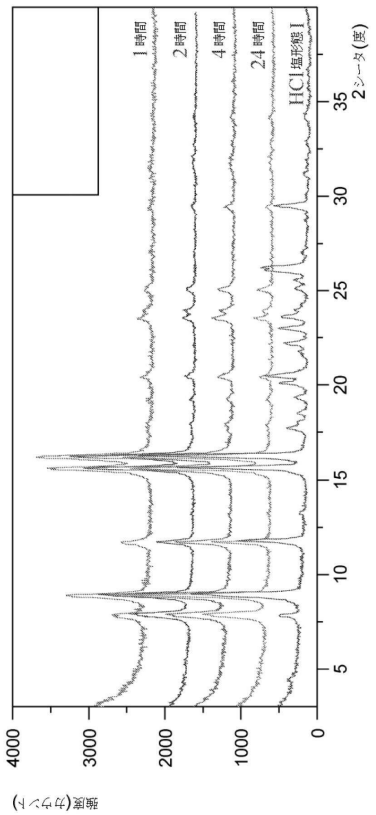
【図７０Ａ】

【図７０Ａ】



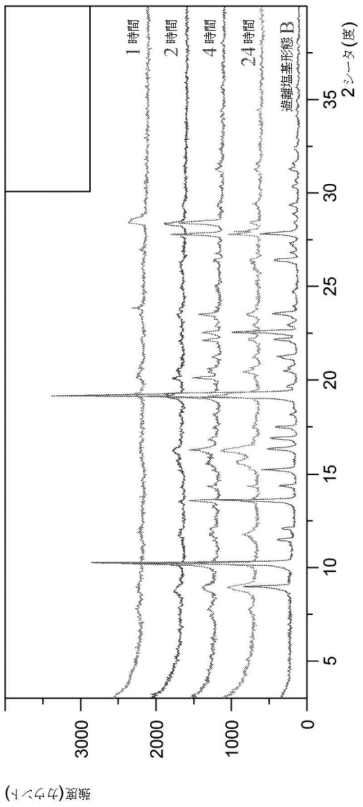
【図７０Ｂ】

【図７０Ｂ】



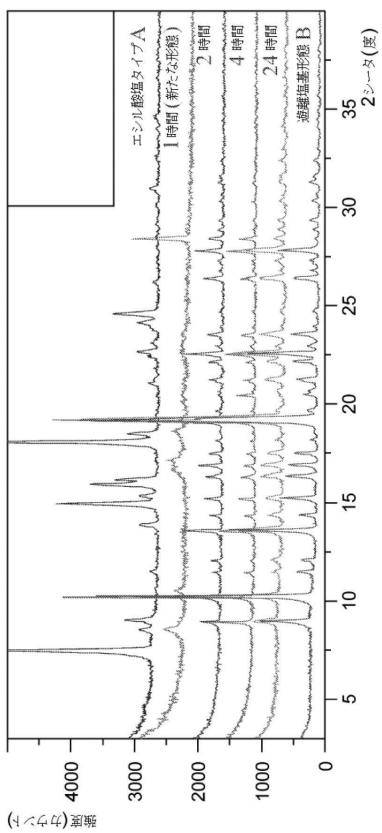
【図７０Ｃ】

【図７０Ｃ】



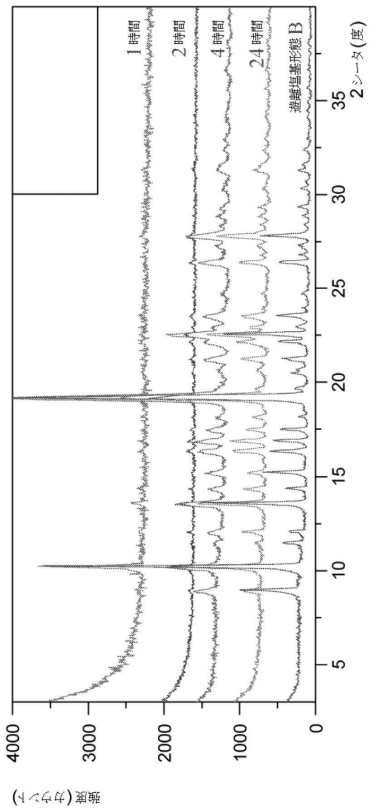
【図７０Ｄ】

【図７０Ｄ】



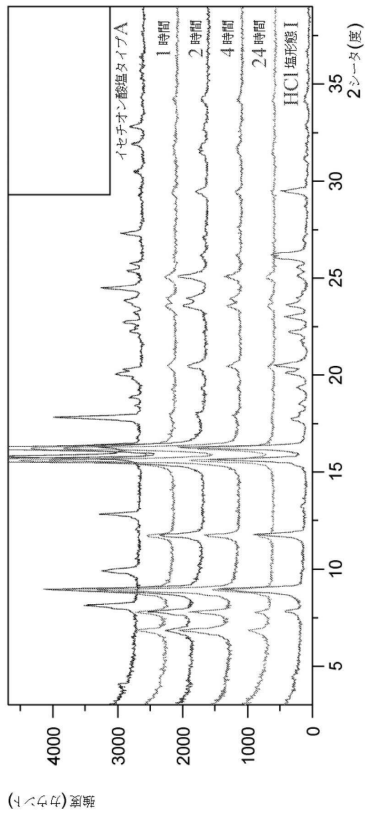
【図７１Ａ】

【図７１Ａ】



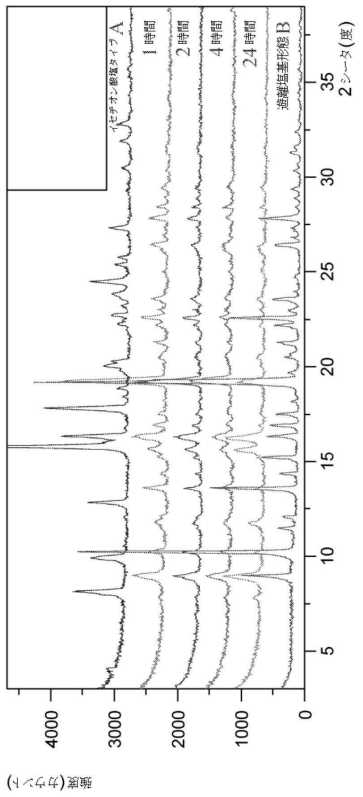
【図７１Ｂ】

【図７１Ｂ】



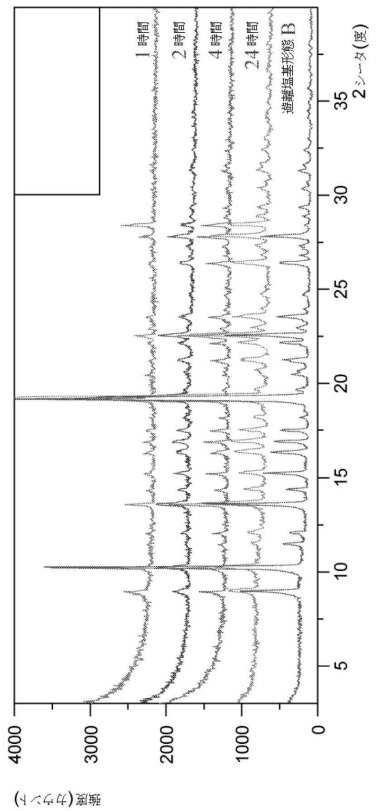
【図７１Ｃ】

【図７１Ｃ】



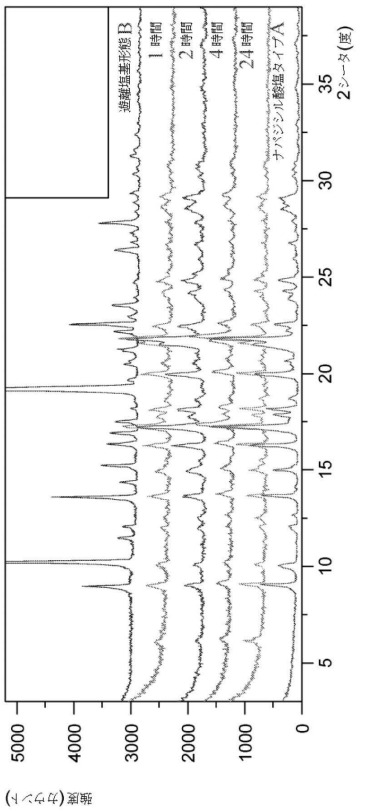
【図７１Ｄ】

【図７１Ｄ】



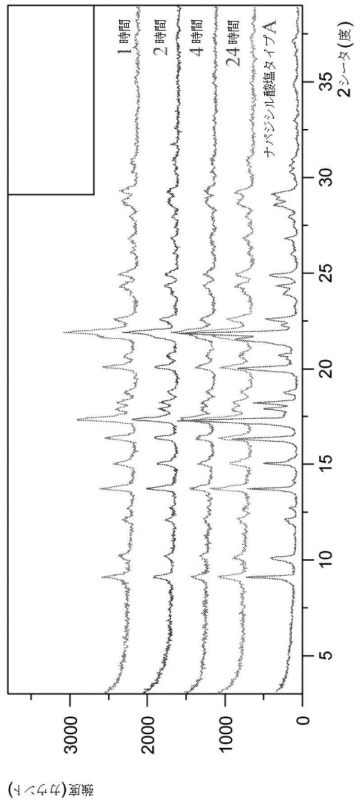
