

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-525102

(P2022-525102A)

(43)公表日 令和4年5月11日(2022.5.11)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	C S P 4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全32頁)

(21)出願番号	特願2021-554692(P2021-554692)	(71)出願人	500203709
(86)(22)出願日	令和2年3月12日(2020.3.12)		アムジェン インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和3年10月5日(2021.10.5)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3
(86)国際出願番号	PCT/US2020/022221		2 0 , サウザンド オークス , ワン ア
(87)国際公開番号	WO2020/185983		ムジェン センター ドライブ
(87)国際公開日	令和2年9月17日(2020.9.17)	(71)出願人	504236628
(31)優先権主張番号	62/817,194		サイトキネティックス , インコーポレ
(32)優先日	平成31年3月12日(2019.3.12)		イテッド
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0
(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,A T,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	100078282
			弁理士 山本 秀策
		(74)代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 心臓トロポニン活性化因子の多形

(57)【要約】

本明細書で提供されるのは、化合物Bの遊離塩基結晶形態、結晶塩、及び溶媒和物である。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

Cu K 放射線を使用して、 $8.31$ 、 $10.20$ 、 $13.11$ 、 $14.07$ 、及び  $16.65 \pm 0.2^\circ 2$  にピークを含む X 線粉末回折 (XRPD) パターンを特徴とする化合物 B の遊離塩基無水物結晶形態 (「形態 I」)。

## 【請求項 2】

Cu K 放射線を使用して、 $20.42$ 、 $21.49$ 、 $22.57$ 、 $23.39$ 、 $25.27$ 、及び  $25.60 \pm 0.2^\circ 2$  での XRPD パターンピークをさらに特徴とする、請求項 1 に記載の結晶形態。

## 【請求項 3】

Cu K 放射線を使用して、 $18.34$ 、 $19.36$ 、 $19.84$ 、 $22.21$ 、 $24.70$ 、 $26.31$ 、 $26.97$ 、 $28.02$ 、 $28.49$ 、及び  $28.91 \pm 0.2^\circ 2$  での XRPD パターンピークをさらに特徴とする、請求項 2 に記載の結晶形態。

## 【請求項 4】

実質的に図 1 に示す XRPD パターンを有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

## 【請求項 5】

示差走査熱量測定によって測定されるとおり、 $170 \sim 180$  で吸熱転移を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

## 【請求項 6】

前記吸熱転移が  $175 \pm 3$  である、請求項 5 に記載の結晶形態。

## 【請求項 7】

実質的に図 4 に示す動的蒸気収着 (「DVS」) を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

## 【請求項 8】

実質的に図 3 に示す熱重量分析 (「TGA」) を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

## 【請求項 9】

Cu K 放射線を使用して、 $6.19$ 、 $9.96$ 、 $12.37$ 、 $15.40$ 、及び  $16.04 \pm 0.2^\circ 2$  にピークを含む X 線粉末回折 (XRPD) パターンを特徴とする化合物 B の遊離塩基一水和物結晶形態 (「形態 II」)。

## 【請求項 10】

Cu K 放射線を使用して、 $16.97$ 、 $17.65$ 、 $18.57$ 、 $19.32$ 、 $20.10$ 、 $21.56$ 、 $23.08$ 、 $23.44$ 、 $23.83$ 、 $24.22$ 、及び  $27.51 \pm 0.2^\circ 2$  での XRPD パターンピークをさらに特徴とする、請求項 9 に記載の結晶形態。

## 【請求項 11】

Cu K 放射線を使用して、 $20.54$ 、 $24.95$ 、 $25.51$ 、 $26.76$ 、 $28.49$ 、及び  $29.43 \pm 0.2^\circ 2$  での XRPD パターンピークをさらに特徴とする、請求項 10 に記載の結晶形態。

## 【請求項 12】

実質的に図 5 に示す XRPD パターンを有する、請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

## 【請求項 13】

示差走査熱量測定によって測定されるとおり、 $100 \sim 115$  で吸熱転移を有する、請求項 9 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

## 【請求項 14】

前記吸熱転移が  $106 \pm 3$  である、請求項 13 に記載の結晶形態。

## 【請求項 15】

実質的に図 8 に示す動的蒸気収着 (「DVS」) を有する、請求項 9 ~ 14 のいずれか 1

10

20

30

40

50

項に記載の結晶形態。

【請求項 16】

実質的に図 7 に示す熱重量分析（「TGA」）を有する、請求項 9 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

【請求項 17】

Cu K 放射線を使用して、15.37、18.13、20.00、22.45、24.84、26.91、及び 27.71 ± 0.2 ° 2 にピークを含む X 線粉末回折（XRPD）パターンを特徴とする化合物 B 塩酸塩の結晶形態。

【請求項 18】

Cu K 放射線を使用して、14.23、17.83、18.40、18.68、18.94、19.07、22.23、22.45、22.62、23.39、23.94、24.42、25.42、27.39、28.31、29.08、40.01、及び 42.09 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークをさらに特徴とする、請求項 17 に記載の結晶形態。

10

【請求項 19】

Cu K 放射線を使用して、11.50、17.54、19.73、20.71、23.09、29.38、29.80、31.38、34.09、38.09、及び 44.39 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークをさらに特徴とする、請求項 18 に記載の結晶形態。

【請求項 20】

実質的に図 10 に示す XRPD パターンを有する、請求項 17 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

20

【請求項 21】

示差走査熱量測定によって測定されるとおり、140 ~ 155 で吸熱転移を有する、請求項 17 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

【請求項 22】

前記吸熱転移が 148 ± 3 である、請求項 21 に記載の結晶形態。

【請求項 23】

実質的に図 12 に示す熱重量分析（「TGA」）を有する、請求項 17 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

30

【請求項 24】

Cu K 放射線を使用して、14.58、17.36、19.44、及び 19.66 ± 0.2 ° 2 にピークを含む X 線粉末回折（XRPD）パターンを特徴とする化合物 B 及びアセトニトリルの結晶形態。

【請求項 25】

Cu K 放射線を使用して、8.56、11.29、14.38、17.16、17.36、19.44、23.20、24.83、及び 25.60 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークをさらに特徴とする、請求項 24 に記載の結晶形態。

【請求項 26】

Cu K 放射線を使用して、11.10、18.59、20.79、22.03、22.66、24.11、24.31、26.36、及び 29.06 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークをさらに特徴とする、請求項 25 に記載の結晶形態。

40

【請求項 27】

実質的に図 13 に示す XRPD パターンを有する、請求項 24 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

【請求項 28】

示差走査熱量測定によって測定されるとおり、100 ~ 115 で吸熱転移を有する、請求項 24 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

【請求項 29】

前記吸熱転移が 108 ± 3 である、請求項 28 に記載の結晶形態。

50

## 【請求項 30】

実質的に図 15 に示す熱重量分析（「TGA」）を有する、請求項 24 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

## 【請求項 31】

Cu K 放射線を使用して、16.18、17.54、17.73、19.33、及び 24.26 ± 0.2 ° 2 にピークを含む X 線粉末回折（XRPD）パターンを特徴とする化合物 B 及びジクロロエタンの結晶形態。

## 【請求項 32】

Cu K 放射線を使用して、10.67、18.31、21.35、25.94、26.43、及び 26.59 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークをさらに特徴とする、請求項 31 に記載の結晶形態。

10

## 【請求項 33】

Cu K 放射線を使用して、11.91、16.91、20.26、21.00、21.51、25.19、27.68、及び 28.13 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークをさらに特徴とする、請求項 32 に記載の結晶形態。

## 【請求項 34】

実質的に図 16 に示す XRPD パターンを有する、請求項 31 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

## 【請求項 35】

示差走査熱量測定によって測定されるとおり、90 ~ 100 で吸熱転移を有する、請求項 31 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

20

## 【請求項 36】

前記吸熱転移が 95 ± 3 である、請求項 35 に記載の結晶形態。

## 【請求項 37】

実質的に図 18 に示す熱重量分析（「TGA」）を有する、請求項 31 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

## 【請求項 38】

Cu K 放射線を使用して、14.44、19.32、22.22、及び 22.61 ± 0.2 ° 2 にピークを含む X 線粉末回折（XRPD）パターンを特徴とする化合物 B 及びニトロメタンの結晶形態。

30

## 【請求項 39】

Cu K 放射線を使用して、8.27、8.48、16.55、16.95、23.74、及び 25.53 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークをさらに特徴とする、請求項 38 に記載の結晶形態。

## 【請求項 40】

Cu K 放射線を使用して、11.09、15.35、20.46、24.44、24.92、25.92 及び 29.07 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークをさらに特徴とする、請求項 39 に記載の結晶形態。

## 【請求項 41】

実質的に図 19 に示す XRPD パターンを有する、請求項 38 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

40

## 【請求項 42】

示差走査熱量測定によって測定されるとおり、105 ~ 120 で吸熱転移を有する、請求項 38 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

## 【請求項 43】

前記吸熱転移が 112 ± 3 である、請求項 42 に記載の結晶形態。

## 【請求項 44】

実質的に図 21 に示す熱重量分析（「TGA」）を有する、請求項 38 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

## 【請求項 45】

50

請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物 B またはその塩の結晶形態と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 4 6】

心不全の治療をそれを必要とする対象に行う方法であって、心不全を治療するのに有効な量の、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物 B もしくはその塩の結晶形態または請求項 4 5 に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

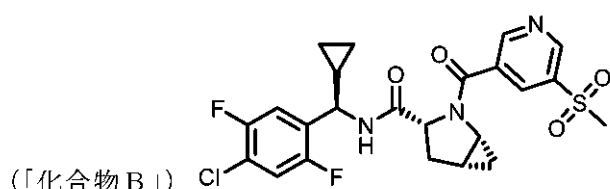
【背景技術】

【0001】

化合物 (1R, 3R, 5R) - N - ((R) - (4 - クロロ - 2, 5 - ジフルオロフェニル) (シクロプロピル) メチル) - 2 - (5 - (メチルスルホニル) ニコチノイル) - 2 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボキサミドは、心臓トロポニン活性化因子として有用である。

10

【化 1】



20

【0002】

異なる化学的安定性及び物理的安定性を有する化合物 B の様々な新規塩及び結晶形態、ならびにそれらの製剤及び使用が必要である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本明細書で提供されるのは、遊離塩基結晶形態、結晶塩、及び結晶溶媒和物など、化合物 B またはその塩の結晶形態である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、化合物 B の遊離塩基無水物結晶形態 I である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、化合物 B の遊離塩基一水和物結晶形態 II である。本明細書に提供されるのは、化合物 B 塩酸塩の結晶形態である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、化合物 B 及びアセトニトリルの結晶形態である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、化合物 B 及びジクロロエタンの結晶形態である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、化合物 B 及びニトロメタンの結晶形態である。

30

【0004】

また、本明細書に開示の化合物 B またはその塩の結晶形態と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物が提供される。

【0005】

それを必要とする対象における心不全を治療する方法であって、心不全を治療するのに有効な量で本明細書に開示の化合物 B またはその塩の結晶形態を対象に投与することを含む方法がさらに提供される。

40

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図 1】遊離塩基無水物結晶形態 I の X 線粉末回折 (「XRPD」) パターンを示す図である。

