

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-542840

(P2024-542840A)

(43)公表日 令和6年11月15日(2024.11.15)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/14

C S P 4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/4184(2006.01)

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全87頁)

(21)出願番号 特願2024-534140(P2024-534140)
(86)(22)出願日 令和4年12月7日(2022.12.7)
(85)翻訳文提出日 令和6年8月1日(2024.8.1)
(86)国際出願番号 PCT/US2022/081060
(87)国際公開番号 WO2023/107980
(87)国際公開日 令和5年6月15日(2023.6.15)
(31)優先権主張番号 63/287,212
(32)優先日 令和3年12月8日(2021.12.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(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

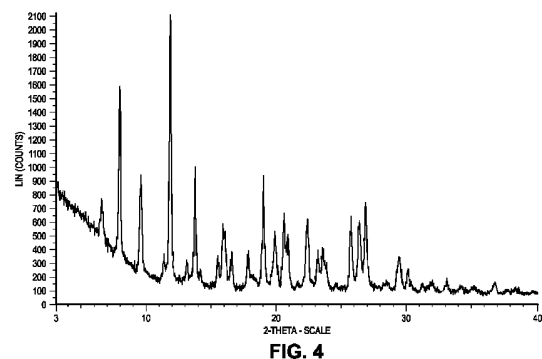
(71)出願人 522162945
キネート バイオファーマ インク.
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル
ニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リ
アル 1 2 8 3 0 スイート 1 5 0
(74)代理人 110003797
弁理士法人清原国際特許事務所
(72)発明者 カルドア, スティーヴン ダブリュー.
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル
ニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リ
アル 1 2 8 3 0 スイート 1 5 0
(72)発明者 カノーニ, トウフィケ
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル
ニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リ
アル 1 2 8 3 0 スイート 1 5 0
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 F G F R阻害剤の固体状態

(57)【要約】

本開示は、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル
-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3
-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H
-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-
5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボ
キサミドの固体状態に関する。当該固体状態は、疾
患を処置するための医薬組成物および剤形の調製におい
て有用である。

【選択図】図4



10

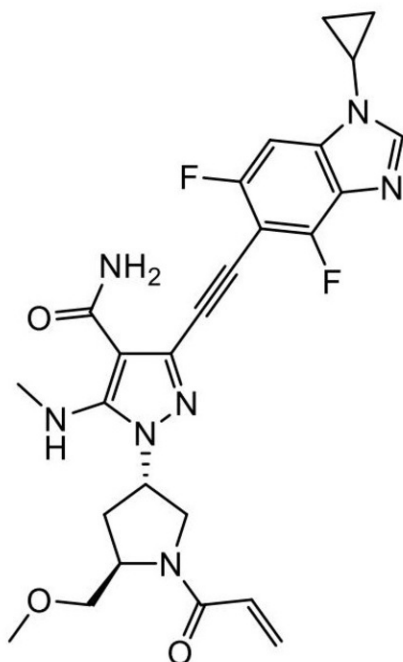
20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の化合物 1

【化 1】



化合物 1

10

20

として表される、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの固体形態。

【請求項 2】

結晶性である、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの固体形態。

30

【請求項 3】

11.8°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項2に記載の固体形態。

【請求項 4】

7.9°±0.3および13.7°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項3に記載の固体形態。

【請求項 5】

9.5°±0.3、18.9°±0.3、および26.8°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項3または4のいずれか一項に記載の固体形態。

40

【請求項 6】

15.9°±0.3、20.5°±0.3、および22.3°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項3～5のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 7】

20.8°±0.3、25.7°±0.3、および26.3°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項3～6のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 8】

7.9°±0.3、9.5°±0.3、11.8°±0.3、13.7°±0.3、1

50

5. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、18. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、20. $5^{\circ} \pm 0.3$ 、20. $8^{\circ} \pm 0.3$ 、22. $3^{\circ} \pm 0.3$ 、25. $7^{\circ} \pm 0.3$ 、および 26. $3^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも1つのX線粉末回折反射を示す、請求項2に記載の固体形態。

【請求項9】

7. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、9. $5^{\circ} \pm 0.3$ 、11. $8^{\circ} \pm 0.3$ 、13. $7^{\circ} \pm 0.3$ 、15. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、18. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、20. $5^{\circ} \pm 0.3$ 、20. $8^{\circ} \pm 0.3$ 、22. $3^{\circ} \pm 0.3$ 、25. $7^{\circ} \pm 0.3$ 、および 26. $3^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも2つのX線粉末回折反射を示す、請求項8に記載の固体形態。

【請求項10】

7. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、9. $5^{\circ} \pm 0.3$ 、11. $8^{\circ} \pm 0.3$ 、13. $7^{\circ} \pm 0.3$ 、15. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、18. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、20. $5^{\circ} \pm 0.3$ 、20. $8^{\circ} \pm 0.3$ 、22. $3^{\circ} \pm 0.3$ 、25. $7^{\circ} \pm 0.3$ 、および 26. $3^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも3つのX線粉末回折反射を示す、請求項9に記載の固体形態。

10

【請求項11】

7. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、9. $5^{\circ} \pm 0.3$ 、11. $8^{\circ} \pm 0.3$ 、13. $7^{\circ} \pm 0.3$ 、15. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、18. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、20. $5^{\circ} \pm 0.3$ 、20. $8^{\circ} \pm 0.3$ 、22. $3^{\circ} \pm 0.3$ 、25. $7^{\circ} \pm 0.3$ 、および 26. $3^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも4つのX線粉末回折反射を示す、請求項10に記載の固体形態。

【請求項12】

7. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、9. $5^{\circ} \pm 0.3$ 、11. $8^{\circ} \pm 0.3$ 、13. $7^{\circ} \pm 0.3$ 、15. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、18. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、20. $5^{\circ} \pm 0.3$ 、20. $8^{\circ} \pm 0.3$ 、22. $3^{\circ} \pm 0.3$ 、25. $7^{\circ} \pm 0.3$ 、および 26. $3^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも5つのX線粉末回折反射を示す、請求項11に記載の固体形態。

20

【請求項13】

7. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、9. $5^{\circ} \pm 0.3$ 、11. $8^{\circ} \pm 0.3$ 、13. $7^{\circ} \pm 0.3$ 、15. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、18. $9^{\circ} \pm 0.3$ 、20. $5^{\circ} \pm 0.3$ 、20. $8^{\circ} \pm 0.3$ 、22. $3^{\circ} \pm 0.3$ 、25. $7^{\circ} \pm 0.3$ 、および 26. $3^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも6つのX線粉末回折反射を示す、請求項12に記載の固体形態。

【請求項14】

図4に示すようなX線粉末回折パターンを示す、請求項2に記載の固体形態。

30

【請求項15】

193. $1^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項3～14のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項16】

図5に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項3～15のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項17】

熱重量分析によって判定される最大200 $^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ での1.1% ± 0.5 未満の重量損失を示す、請求項3～16のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項18】

40

図5に示すような熱重量分析サーモグラムを示す、請求項3～17のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項19】

他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない、請求項3～18のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項20】

他の結晶形態または非結晶形態の量が5% (w/w) 以下である、請求項19に記載の固体形態。

【請求項21】

不純物を実質的に含まない、請求項3～20のいずれか一項に記載の固体形態。

50

【請求項 22】

不純物の量が 2 % 以下である、請求項 21 に記載の固体形態。

【請求項 23】

5. 0 ° ± 0. 3 の 2 θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 2 に記載の固体形態。

【請求項 24】

10. 1 ° ± 0. 3 および 17. 1 ° ± 0. 3 の 2 θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 23 に記載の固体形態。

【請求項 25】

8. 5 ° ± 0. 3、24. 8 ° ± 0. 3、および 25. 8 ° ± 0. 3 の 2 θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 23 または 24 のいずれか一項に記載の固体形態。

10

【請求項 26】

9. 3 ° ± 0. 3、13. 0 ° ± 0. 3、および 16. 4 ° ± 0. 3 の 2 θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 23 ~ 25 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 27】

12. 1 ° ± 0. 3 および 15. 2 ° ± 0. 3 の 2 θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 23 ~ 26 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 28】

5. 0 ° ± 0. 3、8. 5 ° ± 0. 3、9. 3 ° ± 0. 3、10. 1 ° ± 0. 3、12. 1 ° ± 0. 3、13. 0 ° ± 0. 3、15. 2 ° ± 0. 3、16. 4 ° ± 0. 3、17. 1 ° ± 0. 3、24. 8 ° ± 0. 3、および 25. 8 ° ± 0. 3 から選択される少なくとも 1 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 2 に記載の固体形態。

20

【請求項 29】

5. 0 ° ± 0. 3、8. 5 ° ± 0. 3、9. 3 ° ± 0. 3、10. 1 ° ± 0. 3、12. 1 ° ± 0. 3、13. 0 ° ± 0. 3、15. 2 ° ± 0. 3、16. 4 ° ± 0. 3、17. 1 ° ± 0. 3、24. 8 ° ± 0. 3、および 25. 8 ° ± 0. 3 から選択される少なくとも 2 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 28 に記載の固体形態。

【請求項 30】

5. 0 ° ± 0. 3、8. 5 ° ± 0. 3、9. 3 ° ± 0. 3、10. 1 ° ± 0. 3、12. 1 ° ± 0. 3、13. 0 ° ± 0. 3、15. 2 ° ± 0. 3、16. 4 ° ± 0. 3、17. 1 ° ± 0. 3、24. 8 ° ± 0. 3、および 25. 8 ° ± 0. 3 から選択される少なくとも 3 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 29 に記載の固体形態。

30

【請求項 31】

5. 0 ° ± 0. 3、8. 5 ° ± 0. 3、9. 3 ° ± 0. 3、10. 1 ° ± 0. 3、12. 1 ° ± 0. 3、13. 0 ° ± 0. 3、15. 2 ° ± 0. 3、16. 4 ° ± 0. 3、17. 1 ° ± 0. 3、24. 8 ° ± 0. 3、および 25. 8 ° ± 0. 3 から選択される少なくとも 4 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 30 に記載の固体形態。

【請求項 32】

5. 0 ° ± 0. 3、8. 5 ° ± 0. 3、9. 3 ° ± 0. 3、10. 1 ° ± 0. 3、12. 1 ° ± 0. 3、13. 0 ° ± 0. 3、15. 2 ° ± 0. 3、16. 4 ° ± 0. 3、17. 1 ° ± 0. 3、24. 8 ° ± 0. 3、および 25. 8 ° ± 0. 3 から選択される少なくとも 5 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 31 に記載の固体形態。

