

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-530456

(P2023-530456A)

(43)公表日 令和5年7月18日(2023.7.18)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 H 19/23 (2006.01)	C 0 7 H 19/23	C S P 4 C 0 5 7
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 C 0 8 4
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 C 2 0 6

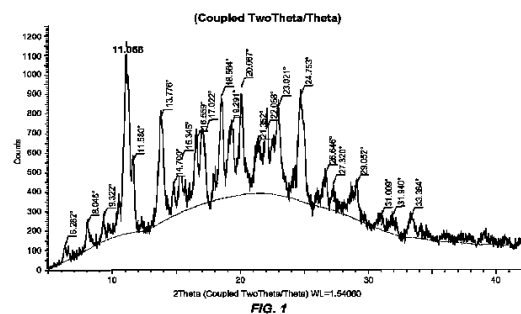
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全72頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-577582(P2022-577582)	(71)出願人	518242226
(86)(22)出願日	令和3年6月16日(2021.6.16)		アーカス バイオサイエンス インコーポレイティド
(85)翻訳文提出日	令和4年12月16日(2022.12.16)		アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 4 5, ヘイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 2 8
(86)国際出願番号	PCT/US2021/037535	(74)代理人	100078282
(87)国際公開番号	WO2021/257643		弁理士 山本 秀策
(87)国際公開日	令和3年12月23日(2021.12.23)	(74)代理人	100113413
(31)優先権主張番号	63/040,277		弁理士 森下 夏樹
(32)優先日	令和2年6月17日(2020.6.17)	(74)代理人	100181674
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 飯田 貴敏
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く	(74)代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		(74)代理人	230113332
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 C D 7 3 阻害剤の結晶形態及びその使用

(57)【要約】

5' -ヌクレオチダーゼによるAMPのアデノシンへの変換を調節する式(I)の化合物の結晶形態、及びその化合物を含有する組成物、並びに結晶形態を調製するための方法が、本明細書に記載される。5' -ヌクレオチダーゼによって媒介される、がん及び免疫関連障害を含む多様な疾患、障害、及び状態の治療及び／又は予防のための、式(I)のそのような結晶形態及び組成物の使用もまた、提供される。

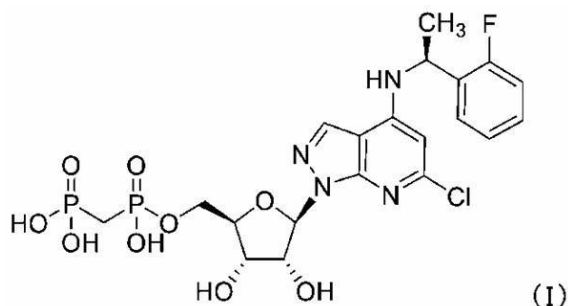


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 5】



10

の化合物の結晶形態 I であって、11.1、11.6、13.8、14.7、15.4、16.6、17.0、18.6、19.3、20.1、21.3、22.1、23.0、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2θ (±0.2度2θ) に3つ以上のピークを含むX線粉末回折 (XRPD) パターンによって特徴付けられる、結晶形態 I。

【請求項 2】

11.1、11.6、13.8、14.7、15.4、16.6、17.0、18.6、19.3、20.1、21.3、22.1、23.0、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2θ (±0.2度2θ) に5つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶形態 I。

20

【請求項 3】

11.1、11.6、13.8、14.78、15.4、16.6、17.0、18.6、19.3、20.1、21.3、22.1、23.0、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2θ (±0.2度2θ) に7つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶形態 I。

【請求項 4】

11.1、13.8、18.6、20.1、23.0、及び24.8度2θ (±0.2度2θ) にピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶形態 I。

30

【請求項 5】

前記XRPDパターンが、11.6、14.7、15.4、16.6、17.0、19.3、21.3、22.1、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2θ (±0.2度2θ) に1つ以上のピークを更に含む、請求項 4 に記載の結晶形態 I。

【請求項 6】

前記XRPDパターンが、11.6、14.7、15.4、16.6、17.0、19.3、21.3、22.1、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2θ (±0.2度2θ) に3つ以上のピークを更に含む、請求項 4 に記載の結晶形態 I。

【請求項 7】

前記XRPDパターンが、11.6、14.7、15.4、16.6、17.0、19.3、21.3、22.1、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2θ (±0.2度2θ) に5つ以上のピークを更に含む、請求項 4 に記載の結晶形態 I。

40

【請求項 8】

前記X線粉末回折パターンが、実質的に図 1 によるものである、請求項 1 に記載の結晶形態 I。

【請求項 9】

式 (I) の化合物の他の結晶形態又は非晶質形態を実質的に含まない、請求項 1 に記載の結晶形態 I。

【請求項 10】

50

約 163.9℃に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムによって更に特徴付けられる、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の結晶形態 I。

【請求項 11】

示差走査熱量測定サーモグラム（DSC）によって判定される場合、約 155.1℃の融点オンセットによって更に特徴付けられる、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の結晶形態 I。

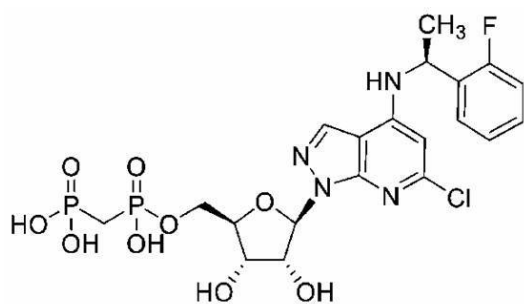
【請求項 12】

前記 DSC サーモグラムが、実質的に図 2 によるものである、請求項 10 又は 11 に記載の結晶形態 I。

【請求項 13】

式（I）：

【化 6】



(I)

の化合物の結晶形態 II であって、10.1、10.8、12.8、13.7、16.5、17.7、19.0、22.8、及び 24.6 度 2θ（±0.2 度 2θ）に 3 つ以上のピークを含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴付けられる、結晶形態 II。

【請求項 14】

10.1、10.8、12.8、13.7、16.5、17.7、19.0、22.8、及び 24.6 度 2θ（±0.2 度 2θ）に 5 つ以上のピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる、請求項 13 に記載の結晶形態 II。

【請求項 15】

10.1、10.8、12.8、13.7、16.5、17.7、19.0、22.8、及び 24.6 度 2θ（±0.2 度 2θ）に 7 つ以上のピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる、請求項 13 に記載の結晶形態 II。

【請求項 16】

16.5、22.8、及び 24.6 度 2θ（±0.2 度 2θ）にピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる、請求項 13 に記載の結晶形態 II。

【請求項 17】

前記 XRPD パターンが、10.1、10.8、12.8、13.7、17.7、及び 19.0 度 2θ（±0.2 度 2θ）に 1 つ以上のピークを更に含む、請求項 16 に記載の結晶形態 II。

【請求項 18】

前記 XRPD パターンが、10.1、10.8、12.8、13.7、17.7、及び 19.0 度 2θ（±0.2 度 2θ）に 3 つ以上のピークを更に含む、請求項 16 に記載の結晶形態 II。

【請求項 19】

前記 XRPD パターンが、10.1、10.8、12.8、13.7、17.7、及び 19.0 度 2θ（±0.2 度 2θ）に 5 つ以上のピークを更に含む、請求項 16 に記載の結晶形態 II。

【請求項 20】

前記 X 線粉末回折パターンが、実質的に図 3 によるものである、請求項 13 に記載の結

10

20

30

40

50

晶形態ⅠⅠ。

【請求項 2 1】

式 (Ⅰ) の化合物の他の結晶形態又は非晶質形態を実質的に含まない、請求項 1 3 に記載の結晶形態ⅠⅠ。

【請求項 2 2】

約 1 6 6 . 5 °C に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定 (D S C) サーモグラムによって更に特徴付けられる、請求項 1 3 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の結晶形態ⅠⅠ。

【請求項 2 3】

示差走査熱量測定サーモグラム (D S C) によって判定される場合、約 1 5 7 . 4 °C の融点オンセットによって更に特徴付けられる、請求項 1 3 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の結晶形態ⅠⅠ。

10

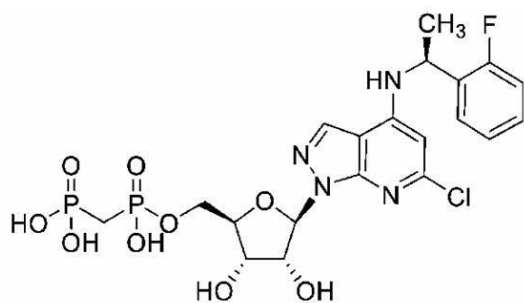
【請求項 2 4】

前記 D S C サーモグラムが、実質的に図 4 によるものである、請求項 2 2 又は 2 3 に記載の結晶形態ⅠⅠ。

【請求項 2 5】

式 (Ⅰ) :

【化 7】



(Ⅰ)

20

の化合物の結晶形態ⅠⅠⅠであって、6 . 6、1 0 . 9、1 4 . 2、1 6 . 1、1 8 . 4、1 9 . 3、2 0 . 2、2 2 . 0、2 4 . 7、及び 2 8 . 1 度 2 θ (± 0 . 2 度 2 θ) に 3 つ以上のピークを含む X 線粉末回折 (X R P D) パターンによって特徴付けられる、結晶形態ⅠⅠⅠ。

30

【請求項 2 6】

6 . 6、1 0 . 9、1 4 . 2、1 6 . 1、1 8 . 4、1 9 . 3、2 0 . 2、2 2 . 0、2 4 . 7、及び 2 8 . 1 度 2 θ (± 0 . 2 度 2 θ) に 5 つ以上のピークを含む X R P D パターンによって特徴付けられる、請求項 2 5 に記載の結晶形態ⅠⅠⅠ。

【請求項 2 7】

6 . 6、1 0 . 9、1 4 . 2、1 6 . 1、1 8 . 4、1 9 . 3、2 0 . 2、2 2 . 0、2 4 . 7、及び 2 8 . 1 度 2 θ (± 0 . 2 度 2 θ) に 7 つ以上のピークを含む X R P D パターンによって特徴付けられる、請求項 2 5 に記載の結晶形態ⅠⅠⅠ。

【請求項 2 8】

6 . 6、1 0 . 9、1 4 . 2、1 6 . 1、1 8 . 4、及び 1 9 . 3 度 2 θ (± 0 . 2 度 2 θ) にピークを含む X R P D パターンによって特徴付けられる、請求項 2 5 に記載の結晶形態ⅠⅠⅠ。

40

【請求項 2 9】

前記 X R P D パターンが、2 0 . 2、2 2 . 0、2 4 . 7、及び 2 8 . 1 度 2 θ (± 0 . 2 度 2 θ) に 1 つ以上のピークを更に含む、請求項 2 8 に記載の結晶形態ⅠⅠⅠ。

【請求項 3 0】

前記 X R P D パターンが、2 0 . 2、2 2 . 0、2 4 . 7、及び 2 8 . 1 度 2 θ (± 0 . 2 度 2 θ) に 3 つ以上のピークを更に含む、請求項 2 8 に記載の結晶形態ⅠⅠⅠ。

【請求項 3 1】

前記 X 線粉末回折パターンが、実質的に図 5 によるものである、請求項 2 5 に記載の結

50

晶形態ⅠⅠⅠ。

【請求項３２】

式（Ⅰ）の化合物の他の結晶形態又は非晶質形態を実質的に含まない、請求項２５に記載の結晶形態ⅠⅠⅠ。

【請求項３３】

約１６１．８℃に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムによって更に特徴付けられる、請求項２５～３２のいずれか一項に記載の結晶形態ⅠⅠⅠ。

【請求項３４】

示差走査熱量測定サーモグラム（ＤＳＣ）によって判定される場合、約１４９．６℃の融点オンセットによって更に特徴付けられる、請求項２５～３２のいずれか一項に記載の結晶形態ⅠⅠⅠ。

10

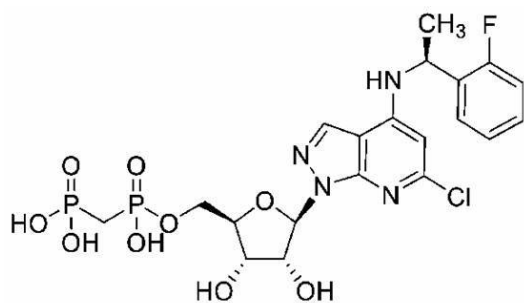
【請求項３５】

前記ＤＳＣサーモグラムが、実質的に図６によるものである、請求項３３又は３４に記載の結晶形態ⅠⅠⅠ。

【請求項３６】

式（Ⅰ）：

【化８】



(Ⅰ)

20

の化合物の結晶形態ⅠⅤであって、６．０、１１．２、１４．１、１７．０、１９．５、２３．２、２５．１、２７．１、及び２８．９度２θ（±０．２度２θ）に３つ以上のピークを含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンによって特徴付けられる、結晶形態ⅠⅤ。

30

【請求項３７】

６．０、１１．２、１４．１、１７．０、１９．５、２３．２、２５．１、２７．１、及び２８．９度２θ（±０．２度２θ）に５つ以上のピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、請求項３６に記載の結晶形態ⅠⅤ。

【請求項３８】

６．０、１１．２、１４．１、１７．０、１９．５、２３．２、２５．１、２７．１、及び２８．９度２θ（±０．２度２θ）に７つ以上のピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、請求項３６に記載の結晶形態ⅠⅤ。

【請求項３９】

１４．１、１７．０、１９．５、２３．２、及び２５．１度２θ（±０．２度２θ）にピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、請求項３６に記載の結晶形態ⅠⅤ。

40

【請求項４０】

前記ＸＲＰＤパターンが、６．０、１１．２、２７．１、及び２８．９度２θ（±０．２度２θ）に１つ以上のピークを更に含む、請求項３９に記載の結晶形態ⅠⅤ。

【請求項４１】

前記ＸＲＰＤパターンが、６．０、１１．２、２７．１、及び２８．９度２θ（±０．２度２θ）に３つ以上のピークを更に含む、請求項３９に記載の結晶形態ⅠⅤ。

【請求項４２】

前記Ｘ線粉末回折パターンが、実質的に図７によるものである、請求項３６に記載の結

50

晶形態ⅠⅤ。

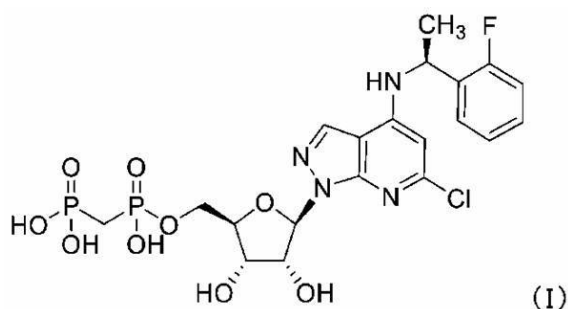
【請求項４３】

式（Ⅰ）の化合物の他の結晶形態又は非晶質形態を実質的に含まない、請求項３６に記載の結晶形態ⅠⅤ。

【請求項４４】

式（Ⅰ）：

【化９】



10

の化合物の結晶形態Ⅴであって、 10.4 、 15.1 、 15.8 、 16.3 、 16.8 、 18.5 、 19.1 、 19.7 、 21.7 、 22.1 、 23.0 、 23.5 、 26.0 、 26.5 、 28.4 、 28.9 、及び 31.4 度 2θ （ ± 0.2 度 2θ ）に3つ以上のピークを含むX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴付けられる、結晶形態Ⅴ。

20

【請求項４５】

10.4 、 15.1 、 15.8 、 16.3 、 16.8 、 18.5 、 19.1 、 19.7 、 21.7 、 22.1 、 23.0 、 23.5 、 26.0 、 26.5 、 28.4 、 28.9 、及び 31.4 度 2θ （ ± 0.2 度 2θ ）に5つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる、請求項４４に記載の結晶形態Ⅴ。

【請求項４６】

10.4 、 15.1 、 15.8 、 16.3 、 16.8 、 18.5 、 19.1 、 19.7 、 21.7 、 22.1 、 23.0 、 23.5 、 26.0 、 26.5 、 28.4 、 28.9 、及び 31.4 度 2θ （ ± 0.2 度 2θ ）に7つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる、請求項４４に記載の結晶形態Ⅴ。

30

【請求項４７】

15.8 、 16.3 、 16.8 、 18.5 、 19.1 、 21.7 、 22.1 、及び 23.0 度 2θ （ ± 0.2 度 2θ ）にピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる、請求項４４に記載の結晶形態Ⅴ。

【請求項４８】

前記XRPDパターンが、 10.4 、 15.1 、 19.7 、及び 23.6 度 2θ （ ± 0.2 度 2θ ）に1つ以上のピークを更に含む、請求項４７に記載の結晶形態Ⅴ。

【請求項４９】

前記XRPDパターンが、 10.4 、 15.1 、 19.7 、及び 23.6 度 2θ （ ± 0.2 度 2θ ）に3つ以上のピークを更に含む、請求項４７に記載の結晶形態Ⅴ。

40

【請求項５０】

前記X線粉末回折パターンが、実質的に図８によるものである、請求項４４に記載の結晶形態Ⅴ。

【請求項５１】

式（Ⅰ）の化合物の他の結晶形態又は非晶質形態を実質的に含まない、請求項４４～５０のいずれか一項に記載の結晶形態Ⅴ。

【請求項５２】

約 150.4 ℃に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムによって更に特徴付けられる、請求項４４～５１のいずれか一項に記載の結晶形態Ⅴ。

【請求項５３】

50

示差走査熱量測定サーモグラム（DSC）によって判定される場合、約135.8℃の融点オンセットによって更に特徴付けられる、請求項44～52のいずれか一項に記載の結晶形態V。

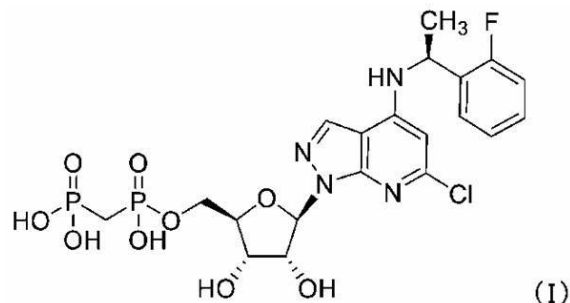
【請求項54】

前記DSCサーモグラムが、実質的に図9によるものである、請求項52又は53に記載の結晶形態V。

【請求項55】

式（I）：

【化10】



の化合物の結晶形態VIであって、5.8、10.4、16.2、19.4、21.3、22.4、24.4、27.5、及び31.1度2θ（±0.2度2θ）に3つ以上のピークを含むX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴付けられる、結晶形態VI。

【請求項56】

5.8、10.4、16.2、19.4、21.3、22.4、24.4、27.5、及び31.1度2θ（±0.2度2θ）に5つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる、請求項55に記載の結晶形態VI。

【請求項57】

19.4、21.3、22.4、及び24.4度2θ（±0.2度2θ）にピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる、請求項55に記載の結晶形態VI。

【請求項58】

前記XRPDパターンが、5.8、10.4、27.5、及び31.1度2θ（±0.2度2θ）に1つ以上のピークを更に含む、請求項57に記載の結晶形態VI。

【請求項59】

前記XRPDパターンが、5.8、10.4、27.5、及び31.1度2θ（±0.2度2θ）に3つ以上のピークを更に含む、請求項57に記載の結晶形態VI。

【請求項60】

前記X線粉末回折パターンが、実質的に図10によるものである、請求項55～59のいずれか一項に記載の結晶形態VI。

【請求項61】

式（I）の化合物の他の結晶形態又は非晶質形態を実質的に含まない、請求項55～60のいずれか一項に記載の結晶形態VI。

【請求項62】

約142.9℃に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムによって更に特徴付けられる、請求項55～61のいずれか一項に記載の結晶形態VI。

【請求項63】

示差走査熱量測定サーモグラム（DSC）によって判定される場合、約116.6℃の融点オンセットによって更に特徴付けられる、請求項55～62のいずれか一項に記載の結晶形態VI。

【請求項64】

前記DSCサーモグラムが、実質的に図11によるものである、請求項62又は63に

10

20

30

40

50

記載の結晶形態 V I。

【請求項 6 5】

請求項 1 ～ 6 4 のいずれか一項に記載の結晶形態と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項 6 6】

C D 7 3 によって少なくとも部分的に媒介される疾患、障害、又は状態を治療する方法であって、前記方法が、有効量の、請求項 1 ～ 6 4 のいずれか一項に記載の化合物の結晶形態を、必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 6 7】

前記化合物が、C D 7 3 に媒介される免疫抑制の進行を逆転、停止、又は遅延させるのに有効な量で投与される、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記疾患、障害、又は状態が、がんである、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記がんが、前立腺、結腸、直腸、膵臓、子宮頸、胃、子宮内膜、脳、肝臓、膀胱、卵巣、精巣、頭部、頸部、皮膚（黒色腫及び基底細胞癌を含む）、中皮内層、白血球（リンパ腫及び白血病を含む）、食道、乳房、筋肉、結合組織、肺（小細胞肺癌及び非小細胞肺癌を含む）、副腎、甲状腺、腎臓、若しくは骨のがんであるか、又は神経膠芽腫、中皮腫、腎細胞癌、胃癌、肉腫（カポジ肉腫を含む）、絨毛癌、皮膚基底細胞癌、若しくは精巢セミノーマである、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記がんが、黒色腫、結腸がん、膵臓がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、白血病、脳腫瘍、リンパ腫、卵巣がん、及びカポジ肉腫からなる群から選択される、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記疾患、障害、又は状態が、リウマチ性関節炎、腎不全、ループス、喘息、乾癬、大腸炎、膵臓炎、アレルギー、線維症、貧血線維筋痛症、アルツハイマー病、うっ血性心不全、卒中、大動脈弁狭窄症、動脈硬化症、骨粗鬆症、パーキンソン病、感染症、クローン病、潰瘍性大腸炎、アレルギー性接触性皮膚炎及び他の湿疹、全身性硬化症、並びに多発性硬化症からなる群から選択される、免疫関連の疾患、障害、又は状態である、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 7 2】

請求項 1 ～ 6 4 のいずれか一項に記載の化合物の結晶形態と、少なくとも 1 つの追加の治療剤と、を含む、組み合わせ。

【請求項 7 3】

前記少なくとも 1 つの追加の治療剤が、化学療法剤、免疫及び／若しくは炎症調節剤、抗高コレステロール血症剤、抗感染症剤、又は放射線照射である、請求項 7 2 に記載の組み合わせ。

【請求項 7 4】

前記少なくとも 1 つの追加の治療剤が、免疫チェックポイント阻害剤である、請求項 7 2 に記載の組み合わせ。

【請求項 7 5】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、P D - 1、P D - L 1、B T L A、L A G - 3、B 7 ファミリーメンバー、T I M - 3、T I G I T、及び C T L A - 4 からなる群から選択される、請求項 7 4 に記載の組み合わせ。

【請求項 7 6】

前記少なくとも 1 つの追加の治療剤が、ゲムシタビン、n a b - パクリタキセル、エンザルタミド、ドキシソルビン、又はこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される化学療法剤である、請求項 7 3 に記載の組み合わせ。

【請求項 7 7】

10

20

30

40

50

前記少なくとも1つの追加の治療剤が、アデノシン又はアルギナーゼのレベルを調節する免疫調節剤である、請求項73に記載の組み合わせ。

【請求項78】

対象におけるがんを治療する方法であって、前記方法が、前記対象に、有効量の請求項1～64のいずれか一項に記載の化合物の結晶形態及び少なくとも1つの追加の治療剤を投与することを含む、方法。

【請求項79】

前記少なくとも1つの追加の治療剤が、化学療法剤、免疫及び／若しくは炎症調節剤、抗高コレステロール血症剤、抗感染症剤、又は放射線照射である、請求項78に記載の方法。

10

【請求項80】

前記少なくとも1つの追加の治療剤が、免疫チェックポイント阻害剤である、請求項78に記載の方法。

【請求項81】

前記少なくとも1つの追加の治療剤が、PD-1、PD-L1、BTLA、LAG-3、B7ファミリーメンバー、TIM-3、TIGIT、及びCTLA-4からなる群から選択される免疫チェックポイント阻害剤である、請求項80に記載の方法。

【請求項82】

前記少なくとも1つの追加の治療剤が、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、エンザルタミド、ドセタキセル、nab-パクリタキセル、ゲムシタビン、及びドキシソルビンからなる群から選択される化学療法剤である、請求項79に記載の方法。

20

【請求項83】

前記少なくとも1つの追加の治療剤が、アデノシン又はアルギナーゼのレベルを調節する免疫調節剤である、請求項79に記載の方法。

【請求項84】

前記化合物及び前記少なくとも1つの追加の治療剤が、組み合わせて投与される、請求項78に記載の方法。

【請求項85】

前記化合物及び前記少なくとも1つの追加の治療剤が、逐次的に投与される、請求項78に記載の方法。

30

【請求項86】

前記化合物が、前記少なくとも1つの追加の治療剤の後に投与される、請求項85に記載の方法。

【請求項87】

前記化合物が、前記少なくとも1つの追加の治療剤の前に投与される、請求項85に記載の方法。

【請求項88】

前記化合物及び前記少なくとも1つの追加の治療剤の治療期間が、重複する、請求項78に記載の方法。

【請求項89】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、ジムベレリマブ又はドムバナリマブである、請求項80に記載の方法。

40

【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、2020年6月17日に出願された米国特許仮出願第63／040,277号の利益を、米国特許法119条(e)の下で主張するものであり、全ての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

50

例えば、CD73としても知られる、エクト5'-ヌクレオチダーゼによるアデノシンの阻害のための化合物の結晶形態及び組成物、並びにそれを含む医薬組成物が、本明細書に提供される。また、例えば、エクト5'-ヌクレオチダーゼによるアデノシンの阻害によって媒介される、疾患、障害、若しくは状態、又はそれらの症状を治療又は予防する方法も、本明細書に提供される。

【背景技術】

【0003】

エクトヌクレオチドは、ATPの、免疫系、心血管系、中枢神経系、及び呼吸器系を含む複数の系に影響を及ぼす内因性調節因子であるアデノシンへの変換を触媒する。アデノシンはまた、様々な組織において線維化を促進する。アデノシンの産生の最初のステップにおいて、CD39（分化のクラスター39）としても知られるエクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドロラーゼ1（ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1、ENTPD1）は、ATPをADPに加水分解し、次いでADPをAMPに加水分解する。次のステップにおいて、AMPは、CD73（分化のクラスター73）としても知られるエクト5'-ヌクレオチダーゼ（NT5E又は5NT）によってアデノシンに変換される。

10

【0004】

CD39及びCD73の酵素活性は、様々な細胞（例えば、免疫細胞）に送達されるプリン作動性シグナルの持続時間、規模、及び化学的性質をキャリブレートすることにおいて戦略的役割を果たす。これらの酵素活性の変更は、がん、自己免疫疾患、感染症、アテローム性動脈硬化症、及び虚血再灌流傷害を含むいくつかの病態生理学的事象の過程を変化させ得るか、又はその予後を決定付け得、これらのエクト酵素が、様々な障害を管理するための新規の治療標的を表すことを示唆している。

20

【0005】

モノクローナル抗体、siRNA、又は小分子によるCD73阻害は、腫瘍の成長及び転移を遅延させる（Stagg, J. (2010) PNAS U.S.A. 107:1547-52）。例えば、抗CD73抗体療法は、動物モデルにおいて、乳房腫瘍の成長及び転移を阻害することが示されている（Stagg, J. (26 Jan 2010) PNAS U.S.A. 107(4):1547-52）。更に、CD73に特異的に結合する抗体の使用は、出血性障害（例えば、血友病）の治療について評価されている（米国特許第9,090,697号）。治療上有用なCD73小分子阻害剤を開発するためのいくつかの試みがなされている。しかしながら、小分子の開発は、例えば、理想的とは言えない物理的及び代謝的安定性に起因して、妨げられている。

30

本明細書において化合物Iと表記される化合物（（（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（6-クロロ-4-（（（S）-1-（2-フルオロフェニル）エチル）アミノ）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル）-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（ヒドロキシ）-ホスホリル）メチル）ホスホン酸は、強力かつ選択的なCD73の小分子阻害剤である。がんにおいてCD73によって果たされる役割、並びに多様な他の疾患、障害、及び状態、並びに現在医療従事者が利用できるCD73阻害剤が欠如していることを踏まえると、化合物Iの安定な結晶形態、並びにそれと関連する組成物及び方法に対する必要性が存在している。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Stagg, J. (2010) PNAS U.S.A. 107:1547-52