【図 2】遊離塩基無水物結晶形態 I の示差走査熱量測定 (「DSC」) サーモグラフを示す図である。

【図 3】遊離塩基無水物結晶形態 I の熱重量分析 (「TGA」) トレースを示す図である。

【図 4】遊離塩基無水物結晶形態 I の動的蒸気収着 (「DVS」) グラフを示す図である

50

。

【図 5】遊離塩基一水和物結晶形態 I I の X 線粉末回折（「XRPD」）パターンを示す図である。

【図 6】遊離塩基一水和物結晶形態 I I の示差走査熱量測定（「DSC」）サーモグラフを示す図である。

【図 7】遊離塩基一水和物結晶形態 I I の熱重量分析（「TGA」）トレースを示す図である。

【図 8】遊離塩基一水和物結晶形態 I I の動的蒸気収着（「DVS」）グラフを示す図である。

【図 9】遊離塩基結晶形態 I（上）と形態 I I（下）との XRPD パターンのオーバーレイを示す図である。 10

【図 10】結晶性塩酸塩の X 線粉末回折（「XRPD」）パターンを示す図である。

【図 11】結晶性塩酸塩の示差走査熱量測定（「DSC」）サーモグラフを示す図である。

【図 12】結晶性塩酸塩の熱重量分析（「TGA」）トレースを示す図である。

【図 13】アセトニトリル溶媒和物の X 線粉末回折（「XRPD」）パターンを示す図である。

【図 14】アセトニトリル溶媒和物の示差走査熱量測定（「DSC」）サーモグラフを示す図である。

【図 15】アセトニトリル溶媒和物の熱重量分析（「TGA」）トレースを示す図である。 20

【図 16】ジクロロエタン溶媒和物の X 線粉末回折（「XRPD」）パターンを示す図である。

【図 17】ジクロロエタン溶媒和物の示差走査熱量測定（「DSC」）サーモグラフを示す図である。

【図 18】ジクロロエタン溶媒和物の熱重量分析（「TGA」）トレースを示す図である。

【図 19】ニトロメタン溶媒和物の X 線粉末回折（「XRPD」）パターンを示す図である。

【図 20】ニトロメタン溶媒和物の示差走査熱量測定（「DSC」）サーモグラフを示す図である。 30

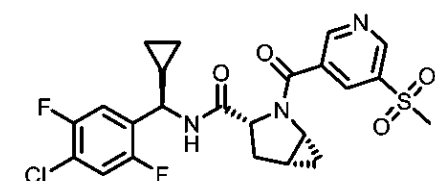
【図 21】ニトロメタン溶媒和物の熱重量分析（「TGA」）トレースを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0007】

本開示は、様々な形態の（1R, 3R, 5R）-N-（（R）-（4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル）（シクロプロピル）メチル）-2-（5-（メチルスルホニル）ニコチノイル）-2-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミドを提供する。これは、本明細書で「化合物 B」と称し、以下の構造を有する：

【化 2】



【0008】

化合物 B の遊離塩基形態、塩形態、及び溶媒和物の実施形態は、以下でさらに詳細に記載するパラメータのうちの一つ以上を特徴とし得る。

【0009】

化合物 B の遊離塩基結晶形態

本明細書で提供されるのは、化合物 B の遊離塩基結晶形態である。実施形態では、化合物 B の遊離塩基結晶形態は、化合物 B の非イオン形態であり得る。実施形態では、化合物 B の遊離塩基結晶形態は、無水であり得る。実施形態では、化合物 B の遊離塩基結晶形態は、一水和物であり得る。

#### 【0010】

##### 遊離塩基無水物結晶形態 I

化合物 B の遊離塩基無水物結晶形態 I (「形態 I」) は、実施例に記載のとおり得られ、Cu K 放射線を使用して、約 8.31、10.20、13.11、14.07、及び 16.65 ± 0.2 ° 2 にピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とし得る。形態 I は、任意により、Cu K 放射線を使用して、約 20.42、21.49、22.57、23.39、25.27、及び 25.60 ± 0.2 ° 2 に追加のピークを有する X 線粉末回折パターンをさらに特徴とし得る。形態 I は、任意により、Cu K 放射線を使用して、約 18.34、19.36、19.84、22.21、24.70、26.31、26.97、28.02、28.49、及び 28.91 ± 0.2 ° 2 に追加のピークを有する X 線粉末回折パターンをさらに特徴とし得る。形態 I は、任意により、実施例に示される表 1 に示されるピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、形態 I は、実質的に図 1 に示される X 線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告されたピークが約 ± 0.2 ° 変動し得ることを意味する。XRPD の分野では、スペクトルの相対的なピーク高さは、サンプル前処理及び機器の形状など、複数の要因に依存する一方で、ピーク位置は、実験の詳細に比較的影響を受けないことは周知である。

#### 【0011】

実施例に記載のとおり、形態 I について示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラフを得た。DSC 曲線は、約 175 ± 3 °C での吸熱転移を示している。したがって、いくつかの実施形態では、形態 I は、約 170 °C ~ 約 180 °C の範囲で開始する分解吸熱を有する DSC サーモグラフを特徴とし得る。例えば、いくつかの実施形態では、形態 I は、図 2 に示す DSC を特徴とする。

#### 【0012】

形態 I は、熱重量分析 (TGA) も特徴とし得る。したがって、形態 I は、約 25 °C ~ 約 35 °C の範囲の開始温度で、約 0 % ~ 約 0.5 % の範囲の重量損失を特徴とし得る。例えば、形態 I は、約 200 °C 以下で約 0.05 % の重量損失を特徴とし得る。いくつかの実施形態では、形態 I は、実質的に図 3 に示す熱重量分析を有し、ここで、「実質的に」とは、報告された TGA 特徴が約 ± 5 °C 変動し得ることを意味する。実施形態では、形態 I は、実質的に図 4 に示す動的蒸気収着 (「DVS」) を有する。

#### 【0013】

##### 遊離塩基一水和物結晶形態 II

化合物 B の遊離塩基一水和物結晶形態 II (「形態 II」) は、実施例に記載のとおり得られ、Cu K 放射線を使用して、約 6.19、9.96、12.37、15.40、及び 16.04 ± 0.2 ° 2 にピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とし得る。形態 II は、任意により、Cu K 放射線を使用して、約 16.97、17.65、18.57、19.32、20.10、21.56、23.08、23.44、23.83、24.22、及び 27.51 ± 0.2 ° 2 に追加のピークを有する X 線粉末回折パターンをさらに特徴とし得る。形態 II は、任意により、Cu K 放射線を使用して、約 20.54、24.95、25.51、26.76、28.49、及び 29.43 ± 0.2 ° 2 に追加のピークを有する X 線粉末回折パターンをさらに特徴とし得る。形態 II は、任意により、実施例に示される表 2 に示されるピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、形態 II は、実質的に図 5 に示される X 線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告されたピークが約 ± 0.2 ° 変動し得ることを意味する。XRPD の分野では、スペクトルの相対的なピーク高さは、サンプル前処理及び機器の形状など、複数の要因に依存する一方で、ピーク位置は、実験の詳細

細に比較的影響を受けないことは周知である。

【0014】

実施例に記載のとおり、形態 I I について示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラフを得た。DSC 曲線は、約  $106 \pm 3$  での吸熱転移を示している。したがって、いくつかの実施形態では、形態 I I は、約  $100 \sim 115$  の範囲で開始する分解吸熱を有する DSC サーモグラフを特徴とし得る。例えば、いくつかの実施形態では、形態 I I は、図 6 に示す DSC を特徴とする。

【0015】

形態 I I は、熱重量分析 (TGA) も特徴とし得る。したがって、形態 I I は、約  $30 \sim 50$  の範囲の開始温度で、約  $2.6\% \sim 4.6\%$  の範囲の重量損失を特徴とし得る。例えば、形態 I I は、約  $100$  以下で約  $3.6\%$  の重量損失を特徴とし得る。いくつかの実施形態では、形態 I I は、実質的に図 7 に示す熱重量分析を有し、ここで、「実質的に」とは、報告された TGA 特徴が約  $\pm 5$  変動し得ることを意味する。実施形態では、形態 I I は、実質的に図 8 に示す動的蒸気収着 (「DVS」) を有する。

10

【0016】

遊離塩基結晶形態 I 及び I I の明確な XRD ピークの要約は、表 3 で確認することができ、2 つの異なる結晶形態のオーバーレイを図 9 に示す。

【0017】

化合物 B の塩  
結晶性塩酸塩

20

化合物 B 塩酸塩 (「塩酸塩」) の結晶形態は、実施例に記載のとおり得られ、Cu K 放射線を使用して、約  $15.37$ 、 $18.13$ 、 $20.00$ 、 $22.45$ 、 $24.84$ 、 $26.91$ 、及び  $27.71 \pm 0.2^\circ 2\theta$  にピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とし得る。塩酸塩は、任意により、Cu K 放射線を使用して、約  $14.23$ 、 $17.83$ 、 $18.40$ 、 $18.68$ 、 $18.94$ 、 $19.07$ 、 $22.23$ 、 $22.45$ 、 $22.62$ 、 $23.39$ 、 $23.94$ 、 $24.42$ 、 $25.42$ 、 $27.39$ 、 $28.31$ 、 $29.08$ 、 $40.01$ 、及び  $42.09 \pm 0.2^\circ 2\theta$  に追加のピークを有する X 線粉末回折パターンをさらに特徴とし得る。塩酸塩は、任意により、Cu K 放射線を使用して、約  $11.50$ 、 $17.54$ 、 $19.73$ 、 $20.71$ 、 $23.09$ 、 $29.38$ 、 $29.80$ 、 $31.38$ 、 $34.09$ 、 $38.09$ 、 $44.39 \pm 0.2^\circ 2\theta$  に追加のピークを有する X 線粉末回折パターンをさらに特徴とし得る。塩酸塩は、任意により、実施例に示される表 4 に示されるピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、塩酸塩は、実質的に図 10 に示される X 線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告されたピークが約  $\pm 0.2^\circ$  変動し得ることを意味する。

30

【0018】

実施例に記載のとおり、塩酸塩について示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラフを得た。DSC 曲線は、約  $148 \pm 3$  での吸熱転移を示している。したがって、いくつかの実施形態では、塩酸塩は、約  $140 \sim 155$  の範囲で開始する分解吸熱を有する DSC サーモグラフを特徴とし得る。例えば、いくつかの実施形態では、塩酸塩は、図 11

40

【0019】

塩酸塩は、熱重量分析 (TGA) も特徴とし得る。したがって、塩酸塩は、約  $70 \sim 90$  の範囲の開始温度で、約  $5\% \sim 7\%$  の範囲の重量損失を特徴とし得る。例えば、塩酸塩は、約  $200$  以下で約  $6.0\%$  の重量損失を特徴とし得る。いくつかの実施形態では、塩酸塩は、実質的に図 12 に示す熱重量分析を有し、ここで、「実質的に」とは、報告された TGA 特徴が約  $\pm 5$  変動し得ることを意味する。

【0020】

化合物 B 溶媒和物  
アセトニトリル溶媒和物

50

化合物 B 及びアセトニトリルの結晶形態（アセトニトリル溶媒和物）は、実施例に記載のとおり得られ、Cu K 放射線を使用して、約 14.58、17.36、19.44、及び 19.66 ± 0.2 ° 2 にピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とし得る。アセトニトリル溶媒和物は、任意により、Cu K 放射線を使用して、約 8.56、11.29、14.38、17.16、17.36、19.44、23.20、24.83、及び 25.60 ± 0.2 ° 2 に追加のピークを有する X 線粉末回折パターンをさらに特徴とし得る。アセトニトリル溶媒和物は、任意により、Cu K 放射線を使用して、約 11.10、18.59、20.79、22.03、22.66、24.11、24.31、26.36、及び 29.06 ± 0.2 ° 2 に追加のピークを有する X 線粉末回折パターンをさらに特徴とし得る。アセトニトリル溶媒和物は、任意により、実施例に示される表 5 に示されるピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、アセトニトリル溶媒和物は、実質的に図 13 に示される X 線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告されたピークが約 ± 0.2 ° 変動し得ることを意味する。

