



2 値 5 . 0 8 ; 6 . 5 8 ; 1 0 . 2 0 ; 1 0 . 8 3 ; 1 2 . 5 2 ; 1 5 . 1 9 ; 1 7 . 2 8 ; 1 9 . 9 6 ; 2 0 . 5 4 ; 2 1 . 1 3 ; 2 1 . 7 6 ; 2 2 . 3 4 ; 2 2 . 9 2 ; 2 5 . 7 7 ; 2 5 . 8 4 ; 2 6 . 4 3 ; および 2 6 . 4 9 を有する、請求項 3 に記載の結晶塩。

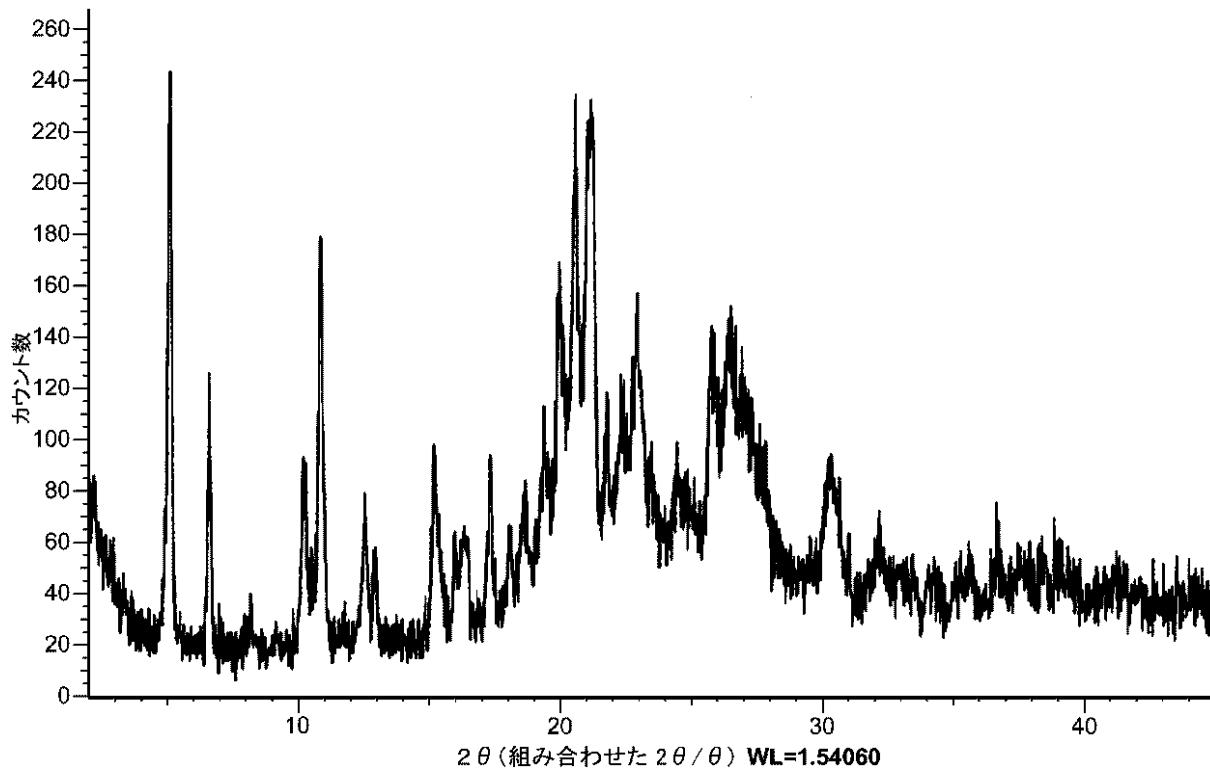
**【請求項 5】**

2 値 5 . 0 8 ; 6 . 5 8 ; 1 0 . 2 0 ; 1 0 . 8 3 ; 1 2 . 5 2 ; 1 2 . 8 9 ; 1 5 . 1 9 ; 1 5 . 9 8 ; 1 6 . 3 2 ; 1 7 . 2 8 ; 1 8 . 6 0 ; 1 9 . 3 6 ; 1 9 . 9 6 ; 2 0 . 5 4 ; 2 1 . 1 3 ; 2 1 . 7 6 ; 2 2 . 3 4 ; 2 2 . 9 2 ; 2 4 . 4 4 ; 2 5 . 7 7 ; 2 5 . 8 4 ; 2 6 . 4 3 ; 2 6 . 4 9 ; および 3 0 . 2 7 を有する、請求項 4 に記載の結晶塩。

