

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7665593号  
(P7665593)

(45)発行日 令和7年4月21日(2025.4.21)

(24)登録日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
A 6 1 K 31/4375(2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	C 0 7 D 471/04	
	C S P	
	請求項の数	33 (全55頁)

(21)出願番号	特願2022-507797(P2022-507797)	(73)特許権者	505193450 インサイト・コーポレイション INCYTE CORPORATION アメリカ合衆国19803デラウェア州 ウィルミントン、オーガスティン・カッ ト - オフ1801番
(86)(22)出願日	令和2年8月7日(2020.8.7)	(74)代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(65)公表番号	特表2022-544189(P2022-544189 A)	(74)代理人	100156144 弁理士 落合 康
(43)公表日	令和4年10月17日(2022.10.17)	(72)発明者	ジア, ジョンジアン アメリカ合衆国19803デラウェア州 ウィルミントン、オーガスティン・カッ ト - オフ1801
(86)国際出願番号	PCT/US2020/045311	(72)発明者	リウ, ピンリー
(87)国際公開番号	WO2021/030162		
(87)国際公開日	令和3年2月18日(2021.2.18)		
審査請求日	令和5年8月3日(2023.8.3)		
(31)優先権主張番号	62/884,996		
(32)優先日	令和1年8月9日(2019.8.9)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 PD - 1 / PD - L 1 阻害剤の塩

(57)【特許請求の範囲】

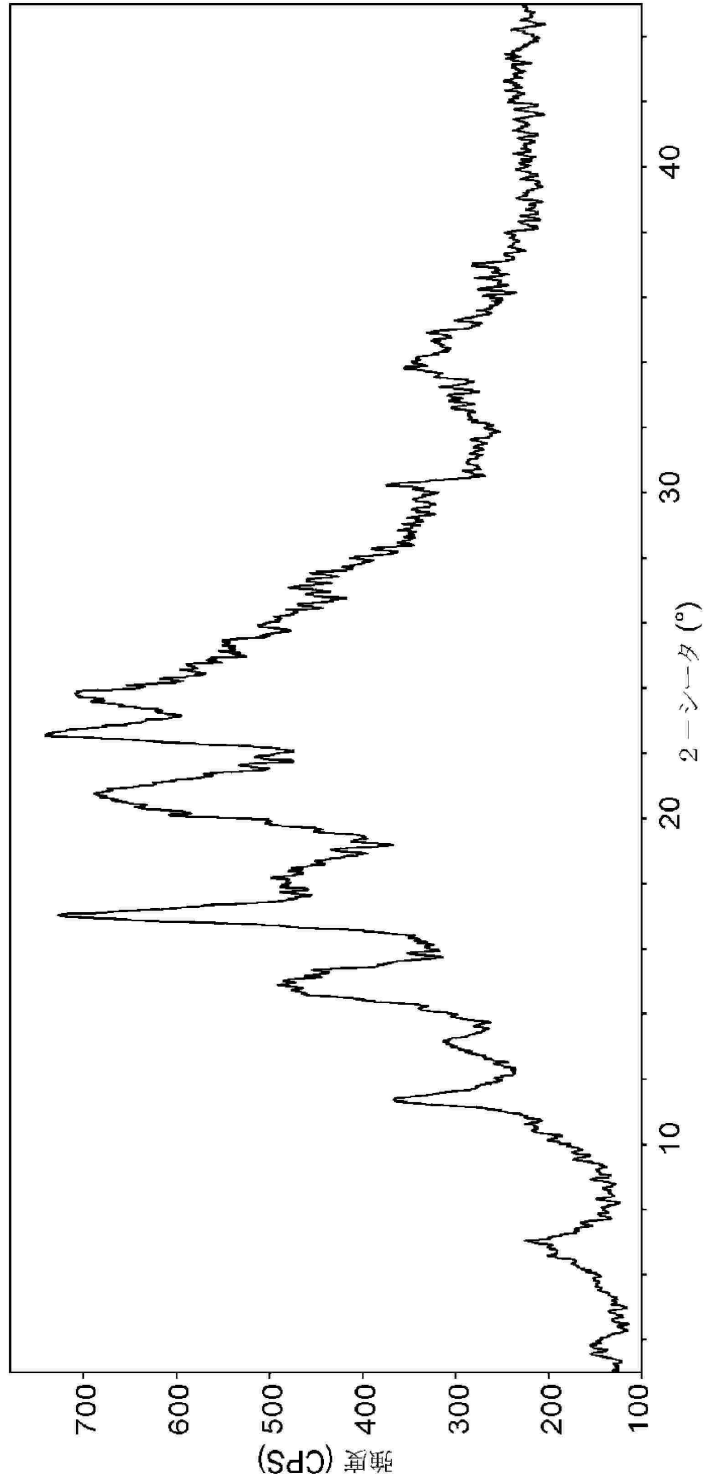
【請求項1】

\_\_ ( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジ  
ン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチル  
ピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3  
- カルボン酸ジシュウ酸塩である塩であって、該塩が結晶性である、塩。

【請求項2】

下記図10:

[ 図 1 0 ]



に示される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 3】

下記図 11 :

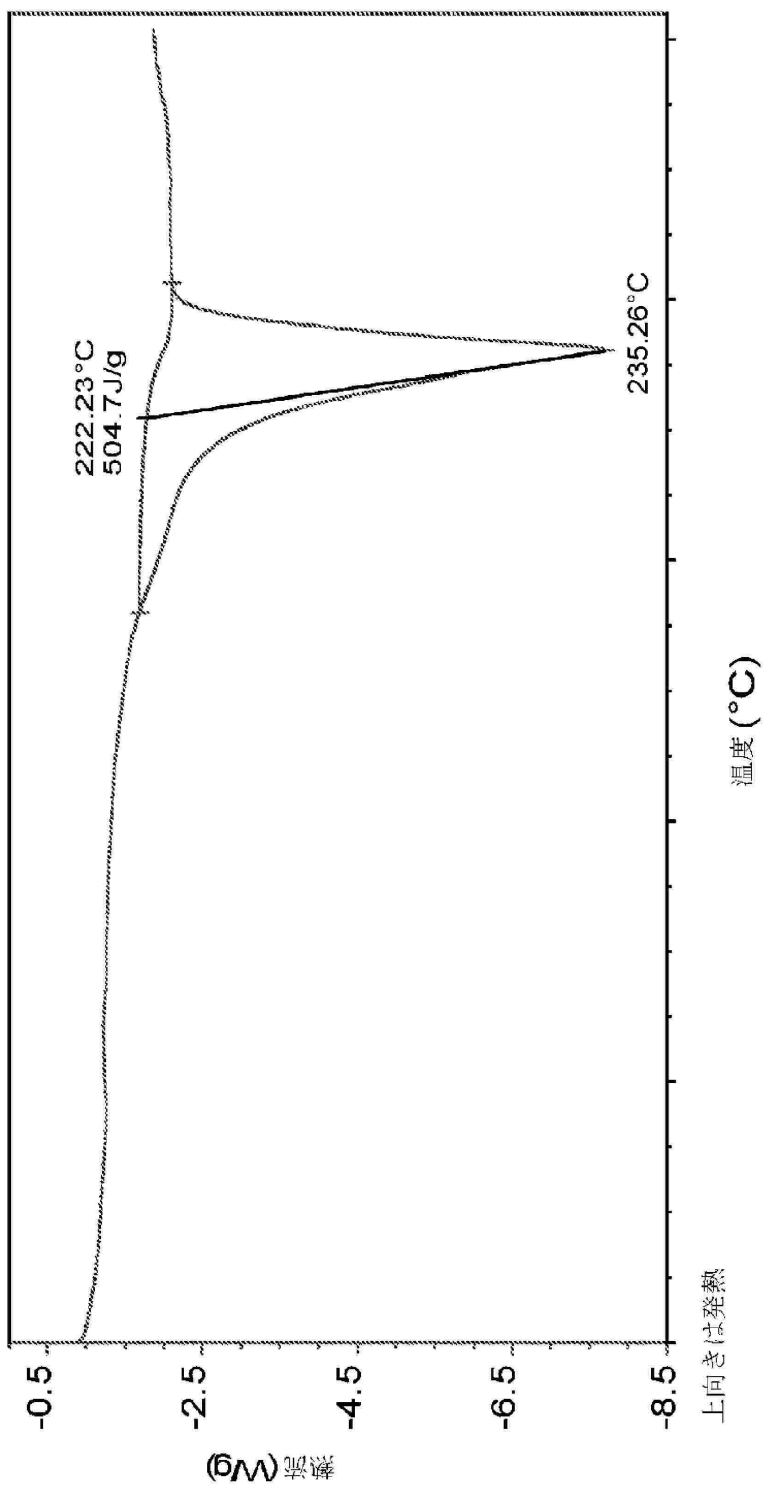
[ 図 11 ]

10

20

30

40



10

20

30

40

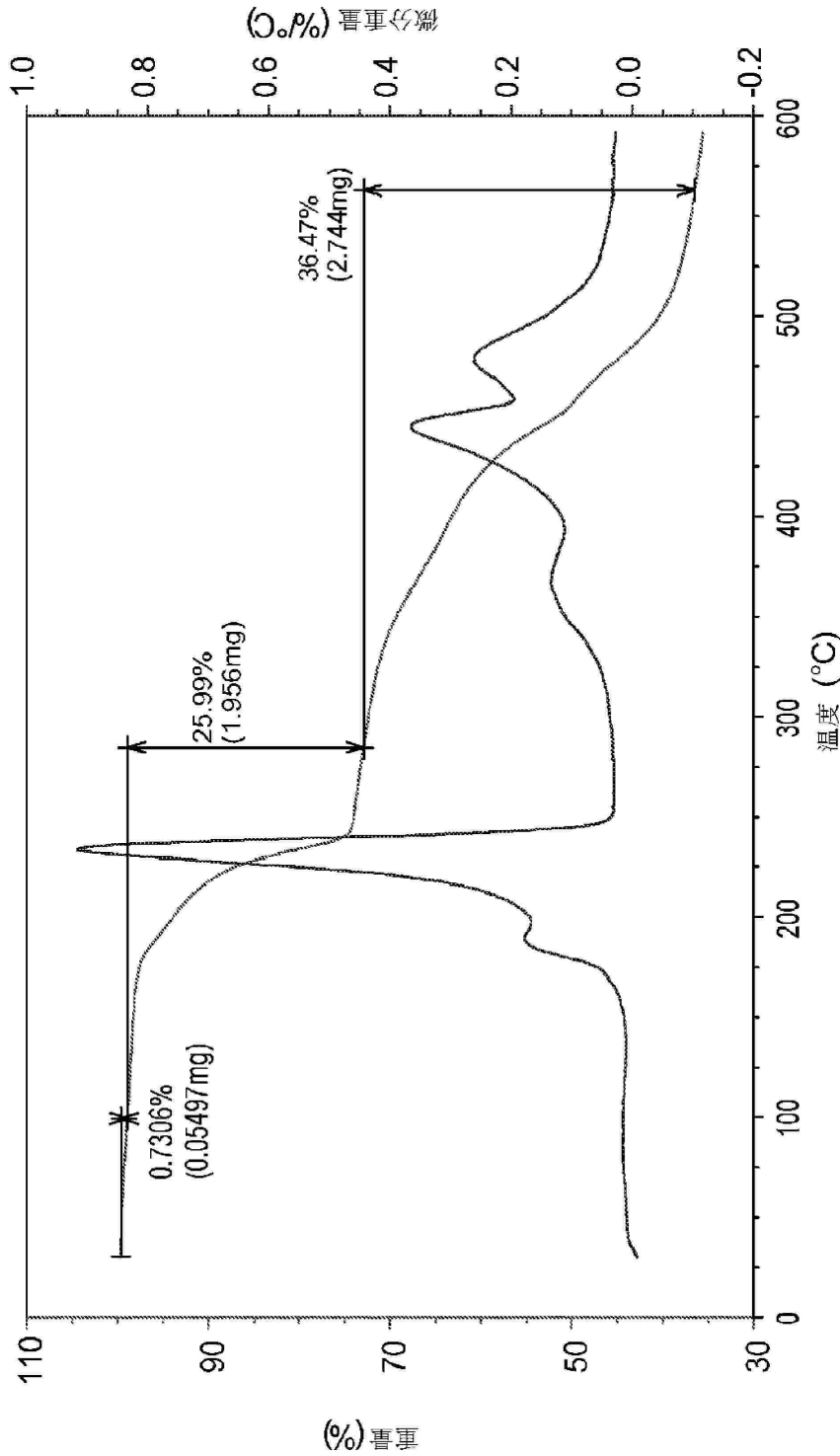
に示されるDSCサーモグラムを有する、請求項1に記載の塩。

【請求項4】

下記図12:

[図12]

50



10

20

30

40

に示される熱重量分析 ( T G A ) サーモグラムを有する、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 5】

7 . 0 ± 0 . 2 度、 1 1 . 4 ± 0 . 2 度、 1 3 . 2 ± 0 . 2 度、 1 4 . 9 ± 0 . 2 度、及び 1 7 . 0 ± 0 . 2 度の 2 - シータから選択される少なくとも 1 つの X 線粉末回折 ( X R P D ) ピークを有する、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 6】

7 . 0 ± 0 . 2 度、 1 1 . 4 ± 0 . 2 度、 1 3 . 2 ± 0 . 2 度、 1 4 . 9 ± 0 . 2 度、及び 1 7 . 0 ± 0 . 2 度の 2 - シータから選択される少なくとも 2 つの X 線粉末回折 ( X R P D ) ピークを有する、請求項 1 に記載の塩。

50

## 【請求項 7】

7.0 ± 0.2 度、11.4 ± 0.2 度、13.2 ± 0.2 度、14.9 ± 0.2 度、及び 17.0 ± 0.2 度の 2 - シータから選択される少なくとも 3 つの X 線粉末回折 (XRPD) ピークを有する、請求項 1 に記載の塩。

## 【請求項 8】

7.0 ± 0.2 度、11.4 ± 0.2 度、13.2 ± 0.2 度、14.9 ± 0.2 度、及び 17.0 ± 0.2 度の 2 - シータから選択される少なくとも 4 つの X 線粉末回折 (XRPD) ピークを有する、請求項 1 に記載の塩。

## 【請求項 9】

7.0 ± 0.2 度、11.4 ± 0.2 度、13.2 ± 0.2 度、14.9 ± 0.2 度、及び 17.0 ± 0.2 度の 2 - シータに特徴的な X 線粉末回折 (XRPD) ピークを有する、請求項 1 に記載の塩。

10

## 【請求項 10】

示差走査熱量測定 (DSC) サーマグラムにおいて約 235 ± 3 の温度で吸熱ピークを有する、請求項 1 に記載の塩。

## 【請求項 11】

7.0 ± 0.2 度、11.4 ± 0.2 度、13.2 ± 0.2 度、14.9 ± 0.2 度、及び 17.0 ± 0.2 度の 2 - シータから選択される少なくとも 1 つの X 線粉末回折 (XRPD) ピークを有し、かつ、約 235 ± 3 の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定 (DSC) サーマグラムを示す、請求項 1 に記載の塩。

20

## 【請求項 12】

熱重量分析 (TGA) サーマグラムにおいて約 100 までで約 0.7% の重量損失を示す、請求項 1 に記載の塩。

## 【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の塩と、薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む、医薬組成物。

## 【請求項 14】

請求項 13 に記載の医薬組成物を含む、固体経口剤。

## 【請求項 15】

PD - 1 / PD - L 1 相互作用を阻害するための、請求項 13 に記載の医薬組成物または請求項 14 に記載の固体経口剤。

30

## 【請求項 16】

PD - 1 / PD - L 1 相互作用の阻害に関連する疾患または障害を治療するための、請求項 13 に記載の医薬組成物または請求項 14 に記載の固体経口剤。

## 【請求項 17】

前記疾患または障害が、がんまたは感染症である、請求項 16 に記載の医薬組成物または固体経口剤。

## 【請求項 18】

前記疾患または障害が、感染症であり、前記感染症がウイルス感染症である、請求項 17 に記載の医薬組成物または固体経口剤。

40

## 【請求項 19】

前記疾患または障害が、がんである、請求項 17 に記載の医薬組成物または固体経口剤。

## 【請求項 20】

前記がんが、骨癌、皮膚癌、頭頸部の癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、精巣癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮頸部のがん腫、膣の癌腫、外陰部のがん腫、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、慢性または急性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、小児の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎盂の癌、中枢神経系 (CNS) の新生物、原発性中枢神経系 (CNS) リンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、T 細胞リンパ腫、アスベスト

50

によって誘導されたがんを含む環境によって誘導されたがん、黒色腫、転移性悪性黒色腫、皮膚黒色腫、腎癌、ホルモン不応性前立腺腺癌、浸潤性乳癌、結腸癌、頭頸部扁平上皮癌、頭頸部の扁平上皮癌、尿路上皮癌、非筋層浸潤性膀胱癌(NMIBC)、高頻度マイクロサテライト不安定性がん(MSI<sup>high</sup>)、固形腫瘍、前立腺癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮癌、肝臓癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、膠芽細胞腫、肉腫、膀胱癌、血液癌、リンパ腫、白血病、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、慢性骨髄性白血病(CML)、非ホジキンリンパ腫、再発性または難治性非ホジキンリンパ腫(NHL)再発性濾胞非ホジキンリンパ腫(NHL)、多発性骨髄腫、胆管癌、胆道癌、小細胞肺癌、平滑筋肉腫、脳癌、星細胞腫、基底細胞癌、類上皮肉腫、眼癌、胃腸癌、消化管間質腫瘍、有毛細胞白血病、腸癌、膵島細胞癌、口腔癌(oral cancer)、口腔癌(mouth cancer)、咽喉癌、喉頭癌、口唇癌、頸部癌、鼻腔癌、眼癌、眼黒色腫、骨盤癌、腎細胞癌、唾液腺癌、副鼻腔癌、脊髄癌、舌癌、管状癌、尿道癌、尿管癌、急性骨髄性白血病(AML)、急性前骨髄球性白血病(APL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、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、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患、原発性骨髄線維症(PMF)、真性多血症(PV)、本態性血小板増加症(ET)、骨髄異形成症候群(MDS)、T細胞急性リンパ芽球性リンパ腫(T-ALL)、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋肉腫、非小細胞肺癌(NSCLC)、扁平細胞非小細胞肺癌(NSCLC)、気管支原性癌、気管支原性扁平上皮細胞癌、気管支原性未分化小細胞癌、気管支原性未分化大細胞癌、気管支原性腺癌、肺胞(気管支)癌、気管支腺腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、食道のがん腫、食道の扁平上皮癌、食道の腺癌、食道の平滑筋肉腫、食道のリンパ腫、胃のがん腫、胃のリンパ腫、胃の平滑筋肉腫、胃の腺がん、膵臓の管腺がん、膵島細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、膵臓のカルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍、小腸の腺がん、小腸のリンパ腫、小腸のカルチノイド腫瘍、小腸の平滑筋腫、大腸の腺がん、大腸の管状腺腫、大腸の絨毛腺腫、大腸の過誤腫、直腸結腸癌、結腸直腸腺癌、泌尿生殖器癌、ウィルムス腫瘍[腎芽細胞腫]、膀胱及び尿道の扁平上皮細胞癌、膀胱及び尿道の移行上皮癌、膀胱及び尿道の腺がん、前立腺の腺がん、前立腺の肉腫、精巣の癌、精上皮腫、精巣の奇形腫、精巣の胎児性癌、精巣の奇形癌、精巣の絨毛癌、精巣の間質細胞癌、精巣の線維腫、精巣の線維腺腫、精巣の腺腫様腫瘍、精巣の脂肪腫、泌尿器系癌、乳頭状腎癌、精巣胚細胞癌、嫌色素性腎細胞癌、明細胞腎癌、前立腺腺癌、肝癌、肝細胞癌、胆管癌、肝芽腫、肝細胞腺腫、肝臓の血管腫、骨肉腫、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、悪性リンパ腫、網膜細胞肉腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫、骨軟骨性外骨症、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨様骨腫、巨細胞腫、頭蓋骨の癌、頭蓋骨の骨腫、頭蓋骨の肉芽腫、頭蓋骨の黄色腫、頭蓋骨の変形性骨炎、髄膜の癌、髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症、脳の癌、髄芽腫、上衣腫、胚細胞腫、松果体腫、多形性膠芽腫、希突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍、脊髄の癌、脊髄の神経線維腫、脊髄の神経膠腫、神経芽腫、レルミット・デクク口病、婦人科癌、子宮の癌、子宮内膜癌、子宮頸部の癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣の癌、卵巣癌、卵巣の漿液性嚢胞腺癌、卵巣の漿液性腺癌、卵巣の粘液性嚢胞腺癌、卵巣の分類不能癌、卵巣の顆粒膜-莢膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、卵巣の未分化胚細胞腫、卵巣の悪性奇形腫、外陰部の癌、外陰部の上皮内癌、膣の癌、膣の明細胞癌、膣のブドウ状肉腫、膣の胎児性横紋筋肉腫、卵管の癌、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、カボジ肉腫、ほくろ異形成母斑、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、食道癌、及び尿路上皮癌から選択される、請求項19に記載の医薬組成物または固体経口剤。