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示は、エクト5'-ヌクレオチダーゼ（NT5E又は5NT、CD73としても知

50

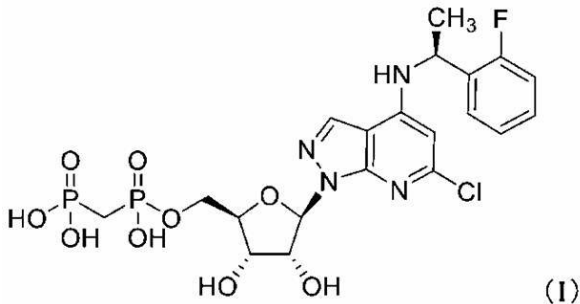
られている) によるAMPのアデノシンへの変換を調節する化合物の結晶形態、並びにその化合物を含む組成物(例えば、医薬組成物)に関する。調製方法、使用方法、及び組成物を含む、そのような化合物(結晶形態)が、以下に詳細に説明されている。

【0008】

一態様では、本開示は、式(I)：

【0009】

【化1】



を有する化合物の結晶形態であって、結晶形態が、結晶形態I～VIのうちのいずれか1つであり、これらのそれぞれが、本明細書に記載されるX線粉末回折(X-ray powder diffraction、XRPD)パターンによって特徴付けられる、結晶形態を提供する。

【0010】

別の態様では、本開示は、式(I)の化合物の結晶形態を調製するためのプロセスであって、プロセスは、プロセスは、

a) 少なくとも20℃の温度において、式(I)の化合物及び溶媒を含む、第1の混合物を形成することと、

b) 第1の混合物に貧溶媒を添加して、第2の混合物を形成することと、

又は

a) 少なくとも20℃の温度において、式(I)の化合物及び溶媒を含む、第1の混合物を形成することと、

c) 第1若しくは第2の混合物を冷却し、攪拌して沈殿物を形成することと、

d) 沈殿物を単離することと、

e) 沈殿物を乾燥させて、式(I)の結晶形態を得ることと、を含み、

溶媒が、C₁～4アルキルアルコール、ジ- (C₁～4アルキル) エーテル、5～6員環状エーテル、酢酸、又は水であり、貧溶媒が、C₅～7アルカン、C₁～4アルキルアルコール、ジ- (C₁～4アルキル) エーテル、5～6員環状エーテル、ジ- (C₁～4アルキル) ケトン、C₁～4アルキル-C(O)-O-C₁～4アルキル、又は芳香族炭化水素溶媒であるが、

ただし、溶媒及び貧溶媒が、それぞれ、C₁～4アルキルアルコール、ジ- (C₁～4アルキル) エーテル、又は5～6員環状エーテルでないことを条件とする、プロセスを提供する。

【0011】

本開示はまた、CD73によって全体的又は部分的に媒介される多様な疾患、障害、及び状態の治療及び／又は予防のための、そのような化合物の結晶形態及び組成物の使用にも関する。CD73阻害剤は、がん、線維症、神経学的及び神経変性障害(例えば、うつ病及びパーキンソン病)、脳及び心臓虚血性疾患、免疫関連障害、並びに炎症性成分を有する障害を含む、多様な障害の治療に関連付けられている。[例えば、Sorrentino et al (2013) OncoImmunol, 2:e22448, doi:10.4161/onci.22448; and Regateiro et al. (2012) Clin. Exp. Immunol, 171:1-7を参照されたい]。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物の結晶形態は、CD73の免疫抑制活性及び／又は抗炎症活性を阻害する様式で製剤化することができ、そのような阻害が所望される場

合に、治療的又は予防的治療として有用である。別途示されない限り、本明細書に記載の化合物（又は化合物の結晶形態）を指して使用する場合、そのような化合物は、送達に適した形態（例えば、医薬組成物）であり得ることを理解されたい。

【0012】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象（例えば、ヒト）におけるがんを治療又は予防するための方法であって、対象に、治療有効量の式（I）の化合物の結晶形態を投与することを含む、方法を企図する。本開示は、CD73に媒介される免疫抑制の進行を逆転、停止、又は遅延させるのに有効な量で、式（I）の化合物の結晶形態を対象に投与することによって、対象におけるがんを治療又は予防する方法を含む。

【0013】

本明細書に記載の式（I）の化合物の結晶形態及び組成物を使用して治療することができるがんの例としては、前立腺のがん、例えば、転移性去勢抵抗性前立腺がん、結腸直腸、膵臓、子宮頸、胃、子宮内膜、脳、肝臓、膀胱、卵巣、精巣、頭部、頸部、皮膚（黒色腫及び基底細胞癌を含む）、中皮内層、白血球（リンパ腫及び白血病を含む）、食道、乳房、筋肉、結合組織、肺（小細胞肺癌及び非小細胞癌を含む）、副腎、甲状腺、腎臓、又は骨のがん、神経膠芽腫、中皮腫、腎細胞癌、胃癌、肉腫、絨毛癌、皮膚基底細胞癌、並びに精巣セミノーマが挙げられるが、これらに限定されない。本開示のいくつかの実施形態では、がんは、黒色腫、結腸がん、膵臓がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、白血病、脳腫瘍、リンパ腫、肉腫、卵巣がん、又はカポジ肉腫である。本開示の式（I）の化合物の結晶形態及び組成物での治療の候補であるがんは、以下に更に考察される。

【0014】

本開示は、腫瘍抗原に対する遅延型過敏症反応を増加させる、移植後の悪性腫瘍の再発までの時間を遅延させる、移植後の無再発生存期間を増加させる、かつ／又は長期移植後生存期間を増加させるのに十分な治療有効量の式（I）の化合物の結晶形態を投与することによって、骨髄移植又は末梢血幹細胞移植を受ける対象を治療する方法を企図する。

【0015】

ある特定の実施形態では、本開示は、対象（例えば、ヒト）における感染性障害（例えば、ウイルス感染症）を治療又は予防するための方法であって、対象に、治療有効量の式（I）の化合物の結晶形態を投与することを含む、方法を企図する。いくつかの実施形態では、感染性障害は、ウイルス感染症（例えば、慢性ウイルス感染症）、細菌感染症、真菌感染症、又は寄生虫感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、ヒト免疫不全ウイルス又はサイトメガロウイルスである。

【0016】

更に他の実施形態では、本開示は、免疫関連疾患、障害、及び状態、炎症性成分を有する疾患、並びに前述のものと関連する障害を、式（I）の化合物の結晶形態で治療及び／又は予防するための方法を企図する。免疫関連疾患、障害、及び状態の例は、以下に記載されている。

【0017】

CD73活性の調節によって全体的又は部分的に治療又は予防することができる他の疾患、障害、及び状態は、本明細書に記載の式（I）の化合物の結晶形態の候補適応症である。

【0018】

本開示は、1つ以上の追加の薬剤と組み合わせた、本明細書に記載の式（I）の化合物の結晶形態の使用を更に企図する。1つ以上の追加の薬剤は、いくつかのCD73調節活性を有してもよく、かつ／又はそれらは、別個の作用機序を通じて機能してもよい。いくつかの実施形態では、そのような薬剤は、放射線照射（例えば、局所放射線療法若しくは全身放射線療法）及び／又は非薬理学的性質の他の治療モダリティを含む。併用療法が利用される場合、式（I）の化合物の結晶形態及び1つの追加の薬剤は、単一の組成物又は複数の組成物の形態であり得、治療モダリティは、同時に、逐次的に、又はいくつかの他のレジメンを通じて、投与することができる。例として、本開示は、放射線照射期に続く

10

20

30

40

50

て化学療法期がある治療レジメンを企図する。併用療法は、相加作用又は相乗作用を有し得る。併用療法の他の利点は、以下に記載されている。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】式(I)の化合物の結晶形態IのX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

【図2】式(I)の化合物の結晶形態Iの示差走査熱量測定(differential scanning calorimetry、DSC)プロットを示す。

【図3】式(I)の化合物の結晶形態IIのX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

【図4】式(I)の化合物の結晶形態IIの示差走査熱量測定(DSC)プロットを示す。

10

【図5】式(I)の化合物の結晶形態IIIのX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

【図6】式(I)の化合物の結晶形態IIIの示差走査熱量測定(DSC)プロットを示す。

【図7】式(I)の化合物の結晶形態IVのX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

【図8】式(I)の化合物の結晶形態VのX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

【図9】式(I)の化合物の結晶形態Vの示差走査熱量測定(DSC)プロットを示す。

【図10】式(I)の化合物の結晶形態VIのX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

【図11】式(I)の化合物の結晶形態VIの示差走査熱量測定(DSC)プロットを示す。

20

【図12a】様々な量のエタノール及び酢酸エチルを使用して競合的スラリー実験から回収した固体のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。形態Iの参照物、形態Vの出発材料、形態IIの参照物、並びに0時間の時点及び1日後に100% EtOH中の形態I、II、及びVの混合物をスラリー化することにより回収した材料、並びに0時間の時点及び1日後及び2日後に80%エタノール：20% EtOAc中の形態I、II、及びVの混合物をスラリー化することにより回収した材料のXRPDパターンを示す。

【図12b】様々な量のエタノール及び酢酸エチルを使用して競合的スラリー実験から回収した固体のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。形態Iの参照物、形態Vの出発材料、形態IIの参照物、並びに0時間の時点及び1日後及び2日後に67% EtOH：33% EtOAc中の形態I、II、及びVの混合物をスラリー化することにより回収した材料、並びに0時間の時点及び1日後に50%エタノール：50% EtOAc中の形態I、II、及びVの混合物をスラリー化することにより回収した材料のXRPDパターンを示す。

30

【図12c】様々な量のエタノール及び酢酸エチルを使用して競合的スラリー実験から回収した固体のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。形態Iの参照物、形態Vの出発材料、形態IIの参照物、並びに0時間の時点及び1日後及び2日後に33% EtOH：67% EtOAc中の形態I、II、及びVの混合物をスラリー化することにより回収した材料のXRPDパターンを示す。

【図12d】様々な量のエタノール及び酢酸エチルを使用して競合的スラリー実験から回収した固体のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。形態Iの参照物、形態Vの出発材料、形態IIの参照物、並びに0時間の時点及び2日後に20% EtOH：80% EtOAc中の形態I、II、及びVの混合物をスラリー化することにより回収した材料、並びに0時間の時点及び2日後に100% EtOAc中の形態I、II、及びVの混合物をスラリー化することにより回収した材料のXRPDパターンを示す。

40

【図13】EtOH/EtOAc溶媒系における20℃での形態I(菱形)、II(正方形)、及びV(三角形)の溶解度プロファイルを示す。

【図14】EtOH：EtOAc溶媒系を使用したスラリー実験の観察に基づく多形性関係マップを示す。関係マップに示される条件は、単なる例示であり、示される結晶形態を生成するために使用することができる全ての経路を表すことを意図するものではない。

50

【図 15】EtOH／ヘプタン溶媒系における、20℃での形態 I（正方形）、35℃での形態 I（円）、20℃での形態 II 及び V の混合物（菱形）、並びに 35℃での形態 II 及び V の混合物（三角形）の溶解度プロファイルを示す。

【図 16】式（I）の化合物の形態 I の動的蒸気吸着（dynamic vapor sorption、DVS）等温線を示す。

【図 17】式（I）の化合物の形態 II の動的蒸気吸着（DVS）等温線を示す。

【発明を実施するための形態】

【0020】

（発明の詳細な説明）

本開示を更に説明する前に、本開示は、本明細書に記載の特定の実施形態に限定されないことを理解されたく、また、本明細書に使用される用語は、特定の実施形態を説明する目的のためのものにすぎず、限定することを意図するものではないことも理解されたい。

【0021】

値の範囲が提供される場合、その範囲の上限と下限との間の、文脈により別途明確に示されない限り下限の単位の 10 分の 1 までの、それぞれの介在する値、及びその言及された範囲における任意の他の言及された値又は介在する値は、本開示内に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限及び下限は、独立して、より小さい範囲に含まれ得、本開示内に包含され、言及された範囲内の任意の具体的に除外された限界の対象となる。言及された範囲が限界値の一方又は両方を含む場合、これらの含まれる限界値の一方又は両方を除外する範囲もまた、本開示に含まれるものとする。別途定義されない限り、本明細書に使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野における当業者が一般に理解するものと同じ意味を有する。

【0022】

本明細書に使用される場合、単数形の「a」、「an」、及び「the」は、文脈によりそうでないことが明確に示されない限り、複数の参照物を含む。特許請求の範囲は、任意の要素を除外するように作成され得ることに更に留意する。したがって、この記述は、請求要素の列挙に関連して「単に（solely）」、「のみ（only）」などのような排他的な用語を使用するための先行詞、又は「否定的な」制限の使用として機能することを意図している。

【0023】

本明細書に使用される場合、「式（I）の化合物の結晶形態」という用語は、本明細書に記載される言及された化合物の結晶形態のうちのいずれかを指す。しかしながら、結晶形態は、例えば、対象への投与を容易にするために、液体、ゲル、又は軟膏に製剤化されてもよい。特に、式（I）の化合物の結晶形態の投与を含む方法に関して、方法は、式（I）の化合物の結晶形態を使用して調製される液体製剤の投与を含むことを意味する。

【0024】

本明細書で論じられる刊行物は、本出願の出願日前にそれらを開示するためだけに提供される。更に、提供される刊行物の日付は、実際に公開された日付とは異なる場合があり、これは、独立して確認する必要がある場合がある。

【0025】

I. 概論

式（I）によって表される化合物（（（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（6-クロロ-4-（（（S）-1-（2-フルオロフェニル）エチル）アミノ）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-イル）-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）メチル）ホスホン酸は、CD73の強力な阻害剤である。

【0026】

10

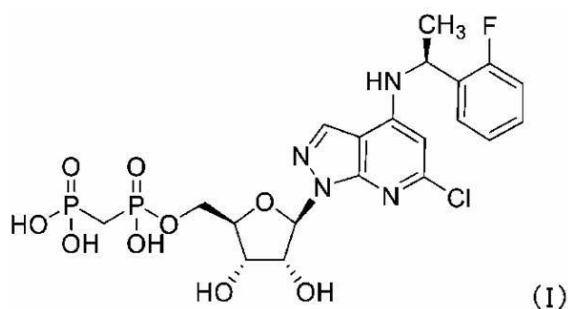
20

30

40

50

【化 2】



10

【0027】

本開示は、式（I）の化合物の結晶形態、本明細書に記載の形態に帰属する利点、及び結晶形態を作製するためのプロセスの驚くべき発見により生じる。結晶性材料は、一般に、物理的及び化学的により安定している。生成物の貯蔵寿命は安定性と直接関連するため、結晶性材料の優れた安定性により、それらは最終剤形において使用するのにより好適なものとなっている。

【0028】

化合物の製造プロセスはまた、所望される多形性形態を選択することにおいて役割を果たし得る。一例として、ある特定の多形性形態が溶液から沈殿する傾向に起因して一過性の溶解度を示す化合物は、製造プロトコルの効率を最大化することが課題となり得る。そのような場合、化合物の多形性形態の溶解度プロファイルの把握は、プロセス開発に重要であり得る。例えば、溶解度プロファイルは、例えば、研磨濾過などの精製技術をフィルター上での沈殿に起因する所望される化合物の喪失を最小限に抑えて行うことができるように、所望される化合物の全ての多形性形態を可溶化するために利用することができる溶媒系に関する決定情報を提供し得る。そのような精製技術に続いて、様々な多形性形態の溶解度プロファイルは、全体的な収率が最大化される（すなわち、それらの条件下で最も安定な多形性形態の沈殿を誘導するように溶媒条件を制御する）ように、所望される化合物を溶液から沈殿させるのに有用な技術に関する決定情報を提供し得る。ある特定の多形性形態はまた、製造プロセス中にそれらをより容易に取り扱うことを可能にする物理的特性を有し得る。例えば、結晶形態学（例えば、針状、板状、又は柱状）は、濾過及び乾燥プロトコルの容易さに影響を及ぼし得る。例えば、吸湿性、バルク密度、及び流動性などの追加の物理的特性は、製造プロセスにある特定の利点を提供し得る。更に、活性医薬成分（active pharmaceutical ingredient、API）処理における結晶化ステップはまた、不純物（例えば、処理溶媒中のものなど）を除去することによって薬物物質の純度を増強する機会も提供する。最後に、ある特定の多形性形態は、例えば、患者投与（例えば、経口的又は非経口的）に安全である残留溶媒含有量を有する、医薬用途に対する好適性に起因して選択され得る。

20

30

【0029】

II. 定義

別途示されない限り、以下の用語は、以下に記載される意味を有することが意図される。他の用語は、本明細書全体を通じて他の箇所で定義される。

40

【0030】

「アルキル」は、示される数の炭素原子を有する（すなわち、C₁～4は、1～4個の炭素を意味する）、直鎖又は分岐鎖、飽和、脂肪族基を指す。アルキルは、任意の数の炭素、例えば、C₁～2、C₁～3、C₁～4、C₂～3、及びC₃～4を含み得る。例えば、C₁～4アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

「水和物」は、式（I）の化合物と水とを組み合わせることによって形成される複合体を指す。この用語は、化学量論的及び非化学量論的水和物を含む。

50

【0032】

「溶媒和物」は、式（Ⅰ）の化合物と溶媒とを組み合わせることによって形成される複合体を指す。この用語は、化学量論的及び非化学量論的溶媒和物を含む。溶媒和物を形成する例示的な溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、アセトニトリル、及びメチルtert-ブチルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物の結晶形態は、アセトニトリル、エタノール、酢酸エチル、又はメチルtert-ブチルエーテル溶媒和物である。

【0033】

「脱溶媒和」は、本明細書に記載の溶媒和物であり、そこから溶媒分子が部分的に又は完全に除去された、式（Ⅰ）の化合物の形態を指す。脱溶媒和形態を生成するための脱溶媒和技術としては、式（Ⅰ）の化合物の形態（溶媒和物）の真空への曝露、溶媒和物を高温に供すること、溶媒和物を空気若しくは窒素などのガス流に曝露すること、溶媒和物を低い結合傾向を有する異なる溶媒中で洗浄若しくはスラリー化すること、又はこれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。したがって、式（Ⅰ）の化合物の脱溶媒和形態は、完全に溶媒分子を含まなくてもよく、又は溶媒分子が化学量論的若しくは非化学量論的量で存在して部分的に溶媒和されていてもよい。

10

【0034】

「アルコール」は、ヒドロキシ基を有する溶媒を指す。代表的なアルコールは、C₁～C₆など、任意の好適な数の炭素原子、及び1～3などの任意の好適な数のヒドロキシ基を有し得る。例示的なアルコールとしては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノールなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0035】

「粗」とは、所望される化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物）及び少なくとも1つの他の種（例えば、溶媒、試薬、例えば、酸若しくは塩基、出発材料、又は所望される化合物を発生させる反応の副産物）を含む、混合物を指す。

【0036】

本明細書に記載の好適な溶媒は、55～60℃で少なくとも約50mg/mLの濃度の式（Ⅰ）の化合物の高い溶解度の特徴とする溶媒を指す。貧溶媒は、一般に「不良な溶媒」と見なされ、55～60℃で約50mg/mL未満の濃度の式（Ⅰ）の化合物の低い溶解度の特徴とする溶媒を指す。貧溶媒は、化合物の溶解は不良であり得るが、それらは結晶化の目的には十分に好適であり得る。

30

【0037】

「沈殿させること」とは、溶液中の化合物を合体させて固体形態の物質（すなわち、沈殿物）にするプロセスを指す。溶液中の化合物の全体又はその任意の画分を、沈殿させることができる。物質の固体形態は、非晶質又は結晶質であり得る。

【0038】

「結晶形態」は、構成分子が規則的に配列される繰り返しパターンで充填されている化合物の固体形態を指す。結晶形態は、三斜晶、単斜晶、斜方晶、正方晶、三方晶、六方晶、及び立方晶形状を含み得る。結晶形態は、1つ以上の領域、すなわち、明確な結晶境界を有する粒子を含み得る。結晶性固体は、2つ以上の結晶形状を含み得る。

40

【0039】

「非晶質形態」は、明確な結晶構造を有さない、すなわち、構成分子の規則的に配置される繰り返しパターンが欠如している、化合物の固体形態を指す。

【0040】

「単離」は、第1の物質（例えば、沈殿物）の少なくとも一部を、その物質及び少なくとも1つの追加の物質を含む混合物から単離するプロセスを指す。一部の事例では、単離された物質は、元の混合物中に存在する追加の物質のうちの少なくとも1つを実質的に含まない。

【0041】

50

「実質的に含まない」とは、10%以下の別の形態又は不純物、好ましくは、8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、又はそれ以下の別の形態又は不純物の量を指す。好ましくは、実質的に含まないとは、5%未満の式(I)の化合物の他の結晶又は非晶質形態を含有する式(I)の化合物の結晶形態を指す。好ましくは、実質的に含まないとは、1%未満の式(I)の化合物の他の結晶又は非晶質形態を含有する式(I)の化合物の結晶形態を指す。

【0042】

「約」とは、当業者であれば指定された値と合理的に同様であると考えらるであろう指定された値を含む値の範囲を意味する。いくつかの実施形態では、「約」という用語は、一般に当該技術分野において許容可能な測定値を使用して標準偏差内であることを意味する。いくつかの実施形態では、「約」は、指定された値の±10%までの範囲を意味する。いくつかの実施形態では、「約」は、指定された値の±5%までの範囲を意味する。いくつかの実施形態では、「約」は、指定された値の±2%までの範囲を意味する。いくつかの実施形態では、「約」は、指定された値を意味する。

10

【0043】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載の化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸又は塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本開示の化合物が比較酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、そのような化合物の中性形態を、未希釈又は好適な不活性溶媒中のいずれかで、十分な量の所望される塩基と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される無機塩基に由来する塩の例としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。薬学的に許容される有機塩基に由来する塩としては、置換アミン、環状アミン、天然に存在するアミンなど、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどを含む第一級、第二級、及び第三級アミンの塩が挙げられる。本開示の化合物が比較塩基性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、そのような化合物の中性形態を、未希釈又は好適な不活性溶媒中のいずれかで、十分な量の所望される酸と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸 (monohydrogencarbonic acid)、リン酸、一水素リン酸 (monohydrogenphosphoric acid)、二水素リン酸 (dihydrogenphosphoric acid)、硫酸、一水素硫酸 (monohydrogensulfuric acid)、ヨウ化水素酸、若しくはリン酸などの無機酸に由来するもの、並びに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの比較的非毒性の有機酸に由来する塩が挙げられる。また、アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクトン酸などの有機酸の塩も含まれる (例えば、Berge, S. M., et al., 「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照されたい)。本開示のある特定の具体的な化合物は、化合物を塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基及び酸性官能基の両方を含有する。

20

30

40

【0044】

化合物の中性形態は、塩を塩基又は酸と接触させ、親化合物を従来的な方法で単離することによって、再生成され得る。化合物の親形態は、ある特定の物理的特性、例えば、極性溶媒中の溶解度が、様々な塩形態とは異なるが、その他の点では、塩は、本開示の目的

50

で、化合物の親形態と同等である。

【0045】

本開示の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子のうちの1つ以上に天然ではない割合の原子同位体を含むし得る。天然ではない割合の同位体は、天然に見出される量から、100%の問題の原子からなる量までに及ぶとして定義され得る。例えば、化合物は、例えばトリチウム (^3H) 若しくは炭素-14 (^{14}C) などの放射性同位体、又は重水素 (^2H) 若しくは炭素-13 (^{13}C) などの非放射性同位体を組み込むことができる。本開示の化合物のそのような同位体は、診断及び／若しくは撮像試薬として、又は細胞傷害性／放射線毒性治療剤としてが挙げられるがこれらに限定されない、追加の有用性を見出し得る。更に、本開示の化合物の同位体バリエーションは、治療中の安全性、寛容性、又は有効性の増強に寄与し得る、変化した薬物動態特徴及び薬力学的特徴を有し得る。本発明開示の化合物の全ての同位体変化形は、放射性であるか否かにかかわらず、本開示の範囲内に包含されることが意図される。

10

【0046】

「患者」又は「対象」という用語は、ヒト又は非ヒト動物（例えば、哺乳動物）を指して互換可能に使用される。

【0047】

「治療する」、「治療すること」、「治療」などの用語は、疾患、障害、若しくは状態、又はその症状の診断、観察などが行われた後に、対象が罹患している疾患、障害、若しくは状態の根本的な原因のうちの少なくとも1つ、又は対象が罹患している疾患、障害、状態と関連する症状のうちの少なくとも1つを、一時的又は恒久的のいずれかで、排除、低減、抑制、緩和、又は改善するために開始される、行動の過程（例えば、CD73の阻害剤又はそれを含む医薬組成物を投与すること）を指す。したがって、治療には、活動性疾患を阻害すること（例えば、疾患、障害、若しくは状態、又はそれと関連する臨床症状の発症又は更なる発症を停止させること）が含まれる。

20

【0048】

本明細書に使用される場合、「治療を必要とする」という用語は、医師又は他の介護者によって行われる、対象が治療を必要とするか、又は治療より利益を得るであろうという判断を指す。この判断は、医師又は介護者の専門知識の範囲内である様々な因子に基づいて行われる。

30

【0049】

「予防する」、「予防すること」、「予防」などの用語は、一般に、対象が特定の疾患、障害、又は状態を有する素因がある状況において、一時的又は恒久的のいずれかで、対象が疾患、障害、状態などを発症する危険性を予防、抑制、阻害、若しくは低減する（例えば、臨床症状の不在によって判定される）か、又はその発症を遅延させる様式で（例えば、疾患、障害、状態、又はその症状の発生前に）開始される、行動の過程（例えば、CD73阻害剤又はそれを含む医薬組成物を投与すること）を指す。ある特定の事例では、これらの用語はまた、疾患、障害、若しくは状態の進行を遅延させること、又は有害であるか若しくはそれ以外では望ましくない状態へのその進行を阻害することを指す。

【0050】

本明細書に使用される場合、「予防を必要とする」という用語は、医師又は他の介護者によって行われる、対象が予防措置を必要とするか、又はそれによって利益を得るであろうという判断を指す。この判断は、医師又は介護者の専門知識の範囲内である様々な因子に基づいて行われる。

40

【0051】

「治療有効量」という語句は、対象に投与された場合に、疾患、障害、又は状態の任意の症状、態様、又は特徴に対して任意の検出可能な肯定的な作用を有することができる量で、単独又は医薬組成物の一部としてのいずれか、並びに単回用量又は一連の用量の一部としてのいずれかでの、対象への薬剤の投与を指す。治療有効量は、関連する生理学的作用を測定することによって確認することができ、これは、投与レジメン及び対象の状態の

50

診断分析などに関連して、調整することができる。例として、投与後の特定の時点におけるCD73阻害剤（又は例えばその代謝産物）の血清レベルの測定は、治療有効量が使用されているかどうかを示し得る。

【0052】

「変化をもたらすのに十分な量で」という語句は、特定の治療法の投与前に測定された指標のレベル（例えば、ベースラインレベル）と、投与後に測定されたものとの間に検出可能な差があることを意味する。指標は、任意の客観的パラメータ（例えば、血清濃度）又は主観的パラメータ（例えば、対象の健康の感覚）を含む。

【0053】

「実質的に純粋」とは、成分が、組成物の総含有量の約50%超、典型的には、総含有量の約60%超を占めることを示す。より典型的には、「実質的に純粋」とは、組成物全体の少なくとも75%、少なくとも85%、少なくとも90%又はそれ以上が目的の成分である、組成物を指す。場合によっては、目的の成分は、組成物の総含有量の約90%超、又は約95%超を占めるであろう。

【0054】

本明細書に使用される場合、「CD73阻害剤」、「CD73遮断剤」、「エクト5'ヌクレオチダーゼによるアデノシン阻害剤」、「NT5E阻害剤」、「5NT阻害剤」という用語、及び全ての他の関連する技術分野において許容されている用語は、インビトロアッセイ、インビボモデル、及び／又は治療有効性を示す他の手段において、直接的又は間接的にのいずれかで、CD73受容体を調節することができる化合物を指す。この用語はまた、ヒト対象において少なくともいくつかの治療的利益を示す化合物を指す。CD73阻害剤は、競合的、非競合的、又は不可逆的CD73阻害剤であり得る。「競合的CD73阻害剤」は、触媒部位においてCD73酵素活性を可逆的に阻害する化合物であり、「非競合的CD73阻害剤」は、非触媒部位においてCD73酵素活性を可逆的に阻害する化合物であり、「不可逆的CD73阻害剤」は、酵素と共有結合を形成すること（又は酵素機能を阻害する他の安定な手段）によってCD73酵素活性を不可逆的に排除する化合物である。

【0055】

III. 結晶形態

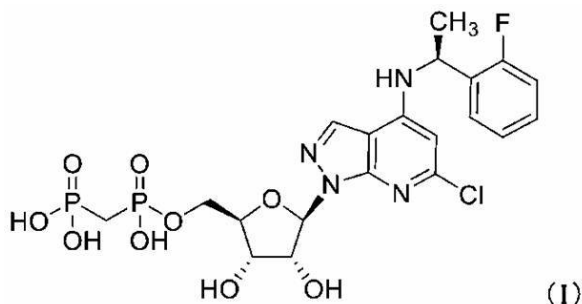
本開示は、溶媒和物及び水和物形態を含む、式(I)によって表される(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-クロロ-4-((S)-1-(2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(ヒドロキシ)ホスホリル)メチル)ホスホン酸の結晶形態を提供する。

【0056】

一態様では、本開示は、式(I)：

【0057】

【化3】



を有する化合物の結晶形態であって、結晶形態が、結晶形態I~VIのうちのいずれか1つであり、これらのそれぞれが、本明細書に記載されるX線粉末回折(X-ray powder diffraction、XRPD)パターンによって特徴付けられる、結晶形態を提供する。

【0058】

XRPDデータの収集のための方法は、当該技術分野において公知であり、任意のそのような方法を、式(I)の化合物の結晶形態を特徴付けるために使用することができる。例えば、本明細書に記載のX線粉末回折パターンは、Cu K α 1照射を使用して生成することができる。

【0059】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の結晶形態は、示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって更に特徴付けられる。

【0060】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の結晶形態は、核磁気共鳴スペクトル、¹H NMRスペクトルによって更に特徴付けられる。

10

【0061】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の結晶形態は、動的蒸気吸着(DVS)等温線によって更に特徴付けられる。

【0062】

III-1. 結晶形態I

一実施形態では、本開示は、11.1、11.6、13.8、14.7、15.4、16.6、17.0、18.6、19.3、20.1、21.3、22.1、23.0、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2 θ ($\pm$ 0.2度2 θ)に3つ以上のピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンによって特徴付けられる、式(I)の化合物の結晶形態Iを提供する。

20

【0063】

式(I)の化合物の結晶形態Iは、11.1、11.6、13.8、14.7、15.4、16.6、17.0、18.6、19.3、20.1、21.3、22.1、23.0、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2 θ ($\pm$ 0.2度2 θ)に1つ以上、例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、7つ、又はそれ以上のピークを有するX線粉末回折(XRPD)パターンによって特徴付けられることができ、XRPDは、Cu K α 1照射を使用して作製される。いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、11.1、11.6、13.8、14.7、15.4、16.6、17.0、18.6、19.3、20.1、21.3、22.1、23.0、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2 θ ($\pm$ 0.2度2 θ)に4つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、11.1、11.6、13.8、14.78、15.4、16.6、17.0、18.6、19.3、20.1、21.3、22.1、23.0、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2 θ ($\pm$ 0.2度2 θ)に5つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、11.1、11.6、13.8、14.78、15.4、16.6、17.0、18.6、19.3、20.1、21.3、22.1、23.0、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2 θ ($\pm$ 0.2度2 θ)に6つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、11.1、11.6、13.8、14.78、15.4、16.6、17.0、18.6、19.3、20.1、21.3、22.1、23.0、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2 θ ($\pm$ 0.2度2 θ)に7つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

30

40

【0064】

いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、11.1、13.8、18.6、20.1、23.0、及び24.8度2 θ ($\pm$ 0.2度2 θ)にピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、11.6、14.7、15.4、16.6、17.0、19.3、21.3、22.1、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2 θ ($\pm$ 0.2度2 θ)に1つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、11.6、14.7、15.4、16.