**【請求項 6】**

以下：

**【化 2】**



に実質的に示されている X R D パターンを有する、請求項 5 に記載の結晶塩。

**【請求項 7】**

請求項 1 に記載の結晶塩と、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

**【請求項 8】**

がんまたは免疫疾患または神経疾患を処置または予防するための医薬の製造における、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の結晶塩または請求項 7 に記載の薬学的組成物の使用。

**【請求項 9】**

前記がんは、急性リンパ球性白血病（A L L）、急性骨髓性白血病（A M L）、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫様 / ラブドトイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様 / ラブドトイド腫瘍、中枢神経系胎児性腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明癌、中枢神経系がん、子宮頸がん、小児期がん、脊索腫、慢性リンパ球性白血病（C L L）、慢性骨髓性白血病（C M L）、慢性骨髓増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、非浸潤性乳

管癌（D C I S）、胎児性腫瘍、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃のがん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（G I S T）、胚細胞腫瘍、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞がん、組織球症、ランゲルハンス細胞がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病、口腔および口腔がん、肝がん、上皮内小葉癌（L C I S）、肺がん、リンパ腫、A I D S関連リンパ腫、マクログロブリン血症、男性乳がん、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、N U T 遺伝子を含む正中管癌、口のがん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髓腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髓異形成症候群、骨髓異形成／骨髓増殖性新生物、慢性骨髓性白血病（C M L）、急性骨髓性白血病（A M L）、骨髓腫、多発性骨髓腫、慢性骨髓増殖性障害、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔のがん、口腔がん、口唇がん、中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔がん、鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽腫、乳がん、原発性中枢神経系（C N S）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎孟がん、尿管がん、移行性細胞がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、原発不明の頸部扁平上皮がん、転移性（m e t a s t a t i c）、胃がん、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎孟および尿管の移行性細胞がん、妊娠性絨毛腫瘍、小児期の原発不明の稀ながん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、ワルデンシュトトレームマクログロブリン血症、またはウィルムス腫瘍を含む、請求項8に記載の使用。

【請求項 1 0】

前記がんは、肺がんである、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 1 1】

前記がんは、乳がんである、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 1 2】

前記がんは、多発性骨髓腫である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 1 3】

前記がんは、腎細胞がんである、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 1 4】

前記医薬は、1種または複数種の化学療法剤との共投与のためのものである、請求項 8 から 1 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 5】

前記医薬は、1種または複数種の免疫調節剤との共投与のためのものである、請求項 8 から 1 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 6】

がんまたは免疫疾患または神経疾患の処置または予防における使用のための組成物であって、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の結晶塩または請求項 7 に記載の薬学的組成物を含む、組成物。

【請求項 1 7】

前記がんは、急性リンパ芽球性白血病（A L L）、急性骨髓性白血病（A M L）、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫様／ラブドトイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様／ラブドトイド腫瘍、中枢神経系胎児性腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明癌、中枢神経系がん、子宮頸がん、小児期がん、脊索腫、慢性リンパ球性白血病（C L L）、慢性骨髓性白血病（C M L）、慢性骨

髓増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌（D C I S）、胎児性腫瘍、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーリング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃のがん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（G I S T）、胚細胞腫瘍、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞がん、組織球症、ランゲルハンス細胞がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病、口唇および口腔がん、肝がん、上皮内小葉癌（L C I S）、肺がん、リンパ腫、A I D S 関連リンパ腫、マクログロブリン血症、男性乳がん、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、N U T 遺伝子を含む正中管癌、口のがん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、慢性骨髄性白血病（C M L）、急性骨髄性白血病（A M L）、骨髄腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔のがん、口腔がん、口唇がん、中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、腋がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔がん、鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽腫、乳がん、原発性中枢神経系（C N S）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎孟がん、尿管がん、移行性細胞がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、原発不明の頸部扁平上皮がん、転移性（m e t a s t a t i c）、胃がん、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎孟および尿管の移行性細胞がん、妊娠性絨毛腫瘍、小児期の原発不明の稀ながん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、またはウィルムス腫瘍を含む、請求項16に記載の組成物。