10

#### 【0021】

実施例に記載のとおり、アセトニトリル溶媒和物について示差走査熱量測定（DSC）サーモグラフを得た。DSC 曲線は、約 108 ± 3 での吸熱転移を示している。したがって、いくつかの実施形態では、アセトニトリル溶媒和物は、約 100 ~ 約 115 の範囲で開始する分解吸熱を有する DSC サーモグラフを特徴とし得る。例えば、いくつかの実施形態では、アセトニトリル溶媒和物は、図 14 に示す DSC を特徴とする。

20

#### 【0022】

アセトニトリル溶媒和物は、熱重量分析（TGA）も特徴とし得る。したがって、アセトニトリル溶媒和物は、約 65 ~ 約 85 の範囲の開始温度で、約 5.5% ~ 約 6.5% の範囲の重量損失を特徴とし得る。例えば、アセトニトリル溶媒和物は、約 200 以下で約 6.5% の重量損失を特徴とし得る。いくつかの実施形態では、アセトニトリル溶媒和物は、実質的に図 15 に示す熱重量分析を有し、ここで、「実質的に」とは、報告された TGA 特徴が約 ± 5 変動し得ることを意味する。

#### 【0023】

ジクロロエタン溶媒和物

化合物 B 及びジクロロエタンの結晶形態（ジクロロエタン溶媒和物）は、実施例に記載のとおり得られ、Cu K 放射線を使用して、約 16.18、17.54、17.73、19.33、及び 24.26 ± 0.2 ° 2 にピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とし得る。ジクロロエタン溶媒和物は、任意により、Cu K 放射線を使用して、約 10.67、18.31、21.35、25.94、26.43、及び 26.59 ± 0.2 ° 2 に追加のピークを有する X 線粉末回折パターンをさらに特徴とし得る。ジクロロエタン溶媒和物は、任意により、Cu K 放射線を使用して、約 11.91、16.91、20.26、21.00、21.51、25.19、27.68、及び 28.13 ± 0.2 ° 2 に追加のピークを有する X 線粉末回折パターンをさらに特徴とし得る。ジクロロエタン溶媒和物は、任意により、実施例に示される表 6 に示されるピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、ジクロロエタン溶媒和物は、実質的に図 16 に示される X 線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告されたピークが約 ± 0.2 ° 変動し得ることを意味する。

30

40

#### 【0024】

実施例に記載のとおり、ジクロロエタン溶媒和物について示差走査熱量測定（DSC）サーモグラフを得た。DSC 曲線は、約 95 ± 3 での吸熱転移を示している。したがって、いくつかの実施形態では、ジクロロエタン溶媒和物は、約 90 ~ 約 100 の範囲で開始する分解吸熱を有する DSC サーモグラフを特徴とし得る。例えば、いくつかの実施形態では、ジクロロエタン溶媒和物は、図 17 に示す DSC を特徴とする。

#### 【0025】

ジクロロエタン溶媒和物は、熱重量分析（TGA）も特徴とし得る。したがって、ジクロ

50

ロエタン溶媒和物は、約 70 ~ 約 90 の範囲の開始温度で、約 14% ~ 約 16% の範囲の重量損失を特徴とし得る。例えば、ジクロロエタン溶媒和物は、約 200 以下で約 15% の重量損失を特徴とし得る。いくつかの実施形態では、ジクロロエタン溶媒和物は、実質的に図 18 に示す熱重量分析を有し、ここで、「実質的に」とは、報告された TGA 特徴が約 ± 5 変動し得ることを意味する。

#### 【0026】

ニトロメタン溶媒和物

化合物 B 及びニトロメタンの結晶形態（ニトロメタン溶媒和物）は、実施例に記載のとおり得られ、Cu K 放射線を使用して、約 14.44、19.32、22.22、及び 22.61 ± 0.2 ° 2 にピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とし得る。ニトロメタン溶媒和物は、任意により、Cu K 放射線を使用して、約 8.27、8.48、16.55、16.95、23.74、及び 25.53 ± 0.2 ° 2 に追加のピークを有する X 線粉末回折パターンをさらに特徴とし得る。ニトロメタン溶媒和物は、任意により、Cu K 放射線を使用して、約 11.09、15.35、20.46、24.44、24.92、25.92 及び 29.07 ± 0.2 ° 2 に追加のピークを有する X 線粉末回折パターンをさらに特徴とし得る。ニトロメタン溶媒和物は、任意により、実施例に示される表 7 に示されるピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とし得る。いくつかの実施形態では、ニトロメタン溶媒和物は、実質的に図 19 に示される X 線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告されたピークが約 ± 0.2 ° 変動し得ることを意味する。

10

20

#### 【0027】

実施例に記載のとおり、ニトロメタン溶媒和物について示差走査熱量測定（DSC）サーモグラフを得た。DSC 曲線は、約 112 ± 3 での吸熱転移を示している。したがって、いくつかの実施形態では、ニトロメタン溶媒和物は、約 105 ~ 約 120 の範囲で開始する分解吸熱を有する DSC サーモグラフを特徴とし得る。例えば、いくつかの実施形態では、ニトロメタン溶媒和物は、図 20 に示す DSC を特徴とする。

#### 【0028】

ニトロメタン溶媒和物は、熱重量分析（TGA）も特徴とし得る。したがって、ニトロメタン溶媒和物は、約 75 ~ 約 95 の範囲の開始温度で、約 7.9% ~ 約 9.9% の範囲の重量損失を特徴とし得る。例えば、ニトロメタン溶媒和物は、約 200 以下で約 8.9% の重量損失を特徴とし得る。いくつかの実施形態では、ニトロメタン溶媒和物は、実質的に図 21 に示す熱重量分析を有し、ここで、「実質的に」とは、報告された TGA 特徴が約 ± 5 変動し得ることを意味する。

30

#### 【0029】

医薬組成物

本明細書に記載の化合物 B またはその塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物も本明細書に提供される。実施形態では、担体は賦形剤を含むことができる。

#### 【0030】

本明細書で用いられる「薬学的に許容される」という語句は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症のないヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適した、安全な医学的判断の範囲内にあり、妥当な利益/リスク比に見合う、リガンド、材料、組成物及び/または剤形を指す。本明細書に記載の組成物は、任意の投与形態用に配合され得る。様々な場合において、組成物は経口投与用である。様々な場合において、組成物は錠剤形態である。

40

#### 【0031】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という句は、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを意味する。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、薬物投与と適合性のある緩衝液、注射用滅菌水、溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などを含む。各担体は、製剤の他の成

50

分と適合性があり、患者に害を及ぼさないという意味で「許容可能」である必要がある。薬学的に許容される担体として役立つ材料のいくつかの例としては、(1)糖、例えば、乳糖、グルコース、ショ糖；(2)でんぷん、例えば、コーンでんぷん、ジャガイモでんぷん、及び置換または非置換の - シクロデキストリン；(3)セルロース、及びその誘導体、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、及び酢酸セルロース；(4)粉末トラガカント；(5)麦芽；(6)ゼラチン；(7)タルク；(8)賦形剤、例えば、カカオバター及び坐剤ワックス；(9)オイル、例えば、ピーナツオイル、綿実油、ベニバナ油、胡麻油、オリーブオイル、コーンオイル、及びダイズオイルなど；(10)グリコール、例えば、プロピレングリコール；(11)ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール；(12)エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；(13)寒天；(14)緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；(15)アルギン酸；(16)パイロジェンフリー水；(17)等張食塩水；(18)リンゲル液；(19)エチルアルコール；(20)リン酸緩衝液；及び(21)医薬製剤中に使用される他の非毒性適合物質が挙げられる。特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は非発熱性であり、すなわち、患者に投与されたときに有意な温度上昇を誘発することはない。

10

#### 【0032】

湿潤剤、乳化剤、及び潤滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、香味料、及び芳香剤、防腐剤及び抗酸化剤もまた、賦形剤として組成物中に存在し得る。

20

#### 【0033】

賦形剤として薬学的に許容される抗酸化剤の例としては、(1)アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性抗酸化剤、(2)パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、-トコフェロールなどの油溶性抗酸化剤、及び(3)クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤が挙げられる。

#### 【0034】

医薬組成物はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などのアジュバントを含み得る。微生物の作用の防止は、様々な抗菌及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含めることによって確保することができる。糖類などの張性調整剤を組成物中に含むこともまた望ましい場合がある。加えて、注射用剤型の持続的吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅延させる剤の包含によって、もたらされ得る。

30

#### 【0035】

場合によっては、本明細書で提供される1つ以上の化合物の効果を延長させるために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を減速させることが望ましい。例えば、非経口投与された化合物の遅延吸収は、化合物を油性ビヒクルに溶解させるかまたは懸濁させることによって達成することができる。

40

#### 【0036】

組成物は、製造及び保管の条件下で安定でなければならず、また細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されなければならない。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって達成することができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、及び塩化ナトリウムを組成物に含むことが好ましいであろう。注射可能な組成物の持続的吸収は、吸収を遅延させる剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物に含めることによってもたらすことができる。

#### 【0037】

50

滅菌注射液は、必要に応じて、上記に列挙した成分の1つまたは組み合わせを含む適切な溶媒に必要な量の活性化化合物を組み込み、その後濾過滅菌することによって調製できる。一般に、分散液は、活性化化合物を、基本的な分散媒及び上に列挙されたものからの必要な他の成分を含む滅菌ビヒクルに組み込むことによって調製される。滅菌注射液を調製するための滅菌粉末の場合、調製方法はフリーズドライ（凍結乾燥）であり、これは、以前に滅菌濾過された溶液から有効成分と任意の追加の所望の成分の粉末を生成する。

【0038】

注射可能なデポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に本明細書で提供される化合物のマイクロカプセルまたはナノカプセルマトリックスを形成することによって作製することができる。薬物対ポリマーの比率、及び使用する特定のポリマーの性質に応じて、薬物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、身体組織と適合性のあるリポソーム、マイクロエマルジョン、またはナノエマルジョンに薬物を封入することによって調製される。

10

【0039】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される多形及び塩は、インプラント及びマイクロカプセル化送達系などの制御放出製剤など、身体からの急速な排除から治療化合物を保護する担体を用いて調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。このような製剤は、標準的な技術を使用して調製するか、または商業的に、例えば、Alza Corporation及びNova Pharmaceuticals, Incから入手することができる。リポソーム懸濁液（細胞抗原に対するモノクローナル抗体を有する選択された細胞を標的とするリポソームを含む）も、薬学的に許容される担体として使用することができる。これらは、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第4,522,811号に記載のとおり、当業者に公知である方法に従って調製することができる。

20

【0040】

医薬組成物は、投与説明書と共に、容器、パック、またはディスペンサー内に含むことができる。

【0041】

使用方法

本明細書に開示される化合物Bもしくはその塩の形態、または本明細書に記載の医薬組成物は、これらに限定されないが、急性（または代償性）うっ血性心不全、及び慢性うっ血性心不全、特に収縮性心機能障害に関連する疾患などの心不全の治療または予防に使用され得る。

30

【0042】

本明細書に開示の化合物Bもしくはその塩の1つ以上の形態、または本明細書に記載の医薬組成物のうちの1つ以上を、心不全の治療または予防に効果的な量で対象に投与することを含む、それを必要とする対象において心不全を治療するかまたは予防する方法も本明細書に提供される。これらに限定されないが、急性（または代償性）うっ血性心不全、及び慢性うっ血性心不全などの心不全の治療または予防のために、化合物B、またはそれらの組成物の開示された形態を使用するための方法がさらに提供される。