40

【請求項 33】

5. 0 ° ± 0. 3、8. 5 ° ± 0. 3、9. 3 ° ± 0. 3、10. 1 ° ± 0. 3、12. 1 ° ± 0. 3、13. 0 ° ± 0. 3、15. 2 ° ± 0. 3、16. 4 ° ± 0. 3、17. 1 ° ± 0. 3、24. 8 ° ± 0. 3、および 25. 8 ° ± 0. 3 から選択される少なくとも 6 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 32 に記載の固体形態。

【請求項 34】

図 2 に示すような X 線粉末回折パターンを示す、請求項 2 に記載の固体形態。

【請求項 35】

53. 5 °C ± 10. 0、106. 5 °C ± 5. 0、および 193. 7 °C ± 5. 0 での吸熱

50

ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 23～34 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 36】

図 3 に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 23～35 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 37】

熱重量分析によって判定される最大 $76^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ での $4.9\% \pm 0.5$ 未満の重量損失を示す、請求項 23～36 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 38】

図 3 に示すような熱重量分析サーモグラムを示す、請求項 23～37 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 39】

他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない、請求項 23～38 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 40】

他の結晶形態または非結晶形態の量が $5\% (w/w)$ 以下である、請求項 39 に記載の固体形態。

【請求項 41】

不純物を実質的に含まない、請求項 23～40 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 42】

不純物の量が 2% 以下である、請求項 41 に記載の固体形態。

【請求項 43】

$8.7^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 2 に記載の固体形態。

【請求項 44】

$5.0^{\circ} \pm 0.3$ および $12.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 43 に記載の固体形態。

【請求項 45】

$23.9^{\circ} \pm 0.3$ および $24.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 43 または 44 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 46】

$11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $21.2^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 43～45 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 47】

$11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 43～46 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 48】

$5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 1 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 2 に記載の固体形態。

【請求項 49】

$5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 2 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 48 に記載の固体形態。

【請求項 50】

$5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 3 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 49 に記載の固体形態。

【請求項 5 1】

5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3、および25.8°±0.3から選択される少なくとも4つのX線粉末回折反射を示す、請求項50に記載の固体形態。

【請求項 5 2】

5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3、および25.8°±0.3から選択される少なくとも5つのX線粉末回折反射を示す、請求項51に記載の固体形態。

10

【請求項 5 3】

5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3、および25.8°±0.3から選択される少なくとも6つのX線粉末回折反射を示す、請求項52に記載の固体形態。

【請求項 5 4】

図7に示すようなX線粉末回折パターンを示す、請求項2に記載の固体形態。

【請求項 5 5】

164.0℃±5.0および190.6℃±5.0での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項43～54のいずれか一項に記載の固体形態。

20

【請求項 5 6】

図8に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項43～55のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 5 7】

熱重量分析によって判定される最大205℃±10.0での2.9%±0.5未満の重量損失を示す、請求項43～56のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 5 8】

図8に示すような熱重量分析サーモグラムを示す、請求項43～57のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 5 9】

他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない、請求項43～58のいずれか一項に記載の固体形態。

30

【請求項 6 0】

他の結晶形態または非結晶形態の量が5%（w/w）以下である、請求項59に記載の固体形態。

【請求項 6 1】

不純物を実質的に含まない、請求項43～60のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 6 2】

不純物の量が2%以下である、請求項61に記載の固体形態。

【請求項 6 3】

5.1°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項2に記載の固体形態。

40

【請求項 6 4】

10.2°±0.3および8.6°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項63に記載の固体形態。

【請求項 6 5】

12.2°±0.3および17.3°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項63または64のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 6 6】

6.4°±0.3、13.4°±0.3、および15.3°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項63～65のいずれか一項に記載の固体形態。

50

【請求項 67】

15.8°±0.3および26.0°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項63～66のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 68】

5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3、および26.0°±0.3から選択される少なくとも1つのX線粉末回折反射を示す、請求項2に記載の固体形態。

【請求項 69】

5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3、および26.0°±0.3から選択される少なくとも2つのX線粉末回折反射を示す、請求項68に記載の固体形態。

10

【請求項 70】

5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3、および26.0°±0.3から選択される少なくとも3つのX線粉末回折反射を示す、請求項69に記載の固体形態。

【請求項 71】

5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3、および26.0°±0.3から選択される少なくとも4つのX線粉末回折反射を示す、請求項70に記載の固体形態。

20

【請求項 72】

5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3、および26.0°±0.3から選択される少なくとも5つのX線粉末回折反射を示す、請求項71に記載の固体形態。

【請求項 73】

5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.6°±0.3、10.2°±0.3、12.2°±0.3、13.4°±0.3、15.3°±0.3、15.8°±0.3、17.3°±0.3、および26.0°±0.3から選択される少なくとも6つのX線粉末回折反射を示す、請求項72に記載の固体形態。

30

【請求項 74】

図9に示すようなX線粉末回折パターンを示す、請求項2に記載の固体形態。

【請求項 75】

66.2℃±5.0、106.4℃±5.0、および193.6℃±5.0での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項63～74のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 76】

図10に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項63～75のいずれか一項に記載の固体形態。

40

【請求項 77】

熱重量分析によって判定される最大94℃±10.0での2.9%±0.5未満の重量損失を示す、請求項63～76のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 78】

図10に示すような熱重量分析サーモグラムを示す、請求項63～77のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 79】

他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない、請求項63～78のいずれか一項

50

に記載の固体形態。

【請求項 80】

他の結晶形態または非結晶形態の量が 5 % (w / w) 以下である、請求項 79 に記載の固体形態。

【請求項 81】

不純物を実質的に含まない、請求項 63 ~ 80 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 82】

不純物の量が 2 % 以下である、請求項 81 に記載の固体形態。

【請求項 83】

5 . 1 ° ± 0 . 3 の 2 θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 2 に記載の固体形態。

10

【請求項 84】

10 . 4 ° ± 0 . 3 の 2 θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 83 に記載の固体形態。

【請求項 85】

6 . 4 ° ± 0 . 3 および 25 . 6 ° ± 0 . 3 の 2 θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 83 または 84 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 86】

8 . 7 ° ± 0 . 3、11 . 9 ° ± 0 . 3、および 15 . 6 ° ± 0 . 3 の 2 θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 83 ~ 85 のいずれか一項に記載の固体形態。

20

【請求項 87】

13 . 5 ° ± 0 . 3 および 25 . 8 ° ± 0 . 3 の 2 θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 83 ~ 86 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 88】

5 . 1 ° ± 0 . 3、6 . 4 ° ± 0 . 3、8 . 7 ° ± 0 . 3、10 . 4 ° ± 0 . 3、11 . 9 ° ± 0 . 3、13 . 5 ° ± 0 . 3、15 . 6 ° ± 0 . 3、25 . 8 ° ± 0 . 3、および 25 . 6 ° ± 0 . 3 から選択される少なくとも 1 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 2 に記載の固体形態。

【請求項 89】

5 . 1 ° ± 0 . 3、6 . 4 ° ± 0 . 3、8 . 7 ° ± 0 . 3、10 . 4 ° ± 0 . 3、11 . 9 ° ± 0 . 3、13 . 5 ° ± 0 . 3、15 . 6 ° ± 0 . 3、25 . 8 ° ± 0 . 3、および 25 . 6 ° ± 0 . 3 から選択される少なくとも 2 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 88 に記載の固体形態。

30

【請求項 90】

5 . 1 ° ± 0 . 3、6 . 4 ° ± 0 . 3、8 . 7 ° ± 0 . 3、10 . 4 ° ± 0 . 3、11 . 9 ° ± 0 . 3、13 . 5 ° ± 0 . 3、15 . 6 ° ± 0 . 3、25 . 8 ° ± 0 . 3、および 25 . 6 ° ± 0 . 3 から選択される少なくとも 3 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 89 に記載の固体形態。

【請求項 91】

5 . 1 ° ± 0 . 3、6 . 4 ° ± 0 . 3、8 . 7 ° ± 0 . 3、10 . 4 ° ± 0 . 3、11 . 9 ° ± 0 . 3、13 . 5 ° ± 0 . 3、15 . 6 ° ± 0 . 3、25 . 8 ° ± 0 . 3、および 25 . 6 ° ± 0 . 3 から選択される少なくとも 4 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 90 に記載の固体形態。

40

【請求項 92】

5 . 1 ° ± 0 . 3、6 . 4 ° ± 0 . 3、8 . 7 ° ± 0 . 3、10 . 4 ° ± 0 . 3、11 . 9 ° ± 0 . 3、13 . 5 ° ± 0 . 3、15 . 6 ° ± 0 . 3、25 . 8 ° ± 0 . 3、および 25 . 6 ° ± 0 . 3 から選択される少なくとも 5 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 91 に記載の固体形態。

【請求項 93】

5 . 1 ° ± 0 . 3、6 . 4 ° ± 0 . 3、8 . 7 ° ± 0 . 3、10 . 4 ° ± 0 . 3、11 . 9 ° ± 0 . 3、13 . 5 ° ± 0 . 3、15 . 6 ° ± 0 . 3、25 . 8 ° ± 0 . 3、および

50

び $25.6^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 6 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 92 に記載の固体形態。

【請求項 94】

図 11 に示すような X 線粉末回折パターンを示す、請求項 2 に記載の固体形態。

【請求項 95】

$105.8^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 83 ～ 94 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 96】

図 12 に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 83 ～ 95 のいずれか一項に記載の固体形態。

10

【請求項 97】

熱重量分析によって判定される最大 $101^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ での $2.1\% \pm 0.5$ 未満の重量損失を示す、請求項 83 ～ 96 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 98】

図 12 に示すような熱重量分析サーモグラムを示す、請求項 83 ～ 97 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 99】

他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない、請求項 83 ～ 98 のいずれか一項に記載の固体形態。

20

【請求項 100】

他の結晶形態または非結晶形態の量が $5\% (w/w)$ 以下である、請求項 99 に記載の固体形態。

【請求項 101】

不純物を実質的に含まない、請求項 83 ～ 100 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 102】

不純物の量が 2% 以下である、請求項 101 に記載の固体形態。

【請求項 103】

$9.5^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 2 に記載の固体形態。

【請求項 104】

$5.2^{\circ} \pm 0.3$ および $23.7^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 103 に記載の固体形態。

30

【請求項 105】

$5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、および $19.5^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 103 または 104 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 106】

$6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 103 ～ 105 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 107】

$7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 、および $24.7^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 103 ～ 106 のいずれか一項に記載の固体形態。