【図７２Ａ】

【図７２Ａ】



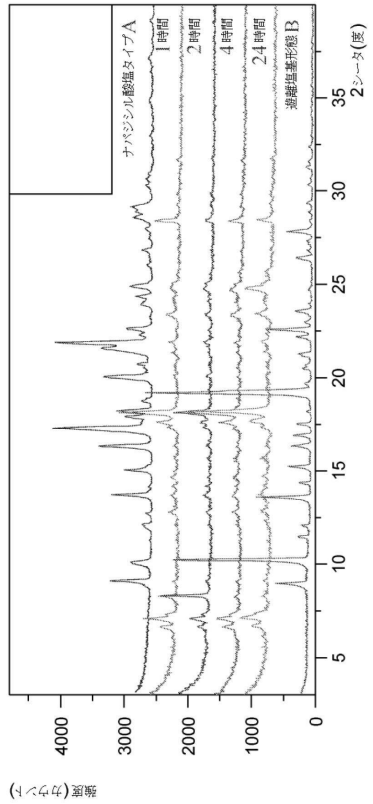
【図７２Ｂ】

【図７２Ｂ】



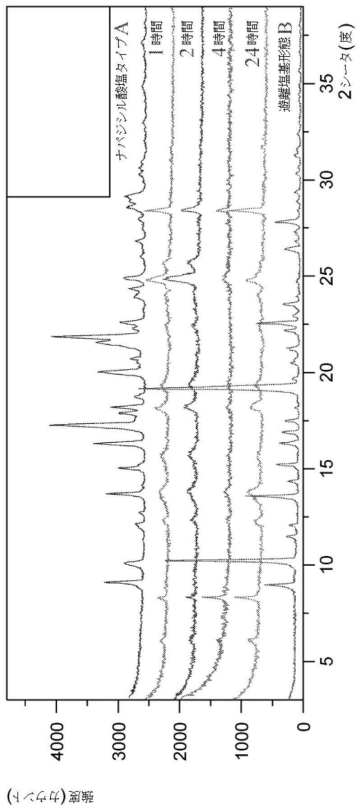
【図７２Ｃ】

【図７２Ｃ】



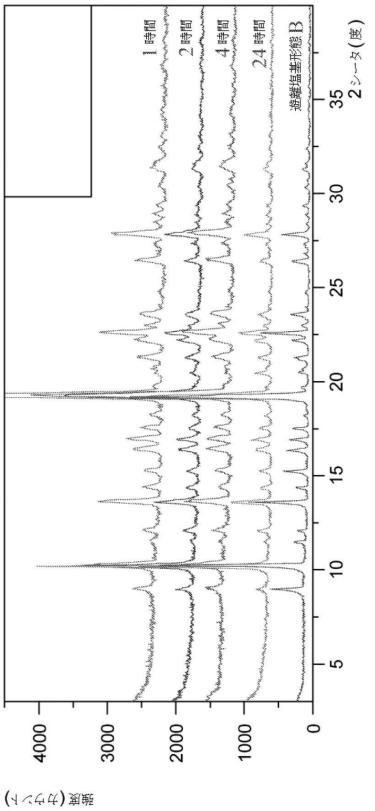
【図７２Ｄ】

【図７２Ｄ】



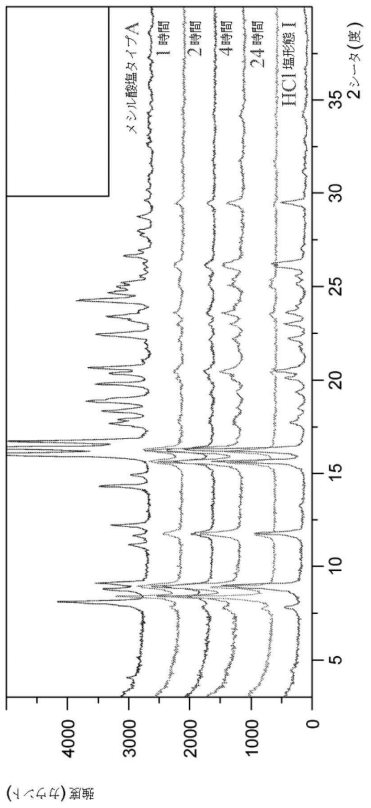
【図７３Ａ】

【図７３Ａ】



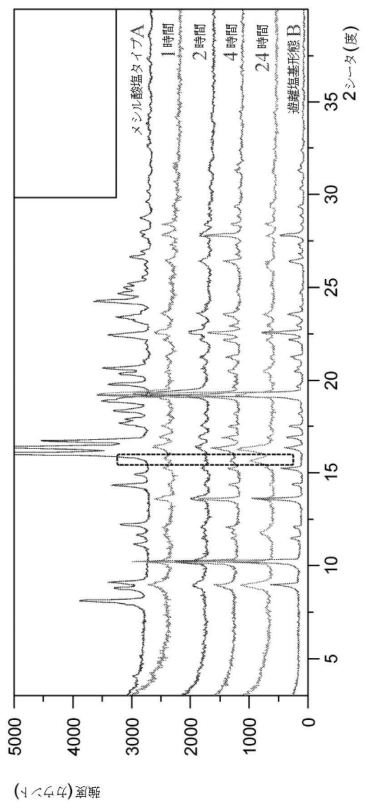
【図７３Ｂ】

【図７３Ｂ】



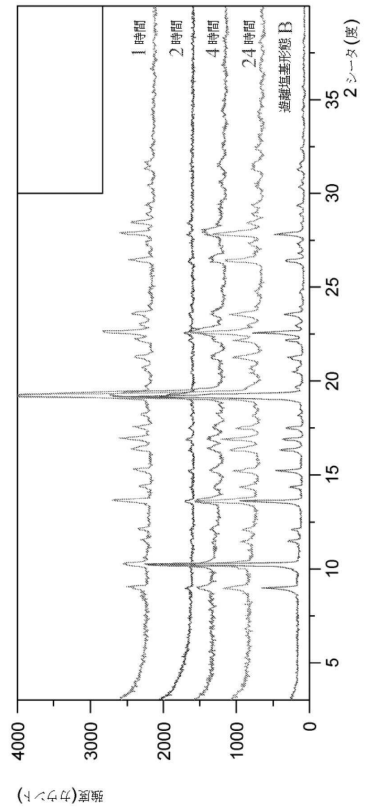
【図７３Ｃ】

【図７３Ｃ】



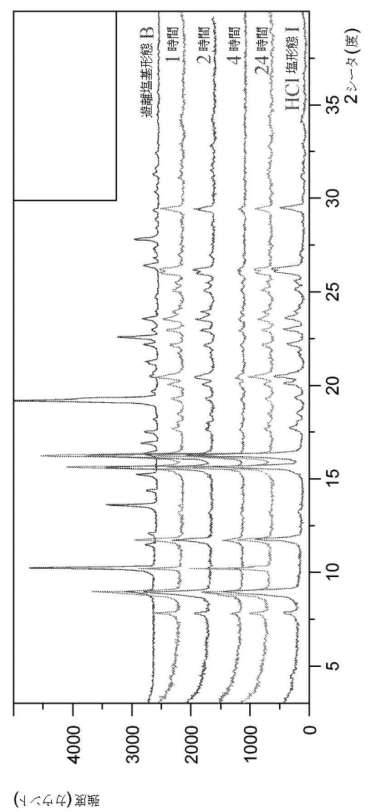
【図７３Ｄ】

【図７３Ｄ】



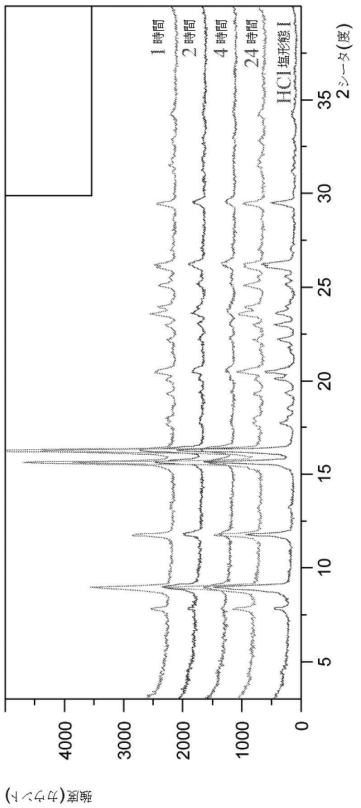
【図７４Ａ】

【図７４Ａ】



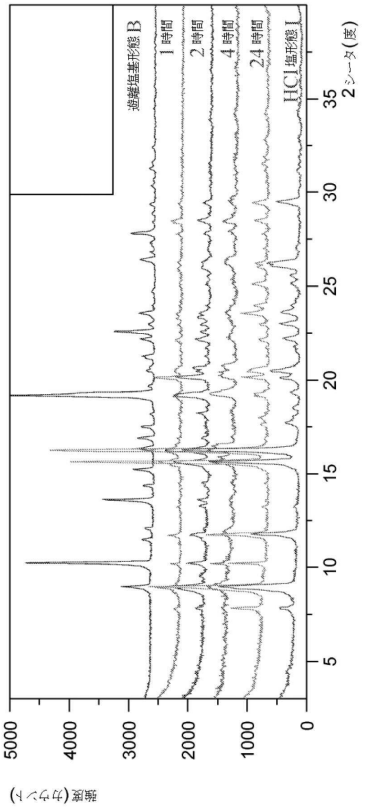