40

【0043】

心不全の治療または予防のための医薬品の製造における、本明細書に開示の化合物Bもしくはその塩の形態、または本明細書に記載の医薬組成物の使用もまた、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本開示は、急性（または代償性）うっ血性心不全及び慢性うっ血性心不全の治療のための医薬品の製造における、本明細書に開示の化合物Bもしくはその塩の形態、または本明細書に記載の医薬組成物の使用を提供する。

【0044】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物Bまたはその塩の形態は、駆出率

50

の低下を伴う心不全（HFrEF）または収縮性心不全、拡張型心筋症、産後心筋症、特発性心筋症、小児HFrEF、化学療法誘発心不全、筋ジストロフィーに関連する心不全、両心室HFrEF、肺高血圧症を伴うHFrEF、右心室機能障害を伴う駆出率が保持された心不全（HFpEF）、右心室機能不全を伴う肺高血圧症、肺高血圧症を伴う強皮症、右心室機能障害、シャーガス病、または心筋炎の治療または予防に使用される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、駆出率の低下を伴う心不全または収縮性心不全、拡張型心筋症、産後心筋症、特発性心筋症、小児HFrEF、化学療法誘発心不全、筋ジストロフィーに関連する心不全、両心室HFrEF、肺高血圧症を伴うHFrEF、右心室機能障害を伴う駆出率が保持された心不全（HFpEF）、右心室機能不全を伴う肺高血圧症、肺高血圧症を伴う強皮症、右心室機能障害、シャーガス病、または心筋炎を治療するかまたは予防する方法であって、本方法は、それを必要とする対象に、本明細書に開示の化合物Bまたはその塩の1つ以上の形態を有効量投与することを含む。駆出率の低下を伴う心不全または収縮性心不全、拡張型心筋症、産後心筋症、特発性心筋症、小児HFrEF、化学療法誘発心不全、筋ジストロフィーに関連する心不全、両心室HFrEF、肺高血圧症を伴うHFrEF、右心室機能障害を伴う駆出率が保持された心不全（HFpEF）、右心室機能不全を伴う肺高血圧症、肺高血圧症を伴う強皮症、右心室機能障害、シャーガス病、または心筋炎の治療または予防のための医薬品の製造における、本明細書に開示の化合物Bまたはその塩の1つ以上の形態の使用もまた、本明細書に提供される。

10

#### 【0045】

20

いくつかの実施形態では、拡張型心筋症は、遺伝的拡張型心筋症、周産期心筋症（例えば、分娩後心筋症）、特発性拡張型心筋症、感染後拡張型心筋症、毒素誘発拡張型心筋症、及び栄養不足拡張型心筋症からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、小児HFrEFは、単心室（univentricular heartもしくはsingle ventricle）を有する小児患者、またはフォンタンもしくはフォンタン-クロイツァー（Fontan-Kreutzer）処置後の患者で発生する。いくつかの実施形態では、小児HFrEFは、先天性心疾患に関連する小児心不全である。いくつかの実施形態では、化学療法誘発心不全は、化学療法誘発左心室機能不全、放射線誘発心不全、アントラサイクリン治療（これらに限定されないが、ドキソルビシン、エピルビシン、及びダウノルビシンなど）に起因する心不全、抗ERBB2治療（これらに限定されないが、トラスツズマブ及びラパチニブ）に起因する心不全、VEGF阻害剤治療（これらに限定されないが、ベバシズマブ）に起因する心不全、及びチロシキナーゼ阻害剤治療（これに限定されないが、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ（nilotinib）、ソラフェニブ、及びスニチニブ）に起因する心不全からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、筋ジストロフィーに関連する心不全は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに関連する心不全、ベッカー型筋ジストロフィーに関連する心不全、筋緊張性ジストロフィー（例えば、シュタイナート病）に関連する心不全、エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー（EDMD）などのラミノパシーに関連する心不全（例えば、X連鎖EDMD及び常染色体優性EDMDの両方など）、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHMD）に関連する心不全、肢帯型筋ジストロフィーに関連する心不全（例えば、サルコグリカノパチー及び常染色体優性型の疾患）及び先天性筋ジストロフィーに関連する心不全からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、右心室機能不全を伴う肺高血圧症は、HFrEFにおける高い左心室（拡張）圧またはHFpEFにおける高い左心室（拡張）圧に関連している。

30

40

#### 【0046】

「治療（Treatment）」または「治療すること（treating）」は、a）疾患または障害を阻害すること；b）疾患または障害の臨床症状の発症を減速させるかまたは阻止すること；及び/またはc）疾患または障害を軽減すること、すなわち、臨床症状の退行を引き起こすことのうちの一つ以上を含む。この用語は、状態または障害の完全及び部分的な低減、ならびに疾患または障害の臨床症状の完全または部分的な低減の両方

50

を網羅する。したがって、本明細書に記載の化合物 B の形態または本明細書に記載の医薬組成物は、既存の疾患もしくは障害の悪化を防止するか、疾患もしくは障害の管理を支援するか、または疾患もしくは障害を低減するかもしくは排除し得る。「予防」、すなわち、疾患または障害の臨床症状を発症させないことには、例えば、慢性心不全などの予防的治療が必要であることが考えられる対象（すなわち、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト）への本明細書に記載の医薬製剤の予防的投与を含む。

#### 【実施例】

#### 【0047】

##### 実施例

##### 方法

##### X線粉末回折 (XRPD)

X線粉末回折 (XRPD) データは、PANalytical X'Pert PRO 回折計を使用して取得した。サンプルは、周囲温度で 5 ~ 30 度または 5 ~ 45 度 (2 ) の連続モードで、45 kV で 0.0334 度のステップサイズで、Cu K 放射線 (1.54 ) により 40 mA でスキャンした。入射ビーム経路には、0.02 rad のソラスリット、15 mm のマスク、4 度の固定散乱防止スリット、及びプログラム可能な発散スリットを備えていた。回折ビームには、0.02 rad のソラスリット、プログラム可能な散乱防止スリット、及び 0.02 mm のニッケルフィルタを備えていた。サンプルは低バックグラウンドサンプルホルダーで調製し、2 秒の回転時間で回転ステージに配置した。

10

20

#### 【0048】

##### 示差走査熱量測定 (DSC)

示差走査熱量測定 (DSC) 分析は、TA Instruments Discovery Series 熱量計で、50 ml / 分の乾燥窒素下で圧着されたアルミニウムパン内で 30 ~ 250 で 10 / 分にて実施した。

#### 【0049】

##### 熱重量分析 (TGA)

熱重量分析 (TGA) は、TA Instruments Discovery Series 分析装置で、周囲温度から 10 / 分で 250 まで、25 ml / 分の乾燥窒素下でプラチナパン内で実施した。

30

#### 【0050】

##### 水分収着

水分収着データは、動的蒸気収着 (DVS) 分析装置を使用して収集した。吸湿性は、増分 5 % RH または 10 % RH で 0 % RH ~ 95 % RH まで評価した。吸着及び脱着サイクルのデータを収集した。平衡基準は、5 分間で 0.002 % の重量変化に設定し、最大平衡時間は 120 分であった。

#### 【0051】

##### 溶解度

固体の過剰分を水に加えて懸濁液を生成し、室温で少なくとも 24 時間分散させた。懸濁液を濾過した。濾液を超高速液体クロマトグラフィー - 紫外線 (「UPLC - UV」) で分析し、検量線と比較して結晶形態の溶液濃度を決定した。固体を XRPD で分析して結晶形態を決定した。

40

#### 【0052】

##### 固体安定性

原薬は、25 / 60 % RH、40 / 75 % RH、40 / 周囲条件または 60 / 周囲条件で保管した。化学的安定性は、超高速液体クロマトグラフィー (「UPLC」) 分析のために原薬を 50 % アセトニトリル水に溶解することにより、各時点で判定した。物理的安定性は、XRPD、DSC 及び TGA によって固体を分析することによって判定した。

#### 【0053】

50

遊離塩基結晶形態 I : 形態 I は、溶解度スクリーニング中に水 ( 1 0 m g / m L ) 中のアセトニトリル溶媒和物のスラリーによって最初に調製した。形態 I は、約 1 7 5 で融解し、非吸湿性である。形態 I の水への溶解度は、0 . 0 0 9 m g / m L である。形態 I は、2 5 / 6 0 % R H、4 0 / 7 5 % R H、4 0 / 周囲条件、または 6 0 / 周囲条件で保管した場合、5 週間物理的及び化学的に安定していた。

【 0 0 5 4 】

遊離塩基結晶形態 I は、表 1 のピークを含む X R P D パターンを特徴とした。

【 表 1 】

表 1

位置 [° 2 Th.]	FWHM [° 2 Th.]	格子面間隔 [Å]	高さ [c t s]	相対強度 [%]
8. 31	0. 16	10. 65	392. 30	9. 59
10. 20	0. 19	8. 67	449. 13	10. 98
12. 16	0. 19	7. 28	175. 14	4. 28
13. 11	0. 19	6. 75	816. 40	19. 96
14. 07	0. 19	6. 30	3882. 17	94. 93
16. 65	0. 23	5. 32	2764. 80	67. 61
18. 34	0. 16	4. 84	584. 69	14. 30
19. 36	0. 26	4. 58	703. 97	17. 21
19. 84	0. 16	4. 47	773. 35	18. 91
20. 42	0. 19	4. 35	4089. 47	100. 00
21. 49	0. 23	4. 14	2640. 84	64. 58
22. 21	0. 16	4. 00	591. 68	14. 47
22. 57	0. 19	3. 94	902. 96	22. 08
23. 39	0. 19	3. 80	1084. 35	26. 52
24. 70	0. 13	3. 60	513. 13	12. 55
25. 27	0. 13	3. 52	1612. 02	39. 42
25. 60	0. 19	3. 48	2148. 99	52. 55
26. 31	0. 19	3. 39	766. 52	18. 74
26. 97	0. 16	3. 31	1092. 48	26. 71
28. 02	0. 13	3. 18	1037. 99	25. 38
28. 49	0. 19	3. 13	1572. 64	38. 46
28. 91	0. 13	3. 09	632. 12	15. 46

10

20

30

【 0 0 5 5 】

遊離塩基結晶形態 I I : 形態 I I は、最初に、製剤スクリーニング中にアセトニトリル溶媒和物を 3 0 % ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン ( 2 0 m g / m L ) に溶解した後、周囲温度で沈殿させることによって調製した。一水和物は、水中でスラリー化されると、遊離塩基結晶形態 I に変換する。

40

【 0 0 5 6 】

遊離塩基結晶形態 I I は、表 2 のピークを含む X R P D パターンを特徴とした。

50

## 【表 2】

表 2

位置 [° 2 $\theta$ h.]	FWHM [° 2 $\theta$ h.]	格子面間隔 [Å]	高さ [c t s]	相対強度 [%]
6. 19	0. 13	14. 28	375. 71	14. 31
9. 96	0. 10	8. 88	296. 29	11. 29
12. 37	0. 13	7. 15	556. 33	21. 19
15. 40	0. 19	5. 75	1593. 28	60. 70
16. 04	0. 19	5. 53	738. 30	28. 13
16. 97	0. 19	5. 22	1067. 93	40. 68
17. 65	0. 13	5. 02	1137. 41	43. 33
18. 57	0. 13	4. 78	2625. 01	100. 00
19. 32	0. 10	4. 59	1058. 60	40. 33
20. 10	0. 13	4. 42	955. 96	36. 42
20. 54	0. 13	4. 32	705. 31	26. 87
21. 56	0. 10	4. 12	821. 48	31. 29
23. 08	0. 16	3. 85	1387. 95	52. 87
23. 44	0. 10	3. 80	974. 51	37. 12
23. 83	0. 16	3. 73	1922. 56	73. 24
24. 22	0. 23	3. 67	1375. 22	52. 39
24. 95	0. 16	3. 57	748. 97	28. 53
25. 51	0. 23	3. 49	676. 61	25. 78
25. 99	0. 19	3. 43	879. 21	33. 49
26. 42	0. 16	3. 37	852. 45	32. 47
26. 76	0. 16	3. 33	784. 06	29. 87
27. 51	0. 19	3. 24	1111. 08	42. 33
28. 49	0. 29	3. 13	370. 20	14. 10
29. 43	0. 19	3. 04	297. 88	11. 35