40

【請求項 108】

$5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.8^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 1 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 2 に記載の固体形態。

【請求項 109】

$5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$

50

° ± 0.3、19.5° ± 0.3、23.7° ± 0.3、24.7° ± 0.3、および 26.8° ± 0.3 から選択される少なくとも 2 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 108 に記載の固体形態。

【請求項 110】

5.2° ± 0.3、5.7° ± 0.3、6.5° ± 0.3、7.4° ± 0.3、9.5° ± 0.3、10.2° ± 0.3、15.0° ± 0.3、15.5° ± 0.3、19.0° ± 0.3、19.5° ± 0.3、23.7° ± 0.3、24.7° ± 0.3、および 26.8° ± 0.3 から選択される少なくとも 3 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 109 に記載の固体形態。

【請求項 111】

5.2° ± 0.3、5.7° ± 0.3、6.5° ± 0.3、7.4° ± 0.3、9.5° ± 0.3、10.2° ± 0.3、15.0° ± 0.3、15.5° ± 0.3、19.0° ± 0.3、19.5° ± 0.3、23.7° ± 0.3、24.7° ± 0.3、および 26.8° ± 0.3 から選択される少なくとも 4 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 110 に記載の固体形態。

【請求項 112】

5.2° ± 0.3、5.7° ± 0.3、6.5° ± 0.3、7.4° ± 0.3、9.5° ± 0.3、10.2° ± 0.3、15.0° ± 0.3、15.5° ± 0.3、19.0° ± 0.3、19.5° ± 0.3、23.7° ± 0.3、24.7° ± 0.3、および 26.8° ± 0.3 から選択される少なくとも 5 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 111 に記載の固体形態。

【請求項 113】

5.2° ± 0.3、5.7° ± 0.3、6.5° ± 0.3、7.4° ± 0.3、9.5° ± 0.3、10.2° ± 0.3、15.0° ± 0.3、15.5° ± 0.3、19.0° ± 0.3、19.5° ± 0.3、23.7° ± 0.3、24.7° ± 0.3、および 26.8° ± 0.3 から選択される少なくとも 6 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 112 に記載の固体形態。

【請求項 114】

図 13 に示すような X 線粉末回折パターンを示す、請求項 2 に記載の固体形態。

【請求項 115】

112.3°C ± 5.0 および 193.7°C ± 5.0 での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 103 ~ 114 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 116】

図 14 に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 103 ~ 115 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 117】

熱重量分析によって判定される最大 126°C ± 10.0 での 4.3% ± 0.5 未満の重量損失を示す、請求項 103 ~ 116 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 118】

図 14 に示すような熱重量分析サーモグラムを示す、請求項 103 ~ 117 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 119】

他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない、請求項 103 ~ 118 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 120】

他の結晶形態または非結晶形態の量が 5% (w/w) 以下である、請求項 119 に記載の固体形態。

【請求項 121】

不純物を実質的に含まない、請求項 103 ~ 120 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 122】

10

20

30

40

50

不純物の量が2%以下である、請求項121に記載の固体形態。

【請求項123】

5.4°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項2に記載の固体形態。

【請求項124】

9.8°±0.3および23.4°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項123に記載の固体形態。

【請求項125】

5.0°±0.3および15.2°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項123または124のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項126】

10.1°±0.3、13.6°±0.3、および26.7°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項123～125のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項127】

9.1°±0.3、25.6°±0.3、および27.2°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項123～126のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項128】

5.0°±0.3、5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3、および27.2°±0.3から選択される少なくとも1つのX線粉末回折反射を示す、請求項2に記載の固体形態。

【請求項129】

5.0°±0.3、5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3、および27.2°±0.3から選択される少なくとも2つのX線粉末回折反射を示す、請求項128に記載の固体形態。

【請求項130】

5.0°±0.3、5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3、および27.2°±0.3から選択される少なくとも3つのX線粉末回折反射を示す、請求項129に記載の固体形態。

【請求項131】

5.0°±0.3、5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3、および27.2°±0.3から選択される少なくとも4つのX線粉末回折反射を示す、請求項130に記載の固体形態。

【請求項132】

5.0°±0.3、5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3、および27.2°±0.3から選択される少なくとも5つのX線粉末回折反射を示す、請求項131に記載の固体形態。

【請求項133】

5.0°±0.3、5.4°±0.3、9.1°±0.3、9.8°±0.3、10.1°±0.3、13.6°±0.3、15.2°±0.3、23.4°±0.3、25.6°±0.3、26.7°±0.3、および27.2°±0.3から選択される少なくとも6つのX線粉末回折反射を示す、請求項132に記載の固体形態。

【請求項134】

図15に示すようなX線粉末回折パターンを示す、請求項2に記載の固体形態。

【請求項135】

120.8℃±5.0および195.1℃±5.0での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項123～134のいずれか一項に記載の固体形態。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3 6】

図 1 6 に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 1 2 3 ～ 1 3 5 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 1 3 7】

熱重量分析によって判定される最大 $119^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ の $3.9\% \pm 0.5$ 未満の重量損失を示す、請求項 1 2 3 ～ 1 3 6 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 1 3 8】

図 1 6 に示すような熱重量分析サーモグラムを示す、請求項 1 2 3 ～ 1 3 7 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 1 3 9】

他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない、請求項 1 2 3 ～ 1 3 8 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 1 4 0】

他の結晶形態または非結晶形態の量が 5% (w/w) 以下である、請求項 1 3 9 に記載の固体形態。

【請求項 1 4 1】

不純物を実質的に含まない、請求項 1 0 3 ～ 1 4 0 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 1 4 2】

不純物の量が 2% 以下である、請求項 1 4 1 に記載の固体形態。

【請求項 1 4 3】

$5.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 2 に記載の固体形態。

【請求項 1 4 4】

$5.2^{\circ} \pm 0.3$ および $15.2^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 1 4 3 に記載の固体形態。

【請求項 1 4 5】

$5.0^{\circ} \pm 0.3$ および $10.1^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 1 4 3 または 1 4 4 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 1 4 6】

$8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、および $23.4^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 1 4 3 ～ 1 4 5 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 1 4 7】

$10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 1 4 3 ～ 1 4 6 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 1 4 8】

$5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 1 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 2 に記載の固体形態。

【請求項 1 4 9】

$5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 2 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 1 4 8 に記載の固体形態。

【請求項 1 5 0】

$5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 3 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 1 4 9 に記載の固体形態。

【請求項 1 5 1】

$5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 9.8

10

20

30

40

50

$^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 4 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 150 に記載の固体形態。

【請求項 152】

$5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 5 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 151 に記載の固体形態。

【請求項 153】

$5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 6 つの X 線粉末回折反射を示す、請求項 152 に記載の固体形態。

【請求項 154】

図 17 に示すような X 線粉末回折パターンを示す、請求項 2 に記載の固体形態。

【請求項 155】

$108.7^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ および $195.1^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 143 ～ 154 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 156】

図 18 に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 143 ～ 155 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 157】

熱重量分析によって判定される最大 $140^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ での $7.4\% \pm 0.5$ 未満の重量損失を示す、請求項 143 ～ 156 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 158】

図 18 に示すような熱重量分析サーモグラムを示す、請求項 143 ～ 157 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 159】

他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない、請求項 143 ～ 158 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 160】

他の結晶形態または非結晶形態の量が $5\% (w/w)$ 以下である、請求項 159 に記載の固体形態。

【請求項 161】

不純物を実質的に含まない、請求項 143 ～ 160 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 162】

不純物の量が 2% 以下である、請求項 161 に記載の固体形態。

【請求項 163】

$12.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 2 に記載の固体形態。

【請求項 164】

$6.1^{\circ} \pm 0.3$ および $13.4^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 163 に記載の固体形態。

【請求項 165】

$7.9^{\circ} \pm 0.3$ および $10.5^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 163 または 164 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 166】

$11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.7^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す、請求項 163 ～ 165 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 167】

18.6°±0.3、23.0°±0.3、および25.2°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す、請求項163～166のいずれか一項に記載の固体形態

【請求項168】

6.1°±0.3、7.9°±0.3、10.5°±0.3、11.8°±0.3、12.3°±0.3、13.4°±0.3、18.6°±0.3、23.0°±0.3、25.0°±0.3、25.2°±0.3、および25.7°±0.3から選択される少なくとも1つのX線粉末回折反射を示す、請求項2に記載の固体形態。

【請求項169】

6.1°±0.3、7.9°±0.3、10.5°±0.3、11.8°±0.3、12.3°±0.3、13.4°±0.3、18.6°±0.3、23.0°±0.3、25.0°±0.3、25.2°±0.3、および25.7°±0.3から選択される少なくとも2つのX線粉末回折反射を示す、請求項168に記載の固体形態。

【請求項170】

6.1°±0.3、7.9°±0.3、10.5°±0.3、11.8°±0.3、12.3°±0.3、13.4°±0.3、18.6°±0.3、23.0°±0.3、25.0°±0.3、25.2°±0.3、および25.7°±0.3から選択される少なくとも3つのX線粉末回折反射を示す、請求項169に記載の固体形態。

【請求項171】

6.1°±0.3、7.9°±0.3、10.5°±0.3、11.8°±0.3、12.3°±0.3、13.4°±0.3、18.6°±0.3、23.0°±0.3、25.0°±0.3、25.2°±0.3、および25.7°±0.3から選択される少なくとも4つのX線粉末回折反射を示す、請求項170に記載の固体形態。

【請求項172】

6.1°±0.3、7.9°±0.3、10.5°±0.3、11.8°±0.3、12.3°±0.3、13.4°±0.3、18.6°±0.3、23.0°±0.3、25.0°±0.3、25.2°±0.3、および25.7°±0.3から選択される少なくとも5つのX線粉末回折反射を示す、請求項171に記載の固体形態。

【請求項173】

6.1°±0.3、7.9°±0.3、10.5°±0.3、11.8°±0.3、12.3°±0.3、13.4°±0.3、18.6°±0.3、23.0°±0.3、25.0°±0.3、25.2°±0.3、および25.7°±0.3から選択される少なくとも6つのX線粉末回折反射を示す、請求項172に記載の固体形態。

【請求項174】

図19に示すようなX線粉末回折パターンを示す、請求項2に記載の固体形態。

【請求項175】

179.3℃±5.0での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項163～174のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項176】

図20に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項163～175のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項177】

熱重量分析によって判定される最大245℃±10.0での2.9%±0.5未満の重量損失を示す、請求項163～176のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項178】

図20に示すような熱重量分析サーモグラムを示す、請求項163～177のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項179】