50

6、17.0、19.3、21.3、22.1、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2θ(±0.2度2θ)に2つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、11.6、14.7、15.4、16.6、17.0、19.3、21.3、22.1、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2θ(±0.2度2θ)に3つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、11.6、14.7、15.4、16.6、17.0、19.3、21.3、22.1、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2θ(±0.2度2θ)に4つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、11.6、14.7、15.4、16.6、17.0、19.3、21.3、22.1、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2θ(±0.2度2θ)に5つ以上のピークを更に含む。
【0065】

10

いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、11.1、11.6、13.8、14.7、15.4、16.6、17.0、18.6、19.3、20.1、21.3、22.1、23.0、24.8、26.6、27.3、及び29.1度2θ(±0.2度2θ)にピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、6.3、8.0、9.3、11.1、11.6、13.8、14.7、15.4、16.6、17.0、18.6、19.3、20.1、21.3、22.1、23.0、24.8、26.6、27.3、29.1、31.0、31.9、及び33.4度2θ(±0.2度2θ)にピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

20

【0066】
いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、実質的に図1によるXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0067】
いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、式(I)の化合物の他の結晶形態又は非晶質形態を実質的に含まない。

【0068】
いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、約155℃～約167℃に吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、約163.9℃に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって更に特徴付けられる。いくつかの実施形態では、示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムは、約167～約210℃に発熱を更に含む。いくつかの実施形態では、示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムは、約176.1℃における発熱ピークによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、示差走査熱量測定サーモグラム(DSC)によって判定される場合、約163.9℃の融点によって更に特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、示差走査熱量測定サーモグラム(differential scanning calorimetry、DSC)によって判定される場合、約155.1℃の融点オンセットによって更に特徴付けられる。

30

【0069】
いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、実質的に図2による示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって更に特徴付けられる。

40

【0070】
いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、実質的に図1によるXRPDパターンによって特徴付けられ、実質的に図2による示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって更に特徴付けられる。

【0071】
結晶形態Iの¹H NMRスペクトルを使用して、1つ以上の残留溶媒(例えば、エタノール及び/又はトルエン)の含有量を判定することができる。いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、¹H NMRスペクトルによって判定される場合、0.04重量%の量のエタノールを有する。いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、¹H NMRスペクトルによって判定される場合、トルエンを実質的に含まない。

50

【0072】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、40% RH～70% RHで0.5%～6.5%の質量変化によって特徴付けられるDVS等温線によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、50% RH～60% RHで2%～5%の質量変化によって特徴付けられるDVS等温線によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、実質的に図16によるDVS等温線によって特徴付けられる。

【0073】

ⅠⅠⅠ-2. 結晶形態ⅠⅠ

一実施形態では、本開示は、10.1、10.8、12.8、13.7、16.5、17.7、19.0、22.8、及び24.6度2θ(±0.2度2θ)に3つ以上のピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンによって特徴付けられる、式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅠを提供する。

10

【0074】

式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅠは、10.1、10.8、12.8、13.7、16.5、17.7、19.0、22.8、及び24.6度2θ(±0.2度2θ)に1つ以上、例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、7つ、又はそれ以上のピークを有するX線粉末回折(XRPD)パターンによって特徴付けられることができ、XRPDは、CuK_{α1}照射を使用して作製される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅠは、10.1、10.8、12.8、13.7、16.5、17.7、19.0、22.8、及び24.6度2θ(±0.2度2θ)に4つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅠは、10.1、10.8、12.8、13.7、16.5、17.7、19.0、22.8、及び24.6度2θ(±0.2度2θ)に5つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅠは、10.1、10.8、12.8、13.7、16.5、17.7、19.0、22.8、及び24.6度2θ(±0.2度2θ)に6つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅠは、10.1、10.8、12.8、13.7、16.5、17.7、19.0、22.8、及び24.6度2θ(±0.2度2θ)に7つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

20

30

【0075】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅠは、16.5度2θ(±0.2度2θ)にピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅠは、16.5、22.8、及び24.6度2θ(±0.2度2θ)にピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、10.1、10.8、12.8、13.7、17.7、及び19.0度2θ(±0.2度2θ)に1つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、10.1、10.8、12.8、13.7、17.7、及び19.0度2θ(±0.2度2θ)に2つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、10.1、10.8、12.8、13.7、17.7、及び19.0度2θ(±0.2度2θ)に3つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、10.1、10.8、12.8、13.7、17.7、及び19.0度2θ(±0.2度2θ)に4つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、10.1、10.8、12.8、13.7、17.7、及び19.0度2θ(±0.2度2θ)に5つ以上のピークを更に含む。

40

【0076】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、10.1、10.8、12.8、13.7、16.5、17.7、19.0、22.8、及び24.6度2θ(±0.2度2θ)にピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0077】

50

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、実質的に図3によるXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0078】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、式(I)の化合物の他の結晶形態又は非晶質形態を実質的に含まない。

【0079】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約156℃～約171℃に吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約166.5℃に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって更に特徴付けられる。いくつかの実施形態では、示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムは、約170℃～約210℃に発熱を更に含む。いくつかの実施形態では、示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムは、約179.3℃における発熱ピークによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、示差走査熱量測定サーモグラム(DSC)によって判定される場合、約166.5℃の融点によって更に特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、示差走査熱量測定サーモグラム(DSC)によって判定される場合、約157.4℃の融点オンセットによって更に特徴付けられる。

10

【0080】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、実質的に図4による示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって更に特徴付けられる。

20

【0081】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、実質的に図3によるXRPDパターンによって特徴付けられ、実質的に図4による示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって更に特徴付けられる。

【0082】

結晶形態ⅠⅠの¹H NMRスペクトルを使用して、1つ以上の残留溶媒(例えば、エタノール)の含有量を判定することができる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、¹H NMRスペクトルによって判定される場合、0.68重量%の量のエタノールを有する。

【0083】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、40% RH～70% RHで1%～4%の質量変化によって特徴付けられるDVS等温線によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、40% RH～70% RHで1.5%～3.5%の質量変化によって特徴付けられるDVS等温線によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、実質的に図17によるDVS等温線によって特徴付けられる。

30

【0084】

ⅠⅠⅠ-3. 結晶形態ⅠⅠⅠ

一実施形態では、本開示は、6.6、10.9、14.2、16.1、18.4、19.3、20.2、22.0、24.7、及び28.1度2θ(±0.2度2θ)に3つ以上のピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンによって特徴付けられる、式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅠⅠを提供する。

40

【0085】

式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅠⅠは、6.6、10.9、14.2、16.1、18.4、19.3、20.2、22.0、24.7、及び28.1度2θ(±0.2度2θ)に1つ以上、例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、又はそれ以上のピークを有するX線粉末回折(XRPD)パターンによって特徴付けられることができ、XRPDは、CuKα₁照射を使用して作製される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅠⅠは、6.6、10.9、14.2、16.1、18.4、19.3、20.2、22.0、24.7、及び28.1度2θ(±0.2度2θ)に4つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結

50

晶形態ⅠⅠⅠは、6.6、10.9、14.2、16.1、18.4、19.3、20.2、22.0、24.7、及び28.1度2θ（±0.2度2θ）に5つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物の結晶形態ⅠⅠⅠは、6.6、10.9、14.2、16.1、18.4、19.3、20.2、22.0、24.7、及び28.1度2θ（±0.2度2θ）に6つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物の結晶形態ⅠⅠⅠは、6.6、10.9、14.2、16.1、18.4、19.3、20.2、22.0、24.7、及び28.1度2θ（±0.2度2θ）に7つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0086】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物の結晶形態ⅠⅠⅠは、6.6、10.9、14.2、16.1、18.4、及び19.3度2θ（±0.2度2θ）にピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、20.2、22.0、24.7、及び28.1度2θ（±0.2度2θ）に1つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、20.2、22.0、24.7、及び28.1度2θ（±0.2度2θ）に2つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、20.2、22.0、24.7、及び28.1度2θ（±0.2度2θ）に3つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、20.2、22.0、24.7、及び28.1度2θ（±0.2度2θ）に4つのピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、29.7、32.0、及び33.5度2θ（±0.2度2θ）にピークを更に含む。

【0087】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、6.6、10.9、14.2、16.1、18.4、19.3、20.2、22.0、24.7、及び28.1度2θ（±0.2度2θ）にピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、6.6、10.9、14.2、16.1、18.4、19.3、20.2、22.0、24.7、28.1、29.7、32.0、及び33.5度2θ（±0.2度2θ）にピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0088】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、実質的に図5によるXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0089】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、式（Ⅰ）の化合物の他の結晶形態又は非晶質形態を実質的に含まない。

【0090】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約149℃～約183℃に吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約161.8℃に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムによって更に特徴付けられる。いくつかの実施形態では、示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムは、約183～約210℃に発熱を更に含む。いくつかの実施形態では、示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムは、約188.2℃における発熱ピークによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、示差走査熱量測定サーモグラム（DSC）によって判定される場合、約161.8℃の融点によって更に特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、示差走査熱量測定サーモグラム（DSC）によって判定される場合、約149.6℃の融点オンセットによって更に特徴付けられる。

【0091】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、実質的に図6による示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムによって更に特徴付けられる。

【0092】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、実質的に図5によるXRPDパターンによって特徴付けられ、実質的に図6による示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって更に特徴付けられる。

【0093】

結晶形態ⅠⅠⅠの ^1H NMRスペクトルを使用して、1つ以上の残留溶媒(例えば、エタノール及び/又はメチルtert-ブチルエーテル)の含有量を判定することができる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、 ^1H NMRスペクトルによって判定される場合、エタノールを実質的に含まない。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、 ^1H NMRスペクトルによって判定される場合、0.40重量%の量のメチルtert-ブチルエーテルを有する。

10

【0094】

ⅠⅠⅠ-4. 結晶形態ⅠⅤ

一実施形態では、本開示は、6.0、11.2、14.1、17.0、19.5、23.2、25.1、27.1、及び28.9度 2θ (± 0.2 度 2θ)に3つ以上のピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンによって特徴付けられる、式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅤを提供する。

【0095】

式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅤは、6.0、11.2、14.1、17.0、19.5、23.2、25.1、27.1、及び28.9度 2θ (± 0.2 度 2θ)に1つ以上、例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、又はそれ以上のピークを有するX線粉末回折(XRPD)パターンによって特徴付けられることができ、XRPDは、CuK α_1 照射を使用して作製される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅤは、6.0、11.2、14.1、17.0、19.5、23.2、25.1、27.1、及び28.9度 2θ (± 0.2 度 2θ)に4つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅤは、6.0、11.2、14.1、17.0、19.5、23.2、25.1、27.1、及び28.9度 2θ (± 0.2 度 2θ)に5つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅤは、6.0、11.2、14.1、17.0、19.5、23.2、25.1、27.1、及び28.9度 2θ (± 0.2 度 2θ)に6つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅤは、6.0、11.2、14.1、17.0、19.5、23.2、25.1、27.1、及び28.9度 2θ (± 0.2 度 2θ)に7つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

20

30

【0096】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の結晶形態ⅠⅤは、14.1、17.0、19.5、23.2、及び25.1度 2θ (± 0.2 度 2θ)にピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、6.0、11.2、27.1、及び28.9度 2θ (± 0.2 度 2θ)に1つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、6.0、11.2、27.1、及び28.9度 2θ (± 0.2 度 2θ)に2つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、6.0、11.2、27.1、及び28.9度 2θ (± 0.2 度 2θ)に3つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、6.0、11.2、27.1、及び28.9度 2θ (± 0.2 度 2θ)に4つのピークを更に含む。

40

【0097】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、6.0、11.2、14.1、17.0、19.5、23.2、25.1、27.1、及び28.9度 2θ (± 0.2 度 2θ)にピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0098】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、実質的に図7によるXRPDパターンによ

50

って特徴付けられる。

【0099】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、式（Ⅰ）の化合物の他の結晶形態又は非晶質形態を実質的に含まない。

【0100】

結晶形態ⅠⅤの¹H NMRスペクトルを使用して、1つ以上の残留溶媒（例えば、THF及び／又は酢酸エチル）の含有量を判定することができる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、¹H NMRスペクトルによって判定される場合、0.05%の量のTHF含有量を有する。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、¹H NMRスペクトルによって判定される場合、0.38重量%の量の酢酸エチルを有する。

10

【0101】

ⅠⅠⅠ-5. 結晶形態Ⅴ

一実施形態では、本開示は、10.4、15.1、15.8、16.3、16.8、18.5、19.1、19.7、21.7、22.1、23.0、23.5、26.0、26.5、28.4、28.9、及び31.4度2θ（±0.2度2θ）に3つ以上のピークを含むX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴付けられる、式（Ⅰ）の化合物の結晶形態Ⅴを提供する。

【0102】

式（Ⅰ）の化合物の結晶形態Ⅴは、10.4、15.1、15.8、16.3、16.8、18.5、19.1、19.7、21.7、22.1、23.0、23.6、26.0、26.5、28.4、28.9、及び31.4度2θ（±0.2度2θ）に1つ以上、例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、又はそれ以上のピークを有するX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴付けられることができ、XRPDは、CuK_{α1}照射を使用して作製される。いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物の結晶形態Ⅴは、10.4、15.1、15.8、16.3、16.8、18.5、19.1、19.7、21.7、22.1、23.0、23.6、26.0、26.5、28.4、28.9、及び31.4度2θ（±0.2度2θ）に4つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物の結晶形態Ⅴは、10.4、15.1、15.8、16.3、16.8、18.5、19.1、19.7、21.7、22.1、23.0、23.6、26.0、26.5、28.4、28.9、及び31.4度2θ（±0.2度2θ）に5つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物の結晶形態Ⅴは、10.4、15.1、15.8、16.3、16.8、18.5、19.1、19.7、21.7、22.1、23.0、23.6、26.0、26.5、28.4、28.9、及び31.4度2θ（±0.2度2θ）に6つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物の結晶形態Ⅴは、10.4、15.1、15.8、16.3、16.8、18.5、19.1、19.7、21.7、22.1、23.0、23.6、26.0、26.5、28.4、28.9、及び31.4度2θ（±0.2度2θ）に7つ以上のピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

20

30

【0103】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物の結晶形態Ⅴは、15.8、16.3、16.8、18.5、19.1、21.7、22.1、及び23.0度2θ（±0.2度2θ）にピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、10.4、15.1、19.7、及び23.6度2θ（±0.2度2θ）に1つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、10.4、15.1、19.7、23.6度2θ（±0.2度2θ）に2つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、10.4、15.1、19.7、23.6度2θ（±0.2度2θ）に3つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、10.4、15.1、19.7、23.6度2θ（±0.2度2θ）に4つのピークを更に含む。

40

50

【0104】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V は、10.4、15.1、15.8、16.3、16.8、18.5、19.1、19.7、21.7、22.1、23.0、及び 23.6 度 2θ (±0.2 度 2θ) にピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

【0105】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V は、実質的に図 8 による XRPD パターンによって特徴付けられる。

【0106】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V は、式 (I) の化合物の他の結晶形態又は非晶質形態を実質的に含まない。

10

【0107】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V は、約 135℃～約 172℃に吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 V は、約 150.4℃に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムによって更に特徴付けられる。いくつかの実施形態では、示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムは、約 171～約 210℃に発熱を更に含む。いくつかの実施形態では、示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムは、約 177.8℃における発熱ピークによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 V は、示差走査熱量測定サーモグラム (DSC) によって判定される場合、約 150.4℃の融点によって更に特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 V は、示差走査熱量測定サーモグラム (DSC) によって判定される場合、約 135.8℃の融点オンセットによって更に特徴付けられる。

20

【0108】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V は、実質的に図 9 による示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムによって更に特徴付けられる。

【0109】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V は、実質的に図 8 による XRPD パターンによって特徴付けられ、実質的に図 9 による示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムによって更に特徴付けられる。

30

【0110】

結晶形態 V の ¹H NMR スペクトルを使用して、1つ以上の残留溶媒 (例えば、エタノール及び／又は酢酸エチル) の含有量を判定することができる。いくつかの実施形態では、結晶形態 V は、¹H NMR スペクトルによって判定される場合、7.6%の量のエタノール含有量を有する。いくつかの実施形態では、結晶形態 V は、酢酸エチル溶媒和物、エタノール溶媒和物形態、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、結晶形態 V は、エタノール溶媒和物である。

【0111】

III-5. 結晶形態 VI

一実施形態では、本開示は、5.8、10.4、16.2、19.4、21.3、22.4、24.4、27.5、及び 31.1 度 2θ (±0.2 度 2θ) に 3つ以上のピークを含む X 線粉末回折 (XRPD) パターンによって特徴付けられる、式 (I) の化合物の結晶形態 VI を提供する。

40

【0112】

式 (I) の化合物の結晶形態 VI は、5.8、10.4、16.2、19.4、21.3、22.4、24.4、27.5、及び 31.1 度 2θ (±0.2 度 2θ) に 1つ以上、例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、又はそれ以上のピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンによって特徴付けられることができ、XRPD は、CuKα₁ 照射を使用して作製される。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物の結晶形態 VI は、5.8、10.4、16.2、19.4、21.3、22.4、24.4、27.5、及び 31.1 度 2θ (±0.2 度 2θ) に 4つ以上のピークを含む XRPD パターンによって特徴

50

付けられる。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物の結晶形態 VI は、5.8、10.4、16.2、19.4、21.3、22.4、24.4、27.5、及び 31.1 度 2θ (±0.2 度 2θ) に 5 つ以上のピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物の結晶形態 VI は、5.8、10.4、16.2、19.4、21.3、22.4、24.4、27.5、及び 31.1 度 2θ (±0.2 度 2θ) に 6 つ以上のピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

【0113】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物の結晶形態 VI は、19.4、21.3、22.4、及び 24.4 度 2θ (±0.2 度 2θ) にピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、XRPD パターンは、5.8、10.4、27.5、及び 31.1 度 2θ (±0.2 度 2θ) に 1 つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPD パターンは、5.8、10.4、27.5、及び 31.1 度 2θ (±0.2 度 2θ) に 2 つ以上のピークを更に含む。いくつかの実施形態では、XRPD パターンは、5.8、10.4、27.5、及び 31.1 度 2θ (±0.2 度 2θ) に 3 つ以上のピークを更に含む。

10

【0114】

いくつかの実施形態では、結晶形態 VI は、5.8、10.4、16.2、19.4、21.3、22.4、及び 24.4 度 2θ (±0.2 度 2θ) にピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

20

【0115】

いくつかの実施形態では、結晶形態 VI は、実質的に図 10 による XRPD パターンによって特徴付けられる。

【0116】

いくつかの実施形態では、結晶形態 VI は、式 (I) の化合物の他の結晶形態又は非晶質形態を実質的に含まない。

【0117】

いくつかの実施形態では、結晶形態 VI は、約 116℃～約 170℃に吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) サーマグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 VI は、約 142.9℃に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定 (DSC) サーマグラムによって更に特徴付けられる。いくつかの実施形態では、示差走査熱量測定 (DSC) サーマグラムは、約 187～約 210℃に発熱を更に含む。いくつかの実施形態では、示差走査熱量測定 (DSC) サーマグラムは、約 193.9℃における発熱ピークによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 VI は、示差走査熱量測定サーマグラム (DSC) によって判定される場合、約 142.9℃の融点によって更に特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 VI は、示差走査熱量測定サーマグラム (DSC) によって判定される場合、約 116.6℃の融点オンセットによって更に特徴付けられる。

30

【0118】

いくつかの実施形態では、結晶形態 VI は、実質的に図 11 による示差走査熱量測定 (DSC) サーマグラムによって更に特徴付けられる。

40

【0119】

いくつかの実施形態では、結晶形態 VI は、実質的に図 10 による XRPD パターンによって特徴付けられ、実質的に図 11 による示差走査熱量測定 (DSC) サーマグラムによって更に特徴付けられる。

【0120】

IV. 結晶形態を調製するためのプロセス

別の態様では、本開示は、式 (I) の化合物の結晶形態を調製するためのプロセスを提供する。このプロセスは、

a) 少なくとも 20℃の温度において、式 (I) の化合物及び溶媒を含む、第 1 の混合

50

物を形成することと、

b) 第1の混合物に貧溶媒を添加して、第2の混合物を形成することと、

又は

a) 少なくとも20℃の温度において、式(I)の化合物及び溶媒を含む、第1の混合物を形成することと、

c) 第1若しくは第2の混合物を冷却し、攪拌して沈殿物を形成することと、

d) 沈殿物を単離することと、

e) 沈殿物を乾燥させて、式(I)の結晶形態を得ることと、を含み、

溶媒が、 $C_1 \sim 4$ アルキルアルコール、ジ- ($C_1 \sim 4$ アルキル) エーテル、5～6員環状エーテル、酢酸、又は水であり、貧溶媒が、 $C_5 \sim 7$ アルカン、 $C_1 \sim 4$ アルキルアルコール、ジ- ($C_1 \sim 4$ アルキル) エーテル、5～6員環状エーテル、ジ- ($C_1 \sim 4$ アルキル) ケトン、 $C_1 \sim 4$ アルキル-C(O)-O- $C_1 \sim 4$ アルキル、又は芳香族炭化水素溶媒であるが、

ただし、溶媒及び貧溶媒が、それぞれ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアルコール、ジ- ($C_1 \sim 4$ アルキル) エーテル、又は5～6員環状エーテルでないことを条件とする。

【0121】

一般に、出発材料（すなわち、式(I)の化合物）の形態学は、結晶性材料の回収の成功に関して重要ではないが、初期溶解の動態は影響を受ける可能性があり、より大きな割合の溶媒が必要とされ得る。例えば、凍結乾燥を介して得られる非晶質材料又は既存の結晶性材料のいずれかを使用して、所望される結晶形態を得ることができる。場合によっては、まず、式(I)の化合物を第1の結晶形態として単離し、第1の結晶形態を出発材料として使用して、所望される結晶形態を得ることが有益であり得る。特別な場合には、準安定な形態を真空下で加熱して、所望される形態を合成する。

【0122】

また、出発材料のナトリウム含有量は、結晶化の成功に影響を及ぼし得る。一般に、0.5重量%以上のナトリウム含有量を有する試料は、結晶化がより困難であるが、より多くの溶媒を使用して、この問題を軽減するのを補助することができる。

【0123】

単一溶媒及び二成分溶媒混合物

単一溶媒又は二成分溶媒混合物のいずれかを使用することにより、いくつかの溶媒を使用して、所望される結晶形態を生成することができる。単一溶媒の場合には、出発材料を、合理的に濃縮された溶液を形成することができる溶媒中で加熱することによって溶解させ、続いて冷却して所望される結晶形態を沈殿させることができる。単独又は混合物として使用するのに好適な溶媒としては、イソプロパノール、エタノール、メタノール、アセトニトリル、酢酸、テトラヒドロフラン、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、出発材料を、周囲温度で合理的に濃縮された溶液を形成することができる溶媒中に溶解させ、続いて溶媒を（例えば、周囲条件下で、不活性ガス（すなわち、 N_2 若しくはAr）流下で、又は減圧下で）ゆっくりと蒸発させて、所望される結晶形態を沈殿させることができる。

【0124】

二成分溶媒混合物の場合には、材料を、まず、上記で概説したように、合理的に濃縮された溶液を形成することができる溶媒中に溶解させ、続いて、材料が容易に溶解しない低極性の溶媒（例えば、貧溶媒）を添加して、所望される材料を沈殿させる。溶媒を最初に加熱して材料を溶解させる場合には、貧溶媒は、溶液が高温である間、又は例えば室温まで冷却された後に、添加することができる。選択された例では、材料を、室温でエタノール中に溶解し、酢酸エチルを添加して、所望される結晶形態を沈殿させる。好適な沈殿溶媒（貧溶媒として）としては、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、アセトン、メチルtert-ブチルエーテル、イソプロパノール、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、及びアセトニトリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0125】

いくつかの実施形態では、溶媒は、 $C_1 \sim 4$ アルキルアルコール、ジ- ($C_1 \sim 4$ アルキル) エーテル、又は 5 ~ 6 員環状エーテル、又はこれらの混合物である。いくつかの実施形態では、溶媒は、 $C_1 \sim 4$ アルキルアルコール又は 5 ~ 6 員環状エーテルである。好適な $C_1 \sim 4$ アルキルアルコールとしては、メタノール、エタノール、又は *iso*-プロパノールが挙げられるが、これらに限定されない。好適なジ- ($C_1 \sim 4$ アルキル) エーテルとしては、ジエチルエーテル、メチルエチルエーテル、又はメチル *tert*-ブチルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。好適な 5 ~ 6 員環状エーテルとしては、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、又はジオキサンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、溶媒は、エタノール、テトラヒドロフラン、又はこれらの混合物である。いくつかの実施形態では、溶媒は、エタノールである。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、水を更に含む。