10

20

30

## 【0057】

本明細書に開示される遊離塩基結晶形態 I ~ II のそれぞれに固有の XRPD ピークを表 3 に示す。

## 【表 3】

表 3

形態	各形態に固有のいくつかのピーク (KA1°)				
形態 I	8. 31	10. 20	13. 11	14. 07	16. 65
形態 II	6. 19	9. 96	12. 37	15. 40	16. 04

40

## 【0058】

塩酸塩の形態：塩酸塩は、最初に、塩酸を含むメチル tert - ブチルエーテル (「MTBE」) 中の化合物 B のスラリーから調製した。塩酸塩は、水中でスラリー化されると、遊離塩基結晶形態 I に変換する。

## 【0059】

塩酸塩形態は、表 4 のピークを含む XRPD パターンを特徴とした。

50

【表 4 - 1】

表 4

位置 [° 2 Th.]	FWHM [° 2T h.]	格子面間隔 [Å]	高さ [c t s]	相対強度 [%]
11.50	0.13	7.69	321.00	11.20
12.32	0.13	7.19	244.14	8.52
13.32	0.19	6.65	132.12	4.61
13.78	0.13	6.43	189.34	6.61
14.23	0.13	6.23	839.03	29.27
15.37	0.16	5.76	1555.76	54.28
17.54	0.13	5.06	324.17	11.31
17.83	0.10	4.97	679.65	23.71
18.13	0.10	4.89	1559.77	54.42
18.40	0.10	4.82	1075.35	37.52
18.68	0.10	4.75	741.85	25.88
18.94	0.10	4.69	686.01	23.93
19.07	0.10	4.65	720.54	25.14
19.73	0.10	4.50	408.47	14.25
20.00	0.13	4.44	2866.24	100.00
20.71	0.13	4.29	369.45	12.89
21.41	0.13	4.15	268.37	9.36
22.23	0.10	4.00	641.14	22.37
22.45	0.13	3.96	1370.84	47.83
22.62	0.10	3.93	1126.32	39.30
23.09	0.13	3.85	415.02	14.48
23.39	0.13	3.80	994.61	34.70
23.94	0.13	3.72	1171.84	40.88
24.42	0.13	3.65	736.86	25.71
24.84	0.16	3.58	1792.10	62.52
25.42	0.16	3.50	592.22	20.66
26.91	0.16	3.31	1474.55	51.45
27.39	0.13	3.26	736.65	25.70
27.71	0.13	3.22	1527.08	53.28
28.31	0.19	3.15	828.20	28.90
29.08	0.13	3.07	1115.69	38.93
29.38	0.13	3.04	533.37	18.61
29.80	0.16	3.00	418.94	14.62
30.58	0.13	2.92	328.94	11.48
31.38	0.13	2.85	399.71	13.95
32.25	0.19	2.78	197.63	6.90

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

32.71	0.19	2.74	255.49	8.91
33.65	0.16	2.66	262.46	9.16
34.09	0.16	2.63	470.11	16.40
35.98	0.16	2.50	352.25	12.29
38.09	0.16	2.36	565.60	19.73
38.68	0.19	2.33	296.46	10.34
40.01	0.19	2.25	593.91	20.72
40.59	0.19	2.22	294.28	10.27
41.30	0.13	2.19	300.34	10.48
42.09	0.16	2.15	676.35	23.60
43.04	0.26	2.10	279.69	9.76
44.39	0.24	2.04	466.51	16.28

10

## 【0060】

アセトニトリル溶媒和物：化合物Bの合成中にアセトニトリル溶媒和物を調製した。合成の最終ステップは、トリフルオロ酢酸を含む25～70%アセトニトリル/水中での逆相精製であった。

20

## 【0061】

アセトニトリル溶媒和物は、表5のピークを含むXRPDパターンを特徴とした。

30

40

50

## 【表 5】

表 5

位置 [° 2Th.]	FWHM [° 2Th.]	格子面間隔 [Å]	高さ [c t s]	相対強度 [%]
7. 51	0. 23	11. 78	288. 31	17. 06
8. 17	0. 16	10. 83	624. 34	36. 95
8. 56	0. 13	10. 33	1037. 77	61. 42
11. 10	0. 13	7. 97	783. 10	46. 35
11. 29	0. 16	7. 84	933. 34	55. 24
14. 38	0. 13	6. 16	1145. 30	67. 79
14. 58	0. 19	6. 08	1689. 50	100. 00
15. 72	0. 32	5. 64	192. 37	11. 39
16. 43	0. 32	5. 39	213. 76	12. 65
17. 16	0. 16	5. 17	1176. 87	69. 66
17. 36	0. 16	5. 11	1339. 88	79. 31
18. 59	0. 32	4. 77	518. 44	30. 69
19. 44	0. 16	4. 57	1306. 93	77. 36
19. 66	0. 19	4. 51	1562. 01	92. 45
20. 79	0. 52	4. 27	402. 27	23. 81
22. 03	0. 29	4. 04	747. 22	44. 23
22. 66	0. 19	3. 92	1012. 15	59. 91
23. 20	0. 26	3. 83	1238. 10	73. 28
24. 11	0. 16	3. 69	913. 83	54. 09
24. 31	0. 13	3. 66	1000. 77	59. 24
24. 83	0. 29	3. 59	1223. 72	72. 43
25. 60	0. 32	3. 48	1220. 48	72. 24
26. 36	0. 10	3. 38	658. 10	38. 95
27. 76	0. 45	3. 21	318. 09	18. 83
29. 06	0. 36	3. 07	618. 54	36. 61

10

20

30

## 【0062】

ジクロロエタン溶媒和物：ジクロロエタン溶媒和物は、最初に、ハイスループット多形体スクリーニング中に、ジクロロエタン/トルエン1：1またはジクロロエタン/ヘプタン1：1（10mg/mL）から1容量の水で沈殿させることによって調製した。

## 【0063】

ジクロロエタン溶媒和物は、表6のピークを含むXRPDパターンを特徴とした。

40

50

## 【表 6】

表 6

位置 [° 2 $\theta$ h.]	FWHM[° 2 $\theta$ h.]	格子面間隔 [Å]	高さ [c t s]	相対強度 [%]
7.04	0.13	12.56	315.52	6.81
8.26	0.19	10.71	210.75	4.55
8.80	0.23	10.04	409.05	8.83
10.67	0.19	8.29	1325.15	28.61
11.91	0.23	7.43	854.44	18.45
13.28	0.19	6.67	98.56	2.13
16.18	0.19	5.48	2218.70	47.90
16.91	0.26	5.24	749.33	16.18
17.54	0.13	5.06	2374.77	51.27
17.73	0.19	5.00	4529.82	97.80
18.31	0.23	4.84	1040.54	22.46
19.33	0.19	4.59	2483.39	53.62
20.26	0.23	4.38	595.61	12.86
21.00	0.19	4.23	787.11	16.99
21.35	0.10	4.16	1171.96	25.30
21.51	0.10	4.13	925.35	19.98
22.59	0.19	3.94	1760.09	38.00
23.23	0.19	3.83	372.03	8.03
24.26	0.26	3.67	4631.85	100.00
25.19	0.13	3.54	624.66	13.49
25.94	0.16	3.43	1329.98	28.71
26.43	0.13	3.37	903.12	19.50
26.59	0.13	3.35	951.53	20.54
27.68	0.19	3.22	856.41	18.49
28.13	0.19	3.17	497.45	10.74
28.97	0.13	3.08	417.84	9.02

10

20

30

## 【0064】

ニトロメタン溶媒和物：ニトロメタン溶媒和物は、ハイスループット多形体スクリーニング中にニトロメタン（10 mg/mL）から周囲温度で蒸発させることによって調製した。

## 【0065】

ニトロメタン溶媒和物は、表7のピークを含むXRPDパターンを特徴とした。

40

【表 7】

表 7

位置 [° 2Th.]	FWHM [° 2Th.]	格子面間隔 [Å]	高さ [c t s]	相対強度 [%]
8. 27	0. 10	10. 70	1964. 09	33. 74
8. 48	0. 10	10. 43	2388. 37	41. 03
11. 09	0. 13	7. 98	1798. 21	30. 89
14. 44	0. 13	6. 13	4654. 03	79. 96
15. 35	0. 13	5. 77	844. 36	14. 51
16. 55	0. 10	5. 36	2659. 09	45. 68
16. 95	0. 10	5. 23	2682. 64	46. 09
18. 14	0. 10	4. 89	530. 21	9. 11
19. 32	0. 13	4. 59	4353. 55	74. 80
20. 46	0. 13	4. 34	746. 39	12. 82
22. 22	0. 10	4. 00	5820. 60	100. 00
22. 61	0. 13	3. 93	3641. 67	62. 57
23. 74	0. 16	3. 75	3512. 89	60. 35
24. 44	0. 13	3. 64	721. 08	12. 39
24. 92	0. 13	3. 57	2149. 84	36. 94
25. 53	0. 13	3. 49	2695. 33	46. 31
25. 92	0. 13	3. 44	627. 66	10. 78
27. 51	0. 13	3. 24	359. 73	6. 18
27. 83	0. 10	3. 21	270. 39	4. 65
29. 07	0. 13	3. 07	1309. 55	22. 50
29. 63	0. 16	3. 01	376. 89	6. 48