【請求項21】

前記がんが、PD-L1を発現する転移性がんである、請求項19に記載の医薬組成物または固体経口剤。

【請求項22】

前記がんが、肺癌である、請求項19に記載の医薬組成物または固体経口剤。

【請求項23】

10

20

30

40

50

前記肺癌が、小細胞肺癌である、請求項 2 2 に記載の医薬組成物または固体経口剤。

【請求項 2 4】

前記肺癌が、非小細胞肺癌である、請求項 2 2 に記載の医薬組成物または固体経口剤。

【請求項 2 5】

前記がんが、肝臓癌である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物または固体経口剤。

【請求項 2 6】

前記がんが、肝細胞癌である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物または固体経口剤。

【請求項 2 7】

前記がんが、黒色腫である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物または固体経口剤。

【請求項 2 8】

前記がんが、膀胱の癌である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物または固体経口剤。

【請求項 2 9】

前記がんが、尿道の癌である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物または固体経口剤。

【請求項 3 0】

前記がんが、腎癌である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物または固体経口剤。

【請求項 3 1】

前記腎癌が、腎明細胞癌である、請求項 3 0 に記載の医薬組成物または固体経口剤。

【請求項 3 2】

前記がんが、皮膚有棘細胞癌である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物または固体経口剤。

【請求項 3 3】

患者において免疫応答を増強、刺激、及び/または増加するための、請求項 1 3 に記載の医薬組成物または請求項 1 4 に記載の固体経口剤。

【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、2019年8月9日に提出された米国仮出願第62/884,996号の権利を主張し、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本出願は、PD-1/PD-L1阻害剤(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-((3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-2,2'-ジメチルピフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸の塩形態に関し、その調製方法を含み、化合物は感染症及びがんを含む様々な疾患の治療に有用である。

【背景技術】

【0003】

免疫系は、がんなどの疾患の制御及び根絶において重要な役割を果たす。しかしながら、がん細胞は、それらの増殖を有利にするために免疫系を回避または抑制する戦略をしばしば発達させる。そのようなメカニズムの1つは、免疫細胞で発現する共刺激分子及び共抑制分子の発現を変化させることである(Postow et al, J. Clinical Oncology 2015, 1-9)。PD-1などの阻害免疫チェックポイントのシグナル伝達をブロックすることは、有望で効果的な治療法であることが証明されている。

【0004】

CD279としても知られる、プログラム細胞死-1(PD-1)は、活性化T細胞、ナチュラルキラーT細胞、B細胞、及びマクロファージで発現する細胞表面受容体である(Greenwald et al, Annu. Rev. Immunol 2005, 23:515-548; Okazaki and Honjo, Trends Immunol 2006, (4):195-201)。これは、T細胞の活性化を防ぐための固有の負のフィードバック機構として機能し、それは転じて自己免疫を低減し、自己寛容を促

10

20

30

40

50

進する。さらに、PD-1は、がん及びウイルス感染症などの疾患における抗原特異的T細胞応答の抑制において重要な役割を果たすことも知られている(Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239-245; Postow et al, J. Clinical Oncol 2015, 1-9)。

#### 【0005】

PD-1の構造は、細胞外免疫グロブリン可変様ドメイン、続いて、膜貫通領域及び細胞内ドメインからなる(Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553)。細胞内ドメインは、免疫受容体チロシンベースの阻害モチーフ及び免疫受容体チロシンベースのスイッチモチーフに位置する2つのリン酸化部位を含み、これはPD-1がT細胞受容体媒介シグナルを負に調節することを示唆している。PD-1は、PD-L1とPD-L2の2つのリガンドを有し(Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553; Latchman et al, Nat Immunol 2001, 2, 261-268)、それらはそれらの発現パターンが異なる。PD-L1タンパク質は、リポ多糖及びGM-CSF処理に応答してマクロファージ及び樹状細胞において、ならびにT細胞受容体及びB細胞受容体のシグナル伝達によりT細胞及びB細胞において上方制御される。PD-L1は、ほぼ全ての腫瘍細胞でも高発現され、発現はIFN- $\gamma$ 処理後さらに増加する(Iwai et al, PNAS 2002, 99(19):12293-7; Blank et al, Cancer Res 2004, 64(3):1140-5)。実際、腫瘍のPD-L1発現状態は、複数の腫瘍タイプで予後を示すことが示されている(Wang et al, Eur J Surg Oncol 2015; Huang et al, Oncol Rep 2015; Sabatier et al, Oncotarget 2015, 6(7):5449-5464)。対照的に、PD-L2発現はより制限されており、主に樹状細胞によって発現される(Nakae et al, J Immunol 2006, 177:566-73)。PD-1とそのリガンドPD-L1及びPD-L2とのT細胞上での連結は、IL-2及びIFN- $\gamma$ の産生、ならびにT細胞受容体の活性化により誘導される細胞増殖を阻害するシグナルをもたらす(Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34)。このメカニズムには、Syk及びLckのリン酸化などのT細胞受容体シグナル伝達を阻害するSHP-2ホスファターゼまたはSHP-1ホスファターゼの動員が含まれる(Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239-245)。PD-1シグナル伝達軸の活性化は、NF- $\kappa$ B及びAP1経路の活性化、ならびにIL-2、IFN- $\gamma$ 、及びTNFなどのサイトカイン産生に必要なPKC- $\zeta$ 活性化ループのリン酸化も減衰させる(Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239-245; Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34)。

#### 【0006】

前臨床動物研究からの数連の証拠は、PD-1及びそのリガンドが免疫応答を負に制御していることを示している。PD-1欠損マウスは、ループス様糸球体腎炎及び拡張型心筋症を発症することが示されている(Nishimura et al, Immunity 1999, 11:141-151; Nishimura et al, Science 2001, 291:319-322)。慢性感染症のLCMVモデルを使用すると、PD-1/PD-L1相互作用は、ウイルス特異的CD8<sup>+</sup>T細胞のエフェクター機能の活性化、拡大、及び獲得を阻害することが示されている(Barber et al, Nature 2006, 439, 682-7)。まとめると、これらのデータは、T細胞応答を増大または「救済」するためにPD-1媒介阻害シグナル伝達カスケードをブロックする治療アプローチの開発を支持する。したがって、PD-1/PD-L1タンパク質/タンパク質相互作用をブロックする新しい化合物及び塩が必要とされている。

#### 【発明の概要】

10

20

30

40

50

## 【0007】

本開示は、(R)-1-(7-シアノ-2-(3'-(3-(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-2,2'-ジメチルピフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸の塩に関する。

## 【0008】

本開示はさらに、(R)-1-(7-シアノ-2-(3'-(3-(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-2,2'-ジメチルピフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸の、モノ臭化水素酸塩、モノシュウ酸塩、モノ塩酸塩、モノL-酒石酸塩、ジ臭化水素酸塩、ジシュウ酸塩、L-酒石酸塩(1:1.5)、塩酸塩(1:1.7)、モノマロン酸塩、リン酸塩(約1:3)、及びリン酸塩(約1:2)に関する。

10

## 【0009】

本開示はさらに、本明細書に記載の塩の結晶形態に関する。

## 【0010】

本開示はさらに、本明細書に記載の塩または結晶形態と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む医薬組成物に関する。本開示はさらに、医薬組成物を含む固体剤形に関する。

## 【0011】

本開示はさらに、本明細書に記載の塩及び結晶形態を患者に投与することを含む、PD-1/PD-L1相互作用を阻害する方法に関する。本開示はまた、PD-1/PD-L1相互作用を阻害するために使用するための医薬の製造における本明細書に記載の塩及び結晶形態の使用を提供する。本開示はまた、PD-1/PD-L1相互作用を阻害するために使用するための本明細書に記載の塩及び結晶形態を提供する。

20

## 【0012】

本開示はさらに、本明細書に記載の塩及び結晶形態を患者に投与することを含む、PD-1/PD-L1相互作用の阻害に関連する疾患または障害を治療することに関する。本開示はまた、PD-1/PD-L1相互作用の阻害に関連する疾患または障害を治療するために使用するための医薬の製造における本明細書に記載の塩及び結晶形態の使用を提供する。本開示はまた、PD-1/PD-L1相互作用の阻害に関連する疾患または障害を治療するために使用するための本明細書に記載の塩及び結晶形態を提供する。

30

## 【0013】

本開示はさらに、患者に本明細書に記載の塩及び結晶形態を投与することを含む、患者における免疫応答を増強、刺激、及び/または増加させることに関する。本開示はまた、患者における免疫応答を増強、刺激、及び/または増加させることに使用するための医薬の製造における本明細書に記載の塩及び結晶形態の使用を提供する。本開示はまた、患者における免疫応答を増強、刺激、及び/または増加させることに使用するための本明細書に記載の塩及び結晶形態を提供する。

## 【0014】

本発明はさらに、本明細書に記載の塩及び結晶形態を調製するためのプロセスに関する。

40

## 【図面の簡単な説明】

## 【0015】

【図1】化合物1のモノ臭化水素酸塩のXRPDパターンを示す。

【図2】代替的な方法によって調製された化合物1のモノ臭化水素酸塩のXRPDパターンを示す。

【図3】化合物1のモノシュウ酸塩のXRPDパターンを示す。

【図4】化合物1のモノシュウ酸塩のTGAサーモグラムを示す。

【図5】化合物1のモノ塩酸塩のXRPDパターンを示す。

【図6】化合物1のL-酒石酸塩(1:1.5)のXRPDパターンを示す。

50

【図 7】化合物 1 の L - 酒石酸塩 ( 1 : 1 . 5 ) の  $^1\text{H}$  NMR を示す。

【図 8】化合物 1 のジ臭化水素酸塩の 2 つの試料の XRPD パターンを示す。

【図 9】代替的な方法によって調製された化合物 1 のジ臭化水素酸塩の XRPD パターンを示す。

【図 10】化合物 1 のジシュウ酸塩の XRPD パターンを示す。

【図 11】化合物 1 のジシュウ酸塩の DSC サーモグラムを示す。

【図 12】化合物 1 のジシュウ酸塩の TGA サーモグラムを示す。

【図 13】化合物 1 の L - 酒石酸塩 ( 1 : 1 . 7 ) の XRPD パターンを示す。

【図 14】化合物 1 の L - 酒石酸塩 ( 1 : 1 . 7 ) の  $^1\text{H}$  NMR を示す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本開示は、とりわけ、( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 化合物 1 ) の塩に関し、ここで、塩は以下から選択される：

( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸臭化水素酸塩 ( 化合物 1 の臭化水素酸塩 ) ；

( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸シュウ酸塩 ( 化合物 1 のシュウ酸塩 ) ；

( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩 ( 化合物 1 の塩酸塩 ) ；

( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸 L - 酒石酸塩 ( 化合物 1 の L - 酒石酸塩 ) ；

( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸マロン酸塩 ( 化合物 1 のマロン酸塩 ) ；及び

( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸リン酸塩 ( 化合物 1 のリン酸塩 ) 。

【0017】

10

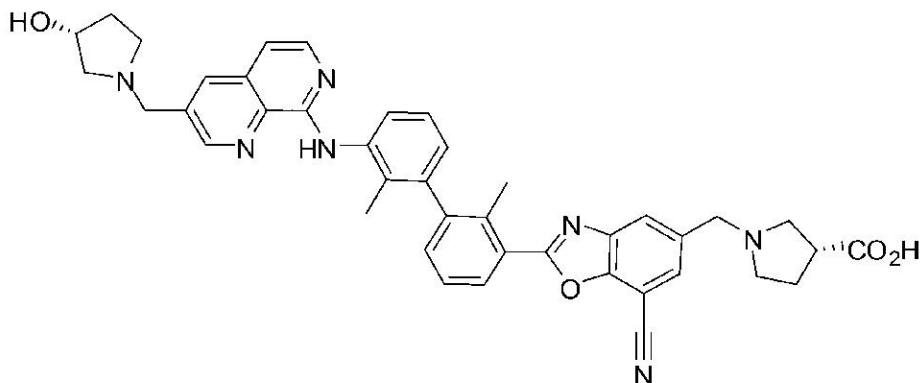
20

30

40

50

## 【化 1】



10

## 化合物 1

## 【 0 0 1 8 】

化合物 1 は、米国特許出願公開第 2 0 1 8 / 0 1 7 9 1 9 7 A 1 号に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【 0 0 1 9 】

20

## 臭化水素酸塩

いくつかの実施形態では、化合物 1 の塩は、( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸臭化水素酸塩 ( 化合物 1 の臭化水素酸塩 ) である。いくつかの実施形態では、化合物 1 の臭化水素酸塩は、( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸モノ臭化水素酸塩 ( 化合物 1 のモノ臭化水素酸塩 ) である。いくつかの実施形態では、化合物 1 の臭化水素酸塩は、( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸ジ臭化水素酸塩 ( 化合物 1 のジ臭化水素酸塩 ) である。

30

## 【 0 0 2 0 】

化合物 1 のモノ臭化水素酸塩は、臭化水素酸付加塩の調製に任意の適切な方法によって調製することができる。例えば、化合物 1 は、溶媒中で臭化水素酸 ( 例えば、約 1 . 0 モル当量以上 ) と組み合わせることができ、得られる塩は、溶液から塩を濾過することによって単離することができる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1 ~ 約 2 モル当量の臭化水素酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1 . 0 ~ 約 1 . 5 モル当量の臭化水素酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1 . 0 5 モル当量の臭化水素酸と組み合わせられる。

40

## 【 0 0 2 1 】

溶媒は、化合物 1 を少なくとも部分的に溶解することができる任意の溶媒または溶媒の混合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アルコールを含む。好適なアルコールとしては、メタノール、エタノール、2 - ニトロエタノール、2 - フルオロエタノール、2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1 - プロパノール、イソプロパノール ( イソプロピルアルコール、2 - プロパノール )、2 - メトキシエタノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、i - ブチルアルコール、t - ブチルアルコール、2 - エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1 - ペタノール、2 - ペン

50

タノール、もしくは3 - ペンタノール、neo - ペンチルアルコール、t - ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールが挙げられる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、またはイソプロパノールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はジクロロメタンを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はテトラヒドロフランを含む。

**【0022】**

いくつかの実施形態では、溶媒は、イソプロピルアルコール、メタノール、水、及びジクロロメタンの混合物である。いくつかの実施形態では、溶媒は、イソプロピルアルコール、水、及びテトラヒドロフランの混合物である。

10

**【0023】**

いくつかの実施形態では、溶媒はほぼ室温である。いくつかの実施形態では、溶媒は約50の温度に加熱される。いくつかの実施形態では、温度は約50 ~ 約80である。いくつかの実施形態では、温度は約40 ~ 約60である。いくつかの実施形態では、温度は約45 ~ 約55である。いくつかの実施形態では、温度は、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、または約80である。

**【0024】**

いくつかの実施形態では、溶媒は、実用的な速度で沈殿を誘発することができる温度に加熱される。いくつかの実施形態では、沈殿は、約12 ~ 約24時間以内に完了するが、沈殿溶媒及び温度の選択に応じて、より長い及びより短い期間が可能である。いくつかの実施形態では、沈殿は約12時間以内に完了する。いくつかの実施形態では、沈殿は約2時間以内に完了する。

20

**【0025】**

いくつかの実施形態では、化合物1のモノ臭化水素酸塩の沈殿は、溶液から塩を濾過することによって実施される。

**【0026】**

いくつかの実施形態では、化合物1のモノ臭化水素酸塩は、実質的に、図1に示されるように、X線粉末回折(XRPD)パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物1のモノ臭化水素酸塩は、実質的に、図2に示されるように、X線粉末回折(XRPD)パターンによって特徴付けられ得る。

30

**【0027】**

いくつかの実施形態では、化合物1のモノ臭化水素酸塩は非晶質である。

**【0028】**

化合物1のジ臭化水素酸塩は、臭化水素酸付加塩の調製に任意の適切な方法によって調製することができる。例えば、化合物1は、溶媒中で臭化水素酸(例えば、約2.0モル当量以上)と組み合わせることができ、得られる塩は、溶液から塩を濾過することによって単離することができる。特定の実施形態では、化合物1は、約2 ~ 約3モル当量の臭化水素酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約2.0 ~ 約2.5モル当量の臭化水素酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約2.3モル当量の臭化水素酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約2.05モル当量の臭化水素酸と組み合わせられる。

40

**【0029】**

溶媒は、化合物1を少なくとも部分的に溶解することができる任意の溶媒または溶媒の混合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アルコールを含む。好適なアルコールとしては、メタノール、エタノール、2 - ニトロエタノール、2 - フルオロエタノール、2,2,2 - トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1 - プロパノール、イソプロパノール(イソプロピルアルコール、2 - プロパノール)、2 - メトキシエタノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、i - ブチルアルコール、t - ブチルアルコール、2 - エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1 - ペンタノール、2 - ペン

50

タノール、もしくは3 - ペンタノール、neo - ペンチルアルコール、t - ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールが挙げられる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、またはイソプロパノールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒は、メタノールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はテトラヒドロフランを含む。

【0030】

いくつかの実施形態では、溶媒は、イソプロピルアルコール、水、及びメタノールの混合物である。いくつかの実施形態では、溶媒はテトラヒドロフランである。いくつかの実施形態では、溶媒は、イソプロピルアルコール、水、及びテトラヒドロフランの混合物である。

10

【0031】

いくつかの実施形態では、溶媒はほぼ室温である。いくつかの実施形態では、溶媒は約50の温度に加熱される。いくつかの実施形態では、温度は約50 ~ 約80である。いくつかの実施形態では、温度は約40 ~ 約60である。いくつかの実施形態では、温度は約45 ~ 約55である。いくつかの実施形態では、温度は、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、または約80である。

【0032】

いくつかの実施形態では、溶媒は、実用的な速度で沈殿を誘発することができる温度に加熱される。いくつかの実施形態では、沈殿は、約12 ~ 約24時間以内に完了するが、沈殿溶媒及び温度の選択に応じて、より長い及びより短い期間が可能である。いくつかの実施形態では、沈殿は約16時間以内に完了する。いくつかの実施形態では、沈殿は約12時間以内に完了する。いくつかの実施形態では、沈殿は約2.5時間以内に完了する。

20

【0033】

いくつかの実施形態では、ジ臭化水素酸塩の沈殿は、溶液から塩を濾過することによって実施される。

【0034】

いくつかの実施形態では、化合物1のジ臭化水素酸塩は、実質的に、図8に示されるように、X線粉末回折(XRPD)パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物1のジ臭化水素酸塩は、実質的に、図9に示されるように、X線粉末回折(XRPD)パターンによって特徴付けられ得る。

30

【0035】

いくつかの実施形態では、化合物1のジ臭化水素酸塩は非晶質である。

【0036】

シュウ酸塩

いくつかの実施形態では、化合物1の塩は、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - ((3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸シュウ酸塩(化合物1のシュウ酸塩)である。いくつかの実施形態では、化合物1のシュウ酸塩は、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - ((3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸モノシュウ酸塩(化合物1のモノシュウ酸塩)である。いくつかの実施形態では、化合物1のシュウ酸塩は、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - ((3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸ジシュウ酸塩(化合物1のジシュウ酸塩)である。

40

【0037】

50

化合物 1 のモノシュウ酸塩は、シュウ酸付加塩を調製するための任意の適切な方法によって調製することができる。例えば、化合物 1 は、溶媒中でシュウ酸（例えば、約 1.0 モル当量以上）と組み合わせることができ、得られる塩は、溶液から塩を濾過することによって単離することができる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1 ~ 約 2 モル当量のシュウ酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1.0 ~ 約 1.5 モル当量のシュウ酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1.05 モル当量のシュウ酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1.1 モル当量のシュウ酸と組み合わせられる。

【0038】

溶媒は、化合物 1 を少なくとも部分的に溶解することができる任意の溶媒または溶媒の混合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アルコールを含む。好適なアルコールとしては、メタノール、エタノール、2-ニトロエタノール、2-フルオロエタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1-プロパノール、イソプロパノール（イソプロピルアルコール、2-プロパノール）、2-メトキシエタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、i-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、2-エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、もしくは3-ペンタノール、neo-ペンチルアルコール、t-ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールが挙げられる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、またはイソプロパノールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトンを含む。