10

【0126】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 (I) の化合物の結晶形態 II、V、又は VI を調製するためのプロセスであって、プロセスは、プロセスは、

a) 少なくとも 20 °C の温度において、式 (I) の化合物及びエタノールを含む、第 1 の混合物を形成することと、

c) 第 1 の混合物を冷却し、攪拌して沈殿物を形成することと、

d) 沈殿物を単離することと、

e) 沈殿物を乾燥させて、式 (I) の結晶形態 II 又は V を得ることと、を含む、プロセスを提供する。

20

【0127】

ステップ a) が行われる温度は、結果として生じる結晶形態の同一性に影響を及ぼし得る。理論に束縛されることを望むものではないが、低い温度は、結晶形態 VI の形成に好ましく、中等度の温度は、結晶形態 V の形成に好ましく、より高い温度は、結晶形態 II の形成に好ましい。いくつかの実施形態では、ステップ a) は、20 °C ~ 30 °C の温度で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ a) は、30 °C ~ 40 °C の温度で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ a) は、40 °C ~ 65 °C の温度で行われる。

【0128】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 (I) の化合物の結晶形態 I、II、III、IV、又は V を調製するためのプロセスであって、プロセスは、

a) 少なくとも 20 °C の温度において、式 (I) の化合物及び溶媒を含む、第 1 の混合物を形成することと、

b) 第 1 の混合物に貧溶媒を添加して、第 2 の混合物を形成することと、

c) 第 2 の混合物を冷却し、攪拌して沈殿物を形成することと、

d) 沈殿物を単離することと、

e) 沈殿物を乾燥させて、それぞれ、式 (I) の結晶形態 I、II、III、IV、又は V を得ることと、を含み、

30

溶媒が、エタノール又はテトラヒドロフランであり、貧溶媒が、酢酸エチル、メチル *tert*-ブチルエーテル、ヘプタン、又はトルエンである、プロセスを提供する。

40

【0129】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 (I) の化合物の結晶形態 I を調製するためのプロセスであって、プロセスは、

a) 少なくとも 20 °C の温度において、式 (I) の化合物及びエタノールを含む、第 1 の混合物を形成することと、

b) 第 1 の混合物に貧溶媒を添加して、第 2 の混合物を形成することと、

c) 第 2 の混合物を冷却し、攪拌して沈殿物を形成することと、

d) 沈殿物を単離することと、

e) 沈殿物を乾燥させて、式 (I) の結晶形態 I を得ることと、を含み、貧溶媒が、酢酸エチル又はトルエンである、プロセスを提供する。

50

【0130】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（I）の化合物の結晶形態Ⅰを調製するためのプロセスであって、プロセスは、

- a) 少なくとも20℃の温度において、式（I）の化合物及びエタノールを含む、第1の混合物を形成することと、
- b) 第1の混合物に酢酸エチルを添加して、第2の混合物を形成することと、
- c) 第2の混合物を冷却し、攪拌して沈殿物を形成することと、
- d) 沈殿物を単離することと、
- e) 沈殿物を乾燥させて、式（I）の結晶形態Ⅰを得ることと、を含む、プロセスを提供する。

10

【0131】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（I）の化合物の結晶形態Ⅰを調製するためのプロセスであって、プロセスは、

- a) 少なくとも20℃の温度において、式（I）の化合物及びエタノールを含む、第1の混合物を形成することと、
- b) 第1の混合物にトルエンを添加して、第2の混合物を形成することと、
- c) 第2の混合物を冷却し、攪拌して沈殿物を形成することと、
- d) 沈殿物を単離することと、
- e) 沈殿物を乾燥させて、式（I）の結晶形態Ⅰを得ることと、を含む、プロセスを提供する。

20

【0132】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（I）の化合物の結晶形態ⅠⅠ、Ⅴ、又は形態ⅠⅠ及びⅤの混合物を調製するためのプロセスであって、プロセスは、

- a) 少なくとも20℃の温度において、式（I）の化合物及びエタノールを含む、第1の混合物を形成することと、
- b) 第1の混合物にヘプタンを添加して、第2の混合物を形成することと、
- c) 第2の混合物を冷却し、攪拌して沈殿物を形成することと、
- d) 沈殿物を単離することと、
- e) 沈殿物を乾燥させて、式（I）の結晶形態ⅠⅠを得ることと、を含む、プロセスを提供する。

30

【0133】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（I）の化合物の結晶形態ⅠⅠⅠを調製するためのプロセスであって、プロセスは、

- a) 少なくとも20℃の温度において、式（I）の化合物及びエタノールを含む、第1の混合物を形成することと、
- b) 第1の混合物にメチル *tert*-ブチルエーテルを添加して、第2の混合物を形成することと、
- c) 第2の混合物を冷却し、攪拌して沈殿物を形成することと、
- d) 沈殿物を単離することと、
- e) 沈殿物を乾燥させて、式（I）の結晶形態ⅠⅠⅠを得ることと、を含む、プロセスを提供する。

40

【0134】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（I）の化合物の結晶形態ⅠⅤを調製するためのプロセスであって、プロセスは、

- a) 少なくとも20℃の温度において、式（I）の化合物及びテトラヒドロフランを含む、第1の混合物を形成することと、
- b) 第1の混合物に酢酸エチルを添加して、第2の混合物を形成することと、
- c) 第2の混合物を冷却し、攪拌して沈殿物を形成することと、
- d) 沈殿物を単離することと、
- e) 沈殿物を乾燥させて、式（I）の結晶形態ⅠⅤを得ることと、を含む、プロセスを

50

提供する。

【0135】

いくつかの実施形態では、第1の混合物は、式(I)の粗化合物を含む。他の実施形態では、第1の混合物は、式(I)の化合物の結晶形態、例えば、本開示による式(I)の化合物の結晶形態、又は国際公開第2020/123772号に記載される結晶形態(すなわち、形態A若しくは形態B)を含む。いくつかの実施形態では、第1の混合物は、結晶形態A、B、I、II、III、IV、V、又はVIを含む。いくつかの実施形態では、第1の混合物は、結晶形態A又はBを含む。いくつかの実施形態では、第1の混合物は、結晶形態Aを含む。いくつかの実施形態では、第1の混合物は、結晶形態Bを含む。

【0136】

いくつかの実施形態では、第1及び／又は第2の混合物は、式(I)の化合物を含む溶液である。いくつかの実施形態では、第1及び／又は第2の混合物は、式(I)の化合物及びエタノールを含む溶液である。いくつかの実施形態では、第1及び／又は第2の混合物は、式(I)の化合物及びエタノールを含む濁った溶液である。いくつかの実施形態では、第1及び／又は第2の混合物は、式(I)の化合物及びテトラヒドロフランを含む濁った溶液である。

【0137】

適切な溶媒又は混合物中の材料の飽和溶液の緩徐な蒸発もまた、結晶性材料を得るのに有効である。一般に、試料は、XRPDによって測定した場合に、低い結晶化度を有する。好適な溶媒としては、アセトン、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、アセトニトリル、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。

【0138】

溶媒／貧溶媒比

二成分溶媒混合物の場合には、結晶形態の形成は、溶媒と沈殿溶媒との比に敏感であり得る。例えば、材料をエタノール中に溶解させ、酢酸エチルを沈殿溶媒として添加する場合、最終的なエタノール対酢酸エチルの比は、4:1~1:4、例えば4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、又は1:4で変動し得る。いくつかの実施形態では、最終的なエタノール対酢酸エチルの比は、2:1である。理論に束縛されることを望むものではないが、酢酸エチル含有量よりも高いエタノール含有量によって特徴付けられる溶媒系は、結晶形態IIの形成に好ましい傾向にある。対照的に、酢酸エチル含有量よりも低いエタノール含有量によって特徴付けられる溶媒系は、結晶形態Iの形成に好ましい傾向にある。一実施形態では、エタノール含有量は、酢酸エチル含有量よりも高い。別の実施形態では、エタノール含有量は、酢酸エチル含有量よりも低い。いくつかの実施形態では、エタノール対酢酸エチルの比は、4:1、3:1、2:1、又は1:1である。代替的な実施形態では、エタノール対酢酸エチルの含有量は、1:1、1:2、1:3、又は1:4である。

【0139】

いくつかの実施形態では、エタノール対酢酸エチルの比は、1:1~1:4である。いくつかの実施形態では、エタノール対酢酸エチルの比は、1:1~1:2である。いくつかの実施形態では、エタノール対酢酸エチルの比は、約5:8である。いくつかの実施形態では、エタノール対トルエンの比は、1:1~1:4である。いくつかの実施形態では、エタノール対トルエンの比は、約1:2である。いくつかの実施形態では、エタノール対メチルtert-ブチルエーテルの比は、1:1~1:4である。いくつかの実施形態では、エタノール対メチルtert-ブチルエーテルの比は、約1:2である。いくつかの実施形態では、エタノール対メチルtert-ブチルエーテルの比は、約5:14である。いくつかの実施形態では、テトラヒドロフラン対酢酸エチルの比は、1.5:1~1:2である。いくつかの実施形態では、テトラヒドロフラン対酢酸エチルの比は、約5:4である。いくつかの実施形態では、エタノール対ヘプタンの比は、1:1~1:4である。

【0140】

緩徐な蒸発を使用して結晶性材料を得る場合には、溶媒の混合物を使用してもよい。いくつかの実施形態では、溶媒の比は、4 : 1 ~ 1 : 1 で変動し得る。別の実施形態では、1つの溶媒の緩徐な蒸発を使用して、結晶性材料を得ることができる。

【0141】

溶媒／化合物比

溶媒に対する化合物の比又は濃度は、使用される溶媒又は溶媒混合物に応じて可変であり得る。典型的な濃度は、250 mg/mL ~ 10 mg/mL の範囲であり得、高い濃度では材料の溶解度又は結晶化が生じた後の材料の回収の容易さが制限要因となる。例えば、およそ200 mg の非晶質材料を1 mL のエタノールに溶解し、続いて貧溶媒（例えば、酢酸エチル、ヘプタン、又はトルエン）を添加して、結晶形態を得ることができる。

10

【0142】

温度制御

一般に、上述の方法で使用される最大加熱温度は、20 °C から溶媒の還流温度までの範囲に及び得る。最も典型的な温度は、20 °C ~ 60 °C の範囲に及ぶ。溶液が得られた後、必要に応じて、沈殿溶媒を添加し、混合物を室温まで冷却する。冷却速度は、結晶のサイズ、形状、及び品質に影響を及ぼし得る。溶液が60 °C を超える長時間の加熱に供されるか、又は反応性溶媒を含有する場合、分解が起こり得る。

【0143】

いくつかの実施形態では、ステップ a) は、20 °C ~ 100 °C の温度で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ a) は、40 °C ~ 80 °C の温度で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ a) は、55 °C ~ 60 °C の温度で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ a) は、35 °C ~ 55 °C の温度で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ a) は、35 °C ~ 40 °C の温度で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ a) は、20 °C ~ 25 °C の温度で行われる。

20

【0144】

いくつかの実施形態では、ステップ b) が存在する場合、ステップ b) は、20 °C ~ 100 °C の温度で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ b) が存在する場合、ステップ b) は、40 °C ~ 80 °C の温度で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ b) が存在する場合、ステップ b) は、55 °C ~ 60 °C の温度で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ b) が存在する場合、ステップ b) は、35 °C ~ 55 °C の温度で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ b) が存在する場合、ステップ b) は、35 °C ~ 40 °C の温度で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ b) が存在する場合、ステップ b) は、20 °C ~ 25 °C の温度で行われる。

30

【0145】

いくつかの実施形態では、ステップ a) 及び b) は、それぞれ、約55 °C ~ 約60 °C の温度で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ a) 及び b) は、それぞれ、約35 °C ~ 55 °C の温度で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ a) 及び b) は、それぞれ、約35 °C ~ 40 °C の温度で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ a) 及び b) は、それぞれ、約20 °C ~ 25 °C の温度で行われる。結晶化速度

【0146】

いくつかの要因は、結晶化速度に有意に影響を及ぼす。これらとしては、沈殿溶媒添加速度、混合物冷却速度、及び粉塵、種結晶、又はガラス表面上の欠陥などの核形成部位の存在が挙げられるが、これらに限定されない。これらのパラメータの変動は、結晶のサイズ、形状、及び品質に影響を及ぼし得る。

40

【0147】

いくつかの実施形態では、ステップ c) は、c-1) 第1又は第2の混合物を、30分 ~ 3時間の期間にわたって室温に冷却すること、及びc-2) 室温で12時間 ~ 72時間の期間攪拌して、沈殿物を形成することによって行われる。いくつかの実施形態では、ステップ c) は、c-1) 第1又は第2の混合物を、1 ~ 2時間の期間にわたって室温に冷却すること、及びc-2) 室温で約18時間の期間攪拌して、沈殿物を形成することによ

50

って行われる。

【0148】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物の結晶種子は、ステップc）の間に添加される。

【0149】

結晶形態の単離

濾過、デカンテーション、及び溶媒蒸発を含む、上清から所望される結晶形態を単離するためのいくつかの方法を、使用することができる。一般に、結晶形態は、真空濾過によって任意の形成された固体を回収し、続いて、空気乾燥及びその後の高真空への曝露により任意の残留溶媒を除去することによって、得られていた。

10

【0150】

いくつかの実施形態では、ステップd）の単離は、濾過によって行われる。

【0151】

いくつかの実施形態では、ステップe）の乾燥は、約55℃～約60℃の温度で真空下において行われる。いくつかの実施形態では、ステップe）の乾燥は、周囲温度、例えば、約20℃～25℃で真空下において行われる。

【0152】

表1は、式（I）の結晶形態の調製を要約する。

【0153】

【表1-1】

20

表1：結晶化の概要

(I) (g)	溶媒 (体積/重量部)	貧溶媒 (体積/重量部)	添加様式	添加 温度 (℃)	粗収率%	温度 (℃)	(時間)	残留溶 媒の重 量%	残留貧溶媒 の重量%	XRPD
1.00	8.0 THF	11.0 EtOAc	通常 ^B	20	87	40~45	18	0.28	1.34	---
						55~60	48	0.22	1.05	---
1.00	8.0 THF	8.0 iPrOAc	通常 ^B	20	90	40~45	18	1.03	6.96	---
						55~60	48	0.89	6.46	---
1.00	8.0 THF	6.0 MTBE	通常 ^B	20	53	40~45	18	0.73	1.43	---
						55~60	48	0.46	0.90	---
1.00	8.0 THF	11.0 EtOAc	逆 ^C +種子	20	87	55~60	48	0.95	3.15	非晶質
1.00	8.0 THF	8.0 iPrOAc	逆 ^C +種子	20	89	55~60	48	0.98	6.10	
1.00	8.0 THF	8.0 MTBE	逆 ^C +種子	20	半固体/ゲル	---	---	---	---	---
1.00	5.0 THF	4.0 EtOAc	通常 ^B	約60	58 ^A	55~60	72	0.06	0.08	形態IV
1.00	6.0 THF	4.0 MTBE	通常 ^B	約60	43	55~60	72	1.82	2.14	---
1.00	3.0 THF	5.0 IPA	通常 ^D	約60	56	55~60	18	0.06	0.91	形態A ^F
1.00	4.0 THF	5.0 MEK	通常 ^D	約60	エマルション	---	---	---	---	---
1.00	7.0 EtOH	---	---	約60	37	55~60	18	0.68	---	形態II
1.00	13.0 THF	4.0 EtOAc	全てを一度に ^E	約60	16	55~60	18	0.12	0.47	
1.00	5.0 THF	4.0 EtOAc	通常 ^B	約60	83	55~60	18	0.09	0.25	
0.50	5.0 THF	4.0 MeTHF + 8 MeTHF	通常 ^B	約60	溶液	---	---	---	---	---
0.50	6.0 THF	10.0 IPA + 8 IPA	通常 ^D	約60	溶液	---	---	---	---	---
0.50	5.0 EtOH	10.0 MTBE	通常 ^B	約60	68	55~60	18	約0	0.40	形態III
1.00	5.0 THF	3.0トルエン	通常 ^B	約60	75	55~60	72	0.32	1.90	
1.00	5.0 EtOH	10.0トルエン	通常 ^B	約60	82	55~60	72	0.04	約0	形態I
1.00	5.0 EtOH	8.0 EtOAc	通常 ^B	約60	82	55~60	72	0.04	0.04	形態I
3.00	5.0 THF	4.0 EtOAc	通常 ^B +種子	55~60	93	55~60	18	0.05	0.38	形態IV
3.00	5.0 EtOH	14.0 MTBE	通常 ^B +種子	55~60	82	55~60	18	0.14	1.56	形態III
3.00	5.0 EtOH	8.0 EtOAc	通常 ^B +種子	55~60	83	55~60	18	約0	0.02	形態I

30

40

【0154】

50

【表 1 - 2】

(表 1 の続き)

(I) (g)	溶媒 (体積／重量部)	貧溶媒 (体積／重量部)	添加様式	添加 温度 (℃)	粗収率%	温度 (℃)	(時間)	残留溶 媒の重 量%	残留貧溶媒 の重量%	XRPD
3. 00	5. 0 THF	5. 0 EtOAc	通常 ^B	55～60	94	55～60	72	0. 16	0. 72	
3. 00	5. 0 EtOH	10. 0 EtOAc	通常 ^B	55～60	85	55～60	72	0. 03	0. 15	
1. 00	5. 0 THF	3. 0 DCM	通常 ^B	45～60 還流	94	55～60	20	6. 97	0. 38	
1. 00	5. 0 EtOH	3. 0 DCM	通常 ^B	45～60 還流	32	55～60	20	0. 06	約0	
1. 00	5. 00 EtOH	10. 0 EtOAc	通常 ^B	55～60 21. 5時 間保持	77	55～60	18	0. 51	1. 16	形態I
1. 00	5. 00 EtOH、0. 25 H ₂ O	10. 0 EtOAc	通常 ^B	55～60	59	55～60	20	0. 05	0. 39	
1. 00	5. 00 EtOH、 0. 25 THF、0. 25 MeTHF	10. 0 EtOAc	通常 ^B	55～60	75	55～60	18	0. 73	0. 93	形態I
1. 00	5. 00 EtOH、0. 10 H ₂ O	10. 0 EtOAc	通常 ^B	55～60	80	55～60	20	0. 49	1. 01	
1. 00	5. 00 EtOH、 0. 10 THF、0. 10 MeTHF	10. 0 EtOAc	通常 ^B	55～60	83	55～60	20	0. 44	1. 00	
1. 00	5. 00 EtOH、 0. 25 MeTHF	10. 0 EtOAc	通常 ^B	55～60	84	55～60	20	0. 47	1. 02	

10

A 単離は、収率に最適化されていなかった。濾過の際、フラスコ壁上に残っている生成物があった。

B 通常の添加：式 (I) の化合物／溶媒バッチに貧溶媒を添加する。

C 逆添加：貧溶媒バッチに式 (I) の化合物／溶媒の化合物を添加する。

20

D 通常の添加：式 (I) の化合物／貧溶媒バッチに溶媒を添加する。

E 全てを一度に：式 (I) の化合物／溶媒／貧溶媒の全てを開始時に添加する。追加の溶媒を高温で添加して、式 (I) の化合物の可溶化を試みる。

F 式 (I) の化合物の形態 A は、国際出願 P C T / U S 2 0 1 9 / 0 6 5 9 1 6 号に開示されている。

【0155】

V. 組成物

式 (I) の化合物の結晶形態は、対象への投与に好適な組成物の形態であり得るか、又はそれを調製するために使用され得る（例えば、1つ以上の賦形剤で更に処理される）。一般に、そのような組成物は、式 (I) の化合物と、1つ以上の薬学的に許容される又は生理学的に許容される希釈剤、担体、又は賦形剤とを含む、「医薬組成物」である。ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、治療的に許容される量で存在する。医薬組成物は、本開示の方法において使用され得、したがって、例えば、医薬組成物は、本明細書に記載の治療的方法及び予防的方法並びに使用を実施するために、エキソピボ又はインピボで対象に投与され得る。

30

【0156】

本開示の医薬組成物は、意図される方法又は投与経路に適合するように製剤化することができ、例示的な投与経路は、本明細書に記載されている。更に、医薬組成物は、本開示によって企図されるような疾患、障害、及び状態を治療又は予防するために、本明細書に記載のような他の治療的に活性な薬剤又は化合物と組み合わせて使用され得る。

40

【0157】

活性成分（例えば、式 (I) の化合物）を含有する医薬組成物は、経口使用に好適な形態、例えば、錠剤、カプセル、トローチ、ロゼンジ、水性若しくは油性懸濁液、分散性粉末若しくは顆粒、エマルション、硬質若しくは軟質カプセル、又はシロップ、溶液、マイクロビーズ、又はエリキシル剤であり得る。経口使用が意図される医薬組成物は、医薬組成物の製造のための当該技術分野で既知の任意の方法に従って調製され得、そのような組成物は、薬学的に優れた口当たりのよい調製物を提供するために、1つ以上の薬剤、例えば、甘味剤、香味剤、着色剤、及び保存剤などを含有し得る。錠剤、カプセルなどは、錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合して、活性成分を含有する。これらの賦形剤は、希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リ

50

ン酸カルシウム、又はリン酸ナトリウム；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、又はアカシア；並びに滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクであり得る。

【0158】

経口投与に好適な錠剤、カプセルなどは、コーティングされていなくてもよく、又は胃腸管における崩壊及び吸収を遅延させ、それによって持続的な作用を提供するために公知の技術によってコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が、用いられ得る。それらはまた、制御放出のための浸透圧性治療用錠剤を形成するために、当該技術分野において公知の技術によってコーティングされていてもよい。追加の薬剤としては、投与される組成物の送達を制御するための生分解性若しくは体適合性粒子、又はポリマー物質、例えば、ポリエステル、ポリアミン酸、ヒドロゲル、ポリビニルピロリドン、ポリ無水物、ポリグリコール酸、エチレン-酢酸ビニル、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、硫酸プロタミン、又はラクチド／グリコリドコポリマー、ポリラクチド／グリコリドコポリマー、又はエチレンビニルアセテートコポリマーが挙げられる。例えば、経口剤は、コアセルベーション技術若しくは界面重合によって、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロース若しくはゼラチン-マイクロカプセル若しくはポリ（メチルメタクロレート）マイクロカプセルの使用によって調製されたマイクロカプセルに、又はコロイド薬物送達系に、封入することができる。コロイド分散系としては、巨大分子錯体、ナノカプセル、マイクロスフェア、マイクロビーズ、並びに水中油型エマルション、ミセル、混合ミセル、及びリポソームを含む脂質に基づく系が挙げられる。上述の製剤の調製方法は、当業者には明らかであろう。

10

20

【0159】

経口使用のための製剤はまた、活性成分が、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、カオリン、若しくは微晶質セルロースと混合された硬質ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が、水若しくは油媒体、例えば、ピーナッツ油、液体パラフィン、若しくはオリーブ油と混合された軟質ゼラチンカプセルとして提示されてもよい。

【0160】

水性懸濁液は、その製造に好適な賦形剤と混合して、活性材料を含有する。そのような賦形剤は、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、及びアクシアガム；分散剤若しくは湿潤剤、例えば、天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、又はアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）と、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカノエチレンオキシセタノール）、又はエチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンモノオレイン酸ソルビトール）、又はエチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリエチレンモノオレイン酸ソルビタン）であり得る。水性懸濁液はまた、1つ以上の保存剤を含有し得る。

30

40

【0161】

油性懸濁液は、植物油、例えば、ピーナッツ油、オリーブ油、ゴマ油、若しくはココナッツ油中、又は鉱油、例えば、液体パラフィン中に活性成分を懸濁することによって、製剤化され得る。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜蝋、硬質パラフィン、又はセチルアルコールを含有し得る。上述のものなどの甘味剤、及び香味剤を添加して、口当たりのよい経口調製物を提供することができる。

【0162】

水の添加による水性懸濁液の調製に好適な分散性粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤、及び1つ以上の保存剤と混合して活性成分を提供する。好適な分散剤又は湿潤

50

剤及び懸濁化剤は、本明細書に例示されている。

【0163】

本開示の医薬組成物はまた、水中油型エマルションの形態であり得る。油相は、植物油、例えば、オリーブ油若しくはピーナッツ油、又は鉱油、例えば、液体パラフィン、又はこれらの混合物であり得る。好適な乳化剤は、天然に存在するガム、例えば、アカシアガム又はトラガカントガム；天然に存在するホスファチド、例えば、ダイズ豆、レシチン、及び脂肪酸に由来するエステル若しくは部分エステル；ヘキシトール無水物、例えば、モノオレイン酸ソルビタン；並びに部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンモノオレイン酸ソルビタンであり得る。

【0164】

医薬組成物は、典型的には、治療有効量の本開示によって企図されるCD73阻害剤（すなわち、式（I）の化合物）と、1つ以上の薬学的及び生理学的に許容される配合剤とを含む。好適な薬学的に許容される又は生理学的に許容される希釈剤、担体、又は賦形剤としては、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸及び重硫酸ナトリウム）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、メチルパラベン、エチル、若しくはn-プロピル、p-ヒドロキシ安息香酸）、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、溶媒、充填剤、増量剤、界面活性剤、緩衝剤、ビヒクル、希釈剤、並びに／又はアジュバントが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、好適なビヒクルは、生理食塩水又はクエン酸緩衝食塩水であり得、場合によっては、非経口投与のための医薬組成物において一般的な他の材料が補充され得る。中性緩衝食塩水又は血清アルブミンと混合した生理食塩水は、更なる例示的なビヒクルである。本開示による組成物において使用され得る典型的な緩衝剤としては、薬学的に許容される弱酸、弱塩基、又はこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。一例として、緩衝剤成分は、水溶性材料、例えば、リン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、及びそれらの塩であり得る。許容可能な緩衝剤としては、例えば、トリス緩衝液、N-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-N'-（2-エタンスルホン酸）（HEPES）、2-（N-モルホリノ）エタンスルホン酸（MES）、2-（N-モルホリノ）エタンスルホン酸ナトリウム塩（MES）、3-（N-モルホリノ）プロパンスルホン酸（MOPS）、及びN-トリス〔ヒドロキシメチル〕メチル-3-アミノプロパンスルホン酸（TAPS）が挙げられる。

【0165】

医薬組成物が製剤化された後に、それを、溶液、懸濁液、ゲル、エマルション、固体、又は脱水若しくは凍結乾燥粉末として、滅菌バイアルに保管してもよい。そのような製剤は、すぐに使用できる形態、使用前に再構成を必要とする凍結乾燥形態、使用前に希釈を必要とする液体形態、又は他の許容可能な形態のいずれかで保管され得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、単回使用容器（例えば、単回使用バイアル、アンプル、シリンジ、又は自動注射器（例えば、EpiPen（登録商標）と同様））で提供されるが、複数回使用容器（例えば、複数回使用バイアル）が、他の実施形態では提供される。

【0166】

製剤はまた、急速な分解又は身体からの排除に対して組成物を保護するための担体、例えば、リポソーム、ヒドロゲル、プロドラッグ、及びマイクロカプセル化送達システムを含む制御放出製剤を含み得る。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が、単独で、又はワックスと共に、用いられ得る。インプラント（例えば、留置可能なポンプ）及びカテーテルシステム、緩徐注射ポンプ及びデバイスを含む、様々な薬物送達装置を使用して、式（I）の化合物の結晶形態を送達することができ、これらの全ては、当業者に周知である。

【0167】

一般に皮下又は筋肉内に投与されるデポー注射もまた、本明細書に開示される式（I）の化合物の結晶形態を所定の期間にわたって放出するために利用され得る。デポー注射は、通常、固体又は油のいずれかに基づくものであり、一般に、本明細書に記載の製剤成分のうちの少なくとも1つを含む。当業者であれば、可能性のある製剤及びデポー注射の使