#### 【請求項18】

前記がんは、肺がんである、請求項17に記載の組成物。

#### 【請求項19】

前記がんは、乳がんである、請求項17に記載の組成物。

#### 【請求項20】

前記がんは、多発性骨髄腫である、請求項17に記載の組成物。

#### 【請求項21】

前記がんは、腎細胞がんである、請求項17に記載の組成物。

#### 【請求項22】

前記医薬は、1種または複数種の化学療法剤との共投与のためのものである、請求項16から21のいずれか一項に記載の組成物。

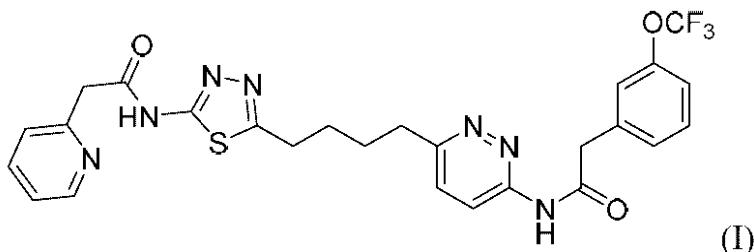
#### 【請求項23】

前記医薬は、1種または複数種の免疫調節剤との共投与のためのものである、請求項16から21のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項24】

式（I）：

#### 【化3】



の構造を有する化合物の結晶塩を調製するための方法であって、

- a ) 第1の有機溶媒中の式(I)の化合物の遊離塩基混合物を準備するステップと、
- b ) 前記遊離塩基混合物を、前記式(I)の化合物の塩を含む混合物を形成するのに十分な条件下で、試薬溶液と接触させるステップであって、前記試薬溶液が、酸、および必要に応じて第2の有機溶媒を含む、ステップと、
- c ) 前記式(I)の化合物の塩を含む前記混合物から前記式(I)の化合物の前記塩を結晶化するステップと  
を含み、

ここで、前記結晶塩が、臭化水素酸塩である、  
方法。

【請求項25】

前記第1の有機溶媒と、存在する場合前記第2の有機溶媒が、同じである、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記第1の有機溶媒と、存在する場合前記第2の有機溶媒が、異なる、請求項24に記載の方法。

【請求項27】

前記第1の有機溶媒および前記第2の有機溶媒が、それぞれ独立して、エタノールおよび/またはアセトニトリルを含む、請求項24に記載の方法。

【請求項28】

前記酸が、臭化水素酸である、請求項24に記載の方法。

【請求項29】

ステップb)の前記酸が、前記遊離塩基混合物中の前記式(I)の化合物のモル量の1.0~1.5倍であるモル量で前記試薬溶液中に存在する、請求項24に記載の方法。

【請求項30】

前記式(I)の化合物の塩を含む前記混合物が溶液であり、前記混合物から前記式(I)の化合物の前記塩を結晶化する前記ステップが、前記式(I)の化合物の前記塩を溶液から沈殿させるために前記溶液を過飽和させるステップを含む、請求項24に記載の方法。

【請求項31】

前記溶液を過飽和させる前記ステップが、貧溶媒をゆっくりと添加するステップ、前記溶液を冷却させるステップ、前記溶液の体積を減少させるステップ、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

前記結晶塩を単離するステップをさらに含む、請求項24に記載の方法。

【請求項33】

前記結晶塩を単離するステップが、前記混合物から前記結晶化塩を濾過するステップを含む、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記結晶塩を減圧下で乾燥させるステップをさらに含む、請求項32または33に記載の方法。