他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない、請求項163～178のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項180】

10

20

30

40

50

他の結晶形態または非結晶形態の量が 5 % (w / w) 以下である、請求項 179 に記載の固体形態。

【請求項 181】

不純物を実質的に含まない、請求項 163 ~ 180 のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項 182】

不純物の量が 2 % 以下である、請求項 181 に記載の固体形態。

【請求項 183】

非結晶性である、請求項 1 に記載の固体形態。

【請求項 184】

図 1 に示すような X 線粉末回折パターンを示す、請求項 183 に記載の固体形態。

10

【請求項 185】

請求項 1 ~ 184 のいずれか一項に記載の固体形態および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 186】

請求項 3 ~ 22 のいずれか一項に記載される 1 - ((3S, 5R) - 1 - アクリロイル - 5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ((1 - シクロプロピル - 4, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチニル) - 5 - (メチルアミノ) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 187】

20

請求項 23 ~ 42 のいずれか一項に記載される 1 - ((3S, 5R) - 1 - アクリロイル - 5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ((1 - シクロプロピル - 4, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチニル) - 5 - (メチルアミノ) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 188】

崩壊剤をさらに含む、請求項 186 または 187 に記載の医薬組成物。

【請求項 189】

癌の処置を必要とする患者の癌を処置する方法であって、請求項 1 ~ 184 のいずれか一項に記載の固体形態および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物を前記患者に投与する工程を含む、方法。

30

【請求項 190】

癌の処置を必要とする患者の癌を処置する方法であって、請求項 1 ~ 184 のいずれか一項に記載の固体形態を前記患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 191】

癌の処置を必要とする患者の癌を処置する方法であって、請求項 186 に記載の医薬組成物を前記患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 192】

癌の処置を必要とする患者の癌を処置する方法であって、請求項 187 に記載の医薬組成物を前記患者に投与する工程を含む、方法。

40

【請求項 193】

癌の処置を必要とする患者の癌を処置する方法であって、請求項 3 ~ 22 のいずれか一項に記載される 1 - ((3S, 5R) - 1 - アクリロイル - 5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ((1 - シクロプロピル - 4, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチニル) - 5 - (メチルアミノ) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態を前記患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 194】

癌の処置を必要とする患者の癌を処置する方法であって、請求項 23 ~ 42 のいずれか一項に記載される 1 - ((3S, 5R) - 1 - アクリロイル - 5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ((1 - シクロプロピル - 4, 6 - ジフルオロ - 1H - ベン

50

ゾ [d] イミダゾール-5-イル) エチニル) -5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態を前記患者に投与する工程を含む、方法。

【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、2021年12月8日出願の米国特許出願第63/287,212号の利益を主張し、この出願は、参照によってその全体が本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) は、タンパク質の線維芽細胞増殖因子ファミリーのメンバーに結合する受容体型チロシンキナーゼ (RTK) のサブファミリーである。線維芽細胞増殖因子 / FGFR 受容体ネットワークの調節解除は、腫瘍において頻繁に起こる。したがって、異常な FGFR キナーゼ活性を標的とする治療法が、癌および他の障害の処置において使用するために所望される。1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドは、FGFR キナーゼのそのようなモジュレーターの一つである。

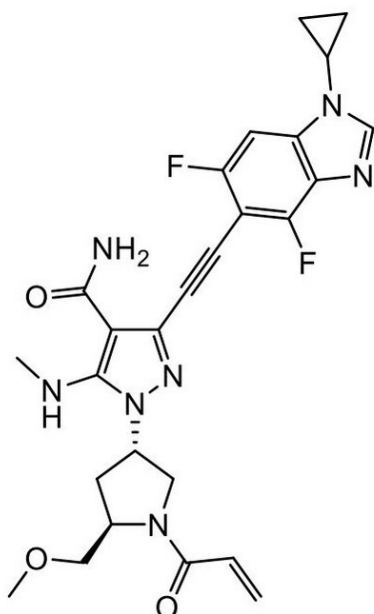
【発明の概要】

【0003】

本開示は、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (以下、化合物 1 と称する) の固体状形態に関する。化合物 1 の分子構造を以下に示す。

【0004】

【化 1】



化合物 1

【0005】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダ

ゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の固体形態が本明細書において開示される。

【0006】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの固体形態が本明細書において開示され、この固体形態は結晶性である。

【0007】

化合物1の固体結晶形態が本明細書において開示され、この固体形態は結晶性である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ および $13.7^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、および $22.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.3^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも1つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.3^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも2つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.3^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも3つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.3^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも4つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.3^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも5つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.3^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも6つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図4に示すようなX線粉末回折パターンを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $193.1^{\circ} \text{C} \pm 5.0$ での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図5に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、熱重量分析によって判定される最大 $200^{\circ} \text{C} \pm 10.0$ での $1.1\% \pm 0.5$ 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図5に示すような熱重量分析サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量が $5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、不純物を実質的に含まない。いくつかの実施形態で

10

20

30

40

50

は、不純物の量が2%以下である。

【0008】

化合物1の固体結晶形態が本明細書において開示され、この固体形態は結晶性である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ および $12.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ および $24.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $21.2^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも1つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも2つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも3つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも4つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも5つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも6つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図7に示すようなX線粉末回折パターンを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $164.0^{\circ} \text{C} \pm 5.0$ および $190.6^{\circ} \text{C} \pm 5.0$ での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図8に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、熱重量分析によって判定される最大 $205^{\circ} \text{C} \pm 10.0$ での $2.9\% \pm 0.5$ 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図8に示すような熱重量分析サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量が5% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、不純物を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、不純物の量が2%以下である。

【0009】

化合物1の固体結晶形態が本明細書において開示され、この固体形態は結晶性である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ および $8.6^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体

形態は、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ および $17.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $15.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.0^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.0^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 1 つの X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.0^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 2 つの X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.0^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 3 つの X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.0^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 4 つの X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.0^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 5 つの X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.0^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 6 つの X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図 9 に示すような X 線粉末回折パターンを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $66.2^{\circ} \text{C} \pm 5.0$ 、 $106.4^{\circ} \text{C} \pm 5.0$ 、および $193.6^{\circ} \text{C} \pm 5.0$ での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図 10 に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、熱重量分析によって判定される最大 $94^{\circ} \text{C} \pm 10.0$ での $2.9\% \pm 0.5$ 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図 10 に示すような熱重量分析サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量が $5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、不純物を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、不純物の量が 2% 以下である。

【0010】

化合物 1 の固体結晶形態が本明細書において開示され、この固体形態は結晶性である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ および $25.6^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.9^{\circ} \pm 0.3$ 、および $15.6^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $13.5^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.6^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも 1 つの X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 5.1°

± 0.3 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 、および $25.6^\circ \pm 0.3$ から選択される少なくとも 2 つの X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 、および $25.6^\circ \pm 0.3$ から選択される少なくとも 3 つの X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 、および $25.6^\circ \pm 0.3$ から選択される少なくとも 4 つの X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 、および $25.6^\circ \pm 0.3$ から選択される少なくとも 5 つの X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.1^\circ \pm 0.3$ 、 $6.4^\circ \pm 0.3$ 、 $8.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.4^\circ \pm 0.3$ 、 $11.9^\circ \pm 0.3$ 、 $13.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.6^\circ \pm 0.3$ 、 $25.8^\circ \pm 0.3$ 、および $25.6^\circ \pm 0.3$ から選択される少なくとも 6 つの X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図 11 に示すような X 線粉末回折パターンを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $105.8^\circ \text{C} \pm 5.0$ の吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図 12 に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、熱重量分析によって判定される最大 $101^\circ \text{C} \pm 10.0$ の $2.1\% \pm 0.5$ 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図 12 に示すような熱重量分析サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量が $5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、不純物を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、不純物の量が 2% 以下である。

10

20

【0011】

化合物 1 の固体結晶形態が本明細書において開示され、この固体形態は結晶性である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $9.5^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.2^\circ \pm 0.3$ および $23.7^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、および $19.5^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、および $26.8^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、および $24.7^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値での X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 、および $26.8^\circ \pm 0.3$ から選択される少なくとも 1 つの X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 、および $26.8^\circ \pm 0.3$ から選択される少なくとも 2 つの X 線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.2^\circ \pm 0.3$ 、 $5.7^\circ \pm 0.3$ 、 $6.5^\circ \pm 0.3$ 、 $7.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.5^\circ \pm 0.3$ 、 $10.2^\circ \pm 0.3$ 、 $15.0^\circ \pm 0.3$ 、 $15.5^\circ \pm 0.3$ 、 $19.0^\circ \pm 0.3$ 、 $19.5^\circ \pm 0.3$ 、 $23.7^\circ \pm 0.3$ 、 $24.7^\circ \pm 0.3$ 、および $26.8^\circ \pm 0.3$ から選択される少なくとも 3 つの X 線粉末回折反射を

30

40

50

示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.8^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも4つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.8^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも5つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.8^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも6つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図13に示すようなX線粉末回折パターンを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $112.3^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ および $193.7^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ の吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図14に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、熱重量分析によって判定される最大 $126^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ の $4.3\% \pm 0.5$ 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図14に示すような熱重量分析サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量が $5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、不純物を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、不純物の量が 2% 以下である。

【0012】

化合物1の固体結晶形態が本明細書において開示され、この固体形態は結晶性である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.4^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ および $23.4^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ および $15.2^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.7^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $9.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ} \pm 0.3$ 、および $27.2^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $27.2^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも1つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $27.2^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも2つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $27.2^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも3つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $27.2^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも4つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 9

． $1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $27.2^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも5つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $27.2^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも6つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図15に示すようなX線粉末回折パターンを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $120.8^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ および $195.1^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図16に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、熱重量分析によって判定される最大 $119^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ での $3.9\% \pm 0.5$ 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図16に示すような熱重量分析サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量が $5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、不純物を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、不純物の量が 2% 以下である。

10

【0013】

化合物1の固体結晶形態が本明細書において開示され、この固体形態は結晶性である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ および $15.2^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ および $10.1^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、および $23.4^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも1つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも2つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも3つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも4つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ から選

20

30

40

50

択される少なくとも6つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図17に示すようなX線粉末回折パターンを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $108.7^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ および $195.1^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図18に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、熱重量分析によって判定される最大 $140^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ での $7.4\% \pm 0.5$ 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図18に示すような熱重量分析サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量が $5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、不純物を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、不純物の量が 2% 以下である。