10

20

30

40

50

用に精通している。

【0168】

医薬組成物は、滅菌注射用水性又は油性懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、本明細書に記載の好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用調製物はまた、例えば、1, 3-ブタングジオール中の溶液など、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であってもよい。使用され得る許容可能な希釈剤、溶媒、及び分散媒としては、水、リンガー溶液、等張塩化ナトリウム溶液、Cremophor EL (商標) (BASF、Parisi ppany、NJ)、又はリン酸緩衝食塩水 (phosphate buffered saline、PBS)、エタノール、ポリオール (例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール)、並びにそれらの好適な混合物が挙げられる。更に、滅菌固定油が、従来的に、溶媒又は懸濁媒体として用いられる。この目的では、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の無溶剤固定油を用いることができる。更に、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製において利用される。特定の注射用製剤の長期吸収は、吸収を遅延させる薬剤 (例えば、モノステアリン酸アルミニウム又はゼラチン) を含めることによって、達成することができる。

10

【0169】

本開示は、直腸投与用の坐剤の形態の式 (I) の化合物の結晶形態の投与を企図する。坐剤は、薬物を、通常の方法では固体であるが直腸温度で液体であり、したがって直腸内で溶融して薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と混合することによって、調製することができる。そのような材料としては、カカオバター及びポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0170】

本開示によって企図される式 (I) の化合物の結晶形態は、現在知られているか又は今後開発される任意の他の好適な医薬組成物 (例えば、経鼻又は吸入使用のためのスプレー) の形態であり得る。

【0171】

VI. 使用方法

本開示は、広範な疾患、障害、及び／若しくは状態、並びに／又はそれらの症状の治療又は予防における、本明細書に記載の式 (I) の化合物の結晶形態の使用を企図する。特定の使用は、以下で詳細に記載されているが、本開示がそれに限定されないことを理解されたい。更に、特定の疾患、障害、及び状態の一般的な分類が、以下に記載されているが、それらの疾患、障害、及び状態は、2つ以上の分類のメンバーであるものであってもよく、開示される分類のいずれのメンバーでもないものであってもよい。

30

【0172】

本明細書に記載の治療方法における式 (I) の化合物の結晶形態の使用は、本開示による結晶形態の対象への直接的な使用 (例えば、投与)、並びに本明細書に記載の適応症の治療のための医薬の調製における結晶形態の使用を包含する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の結晶形態は、対象に投与される最終剤形で保存される。他の実施形態では、結晶形態は、対象への投与前に、例えば、非晶質形態、異なる結晶形態、又は可溶化形態への物理的变化を受けてもよい。

40

【0173】

腫瘍学関連障害。本開示によると、式 (I) の化合物 (例えば、本明細書に記載の結晶形態) は、がん、例えば、子宮、子宮頸、乳房、前立腺、精巣、胃腸管 (例えば、食道、中咽頭、胃、小腸若しくは大腸、結腸、又は直腸)、腎臓、腎細胞、膀胱、骨、骨髄、皮膚、頭頸部、肝臓、胆嚢、心臓、肺、脾臓、唾液腺、副腎、甲状腺、脳 (例えば、神経腫)、神経節、中枢神経系 (central nervous system、CNS) 及び末梢神経系 (peripheral nervous system、PNS) のがん、並びに造血系及び免疫系 (例えば、脾臓又は胸腺) のがんを含む、増殖性状態又は障害を治療又は予防するために使用することができる。本開示はまた、例えば、免疫原性腫瘍、非免疫原性腫瘍、休眠腫瘍、ウイ

50

ルスにより誘導されるがん（例えば、上皮細胞癌、内皮細胞癌、扁平上皮細胞癌、及びパピローマウイルス）、腺癌、例えば、膵臓腺癌、リンパ腫、癌腫、黒色腫、白血病、骨髄腫、肉腫、奇形腫、化学的に誘導されるがん、転移、並びに血管新生を含む、他のがん関連疾患、障害、又は状態を治療又は予防する方法も提供する。本開示は、例えば、制御性T細胞及び／又はCD8+T細胞の活性を調節することによって、腫瘍細胞又はがん細胞抗原に対する寛容性を低減させることを企図する（例えば、Ramirez-Montagut, et al. (2003) Oncogene 22:3180-87、及びSawaya, et al. (2003) New Engl. J. Med. 349:1501-09を参照されたい）。特定の実施形態では、腫瘍又はがんは、結腸がん、卵巣がん、乳がん、黒色腫、肺がん、膠芽腫、及び白血病である。がん関連疾患、障害、及び状態という用語の使用は、がんと直接的又は間接的に関連する状態を広範に指すことを意味し、例えば、血管新生及び前がん状態、例えば、異形成を含む。

10

【0174】

ある特定の実施形態では、がんは、転移性若しくは転移性となる危険性があるか、又は血液若しくは骨髄のがん（例えば、白血病）を含め、拡散組織において発生し得る。いくつかの更なる実施形態では、式（I）の化合物の結晶形態を使用して、T細胞寛容を克服することができる。

【0175】

一実施形態では、がんは、胃腸部悪性腫瘍、例えば、膵臓がんである。一実施形態では、がんは、転移性膵臓腺癌である。一実施形態では、患者は、式（I）の化合物及び抗PD-1抗体を使用して、膵臓がんに関して治療される。別の実施形態では、患者は、式（I）の化合物及び抗PD-1抗体並びに本明細書に記載されるものなどの膵臓がんの標準治療剤を使用して、第1選択肢の転移性膵臓がんに関して治療される。患者は、治療を経験していてもよく、治療未経験であってもよい。

20

【0176】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）、及び例が本明細書の他の箇所に記載されている少なくとも1つの追加の治療剤又は診断剤を用いて、増殖性状態、がん、腫瘍、又は前がん状態を治療するための方法を提供する。

【0177】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、第1選択肢、第2選択肢、又は第3選択肢の治療として示されてもよい。

30

【0178】

免疫関連障害及び炎症性成分を有する障害。本明細書に使用される場合、「免疫疾患」、「免疫状態」、「免疫障害」、「炎症性疾患」、「炎症性状態」、「炎症性障害」などの用語は、なんらかの治療的利益が得られるように、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）によって治療することができる任意の免疫関連状態（例えば、自己免疫疾患）又は炎症性成分を有する障害を広く包含することを意味する。そのような状態は、他の疾患、障害、及び状態と密接に絡み合っていることが多い。例として、「免疫状態」は、増殖性状態、例えば、がん、腫瘍、及び血管新生を指し得、これには、免疫系による根絶に抵抗する感染症（急性及び慢性）、腫瘍、並びにがんが含まれる。

40

【0179】

式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）は、免疫応答を増加又は増強させるため、ワクチン有効性を増加させることを含め、免疫付与を改善するため、並びに炎症を増加させるために使用され得る。免疫不全疾患、免疫抑制医療治療、急性及び／又は慢性感染症、並びに老化と関連する免疫不全は、本明細書に開示される化合物を使用して治療することができる。式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）はまた、骨髄移植、化学療法、又は放射線療法を受けたものを含む、医原的に誘導される免疫抑制を患う患者の免疫系を刺激するために使用することができる。

【0180】

50

本開示の特定の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）は、アジュバント活性を提供することによって抗原に対する免疫応答を増加又は増強させるために使用される。特定の実施形態では、少なくとも1つの抗原又はワクチンは、抗原又はワクチンに対する免疫応答を延長するために、式（Ⅰ）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）と組み合わせて対象に投与される。ウイルス、細菌、及び真菌、又はその一部、タンパク質、ペプチド、腫瘍特異的抗原、及び核酸ワクチンが挙げられるがこれらに限定されない、少なくとも1つの抗原性薬剤又はワクチン成分を、式（Ⅰ）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）と組み合わせて含む、治療用組成物もまた、提供される。

【0181】

微生物関連障害。CD73の免疫抑制活性及び抗炎症活性を阻害することによって、本開示は、CD73阻害剤での治療が有益であり得る任意のウイルス、細菌、真菌、寄生虫、又は他の感染性疾患、障害、若しくは状態の治療及び／又は予防における式（Ⅰ）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）の使用を企図する。そのような疾患及び障害の例としては、HIV及びAIDS、ブドウ球菌及び連鎖球菌感染症（それぞれ、スタフィロコッカス・アウレウス及びストレプトコッカス・サンギニス）、リーシュマニア、トキソプラズマ、トリコモナス、ジアルジア、カンジダ・アルビカンス、バチルス・アントラシス、並びにシュードモナス・エルギノーザが挙げられる。本開示の化合物は、敗血症を治療するため、細菌成長を減少又は阻害するため、及び炎症性サイトカインを低減又は阻害するために使用することができる。

【0182】

CNS関連及び神経学的障害。CD73の阻害はまた、認知機能及び運動機能の障害と関連する障害を含む、中枢神経系となんらかの関係を有する神経学的、神経精神医学的、神経変性性、又は他の疾患、障害、及び状態を有する患者の重要な治療戦略であり得る。例としては、パーキンソン病、錐体外路症候群（extra pyramidal syndrome、EPS）、ジストニア、アカシジア、遅発性ジスキネジア、レストレスレッグス症候群（restless leg syndrome、RLS）、てんかん、睡眠中の周期性四肢運動（periodic limb movement in sleep、PLMS）、注意欠陥障害、うつ病、不安症、認知症、アルツハイマー病、ハンチントン病、多発性肉腫、脳虚血、出血性卒中、クモ膜下出血、及び外傷性脳損傷が挙げられる。

【0183】

他の障害。本開示の実施形態は、少なくともいくつかのレベルのCD73阻害により利益を得ることができる任意の他の障害の治療又は予防のための式（Ⅰ）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）の対象への投与を企図する。そのような疾患、障害、及び状態としては、例えば、心血管（例えば、心臓虚血）、胃腸（例えば、クローン病）、代謝（例えば、糖尿病）、肝臓（例えば、肝線維症、NASH、及びNAFLD）、肺（例えば、COPD及び喘息）、眼科（例えば、糖尿病性網膜症）、並びに腎臓（例えば、腎不全）障害が挙げられる。

【0184】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）は、スタチンに誘導されるアデノシン産生を阻害するか、又はスタチン（例えば、ロバスタチン及びプラバスタチン）を服用している対象においてスタチンによって引き起こされる血中グルコースの増加を低減若しくは減少させるために使用され得る。

【0185】

患者の選択。

いくつかの事例では、本開示による方法は、例えば、バイオマーカーとしてCD73、高いマイクロサテライト不安定性、又は高い腫瘍変異量に基づいて、ある特定の患者において適応され得る。いくつかの事例では、対象は、CD73と関連する少なくとも1つの遺伝子に変異を有する腫瘍遺伝子駆動性又は腫瘍遺伝子依存性がんを有するとして特定される。CD73レベル及びCD73関連腫瘍遺伝子の存在を判定する試験方法は、国際公

10

20

30

40

50

開第 2020 / 185859 号及び同第 2020 / 205527 号に開示されている。

【0186】

投与経路

本開示は、任意の適切な様式での式 (I) の化合物の結晶形態及びその組成物の投与を企図する。1 つ以上の実施形態では、式 (I) の化合物の結晶形態は、対象への投与に好適な医薬の製造において有用である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物の結晶形態は、対象に投与される医薬で保存される。他の実施形態では、式 (I) の化合物の結晶形態は、医薬の調製中に、例えば、非晶質形態、又は異なる結晶形態への物理的変化を受ける。好適な投与経路としては、経口、非経口（例えば、筋肉内、静脈内、皮下（例えば、注射又はインプラント）、腹腔内、胸骨内、関節内、腹腔内、脳内（実質内）及び側脳室内）、鼻腔、膈内、舌下、眼内、直腸、局所（例えば、経皮）、頬内、並びに吸入が挙げられる。一般に皮下又は筋肉内に投与されるデポー注射もまた、本明細書に開示される式 (I) の化合物の結晶形態を所定の期間にわたって放出するために利用され得る。

10

【0187】

本開示の特定の実施形態は、経口投与を企図する。本開示の他の実施形態は、非経口投与を企図する。

【0188】

エクト 5' -ヌクレオチダーゼ及びその阻害

ヒト CD73（エクト 5' -ヌクレオチダーゼ、NT5E、又は 5NTとも称される）は、574 個のアミノ酸残基のタンパク質（受託番号 AAH6593）である。真核生物 CD73 は、2 つの構造ドメインを有する非共有結合ホモ二量体として機能し、N 末端側及び C 末端側のドメインは、酵素が大きなドメイン移動を受け、開放及び閉鎖の間で立体構造を切り替えることを可能にする、ヒンジ領域によって接続されている（Knapp, K. et al. (2012) Structure 20:2161-73）。

20

【0189】

CD73 阻害剤は、プリンヌクレオチド及びヌクレオシド、例えば、ATP 及びアデノシンによって媒介される細胞外シグナル伝達的一种である、プリン作動性シグナル伝達を調節することができる。プリン作動性シグナル伝達は、細胞内及び／又は近傍細胞におけるプリン作動性受容体の活性化を伴い、細胞機能の調節をもたらす。CD73 の酵素活性は、様々な細胞（例えば、免疫細胞）に送達されるプリン作動性シグナルの持続時間、規模、及び化学的性質をキャリブレートすることにおいて戦略的役割を果たす。これらの酵素活性の変更は、がん、自己免疫疾患及び炎症性疾患、感染症、アテローム性動脈硬化症、並びに虚血再灌流傷害を含むいくつかの病態生理学的事象の過程を変化させ得るか、又はその予後を決定付け得、これらのエクト酵素が、様々な障害を管理するための新規の治療標的を表すことを示唆している。

30

【0190】

CD73 を過剰発現する組織及び CD73 ノックアウトマウスを使用した研究により、CD73 阻害剤が、黒色腫、肺がん、前立腺がん、及び乳がんに関して潜在的な有用性を有するという根拠が得られた（例えば、Sadej R. (2006) Melanoma Res 16:213-22 を参照されたい）。CD73 の高い発現レベルは、腫瘍新血管新生、侵襲性、化学療法に対する耐性、及び転移と関連付けられるため、CD73 阻害剤は、腫瘍の進行及び転移を制御するために使用することができる。他の潜在的な有用性は、本明細書の他の箇所でも考察されている。

40

【0191】

式 (I) の化合物は、CD73 の阻害によってその活性を発揮すると考えられているが、化合物の根本的な作用機序の正確な理解は、本開示を実施するために必要ではない。例えば、化合物はまた、少なくとも部分的に、プリン作動性シグナル伝達経路の他の成分（例えば、CD39）の調節（例えば、阻害）を通じて、その活性を発揮することができる。プリン作動性シグナル伝達系は、（主として）ATP 及びその細胞外分解産物であるアデノシンの合成、放出、作用、及び細胞外不活性化を担う輸送体、酵素、及び受容体から

50

なる (Sperlagh, B. et al. (Dec 2012) Neuropsychopharmacologia Hungarica 14 (4): 231-38)。シグナル伝達プロセスの調節のためのいくつかの潜在的な機会が存在する。しかしながら、これらの機会のうちのいくつかは、他の機会よりも扱いやすい。

【0192】

VII. 併用療法

本開示は、1つ以上の活性治療剤と組み合わせた式 (I) の化合物 (例えば、本明細書に記載の結晶形態) の使用を企図する。追加の活性治療剤は、小化学分子；巨大分子、例えば、タンパク質、抗体、ペプチボディ、ペプチド、DNA、RNA、若しくはそのような巨大分子の断片；又は細胞療法若しくは遺伝子療法であり得る。そのような併用療法では、様々な活性剤は、異なる相補的な作用機序を有することが多い。そのような併用療法は、薬剤のうちの1つ以上の用量の低減を可能にし、それによって、薬剤のうちの1つ以上と関連する有害作用を低減又は排除することによって、有利となり得る。本開示の式 (I) の化合物はまた、アデノシン依存性免疫抑制を克服するのに有用であり得、他の薬剤の治療有効性の増強につながる。更に、そのような併用療法は、根底にある疾患、障害、又は状態に対する相乗的な治療的又は予防的作用を有し得る。

10

【0193】

本明細書に使用される場合、「組み合わせ」は、別個に投与することができる、例えば、別個の投与のために別個に製剤化することができる (例えば、キットで提供され得るように) 治療、及び単一の製剤 (すなわち、「共製剤」) で一緒に投与することができる治療を意味する。

20

【0194】

ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物 (例えば、本明細書に記載の結晶形態) は、逐次的に投与又は適用され、例えば、その場合、1つの薬剤が、1つ以上の他の薬剤の前に投与される。他の実施形態では、薬剤は、同時に投与され、例えば、その場合、2つ以上の薬剤が、同時又はほぼ同時に投与され、2つ以上の薬剤は、2つ以上の別個の製剤で存在していてもよく、又は単一の製剤 (すなわち、共製剤) に組み合わせられてもよい。2つ以上の薬剤が逐次的に投与されるか又は同時に投与されるかに関係なく、それらは、本開示の目的のために組み合わせられて投与されると考えられる。

【0195】

式 (I) の化合物 (例えば、本明細書に記載の結晶形態) は、状況下で適切な任意の様式で、少なくとも1つの他の (活性) 薬剤と組み合わせ使用され得る。一実施形態では、少なくとも1つの活性剤及び式 (I) の化合物の結晶形態での治療は、一定の期間にわたって維持される。別の実施形態では、少なくとも1つの活性剤での治療は、低減又は中止され (例えば、対象が安定している場合)、一方で、式 (I) の化合物の結晶形態での治療は、一定の投薬レジメンで維持される。更なる実施形態では、少なくとも1つの活性剤での治療は、低減又は中止され (例えば、対象が安定している場合)、一方で、式 (I) の化合物の結晶形態での治療は、低減される (例えば、より低い用量、より少ない投薬頻度、又はより短い治療レジメン)。更に別の実施形態では、少なくとも1つの活性剤での治療は、低減又は中止され (例えば、対象が安定している場合)、式 (I) の化合物の結晶形態での治療は、増加される (例えば、より高い用量、より頻繁な投薬、又はより長い治療レジメン)。更に別の実施形態では、少なくとも1つの活性剤での治療は、維持され、式 (I) の化合物の結晶形態での治療は、低減又は中止される (例えば、より低い用量、より少ない投薬頻度、又はより短い治療レジメン)。更に別の実施形態では、少なくとも1つの活性剤での治療及び式 (I) の化合物の結晶形態での治療は、低減又は中止される (例えば、より低い用量、より少ない投薬頻度、又はより短い治療レジメン)。

30

40

【0196】

腫瘍学関連障害。本開示は、式 (I) の化合物 (例えば、本開示による結晶形態) 及び少なくとも1つの追加の治療剤又は診断剤を用いて、増殖性状態、がん、腫瘍、又は前がん性疾患、障害、若しくは状態を治療及び／又は予防するための方法を提供する。

50

【0197】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤のうちの1つ以上は、免疫調節剤である。本開示において使用され得る好適な免疫調節剤は、CD40L、B7、及びB7RP1；刺激性受容体に対する活性化モノクローナル抗体（mAb）、例えば、抗CD40、抗CD38、抗ICOS、及び抗4-1BBリガンド；樹状細胞抗原負荷（インビトロ又はインビボ）；抗がんワクチン、例えば、樹状細胞がんワクチン；サイトカイン／ケモカイン、例えば、IL1、IL2、IL12、IL18、ELC／CCL19、SLC／CCL21、MCP-1、IL-4、IL-18、TNF、IL-15、MDC、IFNa／b、M-CSF、IL-3、GM-CSF、IL-13、及び抗IL-10；細菌リポ多糖（LPS）；インドールアミン2，3-ジオキシゲナーゼ1（IDO1）阻害剤及び免疫刺激性オリゴヌクレオチドを標的とする。

10

【0198】

ある特定の実施形態では、本開示は、腫瘍成長の腫瘍抑制のための方法であって、腫瘍成長の相加的又は相乗的抑制を達成するために、シグナル伝達阻害剤（signal transduction inhibitor、STI）と組み合わせて式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態として）を投与することを含む、方法を提供する。本明細書で使用される場合、「シグナル伝達阻害剤」という用語は、シグナル伝達経路における1つ以上のステップを選択的に阻害する薬剤を指す。本開示によって企図されるシグナル伝達阻害剤（STI）としては、（i）BCR-ABLキナーゼ阻害剤（例えば、GLEEVEC（登録商標））、（ii）小分子阻害剤（例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、及びオシメルチニブ）、並びに抗EGFR抗体を含む、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR TKI）、（iii）膜貫通チロシンキナーゼのヒト上皮成長因子（HER）ファミリーの阻害剤、例えば、HER-2／neu受容体阻害剤（例えば、HERCEPTIN（登録商標））、及びHER-3受容体阻害剤、（iv）小分子阻害剤（例えば、アキシチニブ、スニチニブ、及びソラフェニブ）、並びに抗VEGF抗体（例えば、ベバシズマブ）を含む、血管内皮成長因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor、VEGFR）阻害剤、（v）AKTファミリーキナーゼ又はAKT経路の阻害剤（例えば、ラパマイシン）、（vi）セリン／スレオニン-タンパク質キナーゼB-Raf（BRAF）の阻害剤、例えば、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、及びエンコラフェニブなど、（vii）例えば、セルパカチニブ及びプラルセトニブを含む、トランスフェクション中の再配列（RET）の阻害剤、（viii）チロシン-タンパク質キナーゼMet（MET）阻害剤（例えば、テボチニブ、チバンチニブ、カボザンチニブ、及びクリゾチニブ）、（ix）未分類リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase、ALK）阻害剤（例えば、エンサルチニブ、セリチニブ、ロラチニブ、クリゾチニブ、及びブリガチニブ）、（x）本明細書の他の箇所に記載されるRASシグナル伝達経路の阻害剤（例えば、KRAS、HRAS、RAF、MEK、ERKの阻害剤）、（xi）FLT-3阻害剤（例えば、ギルテリチニブ）、（xii）Trop-2の阻害剤、例えば、抗体薬物コンジュゲート、サチズマブゴビテカン-hzyなど、（xiii）JAK／STAT経路の阻害剤、例えば、トファシチニブ及びルキソリチニブを含むJAK阻害剤、又はナパブカシンなどのSTAT阻害剤、（xiv）NF-κBの阻害剤、（xv）細胞周期キナーゼ阻害剤（例えば、フラボピリドール）、（xvi）ホスファチジルイノシトールキナーゼ（phosphatidylinositol kinase、PI3K）阻害剤、並びに（xix）タンパク質キナーゼB（AKT）阻害剤（例えば、カピバセルチブ、ミランセルチブ）が挙げられる。免疫調節に關与する薬剤はまた、がん患者における腫瘍成長の抑制のために本明細書に記載の結晶形態と組み合わせて使用され得る。1つ以上の実施形態では、追加の治療剤は、EGFR、VEGFR、HER-2、HER-3、BRAF、RET、MET、ALK、RAS（例えば、KRAS、MEK、ERK）、FLT-3、JAK、STAT、NF-κB、PI3K、AKT、又はそれらの任意の組み合わせの阻害剤を含む。

20

30

40

【0199】

50

他の実施形態では、本開示は、対象におけるがんを治療するための方法であって、対象に、治療有効量の式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）及び少なくとも1つの化学療法剤を投与することを含む、方法を提供する。化学療法剤の例としては、アルキル化剤、例えば、チオテパ及びシクロホスファミド；アルキルスルホネート、例えば、ブスルファン、インプロスルファン、及びピボスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾドパ、カルボコン、メトレドパ、及びウレドパ；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、及びトリメミロロメラミンを含む、エチレンイミン及びメチルアメラミン；ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロフォスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソ尿素、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン；抗生物質、例えば、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトレビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルビシン、エビルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗剤、例えば、ロイコボリンを含むか又は含まないメトトレキサート及び5-フルオロウラシル（5-FU）；葉酸類似体、例えば、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート；プリン類似体、例えば、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、5-FU；アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗アドレナリン、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充剤、例えば、フロリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトレキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルホルミチン；酢酸エリブチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド（Ara-C）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、パクリタキセル、nab-パクリタキセル、及びドセタキセル；クロラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金及び白金配位錯体、例えば、シスプラチン及びカルボプラチンビンブラスチン；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼロダ；イバンドロネート；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害剤；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイン酸；エスペラマイシン；カペシタビン；アントラサイクリン；並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0200】

また、化学療法剤としては、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害4（5）-イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、キオキシフェン

、オナプリストン、及びトレミフェンを含む、抗エストロゲン薬、並びに、アピラテロン、アパルタミド、ダロルタミド、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、エンサルタミド、及びゴセレリンなどの抗アンドロゲン薬、並びに上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体が挙げられる。ある特定の実施形態では、併用療法は、ホルモン剤又は関連ホルモン剤の投与を含む。

【0201】

いくつかの実施形態では、追加の化学療法剤は、n a b－パクリタキセル、ゲムシタビン、及びこれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、追加の化学療法剤は、エンサルタミド、ドセタキセル、及びこれらの組み合わせから選択される。

【0202】

がんを治療する方法に関するいくつかの実施形態では、少なくとも1つの化学療法剤と組み合わせた治療有効量の式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態として）の投与は、いずれかの薬剤を単独で投与することによって観察されるがん生存率よりも大きいがん生存率をもたらす。がんを治療する方法に関する更なる実施形態では、少なくとも1つの化学療法剤と組み合わせた治療有効量の式（I）の化合物の投与は、いずれかの薬剤の単独での投与によって観察される腫瘍サイズ又は腫瘍成長の低減よりも大きな腫瘍サイズの低減又は腫瘍成長の遅延をもたらす。

【0203】

式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）と、ポリ（ADP－リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤との組み合わせもまた、企図される。本開示によって企図される例示的なPARP阻害剤としては、オラパリブ、ニラパリブ、及びルカパリブが挙げられる。

【0204】

1つ以上の実施形態では、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）と、例えば、BCL－2の阻害剤（例えば、ベネトクラックス及びナビトクラックス）などのBcl－2ファミリーのタンパク質の阻害剤、並びにMCL－1の阻害剤との組み合わせもまた、企図される。

【0205】

式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）と、CD47－SIRPα経路の阻害剤（例えば、抗CD47抗体、マグロリマブ）との組み合わせもまた、企図される。

【0206】

1つ以上の実施形態では、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）と、DNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）阻害剤又は低メチル化剤との組み合わせもまた、企図される。例示的なDNMT阻害剤としては、デシタビン、ゼブラリン、及びアザシタジンが挙げられる。

【0207】

1つ以上の実施形態では、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）と、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤との組み合わせもまた、企図される。例示的なHDAC阻害剤としては、ボリノスタット、ギビノスタット、アベキシノスタット、パノビノスタット、ベリノスタット、及びトリコスタチンAが挙げられる。

【0208】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）は、メニン－MLL阻害剤と組み合わせられる。

【0209】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）と、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ（IDH）阻害剤、例えば、IDH－1又はIDH－2との組み合わせもまた、企図される。例示的なIDH－1阻害剤は、イボシデニブである。例示的なIDH－2阻害剤は、エナシデニブである。

【0210】

10

20

30

40

50

式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）と組み合わせて使用され得る追加の治療モダリティとしては、放射線療法、外科的切除、腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体、モノクローナル抗体と毒素との複合体、T細胞アジュバント、骨髄移植、又はそのような抗原提示細胞を刺激するために使用される toll-like receptor、TLR）アゴニストを含む抗原提示細胞（例えば、樹状細胞療法）が挙げられる。

【0211】

免疫チェックポイント阻害剤。本開示は、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせた式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）の使用を企図する。

【0212】

全てのがんの特徴である多数の遺伝的及びエピジェネティックな変化は、免疫系が腫瘍細胞をそれらの正常な対応物と区別するために使用することができる多様な抗原セットを提供する。T細胞の場合、T細胞受容体（T-cell receptor、TCR）による抗原認識を通じて開始される応答の最終的な振幅（例えば、サイトカイン産生又は増殖のレベル）及び品質（例えば、生成される免疫応答の種類、例えば、サイトカイン産生のパターン）は、共刺激性シグナルと阻害性シグナル（免疫チェックポイント）とのバランスによって調節される。通常の生理学的条件下では、免疫チェックポイントは、自己免疫の予防（すなわち、自己寛容の維持）、及び免疫系が病原性感染に応答しているときに損傷から組織を保護するためにも重要である。免疫チェックポイントタンパク質の発現は、重要な免疫耐性機序として腫瘍によって調節不全となり得る。