【請求項35】

前記結晶塩が、請求項1に記載の結晶塩である、請求項24に記載の方法。

【誤訛訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0040

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0040】

特定の実施形態では、式(I)の化合物の塩を含む混合物を過飽和させるステップは、

例えば、ヘプタン、ヘキサン、エタノールなどの貧溶媒、もしくは有機溶媒と混和性のある別の極性もしくは非極性液体をゆっくりと添加するステップ、溶液を冷却させるステップ（溶液に種晶を添加して、または添加せずに）、溶液の体積を減少させるステップ、またはこれらの任意の組合せを含む。特定の実施形態では、式（I）の化合物の塩を含む混合物を過飽和させるステップは、貧溶媒を添加するステップ、溶液を周辺温度またはそれ未満へと冷却するステップ、および例えば、溶液から溶媒を蒸発させることにより溶液の体積を減少させるステップを含む。特定の実施形態では、溶液を冷却させるステップは、受動的（例えば、溶液を周辺温度で静置させる）または能動的（例えば、氷浴または冷凍庫内に溶液を冷却する）であってよい。

【誤訳訂正3】

### 【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 1 3 9

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

【 0 1 3 9 】

磁気攪拌棒、半球状加熱マントルおよび内部温度プローブを備えた 150 mL 3 口丸底フラスコ内で、イソプロパノール：トルエン：水（36.8 mL : 24.6 mL : 3.2 mL、32 体積）の混合物中に CB-839 遊離塩基、形態 B（2.02 g、3.53 mmol）を懸濁させた。薄黄色のスラリーを内部温度 70 まで 90 分間かけて加熱した。加熱マントルを除去して、黄色の溶液を周辺温度に冷却させた。反応物スラリーを 18 時間攪拌し、次いで、吸引濾過で収集した。70 オープン内でフィルターーケーキを一定の重量まで真空下で乾燥させることによって、結晶性 2-（ピリジン-2-イル）-N-（5-（4-（6-（2-（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセトアミド）ピリダジン-3-イル）ブチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）アセトアミド（CB-839）、遊離塩基、形態 A を得た；1.60 g（79%）の収量。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 8.20-8.17 (d, J = 9.11 Hz, 1H), 7.77-7.75 (t, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.89 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

【誤訳訂正4】

## 【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 1 6 2

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

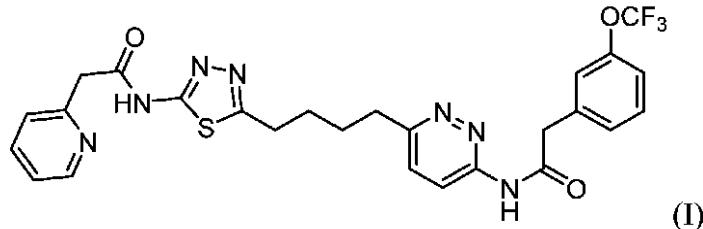
【 0 1 6 2 】

本発明の好ましい実施形態によれば、例えば、以下が提供される。

( 項 1 )

## 式 ( I )

【化 1 6】



の構造を有する化合物の結晶塩。

( 項 2 )

前記塩が、塩酸塩、トルエンスルホン酸塩、硝酸塩、メタンスルホン酸塩または臭化水素酸塩である、上記項1に記載の結晶塩。

(項3)

前記塩が、塩酸塩である、上記項2に記載の結晶塩。

(項4)

2 値 1 6 . 7 0 ; 1 7 . 2 6 ; 2 1 . 0 9 ; 2 2 . 6 9 を有する、上記項3に記載の結晶塩。

(項5)

2 値 1 6 . 7 0 ; 1 7 . 2 6 ; 1 8 . 1 8 ; 2 1 . 0 9 ; 2 2 . 6 9 ; 2 3 . 4 6 ;  
2 5 . 2 2 ; 2 5 . 4 9 ; 2 6 . 7 2 を有する、上記項4に記載の結晶塩。

(項6)

2 値 9 . 5 3 ; 1 1 . 6 3 ; 1 6 . 7 0 ; 1 7 . 2 6 ; 1 8 . 1 8 ; 1 9 . 1 0 ; 1  
9 . 8 0 ; 2 1 . 0 9 ; 2 2 . 1 6 ; 2 2 . 6 9 ; 2 3 . 4 6 ; 2 4 . 6 3 ; 2 5 . 2 2  
; 2 5 . 4 9 ; 2 5 . 9 1 ; 2 6 . 7 2 ; 2 8 . 4 5 ; 2 9 . 3 8 ; 3 1 . 3 9 ; 3 1 .  
8 2 ; 3 4 . 9 1 を有する、上記項5に記載の結晶塩。