【図７４Ｂ】

【図７４Ｂ】



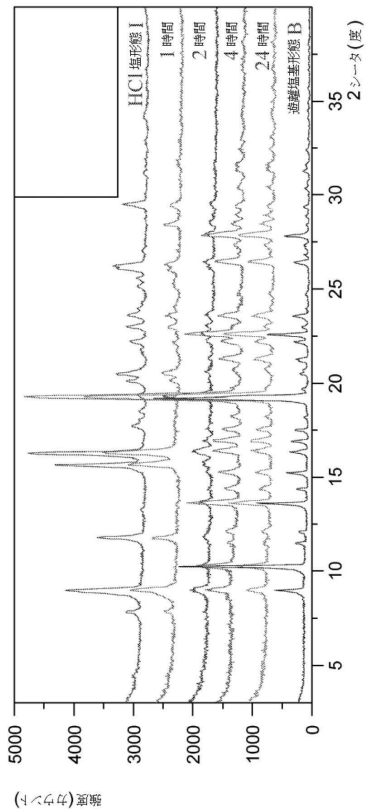
【図７４Ｃ】

【図７４Ｃ】



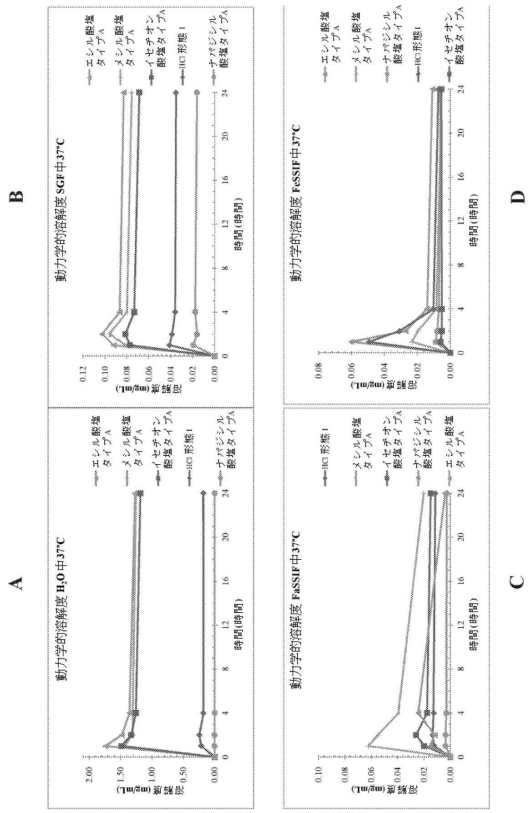
【図７４Ｄ】

【図７４Ｄ】



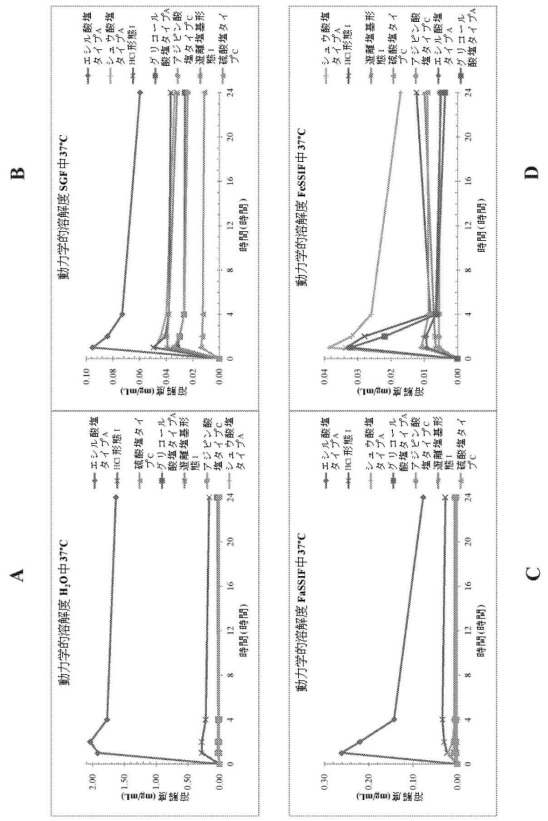
【図７５】

【図７５】



【図７６】

【図７６】


A
動力学的溶解度 H2O中37°C
溶解度 (mg/mL)
時間 (時間)
エシル酸塩 タイプA
シュウ酸塩 タイプA
HCl形態1
硫酸塩タイプC
グリコール酸塩タイプA
アジピン酸塩タイプC
遊離塩基形態1
硫酸塩タイプA
B
動力学的溶解度 SGF中37°C
C
動力学的溶解度 FaSSIF中37°C
D
動力学的溶解度 FeSSIF中37°C

フロントページの続き

(51)国際特許分類　　ＦＩ
Ａ６１Ｋ　31/506(2006.01)　　Ａ６１Ｋ　31/506

ーティカルズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者　ノーザン， ジュリアン スコット