【0213】

一部のものは様々な種類の腫瘍細胞において選択的に上方調節され、遮断の候補となる、免疫チェックポイント（リガンド及び受容体）の例としては、PD-1（プログラム細胞死タンパク質1）；PD-L1（PD-1リガンド）；BTLA（B及びTリンパ球減弱因子）；CTLA-4（細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4）；TIGIT（Ig及びITIMドメインを有するT細胞免疫受容体）；TIM-3（T細胞膜タンパク質3）；LAG-3（リンパ球活性化遺伝子3）；A2aR（アデノシンA2a受容体A2aR）；並びに構造特徴に基づいてi）キラー細胞免疫グロブリン様受容体（killer cell immunoglobulin-like receptor、KIR）、及びii）C型レクチン受容体（II型膜貫通受容体ファミリーのメンバー）の2つのクラスに分類され得るキラー阻害性受容体が挙げられる。他のあまり十分に定義されていない免疫チェックポイントは、文献に記載されており、受容体（例えば、2B4（CD244としても知られている）受容体）並びにリガンド（例えば、ある特定のB7ファミリー阻害性リガンド、例えば、B7-H3（CD276としても知られている）及びB7-H4（B7-S1、B7x、及びVCTN1としても知られている））の両方が挙げられる。Pardoll, (April 2012) Nature Rev. Cancer 12: 252-64を参照されたい。

【0214】

本開示は、前述の免疫チェックポイント受容体及びリガンドの阻害剤、並びにまだ記載されていない免疫チェックポイント受容体及びリガンドと組み合わせた式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）の使用を企図する。免疫チェックポイントのある特定の調節因子は、現在利用可能であるが、他の調節因子が、後期開発中である。例示すると、2011年に黒色腫の治療について承認されたときに、完全ヒト化CTLA-4モノクローナル抗体イピリムマブ（YERVOY（登録商標）、Bristol-Myers Squibb）は、米国で初の当局による承認を受ける免疫チェックポイント阻害剤となった。CTLA-4及び抗体（CTLA4-Ig、アバトセプト（ORENCIA（登録商標）、Bristol-Myers Squibb）を含む融合タンパク質は、リウマチ性関節炎の治療に使用されており、他の融合タンパク質は、エプスタインバーウイルスに感受性である腎臓移植患者において有効であることが示されている。当局による承認を受けた次のクラスの免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1並びにそのリガンドPD-L1及びPD-L2に対するものであった。承認を受けた抗PD1抗体としては、ニ

ボルマブ (OPDIVO、Bristol-Myers Squibb) 及びペンブロリズマブ (KEYTRUDA (登録商標)、Merck) が挙げられ、扁平上皮細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、及び尿路上皮癌を含む様々ながんについてのものである。承認を受けた抗PDL1抗体としては、アベルマブ (BAVENCIO (登録商標)、EMD Serono & Pfizer)、アテゾリズマブ (TECENTRIQ (登録商標)、Roche/Genentech)、及びデュルバルマブ (IMFINZI (登録商標)、AstraZeneca) が挙げられ、尿路上皮癌を含むある特定のがんについてのものである。TIGIT又はそのリガンドCD155及びCD112を標的とする治療薬で承認を受けたものはないが、開発中のものとしては、BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb)、MTIG7192A/RG6058 (Roche/Genentech)、OMP-31M32 (OncoMed)、及びドムバナリマブ (AB154) が挙げられる。本明細書に提供されるいくつかの組み合わせでは、免疫チェックポイント阻害剤は、イピリムマブ、トレメリムマブ、BMS-986016、IMP-731、IMP-321、コポリマブ、MBG453、Sym023、INCAGN2390、LY3321367、BMS-986258、SHR1702、MED1-0680、ピジリズマブ (CT-011)、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ、ブジガリマブ、BI-75091、カメレリズマブ、コシベリマブ、デュルバルマブ、ドスタリマブ、センプリマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、レチファンリマブ、ササンリマブ、ドムバナリマブ (AB154)、及びジムベレリマブ (AB122) から選択される。

10

20

【0215】

本開示の一態様では、式 (I) の化合物 (例えば、本明細書に記載の結晶形態) は、いずれも抗原特異的T細胞応答の増幅をもたらす (i) 刺激性 (共刺激性を含む) 受容体のアゴニスト又は (ii) T細胞に対する阻害性 (共阻害性を含む) シグナルのアンタゴニストである免疫-腫瘍学薬剤と組み合わせられる。刺激性分子及び阻害性分子のある特定のものは、免疫グロブリンスーパーファミリー (immunoglobulin super family、IgSF) のメンバーである。共刺激性又は共阻害性受容体に結合する膜結合型リガンドの1つの重要なファミリーは、B7ファミリーであり、これには、B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA)、B7-H6、及びB7-H7 (HHLA2) が含まれる。共刺激性又は共阻害性受容体に結合する膜結合型リガンドの別のファミリーは、同種TNF受容体ファミリーメンバーに結合するTNFファミリーの分子であり、これには、CD40及びCD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BB、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT13R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、リンホトキシンa/TNF13、TNFR2、TNFa、LT13R、リンホトキシンa 1132、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFRが含まれる。

30

40

【0216】

別の態様では、免疫-腫瘍学薬剤は、免疫応答を刺激するために、T細胞活性化を阻害するサイトカイン (例えば、IL-6、IL-10、TGF-β、VEGF、及び他の免疫抑制サイトカイン)、又はT細胞活性化を刺激するサイトカインである。

【0217】

一態様では、T細胞応答は、式 (I) の化合物及びキレート剤を含む経口製剤と、(i) T細胞活性化を阻害するタンパク質、例えば、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、ガレクチン9、CEACAM-1、BTLA、CD69、ガレクチン-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、

50

CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、及びTIM-4のアンタゴニスト（例えば、免疫チェックポイント阻害剤）、並びに／又は（ii）T細胞活性化を刺激するタンパク質、例えば、B7-1、B7-2、CD28、4-1BB（CD137）、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3、及びCD2のアゴニストのうちの1つ以上との組み合わせによって、刺激され得る。がんの治療のために式（I）の化合物及びキレート剤を含む経口製剤と組み合わせることができる他の薬剤としては、NK細胞上の阻害性受容体のアンタゴニスト、又はNK細胞上の活性化受容体のアゴニストが挙げられる。例えば、本明細書の化合物は、KIRのアンタゴニスト、例えば、リリルマブと組み合わせることができる。

10

【0218】

併用療法のための更なる他の薬剤としては、マクロファージ又は単球を阻害又は枯渇させる薬剤が挙げられ、これには、CSF-1Rアンタゴニスト、例えば、RG7155（国際公開第11/70024号、同第11/107553号、同第11/131407号、同第13/87699号、同第13/119716号、同第13/132044号）又はFPA-008（国際公開第11/140249号、同第13169264号、同第14/036357号）を含む、CSF-1Rアンタゴニスト抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0219】

別の態様では、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）は、正の共刺激受容体にライゲーションするアゴニスト剤、阻害性受容体を通じたシグナル伝達を減弱化させる遮断剤、アンタゴニスト、及び抗腫瘍T細胞の頻度を全身的に増加させる1つ以上の薬剤、腫瘍微小環境内の別個の免疫抑制経路を克服する（例えば、阻害性受容体結合（例えば、PD-L1/PD-1相互作用）を遮断する、Tregを（例えば、抗CD25モノクローナル抗体（例えば、ダクリズマブ）を使用して、若しくはエクスピボ抗CD25ビーズ枯渇によって）枯渇若しくは阻害する、又はT細胞アネルギー若しくは疲弊を逆転／予防する）薬剤、並びに腫瘍部位において先天免疫活性化及び／又は炎症をトリガーする薬剤のうちの1つ以上と共に使用することができる。

20

【0220】

免疫調節剤。本開示は、腫瘍微小環境を調節するか又は免疫応答を増大させるか若しくは媒介する治療剤と組み合わせた式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）の使用を企図する。これらの薬剤の例としては、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ1（IDO-1）阻害剤、アデノシン受容体アンタゴニスト、及びアルギナーゼ阻害剤が挙げられる。IDO-1は、抗腫瘍T細胞の活性化を損なうトリプトファンを分解する。同様に、アルギナーゼは、腫瘍微小環境からアルギニンを枯渇させて、T細胞機能障害、例えば、サイトカインの増殖及び分泌の停止をもたらす、ARG-1を通じた腫瘍免疫回避に関与することが示されている。例示的なアルギナーゼ化合物は、例えば、国際公開第2019/173188号及び同第2020/102646号に見出すことができる。A_{2A}R及びA_{2B}Rを通じたアデノシンシグナル伝達は、T細胞、NK細胞、及び樹状細胞の成熟及び／又は活性化の障害をもたらす、これが、次いで、がん細胞に対する免疫系の活性化を損なう。いくつかの実施形態では、本開示は、国際公開第2018/136700号、同第2018/204661号、同第2018/213377号、又は同第2020/023846号に記載されているアデノシン受容体アンタゴニストとの組み合わせを企図する。

30

40

【0221】

ある特定の実施形態では、本開示は、アデノシンのレベルを調節する他の薬剤と組み合わせた式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）の使用を企図する。そのような治療剤は、ATPをADPに、及びADPをAMPに加水分解する、エクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドrolラーゼ1（ENTPD1、CD39又は分化クラスター39としても知られる）を含む、ATPのアデノシンへの変換を触媒する他のエクトヌクレ

50

オチドに作用し得る。

【0222】

ある特定の実施形態では、本発明は、低い酸素利用性に対する細胞応答において肝要な役割を果たすHIF-2 α の阻害剤と共に式(I)の化合物(例えば、本明細書に記載の結晶形態)を使用することを企図する。低酸素状態下において、低酸素誘導因子(hypoxia-inducible factor、HIF)転写因子は、代謝、血管新生、細胞増殖及び生存、免疫回避、並びに炎症応答を調節する遺伝子の発現を活性化することができる。HIF-2 α 過剰発現は、様々ながんを有する患者における不十分な臨床転帰と関連しており、低酸素症はまた、多くの急性及び慢性炎症性障害、例えば、炎症性腸疾患及びリウマチ性関節炎においても一般的である。例示的なHIF-2 α 阻害剤としては、ベルズチファン、ARC-HIF2、PT-2385、並びに国際出願PCT/US2020/063000号及び同PCT/US2021/022912号に記載されているものが挙げられる。

10

【0223】

ある特定の実施形態では、本開示は、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)、特に、PI3K γ アイソフォームの阻害剤と組み合わせた式(I)の化合物(例えば、本明細書に記載の結晶形態)の使用を企図する。PI3K γ 阻害剤は、骨髄細胞の調節を通じて、例えば、抑制性骨髄細胞を阻害し、免疫抑制性腫瘍浸潤マクロファージを弱めることによって、又はマクロファージ及び樹状細胞を刺激して、有効なT細胞応答に寄与するサイトカインを作製し、がんの発達及び拡大の減少をもたらすことによって、抗がん免疫応答を刺激することができる。一実施形態では、PI3K γ 阻害剤は、IPI-549である。別の実施形態では、PI3K阻害剤は、国際出願PCT/US2020/035920号に記載されているものから選択される。

20

【0224】

本開示はまた、式(I)の化合物(例えば、本明細書に記載の結晶形態)と1つ以上のRASシグナル伝達阻害剤との組み合わせを企図する。RASファミリーの遺伝子、例えば、HRAS、KRAS、及びNRASの腫瘍原性変異は、様々ながんに関連している。例えば、KRASファミリーの遺伝子において、とりわけ、G12C、G12D、G12V、G12A、G13D、Q61H、G13C、及びG12Sの変異は、複数の腫瘍タイプで観察されている。変異体RASシグナル伝達の阻害について、直接的及び間接的な阻害戦略が調査されてきた。間接的な阻害剤は、RASシグナル伝達経路におけるRAS以外のエフェクターを標的とし、これには、RAF、MEK、ERK、PI3K、PTEN、SOS(例えば、SOS1)、mTORC1、SHP2(PTPN11)、及びAKTの阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。開発中の間接的な阻害剤の非限定的な例としては、RMC-4630、RMC-5845、RMC-6291、RMC-6236、JAB-3068、JAB-3312、TNO155、RLY-1971、BI1701963が挙げられる。RAS変異体の直接的な阻害剤もまた、探求されており、一般に、KRAS-GTP複合体又はKRAS-GDP複合体を標的とする。開発中の例示的な直接的なRAS阻害剤としては、ソトラシブ(AMG510)、MRTX849、mRNA-5671、及びARS1620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、1つ以上のRASシグナル伝達阻害剤は、RAF阻害剤、MEK阻害剤、ERK阻害剤、PI3K阻害剤、PTEN阻害剤、SOS1阻害剤、mTORC1阻害剤、SHP2阻害剤、及びAKT阻害剤からなる群から選択される。他の実施形態では、1つ以上のRASシグナル伝達阻害剤は、RAS変異体を直接的に阻害する。

30

40

【0225】

いくつかの実施形態では、本開示は、式(I)の化合物(例えば、本明細書に記載の結晶形態)とアネキシレクト(anexelektol)(すなわち、AXL)の1つ以上の阻害剤との組み合わせを対象とする。AXLシグナル伝達経路は、腫瘍成長及び転移に関連しており、様々ながん療法に対する耐性を媒介すると考えられている。TAMファミリー内の他のキナーゼ(すなわち、TYRO3、MERTK)、並びにとりわけ、MET、FLT3、RON、及びAURORAを含む他の受容体チロシンキナーゼも阻害する、開発中の

50

様々な A X L 阻害剤が存在する。例示的なマルチキナーゼ阻害剤としては、ギルテリチニブ、メレスチニブ、カボザンチニブ、BMS 777607、及びフォレチニブが挙げられる。A X L 特異的阻害剤、例えば、SGI-7079、TP-0903（すなわち、ダブルマチニブ）、BGB 324（すなわち、ベムセンチニブ）、及び DP 3975 もまた、開発されている。

【0226】

本開示はまた、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）と1つ以上の p 2 1 活性化キナーゼ 4（PAK 4）阻害剤との組み合わせを企図する。PAK 4 過剰発現は、特に PD-1 療法に耐性であるものを含む、様々ながんタイプにわたって示されている。承認されている PAK 4 阻害剤はないが、いくつかが開発中であり、二重 PAK 4 / NAMPT 阻害剤活性、例えば、ATG-019 及び KPT-9274 を示す。いくつかの実施形態では、本開示による化合物は、PAK 4 選択的阻害剤と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、本開示による化合物は、PAK 4 / NAMPT 二重阻害剤、例えば、ATG-019 又は KPT-9274 と組み合わせられる。

10

【0227】

代謝及び心血管疾患。本開示は、ある特定の心臓血管及び／又は代謝関連疾患、障害、及び状態、並びにそれに関連する障害を、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）及び少なくとも1つの追加の治療剤又は診断剤で治療及び／又は予防するための方法を提供する。

【0228】

高コレステロール血症（及びアテローム性動脈硬化症も同様）の治療のための併用療法において有用な治療剤の例としては、コレステロールの酵素合成を阻害するスタチン（例えば、CRESTOR（登録商標）、LESCOL（登録商標）、LIPITOR（登録商標）、MEVACOR（登録商標）、PRAVACOL（登録商標）、及びZOCOR（登録商標））；コレステロールを封鎖し、その吸収を防止する胆汁酸樹脂（例えば、COLESTID、LO-CHOLEST、PREVALITE（登録商標）、QUESTRAN（登録商標）、及びWELCHOL（登録商標））；コレステロール吸収を遮断するエゼチミブ（ZETIA（登録商標））；トリグリセリドを低減し、HDL を中等度に増加させ得るフィブリン酸（例えば、TRICOR（登録商標））；LDL コレステロール及びトリグリセリドを中等度に低下させるナイアシン（例えば、NIACOR（登録商標））；並びに／又は前述のものの組み合わせ（例えば、VYTORIN（登録商標）（エゼチミブとシンバスタチン））が挙げられる。本明細書に記載の CD 73 阻害剤と組み合わせるための候補であり得る代替的なコレステロール治療としては、様々なサプリメント及びハーブ（例えば、ニンニク、ポリコサノール、及びグッグル）が挙げられる。

20

30

【0229】

本開示は、上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体を包含する。

【0230】

免疫関連障害及び炎症性成分を有する障害。本開示は、免疫関連疾患、障害、及び状態、並びに炎症性成分を有する疾患、障害、及び状態を、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）及び少なくとも1つの追加の治療剤又は診断剤で治療及び／又は予防するための方法を提供する。

40

【0231】

免疫及び炎症関連疾患、障害、又は状態の併用療法において有用な治療剤の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug、NSAID）、例えば、アスピリン、イブプロフェン、及び他のプロピオン酸誘導体（アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキ

50

サプロジン、ビルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、及びチオキサプロフェン)、酢酸誘導体(インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、フィロフェナク、イブフェナク、イソキセパク、オキシピナク、スリンダク、チオピナク、トルメチン、ジドメタシン、及びゾメピラク)、フェナム酸誘導体(フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸、及びトルフェナム酸)、ビフェニルカルボン酸誘導体(ジフルニサル及びフルフェニサル)、オキシカム(イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム、及びテノキシカム)、サリチレート(アセチルサリチル酸、スルファサラジン)、並びにピラゾール(アパゾン、ベズピペリロン、フェプラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン)。他の組み合わせには、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤が含まれる。

10

【0232】

組み合わせのための他の活性剤としては、ステロイド、例えば、プレドニゾロン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、又はヒドロコルチゾンが挙げられる。そのような組み合わせは、ステロイドの1つ以上の有害作用が、必要とされるステロイド用量を漸減することによって低減又は更には排除され得るため、特に有利であり得る。

【0233】

例えば、リウマチ性関節炎を治療するために組み合わせて使用され得る活性剤の追加の例としては、サイトカイン抑制性抗炎症薬(cytokine suppressive anti-inflammatory drug、CSAID)；他のヒトサイトカイン又は成長因子、例えば、TNF、LT、IL-10、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF、又はPDGFに対する抗体又はそのアンタゴニストが挙げられる。

20

【0234】

活性剤の特定の組み合わせは、自己免疫及びその後の炎症カスケードの異なる点を妨害し得、これには、TNFアンタゴニスト、例えば、キメラ、ヒト化、又はヒトTNF抗体、REMICADE(登録商標)、HUMIRA(登録商標)、抗TNF抗体断片(例えば、CDP870)、及び可溶性p55若しくはp75 TNF受容体、それらの誘導体、p75 TNFR1gG(ENBREL(登録商標)若しくはp55 TNFR1gG(LENERCEPT)、可溶性IL-13受容体(sIL-13)、並びにTNF α 変換酵素(TACE)阻害剤)が挙げられ、同様に、IL-1阻害剤(例えば、インターロイキン-1変換酵素阻害剤)が、有効であり得る。他の組み合わせとしては、インターロイキン11、抗P7s、及びp-セレクチン糖タンパク質リガンド(PSGL)が挙げられる。本明細書に記載の結晶形態と組み合わせて有用な薬剤の他の例としては、インターフェロン-131a(AVONEX(登録商標))；インターフェロン-131b(BETASERON(登録商標))；コパキソン；高比重酸素；静脈内免疫グロブリン；クラブリビン(clabribine)、及び他のヒトサイトカイン又は成長因子に対する抗体又はそのアンタゴニスト(例えば、CD40リガンド及びCD80に対する抗体)が挙げられる。

30

【0235】

微生物疾患。本開示は、ウイルス、細菌、真菌、並びに寄生虫疾患、障害、及び状態、並びにそれに関連する障害を、式(I)の化合物(例えば、本明細書に記載の結晶形態)及び少なくとも1つの追加の治療剤又は診断剤(例えば、1つ以上の他の抗ウイルス剤及び／又はウイルス療法に関連していない1つ以上の薬剤)で治療及び／又は予防するための方法を提供する。

40

【0236】

そのような併用療法には、様々なウイルスの生存サイクルステージを標的とし、異なる作用機序を有する、抗ウイルス剤が含まれ、これには、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：ウイルス脱殻の阻害剤(例えば、アマンタジン及びリマンチジン)；逆転写酵素阻害剤(例えば、アシクロビル、ジドブジン、及びラミブジン)；インテグラ

50

ーゼを標的とする薬剤；転写因子のウイルスDNAへの結合を遮断する薬剤；翻訳に影響を与える薬剤（例えば、アンチセンス分子）（例えば、ホミビルセン）；翻訳／リボザイム機能を調節する薬剤；プロテアーゼ阻害剤；ウイルスアセンブリ調節剤（例えば、リファンピシン）；抗レトロウイルス薬、例えば、ヌクレオシド類似体逆転写酵素阻害剤（例えば、アジドチミジン（AZT）、ddI、ddC、3TC、d4T）など；非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（例えば、エファヴィレンツ、ネビラピン）；ヌクレオチド類似体逆転写酵素阻害剤；並びにウイルス粒子の放出を予防する薬剤（例えば、ザナミビル及びオセルタミビル）。ある特定のウイルス感染症（例えば、HIV）の治療及び／又は予防は、抗ウイルス剤の群（「カクテル」）を利用することが多い。

【0237】

式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）と組み合わせた使用が企図される他の抗ウイルス剤としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：アバカビル、アデホビル、アマンタジン、アンブレナビル、アンプリゲン、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、ボセプレビルレテット（boceprevirertet）、シドフォビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、ファムシクロビル、ホスアンブレナビル、ホスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、様々なインターフェロン（例えば、ペグインターフェロンアルファ-2a）、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、モロキシジン、メチサゾン、ネルフィナビル、ネキサビル、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバビリン、リトナビル、ピラミジン、サキナビル、スタブジン、テラプレビル、テノホビル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、トルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビン、ピラミジン、及びザルシタビン。

【0238】

本開示は、抗寄生虫剤と組み合わせた式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）の使用を企図する。そのような薬剤としては、チアベンダゾール、パモ酸ピランテル、メベンダゾール、プラジカンテル、ニクロサミド、ビチオノール、オキサニキン、メトリフォナート、イベルメクチン、アルベンダゾール、エフロルニチン、メラルソプロール、ペンタミジン、ベンズニダゾール、ニフルチモックス、及びニトロイミダゾールが挙げられるが、これらに限定されない。当業者であれば、寄生虫障害の治療に有用性を見出すことができる他の薬剤を認識している。

【0239】

本開示の実施形態は、細菌障害の治療又は予防において有用な薬剤と組み合わせた式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）の使用を企図する。抗細菌剤は、作用機序に基づいて、化学構造に基づいて、及び活性域に基づいてを含む、様々な様式で分類することができる。抗細菌剤の例としては、細菌の細胞壁を標的とするもの（例えば、セファロスポリン及びペニシリン）若しくは細胞膜を標的とするもの（例えば、ポリミキシン）、又は必須細菌酵素を遮断するもの（例えば、スルホンアミド、リファマイシン、及びキノリン）が挙げられる。タンパク質合成を標的とするほとんどの抗細菌剤（例えば、テトラサイクリン及びマクロライド）は、静菌性であるが、アミノグリコシドなどの薬剤は、殺菌性である。抗細菌剤を分類する別の手段は、それらの標的特異性に基づき、「狭域」剤は、特定のタイプの細菌（例えば、グラム陽性菌、例えば、ストレプトコッカス）を標的とし、一方で「広域」剤は、より広範囲の細菌に対する活性を有する。当業者であれば、特定の細菌感染症における使用に適した抗細菌剤の種類を認識している。

【0240】

本開示の実施形態は、真菌障害の治療又は予防において有用な薬剤と組み合わせた式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）の使用を企図する。抗真菌剤としては、ポリエン（例えば、アンホテリシン、ナイスタチン、及びピマリシン）；アゾール（例えば、フルコナゾール、イトラコナゾール、及びケトコナゾール）；アリルアミン（例

10

20

30

40

50

例えば、ナフチフィン及びテルビナフィン）及びモルホリン（例えば、アモロルフィン）；並びに抗代謝剤（例えば、５－フルオロシトシン）が挙げられる。

【０２４１】

他の治療的モダリティ。別の実施形態では、本開示は、抗腫瘍活性を有する免疫細胞ががん患者に投与される新規かつ有望な形態の個別化免疫療法である養子細胞療法と組み合わせた式（Ⅰ）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）の使用を企図する。養子細胞療法は、例えば、キメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor、CAR）又はＴ細胞受容体（TCR）を発現するように操作された腫瘍浸潤リンパ球（tumor-infiltrating lymphocyte、TIL）及びＴ細胞を使用して探究されている。養子細胞療法は、一般に、個体からＴ細胞を収集すること、それらを、特定の抗原を標的とするか又はそれらの抗腫瘍作用を増強するように遺伝子改変すること、それらを十分な数に増幅させること、並びに遺伝子改変したＴ細胞をがん患者に注入することを含む。Ｔ細胞は、増殖させた細胞を後で再注入する患者から収集することができるか（例えば、自家）、又はドナー患者から収集することができる（例えば、同種）。

10

【０２４２】

ある特定の実施形態では、本開示は、遺伝子発現をサイレンシングするためのRNA干渉に基づく治療法と組み合わせた式（Ⅰ）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）の使用を企図する。RNAiは、長い二本鎖RNAを低分子干渉RNA（siRNA）に切断することで開始される。siRNAの一方の鎖は、RNA誘導サイレンシング複合体（RNA-induced silencing complex、RISC）として知られるリボ核タンパク質複合体に組み込まれ、次いで、これを使用して、組み込まれたsiRNA鎖に少なくとも部分的に相補的なmRNA分子を特定する。RISCは、mRNAに結合するか又はそれを切断することができ、これらのいずれも、翻訳を阻害する。

20

【０２４３】

本開示は、上記の薬剤（及び薬剤のクラスのメンバー）の薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体を包含する。

【０２４４】

投薬

式（Ⅰ）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）は、例えば、投与の目標（例えば、所望される分解の程度）；製剤が投与される対象の年齢、体重、性別、並びに健康状態及び身体的状態；投与経路；並びに疾患、障害、状態、又はそれらの症状の性質に応じた量で、対象に投与され得る。投薬レジメンはまた、投与されている薬剤と関連する任意の有害作用の存在、性質、及び程度を考慮に入れることができる。有効投薬量及び投薬レジメンは、例えば、安全性及び用量漸増試験、インビボ研究（例えば、動物モデル）、並びに当業者に公知の他の方法から、容易に決定することができる。

30

【０２４５】

一般に、投薬パラメータは、投薬量が、対象に対して不可逆的に毒性となり得る量（最大耐容用量（maximum tolerated dose、MTD））よりも低く、かつ対象に測定可能な作用をもたらすために必要とされる量を下回らないことを示す。そのような量は、例えば、投与経路及び他の因子を考慮して、ADMEに関連する薬物動態及び薬力学的パラメータによって決定される。

40

【０２４６】

有効用量（effective dose、ED）は、それを服用する対象のいくらかの割合において治療応答又は所望される作用をもたらす、薬剤の用量又は量である。薬剤の「中央値有効用量」又はED50は、それが投与される集団の50%において治療応答又は所望される作用をもたらす、薬剤の用量又は量である。ED50は、薬剤の作用の妥当な期待値の尺度として一般的に使用されているが、必ずしも、臨床医が全ての関連する因子を考慮に入れて適切にとみなし得る用量ではない。したがって、状況によっては、有効量は、計算されたED50を上回り、他の状況では、有効量は計算されたED50を下回り、更に他の状況では、有効量は計算されたED50と同じである。

50

【0247】

更に、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）の有効用量は、1回以上の用量で対象に投与された場合に、健康な対象に対して所望される結果をもたらす量であり得る。例えば、特定の障害を経験する対象について、有効用量は、その障害の診断パラメータ、尺度、マーカーなどを、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、又は90%を上回って改善するものであり得、ここで、100%は、正常な対象が示す診断パラメータ、尺度、マーカーなどとして定義される。

【0248】

ある特定の実施形態では、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）は、所望される治療作用を得るために、1日当たり対象の体重を基準として、約0.01 mg/kg～約50 mg/kg、又は約1 mg/kg～約25 mg/kgの投薬量レベルで、1日に1回以上、投与され得る（例えば、経口又は非経口で）。

【0249】

経口剤の投与については、組成物は、1～1000ミリグラムの活性成分、特に、1、3、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900、及び1000ミリグラムの活性成分を含有する錠剤、カプセルなどの形態で提供され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、25ミリグラム～350ミリグラムの活性剤を含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、50ミリグラムを含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、100ミリグラムの活性剤を含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、300ミリグラムの活性剤を含有する。