(項7)

2 値 8 . 6 2 ; 9 . 5 3 ; 1 1 . 6 3 ; 1 5 . 8 9 ; 1 6 . 7 0 ; 1 7 . 2 6 ; 1 8  
. 1 8 ; 1 9 . 1 0 ; 1 9 . 8 0 ; 2 1 . 0 9 ; 2 2 . 1 6 ; 2 2 . 6 9 ; 2 3 . 4 6 ;  
2 4 . 6 3 ; 2 5 . 2 2 ; 2 5 . 4 9 ; 2 5 . 9 1 ; 2 6 . 7 2 ; 2 8 . 4 5 ; 2 9 . 3  
8 ; 3 1 . 3 9 ; 3 1 . 8 2 ; 3 2 . 7 6 ; 3 3 . 6 1 ; 3 3 . 7 4 ; 3 4 . 2 7 ; 3 4  
. 9 1 ; 3 5 . 5 3 ; 3 9 . 3 6 ; 3 9 . 7 3 を有する、上記項6に記載の結晶塩。

(項8)

図1に実質的に示されているXRDパターンを有する、上記項7に記載の結晶塩。

(項9)

2 値 8 . 3 4 ; 1 8 . 8 3 ; 2 1 . 1 0 を有する、上記項3に記載の結晶塩。

(項10)

2 値 6 . 2 6 ; 8 . 3 4 ; 1 5 . 8 2 ; 1 8 . 8 3 ; 2 1 . 1 0 ; 2 3 . 4 2 ; 2 4  
. 1 0 ; 2 4 . 4 5 ; 2 5 . 2 5 ; 2 5 . 7 4 を有する、上記項9に記載の結晶塩。

(項11)

2 値 6 . 2 6 ; 8 . 3 4 ; 1 1 . 0 2 ; 1 2 . 5 8 ; 1 4 . 8 0 ; 1 5 . 6 1 ; 1 5  
. 8 2 ; 1 7 . 5 8 ; 1 8 . 2 0 ; 1 8 . 8 3 ; 1 9 . 8 1 ; 2 0 . 0 0 ; 2 1 . 1 0 ;  
2 2 . 5 8 ; 2 3 . 4 2 ; 2 4 . 1 0 ; 2 4 . 4 5 ; 2 5 . 2 5 ; 2 5 . 7 4 ; 2 6 . 3  
6 ; 2 7 . 8 3 ; 2 8 . 7 0 ; 2 9 . 8 4 ; 3 0 . 4 6 ; 3 1 . 8 1 ; 3 2 . 3 8 を有す  
る、上記項10に記載の結晶塩。

(項12)

2 値 3 . 1 0 ; 6 . 2 6 ; 8 . 3 4 ; 9 . 0 4 ; 9 . 9 6 ; 1 1 . 0 2 ; 1 2 . 5 8  
; 1 3 . 4 7 ; 1 4 . 8 0 ; 1 5 . 6 1 ; 1 5 . 8 2 ; 1 6 . 1 5 ; 1 7 . 5 8 ; 1 8 .  
2 0 ; 1 8 . 8 3 ; 1 9 . 8 1 ; 2 0 . 0 0 ; 2 1 . 1 0 ; 2 2 . 0 2 ; 2 2 . 5 8 ; 2  
3 . 4 2 ; 2 4 . 1 0 ; 2 4 . 4 5 ; 2 5 . 2 5 ; 2 5 . 7 4 ; 2 6 . 3 6 ; 2 7 . 2 2  
; 2 7 . 8 3 ; 2 8 . 7 0 ; 2 9 . 8 4 ; 3 0 . 4 6 ; 3 1 . 8 1 ; 3 2 . 3 8 ; 3 3 .  
2 3 ; 3 5 . 6 8 ; 3 6 . 5 7 ; 3 7 . 4 0 ; 3 9 . 3 6 ; 4 1 . 7 9 を有する、上記項  
11に記載の結晶塩。