10

【0014】

化合物1の固体結晶形態が本明細書において開示され、この固体形態は結晶性である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $12.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $6.1^{\circ} \pm 0.3$ および $13.4^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ および $10.5^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.7^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $18.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.2^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $6.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.7^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも1つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $6.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.7^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも2つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $6.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.7^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも3つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $6.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.7^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも4つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $6.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.7^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも5つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $6.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.7^{\circ} \pm 0.3$ から選択される少なくとも6つのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図19に示すようなX線粉末回折パターンを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、 $179.3^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ での吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図20に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、熱重量分析によって判定される最大 $245^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ での $2.9\% \pm 0.5$ 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図

20

30

40

50

20に示すような熱重量分析サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量が5% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、不純物を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、不純物の量が2%以下である。

【0015】

化合物1の固体結晶形態が本明細書において開示され、この固体形態は非結晶性である。いくつかの実施形態では、上記固体形態は、図1に示すようなX線粉末回折パターンを示す。

【0016】

本明細書において提供される固体形態のいずれか1つの固体形態および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物が本明細書において開示される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は崩壊剤をさらに含む。

【0017】

処置を必要とする患者の癌を処置する方法であって、本明細書において提供される固体形態のいずれか1つの固体形態および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物を患者に投与する工程を含む、方法が本明細書において開示される。

【0018】

処置を必要とする患者の癌を処置する方法であって、本明細書において提供される固体形態のいずれかの固体形態を患者に投与する工程を含む、方法が本明細書において開示される。

【図面の簡単な説明】

【0019】

本発明の特徴は、添付の特許請求の範囲に詳細に記載されている。本発明の特徴のより良い理解は、本発明の原理が利用される例示的な実施形態を記載する以下の詳細な説明および添付の図面を参照することによって得られるであろう。

【図1】図1は、非結晶性の化合物1のX線回折パターンを示す。

【図2】図2は、化合物1の結晶形態IのX線回折パターンを示す。

【図3】図3は、化合物1の形態Iの示差走査熱量測定および熱重量分析を示す。

【図4】図4は、化合物1の結晶形態IIのX線回折パターンを示す。

【図5】図5は、化合物1の形態IIの示差走査熱量測定および熱重量分析を示す。

【図6】図6は、化合物1の結晶形態IIの動的蒸気吸着等温線プロットおよび質量プロットを示す。

【図7】図7は、化合物1の結晶形態IIIのX線回折パターンを示す。

【図8】図8は、化合物1の形態IIIの示差走査熱量測定および熱重量分析を示す。

【図9】図9は、化合物1の結晶形態IVのX線回折パターンを示す。

【図10】図10は、化合物1の形態IVの示差走査熱量測定および熱重量分析を示す。

【図11】図11は、化合物1の結晶形態VのX線回折パターンを示す。

【図12】図12は、化合物1の形態Vの示差走査熱量測定および熱重量分析を示す。

【図13】図13は、化合物1の結晶形態VIのX線回折パターンを示す。

【図14】図14は、化合物1の形態VIの示差走査熱量測定および熱重量分析を示す。

【図15】図15は、化合物1の結晶形態VIIのX線回折パターンを示す。

【図16】図16は、化合物1の形態VIIの示差走査熱量測定および熱重量分析を示す。

【図17】図17は、化合物1の結晶形態VIIIのX線回折パターンを示す。

【図18】図18は、化合物1の形態VIIIの示差走査熱量測定および熱重量分析を示す。

【図19】図19は、化合物1の結晶形態IXのX線回折パターンを示す。

【図20】図20は、化合物1の形態IXの示差走査熱量測定および熱重量分析を示す。

【図21】図21は、化合物1の選択された固体形態についての変換マップを示す。

【図 2 2】図 2 2 は、化合物 1 の固体形態を含む医薬製剤の例示的な錠剤製造プロセスを示す。

【発明を実施するための形態】

【0020】

化合物 1 の 10 の固体形態が本明細書において提供される。化合物 1 の固体形態は、非結晶形態、ならびに形態 I、形態 II、形態 III、形態 IV、形態 V、形態 VI、形態 VII、形態 VIII、および形態 IX として指定される 9 つの結晶形態として同定される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の固体状形態を含む医薬組成物が本明細書において開示される。いくつかの実施形態では、非結晶形態、形態 I、形態 II、形態 III、形態 IV、形態 V、形態 VI、形態 VII、形態 VIII、形態 IX、またはこれらの任意の組合せを含む医薬組成物が本明細書において開示される。

10

【0021】

一水和物（I 型）、4 つの無水物（II 型、III 型、V 型、および IX 型）、半水和物（IV 型）、および 3 つの溶媒和物（VI 型、VII 型、および VIII 型）を含む 9 つの結晶型が同定され、I 型～IX 型とした。これらの形態の特徴付けデータを表 15 に示す。相互変換試験は、形態 II が非水性溶媒において最も安定した形態であり、室温では $a_w \leq 0.35$ で、 50°C では $a_w \leq 0.55$ で物理的に安定していることを示唆した。形態 I はまた、 50°C では $a_w \geq 0.75$ で、室温では $a_w \geq 0.55$ で、他の形態と比較して優れた安定性を示した。3 つの溶媒和物（形態 VI、VII、および VIII）は、DSC による加熱中に脱溶媒和および再結晶化の後に形態 II に変換された。異なる形態の変換マップを図 21 に示す。DVS、溶解度試験および安定性試験によって形態 II を評価した。DVS の結果は、形態 II が僅かに吸湿性であり、 $90\% \text{ RH}$ での 0.47% の吸水を有したことを示した。溶解度の結果は、SGF における最も高い溶解度（ 0.8 mg/mL ）および水における低い溶解度（約 $3 \mu\text{g/mL}$ ）を有したことを示した。FeSSF における溶解度は、24 時間での FaSSF における溶解度より約 30 倍高かった。形態 II は、室温/ $92.5\% \text{ RH}$ で 2 日間物理的に安定しており、 $40^\circ\text{C}/75\% \text{ RH}$ で 6 日間物理的および化学的に安定していた。純度は、主に RRT0.9、0.91、および 1.07 での不純物の増加により、3 日間および 7 日間、 60°C で約 0.3% 減少した。

20

【0022】

定義

別段に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で言及される全ての特許および刊行物は、参照によって援用される。

30

【0023】

本明細書および特許請求の範囲で使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が明らかにそうでないことを示していない限り、複数の参照を含む。

【0024】

「水和物」および「溶媒和物」という用語は、示差走査熱量測定（DSC）実験、熱重量分析（TGA）実験、X 線回折実験、および／または固体結晶形態を生成するための手順に由来するデータによって支持されるように、ある量の水または溶媒を含む結晶性の化合物 1 の形態を記載することを意味する。いくつかの実施形態では、溶媒和物結晶形態または水和物結晶形態は、TGA によって判定される、サンプルの総重量の少なくとも 1.5% 、 1.75% 、 2.0% 、 2.5% 、 3.0% 、 4.0% 、 5.0% 、 6.0% 、 7.0% 、 8.0% 、 9.0% 、 10.0% 、 15.0% 、または 20.0% を、水、溶媒、またはこれらの組合せとして含む。いくつかの実施形態では、溶媒和物結晶形態または水和物結晶形態は、結晶形態の生成において使用される水または溶媒の沸点の前またはその 30°C 以内の少なくとも 1 つの DSC 吸熱開始を示す。例えば、水和物結晶形態は、吸熱ピークが 124°C に位置する、 108°C での DSC 吸熱開始を有し得る。

40

【0025】

50

「溶媒和物」または「水和物」と称される結晶固体形態は、限定的であることを意味しない。例えば、溶媒和物または水和物は、水と溶媒との組合せを結晶固体形態において含み得る。

【0026】

「タイプ」、「形態」、および「パターン」という用語は、互換的に使用されることを意味し、本明細書において記載される特性を有する特定の結晶性物質を指すことを意味する。例えば、「結晶タイプA」、「結晶形態A」、および「XRPDパターンA」は、同じ結晶性物質を指す。ローマ数字および整数も交換可能であることを意味し、例えば、「形態1」および「形態I」は同等である。

【0027】

数または数値範囲に言及する場合、「約」という用語は、言及される数または数値範囲が、実験的変動性 (experimental variability) 内 (または統計的実験誤差 (statistical experimental error) 内) の近似値であることを意味し、したがって、数または数値範囲は、場合によっては、記載される数または数値範囲の1%~15%の間で変動するであろう。

【0028】

本明細書において使用される「実質的に類似する」という用語は、XRPDパターン、DSCサーモグラム、またはTGAサーモグラムなどの分析スペクトルを意味し、これは、ピーク位置およびピーク強度の両方において参照スペクトルに非常に似ている。

【0029】

化合物および固体状形態の特徴付け

一実施形態では、本発明は、化合物1の固体状形態を提供する。一実施形態では、結晶形態は、X線粉末回折 (XRPD) ディフラクトグラムによって決定される格子間面間隔によって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、典型的には、ピークの強度対ピーク的位置、すなわち回折角 (2θ) (度) をプロットした図によって表される。所与の化合物の特徴的なピークは、ピーク位置およびそれらの相対強度に従って選択して、化合物および結晶構造を他のものと区別することができる。ピーク表は、X線放射源 (例えば、銅およびモリブデン) にわたる 2θ 測定値の変換を助けるための対応する d 間隔とともに提供される。非結晶性の固体状形態もXRPDによって特徴付けられた。非結晶性の固体状形態は、格子間面間隔がないことを示す。

【0030】

当業者は、同じ化合物の所与の結晶形態についてのX線回折 (XRD) ピーク位置および/または強度の測定値が誤差の範囲内で変動することを認識する。次数 2θ の値は、適切な誤差マージンを可能にする。典型的には、誤差マージンは「 $\pm$ 」で表される。例えば、「 $8.716^\circ \pm 0.3$ 」の度数 2θ は、 $8.716^\circ + 0.3$ 、すなわち 9.016° から $8.716^\circ - 0.3$ 、すなわち 8.416° までの範囲を示す。サンプル調製技術、機器に適用される較正技術、人間の操作変動、および収集温度に応じて、当業者は、XRDに対する誤差のマージンが、 ± 0.5 、 ± 0.4 、 ± 0.3 、 ± 0.2 、 ± 0.1 、 ± 0.05 、または ± 0.05 未満である場合があることを認識する。XRD分析に使用される方法および装置のさらなる詳細は、実施例の欄に記載されている。