【0250】

式（I）の化合物の非経口投与については、化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態又はその凍結乾燥形態）は、好適なビヒクルにおけるその再構成の前に、提供され得る。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、1～1000ミリグラム、特に、1、3、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900、及び1000ミリグラムの活性成分の量で提供される。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、約25ミリグラム～350ミリグラムの量で提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、25ミリグラム～120ミリグラムの量で提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、25ミリグラム～110ミリグラムの量で提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、25ミリグラム～100ミリグラムの量で提供される。

【0251】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）は、1ヶ月ごと、1週間ごと、又は1日ごとの基準で投与され得る（例えば、経口又は非経口で）。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、少なくとも1ヶ月に1回、例えば、1ヶ月に2回、1ヶ月に3回、1ヶ月に4回、1週間に1回、又は毎日投与され得る。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、又は6週間に1回投与され得る。ある特定の実施形態では、式（I）の化合物は、1日1回以上、投与され得る（例えば、経口で）。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、1日1回、2回、又は3回投与され得る（例えば、経口で）。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、1日1回投与され得る（例えば、経口で）。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、1ヶ月に1回、2回、3回、又は4回投与され得る（例えば、非経口で）。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、1週間に1回投与され得る（例えば、非経口で）。

【0252】

ある特定の実施形態では、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）を含む経口製剤は、50 mg～350 mg、例えば、50 mg、75 mg、100 mg、1

10

20

30

40

50

25 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、又は350 mgの用量の式（I）の化合物の結晶形態が毎日投与されるように、投与される。一実施形態では、経口製剤は、100 mgの用量の式（I）の化合物が毎日投与されるように、投与される。別の実施形態では、経口製剤は、300 mgの用量の式（I）の化合物が毎日投与されるように、投与される。

【0253】

ある特定の実施形態では、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）の投薬量は、「単位剤形」に含まれる。「単位剤形」という語句は、物理的に別個の単位を指し、それぞれの単位は、所望される作用をもたらすのに十分な所定量の式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）を、単独又は1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて含む。単位剤形中の式（I）の化合物の所定量は、所望される投薬量又はその画分に等しくてもよい。例えば、単位剤形は、所望される用量、又は所望される用量の $1/2$ 、 $1/3$ 、 $1/4$ 、 $1/5$ 、 $1/6$ 、 $1/7$ 、又は $1/8$ を含み得る。ある特定のそのような実施形態では、単位剤形は、活性成分の所望される用量を達成するために、それぞれ、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、又は8回投与され得る。1つ以上の実施形態では、単位剤形中の式（I）の化合物の所定量は、所望される用量に等しいか、又はその $1/2$ である。ある特定のそのような実施形態では、単位剤形は、活性成分の所望される用量を達成するために、それぞれ、1又は2回投与され得る。単位剤形のパラメータは、特定の薬剤及び達成しようとする作用に依存することが理解されよう。

【0254】

VIII. キット

本開示はまた、式（I）の化合物（例えば、本明細書に記載の結晶形態）、及びその医薬組成物を含む、キットも企図する。キットは、一般に、以下に記載されるように、様々な構成要素を収容する物理的構造の形態であり、例えば、上述の方法を実施する際に利用され得る。

【0255】

キットは、本明細書に開示される式（I）の化合物（例えば、滅菌容器で提供される）を含むことができ、これは、対象への投与に好適な医薬組成物の形態であり得る。式（I）の化合物の結晶形態は、使用の準備ができている形態（例えば、錠剤若しくはカプセル）、又は例えば、投与前に再構成若しくは希釈を必要とする形態（例えば、粉末）で、提供され得る。式（I）の化合物の結晶形態が、使用者によって再構成又は希釈する必要がある形態である場合、キットはまた、式（I）の化合物の結晶形態と一緒に又は別々に包装された希釈剤（例えば、滅菌水）、緩衝剤、薬学的に許容される賦形剤なども含み得る。併用療法が企図される場合、キットは、いくつかの薬剤を別個に含んでもよく、又はキット内で既に組み合わせられていてもよい。キットのそれぞれの構成要素は、個々の容器内に封入され得、様々な容器の全てが、単一のパッケージ内にあってもよい。本開示のキットは、中に収容される構成要素を適切に維持するために必要な条件（例えば、冷蔵又は凍結）のために設計され得る。

【0256】

キットは、その中の構成要素を特定する情報及びそれらの使用のための説明書（例えば、投薬パラメータ、活性成分の臨床薬理学、これには作用機序、薬物動態及び薬力学、有害作用、禁忌などが含まれる）を含む、ラベル又は添付文書を含み得る。ラベル又は添付文書は、ロット番号及び使用期限などの製造業者情報を含み得る。ラベル又は添付文書は、例えば、構成要素を収容する物理的構造に組み込まれていてもよく、物理的構造内に別個に含まれてもよく、又はキットの構成要素（例えば、アンプル、チューブ、若しくはバイアル）に取り付けられていてもよい。

【0257】

ラベル又は添付文書は、更に、コンピュータ可読媒体を含んでもよく、又はそれに組み込まれてもよい。いくつかの実施形態では、実際の説明書は、キット内に存在しないが、例えば、インターネットを介して、リモートソースから説明書を取得するための手段が、

提供される。

【実施例】

【0258】

IX. 実施例

以下の実施例は、本開示の作製及び使用方法の完全な開示及び説明を当業者に提供するために記載されており、本発明者らが本開示とみなすものの範囲を限定する意図はなく、また以下の実験が実施されたことも、それらが実施され得る実験の全てであることも示す意図はない。本明細書に記載されている例示的な説明は、必ずしも実施されず、むしろ、説明を実施して、そこに記載される性質のデータなどを生成することができることを理解されたい。使用される数（例えば、量、温度など）に関する正確性を確保する努力が払われているが、いくつかの実験誤差及び偏差を考慮する必要がある。

10

【0259】

特に示されない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏度（℃）であり、圧力は大気圧又は大気圧近くである。以下を含む標準的な略語が使用される：min=分；h又はhr=時間；equiv=当量；mg=ミリグラム；g=グラム；mL又はmL=ミリリットル；l又はL=リットル；mM=ミリモル；M=モル；HPLC=高速液体クロマトグラフィー；NMR=核磁気共鳴；XRPD=x線粉末回折；DSC=示差走査熱量測定；DVS=動的蒸気吸着；RH=相対湿度；HPT=ヘプタン；EtOAc=酢酸エチル；EtOH=エタノール；DCM=ジクロロメタン；MTBE=メチル tert-ブチルエーテル；MEK=メチルエチルケトン。

20

【0260】

LC: Agilent 1100シリーズ；質量分析計：Agilent G6120 BA、シングルクワッド

LC-MS方法：Agilent Zorbax Eclipse Plus C18、4.6×100mm、3.5mM、35℃、1.5mL/分の流速、2.5分で0%~100% Bの勾配、100% Bで0.5分の洗浄；A=0.1%ギ酸/5%アセトニトリル/94.9%水；B=0.1%ギ酸/5%水/94.9%アセトニトリル

フラッシュカラム：ISCO Rf+

逆相HPLC：ISCO-EZ；カラム：Kinetex 5mm EVO C18 100 Å；250×21.2mm (Phenomenex)

30

【0261】

X線粉末回折（XRPD）

XRPD分析は、PANalytical X'pert proで実施し、3~35° 2θで試料をスキャンした。材料を穏やかに粉碎して、任意の弱凝集体を放出させ、Kapton又はMylarポリマーフィルムを有するマルチウェルプレートにロードして試料を支持した。次いで、マルチウェルプレートを回折計に入れ、Cu K照射（α1λ=1.54060 Å、α2/1.54443 Å、β=1.39225 Å、α1:α2比=0.5）を使用し、40kV/40mAのジェネレータ設定を使用して透過モード（ステップサイズ0.0130° 2θ）で実行して分析した。

【0262】

示差走査熱量測定（DSC）

約5mgの材料を、アルミニウムDSCパンに量り入れ、穿孔アルミニウム蓋で非気密的に封止した。次いで、試料パンを、Mettler Toledo DSC-3にロードし、安定した熱流応答が得られるまで30℃で加熱及び保持した。安定した熱流応答が得られると、試料及び参照物を、5℃/分のスキャン速度で450℃に加熱し、得られた熱流応答を監視した。窒素をパージガスとして、50cm³/分の流量で使用した。

40

【0263】

動的蒸気吸着（Dynamic Vapor Sorption、DVS）

約10mgの試料を、メッシュ蒸気吸着天秤皿に入れ、Surface Measurement SystemsによるDVS-1、DVS Intrinsic、又はDV

50

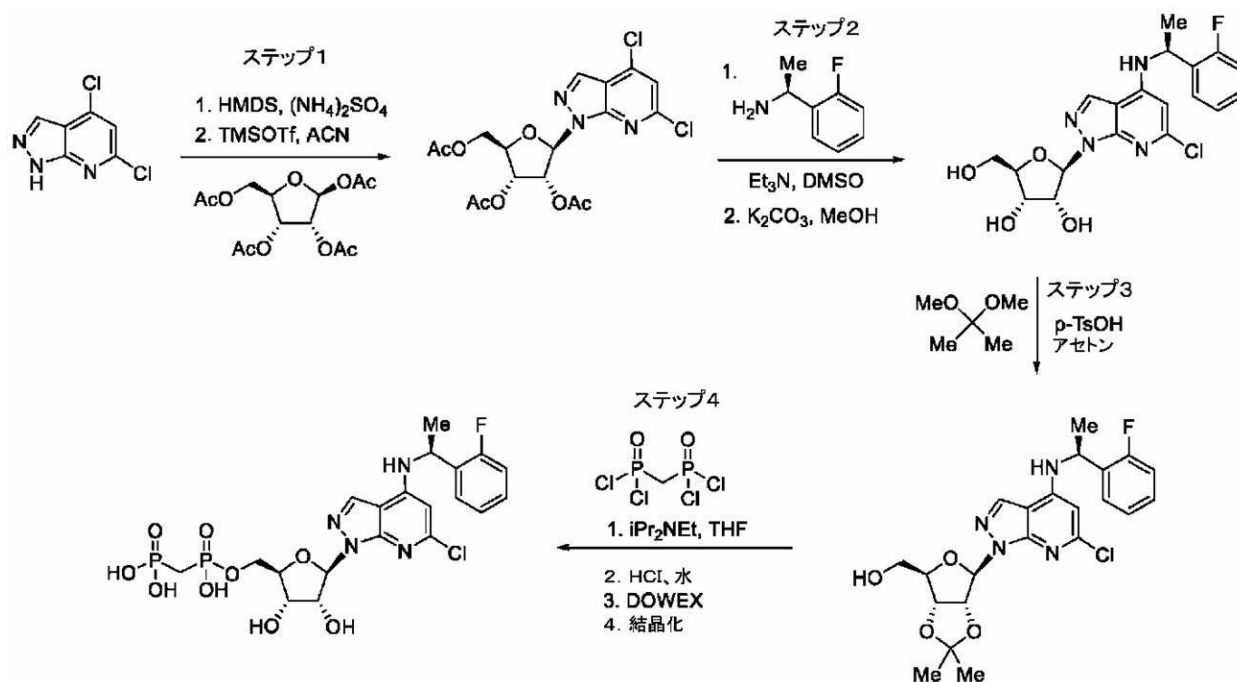
S Advantage 動的蒸気吸着天秤にロードした。試料を、10%の増分で40～90%の相対湿度(RH)傾斜プロファイルに供し、安定した重量が達成されるまで試料をそれぞれのステップにおいて25℃で維持する(dm/dt 0.004%、最小ステップ長30分、最大ステップ長500分)。吸着サイクルの完了後、試料を、同じ手順を使用して0%RHまで乾燥させ、次いで、第2の吸着サイクルで90%RHに戻した。2回のサイクルを行った。吸着／脱着サイクル中の重量変化をプロットし、試料の吸湿性を決定することを可能にした。次いで、XRPD分析を、保持された任意の固体に行った。

【0264】

実施例1：[({ [(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6-クロロ-4 - { [(1S) - 1 - (2-フルオロフェニル) エチル] アミノ} - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-イル) - 3, 4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル] メトキシ} (ヒドロキシ) ホスホリル) メチル] ホスホン酸の結晶形態A及びBの調製

【0265】

【化4】



【0266】

ステップ1：複素環(25g、133mmol)及び硫酸アンモニウム(175mg、1mol%)を、磁気攪拌棒を備える1Lの丸底フラスコに充填した。HMDS(133mL、1M)を添加し、混合物を、空気雰囲気下で4時間還流させた(加熱ブロック温度155℃)。過剰なHMDSを60℃で真空下において蒸発させ、次いで、フラスコを、45℃で30分間、高真空下に置いた。過剰なHMDSが全て除去されていることを確実にするために、この操作を繰り返した。

【0267】

淡橙色の油残渣を、無水MeCN(266mL)中に溶解し、糖(46.55g、146.3mmol)を添加した。全ての糖が溶解するまで、得られた混合物を攪拌した(典型的には、5分間、黄色の溶液)。次いで、TMSOTf(4.8mL、26.6mmol)を、20分間にわたって滴下添加した(わずかな発熱)。TMSOTf添加が完了した後、LCMS分析により、全ての出発複素環が消費されたことが示された。次いで、反応物を、17～20時間攪拌した(より濃色の混合物)。LCMSアリコートは、90%超のUV純度を示し、所望される生成物とそのグリコシドエピマーとの間の比は97:3であった。EtOAc(350mL)及び飽和NaHCO₃(300mL)を、連続的に

添加し、その時点で混合物が濃い青色に変化した。層を分離し、水層を EtOAc (150 mL) で1回抽出した。合わせた有機層を、Na₂S₂O₃で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。濃い青色の油を、DCM (300 mL) 中に溶解させた。シリカ (50 g) 及び活性炭 (15 g) を添加し、得られた懸濁液を、1.5時間、激しく攪拌した。次いで、それをセライトで濾過して、透明な淡黄色から無色の溶液を得た。濾液を蒸発乾固させて、粗材料を得た。透明な油を、EtOAc (1.33 mL/g) 中に溶解させた。溶液を激しく攪拌し、ヘキサン (4.5 mL/g) を添加し、その時点で、混濁混合物が得られた。混合物を、完全に溶解するまで加熱還流し、室温に冷却し、種結晶を播いた。室温で1時間後、混合物を、20時間、冷蔵庫 (0℃) に入れた。次いで、結晶を濾過し、低温 MTBE (2×80 mL + 1×50 mL) ですすいで、純粋な生成物 (46.85 g、79%) を得た。母液を蒸発乾固させ、結晶化手順を繰り返した。これにより、追加の材料 (4.45 g、7%) が得られた。全体的な収率は、51.3 g、86%である。

10

【0268】

ステップ2：装備した5 Lの3つ口丸底フラスコに、ジメチルスルホキシド (353 mL、1 M) 中のステップ1の生成物 (157 g、353 mmol) の溶液を、充填した。この溶液に、(1S)-1-(2-フルオロフェニル) エチルアミン・HCl (93 g、529 mmol、1.5当量)、続いてトリエチルアミン (170 mL、1.2 mol、3.5当量) を添加した。反応混合物を、80℃に加熱し、オーバーヘッド機械攪拌機で48時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、メタノール (700 mL、0.5 M) で希釈した。K₂CO₃ (233 g、1.2 mol、3.5当量) を添加し、反応物を室温で攪拌した。40時間後に、反応混合物をセライトを通して濾過し、濾過ケーキをメタノール (2×200 mL) で洗浄した。溶液を真空下で濃縮して、揮発性物質を除去した。残りの溶液に、3.5 Lの水を激しく攪拌しながら添加した。次いで、得られた沈殿物を回収し、水 (3×1 L) で洗浄して、所望される生成物を、黄褐色固体として得た (139 g、92%)。

20

【0269】

ステップ3：アセトン (270 mL) 中のステップ2から得られた生成物 (45.74 g、108 mmol) 及び2,2-ジメトキシプロパン (66.3 mL、541 mmol) の溶液に、室温で、p-TsOH (2.05 g、10.8 mmol) を添加した。反応物を2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。琥珀色の粗油を、EtOAc (1.0 L) 中で再構成し、飽和 NaHCO₃ (500 mL) で洗浄した。有機層を分離し、活性炭と共に攪拌し、次いで、濾過した。濾液を、Na₂SO₄で濾過し、真空下で濃縮して、オフホワイト色の固体を得た。固体を、1:1のEtOAc:ヘキサン (500 mL) で懸濁させ、真空濾過によって回収した。濾過ケーキをヘキサン (100 mL) で洗浄し、次いで、高真空下で乾燥させて、所望される生成物を白色固体として得た (39.2 g、78%)。

30

【0270】

ステップ4：THF (162 mL、2.0 M) 中のメチレンビス (ホスホン酸二塩化物) (81.0 g、324 mmol、3.0当量) の懸濁液に、0℃で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (20.7 mL、119 mmol、1.1当量) を添加した。得られた混合物に、THF (347 mL、0.31 M) 中のステップ3から得られた生成物 (50.0 g、108 mmol、1.0当量) の溶液を、1時間にわたって滴下添加した。添加した後、得られた混合物を、0℃で更に15分間攪拌し、次いで、溶液を、0.2 M HCl (1080 mL) を含む予冷した (0℃) フラスコに、カニューレを介して移した。反応混合物を、30℃まで加温し、30℃で16時間攪拌した [アセトニド脱保護]。完了後、反応混合物を、1.5:1のMTBE/THF (5×900 mL) で洗浄した。水相をブライン (960 mL) で希釈し、2:1の2-MeTHF/THF (1 L) で抽出した。有機相を回収し、水相を、次いで、ブライン (2×500 mL) で洗浄した。有機層に、DOWEX Marathon C H⁺形態 (20 g/L、20 g) を添加し、室温で2時間攪拌した。DOWEXビーズを濾過によって除去し、得られた溶液を、減

40

50

圧下で濃縮して、無色／オフホワイト色の泡沫体（粗式（I））を得た。

【0271】

再結晶化によって化合物を精製するために、固体を、攪拌しながらEtOH（313 mL）中に溶解させ、次いで、CH₃CN（1, 175 mL）を、5分間の過程にわたって添加した。得られた透明な溶液を、25℃で1時間攪拌し、その間に、結晶化が起こった。混合物を、25℃で12時間静置させ、次いで、白色の固体を真空濾過によって回収し、6：1のCH₃CN／EtOH（150 mL）ですすぎ、55℃で4日間、減圧下で乾燥させて、白色の固体（32.6 g、収率52%、UV純度98.5%、0.75重量%のCH₃CNを含有する）として生成物を得た。単離した固体は、XRPDによって結晶形態Bとして同定された（国際公開第2020／123772号を参照されたい）。

10

【0272】

続いて、結晶形態Bの試料を、60℃の真空炉で16時間乾燥させ、XRPDによって判定される場合、結晶形態Aの単離をもたらした（国際公開第2020／123772号を参照されたい）。

【0273】

実施例2：式（I）の結晶形態Iの調製

フラスコに、実施例1の形態A（1.00 g）及び変性EtOH（5 mL、5部）を充填した。得られた混合物を、約55～60℃に加熱して、第1の透明な溶液を形成した。トルエン（10.0 mL、10部）を、55～60℃の温度で添加して、第2の透明な溶液を形成した。第2の透明な溶液を、約1.5時間にわたって室温まで冷却し、室温で一晩（約18時間）攪拌して、白色懸濁液を形成した。白色固体を真空濾過により回収し、1：1のEtOH／トルエン（2部）ですすぎ、55～60℃で真空下において3日間乾燥させて、形態Iを白色固体として得た（0.82 g、収率82%、0.04重量%のエタノール及び約0重量%のトルエンを含有する）。

20

【0274】

結晶形態Iは、図1に示されるXRPDパターンによって特徴付けられ、図2に示される示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムによって更に特徴付けられた。

【0275】

出発材料として形態Bを使用して、同様の結果が観察される。

【0276】

30

実施例3：式（I）の結晶形態Iの代替的な調製

フラスコに、3.5 gの形態A又は形態Bを充填し、17.5 mLの無水EtOH中に懸濁させた。反応混合物を、35～40℃に加熱し、透明な溶液を得た。次に、35 mLのEtOAcを、35～40℃の温度を維持しながら、30分間にわたって少量ずつ溶液に添加した。続いて、混合物を20～25℃に冷却し、その時点で、溶液がスラリーとなった。スラリーを18時間攪拌させた。混合物を、0～5℃まで更に冷却し、その温度で6時間維持した。得られた固体を、ブフナー漏斗を通して濾過し、N₂下で18時間、吸引乾燥させた。固体を、XRPDによって形態Iとして同定した。

【0277】

出発材料として形態Bを使用して、同様の結果が観察される。

40

【0278】

実施例4：式（I）の結晶形態IIの調製

フラスコに、実施例1の形態A（1.00 g）及び変性EtOH（5 mL、5部）を充填した。得られた混合物を、約15分間、約55～60℃に加熱して、第1の透明な溶液を形成した。第1の透明な溶液を、約1.5～2時間にわたって室温まで冷却し、室温で約72時間攪拌して、白色の高粘度スラリー懸濁液を形成した。追加のエタノール（2部）を、白色の高粘度スラリー懸濁液に添加し、得られた懸濁液を、約55～60℃に再加熱して、第2の透明な溶液を形成した。第2の透明な溶液を、約1.5時間にわたって室温まで冷却し、室温で約2時間攪拌して、白色の濃スラリー懸濁液を形成した。白色固体を真空濾過により回収し、EtOH（2部）ですすぎ、55～60℃で真空下において1

50

8時間乾燥させて、形態ⅠⅠを白色固体として得た（0.37g、収率37%、0.68重量%のエタノールを含有する）。

【0279】

結晶形態ⅠⅠは、図3に示されるXRPDパターンによって特徴付けられ、図4に示される示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムによって更に特徴付けられた。

【0280】

出発材料として形態Bを使用して、同様の結果が観察される。

【0281】

実施例5：式（Ⅰ）の結晶形態ⅠⅠⅠの調製

フラスコに、実施例1の形態A（0.5g）及び変性EtOH（2.5mL、5部）を充填した。得られた混合物を、約55～60℃に加熱して、第1の透明な溶液を形成した。メチルtert-ブチルエーテル（5mL、10部）を、55～60℃の温度で添加して、第2の透明な溶液を形成した。第2の透明な溶液を、約1.5時間にわたって室温まで冷却し、室温で一晩（約18時間）攪拌して、白色懸濁液を形成した。白色固体を真空濾過により回収し、2：1のMTBE／EtOH（2部）ですすぎ、55～60℃で真空下において18時間乾燥させて、形態ⅠⅠⅠを白色固体として得た（0.34g、収率68%、約0重量%のEtOH及び0.04重量%のメチルtert-ブチルエーテルを含有する）。

10

【0282】

結晶形態ⅠⅠⅠは、図5に示されるXRPDパターンによって特徴付けられ、図6に示される示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムによって更に特徴付けられた。

20

【0283】

出発材料として形態Bを使用して、同様の結果が観察される。

【0284】

実施例6：式（Ⅰ）の結晶形態ⅠⅤの調製

フラスコに、実施例1の形態A（3.0g）及び無水THF（15mL、5部）を充填した。得られた混合物を、約55～60℃に加熱して、第1の濁った溶液を形成した。酢酸エチル（12mL、4部）を、55～60℃の温度で添加して、第2の濁った溶液を形成した。（国際公開第2020／123772号に開示されているように）第2の濁った溶液を、50～55℃に冷却させ、式（Ⅰ）の化合物の形態Aの結晶を、約20mg播いた。得られた混合物を、約1時間にわたって室温に冷却させ、再度、式（Ⅰ）の化合物の形態のA結晶を、約20mg播いた。得られた混合物を、室温で一晩（約18時間）攪拌して、オフホワイト色の懸濁液を形成した。固体を真空濾過によって回収し、2：1のTHF／EtOAc（6mL、2部）ですすぎ、55～60℃で真空下において18時間乾燥させて、形態ⅠⅤを白色固体として得た（2.8g、収率93%、0.05重量%のTHF及び0.38重量%のEtOAcを含有する）。

30

【0285】

結晶形態ⅠⅤは、図7に示されるXRPDパターンによって特徴付けられた。

【0286】

出発材料として形態Bを使用して、同様の結果が観察される。

40

【0287】

実施例7：式（Ⅰ）の結晶形態ⅠⅥの調製

フラスコに、実施例1の形態B（1.00g）及び無水EtOH（5mL、5部）を充填した。得られたスラリーを約35℃に加熱し、7時間攪拌して、透明な溶液を形成した。混合物を20～25℃に冷却し、更に18時間攪拌し、白色懸濁液を得た。白色固体を真空濾過によって回収した。

【0288】

結晶形態ⅠⅥは、図8に示されるXRPDによって特徴付けられ、図9に示される示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムによって更に特徴付けられた。固体の¹H NMRは、7.6重量／重量%のEtOHの存在を明らかにし、形態ⅠⅥがEtOH溶媒和物である

50

ことが示された。

【0289】

続いて、形態Ⅴが、N₂ブランケット下において周囲温度で保存された場合に、形態ⅠⅠへとゆっくりと変換されることが見出された（完全な変換には48時間超）。温度を40℃に上げ、形態Ⅴを真空下において乾燥させると、形態ⅠⅠへの変換速度が増加した（48時間後に完全な変換が観察された）。形態ⅠⅠを、1：1のEtOH：EtOAc混合物中に、攪拌しながら一晩再懸濁させると、形態Ⅴの回収が可能となり、形態ⅠⅠと形態Ⅴとの間の関係が可逆的であることが示された。

【0290】

実施例8：形態ⅤⅠの調製

20mLのバイアルに、0.5gの形態Ⅴ及び1.5～2.0mLのEtOHを充填した。この懸濁液を、20～25℃で3日間、激しく攪拌した。固体を、濾過により回収した。結晶形態ⅤⅠは、XRPD（図10）及びDSC（図11）によって特徴付けられた。

【0291】

実施例9：競合的スラリー実験

結晶形態Ⅰ及び形態Ⅰ

フラスコに、結晶形態Ⅰ（1.5g）及び結晶形態Ⅰ（1.5g）を、エタノール（無水）と酢酸エチルとの1：2混合物30mLと共に充填した。得られた混合物を、室温で5時間攪拌させ、白色高粘度スラリーを得た。更に6mLの1：2のEtOH（無水）：EtOAc混合物を添加した。懸濁液を5日間攪拌させた。少量の懸濁液試料を、22時間後、46時間後、及び118時間後に混合物から採取した。試料を濾過し、室温で2～3時間炉内で乾燥させ、XRPDによって特徴付けた。結果は、形態Ⅰが46時間の攪拌後の最終形態であることを示し、形態Ⅰがこれらの条件下で形態Ⅰよりも安定であることが示された。

【0292】

室温における結晶形態Ⅰ及び形態Ⅴ

20mLのバイアルに、0.2gの形態Ⅴ及び0.2gの形態Ⅰを、4mLの1：2 EtOH（無水）：EtOAc混合物と共に充填した。得られた懸濁液を、3日間激しく攪拌した。懸濁液を濾過し、固体を室温で減圧下において3時間乾燥させた。単離した固体は、XRPDによって形態Ⅰとして同定され、形態Ⅰが、これらの条件下において形態Ⅴよりも安定であることが示された。

【0293】

35℃における結晶形態Ⅰ及び形態Ⅴ

15mLの丸底フラスコに、攪拌棒、温度計、及びN₂注入口を設置し、0.25gの形態Ⅰ及び0.25gの形態Ⅴを充填した。フラスコに、6mLの1：2 EtOH（無水）：EtOAc混合物を添加し、フラスコに添加し、白色懸濁液を得た。懸濁液を、35℃まで加熱し、2日間、激しく攪拌した。懸濁液を濾過し、得られた固体を室温で減圧下において3時間乾燥させた。単離した固体は、XRPDによって形態Ⅰとして同定され、形態Ⅰが、これらの条件下において形態Ⅴよりも安定であることが示された。

【0294】

室温における結晶形態Ⅰ及びⅠⅠ

20mLのバイアルに、0.2gの形態Ⅰ及び0.2gの形態ⅠⅠを充填した。バイアルに、4mLの1：2 EtOH（無水）：EtOAc混合物を添加し、均一な懸濁液を得た。懸濁液を、室温で5日間、激しく攪拌した。懸濁液を濾過し、得られた固体を室温で減圧下において3時間乾燥させた。単離した固体は、XRPDによって形態Ⅰとして同定され、形態Ⅰが、これらの条件下において形態ⅠⅠよりも安定であることが示された。