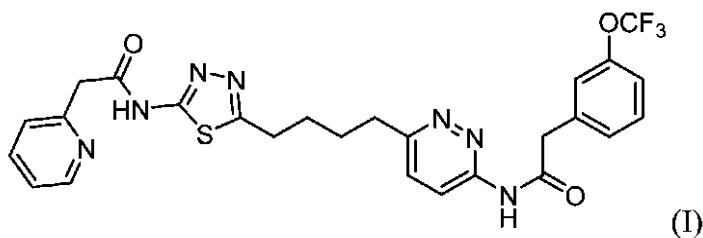
(項13)

図2に実質的に示されているXRDパターンを有する、上記項12に記載の結晶塩。

(項14)

式(I)

【化17】



の構造を有する化合物の塩であって、  
前記塩は、二塩酸塩である、塩。

(項15)

上記項1から14のいずれか一項に記載の塩と、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

(項16)

上記項1から14のいずれか一項に記載の塩または上記項15に記載の薬学的組成物を投与することを含む、がんまたは免疫疾患もしくは神経疾患を処置または予防する方法。

(項17)

前記がんは、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫様／ラブドトイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様／ラブドトイド腫瘍、中枢神経系胎児性腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明癌、中枢神経系がん、子宮頸がん、小児期がん、脊索腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髓性白血病（CML）、慢性骨髓増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌（DCIS）、胎児性腫瘍、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃のがん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞がん、組織球症、ランゲルハンス細胞がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病、口唇および口腔がん、肝がん、上皮内小葉癌（LCIS）、肺がん、リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、マクログロブリン血症、男性乳がん、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、NUT遺伝子を含む正中管癌、口のがん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髓腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髓異形成症候群、骨髓異形成／骨髓増殖性新生物、慢性骨髓性白血病（CML）、急性骨髓性白血病（AML）、骨髓腫、多発性骨髓腫、慢性骨髓増殖性障害、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔のがん、口腔がん、口唇がん、中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、肺がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔がん、鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽腫、乳がん、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎孟がん、尿管がん、移行性細胞がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、原発不明の頸部扁平上皮がん、転移性（metastatic）、胃がん、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎孟および尿管の移行性細胞がん、妊娠性絨毛腫瘍、小児期の原発不明の稀ながん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、ワルデンシュトーレムマクログロブリン血症、またはウィルムス腫瘍を含む、上記項16に記載の方法。

## (項18)

1種または複数種の化学療法剤を共投与することをさらに含む、上記項16または上記項17に記載の方法。

## (項19)

前記1種または複数種の化学療法剤が、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、カルメット・ゲラン桿菌ワクチン（b c g）、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブルスルファン、カンプトテシン（campotecin）、カペシタビン、カルボプラチニン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシリル、クロロキン、シスプラチニン、クラドリビン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、レトロゾール、ロイコボリン、ロイブロリド、レバミソール、ロムスチン、ロニダミン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカブトブリン、メスナ、メトホルミン、メトレキセート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチニン、パクリタキセル、パミドロネート、ペントスタチン、ペリホシン、ブリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、チオグアニン、チオテパ、二塩化チタノセン、トポテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ピンプラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ビノレルビン、M K 2 2 0 6、トラメチニブ、B E Z 2 3 5、エルロチニブ、セルメチニブ、シロリムス、トラメチニブ、パゾパニブ、またはG S K 1 1 2 0 2 1 2を含む、上記項18に記載の方法。

## (項20)

がん処置の1種または複数種の非化学的方法を投与することをさらに含む、上記項16から19のいずれか一項に記載の方法。

## (項21)

前記1種または複数種の非化学的方法が放射線治療を含む、上記項20に記載の方法。

## (項22)

前記1種または複数種の非化学的方法が、手術、温熱切除、集束超音波治療、凍結治療、または前述の任意の組合せを含む、上記項20に記載の方法。

## (項23)

1種または複数種の免疫調節剤を共投与することをさらに含む、上記項16から22のいずれか一項に記載の方法。

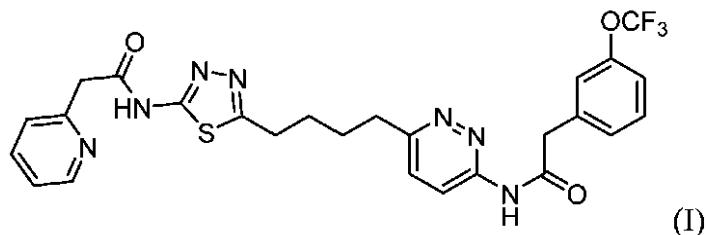
## (項24)