10

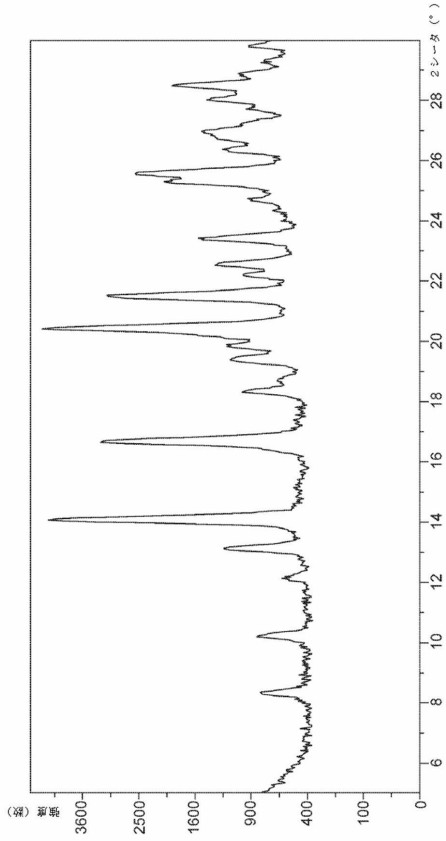
20

30

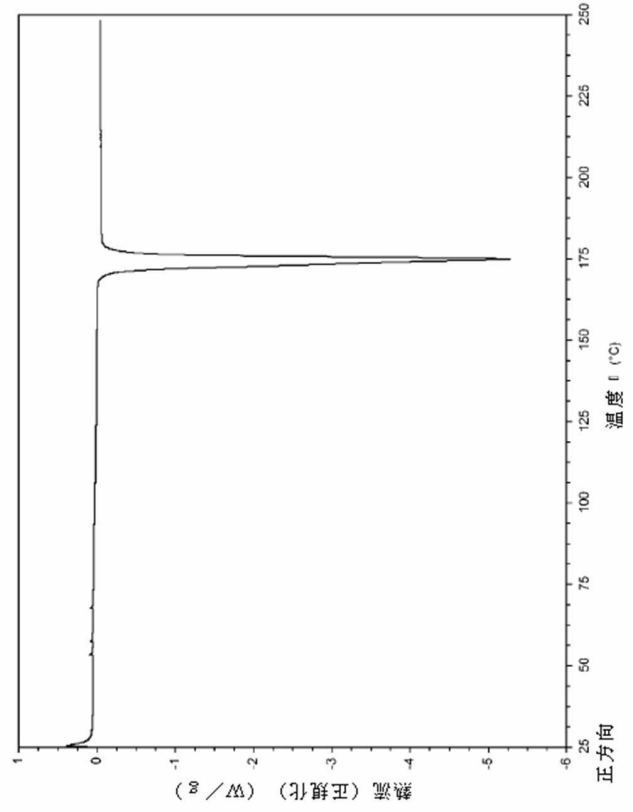
40

50

【 図 面 】  
【 図 1 】



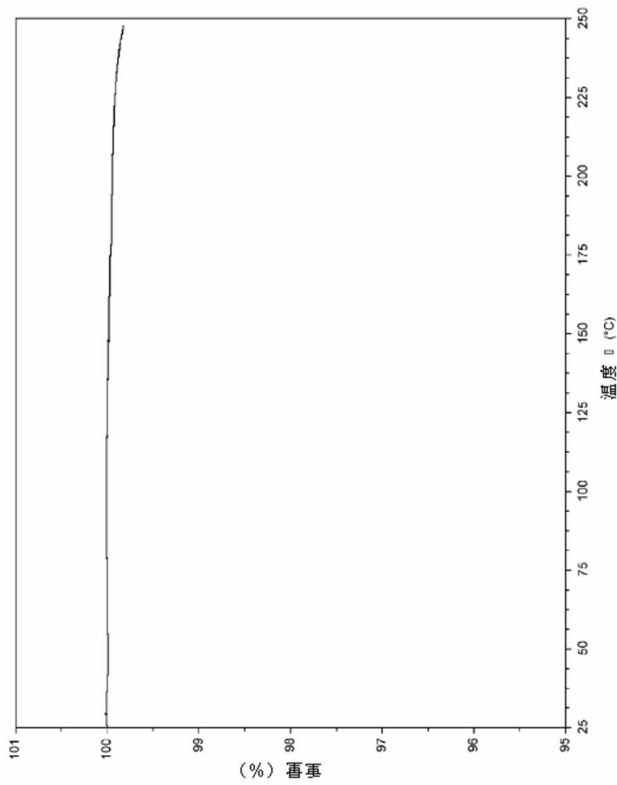
【 図 2 】



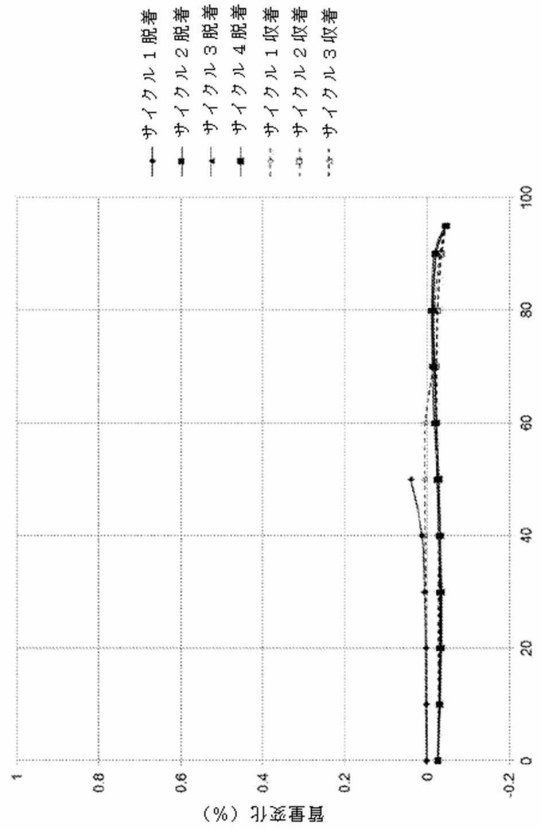
10

20

【 図 3 】



【 図 4 】

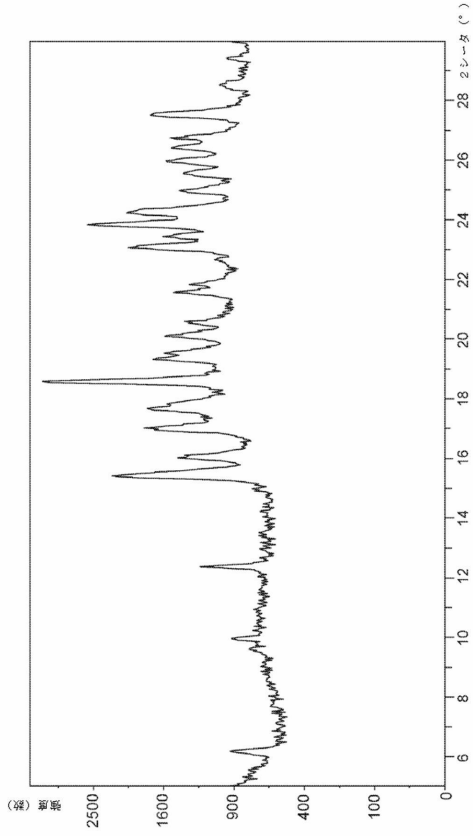


30

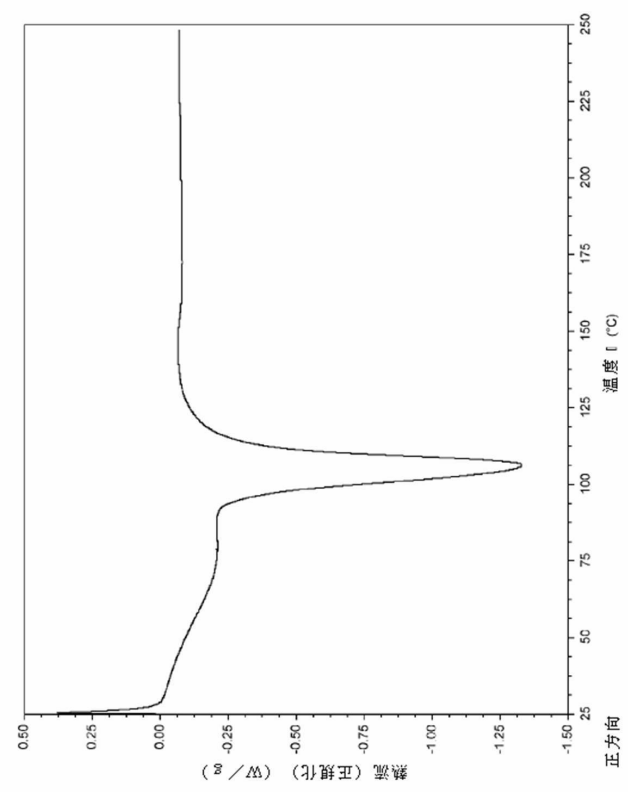
40

50

【 図 5 】



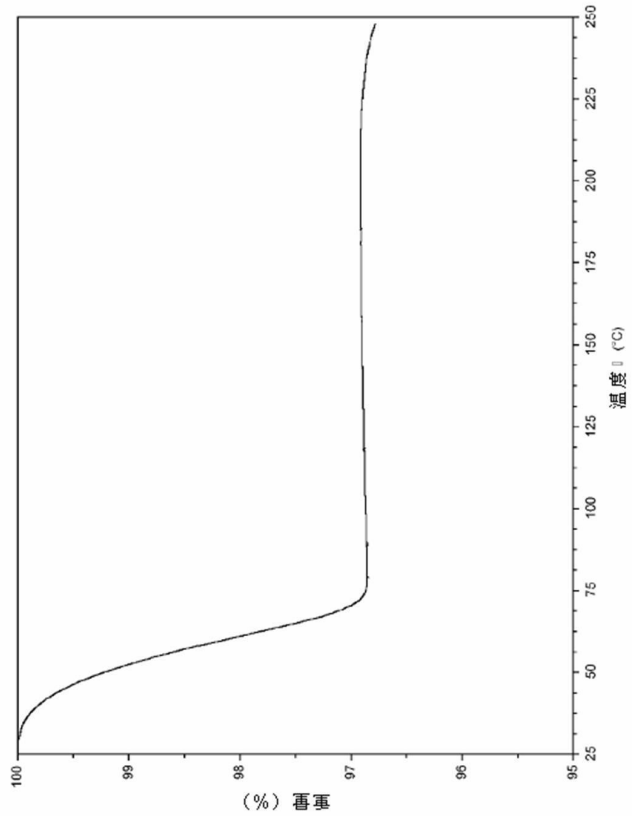
【 図 6 】



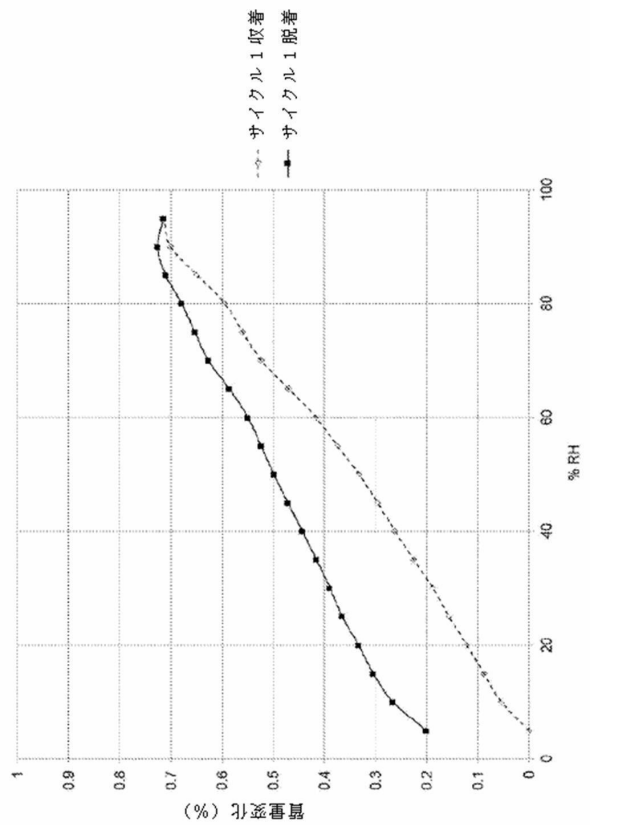
10

20

【 図 7 】



【 図 8 】

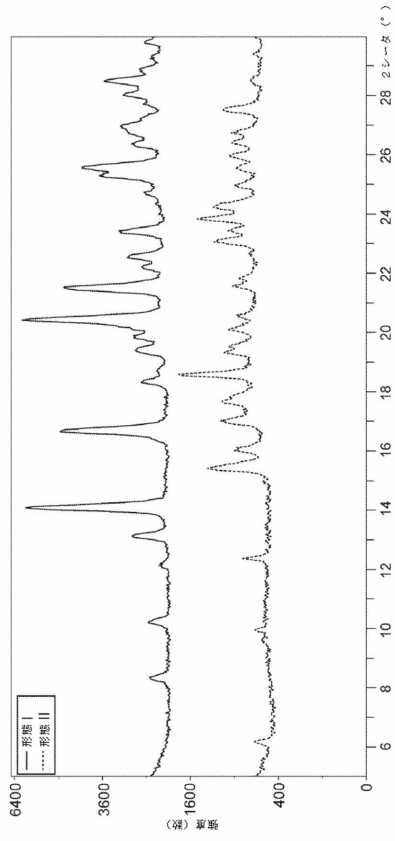


30

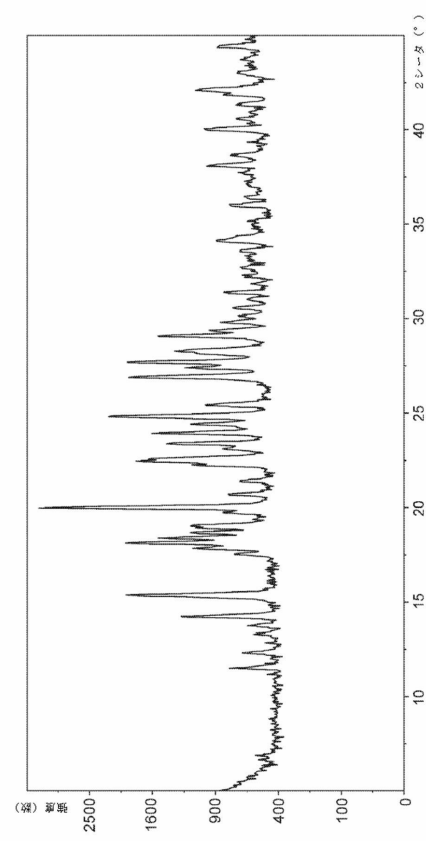
40

50

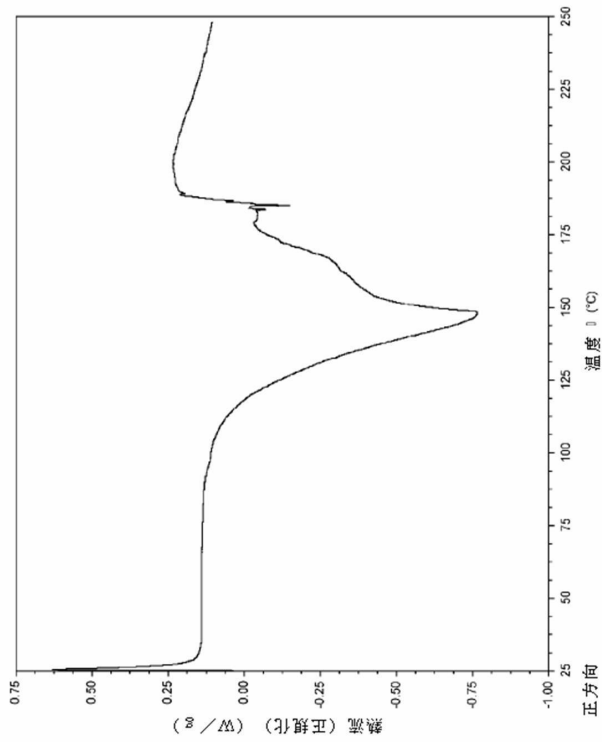
【 図 9 】



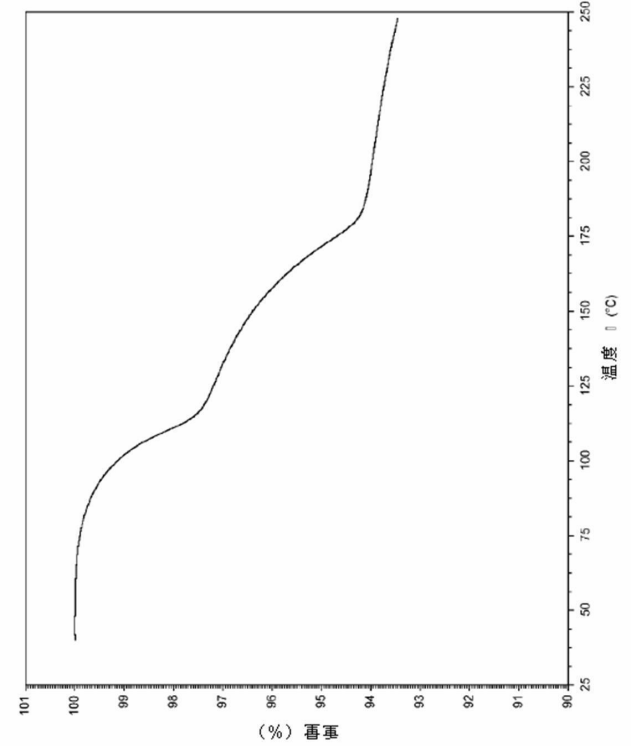
【 図 10 】



【 図 11 】



【 図 12 】



10

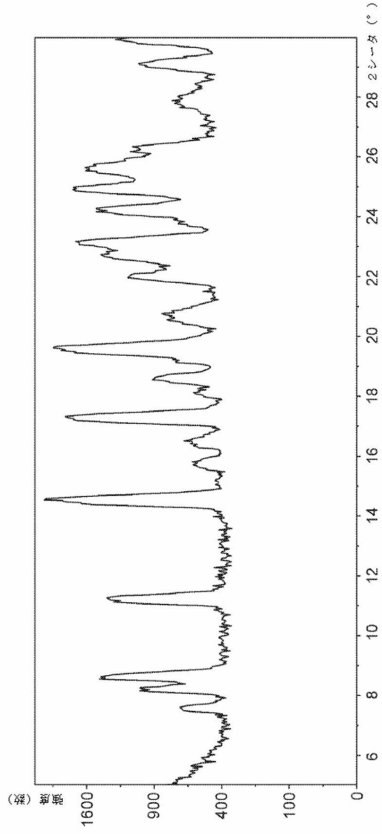
20

30

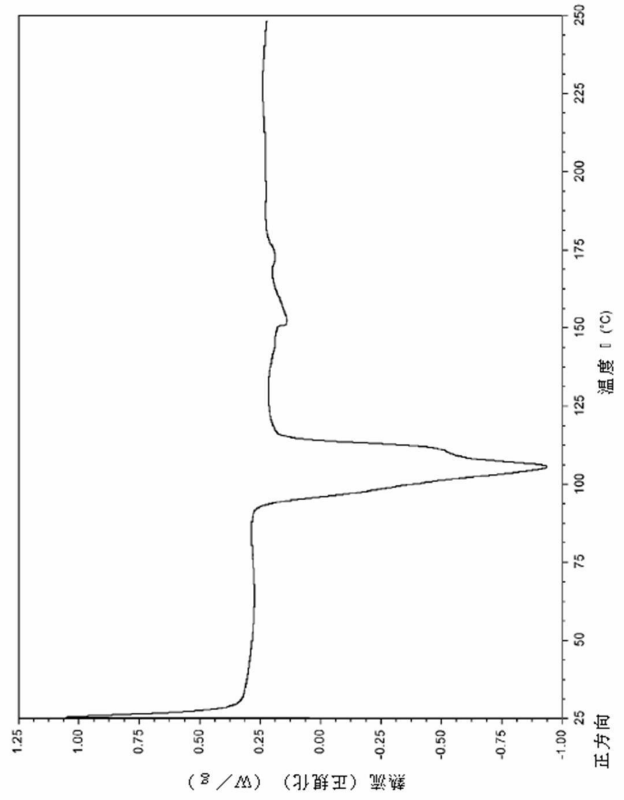
40

50

【 図 1 3 】



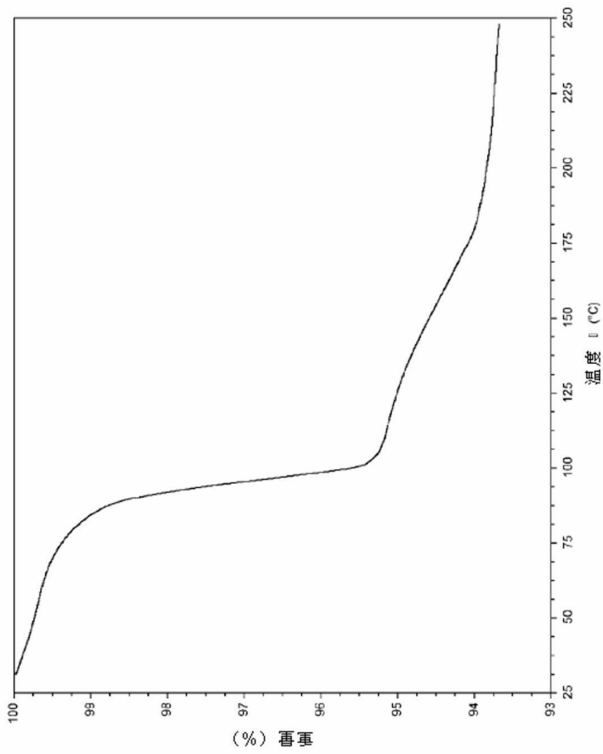
【 図 1 4 】



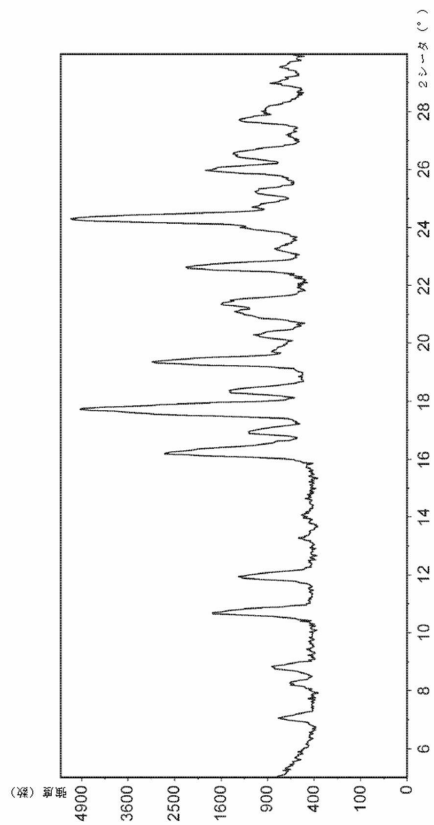
10

20

【 図 1 5 】



【 図 1 6 】

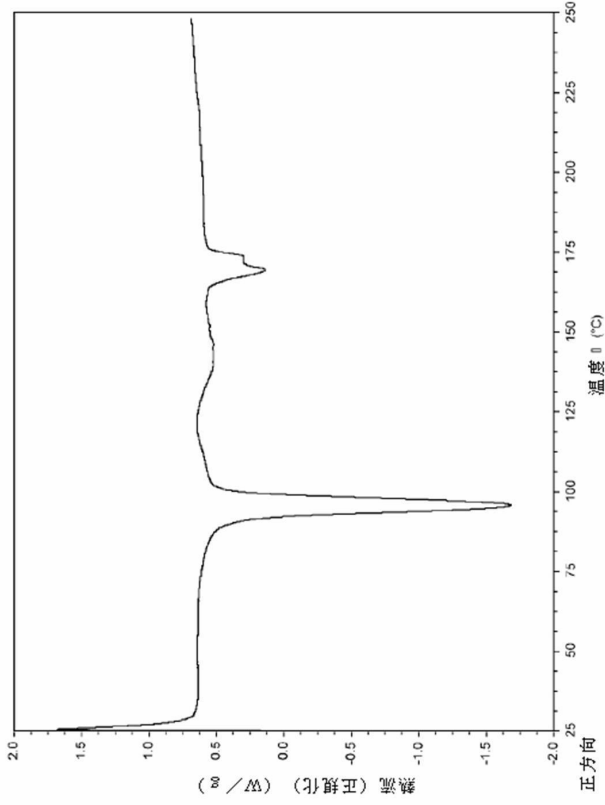


30

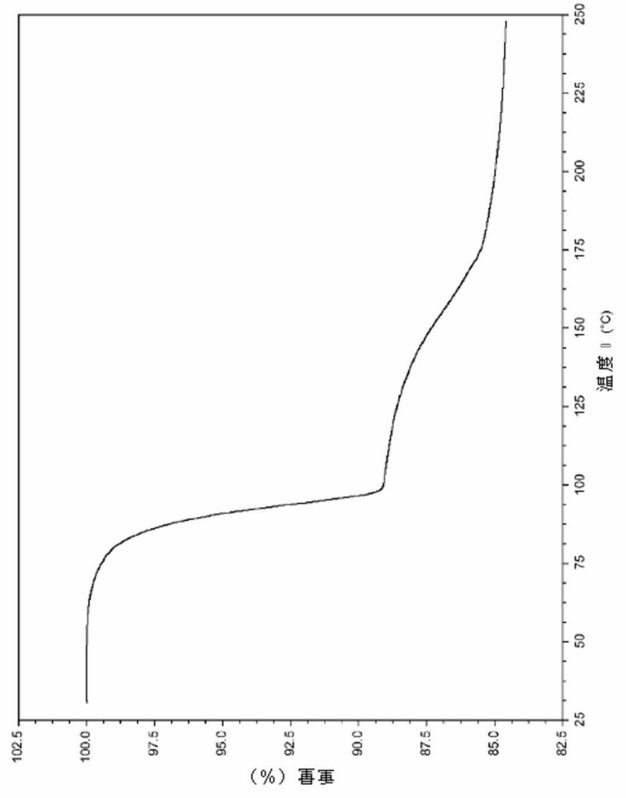
40

50

【 図 17 】



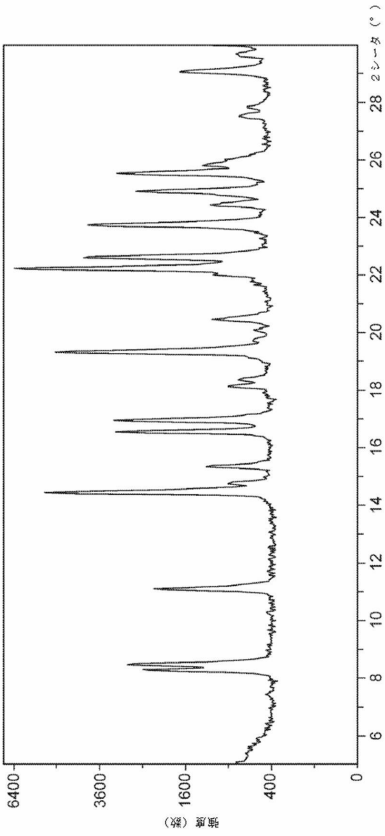
【 図 18 】



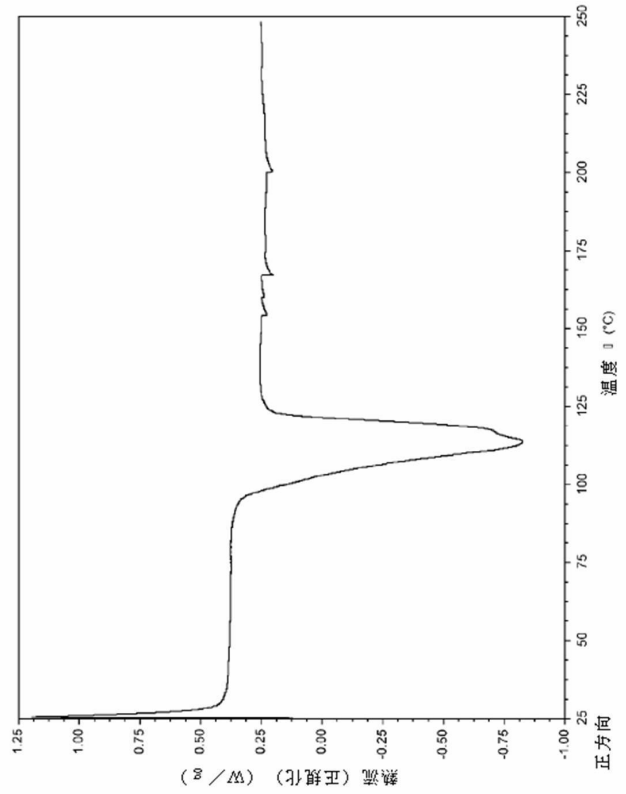
10

20

【 図 19 】



【 図 20 】

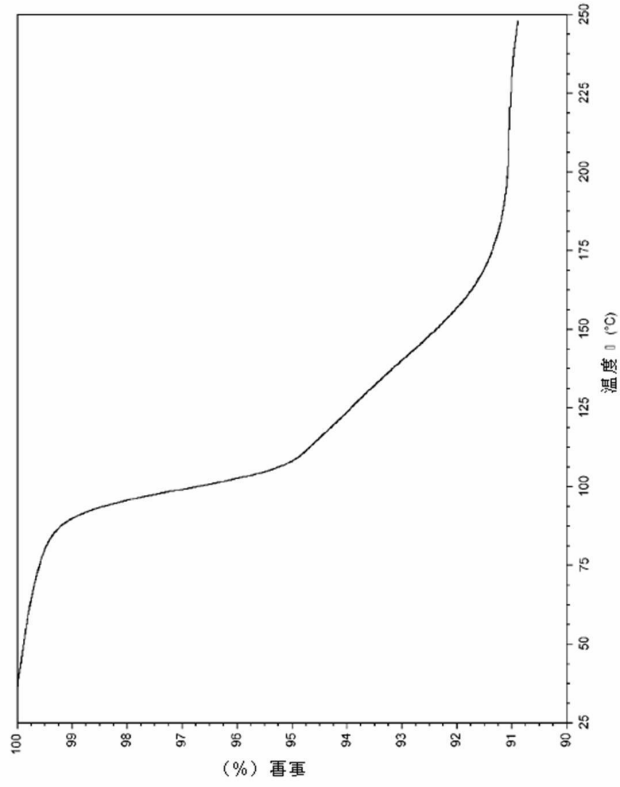


30

40

50

【 図 2 1 】



10

20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2020/022221
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61P9/00 C07D401/06 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P C07D		
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, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2019/055590 A1 (AMGEN INC [US]; CYTOKINETICS INC [US]) 21 March 2019 (2019-03-21) paragraphs [0131], [0133], [0141], [0155], [0159], [0165]	24-29
Y	STEPHEN BYRN ET AL: "Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations", PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 12, no. 7, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 945-954, XP55531015, DOI: 10.1023/A:1016241927429 the whole document	1-46
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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
20 May 2020		03/06/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Seelmann, Marielle