【0295】

35℃における結晶形態Ⅰ及びⅠⅠ

15mLの丸底フラスコに、攪拌棒、温度計、及びN₂注入口を設置し、0.2gの形

10

20

30

40

50

態Ⅰ及びⅡの形態ⅠⅠを充填した。フラスコに、5 mLの1：2 EtOH（無水）：EtOAc混合物を添加し、フラスコに添加し、白色懸濁液を得た。懸濁液を、35℃まで加熱し、2日間、激しく攪拌した。懸濁液を濾過し、得られた固体を室温で減圧下において3時間乾燥させた。単離した固体は、XRPDによって形態Ⅰとして同定され、形態Ⅰが、これらの条件下において形態ⅠⅠよりも安定であることが示された。

【0296】

競合的スラリー実験の結果を、以下の表2に要約する。

【0297】

【表2】

表2. EtOH（無水）：EtOAcの1：2混合物中の結晶形態の競合的スラリーの結果

10

出発材料	温度	得られた形態
形態A対形態Ⅰ	室温	形態Ⅰ
形態Ⅰ対形態Ⅴ	室温	形態Ⅰ
形態Ⅰ対形態Ⅴ	35℃	形態Ⅰ
形態Ⅰ対形態Ⅱ	室温	形態Ⅰ
形態Ⅰ対形態Ⅱ	35℃	形態Ⅰ

【0298】

20

実施例10. 室温における結晶形態Ⅰ、Ⅱ、及びⅤの競合的スラリー

形態Ⅰ、Ⅱ、及びⅤの間の相対的な形態安定性を、混合形態の混合物をEtOH、EtOAc、及びそれらの混合物中で経時変化させることによって調査した。形態Ⅴ出発材料は、そのXRPDパターンによって決定すると、いくつかの形態ⅠⅠを含有していた。

【0299】

2つの4 mLバイアルにおいて、十分な形態Ⅰ及び形態Ⅴ（いくつかの形態ⅠⅠを含有する）を、1 mLの適切な溶媒と混合して、それぞれのバイアルにおいてスラリーを生成した。2つのスラリーを合わせ、20℃において600 rpmで振盪させた。スラリーから得られた固体を、0時間の時点、1日、及び2日で、XRPD特徴付けのために単離した（図12a～d）。結果を、以下の表3に要約する。

30

【0300】

【表3】

表3. 20℃における競合的スラリー変換試験から得られた観察

実験	EtOH/EtOAc中のEtOHの体積%	XRPDによる最終形態 形態Ⅰ+Ⅴ+Ⅱの混合物から開始
a	100	形態Ⅱ
b	80	形態Ⅱ
c	67	形態Ⅰ+形態Ⅱ(*)
d	50	形態Ⅰ
e	33	形態Ⅰ
f	20	形態Ⅰ+形態Ⅴ+形態Ⅱ(*)
g	0	形態Ⅰ+形態Ⅴ+形態Ⅱ(*)

40

*：2日後、遅い動態。

【0301】

一晚経時変化させた後に回収した最終固体のXRPDパターンを、図12a～dに示す。形態Ⅰ及びⅡの両方が、80体積%以上のEtOHを有する溶媒中で形態ⅠⅠに変換され、一方で、形態Ⅰ及びⅡの混合物は、67体積%のEtOH系において保持されたことを、確認することができる。50～33体積%のEtOH溶媒において、形態Ⅴは形態Ⅰに変換されるが、20体積%以下のEtOH系において、形態Ⅰ及びⅤは、2回の2

50

日間の経時変化後に維持された。20体積%以下のEtOH系における変換の欠如は、結晶形態の低溶解度に帰属していた。

【0302】

実施例11. EtOH/EtOAcにおける形態I、II、及びVの溶解度プロファイル

形態I及び形態Vの平衡溶解度を、20℃で異なる比率のEtOH/EtOAcにおいて測定した。形態V出発材料は、XRPDによって決定すると、いくらかの形態IIを含む。

【0303】

4mLのバイアルにおいて、50mgの適切な固体を1mLのそれぞれの溶媒と混合した。得られたスラリーを、20℃において一晚600rpmで振盪させた。それぞれのバイアルから得られた上清を、平衡溶解度に関するHPLCのためにサンプリングし、固体を単離し、XRPDによって特徴付けた。結果を、図13にプロットし、以下の表4に要約する。

【0304】

【表4】

表4. EtOH/EtOAcにおける形態I及び形態II+Vの溶解度評価

番号	EtOH/EtOAc中のEtOHの体積%	溶解度(mg/mL)	溶解度(重量%)	XRPDによる最終形態
形態I試験				
A1	100	46.54	6.4%	形態I
B1	80	32.75	4.2%	形態I
C1	67	23.65	3.0%	形態I
D1	50	13.71	1.7%	形態I
E1	33	8.93	1.0%	形態I
F1	20	1.01	0.1%	形態I
G1	0	0.00	0.0%	形態I
形態II+V試験				
A2	100	28.05	3.7%	形態II
B2	80	33.37	4.2%	形態II
C2	67	30.88	3.8%	形態II
D2	50	22.60	2.8%	形態II
E2	33	13.99	1.7%	形態II+V
F2	20	4.68	0.6%	形態II+V
G2	0	0.12	0.0%	形態II+V

【0305】

溶解度プロファイルは、エタノールが形態I及びVの溶解度を増加させ、EtOAcが貧溶媒であることを示す。約46mg/mLの最大溶解度が、純粋なEtOH中の形態Iについて観察された。形態Iのバイアルにおいて、結晶形態の変化は観察されなかった。形態II及びVの混合物を含むバイアルにおいて、形態IIは、高エタノール(50体積%以上)の系における最終形態であった。低エタノール含有量(50体積%未満)では、形態II及びVの混合物を含むバイアルにおいて、形態変化は観察されなかった。

【0306】

データは、a) 形態Iが、高すぎるEtOAc(溶解度が低すぎる)を除いて、EtOAcが豊富な溶媒系において形態II及びVよりも安定であること、並びにb) 形態IIが、EtOHが豊富又はEtOAcが希薄な溶媒系において、形態I及びVよりも安定であることを裏付ける。

【0307】

実施例 12：EtOH：EtOAc 溶媒系に基づく多形性関係マップ

結晶形態 I、II、及び V の間の多形性関係のマップを、EtOH：EtOAc 溶媒系による観察から推測した（図 14）。EtOH：EtOAc 溶媒系から、a) EtOAc が豊富な溶媒系が、形態 I の単離に好ましいこと、及び b) EtOAc が希薄又はそれを含まない溶媒系が、形態 II の単離に好ましいことが、見出された。

【0308】

実施例 13：EtOH：ヘプタンにおける形態 I、II、及び V の溶解度プロファイル
形態 I、II、及び V の平衡溶解度を、20 及び 35℃ で異なる比率の EtOH／ヘプタン（HPT）溶液において測定した。

【0309】

4 mL の試験バイアルにおいて、適切な固体（形態 I 又は形態 V を含有する形態 II）を、約 1 mL のそれぞれの溶媒と混合して、スラリーを生成した。得られたスラリーを、20 及び 35℃ において一晩 600 rpm で振盪させた。一晩経時変化させた後、それぞれのバイアルから得られた上清を、平衡溶解度に関する HPLC のためにサンプリングし、固体を、XRPD によって確認するために単離した。

【0310】

図 15 は、20 及び 35℃ での EtOH／HPT における形態 I、並びに形態 II 及び V の混合物の溶解度プロファイルプロットする。HPT は、有効な貧溶媒として示されている。形態 I の溶解度は、全ての溶媒比において形態 II／V 混合物の溶解度よりも高く、形態 II／V が、これらの条件下において最も安定な形態として示される。EtOH が豊富な条件下における形態 I と形態 II 及び V の混合物との間の大きな溶解度の差は、EtOH／HPT から形態 II／V を単離することが、形態 I を単離するよりも容易であることを意味する。

【0311】

実施例 14．形態 I 及び II の DVS 特徴付け

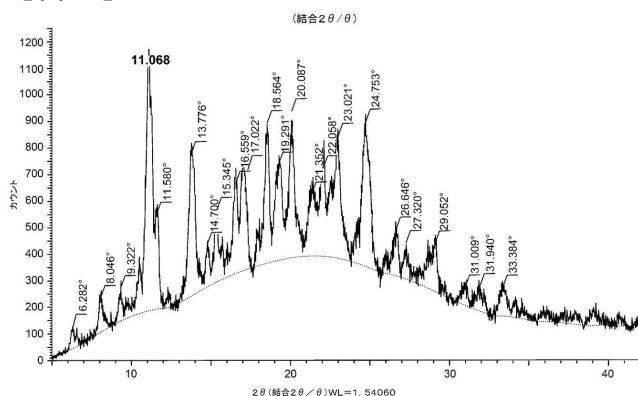
形態 I 及び II を、25℃ での動的蒸気吸着（DVS）によって分析した（図 16 及び図 17）。形態 II は、形態 I よりもはるかに低い 40%～70% の相対湿度（RH）の水取り込みを示した。DVS 後の試料の XRPD による特徴付けにより、両方の形態が実験中に形態 VI への変換を受けたことが示された。

【0312】

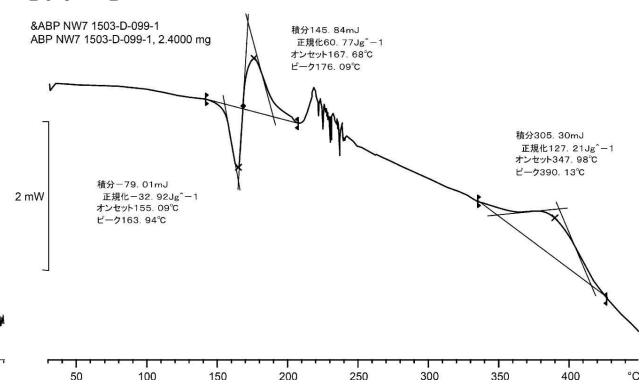
上述の開示は、理解の明確さのために説明及び例示としてある程度詳細に説明されているが、添付の特許請求の範囲内で、特定の変更及び修正が実施され得ることが当業者に理解されるであろう。加えて、本明細書に提供されるそれぞれの参考文献は、それぞれの参考文献が参照により個別に組み込まれるのと同程度に、その全体が参照により組み込まれる。本出願と、本明細書に提供される参考文献との間に矛盾が存在する場合、本出願が支配するものとする。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

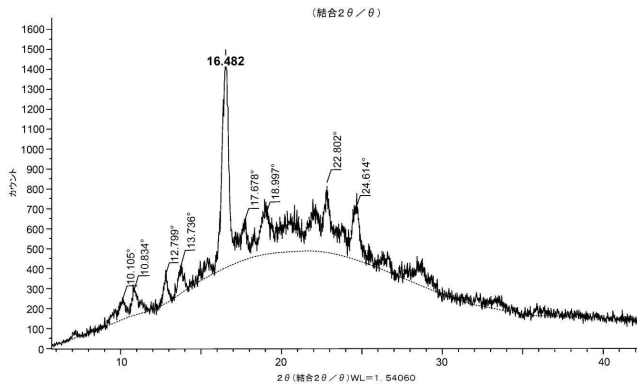
20

30

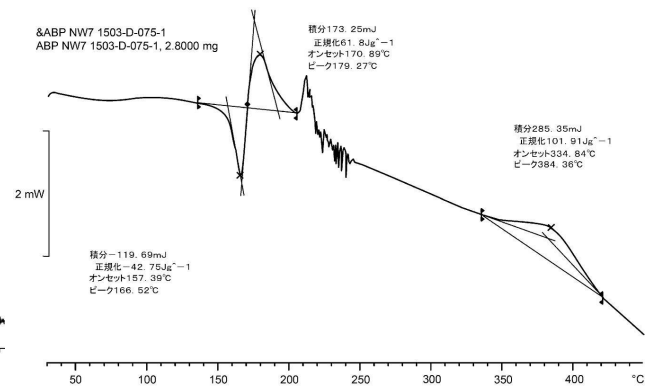
40

50

【図 3】

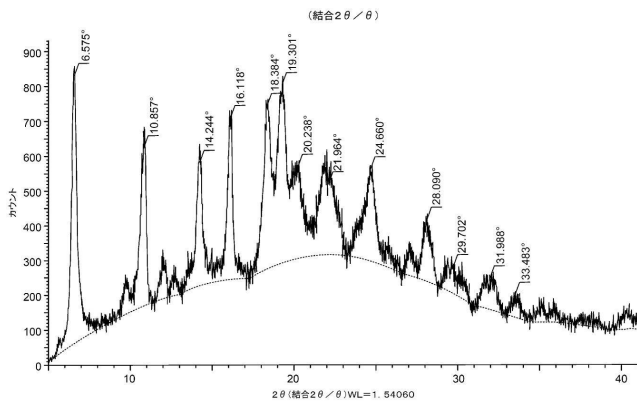


【図 4】

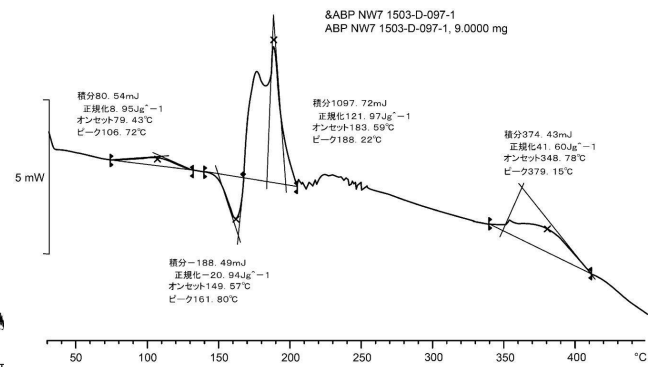


10

【図 5】

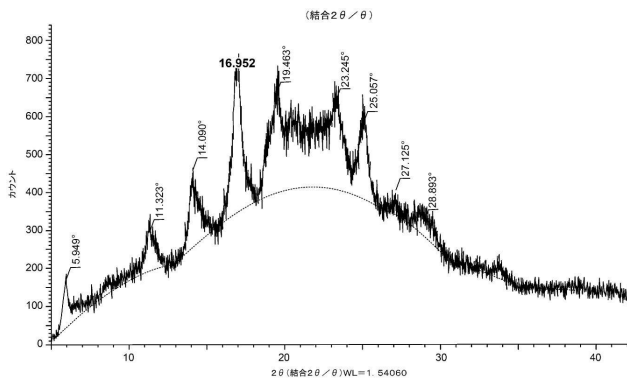


【図 6】

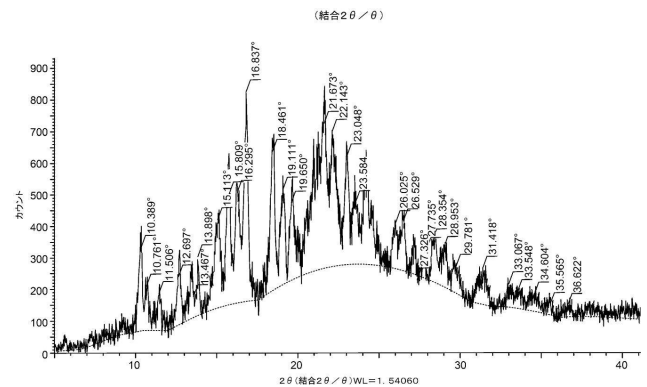


20

【図 7】



【図 8】

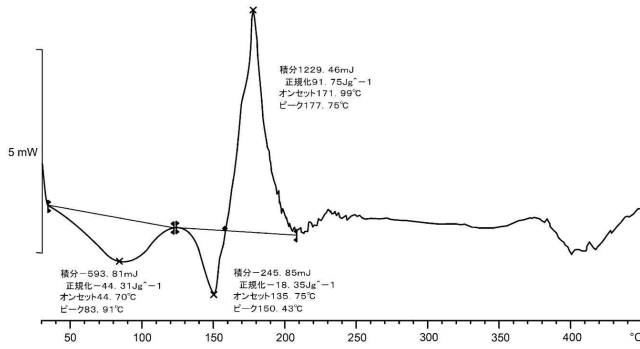


30

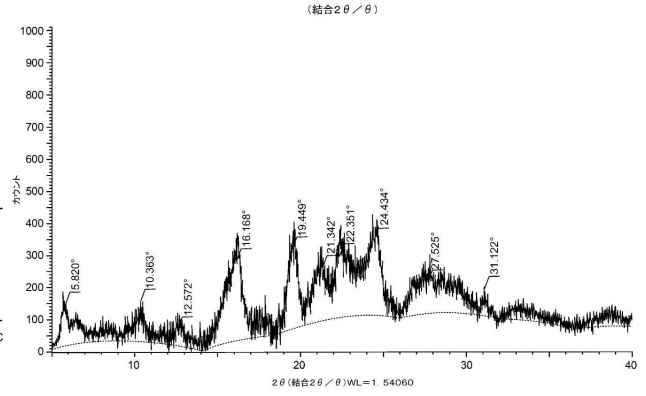
40

50

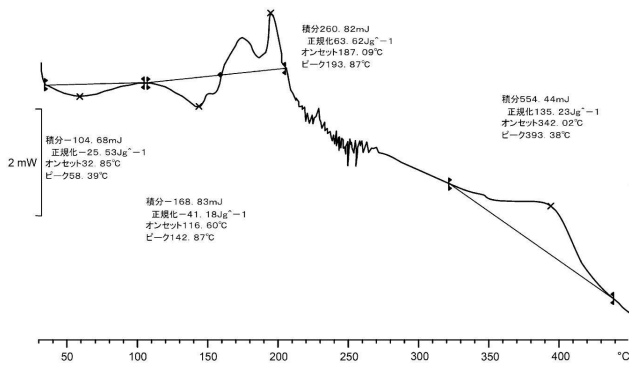
【図 9】



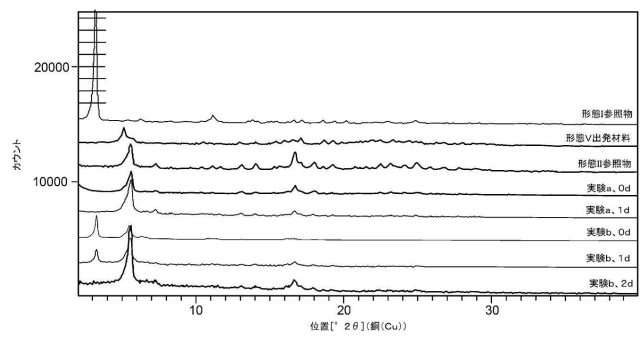
【図 10】



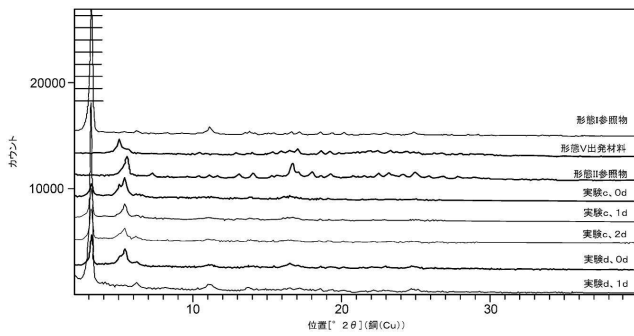
【図 11】



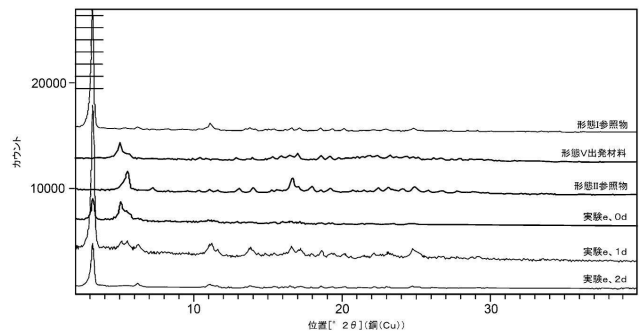
【図 12 a】



【図 12 b】



【図 12 c】



10

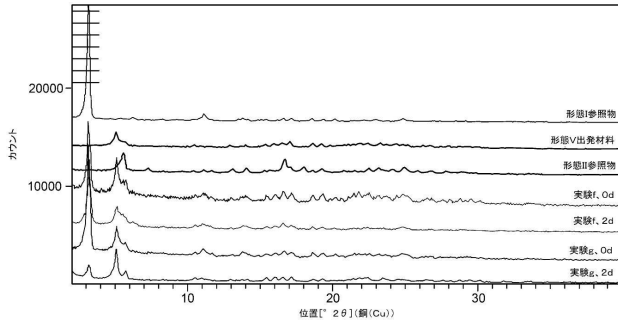
20

30

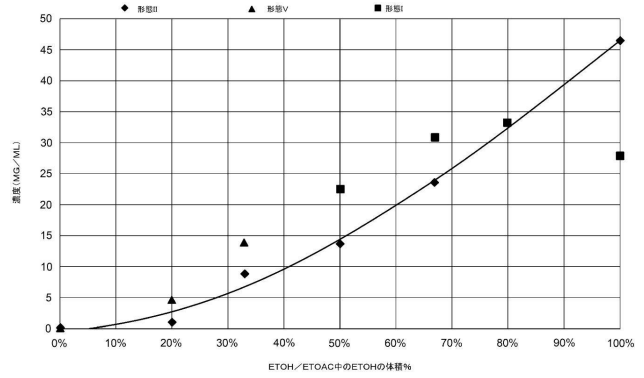
40

50

【図 1 2 d】

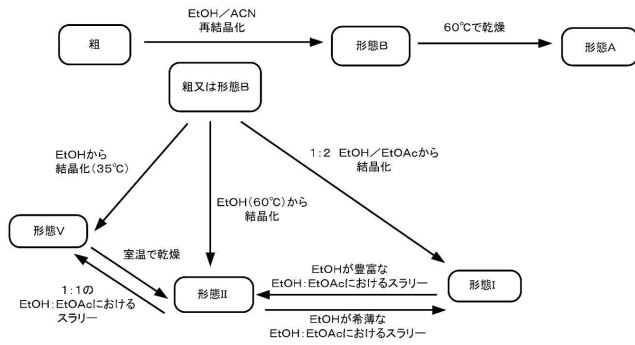


【図 1 3】

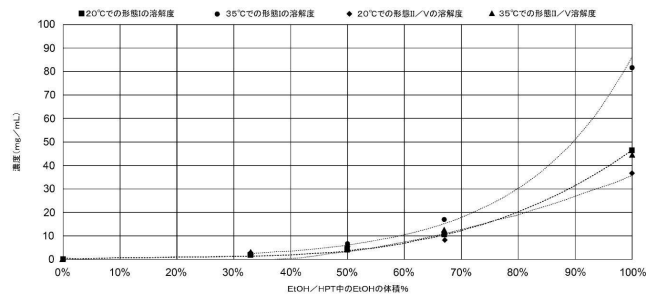


10

【図 1 4】

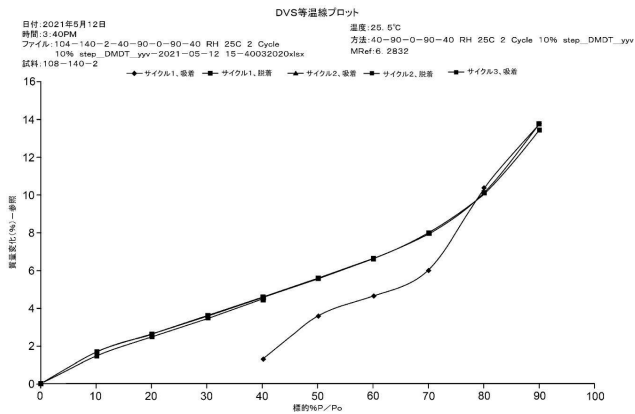


【図 1 5】

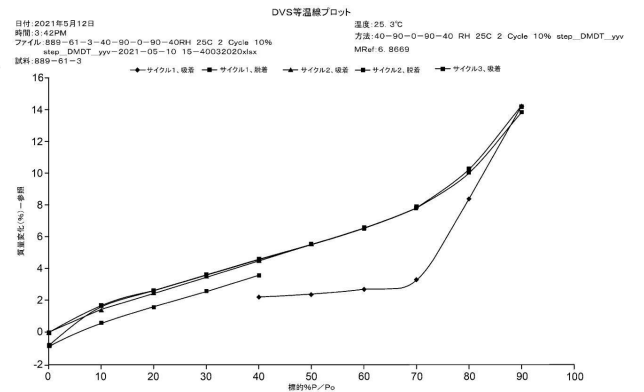


20

【図 1 6】



【図 1 7】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/037535

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P35/00 A61P37/00 C07H19/02 C07H19/14 A61K31/706 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/173682 A1 (ARCUS BIOSCIENCES INC [US]) 12 September 2019 (2019-09-12) page 136; example 6 -----	1-89
X	WO 2017/120508 A1 (ARCUS BIOSCIENCES INC [US]) 13 July 2017 (2017-07-13) page 145; example 122 -----	1-89
X, P	WO 2020/123772 A1 (ARCUS BIOSCIENCES INC [US]) 18 June 2020 (2020-06-18) cited in the application claims 1-40 figure 1 ----- -/--	1-89
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 September 2021		07/10/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Mezzato, Stefano

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/037535

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26] paragraph bridging pages 165-166 chapter 3.1 -----	1-89

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/037535

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019173682 A1	A1	12-09-2019	AU 2019231781 A1	22-10-2020
			CA 3092585 A1	12-09-2019
			CN 112004541 A	27-11-2020
			EP 3761993 A1	13-01-2021
			JP 2021515775 A	24-06-2021
			KR 20200130843 A	20-11-2020
			US 2020405629 A1	31-12-2020
			WO 2019173682 A1	12-09-2019

WO 2017120508 A1	A1	13-07-2017	AU 2017206061 A1	19-07-2018
			BR 112018013827 A2	11-12-2018
			CA 3009196 A1	13-07-2017
			CL 2018001845 A1	07-12-2018
			CN 108697719 A	23-10-2018
			EA 201891583 A1	31-01-2019
			EP 3399984 A1	14-11-2018
			JP 6920344 B2	18-08-2021
			JP 2019501223 A	17-01-2019
			KR 20180100638 A	11-09-2018
			PH 12018501361 A1	27-02-2019
			SG 11201805506Y A	30-07-2018
			TW 201805006 A	16-02-2018
			US 2017267710 A1	21-09-2017
			US 2019309010 A1	10-10-2019
			US 2021002322 A1	07-01-2021
			WO 2017120508 A1	13-07-2017

WO 2020123772 A1	A1	18-06-2020	EP 3893891 A1	20-10-2021
			TW 202039527 A	01-11-2020
			WO 2020123772 A1	18-06-2020

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 K	31/706(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 K	31/704(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 K	31/337(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 K	33/243(2019.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 K	31/282(2006.01)	A 6 1 K	31/706	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	31/7068(2006.01)	A 6 1 K	33/243	
A 6 1 K	31/4166(2006.01)	A 6 1 K	31/282	
		A 6 1 K	45/00	
		A 6 1 K	39/395	N
		A 6 1 K	31/7068	
		A 6 1 K	31/4166	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ペネル, アンドリュウ エム. ケー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 2 8
, アーカス バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 コナー, エリック エフ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 2 8
, アーカス バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ゴットシュリング, スティーブン エドムンド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 2 8
, アーカス バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 コロムバコス, ジム ディミトリオス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 2 8
, アーカス バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 カーン, モハメド アサドゥラー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 4 5, ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 2 8
, アーカス バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

F ターム (参考)	4C057	BB02 DD03 LL50
	4C084	AA19 NA05 ZA021 ZA022 ZA161 ZA162 ZA221 ZA222 ZA361 ZA362
		ZA451 ZA452 ZA591 ZA592 ZA661 ZA662 ZA681 ZA682 ZA811 ZA812 ZA891
		ZA892 ZA941 ZA942 ZA961 ZA962 ZA971 ZA972 ZB072 ZB091 ZB092 ZB111
		ZB112 ZB131 ZB132 ZB151 ZB152 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272
		ZC332 ZC411 ZC412 ZC751
	4C085	AA14 BB36 CC23 EE03 GG02
	4C086	AA01 AA02 AA03 BA02 BC38 EA10 EA16 EA17 GA16 HA12
		HA24 HA26 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 NA05 NA20 ZA02 ZA16
		ZA22 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA68 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97
		ZB09 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB31 ZC41 ZC75
	4C206	AA01 AA02 JB16 KA01 MA02 MA03 MA04 MA05 NA05 ZA02
		ZA16 ZA22 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA68 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96
		ZA97 ZB09 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB31 ZC41 ZC75