【0039】

いくつかの実施形態では、溶媒はテトラヒドロフランである。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトン、メタノール、及びジクロロメタンの混合物である。

【0040】

いくつかの実施形態では、溶媒はほぼ室温である。いくつかの実施形態では、溶媒は約 50 の温度に加熱される。いくつかの実施形態では、温度は約 50 ~ 約 80 である。いくつかの実施形態では、温度は約 40 ~ 約 60 である。いくつかの実施形態では、温度は約 45 ~ 約 55 である。いくつかの実施形態では、温度は、約 45 、約 50 、約 55 、約 60 、約 65 、約 70 、約 75 、または約 80 である。

【0041】

いくつかの実施形態では、溶媒は、実用的な速度で沈殿を誘発することができる温度に加熱される。いくつかの実施形態では、沈殿は、約 12 ~ 約 24 時間以内に完了するが、沈殿溶媒及び温度の選択に応じて、より長い及びより短い期間が可能である。いくつかの実施形態では、沈殿は約 2 時間以内に完了する。いくつかの実施形態では、沈殿は約 90 分以内に完了する。

【0042】

いくつかの実施形態では、モノシュウ酸塩の沈殿は、溶液から塩を濾過することによって実施される。

【0043】

いくつかの実施形態では、化合物 1 のモノシュウ酸塩は、実質的に、図 3 に示されるように、X線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物 1 のモノシュウ酸塩は、実質的に、図 4 に示されるように、熱重量分析（TGA）スペクトルによって特徴付けられ得る。

【0044】

いくつかの実施形態では、化合物 1 のモノシュウ酸塩は非晶質である。

【0045】

化合物 1 のジシュウ酸塩は、シュウ酸付加塩を調製するための任意の適切な方法によって調製することができる。例えば、化合物 1 は、溶媒中でシュウ酸（例えば、約 2.0 モ

10

20

30

40

50

ル当量以上)と組み合わせることができ、得られる塩は、溶液から塩を濾過することによって単離することができる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 2 ~ 約 3 モル当量のシュウ酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 2 . 0 ~ 約 2 . 5 モル当量のシュウ酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 2 . 0 5 モル当量のシュウ酸と組み合わせられる。

**【 0 0 4 6 】**

溶媒は、化合物 1 を少なくとも部分的に溶解することができる任意の溶媒または溶媒の混合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アルコールを含む。好適なアルコールとしては、メタノール、エタノール、2 - ニトロエタノール、2 - フルオロエタノール、2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1 - プロパノール、イソプロパノール (イソプロピルアルコール、2 - プロパノール)、2 - メトキシエタノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、i - ブチルアルコール、t - ブチルアルコール、2 - エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1 - ペンタノール、2 - ペンタノール、もしくは 3 - ペンタノール、neo - ペンチルアルコール、t - ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールが挙げられる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、またはイソプロパノールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はジクロロメタンを含む。

**【 0 0 4 7 】**

いくつかの実施形態では、溶媒はテトラヒドロフランである。

**【 0 0 4 8 】**

いくつかの実施形態では、溶媒はほぼ室温である。いくつかの実施形態では、溶媒は約 5 0 の温度に加熱される。いくつかの実施形態では、温度は約 5 0 ~ 約 8 0 である。いくつかの実施形態では、温度は約 4 0 ~ 約 6 0 である。いくつかの実施形態では、温度は約 4 5 ~ 約 5 5 である。いくつかの実施形態では、温度は、約 4 5 、約 5 0 、約 5 5 、約 6 0 、約 6 5 、約 7 0 、約 7 5 、または約 8 0 である。

**【 0 0 4 9 】**

いくつかの実施形態では、溶媒は、実用的な速度で沈殿及び/または結晶化を誘発することができる温度に加熱される。いくつかの実施形態では、沈殿及び/または結晶化は、約 1 2 ~ 約 2 4 時間以内に完了するが、沈殿及び/または結晶化溶媒及び温度の選択に応じて、より長い及びより短い期間が可能である。いくつかの実施形態では、沈殿及び/または結晶化は約 2 時間以内に完了する。

**【 0 0 5 0 】**

いくつかの実施形態では、ジシュウ酸塩の沈殿及び/または結晶化は、溶液から塩を濾過することによって実施される。

**【 0 0 5 1 】**

いくつかの実施形態では、化合物 1 のジシュウ酸塩は、実質的に、図 1 0 に示されるように、X 線粉末回折 (X R P D) パターンによって特徴付けられ得る。

**【 0 0 5 2 】**

いくつかの実施形態では、化合物 1 のジシュウ酸塩は、7 . 0 ± 0 . 2 度の 2 - シータに特徴的な X 線粉末回折 (X R P D) ピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物 1 のジシュウ酸塩は、1 1 . 4 ± 0 . 2 度の 2 - シータに特徴的な X 線粉末回折 (X R P D) ピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物 1 のジシュウ酸塩は、1 3 . 2 ± 0 . 2 度の 2 - シータに特徴的な X 線粉末回折 (X R P D) ピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物 1 のジシュウ酸塩は、1 4 . 9 ± 0 . 2 度の 2 - シータに特徴的な X 線粉末回折 (X R P D) ピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物 1 のジシュウ酸塩は、1 7 . 0 ± 0 . 2 度の 2 - シータに特徴的な X 線粉末回折 (X R P D) ピークを有する。

**【 0 0 5 3 】**

いくつかの実施形態では、化合物1のジシュウ酸塩は、 $7.0 \pm 0.2$ 度、 $11.4 \pm 0.2$ 度、及び $14.9 \pm 0.2$ 度の2-シートに特徴的なX線粉末回折(XRPD)ピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物1のジシュウ酸塩は、 $7.0 \pm 0.2$ 度、 $11.4 \pm 0.2$ 度、 $14.9 \pm 0.2$ 度、及び $17.0 \pm 0.2$ 度の2-シートに特徴的なX線粉末回折(XRPD)ピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物1のジシュウ酸塩は、 $7.0 \pm 0.2$ 度、 $11.4 \pm 0.2$ 度、 $13.2 \pm 0.2$ 度、 $14.9 \pm 0.2$ 度、及び $17.0 \pm 0.2$ 度の2-シートに特徴的なX線粉末回折(XRPD)ピークを有する。

【0054】

いくつかの実施形態では、化合物1のジシュウ酸塩は、 $7.0 \pm 0.2$ 度、 $11.4 \pm 0.2$ 度、 $13.2 \pm 0.2$ 度、 $14.9 \pm 0.2$ 度、及び $17.0 \pm 0.2$ 度の2-シートから選択される少なくとも1つのX線粉末回折(XRPD)ピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物1のジシュウ酸塩は、 $7.0 \pm 0.2$ 度、 $11.4 \pm 0.2$ 度、 $13.2 \pm 0.2$ 度、 $14.9 \pm 0.2$ 度、及び $17.0 \pm 0.2$ 度の2-シートから選択される少なくとも2つのX線粉末回折(XRPD)ピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物1のジシュウ酸塩は、 $7.0 \pm 0.2$ 度、 $11.4 \pm 0.2$ 度、 $13.2 \pm 0.2$ 度、 $14.9 \pm 0.2$ 度、及び $17.0 \pm 0.2$ 度の2-シートから選択される少なくとも3つのX線粉末回折(XRPD)ピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物1のジシュウ酸塩は、 $7.0 \pm 0.2$ 度、 $11.4 \pm 0.2$ 度、 $13.2 \pm 0.2$ 度、 $14.9 \pm 0.2$ 度、及び $17.0 \pm 0.2$ 度の2-シートから選択される少なくとも4つのX線粉末回折(XRPD)ピークを有する。

【0055】

いくつかの実施形態では、化合物1のジシュウ酸塩は、 $235 \pm 3$ の温度で吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、化合物1のジシュウ酸塩は、実質的に図11に示されるようなDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、化合物1のジシュウ酸塩は、実質的に図12に示されるようなTGAサーモグラムを有する。

【0056】

いくつかの実施形態では、化合物1のジシュウ酸塩は、 $7.0 \pm 0.2$ 度、 $11.4 \pm 0.2$ 度、 $13.2 \pm 0.2$ 度、 $14.9 \pm 0.2$ 度、及び $17.0 \pm 0.2$ 度の2-シートから選択される少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有し、化合物1のジシュウ酸塩は、 $235 \pm 3$ の温度で吸熱ピークを持つDSCサーモグラムを示す。

【0057】

いくつかの実施形態では、化合物1のジシュウ酸塩は非晶質である。いくつかの実施形態では、化合物1のジシュウ酸塩は結晶性である。いくつかの実施形態では、化合物1のジシュウ酸塩は、結晶形態及び非晶質形態を含む混合物である。

【0058】

塩酸塩

いくつかの実施形態では、化合物1の塩は、(R)-1-( (7-シアノ-2-(3'-(3-( ( (R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-2,2'-ジメチルピフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸塩酸塩(化合物1の塩酸塩)である。いくつかの実施形態では、化合物1の塩酸塩は、(R)-1-( (7-シアノ-2-(3'-(3-( ( (R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-2,2'-ジメチルピフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸モノ塩酸塩(化合物1のモノ塩酸塩)である。いくつかの実施形態では、化合物1の塩酸塩は、(R)-1-( (7-シアノ-2-(3'-(3-( ( (R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-2,2'-ジメチルピフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸トリ

10

20

30

40

50

塩酸塩（化合物 1 のトリ塩酸塩）である。

【 0 0 5 9 】

化合物 1 のモノ塩酸塩は、モノ塩酸付加塩を調製するための任意の適切な方法によって調製することができる。例えば、化合物 1 は、溶媒中で塩酸（例えば、約 1 . 0 モル当量以上）と組み合わせることができ、得られる塩は、溶液から塩を濾過することによって単離することができる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1 ~ 約 2 モル当量の塩酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1 ~ 約 1 . 5 モル当量の塩酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1 . 0 5 モル当量の塩酸と組み合わせられる。

【 0 0 6 0 】

溶媒は、化合物 1 を少なくとも部分的に溶解することができる任意の溶媒または溶媒の混合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アルコールを含む。好適なアルコールとしては、メタノール、エタノール、2 - ニトロエタノール、2 - フルオロエタノール、2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1 - プロパノール、イソプロパノール（イソプロピルアルコール、2 - プロパノール）、2 - メトキシエタノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、i - ブチルアルコール、t - ブチルアルコール、2 - エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1 - ペンタノール、2 - ペンタノール、もしくは 3 - ペンタノール、neo - ペンチルアルコール、t - ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールが挙げられる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、またはイソプロパノールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はジクロロメタンを含む。いくつかの実施形態では、溶媒は、メタノールを含む。

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態では、溶媒はイソプロパノール、水、メタノール、及びジクロロメタンの混合物である。いくつかの実施形態では、溶媒は、イソプロパノール、水、及びメタノールの混合物である。

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、溶媒はほぼ室温である。いくつかの実施形態では、溶媒は約 5 0 の温度に加熱される。いくつかの実施形態では、温度は約 5 0 ~ 約 8 0 である。いくつかの実施形態では、温度は約 4 0 ~ 約 6 0 である。いくつかの実施形態では、温度は約 4 5 ~ 約 5 5 である。いくつかの実施形態では、温度は、約 4 5 、約 5 0 、約 5 5 、約 6 0 、約 6 5 、約 7 0 、約 7 5 、または約 8 0 である。

【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態では、溶媒は、実用的な速度で沈殿を誘発することができる温度に加熱される。いくつかの実施形態では、沈殿は、約 1 2 ~ 約 2 4 時間以内に完了するが、沈殿溶媒及び温度の選択に応じて、より長い及びより短い期間が可能である。いくつかの実施形態では、沈殿は約 1 2 時間以内に完了する。

【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態では、モノ塩酸塩の沈殿は、溶液から塩を濾過することによって実施される。

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態では、化合物 1 のモノ塩酸塩は、実質的に、図 5 に示されるように、X 線粉末回折（X R P D）パターンによって特徴付けられ得る。

【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態では、化合物 1 のモノ塩酸塩は非晶質である。

【 0 0 6 7 】

化合物 1 のトリ塩酸塩は、トリ塩酸付加塩を調製するための任意の適切な方法によって調製することができる。例えば、化合物 1 は、溶媒中で塩酸（例えば、約 3 . 0 モル当量

10

20

30

40

50

以上)と組み合わせることができ、得られる塩は、溶液から塩を濾過することによって単離することができる。特定の実施形態では、化合物1は、約3～約5モル当量の塩酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約3～約4モル当量の塩酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約4モル当量の塩酸と組み合わせられる。

【0068】

溶媒は、化合物1を少なくとも部分的に溶解することができる任意の溶媒または溶媒の混合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アルコールを含む。好適なアルコールとしては、メタノール、エタノール、2-ニトロエタノール、2-フルオロエタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1-プロパノール、イソプロパノール(イソプロピルアルコール、2-プロパノール)、2-メトキシエタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、i-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、2-エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、もしくは3-ペンタノール、neo-ペンチルアルコール、t-ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールが挙げられる。いくつかの実施形態では、溶媒は、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、またはイソプロパノールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はテトラヒドロフランを含む。

【0069】

いくつかの実施形態では、溶媒は、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、及びジオキサンの混合物である。

【0070】

いくつかの実施形態では、溶媒はほぼ室温である。いくつかの実施形態では、溶媒は約50の温度に加熱される。いくつかの実施形態では、温度は約50～約80である。いくつかの実施形態では、温度は約40～約60である。いくつかの実施形態では、温度は約45～約55である。いくつかの実施形態では、温度は、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、または約80である。

【0071】

いくつかの実施形態では、溶媒は、実用的な速度で沈殿を誘発することができる温度に加熱される。いくつかの実施形態では、沈殿は、約12～約24時間以内に完了するが、沈殿溶媒及び温度の選択に応じて、より長い及びより短い期間が可能である。いくつかの実施形態では、沈殿は約12時間以内に完了する。

【0072】

いくつかの実施形態では、トリ塩酸塩の沈殿は、溶液から塩を濾過することによって実施される。

【0073】

いくつかの実施形態では、化合物1のトリ塩酸塩は非晶質である。

【0074】

L-酒石酸塩

いくつかの実施形態では、化合物1の塩は、(R)-1-( (7-シアノ-2-(3'- (3-( ( (R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-2,2'-ジメチルピフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸L-酒石酸塩(化合物1のL-酒石酸塩)である。いくつかの実施形態では、化合物1のL-酒石酸塩は、(R)-1-( (7-シアノ-2-(3'- (3-( ( (R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-2,2'-ジメチルピフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸L-酒石酸塩(1:1.5)(化合物1のL-酒石酸塩(1:1.5))であり、化合物1対L-酒石酸の比は、約1:1.5である。いくつかの実施形態では、化合物1のL-酒

10

20

30

40

50

石酸塩は、(R)-1-(7-シアノ-2-(3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸L-酒石酸塩(1:1.7)(化合物1のL-酒石酸塩(1:1.7))であり、化合物1対L-酒石酸の比は、約1:1.7である。

【0075】

化合物1のL-酒石酸塩(1:1.5)は、L-酒石酸付加塩を調製するための任意の適切な方法によって調製することができる。例えば、化合物1は溶媒中でL-酒石酸と組み合わせることができ、得られる塩は溶液から塩を濾過することによって単離することができる。特定の実施形態では、化合物1は、約0.8~約2.5モル当量のL-酒石酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約1.5~約2.5モル当量のL-酒石酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約1.9~約2.1モル当量のL-酒石酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約1.8~約2.2モル当量のL-酒石酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約0.9~約1.1モル当量のL-酒石酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約0.8~約1.2モル当量のL-酒石酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約0.5~約1.5モル当量のL-酒石酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約1.5~約2.0モル当量のL-酒石酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約1.5モル当量のL-酒石酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約1.05モル当量のL-酒石酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約2.05モル当量のL-酒石酸と組み合わせられる。

【0076】

溶媒は、化合物1を少なくとも部分的に溶解することができる任意の溶媒または溶媒の混合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アルコールを含む。好適なアルコールとしては、メタノール、エタノール、2-ニトロエタノール、2-フルオロエタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1-プロパノール、イソプロパノール(イソプロピルアルコール、2-プロパノール)、2-メトキシエタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、i-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、2-エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、もしくは3-ペンタノール、neo-ペンチルアルコール、t-ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールが挙げられる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、またはイソプロパノールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はジクロロメタンを含む。

【0077】

いくつかの実施形態では、溶媒はテトラヒドロフランである。

【0078】

いくつかの実施形態では、溶媒はほぼ室温である。いくつかの実施形態では、溶媒は少なくとも約50の温度に加熱される。いくつかの実施形態では、温度は約50~約80である。いくつかの実施形態では、温度は約40~約60である。いくつかの実施形態では、温度は約45~約55である。いくつかの実施形態では、温度は、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、または約80である。

【0079】

いくつかの実施形態では、溶媒は、実用的な速度で沈殿を誘発することができる温度に加熱される。いくつかの実施形態では、沈殿は、約12~約24時間以内に完了するが、沈殿溶媒及び温度の選択に応じて、より長い及びより短い期間が可能である。いくつかの実施形態では、沈殿は約2時間以内に完了する。

【0080】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、L - 酒石酸塩 ( 1 : 1 . 5 ) の沈殿は、溶液から塩を濾過することによって実施される。

【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態では、化合物 1 の L - 酒石酸塩 ( 1 : 1 . 5 ) は、実質的に、図 6 に示されるように、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物 1 の L - 酒石酸塩 ( 1 : 1 . 5 ) は、実質的に図 7 に示されるように、<sup>1</sup> H N M R スペクトルによって特徴付けられ得る。

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態では、化合物 1 の L - 酒石酸塩 ( 1 : 1 . 5 ) は非晶質である。

【 0 0 8 3 】

化合物 1 の L - 酒石酸塩 ( 1 : 1 . 7 ) は、L - 酒石酸付加塩を調製するための任意の適切な方法によって調製することができる。例えば、化合物 1 は、溶媒中で L - 酒石酸 ( 例えば、約 1 . 7 モル当量以上 ) と組み合わせることができ、得られる塩は、溶液から塩を濾過することによって単離することができる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1 . 7 ~ 約 3 モル当量の L - 酒石酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1 . 7 ~ 約 2 . 5 モル当量の L - 酒石酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 2 . 0 5 モル当量の L - 酒石酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1 . 7 モル当量の L - 酒石酸と組み合わせられる。

【 0 0 8 4 】

溶媒は、化合物 1 を少なくとも部分的に溶解することができる任意の溶媒または溶媒の混合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アルコールを含む。好適なアルコールとしては、メタノール、エタノール、2 - ニトロエタノール、2 - フルオロエタノール、2, 2, 2 - トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1 - プロパノール、イソプロパノール ( イソプロピルアルコール、2 - プロパノール )、2 - メトキシエタノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、i - ブチルアルコール、t - ブチルアルコール、2 - エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1 - ペンタノール、2 - ペンタノール、もしくは 3 - ペンタノール、neo - ペンチルアルコール、t - ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールが挙げられる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、またはイソプロパノールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はジクロロメタンを含む。

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、溶媒はテトラヒドロフランである。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、溶媒はほぼ室温である。いくつかの実施形態では、溶媒は少なくとも約 5 0 の温度に加熱される。いくつかの実施形態では、温度は約 5 0 ~ 約 8 0 である。いくつかの実施形態では、温度は約 4 0 ~ 約 6 0 である。いくつかの実施形態では、温度は約 4 5 ~ 約 5 5 である。いくつかの実施形態では、温度は、約 4 5 、約 5 0 、約 5 5 、約 6 0 、約 6 5 、約 7 0 、約 7 5 、または約 8 0 である。

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、溶媒は、実用的な速度で沈殿を誘発することができる温度に加熱される。いくつかの実施形態では、沈殿は、約 1 2 ~ 約 2 4 時間以内に完了するが、沈殿溶媒及び温度の選択に応じて、より長い及びより短い期間が可能である。いくつかの実施形態では、沈殿は約 2 時間以内に完了する。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態では、L - 酒石酸塩 ( 1 : 1 . 7 ) の沈殿は、溶液から塩を濾過することによって実施される。

【 0 0 8 9 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、化合物 1 の L - 酒石酸塩 ( 1 : 1 . 7 ) は、実質的に、図 1 3 に示されるように、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物 1 の L - 酒石酸塩 ( 1 : 1 . 7 ) は、実質的に図 1 4 に示されるように、<sup>1</sup>H NMR スペクトルによって特徴付けられ得る。