前記免疫調節剤が、顆粒球コロニー刺激因子（G - C S F）、インターフェロン、イミキモド、I L - 2、I L - 7、I L - 1 2、ケモカイン、合成シトシンリン酸グアノシン（C p G）オリゴデオキシヌクレオチド、グルカン、アプレミラスト、C C - 1 2 2、C C - 1 1 0 0 6、C C - 1 0 0 1 5、レナリドミド、ポマリドミド、およびサリドマイド、またはサリドマイド類似体である、上記項23に記載の方法。

## (項25)

式（I）

## 【化18】



の構造を有する化合物の結晶塩を調製するための方法であって、

- a ) 第1の有機溶媒中の式(I)の化合物の遊離塩基混合物を準備するステップと、
- b ) 前記遊離塩基混合物を、前記式(I)の化合物の塩を含む混合物を形成するのに十分な条件下で、試薬溶液と接触させるステップであって、前記試薬溶液が、酸、および必要に応じて第2の有機溶媒を含む、ステップと、
- c ) 前記式(I)の化合物の塩を含む前記混合物から前記式(I)の化合物の前記塩を結晶化するステップと  
を含む、方法。

(項26)

前記結晶塩が、塩酸塩、トルエンスルホン酸塩、硝酸塩、メタンスルホン酸塩、または臭化水素酸塩である、上記項25に記載の方法。

(項27)

前記第1の有機溶媒と、存在する場合前記第2の有機溶媒が、同じである、上記項25に記載の方法。

(項28)

前記第1の有機溶媒と、存在する場合前記第2の有機溶媒が、異なる、上記項25に記載の方法。

(項29)

前記第1の有機溶媒および前記第2の有機溶媒が、それぞれ独立して、エタノールおよび/またはアセトニトリルを含む、上記項25から28のいずれか一項に記載の方法。

(項30)

前記酸が、塩酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、硝酸、または臭化水素酸である、上記項25から29のいずれか一項に記載の方法。

(項31)

ステップb)の前記酸が、前記遊離塩基混合物中の前記式(I)の化合物のモル量の約1.0～約1.5倍であるモル量で前記試薬溶液中に存在する、上記項25から30のいずれか一項に記載の方法。

(項32)

前記式(I)の化合物の塩を含む前記混合物が溶液であり、前記混合物から前記式(I)の化合物の前記塩を結晶化する前記ステップが、前記式(I)の化合物の前記塩を溶液から沈殿させるために前記溶液を過飽和させるステップを含む、上記項25から31のいずれか一項に記載の方法。

(項33)

前記溶液を過飽和させる前記ステップが、貧溶媒をゆっくりと添加するステップ、前記溶液を冷却させるステップ、前記溶液の体積を減少させるステップ、またはこれらの任意の組合せを含む、上記項32に記載の方法。

(項34)

前記溶液を過飽和させる前記ステップが、前記溶液を周辺温度またはそれ未満に冷却するステップを含む、上記項32に記載の方法。

(項35)

前記結晶塩を単離するステップをさらに含む、上記項25から34のいずれか一項に記

載の方法。

(項36)

前記結晶塩を単離するステップが、前記混合物から前記結晶化塩を濾過するステップを含む、上記項35に記載の方法。

(項37)

前記結晶塩を減圧下で乾燥させるステップをさらに含む、上記項35または上記項36に記載の方法。

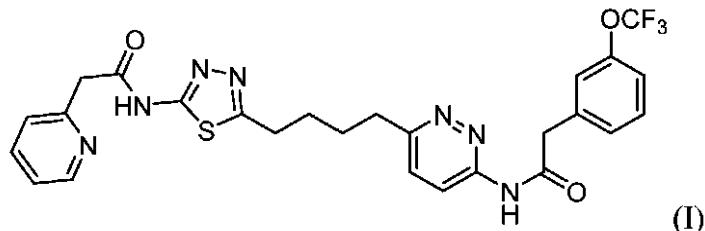
(項38)