【0031】

一実施形態では、結晶形態は、示差走査熱量測定 (DSC) および熱重量分析 (TGA) によって特徴付けられる。DSCサーモグラムは、典型的には、ワット/グラム (「W/g」) の単位での正規化された熱流対 $^\circ\text{C}$ での測定されたサンプル温度をプロットするダイアグラムによって表される。DSCサーモグラムは、概して、推定開始および終了 (開始) 温度、ピーク温度、および融解熱について評価される。DSCサーモグラムの単一最大値は、ある結晶形を別の結晶形と区別するための特徴的なピークとしてしばしば使用される。TGAサーモグラムは、典型的には、重量損失パーセント (%) 対測定されたサンプル温度 ($^\circ\text{C}$) をプロットしたダイアグラムによって表される。本明細書において開示される図では、DSCおよびTGAサーモグラムは、X軸 (温度) を共有してプロットされ

10

20

30

40

50

ているが、TGAおよびDSC測定にそれぞれ対応する重量%および熱流の別個のY軸を有する。

【0032】

当業者は、同じ化合物の所与の結晶形態についてのDSCおよびTGAサーモグラムの測定値が誤差の範囲内で変動することを認識する。度Cで表される単一の最大値の値は、適切な誤差マージンを可能にする。典型的には、誤差マージンは「±」で表される。例えば、「53.1℃±10.0」の単一最大値は、53.1℃+10.0、すなわち63.1℃から約53.1℃-10.0、すなわち43.1℃までの範囲を意味する。サンプル調製技術、結晶化条件、機器に適用される校正技術、人間の操作上のバリエーションなどに応じて、当業者は、単一の最大値に対する適切な誤差マージンが、±10.0、±7.5、±5.0、±2.5、±2、±1.5、±1、±0.5であるか、または本明細書において記載される粉末回折反射のいずれかについてより少ない場合があることを認識する。

10

【0033】

DSCおよびTGAサーモグラム分析に使用される方法および機器のさらなる詳細は、実施例の欄に記載されている。

【0034】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態I

20

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態Iが本明細書において提供される。

【0035】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態Iが本明細書において提供され、この結晶形態Iは、5.0°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示すことを特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、10.1°±0.3および17.1°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、8.5°±0.3、24.8°±0.3、および25.8°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、9.3°±0.3、13.0°±0.3、および16.4°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、12.1°±0.3および15.2°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す。

30

【0036】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態Iが本明細書において提供され、この結晶形態Iは、5.0°±0.3、8.5°±0.3、9.3°±0.3、10.1°±0.3、12.1°±0.3、13.0°±0.3、15.2°±0.3、16.4°±0.3、17.1°±0.3、24.8°±0.3、および25.8°±0.3の2θ値から選択される少なくとも1つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態Iは、5.0°±0.3、8.5°±0.3、9.3°±0.3、10.1°±0.3、12.1°±0.3、13.0°±0.3、15.2°±0.3、16.4°±0.3、17.1°±0.3、24.8°±0.3、および25.8°±0.3の2θ値から選択される少

40

50

なくとも2つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態Iは、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも3つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態Iは、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも4つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態Iは、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも5つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態Iは、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.8^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも6つのX線回折パターン反射を特徴とする。

10

【0037】

図2に示すようなX線粉末回折パターンを示す、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態Iが本明細書において提供される。

20

【0038】

30

40

50

【表 1－1】

表1 形態Ⅰの結晶固体状態のX線粉末ディフラクトグラムにおけるピークのリスト

角度	d 値	Rel. 強度
5.015 °	17.60533 Å	100.0%
6.372 °	13.85906 Å	2.0%
7.866 °	11.23075 Å	1.6%
8.267 °	10.68709 Å	3.3%
8.516 °	10.37495 Å	10.9%
9.349 °	9.45255 Å	6.3%
10.087 °	8.76175 Å	22.8%
10.838 °	8.15650 Å	3.1%
12.107 °	7.30470 Å	7.1%
12.318 °	7.17967 Å	2.3%
12.707 °	6.96072 Å	1.1%
12.945 °	6.83316 Å	4.7%
13.244 °	6.67991 Å	1.0%
13.680 °	6.46771 Å	1.4%
14.291 °	6.19248 Å	0.3%
14.912 °	5.93602 Å	0.5%
15.184 °	5.83054 Å	3.7%
15.683 °	5.64595 Å	2.3%
16.326 °	5.42510 Å	3.8%
17.142 °	5.16865 Å	9.0%
17.665 °	5.01667 Å	1.7%
18.192 °	4.87246 Å	1.2%

【0 0 3 9】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

角度	d 値	Rel. 強度
18.824 °	4.71038 Å	0.7%
19.407 °	4.57026 Å	1.0%
19.972 °	4.44210 Å	2.1%
20.310 °	4.36905 Å	0.6%
20.587 °	4.31088 Å	0.8%
21.041 °	4.21875 Å	2.0%
21.371 °	4.15441 Å	1.2%
21.828 °	4.06843 Å	3.1%
22.332 °	3.97767 Å	0.7%
22.966 °	3.86927 Å	0.4%
23.232 °	3.82561 Å	0.6%
23.961 °	3.71090 Å	0.9%
24.476 °	3.63389 Å	1.2%
24.784 °	3.58955 Å	6.5%
25.055 °	3.55124 Å	1.5%
25.793 °	3.45133 Å	7.9%
26.268 °	3.38999 Å	2.5%
26.752 °	3.32978 Å	2.3%
27.830 °	3.20311 Å	0.3%
28.373 °	3.14308 Å	1.5%
28.598 °	3.11889 Å	1.3%
29.237 °	3.05213 Å	1.1%
29.425 °	3.03309 Å	1.3%

【 0 0 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 1－3】

角度	d 値	Rel. 強度
30.141 °	2.96257 Å	0.3%
30.598 °	2.91940 Å	0.5%
30.983 °	2.88394 Å	1.3%
31.764 °	2.81487 Å	0.4%
32.447 °	2.75713 Å	0.2%
33.013 °	2.71113 Å	0.7%
34.275 °	2.61417 Å	0.3%
34.753 °	2.57925 Å	0.2%
35.576 °	2.52148 Å	0.4%
35.977 °	2.49428 Å	0.9%
36.563 °	2.45566 Å	0.2%
36.933 °	2.43188 Å	0.4%
37.235 °	2.41285 Å	0.3%
38.884 °	2.31425 Å	1.1%
39.761 °	2.26518 Å	0.2%

【0041】

図 3 に示すような TGA パターンを示す、1－（（3S，5R）－1－アクリロイル－5－（メトキシメチル）ピロリジン－3－イル）－3－（（1－シクロプロピル－4，6－ジフルオロ－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－5－イル）エチニル）－5－（メチルアミノ）－1H－ピラゾール－4－カルボキサミドの結晶形態Ⅰが本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 76℃±10.0での約 4.9%±0.5 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 76℃±10.0での約 3.9%±0.5 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 76℃±10.0での少なくとも約 2.9%±0.5 の重量損失を示す。

【0042】

DSCが図3に示すような $53.5^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 、 $106.5^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 、および $193.7^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ での吸熱ピークを特徴とする、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態Iが本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、DSCは、 $106.5^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ の吸熱ピークを特徴とする。

【0043】

いくつかの実施形態では、結晶形態Iが他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 20% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 15% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 10% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 5% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 1% (w/w) 以下である。

10

【0044】

いくつかの実施形態では、結晶形態Iが不純物を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、不純物の量は 20% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 15% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 10% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 5% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 2% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 1% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 0.5% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 0.1% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 0.01% (w/w) 以下である。

20

【0045】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態II

30

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)の結晶形態IIが本明細書において提供される。

【0046】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態IIが本明細書において提供され、この結晶形態IIは、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示すことを特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ および $13.7^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、および $22.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。

40

【0047】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダ

50

ゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態ⅠⅠが本明細書において提供され、この結晶形態ⅠⅠは、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも1つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態ⅠⅠは、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも2つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態ⅠⅠは、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも3つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態ⅠⅠは、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも4つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態ⅠⅠは、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも5つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態ⅠⅠは、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも6つのX線回折パターン反射を特徴とする。

【0048】

図4に示すようなX線粉末回折パターンを示す、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態ⅠⅠが本明細書において提供される。

【0049】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2 形態 I I の結晶固体状態の X 線粉末ディフракトグラムにおけるピークのリスト

角度	d 値	Rel. 強度
6.465 °	13.66052 Å	12.0%
7.852 °	11.25009 Å	62.0%
9.484 °	9.31796 Å	36.5%
11.272 °	7.84321 Å	10.2%
11.750 °	7.52549 Å	100.0%
13.024 °	6.79233 Å	7.8%
13.664 °	6.47532 Å	44.3%
14.050 °	6.29832 Å	4.6%
15.419 °	5.74191 Å	11.1%
15.864 °	5.58185 Å	16.6%
16.491 °	5.37118 Å	13.9%
17.771 °	4.98694 Å	13.0%
18.929 °	4.68442 Å	43.5%
19.803 °	4.47975 Å	19.6%
20.541 °	4.32026 Å	26.9%
20.797 °	4.26785 Å	20.8%
21.565 °	4.11742 Å	2.1%
22.327 °	3.97857 Å	26.7%
23.128 °	3.84263 Å	15.1%
23.508 °	3.78130 Å	14.4%
23.764 °	3.74115 Å	7.8%
24.514 °	3.62836 Å	2.0%

【 0 0 5 0 】

10

20

30

40

【表 2－2】

角度	d 値	Rel. 強度
25.681 °	3.46615 Å	26.9%
26.315 °	3.38397 Å	25.7%
26.785 °	3.32566 Å	33.1%
29.403 °	3.03523 Å	11.2%
30.062 °	2.97021 Å	7.5%
31.189 °	2.86544 Å	3.2%
31.946 °	2.79921 Å	5.0%
33.078 °	2.70599 Å	5.9%
34.144 °	2.62389 Å	1.7%
36.746 °	2.44383 Å	4.5%

【0051】

図 5 に示すような TGA パターンを示す、1－（（3S，5R）－1－アクリロイル－5－（メトキシメチル）ピロリジン－3－イル）－3－（（1－シクロプロピル－4，6－ジフルオロ－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－5－イル）エチニル）－5－（メチルアミノ）－1H－ピラゾール－4－カルボキサミドの結晶形態ⅠⅠが本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 200℃±10.0 での 0.1%±0.5 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 200℃±10.0 での 1.1%±0.5 未満の重量損失を示す。