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施形態では、化合物 1 の L - 酒石酸塩 ( 1 : 1 . 7 ) は非晶質である。

【 0 0 9 1 】

マロン酸塩

いくつかの実施形態では、化合物 1 の塩は、( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸マロン酸塩 ( 化合物 1 のマロン酸塩 ) である。いくつかの実施形態では、化合物 1 のマロン酸塩は、( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸モノマロン酸塩 ( 化合物 1 のモノマロン酸塩 ) である。

【 0 0 9 2 】

化合物 1 のモノマロン酸塩は、モノマロン酸付加塩を調製するための任意の適切な方法によって調製することができる。例えば、化合物 1 は、溶媒中でマロン酸 ( 例えば、約 1 . 0 モル当量以上 ) と組み合わせることができ、得られる塩は、溶液から塩を濾過することによって単離することができる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1 ~ 約 2 モル当量のマロン酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1 ~ 約 1 . 5 モル当量のマロン酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 1 . 1 モル当量のマロン酸と組み合わせられる。

【 0 0 9 3 】

溶媒は、化合物 1 を少なくとも部分的に溶解することができる任意の溶媒または溶媒の混合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アルコールを含む。好適なアルコールとしては、メタノール、エタノール、2 - ニトロエタノール、2 - フルオロエタノール、2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1 - プロパノール、イソプロパノール ( イソプロピルアルコール、2 - プロパノール )、2 - メトキシエタノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、i - ブチルアルコール、t - ブチルアルコール、2 - エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1 - ペンタノール、2 - ペンタノール、もしくは 3 - ペンタノール、neo - ペンチルアルコール、t - ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールが挙げられる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、またはイソプロパノールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はジクロロメタンを含む。

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施形態では、溶媒はアセトン、メタノール、及びジクロロメタンの混合物である。

【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態では、溶媒はほぼ室温である。いくつかの実施形態では、溶媒は約 5 0 の温度に加熱される。いくつかの実施形態では、温度は約 5 0 ~ 約 8 0 である。いくつかの実施形態では、温度は約 4 0 ~ 約 6 0 である。いくつかの実施形態では、温度は約 4 5 ~ 約 5 5 である。いくつかの実施形態では、温度は、約 4 5 、約 5 0 、約 5 5 、約 6 0 、約 6 5 、約 7 0 、約 7 5 、または約 8 0 である。

【 0 0 9 6 】

いくつかの実施形態では、溶媒は、実用的な速度で沈殿を誘発することができる温度に

加熱される。いくつかの実施形態では、沈殿は、約 12 ~ 約 24 時間以内に完了するが、沈殿溶媒及び温度の選択に応じて、より長い及びより短い期間が可能である。いくつかの実施形態では、沈殿は約 1 ~ 約 2 時間以内に完了する。いくつかの実施形態では、沈殿は約 90 分以内に完了する。

【0097】

いくつかの実施形態では、モノマロン酸塩の沈殿は、溶液から塩を濾過することによって実施される。

【0098】

いくつかの実施形態では、化合物 1 のモノマロン酸塩は非晶質である。

【0099】

リン酸塩

いくつかの実施形態では、化合物 1 の塩は、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - ((3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸リン酸塩(化合物 1 のリン酸塩)である。いくつかの実施形態では、化合物 1 のリン酸塩は、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - ((3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸リン酸塩(約 1 : 2)(化合物 1 のリン酸塩(約 1 : 2))であり、化合物 1 対リン酸の比は、約 1 対 2 である。いくつかの実施形態では、化合物 1 のリン酸塩は、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - ((3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸リン酸塩(約 1 : 3)(化合物 1 のリン酸塩(約 1 : 3))であり、化合物 1 対リン酸の比は約 1 対 3 である。

【0100】

化合物 1 のリン酸塩(約 1 : 2)は、リン酸(約 1 : 2)付加塩を調製するための任意の適切な方法によって調製することができる。例えば、化合物 1 は、溶媒中でリン酸(例えば、約 2.0 モル当量以上)と組み合わせることができ、得られる塩は、溶液から塩を濾過することによって単離することができる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 2 ~ 約 3 モル当量のリン酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 2 ~ 約 2.5 モル当量のリン酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物 1 は、約 2 モル当量のリン酸と組み合わせられる。

【0101】

溶媒は、化合物 1 を少なくとも部分的に溶解することができる任意の溶媒または溶媒の混合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アルコールを含む。好適なアルコールとしては、メタノール、エタノール、2 - ニトロエタノール、2 - フルオロエタノール、2, 2, 2 - トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1 - プロパノール、イソプロパノール(イソプロピルアルコール、2 - プロパノール)、2 - メトキシエタノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、i - ブチルアルコール、t - ブチルアルコール、2 - エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1 - ペンタノール、2 - ペンタノール、もしくは 3 - ペンタノール、neo - ペンチルアルコール、t - ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールが挙げられる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、またはイソプロパノールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はジクロロメタンを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトンを含む。

【0102】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、溶媒はアセトン、メタノール、及びジクロロメタンの混合物である。

【0103】

いくつかの実施形態では、溶媒はほぼ室温である。いくつかの実施形態では、溶媒は約50の温度に加熱される。いくつかの実施形態では、温度は約50～約80である。いくつかの実施形態では、温度は約40～約60である。いくつかの実施形態では、温度は約45～約55である。いくつかの実施形態では、温度は、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、または約80である。

【0104】

いくつかの実施形態では、溶媒は、実用的な速度で沈殿を誘発することができる温度に加熱される。いくつかの実施形態では、沈殿は、約12～約24時間以内に完了するが、沈殿溶媒及び温度の選択に応じて、より長い及びより短い期間が可能である。いくつかの実施形態では、沈殿は約90分以内に完了する。

10

【0105】

いくつかの実施形態では、リン酸塩(約1:2)の沈殿は、溶液から塩を濾過することによって実施される。

【0106】

いくつかの実施形態では、化合物1のリン酸塩(約1:2)は非晶質である。

【0107】

化合物1のリン酸塩(約1:3)は、リン酸(約1:3)付加塩を調製するための任意の適切な方法によって調製することができる。例えば、化合物1は、溶媒中でリン酸(例えば、約3.0モル当量以上)と組み合わせることができ、得られる塩は、溶液から塩を濾過することによって単離することができる。特定の実施形態では、化合物1は、約3～約5モル当量のリン酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約3～約4モル当量のリン酸と組み合わせられる。特定の実施形態では、化合物1は、約3モル当量のリン酸と組み合わせられる。

20

【0108】

溶媒は、化合物1を少なくとも部分的に溶解することができる任意の溶媒または溶媒の混合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アルコールを含む。好適なアルコールとしては、メタノール、エタノール、2-ニトロエタノール、2-フルオロエタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1-プロパノール、イソプロパノール(イソプロピルアルコール、2-プロパノール)、2-メトキシエタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、i-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、2-エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、もしくは3-ペンタノール、neo-ペンチルアルコール、t-ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールが挙げられる。いくつかの実施形態では、溶媒は、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、またはイソプロパノールを含む。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトンを含む。

30

40

【0109】

いくつかの実施形態では、溶媒はアセトン、メタノール、及びジクロロメタンの混合物である。

【0110】

いくつかの実施形態では、溶媒はほぼ室温である。いくつかの実施形態では、溶媒は約50の温度に加熱される。いくつかの実施形態では、温度は約50～約80である。いくつかの実施形態では、温度は約40～約60である。いくつかの実施形態では、温度は約45～約55である。いくつかの実施形態では、温度は、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、または約80である。

【0111】

50

いくつかの実施形態では、溶媒は、実用的な速度で沈殿を誘発することができる温度に加熱される。いくつかの実施形態では、沈殿は、約 1 2 ~ 約 2 4 時間以内に完了するが、沈殿溶媒及び温度の選択に応じて、より長い及びより短い期間が可能である。いくつかの実施形態では、沈殿は約 9 0 分以内に完了する。

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態では、リン酸塩（約 1 : 3）の沈殿は、溶液から塩を濾過することによって実施される。

【 0 1 1 3 】

いくつかの実施形態では、化合物 1 のリン酸塩（約 1 : 3）は非晶質である。

【 0 1 1 4 】

同じ物質の異なる形態は、例えば、吸湿性、溶解性、安定性等に関して異なるバルク特性を有する。高い融点を有する形態は、良好な熱力学的安定性を有することが多く、これは、固形形態を含む薬物製剤の貯蔵寿命を長くするのに有利である。低い融点を有する形態は、熱力学的にあまり安定でないことが多いが、これらは、水溶性が高くなり、換言すると薬物のバイオアベイラビリティが高くなることになる点で有利である。吸湿性が低い形態は、熱及び湿度に対する安定性について望ましく、長期の保管中の分解に耐える。

【 0 1 1 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物 1 の塩は結晶性である。本明細書で使用される場合、「結晶性」または「結晶形態」は、結晶性物質のある特定の格子構成を指すことを意味する。同じ物質の異なる結晶形態は、典型的には異なる結晶格子（例えば、単位格子）を有し、これは、結晶形態のそれぞれに特有の異なる物理的特性に起因する。場合によっては、異なる格子構成は、異なる水または溶媒の含有量を有する。

【 0 1 1 6 】

異なる塩形態は、X線粉末回折（XRPD）などの固体状態の特性評価方法によって特定することができる。他の特性評価方法、例えば、示差走査熱量測定（DSC）、熱重量分析（TGA）、動的蒸気収着（DVS）、固体NMR等は、結晶形態の特定をさらに助け、同様に、安定性及び溶媒/水の含有量の決定も助ける。

【 0 1 1 7 】

反射（ピーク）のXRPDパターンは、典型的には特定の結晶形態のフィンガープリントとみなされる。XRPDピークの相対強度が、とりわけ、試料の調製技法、結晶サイズの分布、使用される種々のフィルター、試料の取り付け手順、及び用いられる特定の機器に応じて広く変動し得ることは周知である。いくつかの例では、機器の種類または設定に応じて、新たなピークが観測され得るか、または既存のピークが消失し得る。本明細書で使用される場合、「ピーク」という用語は、最大ピーク高さ/強度の少なくとも約 4 % の相対高さ/強度を有する反射を指す。さらに、機器の変動及び他の因子は、2 - シータ値に影響を及ぼし得る。したがって、本明細書で報告されるもの等のピーク割り当ては、プラスまたはマイナス約 0 . 2 °（2 - シータ）で変動し得、「実質的に」及び「約」という用語は、本明細書でXRPDの文脈において使用される場合、上述の変動を包含することを意味する。

【 0 1 1 8 】

同様に、DSC、TGA、または他の熱実験に関する温度読み取り値は、機器、特定の設定、試料調製などに応じて約 ± 3 変動し得る。したがって、「実質的に」図面のいずれかに示されるようなDSCサーモグラムを有する本明細書に報告される結晶形態または「約」という用語は、そのような変動を受け入れると理解される。

【 0 1 1 9 】

いくつかの実施形態では、「約（about）」という用語は、± 1 0 % を意味する。いくつかの実施形態では、「約」という用語は、± 5 % を意味する。

【 0 1 2 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書において記載される塩は、実質的に単離される。「実質的に単離される」ことによって、塩が、それが形成または検出された環境から少なく

10

20

30

40

50

とも部分的にまたは実質的に分離されることが意味される。部分的な分離には、例えば、本明細書に記載の塩が濃縮された組成物を含み得る。実質的な分離とは、本明細書に記載の塩またはその塩の少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%または少なくとも約99重量%を含む組成物を含み得る。塩を単離する方法は、当該技術分野において日常的なものである。

#### 【0121】

本発明の塩はまた、最終の塩または化合物1に存在する原子のすべての同位体を含んでもよい。同位体は、同じ原子番号であるが異なる質量数を有するそれらの原子を含む。例えば、水素の同位体にはトリチウムと重水素が含まれる。

10

#### 【0122】

いくつかの実施形態では、塩は、水及び溶媒（例えば、水和物及び溶媒和物）などの他の物質と共に見出され得るか、または単離され得る。

#### 【0123】

「薬学的に許容される」という語句は、妥当な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合っ、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題もしくは合併症もなくヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適した塩、物質、組成物、及び/または剤形を指すために本明細書で使用される。

#### 【0124】

本明細書において記載される塩形成反応は、当業者によって容易に決定され得る適切な温度で実行され得る。反応温度は、例えば試薬及び溶媒（存在するならば）の融点及び沸点、反応の熱力学（例えば激しい発熱反応は低い温度で実行される必要があり得る）、ならびに反応の速度論（例えば高い活性化エネルギー障壁は高温を必要とし得る）に依存するだろう。

20

#### 【0125】

本明細書で使用される時、「周囲温度」及び「室温」または「rt」という表現は、当該技術分野で理解されており、概して、温度、例えば、塩形成反応が行われる部屋の温度、例えば、約20 ~ 約30 の温度に近い反応温度を指す。

#### 【0126】

本明細書において記載される塩形成反応は、空気中でまたは不活性雰囲気下で実行され得る。典型的には、空気と実質的に反応性のある試薬または産物を含む反応は、当業者に周知の空気感受性合成技法を使用して実行され得る。

30

#### 【0127】

##### 使用方法

本開示の塩は、PD-1/PD-L1タンパク質/タンパク質相互作用の活性を阻害することができ、したがって、PD-1の活性に関連する疾患及び障害、ならびにPD-1及びB7-1(CD80)などの他のタンパク質とのその相互作用を含むPD-L1に関連する疾患及び障害の治療に有用である。特定の実施形態では、本開示の塩は、治療的投与が、ワクチン接種に対する応答の増強を含む、がん、慢性感染症、または敗血症の免疫を増強、刺激、及び/または増加するのに有用である。いくつかの実施形態では、本開示は、PD-1/PD-L1タンパク質/タンパク質相互作用を阻害する方法を提供する。方法は、個体または患者に、式1の塩もしくは特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載の塩、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を投与することを含む。本開示の塩は、単独で、他の薬剤もしくは療法と組み合わせて、またはがんもしくは感染症疾患を含む疾患または障害の治療のためのアジュバントもしくはネオアジュバントとして使用することができる。本明細書に記載の使用では、その実施形態のいずれかを含む本開示の化合物のいずれかが使用されてもよい。

40

#### 【0128】

本開示の塩は、PD-1/PD-L1タンパク質/タンパク質相互作用を阻害し、PD-1経路の遮断をもたらす。PD-1の遮断は、ヒトを含む哺乳動物のがん細胞及び感染

50

症疾患に対する免疫応答を増強することができる。いくつかの実施形態では、本開示は、がん性腫瘍の増殖が阻害されるように、化合物 1 の塩をインビボで使用する個体または患者の治療を提供する。化合物 1 の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩は、がん性腫瘍の増殖を阻害するために使用することができる。代替的に、化合物 1 の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩は、以下に記載されるように、他の薬剤または標準がん治療と組み合わせて使用することができる。一実施形態では、本開示は、インビトロで腫瘍細胞の成長を阻害する方法を提供する。この方法は、インビトロで腫瘍細胞を化合物 1 の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩と接触させることを含む。別の実施形態では、本開示は、個体または患者において腫瘍細胞の増殖を阻害する方法を提供する。方法は、それを必要とする個体または患者に、治療有効量の、化合物 1 の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩を投与することを含む。

10

#### 【0129】

いくつかの実施形態では、がんを治療する方法が本明細書に提供される。方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の、化合物 1 の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩を投与することを含む。がんの例としては、本開示の塩を使用してその増殖が阻害され得るもの、及び典型的には免疫療法に応答性のがんが挙げられる。

#### 【0130】

いくつかの実施形態では、本開示は、患者において免疫応答を増強、刺激、及び/または増加させる方法を提供する。方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の、化合物 1 の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩もしくは組成物を投与することを含む。

20

#### 【0131】

本開示の塩を使用して治療可能ながんの例としては、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部の癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮内膜癌、子宮頸部のがん腫、膣の癌腫、外陰部のがん腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、慢性または急性白血病、例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、小児の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎臓または尿道の癌、腎盂の癌、中枢神経系 (CNS) の新生物、原発性 CNS リンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、T 細胞リンパ腫、環境によって誘導されたがん、例えば、アスベストによって誘導されたがん、及び当該がんの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。本開示の塩は、転移性がん、特に PD-L1 を発現する転移性がんの治療にも有用である。

30

#### 【0132】

いくつかの実施形態では、本開示の塩により治療可能ながんとしては、黒色腫 (例えば、転移性悪性黒色腫、皮膚黒色腫)、腎癌 (例えば、明細胞癌)、前立腺癌 (例えば、ホルモン不応性前立腺癌)、乳癌 (例えば、浸潤性乳癌)、結腸癌、肺癌 (例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌)、頭頸部扁平上皮癌 (例えば、頭頸部の扁平上皮癌)、尿路上皮癌 (例えば、膀胱癌、非筋層浸潤性膀胱癌 (NMIBC))、ならびに高頻度マイクロサテライト不安定性がん (MSI<sup>high</sup>) が挙げられる。さらに、本開示は、本開示の塩を使用して増殖が阻害され得る難治性または再発性悪性腫瘍を含む。

40

#### 【0133】

いくつかの実施形態では、本開示の塩を使用して治療可能ながんとしては、固形腫瘍 (例えば、前立腺癌、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮癌、腎臓癌、肝臓癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、膠芽細胞腫、肉腫、膀胱癌など)、血液癌 (例えば、リンパ腫、白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄

50

性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、DLBCL、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性NHLL及び再発性濾胞を含む）、ホジキンリンパ腫または多発性骨髄腫）ならびに当該がんの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0134】

いくつかの実施形態では、本開示の塩を使用して治療可能ながんとしては、胆管細胞癌、胆管癌、胆道癌、トリプルネガティブ乳癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、平滑筋肉腫、肝細胞癌、ユーイング肉腫、脳癌、脳腫瘍、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、基底細胞癌、軟骨肉腫、類上皮肉腫、眼癌、卵管癌、胃腸癌、消化管間質腫瘍、有毛細胞白血病、腸癌、膵島細胞癌、口腔癌（oral cancer）、口腔癌（mouth cancer）、咽喉癌、喉頭癌、口唇癌、中皮腫、頸部癌、鼻腔癌、眼癌、眼黒色腫、骨盤癌、直腸癌、腎細胞癌、唾液腺癌、副鼻腔癌、脊髄癌、舌癌、管状癌、尿道癌、及び尿管癌が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0135】

いくつかの実施形態では、本開示の塩は、鎌状赤血球症及び鎌状赤血球貧血を治療するために使用され得る。

【0136】

いくつかの実施形態では、本開示の塩を使用して治療可能な疾患及び適応症としては、血液癌、肉腫、肺癌、胃腸癌、尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0137】

例示的な血液癌としては、リンパ腫及び白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、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、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性NHLL及び再発濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患（例えば、原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症（PV）、及び本態性血小板増加症（ET））、骨髄異形成症候群（MDS）、T細胞急性リンパ芽球性リンパ腫（T-ALL）、ならびに多発性骨髄腫（MM）などが挙げられる。

【0138】

例示的な肉腫としては、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋肉腫、線維腫、脂肪腫、過誤腫、及び奇形腫が挙げられる。

30

【0139】

例示的な肺癌としては、非小細胞肺癌（NSCLC）（例えば、扁平細胞NSCLC）、小細胞肺癌、気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（気管支）癌、気管支腺腫、軟骨性過誤腫、及び中皮腫が挙げられる。

【0140】

例示的な胃腸癌としては、食道癌（がん腫、扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃癌（がん腫、リンパ腫、平滑筋肉腫、腺がん）、膵臓癌（管腺がん、膵島細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍）、小腸癌（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸癌（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、及び直腸結腸癌（例えば、結腸直腸腺癌）が挙げられる。

40

【0141】

例示的な泌尿生殖器癌としては、腎臓の癌（腺がん、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕）、膀胱及び尿道の癌（扁平上皮細胞癌、移行上皮癌、腺がん）、前立腺の癌（腺がん、肉腫）、ならびに精巣の癌（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様、及び脂肪腫）が挙げられる。いくつかの実施形態では、がんは、泌尿器系癌（例えば、乳頭状腎癌、精巣胚細胞癌、嫌色素性腎細胞癌、明細胞

50

腎癌、または前立腺腺癌)である。

【0142】

例示的な肝臓癌としては、肝癌(肝細胞癌)、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が挙げられる。

【0143】

例示的な骨癌としては、例えば、骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(網膜細胞肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫(骨軟骨性外骨症)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨様骨腫、及び巨細胞腫が挙げられる。