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

page 1 of 2

10

20

30

40

1

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2020/022221
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BASTIN R J ET AL: "Salt Selection and Optimisation for Pharmaceutical New Chemical Entities", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, CAMBRIDGE, GB, vol. 4, no. 5, 1 January 2000 (2000-01-01) , pages 427-435, XP002228592, DOI: 10.1021/OP000018U the whole document -----	1-46
Y	WO 2014/152236 A1 (AMGEN INC [US]; CYTOKINETICS INC [US]) 25 September 2014 (2014-09-25) pages 4-6,27, paragraphs 48,49,102,103 - page 29; figures 7-10; example 18 -----	1-46
Y	ANNA KARAGIANNI ET AL: "Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs", PHARMACEUTICS, vol. 10, no. 1, 25 January 2018 (2018-01-25), page 18, XP55697173, DOI: 10.3390/pharmaceutics10010018 the whole document -----	1-46

10

20

30

40

1

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

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/022221

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019055590	A1	21-03-2019	AR 112804 A1 11-12-2019
			AU 2018332887 A1 27-02-2020
			CA 3075669 A1 21-03-2019
			SG 11202001377P A 30-03-2020
			TW 201920096 A 01-06-2019
			US 2019077793 A1 14-03-2019
			UY 37879 A 29-03-2019
			WO 2019055590 A1 21-03-2019
-----			
WO 2014152236	A1	25-09-2014	AR 095542 A1 21-10-2015
			AU 2014239995 A1 10-09-2015
			AU 2014240049 A1 10-09-2015
			BR 112015022857 A2 18-07-2017
			BR 112015023417 A2 18-07-2017
			CA 2902436 A1 25-09-2014
			CA 2902646 A1 25-09-2014
			CL 2015002708 A1 11-03-2016
			CN 105120844 A 02-12-2015
			CN 105209437 A 30-12-2015
			CN 108785265 A 13-11-2018
			CR 20150549 A 04-01-2016
			DK 2970123 T3 21-10-2019
			EA 201591728 A1 29-01-2016
			EP 2968173 A1 20-01-2016
			EP 2970123 A1 20-01-2016
			ES 2750676 T3 26-03-2020
			HK 1218080 A1 03-02-2017
			HK 1218512 A1 24-02-2017
			HK 1218544 A1 24-02-2017
			HK 1219484 A1 07-04-2017
			HR P20191728 T1 13-12-2019
			HU E046285 T2 28-02-2020
			IL 241089 A 31-10-2019
			JP 6498658 B2 10-04-2019
			JP 6689942 B2 28-04-2020
			JP 2016513683 A 16-05-2016