【0052】

DSC が図 5 に示すような 193.1℃±5.0 での吸熱ピークを特徴とする、1－（（3S，5R）－1－アクリロイル－5－（メトキシメチル）ピロリジン－3－イル）－3－（（1－シクロプロピル－4，6－ジフルオロ－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－5－イル）エチニル）－5－（メチルアミノ）－1H－ピラゾール－4－カルボキサミドの結晶形態ⅠⅠが本明細書において提供される。

【0053】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠが他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、20%（w/w）以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、15%（w/w）以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、10%（w/w）以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、5%（w/w）以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、1%（w/w）以下である。

【0054】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠが不純物を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、不純物の量は20% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は15% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は10% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は5% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は2% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は1% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は0.5% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は0.1% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は0.01% (w/w) 以下である。

10

【0055】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態ⅠⅠⅠ

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態ⅠⅠⅠが本明細書において提供される。

20

【0056】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態ⅠⅠⅠが本明細書において提供され、この結晶形態ⅠⅠⅠは、8.7°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示すことを特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、5.0°±0.3および12.8°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、23.9°±0.3および24.3°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、11.5°±0.3、20.3°±0.3、および21.2°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、11.6°±0.3、15.9°±0.3、および25.8°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す。

30

【0057】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態ⅠⅠⅠが本明細書において提供され、この結晶形態ⅠⅠⅠは、5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3、および25.8°±0.3の2θ値から選択される少なくとも1つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態ⅠⅠⅠは、5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3、および25.8°±0.3の2θ値から選択される少なくとも2つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態ⅠⅠⅠは、5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3、および25.8°±0.3の2θ値から選択される少なくとも3つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態ⅠⅠⅠは、5.0°±0.3、8.7°±0.3、

40

50

3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3、および25.8°±0.3の2θ値から選択される少なくとも4つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態IIIは、5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3、および25.8°±0.3の2θ値から選択される少なくとも5つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態IIIは、5.0°±0.3、8.7°±0.3、11.5°±0.3、11.6°±0.3、12.8°±0.3、15.8°±0.3、20.3°±0.3、21.2°±0.3、23.9°±0.3、24.3°±0.3、および25.8°±0.3の2θ値から選択される少なくとも6つのX線回折パターン反射を特徴とする。

10

【0058】

図7に示すようなX線粉末回折パターンを示す、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態IIIが本明細書において提供される。

【0059】

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3 形態ⅠⅠⅠの結晶固体状態のX線粉末ディフラクトグラムにおけるピークのリスト

角度	d 値	Rel. 強度
4.947 °	17.84963 Å	56.3%
5.148 °	17.15250 Å	15.6%
6.610 °	13.36200 Å	9.1%
7.753 °	11.39423 Å	19.3%
8.281 °	10.66901 Å	15.5%
8.692 °	10.16555 Å	100.0%
9.348 °	9.45269 Å	9.9%
9.812 °	9.00680 Å	9.7%
10.030 °	8.81180 Å	7.2%
11.474 °	7.70623 Å	31.0%
11.632 °	7.60126 Å	22.8%
12.010 °	7.36316 Å	6.2%
12.755 °	6.93471 Å	64.2%
13.537 °	6.53600 Å	11.7%
14.171 °	6.24466 Å	20.3%
14.709 °	6.01745 Å	12.0%
15.374 °	5.75889 Å	21.6%
15.843 °	5.58918 Å	23.0%
16.373 °	5.40942 Å	19.9%
17.450 °	5.07817 Å	9.7%
17.945 °	4.93913 Å	21.9%
18.542 °	4.78127 Å	8.3%

【 0 0 6 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

角度	d 値	Rel. 強度
18.858 °	4.70186 Å	10.9%
18.835 °	4.70770 Å	9.8%
19.801 °	4.48011 Å	17.0%
20.320 °	4.36675 Å	24.7%
20.490 °	4.33109 Å	10.9%
20.684 °	4.29079 Å	8.8%
21.221 °	4.18346 Å	33.1%
22.205 °	4.00019 Å	5.5%
23.865 °	3.72561 Å	32.4%
24.306 °	3.65892 Å	40.7%
24.711 °	3.59998 Å	9.1%
25.143 °	3.53900 Å	4.9%
25.728 °	3.45990 Å	18.1%
26.309 °	3.38482 Å	9.0%
26.348 °	3.37980 Å	7.0%
26.686 °	3.33784 Å	11.7%
27.166 °	3.27988 Å	9.0%
27.516 °	3.23895 Å	6.1%
28.112 °	3.17164 Å	3.9%
28.658 °	3.11244 Å	4.4%
29.717 °	3.00395 Å	3.5%
30.595 °	2.91972 Å	4.1%

10

20

30

40

【 0 0 6 1】

図 8 に示すような T G A パターンを示す、1 - ((3 S , 5 R) - 1 - アクリロイル - 5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ((1 - シクロプロピル - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチニル) - 5 - (メチル アミノ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態 I I I が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 2 0 5 ° C ± 1 0 . 0 ° C の 2 . 9 % ± 0 . 5 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 2 0 5 ° C ± 1 0 . 0 ° C の 1 . 9 % ± 0 . 5 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、結晶形態は、熱重量分

50

析によって判定される最大 $205^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ での少なくとも $0.9\% \pm 0.5$ の重量損失を示す。

【0062】

DSCが図8に示すような $164.0^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ および $190.6^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ での吸熱ピークを特徴とする、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態IIIが本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、DSCは、 $190.6^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ での吸熱ピークを特徴とする。

【0063】

いくつかの実施形態では、結晶形態IIIが他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $20\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $15\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $10\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $1\% (w/w)$ 以下である。

【0064】

いくつかの実施形態では、結晶形態IIIが不純物を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、不純物の量は $20\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $15\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $10\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $2\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $1\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $0.5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $0.1\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $0.01\% (w/w)$ 以下である。

【0065】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態IV (化合物1)

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態IVが本明細書において提供される。

【0066】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態IVが本明細書において提供され、この結晶形態IVは、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示すことを特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ および $8.6^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ および $17.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $15.3^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ および $26.0^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。

【0067】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-

イル) - 3 - ((1 - シクロプロピル - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチニル) - 5 - (メチルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態 I V が本明細書において提供され、この結晶形態 I V は、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.0^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態 I V は、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.0^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも 2 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態 I V は、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.0^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも 3 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態 I V は、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.0^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも 4 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態 I V は、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.0^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも 5 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態 I V は、 $5.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.0^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも 6 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。

【 0 0 6 8 】

図 9 に示すような X 線粉末回折パターンを示す、1 - ((3 S , 5 R) - 1 - アクリロイル - 5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ((1 - シクロプロピル - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチニル) - 5 - (メチルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態 I V が本明細書において提供される。

【 0 0 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 4－1】

表4 形態ⅠⅤの結晶固体状態のX線粉末ディフラクトグラムにおけるピークのリスト

角度	d 値	Rel. 強度
5.063 °	17.43962 Å	100.0%
6.434 °	13.72583 Å	2.5%
7.935 °	11.13263 Å	0.4%
8.580 °	10.29804 Å	5.4%
9.413 °	9.38766 Å	1.8%
10.189 °	8.67505 Å	25.1%
10.938 °	8.08234 Å	2.0%
12.174 °	7.26460 Å	3.3%
12.520 °	7.06440 Å	0.4%
13.128 °	6.73853 Å	1.8%
13.355 °	6.62459 Å	2.6%
13.841 °	6.39315 Å	0.5%
15.315 °	5.78084 Å	2.4%
15.739 °	5.62617 Å	2.0%
16.491 °	5.37097 Å	0.9%
17.265 °	5.13216 Å	3.2%
17.887 °	4.95502 Å	0.7%
18.957 °	4.67754 Å	0.6%
19.608 °	4.52371 Å	0.8%
20.085 °	4.41743 Å	0.8%
21.312 °	4.16570 Å	0.4%
21.551 °	4.12009 Å	0.5%

【0 0 7 0】

10

20

30

40

50

【表 4－2】

角度	d 値	Rel. 強度
21.963 °	4.04376 Å	1.1%
23.413 °	3.79652 Å	0.5%
25.265 °	3.52229 Å	1.7%
25.980 °	3.42683 Å	2.0%
26.474 °	3.36405 Å	0.6%
26.876 °	3.31460 Å	0.8%
28.559 °	3.12298 Å	0.4%
29.503 °	3.02516 Å	0.3%
29.605 °	3.01500 Å	0.4%
31.105 °	2.87296 Å	0.2%
32.706 °	2.73588 Å	0.3%

【0071】

図 10 に示すような TGA パターンを示す、1－（（3S，5R）－1－アクリロイル－5－（メトキシメチル）ピロリジン－3－イル）－3－（（1－シクロプロピル－4，6－ジフルオロ－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－5－イル）エチニル）－5－（メチルアミノ）－1H－ピラゾール－4－カルボキサミドの結晶形態ⅠⅤが本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 94℃±10.0 での 2.9%±0.5 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 94℃±10.0 での 1.9%±0.5 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 94℃±10.0 での少なくとも 0.9%±0.5 の重量損失を示す。

【0072】

DSC が図 10 に示すような 66.2℃±5.0、106.4℃±5.0、および 193.6℃±5.0 での吸熱ピークを特徴とする、1－（（3S，5R）－1－アクリロイル－5－（メトキシメチル）ピロリジン－3－イル）－3－（（1－シクロプロピル－4，6－ジフルオロ－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－5－イル）エチニル）－5－（メチルアミノ）－1H－ピラゾール－4－カルボキサミドの結晶形態ⅠⅤが本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、DSC は、106.4℃±5.0 での吸熱ピークを特徴とする。

【0073】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤが他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含

まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、20% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、15% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、10% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、5% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、1% (w/w) 以下である。

【0074】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤが不純物を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、不純物の量は20% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は15% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は10% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は5% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は2% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は1% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は0.5% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は0.1% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は0.01% (w/w) 以下である。

10

【0075】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態Ⅴ

20

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態Ⅴが本明細書において提供される。

【0076】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態Ⅴが本明細書において提供され、この結晶形態Ⅴは、5.1°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示すことを特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、10.4°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、6.4°±0.3および25.6°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、8.7°±0.3、11.9°±0.3、および15.6°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、13.5°±0.3および25.8°±0.3の2θ値でのX線粉末回折反射を示す。

30

【0077】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態Ⅴが本明細書において提供され、この結晶形態Ⅴは、5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.7°±0.3、10.4°±0.3、11.9°±0.3、13.5°±0.3、15.6°±0.3、25.8°±0.3、および25.6°±0.3の2θ値から選択される少なくとも1つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.7°±0.3、10.4°±0.3、11.9°±0.3、13.5°±0.3、15.6°±0.3、25.8°±0.3、および25.6°±0.3の2θ値から選択される少なくとも2つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、5.1°±0.3、6.4°±0.3、8.7°±0.3、10.4°±0.3、11