【0144】

例示的な神経系癌としては、頭蓋骨の癌(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜の癌(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳の癌(星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫(松果体腫)、膠芽細胞腫、多形性膠芽腫、希突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍)、及び脊髄の癌(神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫)、ならびに神経芽腫及びレルミット・デュク口病が挙げられる。

【0145】

例示的な婦人科癌としては、子宮の癌(子宮内膜癌)、頸部の癌(子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成)、卵巣の癌(卵巣癌(漿液性嚢胞腺癌、漿液性腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌)、顆粒膜-莢膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫瘍、悪性奇形腫)、外陰部の癌(扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、膣の癌(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、及び卵管の癌(上皮性悪性腫瘍)が挙げられる。

【0146】

例示的な皮膚癌としては、黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌(例えば、皮膚有棘細胞癌)、カポジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の塩を使用して治療可能な疾患及び適応症としては、鎌状赤血球症(例えば、鎌状赤血球貧血)、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、骨髄異形成症候群、精巣癌、胆管癌、食道癌、及び尿路上皮癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0147】

本開示の塩によるPD-1経路遮断はまた、ウイルス、細菌、真菌、及び寄生虫感染症などの感染症を治療するために使用され得る。本開示は、ウイルス感染症などの感染症を治療するための方法を提供する。方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の、化合物1の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩を投与することを含む。本開示の方法により治療可能な感染症を引き起こすウイルスの例としては、ヒト免疫不全ウイルス、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザ、A型、B型、C型、またはD型肝炎ウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、エボラウイルス、及び麻疹ウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こすウイルスとしては、肝炎ウイルス(A型、B型、またはC型)、ヘルペスウイルス(例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II、及びCMV、エプスタインバーウイルス)、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、マンブスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、 Dengueウイルス、パピローマウイルス、伝染性ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルス、結核、及びアルボウイルス性脳炎ウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。

【0148】

本開示は、細菌感染症を治療する方法を提供する。方法は、それを必要とする患者に、

10

20

30

40

50

治療有効量の、化合物1の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩を投与することを含む。本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性細菌の非限定的な例としては、クラミジア、リケッチア細菌、マイコバクテリア、スタフィロコッカス、ストレプトコッカス、ニューモノコッカス、メニングコッカス及びコノコッカス、クルブシエラ、プロテウス、セラチア、シュードモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、バチルス、コレラ、破傷風、ボツリヌス症、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ症、ならびにライム病菌が挙げられる。

【0149】

本開示は、真菌感染症を治療する方法を提供する。方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の、化合物1の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩を投与することを含む。本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性真菌の非限定的な例としては、カンジダ（アルビカンス、クルセイ、グラブラタ、トロピカリス等）、クリプトコッカス症、アスペルギルス（フミガーツス、ニジェール等）、Genus Mucorales（ムコール、アブシディア、リゾプス）、*Sporothrix schenckii*、*Blastomyces dermatitidis*、*Paracoccidioides brasiliensis*、*Coccidioides immitis*、及び*Histoplasma capsulatum*が挙げられる。

10

【0150】

本開示は、寄生虫感染症を治療する方法を提供する。方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の、化合物1の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩を投与することを含む。本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性寄生虫の非限定的な例としては、*Entamoeba histolytica*、*Balantidium coli*、*Naegleria fowleri*、アカントアメーバ種、*Giardia lamblia*、クリプトスポリジウム種、*Pneumocystis carinii*、*Plasmodium vivax*、*Babesia microti*、*Trypanosoma brucei*、*Trypanosoma cruzi*、*Leishmania donovani*、*Toxoplasma gondii*、及び*Nippostrongylus brasiliensis*が挙げられる。

20

【0151】

本開示は、神経変性疾患または障害を治療するための方法を提供する。方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の、化合物1の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩を投与することを含む。神経変性疾患または障害の非限定的な例としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、及び脊髄性筋萎縮症が挙げられる。

30

【0152】

化合物1の塩、またはその実施形態のいずれかは、十分な薬理的プロファイル及び有望な生物薬学的特性、例えば、毒性学的プロファイル、代謝及び薬物動態学的特性、溶解性、ならびに透過性を有し得ると考えられる。適切な生物薬学的特性の決定は、当業者の知識の範囲内であり、例えば、潜在的な毒性を決定するための細胞における細胞毒性または所定の標的もしくはチャネルの障害の決定であることが理解される。

40

【0153】

互換的に使用される「個体」または「患者」という用語は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、最も好ましくはヒトを含む任意の動物を指す。

【0154】

「治療有効量」という語句は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医によって求められる組織、システム、動物、個体、またはヒトにおける生物学的応答または薬物応答を誘発する活性化塩の量を指す。

【0155】

50

本明細書で使用される場合、「治療すること」または「治療」という用語は、(1) 疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態または障害の病態または症状を経験または示している個体における疾患、状態または障害を阻害すること(すなわち、病態及び/もしくは症状のさらなる進行を阻止すること)、及び(2) 疾患を改善すること、例えば、疾患、状態または障害の病態または症状を経験または示している個体における疾患、状態または障害を改善すること(すなわち、状態及び/または症状を逆転すること)、例えば、疾患の重症度を低下させること、のうちの1つ以上を指す。

【0156】

いくつかの実施形態では、本発明の塩は、本明細書で言及される疾患のいずれかの予防またはそれを発症するリスクの低減; 例えば、疾患、状態、または障害にかかりやすい素因を有し得るが、疾患の病状または症候をまだ経験しておらず、示してもいない個体における疾患、状態、または障害を発症するリスクの予防または低減に有用である。

10

【0157】

組み合わせ療法

免疫チェックポイント療法

本開示の塩は、疾患、例えば、がんまたは感染症などを治療するために1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用され得る。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、CBL-B、CD20、CD122、CD96、CD73、CD47、CSF1R、JAK、PI3Kデルタ、PI3Kガンマ、TAM、アルギナーゼ、HPK1、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TIGIT、CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1、及びPD-L2などの免疫チェックポイント分子に対する阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、及びCD137(4-1BB)から選択される刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT、及びVISTAから選択される阻害性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される塩は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤、及びTGFβ阻害剤から選択される1つ以上の薬剤と組み合わせて使用することができる。

20

30

【0158】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される塩は、免疫チェックポイント分子、例えば、OX40、CD27、GITR、及びCD137(4-1BBとしても知られている)の1つ以上のアゴニストと組み合わせて使用され得る。

【0159】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、OX40、CD27、CD28、GITR、ICOS、CD40、TLR7/8、及びCD137(4-1BBとしても知られる)のアゴニストである。

【0160】

いくつかの実施形態では、CD137のアゴニストはウレルマブである。いくつかの実施形態では、CD137のアゴニストはウトミルマブである。

40

【0161】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD40のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD40のアゴニストは、CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、RO7009789、JNJ-64457107、APX-005M、またはChilob 7/4である。

【0162】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ICOSのアゴニストである。いくつかの実施形態では、ICOSのアゴニストは、GSK-3359609、JTX-2011、またはMEDI-570である。

50

## 【0163】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD28のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD28のアゴニストはセラリズマブである。

## 【0164】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD27のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD27のアゴニストはバルリルマブである。

## 【0165】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、TLR7/8のアゴニストである。いくつかの実施形態では、TLR7/8のアゴニストはMEDI9197である。

10

## 【0166】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、または抗CTLA-4抗体である。

## 【0167】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1の阻害剤、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ(MK-3475としても知られる)、ピディリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、シンチリマブ、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122、AMP-224、JTX-4014、BGB-108、BCD-100、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、またはTSR-042である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体は、ペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、MGA012である。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体は、SHR-1210である。他の抗がん剤(複数可)としては、4-1BBなどの抗体療法剤(例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ)が挙げられる。

20

## 【0168】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A(RG7446としても知られる)、デュルバルマブ(Imfinzi(登録商標))、アテゾリズマブ(Tecentriq®)、アベルマブ(Bavencio®)、MSB0010718C、チスレリズマブ、FAZ053、KN035、CS1001、SHR-1316、CBT-502、A167、STI-A101、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、またはLY3300054である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、MPDL3280AまたはMEDI4736である。

30

## 【0169】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1及びPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1/PD-L1二重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1/PD-L1二重特異性抗体は、MCLA-136である。

40

## 【0170】

いくつかの実施形態では、阻害剤は、MCLA-145である。

## 【0171】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA-4の阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884、またはCP-675,206である。

## 【0172】

50

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1及びCTLA-4の阻害剤、例えば、抗PD-1/CTLA-4二重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1/CTLA-4抗体は、AK104である。

【0173】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害剤、例えば、抗LAG3抗体である。いくつかの実施形態では、抗LAG3抗体は、BMS-986016、LAG525、INCAGN2385、またはエフチラギモドアルファ（IMP321）である。

【0174】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD73の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD73の阻害剤はオレクルマブである。いくつかの実施形態では、CD73の阻害剤はMED19447である。

10

【0175】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIGITの阻害剤である。いくつかの実施形態では、TIGITの阻害剤はOMP-31M32である。

【0176】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、VISTAの阻害剤である。いくつかの実施形態では、VISTAの阻害剤は、JNJ-61610588またはCA-170である。

【0177】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、B7-H3の阻害剤である。いくつかの実施形態では、B7-H3の阻害剤は、エノブリツズマブ、MGD009、または8H9である。

20

【0178】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、KIRの阻害剤である。いくつかの実施形態では、KIRの阻害剤は、リリルマブまたはIPH4102である。

【0179】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、A2aRの阻害剤である。いくつかの実施形態では、A2aRの阻害剤はCPI-444である。

30

【0180】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TGF-ベータの阻害剤である。いくつかの実施形態では、TGF-ベータの阻害剤は、トラベデルセン、ガルセルチニブ、またはM7824である。

【0181】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PI3K-ガンマの阻害剤である。いくつかの実施形態では、PI3K-ガンマの阻害剤はIPI-549である。

【0182】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD47の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD47の阻害剤は、Hu5F9-G4またはTTI-621である。

40

【0183】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD70の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD70の阻害剤は、クサツズマブまたはBMS-936561である。

【0184】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIM3の阻害剤、例えば、抗TIM3抗体である。いくつかの実施形態では、抗TIM3抗体は、INCAGN2390、MBG453、またはTSR-022である。

50

## 【0185】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、GITRのアゴニスト、例えば、抗GITR抗体である。いくつかの実施形態では、該アゴニストは、TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、MEDI1873、またはMEDI6469である。

## 【0186】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、OX40のアゴニスト、例えば、OX40アゴニスト抗体またはOX40L融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、抗OX40抗体は、MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174988、BMS-986178、または9B12である。いくつかの実施形態では、OX40L融合タンパク質は、MEDI6383である。

10

## 【0187】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD20の阻害剤、例えば、抗CD20抗体である。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、オビヌツズマブまたはリツキシマブである。

## 【0188】

本開示の塩は、二重特異性抗体と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、二重特異的抗体のドメインの1つは、PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3、またはTGF受容体を標的とする。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、PD-1とPD-L1に結合する。いくつかの実施形態では、PD-1とPD-L1に結合する二重特異性抗体は、MCLA-136である。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、PD-L1とCTLA-4に結合する。いくつかの実施形態では、PD-L1とCTLA-4に結合する二重特異性抗体は、AK104である。

20

## 【0189】

いくつかの実施形態では、本開示の塩は、1つ以上の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、代謝酵素阻害剤は、IDO1、TDO、またはアルギナーゼの阻害剤である。IDO1阻害剤の例としては、エパカドスタット、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099、及びLY338196が挙げられる。

30

## 【0190】

全体を通して提供されるように、追加の化合物、阻害剤、薬剤等は、単一のもしくは連続的な剤形において本発明の塩と組み合わせられ得るか、またはそれらは、別々の剤形として同時にもしくは逐次的に投与され得る。

## 【0191】

## がん療法

がん細胞の増殖及び生存は、複数の生物学的経路の機能障害によって影響を受け得る。したがって、酵素阻害剤、シグナル伝達阻害剤、クロマチンダイナミクスの阻害剤、または免疫応答の調節剤などの異なるメカニズムの阻害剤を組み合わせ、そのような状態を治療することは有用であり得る。1つを超えるシグナル伝達経路（または所与のシグナル伝達経路に関与する1つを超える生体分子）を標的のすると、細胞集団で発生する薬剤耐性の可能性を低減し得、または治療の毒性を低減し得る。

40

## 【0192】

本開示の塩は、がんまたは感染症などの疾患の治療のために、1つ以上の他の療法と組み合わせて使用され得る。組み合わせ療法で治療可能な疾患及び適応症の例としては、本明細書に記載されているようなものが挙げられる。がんの例としては、固形腫瘍及び非固形腫瘍、例えば、液性腫瘍、血液癌などが挙げられる。感染症の例としては、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、または寄生虫感染症が挙げられる。例えば、本開示の塩は、がんの治療のための以下のキナーゼのうちの1つ以上の阻害剤と組み合わせることが

50

できる：Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK、TGF-R、PKA、PKG、PKC、CaM-キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IDH2、IGF-1R、IR-R、PDGFR、PDGFR、PI3K（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、及び複数または選択的）、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、TAMキナーゼ（Ax1、Mer、Tyro3）、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK、及びB-Raf。いくつかの実施形態では、本開示の塩は、がんまたは感染症を治療するために以下の阻害剤のうち1つ以上と組み合わせられ得る。がん及び感染症の治療のために本開示の塩と組み合わせられ得る阻害剤の非限定的な例としては、FGFR阻害剤（FGFR1、FGFR2、FGFR3もしくはFGFR4、例えば、ペミガチニブ（INCY54828）、INCB62079）、EGFR（ErB-1もしくはHER-1としても知られる）阻害剤（例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、オルシメルチニブ、セツキシマブ、ネシツムマブ、もしくはパニツムマブ）、VEGFR阻害剤または経路遮断薬（例えば、ベバシズマブ、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、ポナチニブ、カボザンチニブ、バンデタニブ、ラムシルマブ、レンバチニブ、ジブアフリベルセプト）、PARP阻害剤（例えば、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、もしくはニラパリブ）、JAK阻害剤（JAK1及び/またはJAK2、例えば、ルキシソリチニブ、バリシチニブ、もしくはイタシチニブ（INCB39110））、IDO阻害剤（例えば、エパカドスタット（epacadostat）、NLG919、またはBMS-986205、MK7162）、LSD1阻害剤（例えば、INCB59872及びINCB60003）、TDO阻害剤、PI3K-デルタ阻害剤（例えば、パルサクリシブ（INCB50465）及びINCB50797）、PI3K-ガンマ選択的阻害剤などのPI3K-ガンマ阻害剤、Pim阻害剤（例えば、INCB53914）、EGFR阻害剤（ErB-1またはHER-1としても知られる；例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、オシメルチニブ、セツキシマブ、ネシツムマブ、もしくはパニツムマブ）、VEGFR阻害剤または経路遮断薬（例えば、ベバシズマブ、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、ポナチニブ、カボザンチニブ、バンデタニブ、ラムシルマブ、レンバチニブ、ジブアフリベルセプト）、PARP阻害剤（例えば、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、タラゾパリブ、もしくはニラパリブ）、CSF1R阻害剤、TAM受容体チロシンキナーゼ（Tyro-3、Ax1、及びMer）、アデノシン受容体アンタゴニスト（例えば、A2a/A2b受容体アンタゴニスト）、HPK1阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤（例えば、CCR2もしくはCCR5阻害剤）、SHP1/2ホスファターゼ阻害剤、HDAC8阻害剤などのヒストンデアセチラーゼ阻害剤（HDAC）、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、プロモ及び余剰末端ファミリーメンバー阻害剤（例えば、プロモドメイン阻害剤またはBET阻害剤、例えば、INCB54329及びINCB57643）、アルギナーゼ阻害剤（INCB001158）、PARP阻害剤（ルカパリブもしくはオラパリブなど）、シトラバチニブ、B-Raf阻害剤-MEK阻害剤の組み合わせ（エンコラフェニブ+ピニメチニブ、ダブラフェニブ+トラメチニブ、またはコピメチニブ+ベムラフェニブなど）、ならびにアデノシン受容体アンタゴニスト、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【0193】

いくつかの実施形態では、本開示の塩は、TLR7アゴニスト（例えば、イミキモド）と組み合わせることができる。

【0194】

本開示の塩はさらに、がんを治療する他の方法、例えば、化学療法、放射線療法、腫瘍

10

20

30

40

50

標的療法、補助療法、免疫療法、または外科手術によるものと組み合わせて使用することができる。免疫療法の例としては、サイトカイン治療（例えば、インターフェロン、GM-CSF、G-CSF、IL-2）、CRS-207免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、二重特異性抗体または多重特異性抗体、抗体薬物複合体、養子T細胞移入、Toll受容体アゴニスト、STINGアゴニスト、RIG-Iアゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス療法、及びサリドマイドまたはJAK1/2阻害剤、PI3K阻害剤などを含む免疫調節小分子が挙げられる。塩は、1つ以上の抗がん薬、例えば、化学療法剤などと組み合わせて投与され得る。化学療法剤の例としては、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ペバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、プレオマイシン、ボルテゾミブ、静注ブスルファン、経口ブスルファン、カルスステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタピン、デニロイキン、デニロイキンジフチトックス、デクスラゾキサソ、ドセタキセル、ドキシソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリットマブチウキセタン、イダルピシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ2a、イリノテカン、ジトシル酸ラパチニブ、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスプリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、ボリノスタット、及びゾレドロネートのいずれかが挙げられる。

#### 【0195】

他の抗がん剤（複数可）としては、トラスツズマブ（ハーセプチン）などの抗体治療薬、CTLA-4（例えば、イピリムマブ）、4-1BB（例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ）などの共刺激分子に対する抗体、PD-1及びPD-L1に対する抗体、またはサイトカイン（IL-10、TGF- $\beta$  など）に対する抗体が挙げられる。がんまたはウイルス、細菌、真菌、及び寄生虫感染症などの感染症の治療のために本開示の塩と組み合わせられ得るPD-1及び/またはPD-L1の抗体の例としては、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、及びSHR-1210が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0196】

本開示の塩は、さらに、1つ以上の抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、または治療用抗体と組み合わせて使用することができる。

#### 【0197】

化合物1の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩は、別の免疫原性剤、例えば、がん性細胞、精製した腫瘍抗原（組換えタンパク質、ペプチド、及び炭水化物分子を含む）、細胞、ならびに免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトした細胞などと組み合わせられ得る。使用され得る腫瘍ワクチ

10

20

30

40

50

ンの非限定的な例には、gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1、及び/またはチロシナーゼのペプチドなどの黒色腫抗原のペプチド、あるいはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞などが挙げられる。

【0198】

化合物1の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩は、がんの治療のためのワクチン接種プロトコールと組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、GM-CSFを発現するように形質導入される。いくつかの実施形態では、腫瘍ワクチンには、ヒトパピローマウイルス（HPV）、肝炎ウイルス（HBV及びHCV）、及びカポジヘルペス肉腫ウイルス（KHSV）などのヒトのがんに関係するウイルス由来のタンパク質が含まれる。いくつかの実施形態では、本開示の塩は、腫瘍組織自体から単離された熱ショックタンパク質などの腫瘍特異的抗原と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、化合物1の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩は、樹状細胞免疫と組み合わされて強力な抗腫瘍応答を活性化し得る。

10

【0199】

本開示の塩は、FeアルファまたはFeガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞に標的化する二重特異性大環状ペプチドと組み合わせて使用することができる。本開示の塩はまた、宿主の免疫応答性を活性化する大環状ペプチドと組み合わされ得る。

【0200】

本開示の塩は、造血由来の様々な腫瘍の治療のために骨髄移植と組み合わせて使用され得る。

20

【0201】

化合物1の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩は、病原体、毒素、及び自己抗原に対する免疫応答を刺激するためにワクチンと組み合わせて使用され得る。この治療アプローチが特に有用であり得る病原体の例には、現在有効なワクチンがない病原体、または従来のがんワクチンが完全に有効ではない病原体が含まれる。これらには、これらに限定されないが、HIV、肝炎（A、B、及びC型）、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、Staphylococcus aureus、Pseudomonas Aeruginosaが含まれる。

【0202】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こすウイルスとしては、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザ、A型、B型、C型、またはD型肝炎ウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、エボラウイルス、麻疹ウイルス、ヘルペスウイルス（例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II、及びCMV、エプスタインバーウイルス）、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、マンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、伝染性ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルス、及びアルボウイルス性脳炎ウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0203】

本開示の方法により治療可能な感染症を引き起こす病原性細菌としては、クラミジア、リケッチア細菌、マイコバクテリア、スタフィロコッカス、ストレプトコッカス、ニューモノコッカス、メニングコッカス及びコノコッカス、クルブシエラ、プロテウス、セラチア、シュドモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、バチルス、コレラ、破傷風、ボツリヌス症、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ症、ならびにライム病菌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0204】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性真菌としては、カンジダ（アルビカンス、クルセイ、グラブラタ、トロピカリス等）、クリプトコックス・ネオフォ