イギリス国 エスアール５ ２ティーキュー タイン アンド ウィア， サンダーランド， エンタープライズ パーク イースト， シルバーブライアー， オニックス サイエンティフィック リミテッド 気付
(72)発明者　フェルナンデス， フィリップ
イギリス国 エスアール５ ２ティーキュー タイン アンド ウィア， サンダーランド， エンタープライズ パーク イースト， シルバーブライアー， オニックス サイエンティフィック リミテッド 気付
(72)発明者　チェン， イン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サンフランシスコ， イー． グランド アベニュー ２７０， スイート ２２， ポートラ ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者　ルー， ユエリエ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１３０， サンディエゴ， リュエット デ メール ５１１５
(72)発明者　カラボーニ， サミ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サンフランシスコ， イー． グランド アベニュー ２７０， スイート ２２， ポートラ ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者　コデルシャ， ガス
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サンフランシスコ， イー． グランド アベニュー ２７０， スイート ２２， ポートラ ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド 気付
審査官　神野 将志

(56)参考文献
特表２０１１－５１８１５８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１２／０４５０２０（WO，Ａ１）
COFFEY G; ET AL，THE NOVEL KINASE INHIBITOR PRT062070 (CERDULATINIB) DEMONSTRATES EFFICACY IN MODELS OF 以下備考，JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS，2014年10月23日，VOL:351, NR:3，PAGE(S):1 - 34, FIG.(1 - 7,S1 - S4)，http://dx.doi.org/10.1124/jpet.114.218164，AUTOIMMUNITY AND B-CELL CANCER
川口洋子ら，医薬品と結晶多形，生活工学研究，2002年，Vol.4, No.2，p.310-317
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
Journal of Pharmaceutical Sciences，1977年，Vol.66, No.1，p.1-19
Jeff Sharman et al.，Ther. Adv. Hematol，2016年，7(3)，pp.157-170，doi: 10.1177/2040620716636542

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