			JP 2016519071 A 30-06-2016
			JP 2019059746 A 18-04-2019
			KR 20150136063 A 04-12-2015
			LT 2970123 T 11-11-2019
			MA 38399 A1 31-01-2017
			MA 44637 A1 30-08-2019
			MX 363347 B 20-03-2019
			PE 20151786 A1 11-12-2015
			PH 12015501998 A1 11-01-2016
			PL 2970123 T3 31-03-2020
			PT 2970123 T 28-10-2019
			RU 2015143643 A 18-04-2017
			SG 10201706656R A 28-09-2017
SG 11201507258P A 29-10-2015			
SI 2970123 T1 31-12-2019			
TN 2015000380 A1 03-01-2017			
TW 201524507 A 01-07-2015			
UA 117011 C2 11-06-2018			
US 2014309235 A1 16-10-2014			
US 2016016906 A1 21-01-2016			
US 2018273479 A1 27-09-2018			
US 2018312469 A1 01-11-2018			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2020/022221

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2020079736 A1	12-03-2020
		UY 35449 A	30-09-2014
		WO 2014152236 A1	25-09-2014
		WO 2014152270 A1	25-09-2014
-----			

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

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,NE,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,JO,JP,KE,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,NG,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

- (72)発明者 アザリ, ステファニー  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 91320-1799, サウザンド オークス, ワン アムジ  
 エン センター ドライブ, メール ストップ 28-5-エー, アムジェン インコーポレイテッ  
 ド 気付
- (72)発明者 チャヴェス, メアリー  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 91320-1799, サウザンド オークス, ワン アムジ  
 エン センター ドライブ, メール ストップ 28-5-エー, アムジェン インコーポレイテッ  
 ド 気付
- (72)発明者 マリノフスキ, ジャスティン  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 91320-1799, サウザンド オークス, ワン アムジ  
 エン センター ドライブ, メール ストップ 28-5-エー, アムジェン インコーポレイテッ  
 ド 気付
- (72)発明者 メネン, スティーブン エム.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 91320-1799, サウザンド オークス, ワン アムジ  
 エン センター ドライブ, メール ストップ 28-5-エー, アムジェン インコーポレイテッ  
 ド 気付
- (72)発明者 リード, ダレン エル.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 91320-1799, サウザンド オークス, ワン アムジ  
 エン センター ドライブ, メール ストップ 28-5-エー, アムジェン インコーポレイテッ  
 ド 気付

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB04 CC12 DD08 EE01  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC17 GA07 GA15 MA01 MA04 NA03  
 ZA36