50

ルマンス、アスペルギルス（フミガーツス、ニジェール等）、Genus *Mucorales*（ムコール、アブシディア、リゾプス）、*Sporothrix schenckii*、*Blastomyces dermatitidis*、*Paracoccidioides brasiliensis*、*Coccidioides immitis*、及び *Histoplasma capsulatum* が挙げられるが、これらに限定されない。

【0205】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性寄生生物の例としては、*Entamoeba histolytica*、*Balantidium coli*、*Nae-gleria fowleri*、アカントアメーバ種、*Giardia lamblia*、クリプトスポリジウム種、*Pneumocystis carinii*、*Plasmodium vivax*、*Babesia microti*、*Trypanosoma brucei*、*Trypanosoma cruzi*、*Leishmania donovani*、*Toxoplasma gondii*、及び *Nippostrongylus brasiliensis* が挙げられるが、これらに限定されない。

【0206】

1つを超える医薬品が患者に投与される場合、それらは同時に、別々に、逐次的に、または組み合わせて（例えば、2つを超える薬剤の場合に）投与され得る。

【0207】

製剤、剤形、及び投与

医薬品として使用される場合、本開示の塩は、医薬組成物の形態で投与され得る。したがって、本開示は、化合物1の塩、または特許請求の範囲のいずれかに記載され、及び本明細書に記載される塩、またはそれらの実施形態のいずれかと、少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む組成物を提供する。これらの組成物は、製薬分野において周知の方法で調製することができ、局所治療または全身治療のどちらが示されるか、及び治療される領域に応じて、様々な経路によって投与されることが可能である。投与は、局所（経皮、表皮、眼及び鼻腔内、膈、及び直腸送達を含む粘膜への送達を含む）、肺（例えば、ネブライザーによるものを含む粉末またはエアロゾルの吸入または吹送による；気管内または鼻腔内）、経口または非経口であり得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、または注射もしくは注入、または頭蓋内、例えば、髄腔内もしくは脳室内の投与が挙げられる。非経口投与は、単回ボラス投与の形態または例えば、連続灌流ポンプによるものであり得る。局所的投与のための医薬組成物及び製剤は、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、液滴、坐剤、スプレー、液体、及び粉末を含んでもよい。従来の医薬担体、水性基剤、粉末基剤または油性基剤、増粘剤などが、必要となるかまたは望ましい場合がある。

【0208】

本開示はまた、1つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて、本開示の塩を活性成分として含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、局所的投与に適している。本発明の組成物を作製する際に、活性成分は典型的には賦形剤と混合され、賦形剤によって希釈されるか、または例えば、カプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態のそのような担体に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体、または媒質として作用する固体、半固体、または液体の材料であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸薬、粉末、ロゼンジ、サシェ、カシェ、エリキシル、懸濁剤、乳剤、溶液、シロップ、エアロゾル（固体または液体媒体として）、例えば、10重量%までの活性な塩を含む軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐剤、無菌注射用溶液、及び無菌包装粉末の形態であり得る。

【0209】

製剤を調製する際、他の成分と組み合わせる前に、活性な塩を粉碎して適切な粒径をもたらすことができる。活性な塩が実質的に不溶性である場合、それは、200メッシュ未満の粒径に粉碎できる。活性な塩が実質的に水溶性である場合、粒径は、粉碎によって調整されて、製剤中に実質的に均一な分布、例えば約40メッシュをもたらすことができる。

## 【0210】

本発明の塩は、錠剤形成及び他の製剤タイプに適した粒経を得るために、湿式粉碎などの既知の粉碎手順を使用して粉碎され得る。本発明の塩の細分化された（ナノ粒子）製剤は、当該技術分野において既知のプロセス（例えば、WO 2002/000196を参照されたい）によって調製することができる。

## 【0211】

好適な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤には、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱物油などの潤滑剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁剤；メチルベンゾエート及びプロピルヒドロキシベンゾエートなどの保存剤；甘味料；ならびに香味料をさらに含み得る。本発明の組成物は、当該技術分野において既知の方法を用いることにより、患者に投与した後に、活性成分の迅速な、徐放性の、または遅延性の放出を提供するように製剤化され得る。

## 【0212】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ケイ酸化微結晶セルロース（SMCC）と、本明細書に記載の少なくとも1つの塩と、を含む。いくつかの実施形態では、ケイ酸化微結晶性セルロースは、約98%の微結晶性セルロース及び約2%の二酸化ケイ素w/wを含む。

## 【0213】

いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも1つの本明細書に記載の塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む持続放出組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも1つの本明細書に記載の塩と、微結晶セルロース、ラクトース一水和物、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリエチレンオキッドから選択される少なくとも1つの成分と、を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも1つの本明細書に記載の塩と、微結晶セルロース、ラクトース一水和物、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースと、を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも1つの本明細書に記載の塩と、微結晶セルロース、ラクトース一水和物、及びポリエチレンオキッドと、を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、ステアリン酸マグネシウムまたは二酸化ケイ素をさらに含む。いくつかの実施形態では、微結晶性セルロースはAvicel PH102（商標）である。いくつかの実施形態では、ラクトース一水和物はFast-flow 316（商標）である。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 K4M（例えば、Methocel K4M Premier（商標））、及び/またはヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 K100LV（例えば、Methocel K00LV（商標））である。いくつかの実施形態では、ポリエチレンオキッドは、ポリエチレンオキッドWSR 1105（例えば、Polyox WSR 1105（商標））である。

## 【0214】

いくつかの実施形態では、湿式造粒プロセスを使用して組成物を製造する。いくつかの実施形態では、乾式造粒プロセスを使用して組成物を製造する。

## 【0215】

組成物は、単位剤形で製剤化され得、それぞれの投与量は、約5～約1000mg（1g）、より通常は約100～約500mgの活性成分を含む。いくつかの実施形態では、各投与量は、約10mgの活性成分を含む。いくつかの実施形態では、各投与量は、約50mgの活性成分を含む。いくつかの実施形態では、各投与量は、約25mgの活性成分を含む。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単位投与量として適切な、物理的に別個の単位を指し、各単位は、適切な薬学的賦形剤と関連して、所望の治療効果を生じるように計算された、予め決定された量の活性物質を含む。

## 【0216】

医薬組成物を製剤化するために使用される成分は、高純度のものであり、実質的に潜在的に有害な汚染物質を含まない（例えば、少なくとも国の食品グレード、一般には、少なくとも分析グレード、より典型的には、少なくとも医薬品グレード）。特に、ヒト消費の場合、組成物は、好ましくは、米国食品医薬品局の適用規定において定義される医薬品製造管理及び品質管理基準の規定に従って製造または製剤化される。例えば、好適な製剤は、滅菌及び/または実質的に等張性であり、及び/または全ての米国食品医薬品局の医薬品製造管理及び品質管理基準の規定を完全に順守し得る。

## 【0217】

活性な塩は、広い投与量範囲にわたって有効であり得、一般に、治療有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される塩の量は、通常、治療される症状、選択した投与経路、実際に投与される塩、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む関連状況に従い、医師によって決定されることは理解されよう。

10

## 【0218】

本発明の塩の治療投与量は、例えば、治療を行う特定の用途、塩の投与方法、患者の健康及び状態、ならびに処方する医師の判断に従って変動し得る。医薬組成物中の本発明の塩の割合または濃度は、投与量、化学的特性（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む多くの因子に応じて変動し得る。例えば、本発明の塩は、非経口投与の場合、約0.1～約10% w/vの塩を含む生理的緩衝水溶液中で提供され得る。いくつかの典型的な用量の範囲は、1日当たり約1 µg/kg体重～約1 g/kg体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日当たり約0.01 mg/kg体重～約100 mg/kg体重である。投与量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された塩の相対的な生物学的有効性、賦形剤の配合、及びその投与経路などの変数に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から得られた用量反応曲線から推定することができる。

20

## 【0219】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分を医薬賦形剤と混合して、本発明の塩の均一な混合物を含む固体予備処方組成物を形成する。均一であるとしてこれらの予備処方組成物を指すとき、活性成分が典型的には組成物全体にわたって均等に分散し、組成物が、錠剤、丸剤、及びカプセル等の同等に効果的な単位剤形へと容易に分割することができる。さらに、この固体の予備処方組成物は、例えば約0.1～約1000 mgの本発明の活性成分を含む、上述した種類の単位剤形に分割される。

30

## 【0220】

本発明の錠剤または丸剤は、長期作用の利点をもたらす剤形を提供するためにコーティングまたは別様に調合され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内部用量及び外部用量の成分を含み得、後者は形成剤上のエンベロープの形態である。2つの成分は、胃における崩壊に抵抗し、かつその内部成分を無傷で十二指腸内まで通過させる、または放出を遅延させることができる、腸溶性の層によって分離することができる。多数のポリマー酸、及びシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロース等の物質とのポリマー酸の混合物を含む物質等の様々な物質は、そのような腸溶性層またはコーティングとして利用することができる。

40

## 【0221】

本発明の塩及び組成物が組み込まれ得る経口または注射による投与のための液体形態は、水溶液、適切に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナッツオイル、またはピーナッツオイルなどの食用油、ならびにエリキシル、及び同様の製薬媒体を含む風味付けされたエマルジョンを含む。

## 【0222】

吸入または吹送用の組成物には、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、ならびに粉末が含まれる。液体または固体組成物は、前出の好適な薬学的に許容される賦形剤を含み得る。いくつかの実施形態では、組成物は

50

、局所または全身効果のために、経口または経鼻呼吸経路によって投与される。組成物は、不活性ガスを使用することにより噴霧されてもよい。噴霧された溶液は、噴霧装置から直接呼吸されてもよく、または噴霧装置は、フェイスマスク、テントまたは間欠的陽圧呼吸器に取り付けられてもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、適切な方法で製剤を送達するデバイスから、経口的または経鼻的に投与することができる。

#### 【0223】

局所製剤は、1つ以上の従来の担体を含み得る。いくつかの実施形態では、軟膏は、水と、例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリンなどから選択される1つ以上の疎水性担体を含み得る。クリームは、グリセロールと、例えば、グリセリンモノステアレート、PEG-グリセリンモノステアレート、及びセチルステアリルアルコールなどの1つ以上の他の成分と組み合わせた水に基づき得る。ゲルは、イソプロピルアルコール及び水を使用して、好適には、例えばグリセロール、ヒドロキシエチルセルロースなどの他の成分と組み合わせて製剤化され得る。いくつかの実施形態では、局所製剤は、少なくとも約0.1、少なくとも約0.25、少なくとも約0.5、少なくとも約1、少なくとも約2、または少なくとも約5重量%の本発明の塩を含む。局所製剤は、例えば、乾癬または他の皮膚症状などの選択された適応症を治療するための指示書を任意選択で添付した100gのチューブ中に適切に包装され得る。

10

#### 【0224】

患者に投与される塩または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療などの投与の目的、患者の状態、投与の方法などに応じて変化するであろう。治療適用では、組成物は、疾患及びその合併症の症状を治癒または少なくとも部分的に抑止するのに十分な量で、すでにその疾患に罹患している患者に投与され得る。有効用量は、治療される疾患の状態、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び一般的な健康状態などの因子に基づいて担当の臨床医の判断に依存する。

20

#### 【0225】

患者に投与される組成物は、上記の医薬組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の滅菌技法によって滅菌され得るかまたは滅菌濾過され得る。水溶液は、そのまま使用するために包装または凍結乾燥され得るが、凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌水性担体と組み合わされる。製剤のpHは、典型的に3~11、より好ましくは5~9、最も好ましくは7~8であろう。

30

#### 【0226】

本発明の塩の治療投与量は、例えば、治療を行う特定の用途、塩の投与方法、患者の健康及び状態、ならびに処方する医師の判断に従って変動し得る。医薬組成物中の本発明の塩の割合または濃度は、投与量、化学的特性（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む多くの因子に応じて変動し得る。例えば、本発明の塩は、非経口投与の場合、約0.1~約10% w/vの塩を含む生理的緩衝水溶液中で提供され得る。いくつかの典型的な用量は、1日当たり約1µg/kg体重~約1g/kg体重の範囲である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日当たり約0.01mg/kg体重~約100mg/kg体重である。投与量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された塩の相対的な生物学的有効性、賦形剤の配合、及びその投与経路などの変数に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から得られた用量反応曲線から推定することができる。

40

#### 【0227】

##### 標識化合物及びアッセイ法

本開示の塩は、さらに、正常及び異常組織における生物学的プロセスの調査に有用であり得る。したがって、本発明の別の態様は、画像化技術だけでなく、ヒトを含む組織試料中のPD-1またはPD-L1タンパク質を局在化及び定量するための、ならびに標識化合物の阻害結合によるPD-L1リガンドを同定するための、インビトロとインビボの両方でのアッセイでも有用であろう本発明の標識された塩（放射性標識、蛍光標識など）に

50

関する。したがって、本発明は、そのような標識された塩を含むPD - 1 / PD - L 1 結合アッセイを含む。

【0228】

本発明には、さらに、本開示の同位体置換塩が含まれる。「同位体置換された」塩は、1つ以上の原子が、同じ原子番号を有するが、例えば、自然界で典型的に見られる（すなわち、天然に存在する）原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられているか、または置換されている本発明の塩である。「放射性標識」塩は、放射性である少なくとも1つの同位体（例えば、放射性核種）を組み込んだ塩であることを理解されたい。本発明の塩に組み込まれ得る好適な放射性核種としては、<sup>3</sup>H（トリチウムについてはTと記載される）、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>18</sup>F、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>Cl、<sup>82</sup>Br、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I、及び<sup>131</sup>Iが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の放射性標識塩に組み込まれる放射性核種は、その放射性標識塩の特定の用途に依存する。例えば、インビトロPD - L 1タンパク質標識及び競合アッセイでは、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>82</sup>Br、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>35</sup>Sを組み込む塩が一般的に最も有用であろう。放射性画像化用途の場合、<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>125</sup>I、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Brまたは<sup>77</sup>Brが一般的に最も有用であろう。

10

【0229】

いくつかの実施形態では、放射性核種は、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>125</sup>I、<sup>35</sup>S、及び<sup>82</sup>Brからなる群から選択される。有機化合物及び塩の中に放射性同位体を組み込むための合成方法は、当該技術分野において既知である。

20

【0230】

具体的には、本発明の標識された塩をスクリーニングアッセイで使用して、化合物を同定及び/または評価することができる。例えば、標識された新しく合成または同定された塩（すなわち、試験の塩）は、PD - L 1タンパク質との接触時のその濃度変化を、標識の追跡を通じてモニタリングすることによって、PD - L 1タンパク質と結合するその能力について評価され得る。例えば、（標識された）試験の塩は、PD - L 1タンパク質と結合することが知られている別の化合物（すなわち、標準化合物）の結合を低減するその能力について評価され得る。したがって、PD - L 1タンパク質への結合に関して標準化合物と競合する試験の塩の能力は、その結合親和性と直接相関している。逆に、いくつかの他のスクリーニングアッセイでは、標準的な塩は標識され、試験化合物は標識されない。したがって、標準化合物と試験の塩との間の競合を評価するために、標識された標準的な塩の濃度をモニターし、それにより、試験の塩の相対的結合親和性を確認する。

30

【0231】

キット

本開示はまた、例えば、がんまたは感染症など、PD - 1及びB7 - 1（CD80）などの他のタンパク質とのその相互作用を含む、PD - L 1の活性に関連する疾患または障害の治療または予防に有用な医薬キットを含み、これには、治療有効量の化合物1の塩、またはその実施形態のいずれかを含む医薬組成物を含む1つ以上の容器が含まれる。当業者には明らかなように、そのようなキットは、例えば、1つ以上の薬学的に許容される担体を有する容器、追加の容器等の様々な従来の薬学的キット構成要素のうち1つ以上をさらに含むことができる。添付文書またはラベルのいずれかとして、投与される成分の量、投与のガイドライン、及び/または成分を混合するためのガイドラインを示す取扱説明書も、キットに含めることができる。

40

【0232】

本明細書では以下の略語が使用され得る：aq.（水性）；br（ブロード）；d（ダブレット）；dd（ダブレットのダブレット）；DCM（ジクロロメタン）；DMF（N,N - ジメチルホルムアミド）；Et（エチル）；EtOAc（酢酸エチル）；g（グラム（複数可））；h（時間（複数可））；HPLC（高速液体クロマトグラフィー）；Hz（ヘルツ）；J（結合定数）；LCMS（液体クロマトグラフィー - 質量分析）；m（

50

マルチプレット) ; M (モル) ; MS (質量分析) ; Me (メチル) ; MeCN (アセトニトリル) ; MeOH (メタノール) ; mg (ミリグラム (複数可)) ; min. (分 (複数可)) ; mL (ミリリットル (複数可)) ; mmol (ミリモル (複数可)) ; nM (ナノモル) ; NMR (核磁気共鳴分光法) ; Ph (フェニル) ; r.t. (室温) ; s (シングレット) ; t (トリプレットまたは三次) ; TBS (tert - ブチルジメチルシリル) ; tert (三次) ; tt (トリプレットのトリプレット) ; TFA (トリフルオロ酢酸) ; THF (テトラヒドロフラン) ; μg (マイクログラム (複数可)) ; μL (マイクロリットル (複数可)) ; μM (マイクロモル) ; wt% (重量パーセント)。

### 【0233】

本発明を、具体的な実施例によってより詳細に記載する。以下の実施例は、例示の目的のために提供され、いかなる様式でも本発明を限定するようには意図されるものではない。当業者は、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正され得る、様々な重要でないパラメータを容易に認識するであろう。実施例の塩は、本明細書に記載の少なくとも1つのアッセイにより、PD - 1 / PD - L1タンパク質 / タンパク質相互作用の活性を阻害することが判明している。

### 【実施例】

### 【0234】

#### 実験方法

以下の実施例では、X線粉末回折分析を、Rigaku MiniFlex X線粉末回折計 (XRPD) 装置で実行した。XRPDの一般的な実験手順は、以下の通りであった：(1) K フィルターを伴う1.054056 での銅からのX線放射、(2) 30KV、15mAでのX線パワー、及び(3) 試料粉末を、ゼロバックグラウンド試料ホルダー上に分散させた。XRPDの一般的な測定条件は、以下の通りであった：開始角度3度；停止角度45度；サンプリング0.02度；及び走査速度2度/分。

### 【0235】

示差走査熱量測定 (DSC) は、オートサンプラーを備えたTA Instruments 示差走査熱量計、モデルQ200で実行された。DSC機器の条件は、以下の通りであった：10 /分で30 ~ 300、Tゼロアルミニウム試料パン及び蓋、ならびに50 mL /分での窒素ガス流。

熱重量分析 (TGA) は、TA Instrument 熱重量分析装置、モデルQ500で実行された。TGAの一般的な実験条件は、以下の通りであった：20 から600まで20 /分での傾斜；40 mL /分での窒素パーズガス流に続いてパーズ流の均衡；60 mL /分での試料パーズ流；白金試料パン。

純度は、以下に示す条件を使用してHPLCによって決定された。

### 【表1】

機器	Agilent 1100
カラム	Zorbax SB-C18、3.5 μm、4.6 × 150 mm
カラム温度	40 °C
移動相A	水中の0.05% TFA
移動相B	アセトニトリル中の0.05% TFA
流速	1 mL / 分
注入量	5 μL
全実行時間	24 分
UV検出器波長	254 nm

10

20

30

40

50

## 【表 2】

勾配表：

時間 (分)	移動相A	移動相B
0	9 5	5
1 5	5	9 5
1 8	5	9 5
1 8 . 5	9 5	5
2 4	9 5	5

10

## 【0 2 3 6】

実施例 1 . 化合物 1 のモノマロン酸塩の調製

攪拌棒を備えた 5 0 0 m L の丸底フラスコに、アセトン ( 2 0 0 m L )、続いてマロン酸 ( 0 . 8 2 5 g、7 . 9 3 m m o l ) を入れた。混合物を完全に均一になるまで室温で攪拌した。

## 【0 2 3 7】

攪拌棒を備えた 1 0 0 m L の丸底フラスコに、化合物 1 ( 5 . 0 g、7 . 2 1 m m o l )、メタノール ( 5 . 0 m L )、及びジクロロメタン ( 4 5 . 0 m L ) を入れた。混合物を均一になるまで攪拌した。