前記結晶塩が、上記項1から19のいずれか一項に記載の結晶塩である、上記項25から37のいずれか一項に記載の方法。

(項39)

式(I)

【化19】



の構造を有する結晶化合物。

(項40)

2 値18.39; 19.10; 21.37; 24.65を有する、上記項39に記載の結晶化合物。

(項41)

2 値7.92; 18.39; 19.10; 20.12; 21.37; 24.10; 24.65; 25.14を有する、上記項40に記載の結晶化合物。

(項42)

2 値7.32; 7.92; 11.98; 15.54; 15.87; 15.54; 15.87; 18.06; 18.39; 19.10; 20.06; 20.12; 21.37; 22.41; 22.74; 24.10; 24.65; 25.14; 25.78; 27.32; 27.55; 28.26; 29.88; 31.20; 31.80; 31.52; 32.80; 34.30; 35.20; 36.41; 38.53; 40.08; 40.94; および43.86を有する、上記項41に記載の結晶化合物。

(項43)

2 値3.64; 7.32; 7.92; 8.53; 9.30; 9.38; 11.02; 11.98; 14.70; 15.54; 15.87; 16.50; 16.59; 18.06; 18.39; 19.10; 20.06; 20.12; 20.61; 21.37; 21.89; 22.41; 22.74; 23.72; 24.10; 24.65; 25.14; 25.78; 26.49; 27.32; 27.55; 28.26; 29.88; 31.20; 31.80; 31.52; 32.80; 34.30; 35.20; 36.41; 38.53; 40.08; 40.94; および43.86を有する、上記項42に記載の結晶化合物。

(項44)

図6に実質的に示されているXRDパターンを有する、上記項43に記載の結晶化合物。

(項45)

2 値7.57; 18.50; 18.69を有する、上記項39に記載の結晶化合物。

(項46)

2 値7.57; 9.67; 11.00; 12.93; 15.20; 18.50; 18.69; 23.33; 24.87を有する、上記項45に記載の結晶化合物。

( 項 4 7 )

2 値 5 . 4 7 ; 7 . 5 7 ; 9 . 6 7 ; 1 1 . 0 0 ; 1 2 . 9 3 ; 1 4 . 1 4 ; 1 5 .  
2 0 ; 1 7 . 7 4 ; 1 8 . 5 0 ; 1 8 . 6 9 ; 1 9 . 4 0 ; 2 0 . 5 4 ; 2 1 . 1 3 ; 2  
3 . 3 3 ; 2 4 . 3 7 ; 2 4 . 8 7 ; 2 5 . 5 2 を有する、上記項 4 6 に記載の結晶化合物。

( 項 4 8 )

2 値 5 . 4 7 ; 6 . 0 1 ; 7 . 5 7 ; 9 . 2 0 ; 9 . 6 7 ; 1 0 . 1 5 ; 1 1 . 0 0  
; 1 2 . 9 3 ; 1 4 . 1 4 ; 1 5 . 2 0 ; 1 5 . 8 1 ; 1 6 . 5 6 ; 1 7 . 7 4 ; 1 8 .  
5 0 ; 1 8 . 6 9 ; 1 9 . 4 0 ; 1 9 . 9 4 ; 2 0 . 5 4 ; 2 0 . 5 9 ; 2 1 . 1 3 ; 2  
2 . 0 0 ; 2 2 . 6 0 ; 2 3 . 3 3 ; 2 3 . 9 8 ; 2 4 . 3 7 ; 2 4 . 8 7 ; 2 5 . 5 2  
; 2 6 . 2 7 ; 2 6 . 6 2 ; 2 7 . 7 9 ; 2 9 . 5 9 ; 3 0 . 6 4 ; 3 3 . 3 0 ; 3 5 .  
0 1 ; 3 7 . 9 3 ; 3 8 . 7 2 を有する、上記項 4 7 に記載の結晶化合物。

( 項 4 9 )

図 7 に実質的に示されている X R D パターンを有する、上記項 4 8 に記載の結晶化合物。  
。