20

## 【0 2 3 8】

溶液 ( わずかに濁った ) を、シリンジとフィルターディスクを使用して 6 0 m L の添加漏斗に直接研磨濾過した。丸底フラスコを 6 m L の 1 0 % メタノール / ジクロロメタン溶液ですすぎ、溶液を濾過して添加漏斗に入れた。化合物 1 溶液を 2 9 分かけて加えた。添加漏斗を 4 m L の 1 0 % メタノール / ジクロロメタンですすぎ、スラリーに加えた。スラリーを室温で 9 0 分間攪拌した。

## 【0 2 3 9】

濾過ケーキをアセトン ( 1 0 0 m L ) ですすぎ、固体をデシケーター内で高真空下で 3 . 5 時間乾燥させた。回収した固体は 5 . 2 g であり、窒素雰囲気下、5 0 の真空オーブンに 1 6 時間入れた。5 . 1 g の産物が回収された。H P L C 純度 9 8 . 6 9 %。残留アセトン ( N M R ) : 9 4 0 p p m。

30

## 【0 2 4 0】

実施例 2 . 化合物 1 のモノ臭化水素酸塩の調製

臭化水素酸 ( 0 . 3 2 2 m L、0 . 3 2 2 m m o l、4 8 % 水溶液からのイソプロピルアルコール / 水中の 1 . 0 M、1 . 0 5 当量 ) を、メタノールとジクロロメタンの 3 : 2 v / v 混合物 ( 7 . 0 m L ) 中の化合物 1 ( 2 1 2 . 6 2 m g、0 . 3 0 6 m m o l、1 . 0 当量 ) の溶液に加えた。反応混合物を攪拌して、薄いスラリーを得た。薄いスラリーを 1 時間攪拌してスラリーを得、そして一晩連続的に攪拌した。スラリーを濾過して、母液及び固体を得た。固体を 4 5 ~ 4 6 で一晩真空乾燥して、化合物 1 のモノ臭化水素酸塩を非晶質固体として得た ( 1 9 5 m g、8 2 % 収率 )。

40

## 【0 2 4 1】

化合物 1 と臭化水素酸との間の化学量論比は、H P L C によって 1 : 1 として決定された。化合物 1 のモノ臭化水素酸塩は X R P D によって特徴付けられた ( 図 1 )。産物に関して収集された分析データが得られた。モノ臭化水素酸塩の純度は、H P L C により 9 9 . 4 % と決定された。

## 【0 2 4 2】

実施例 3 . 化合物 1 のモノ臭化水素酸塩の代替的な調製

臭化水素酸 ( 0 . 0 9 7 m L、0 . 0 9 7 m m o l、4 8 % 水溶液からのイソプロピルアルコール / 水中 1 . 0 M、1 . 0 5 当量 ) を、テトラヒドロフラン ( 1 . 6 m L ) 中の化合物 1 ( 6 3 . 7 9 m g、0 . 0 9 2 m m o l、1 . 0 当量 ) の溶液に滴下した。反応

50

混合物を攪拌して、良好なスラリーを得た。スラリーを2時間攪拌し、濾過した。固体を40～41で一晚真空乾燥して、化合物1のモノ臭化水素酸塩を非晶質固体として得た(63.70 mg、89%収率)。

**【0243】**

化合物1と臭化水素酸との間の化学量論比は、HPLCによって1:1として決定された。化合物1のモノ臭化水素酸塩はXRPDによって特徴付けられた(図2)。産物に関して収集された分析データが得られた。モノ臭化水素酸塩の純度は、HPLCにより99.7%と決定された。

**【0244】****実施例4. 化合物1のモノシュウ酸塩の調製**

シュウ酸(7.41 mg、0.082 mmol、1.05当量)を、テトラヒドロフラン(2.0 mL)中の化合物1(54.36 mg、0.076 mmol、1.0当量)の溶液に加えた。反応混合物を攪拌して、スラリーを得た。スラリーを2時間攪拌し、濾過して、母液及び固体を得た。固体を40～41で一晚真空乾燥して、化合物1のモノシュウ酸塩を非晶質固体として得た(54.5 mg、89%収率)。

**【0245】**

化合物1とシュウ酸との間の化学量論比は元素分析によって1:1と決定された(理論として $C_{43}H_{41}N_7O_8 \cdot 2H_2O$ : C、62.99; H、5.53; N、11.96、分析結果としてC、62.48; H、5.33; N、11.44)。化合物1のモノシュウ酸塩はXRPDによって特徴付けられた(図3)。塩のTGAを図4に示す。産物に関して収集された分析データが得られた。モノシュウ酸塩の純度は、HPLCにより99.3%と決定された。

**【0246】****実施例5. 化合物1のモノシュウ酸塩の代替的な調製**

攪拌棒を備えた50 mLの丸底フラスコに、アセトン(10.7 mL)、続いてシュウ酸(77 mg、0.851 mmol)を入れた。混合物を完全に均一になるまで室温で攪拌した。

**【0247】**

攪拌棒を備えたシンチレーションバイアルに、化合物1(537 mg、0.774 mmol)、メタノール(537  $\mu$ L)、及びジクロロメタン(4.83 mL)を入れた。混合物を均一になるまで攪拌した。

**【0248】**

化合物1の溶液を、シリンジとフィルターディスクを使用して、清潔なシンチレーションバイアルに直接研磨濾過した。化合物1の溶液をピペットを介して3分かけて滴下した。このスラリーを室温で90時間攪拌し、固体を濾過した。濾過ケーキをアセトン(10 mL)ですすぎ、固体を高真空下で18時間乾燥させた。純度98.58%の565 mgの産物が回収された。

**【0249】****実施例6. 化合物1のモノ塩酸塩の調製**

塩酸(0.504 mL、0.504 mmol、37%水溶液からのイソプロピルアルコール/水中の1.0 M、1.05当量)を、メタノールとジクロロメタンの3:2 v/v混合物(9.0 mL)中の化合物1(332.80 mg、0.480 mmol、1.0当量)の溶液に加えた。反応混合物を攪拌して透明な溶液を得、1時間連続的に攪拌した。ジクロロメタンを除去してスラリーを得、スラリーを一晚攪拌した。スラリーを濾過して、母液及び固体を得た。固体を45～46で一晚真空乾燥して、化合物1のモノ塩酸塩を非晶質固体として得た(287.7 mg、82%収率)。

**【0250】**

化合物1と塩酸との間の化学量論比は、HPLCによって1:1として決定された。化合物1のモノ塩酸塩はXRPDによって特徴付けられた(図5)。産物に関して収集された分析データが得られた。モノ塩酸塩の純度は、HPLCにより99.0%と決定され

10

20

30

40

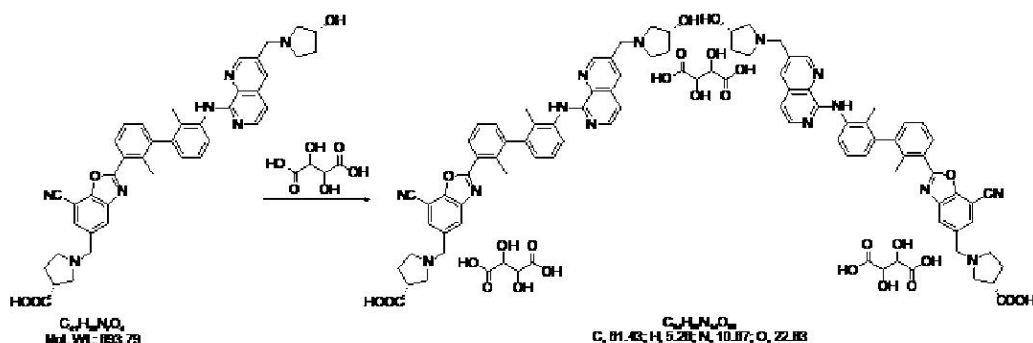
50

た。

【0251】

実施例7． 化合物1のL-酒石酸塩(1:1.5)の調製

【化2】



10

L-酒石酸(11.74mg、0.078mmol、1.05当量)を、テトラヒドロフラン(1.6mL)中の化合物1(51.58mg、0.074mmol)の溶液に加えた。反応混合物を25分間攪拌して、スラリーを得た。スラリーを2時間連続的に攪拌し、次いで濾過して母液及び固体を得た。固体を40~41℃で一晩真空乾燥して、化合物1のL-酒石酸塩を非晶質固体として得た(46.5mg、使用したL-酒石酸(限定反応物質)のモル数に基づいて97%収率)。

20

【0252】

化合物1とL-酒石酸との間の化学量論比は、<sup>1</sup>H NMRで1:1.5であった(図7)。化合物1のL-酒石酸塩はXRPDによって特徴付けられた(図6)。産物に関して収集された分析データが得られた。L-酒石酸塩の純度は、HPLCにより99.3%と決定された。

【0253】

実施例8． 化合物1のジ臭化水素酸塩の調製

臭化水素酸(0.32mL、0.320mmol、48%水溶液からのイソプロピルアルコール/水中1.0M、2.30当量)を、メタノール(2.0mL)中の化合物1(100mg、0.141mmol、1.0当量)のスラリーに加えた。反応混合物を攪拌して透明な溶液を得、次いで一晩連続して攪拌した。0.5mLのスラリーを濾過して母液と固体試料1を得た。残りのスラリーにイソプロピルアルコール(1.0mL)を加え、4時間連続して攪拌した。スラリーを濾過して、母液と固体試料2を得た。固体試料1及び2を45~46℃で一晩真空乾燥して、化合物1のジ臭化水素酸塩(32mgの試料1及び70mgの試料2、85%の総収率)を非晶質固体として得た。

30

【0254】

化合物1と臭化水素酸との間の化学量論比は、HPLCによって1:2として決定された(試料2)。化合物1のジ臭化水素酸塩はXRPDによって特徴付けられた(図8、試料1及び2)。産物に関して収集された分析データが得られた。ジ臭化水素酸塩の純度は、HPLCによって97.8%(試料1)及び97.2%(試料2)と決定された。

40

【0255】

実施例9． 化合物1のジ臭化水素酸塩の代替的な調製

臭化水素酸(0.149mL、0.149mmol、48%水溶液からのIPA/水中1.0M、2.04当量)を、テトラヒドロフラン(2.0mL)中の化合物1(50.59mg、0.073mmol、1.0当量)の溶液に滴下した。反応混合物を攪拌して、良好なスラリーを得た。スラリーを25℃で2.5時間攪拌し、濾過して、母液及び固体を得た。固体を40~41℃で一晩真空乾燥して、化合物1のジ臭化水素酸塩(56.5mg、91%収率)を非晶質固体として得た。

【0256】

50

化合物 1 と臭化水素酸との間の化学量論比は、HPLC によって 1 : 2 として決定された。化合物 1 のジ臭化水素酸塩は XRPD によって特徴付けられた (図 9)。産物に関して収集された分析データが得られた。ジ臭化水素酸塩の純度は、HPLC により 99.7% と決定された。

【0257】

実施例 10. 化合物 1 のジシウ酸塩の調製

シウ酸 (20.11 mg, 0.223 mmol, 2.05 当量) を、テトラヒドロフラン (2.0 mL) 中の化合物 1 (75.58 mg, 0.109 mmol, 1.0 当量) の溶液に加えた。反応混合物を攪拌して、スラリーを得た。スラリーを連続して 2 時間攪拌し、濾過して、母液及び固体を得た。固体を 40 ~ 41 °C で一晩真空乾燥させて、化合物 1 のジシウ酸塩 (89.5 mg, 94% 収率) を結晶性固体として得た。

【0258】

化合物 1 とシウ酸との間の化学量論比は元素分析によって 1 : 2 と決定された (理論として C<sub>45</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>12</sub>; C, 61.85; H, 4.96; N, 11.22、分析結果として C, 60.91; H, 5.21; N, 10.73)。ジシウ酸塩の結晶化度は、XRPD (図 10、表 1) によって確認され、DSC (図 11) によってさらに裏付けられ、開始温度が 222.23 °C、ピークが 235.26 °C の塩を示していた。ジシウ酸塩の TGA を図 12 に示す。これは、約 100 °C までで約 0.7% の重量損失を示した。産物に関して収集された分析データが得られた。ジシウ酸塩の純度は、HPLC により 96.1% と決定された。

【0259】

【表 3】

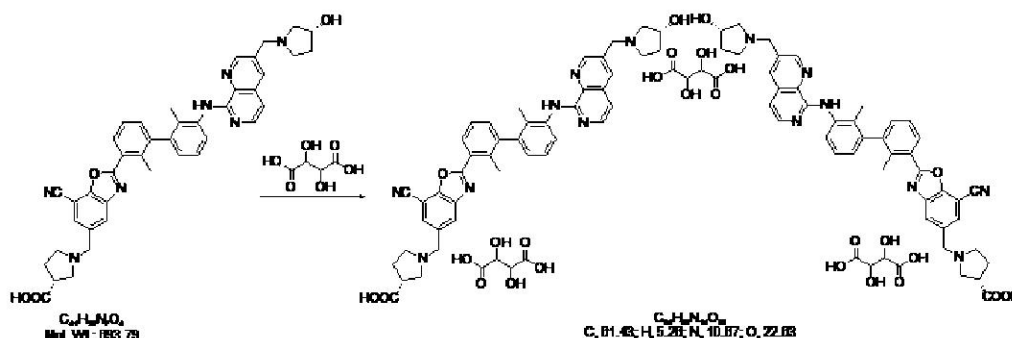
表 1. ジシウ酸塩の XRPD ピークデータ

2-シー タ	d (Å)	B G	高さ	I %	面積	I %	FWHM
7.038	12.5487	138	87	28.2	69.4	23.7	0.678
11.36	7.7828	216	151	49	96.2	32.9	0.541
13.16	6.7222	257	56	18.2	34	11.6	0.516
14.9	5.9408	301	191	62	197.5	67.6	0.879
17.02	5.2053	420	308	100	142.6	48.8	0.393
20.839	4.259	454	222	72.1	292.2	100	1.119
22.56	3.9379	539	203	65.9	99	33.9	0.415
23.84	3.7294	581	129	41.9	94.2	32.3	0.621
34	2.6346	282	65	21.1	68.3	23.4	0.893

【0260】

実施例 11. 化合物 1 の L-酒石酸塩 (1 : 1.7) の調製

【化 3】



L-酒石酸 (31.52 mg, 0.210 mmol, 2.05 当量) を、テトラヒドロ

フラン ( 2 . 0 m L ) 中の化合物 1 ( 7 1 . 0 2 m g 、 0 . 1 0 2 m m o l ) の溶液に加えた。反応混合物を 3 0 分間攪拌して、スラリーを得た。スラリーを 2 時間連続的に攪拌し、次いで濾過して母液及び固体を得た。固体を 4 0 ~ 4 1 ° C で一晩真空乾燥させて、化合物 1 の L - 酒石酸塩 ( 9 0 . 5 m g 、 9 6 % 収率 ) を得た。

【 0 2 6 1 】

化合物 1 と L - 酒石酸との間の化学量論比は、<sup>1</sup>H NMR で 1 : 1 . 7 であった ( 図 1 4 ) 。化合物 1 の L - 酒石酸塩は XRPD によって特徴付けられた ( 図 1 3 ) 。産物に関して収集された分析データが得られた。L - 酒石酸塩の純度は、HPLC により 9 6 . 4 % と決定された。

【 0 2 6 2 】

実施例 1 2 . 化合物 1 のトリ塩酸塩の調製

シンチレーションバイアルに、化合物 1 ( 5 0 0 m g 、 0 . 7 2 1 m m o l ) 、及びジメチルスルホキシド ( 4 . 0 m L ) を入れた。

【 0 2 6 3 】

攪拌棒を備えた 5 0 m L の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン ( 3 0 . 0 m L ) 及び 4 N の塩酸 / ジオキサン ( 7 2 1  $\mu$ L 、 4 当量 ) を入れた。攪拌しながら、化合物 1 の溶液を、ピペッターを介してテトラヒドロフラン溶液に 3 分かけて滴下した。溶液から固体が沈殿し、スラリーは淡黄色であった。混合物に栓をし、室温で一晩攪拌した。

【 0 2 6 4 】

スラリーを濾過し、濾過ケーキをテトラヒドロフラン ( 1 0 . 0 m L ) ですすいだ。得られた固体を真空下で乾燥させた。5 9 8 m g の塩が回収された。HPLC 純度は 9 8 . 5 0 8 5 % であった。塩化物分析により 2 . 8 9 当量の塩酸を検出した。

【 0 2 6 5 】

実施例 1 3 . 化合物 1 のリン酸塩 ( 約 1 : 3 ) の調製

攪拌棒を備えた 4 0 m L のシンチレーションバイアルに、アセトン ( 1 5 . 0 m L ) とリン酸 ( 0 . 1 5 1 m L 、 2 . 1 6 2 m m o l 、 3 当量 ) を入れた。混合物を攪拌して透明な溶液を得た。2 0 m L のシンチレーションバイアルに、化合物 1 ( 5 0 0 m g 、 0 . 7 2 1 m m o l ) 、ジクロロメタン ( 4 . 5 0 m L ) 、及びメタノール ( 0 . 5 0 m L ) を入れた。混合物を均一になるまで攪拌し、次いでリン酸溶液に 3 ~ 4 分かけて滴下した。溶液から黄色の固体が沈殿し、混合物を室温で 9 0 分間攪拌し、次いで濾過した。濾過ケーキをアセトン ( 5 . 0 0 m L ) で洗浄し、固体を高真空下で乾燥させた。

【 0 2 6 6 】

7 2 2 m g の産物が回収された。HPLC 純度は 9 8 . 7 % であった。塩の比率は、リン酸含有量の酸塩基滴定によって 1 : 2 . 7 8 であると決定された。

【 0 2 6 7 】

実施例 1 4 . 化合物 1 のリン酸塩 ( 約 1 : 2 ) の調製

攪拌棒を備えた 4 0 m L のシンチレーションバイアルに、アセトン ( 1 5 . 0 m L ) とリン酸 ( 0 . 1 0 3 m L 、 1 . 4 7 7 m m o l 、 2 当量 ) を入れた。混合物を攪拌して、透明な溶液を得た。2 0 m L のシンチレーションバイアルに、化合物 1 ( 5 0 0 m g 、 0 . 7 2 1 m m o l ) 、ジクロロメタン ( 4 . 5 0 m L ) 、及びメタノール ( 0 . 5 0 m L ) を入れた。混合物を均一になるまで攪拌し、次いでリン酸溶液に 3 ~ 4 分かけて滴下した。溶液から黄色の固体が沈殿し、混合物を室温で 9 0 分間攪拌し、次いで濾過した。濾過ケーキをアセトン ( 5 . 0 0 m L ) で洗浄し、固体を高真空下で乾燥させた。

【 0 2 6 8 】

6 4 0 m g の産物が回収された。HPLC 純度は 9 8 . 7 % であった。塩の比率は、リン酸含有量の酸塩基滴定によって 1 : 2 . 2 9 であると決定された。

【 0 2 6 9 】

本明細書で説明されるものに加えて、本発明の様々な修正は、前述の説明から当業者には明らかとなる。そのような修正はまた、添付の特許請求の範囲の範囲内に入ることが意図される。本出願に引用される全ての特許、特許出願、及び刊行物を含むそれぞれの参考

10

20

30

40

50

文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

本願は下記の態様も包含する。

[ 態様 1 ]

以下から選択される塩：

( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸臭化水素酸塩；

( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸シュウ酸塩；

( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩；

( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸 L - 酒石酸塩；

( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸マロン酸塩；及び

( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸リン酸塩。

[ 態様 2 ]

前記塩が、( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸臭化水素酸塩である、態様 1 に記載の塩。

[ 態様 3 ]

前記塩が、( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸モノ臭化水素酸塩である、態様 2 に記載の塩。

[ 態様 4 ]

前記塩が、( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸ジ臭化水素酸塩である、態様 2 に記載の塩。

[ 態様 5 ]

前記塩が、( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ ) - 2 , 2 ' - ジメチルピフェニル - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸シュウ酸塩である、態様 1 に記載の塩。

[ 態様 6 ]

前記塩が、( R ) - 1 - ( ( 7 - シアノ - 2 - ( 3 ' - ( 3 - ( ( ( R ) - 3 - ヒドロキ

10

20

30

40

50

シピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸モノシュウ酸塩である、態様 5 に記載の塩。

[態様 7]

実質的に図 4 に示される熱重量分析 (TGA) サーモグラムを有する、態様 6 に記載の塩。

[態様 8]

前記塩が、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸ジシュウ酸塩である、態様 5 に記載の塩。

10

[態様 9]

実質的に図 10 に示される X 線粉末回折パターンを有する、態様 8 に記載の塩。

[態様 10]

実質的に図 11 に示される DSC サーモグラムを有する、態様 8 に記載の塩。

[態様 11]

実質的に図 12 に示される熱重量分析 (TGA) サーモグラムを有する、態様 8 に記載の塩。

[態様 12]

7.0 ± 0.2 度、11.4 ± 0.2 度、13.2 ± 0.2 度、14.9 ± 0.2 度、及び 17.0 ± 0.2 度の 2 - シータから選択される少なくとも 1 つの X 線粉末回折 (XRPD) ピークを有する、態様 8 に記載の塩。

20

[態様 13]

7.0 ± 0.2 度、11.4 ± 0.2 度、13.2 ± 0.2 度、14.9 ± 0.2 度、及び 17.0 ± 0.2 度の 2 - シータから選択される少なくとも 2 つの X 線粉末回折 (XRPD) ピークを有する、態様 8 に記載の塩。

[態様 14]

7.0 ± 0.2 度、11.4 ± 0.2 度、13.2 ± 0.2 度、14.9 ± 0.2 度、及び 17.0 ± 0.2 度の 2 - シータから選択される少なくとも 3 つの X 線粉末回折 (XRPD) ピークを有する、態様 8 に記載の塩。

30

[態様 15]

7.0 ± 0.2 度、11.4 ± 0.2 度、13.2 ± 0.2 度、14.9 ± 0.2 度、及び 17.0 ± 0.2 度の 2 - シータから選択される少なくとも 4 つの X 線粉末回折 (XRPD) ピークを有する、態様 8 に記載の塩。

[態様 16]

7.0 ± 0.2 度、11.4 ± 0.2 度、13.2 ± 0.2 度、14.9 ± 0.2 度、及び 17.0 ± 0.2 度の 2 - シータに特徴的な X 線粉末回折 (XRPD) ピークを有する、態様 8 に記載の塩。

[態様 17]

示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムにおいて約 235 ± 3 の温度で吸熱ピークを有する、態様 8 に記載の塩。

40

[態様 18]

前記塩が、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩である、態様 1 に記載の塩。

[態様 19]

前記塩が、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロ

50

リジン - 3 - カルボン酸モノ塩酸塩である、態様 18 に記載の塩。

[ 態様 20 ]

前記塩が、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸トリ塩酸塩である、態様 18 に記載の塩。

[ 態様 21 ]

前記塩が、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 L - 酒石酸塩である、態様 1 に記載の塩。

[ 態様 22 ]

前記塩が、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 L - 酒石酸塩 (1 : 1.5) である、態様 21 に記載の塩。

[ 態様 23 ]

実質的に図 7 に示される  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを有する、態様 22 に記載の塩。

[ 態様 24 ]

前記塩が、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 L - 酒石酸塩 (1 : 1.7) である、態様 21 に記載の塩。

[ 態様 25 ]

実質的に図 14 に示される  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを有する、態様 24 に記載の塩。

[ 態様 26 ]

前記塩が、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸マロン酸塩である、態様 1 に記載の塩。

[ 態様 27 ]

前記塩が、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸モノマロン酸塩である、態様 26 に記載の塩。

[ 態様 28 ]

前記塩が、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸リン酸塩である、態様 1 に記載の塩。

[ 態様 29 ]

前記塩が、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸リン酸塩 (約 1 : 3) である、態様 28 に記載の塩。

[ 態様 30 ]

前記塩が、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 2, 2' - ジメチルピフェニル - 3 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸リン酸塩 (約 1 : 2) である、態様 28 に記載の塩。

10

20

30

40

50

〔態様 3 1〕

態様 1 ~ 3 0 のいずれか一つに記載の塩と、薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む、医薬組成物。

〔態様 3 2〕

態様 3 1 に記載の医薬組成物を含む、固体経口剤形。

〔態様 3 3〕

P D - 1 / P D - L 1 相互作用を阻害する方法であって、患者に、態様 1 ~ 3 0 のいずれか一つに記載の塩を投与することを含む、前記方法。

〔態様 3 4〕

P D - 1 / P D - L 1 相互作用の阻害に関連する疾患または障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の態様 1 ~ 3 0 のいずれか一つに記載の塩を投与することを含む、前記方法。

10

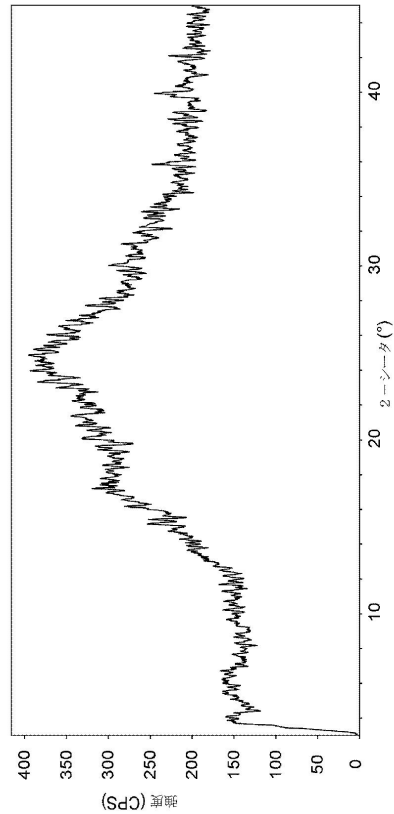
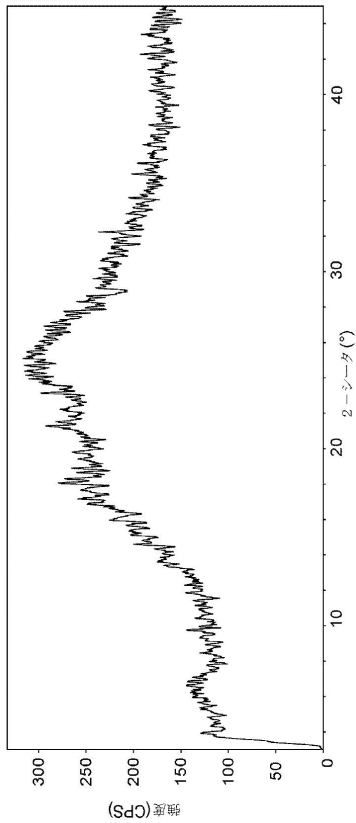
〔態様 3 5〕

患者において免疫応答を増強、刺激、及び/または増加する方法であって、それを必要とする前記患者に、治療有効量の態様 1 ~ 3 0 のいずれか一つに記載の塩を投与することを含む、前記方法。

【図面】

【図 1】

【図 2】



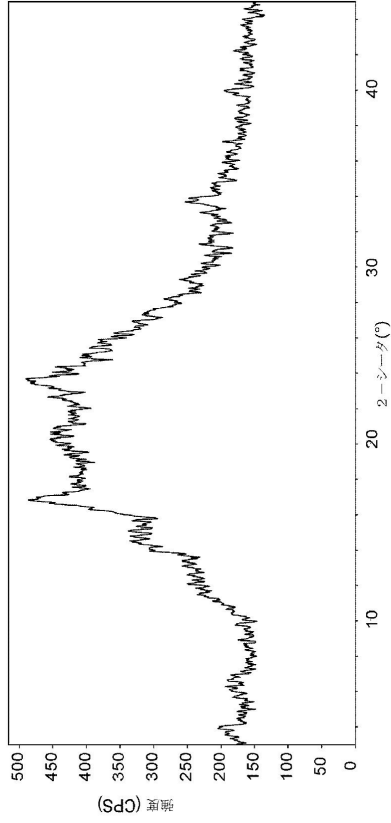
20

30

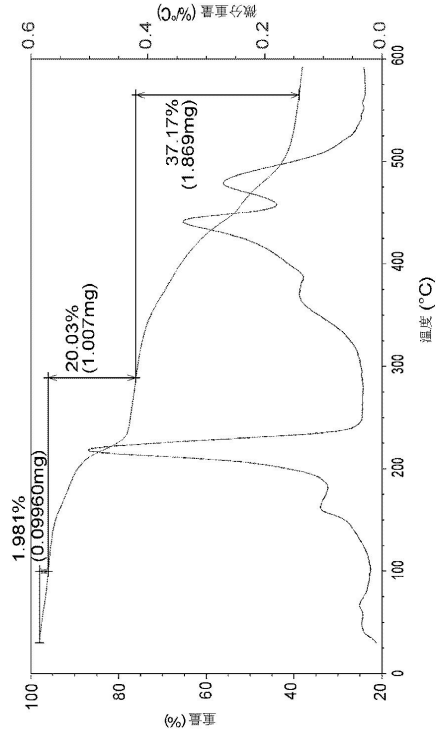
40

50

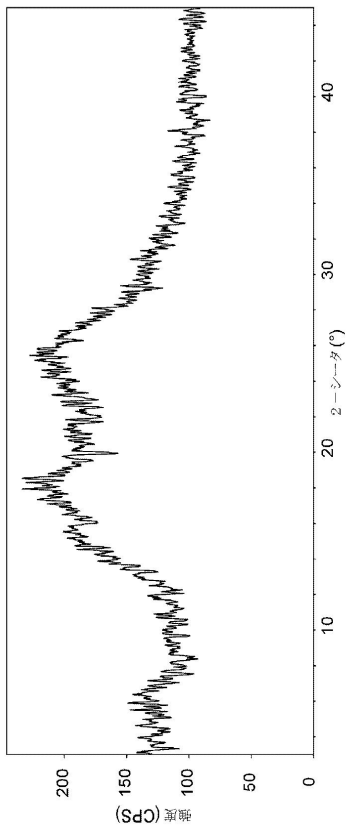
【 図 3 】



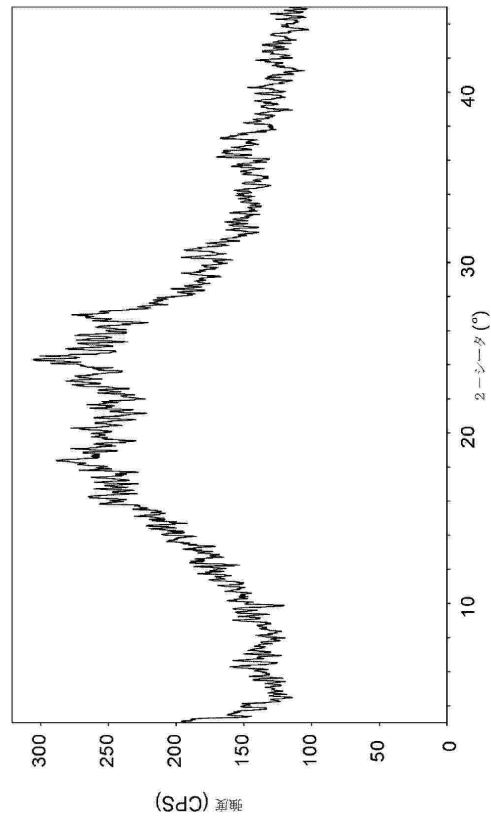
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



10

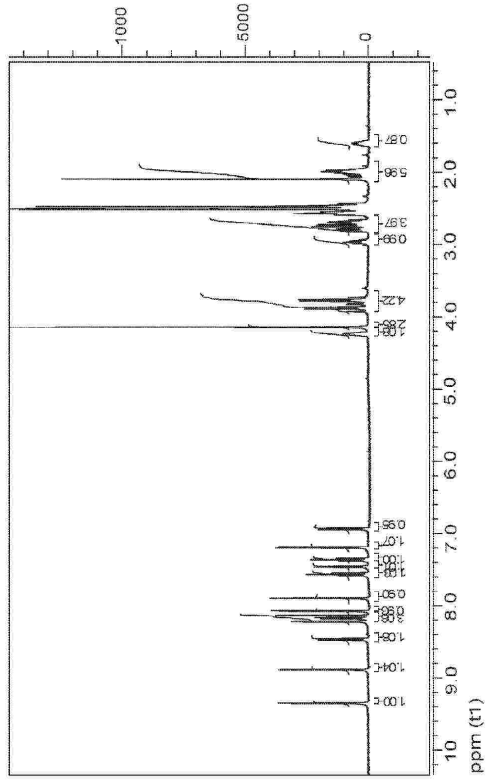
20

30

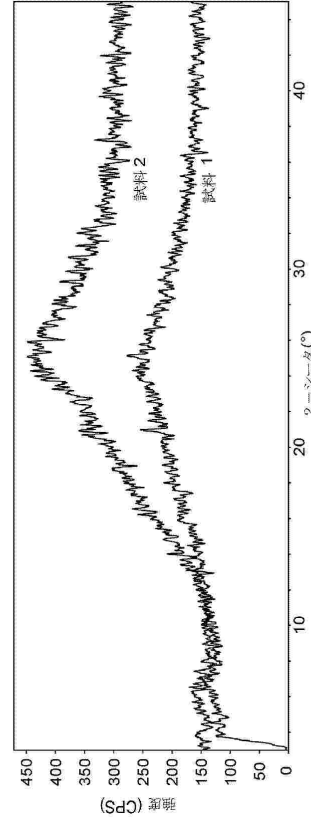
40

50

【 図 7 】



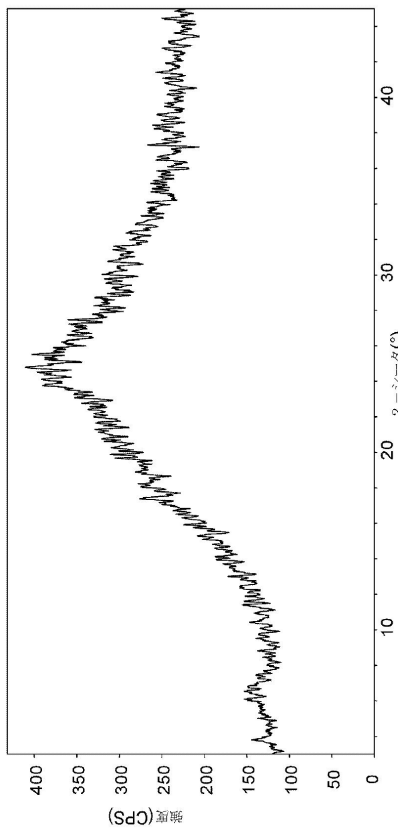
【 図 8 】



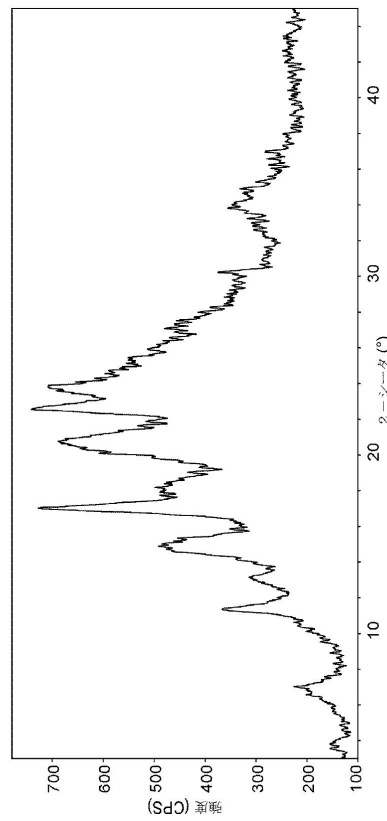
10

20

【 図 9 】



【 図 10 】

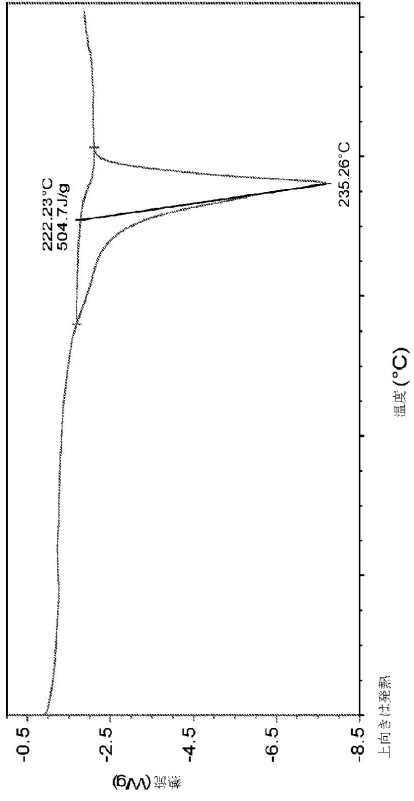


30

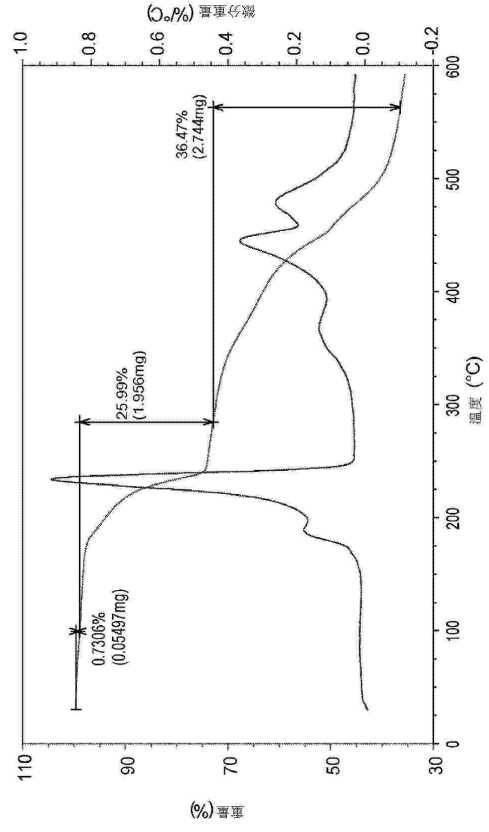
40

50

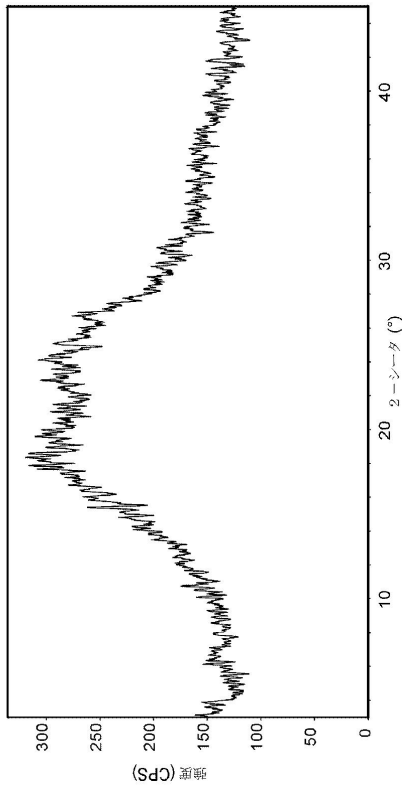
【 1 1 】



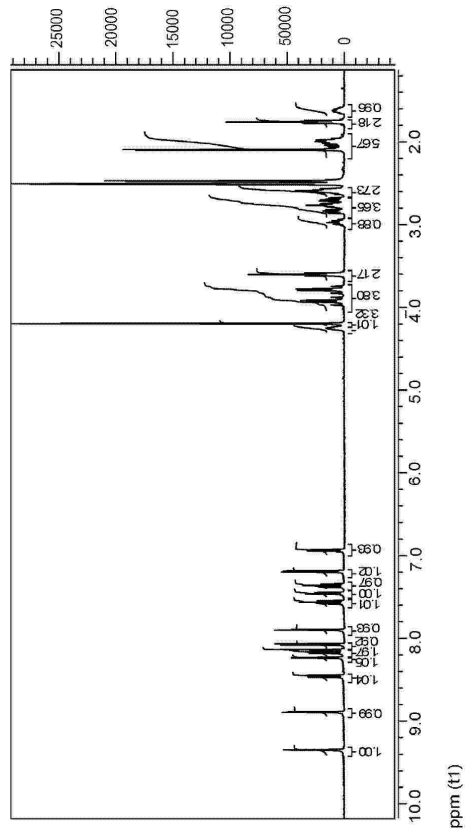
【 1 2 】



【 1 3 】



【 1 4 】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

- アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ1801  
(72)発明者 メロニ, デイビッド ジェイ
- アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ1801  
(72)発明者 パン, ヨンチュン
- アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ1801  
(72)発明者 ウー, ヨンジョン
- アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ1801  
(72)発明者 チョウ, ジアチェン
- アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ1801  
(72)発明者 リー, チュン
- アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ1801  
審査官 堀 洋樹
- (56)参考文献 米国特許出願公開第2018/0179197 (US, A1)  
特表2015-510890 (JP, A)  
BERGE, S.M. et al., Pharmaceutical Salts, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977年, V  
ol. 66, No. 1, pp. 1-19
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C07D  
A61K  
A61P  
CAplus / REGISTRY (STN)