40

50

． 9 ° ± 0 . 3 、 1 3 . 5 ° ± 0 . 3 、 1 5 . 6 ° ± 0 . 3 、 2 5 . 8 ° ± 0 . 3 、 およ
び 2 5 . 6 ° ± 0 . 3 の 2 θ 値から選択される少なくとも 3 つの X 線回折パターン反射を
特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態 V は、 5 . 1 ° ± 0 . 3 、 6 . 4 ° ± 0
． 3 、 8 . 7 ° ± 0 . 3 、 1 0 . 4 ° ± 0 . 3 、 1 1 . 9 ° ± 0 . 3 、 1 3 . 5 ° ± 0 .
3 、 1 5 . 6 ° ± 0 . 3 、 2 5 . 8 ° ± 0 . 3 、 および 2 5 . 6 ° ± 0 . 3 の 2 θ 値から
選択される少なくとも 4 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態で
は、結晶形態 V は、 5 . 1 ° ± 0 . 3 、 6 . 4 ° ± 0 . 3 、 8 . 7 ° ± 0 . 3 、 1 0 . 4
° ± 0 . 3 、 1 1 . 9 ° ± 0 . 3 、 1 3 . 5 ° ± 0 . 3 、 1 5 . 6 ° ± 0 . 3 、 2 5 . 8
° ± 0 . 3 、 および 2 5 . 6 ° ± 0 . 3 の 2 θ 値から選択される少なくとも 5 つの X 線回
折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態 V は、 5 . 1 ° ± 0 .
3 、 6 . 4 ° ± 0 . 3 、 8 . 7 ° ± 0 . 3 、 1 0 . 4 ° ± 0 . 3 、 1 1 . 9 ° ± 0 . 3 、
1 3 . 5 ° ± 0 . 3 、 1 5 . 6 ° ± 0 . 3 、 2 5 . 8 ° ± 0 . 3 、 および 2 5 . 6 ° ± 0
． 3 の 2 θ 値から選択される少なくとも 6 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。

10

【 0 0 7 8 】

図 1 1 に示すような X 線粉末回折パターンを示す、 1 - ((3 S , 5 R) - 1 - アクリ
ロイル - 5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ((1 - シクロプロピル
- 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチニル) - 5 -
(メチルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態 V が本明細書にお
いて提供される。

20

【 0 0 7 9 】

30

40

50

【表 5】

表5 形態Vの結晶固体状形態のX線粉末ディフракトグラムにおけるピークのリスト

角度	d 値	Rel. 強度
5.130 °	17.21082 Å	100.0%
6.422 °	13.75299 Å	8.9%
8.116 °	10.88471 Å	1.4%
8.659 °	10.20331 Å	5.2%
9.287 °	9.51492 Å	1.6%
10.362 °	8.52992 Å	34.8%
11.049 °	8.00161 Å	1.9%
11.878 °	7.44488 Å	6.9%
12.854 °	6.88132 Å	0.9%
12.892 °	6.86141 Å	1.2%
13.528 °	6.54015 Å	6.1%
15.118 °	5.85576 Å	0.7%
15.582 °	5.68227 Å	4.3%
16.045 °	5.51928 Å	0.7%
17.433 °	5.08304 Å	2.8%
18.737 °	4.73211 Å	1.5%
25.773 °	3.45392 Å	4.4%
25.642 °	3.47125 Å	6.4%

【0080】

図12に示すようなTGAパターンを示す、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態Vが本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大101℃±10.0での2.1%±0.5未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大101℃±10.0での1.1%±0.5未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量

分析によって判定される最大 $101^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ の少なくとも $0.6\% \pm 0.5$ の重量損失を示す。

【0081】

DSCが図12に示すような $105.8^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ の吸熱ピークを特徴とする、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態Vが本明細書において提供される。

【0082】

いくつかの実施形態では、結晶形態Vが他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $20\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $15\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $10\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $1\% (w/w)$ 以下である。

10

【0083】

いくつかの実施形態では、結晶形態Vが不純物を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、不純物の量は $20\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $15\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $10\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $2\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $1\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $0.5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $0.1\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $0.01\% (w/w)$ 以下である。

20

【0084】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態VI

30

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態VIが本明細書において提供される。

【0085】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態VIが本明細書において提供され、この結晶形態VIは、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示すことを特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ および $23.7^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、および $19.5^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 、および $24.7^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。

40

【0086】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-

50

イル) - 3 - ((1 - シクロプロピル - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチニル) - 5 - (メチルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態 V I が本明細書において提供され、この結晶形態 V I は、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも 2 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも 3 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも 4 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも 5 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $6.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.7^{\circ} \pm 0.3$ 、 $24.7^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも 6 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。

10

20

30

【 0 0 8 7 】

図 1 3 に示すような X 線粉末回折パターンを示す、1 - ((3 S , 5 R) - 1 - アクリロイル - 5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ((1 - シクロプロピル - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチニル) - 5 - (メチルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態 V I が本明細書において提供される。

【 0 0 8 8 】

40

50

【表 6－1】

表 6 形態ⅤⅠの結晶固体状態のX線粉末ディフラクトグラムにおけるピークのリスト

角度	d 値	Rel. 強度
5.118 °	17.25220 Å	96.8%
5.661 °	15.59764 Å	68.1%
6.480 °	13.62986 Å	51.7%
7.426 °	11.89546 Å	25.9%
8.449 °	10.45656 Å	4.7%
9.473 °	9.32850 Å	100.0%
10.160 °	8.69938 Å	59.7%
10.694 °	8.26621 Å	7.1%
10.936 °	8.08352 Å	5.4%
11.407 °	7.75083 Å	13.5%
11.966 °	7.39015 Å	4.7%
12.710 °	6.95911 Å	2.5%
13.249 °	6.67733 Å	9.6%
14.276 °	6.19910 Å	12.0%
14.949 °	5.92168 Å	18.6%
15.481 °	5.71904 Å	33.3%
17.018 °	5.20585 Å	5.8%
19.015 °	4.66351 Å	29.9%
19.528 °	4.54219 Å	60.5%
20.454 °	4.33846 Å	17.0%
21.145 °	4.19832 Å	3.7%
21.464 °	4.13670 Å	14.8%

【 0 0 8 9 】

10

20

30

40

50

【表 6－2】

角度	d 値	Rel. 強度
22.078 °	4.02288 Å	10.9%
22.959 °	3.87056 Å	15.1%
23.673 °	3.75533 Å	81.8%
24.355 °	3.65178 Å	12.7%
24.678 °	3.60461 Å	29.6%
25.978 °	3.42711 Å	14.7%
26.218 °	3.39632 Å	12.4%
26.821 °	3.32138 Å	31.3%
27.309 °	3.26304 Å	3.4%
27.944 °	3.19029 Å	3.3%
28.794 °	3.09806 Å	12.3%
29.839 °	2.99193 Å	10.4%
30.119 °	2.96477 Å	7.5%
31.038 °	2.87898 Å	4.0%
31.284 °	2.85696 Å	3.4%
31.919 °	2.80150 Å	4.2%
34.018 °	2.63328 Å	5.3%
36.369 °	2.46830 Å	2.9%
36.671 °	2.44865 Å	2.6%

【0090】

図 1 4 に示すような T G A パターンを示す、1－（（3 S，5 R）－1－アクリロイル－5－（メトキシメチル）ピロリジン－3－イル）－3－（（1－シクロプロピル－4，6－ジフルオロ－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－5－イル）エチニル）－5－（メチルアミノ）－1 H－ピラゾール－4－カルボキサミドの結晶形態 V I が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 1 2 6 °C ± 1 0 . 0 での 5 . 3 % ± 0 . 5 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 1 2 6 °C ± 1 0 . 0 での 4 . 3 % ± 0 . 5 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重

量分析によって判定される最大 $126^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ の少なくとも $3.3\% \pm 0.5$ の重量損失を示す。

【0091】

DSCが図14に示すような $112.3^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ および $193.7^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ の吸熱ピークを特徴とする、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態VIが本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、DSCは、 $193.7^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ の吸熱ピークを特徴とする。いくつかの実施形態では、DSCは、 $151^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ の発熱ピークを特徴とする。

10

【0092】

いくつかの実施形態では、結晶形態VIが他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $20\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $15\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $10\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $1\% (w/w)$ 以下である。

【0093】

いくつかの実施形態では、結晶形態VIが不純物を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、不純物の量は $20\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $15\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $10\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $2\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $1\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $0.5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $0.1\% (w/w)$ 以下である。

20

【0094】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態VII

30

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態VIIが本明細書において提供される。

【0095】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態VIIが本明細書において提供され、この結晶形態VIIは、 $5.4^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示すことを特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ および $23.4^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ および $15.2^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.6^{\circ} \pm 0.3$ 、および $26.7^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、結晶形態は、 $9.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.6^{\circ} \pm 0.3$ 、および $27.2^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。

40

50

【0096】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態VIIが本明細書において提供され、この結晶形態VIIは、 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 、および $27.2^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも1つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態VIIは、 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 、および $27.2^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも2つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態VIIは、 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 、および $27.2^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも3つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態VIIは、 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 、および $27.2^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも4つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態VIIは、 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 、および $27.2^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも5つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶形態VIIは、 $5.0^\circ \pm 0.3$ 、 $5.4^\circ \pm 0.3$ 、 $9.1^\circ \pm 0.3$ 、 $9.8^\circ \pm 0.3$ 、 $10.1^\circ \pm 0.3$ 、 $13.6^\circ \pm 0.3$ 、 $15.2^\circ \pm 0.3$ 、 $23.4^\circ \pm 0.3$ 、 $25.6^\circ \pm 0.3$ 、 $26.7^\circ \pm 0.3$ 、および $27.2^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも6つのX線回折パターン反射を特徴とする。

【0097】

図15に示すようなX線粉末回折パターンを示す、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態VIIが本明細書において提供される。

【0098】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7 形態ⅤⅠⅠの結晶固体状態のX線粉末ディフラクトグラムにおけるピークのリスト

角度	d 値	Rel. 強度
5.011 °	17.62041 Å	27.4%
5.411 °	16.32039 Å	100.0%
6.951 °	12.70685 Å	2.4%
8.517 °	10.37300 Å	4.2%
9.009 °	9.80757 Å	6.2%
9.770 °	9.04571 Å	30.4%
10.084 °	8.76462 Å	25.2%
10.887 °	8.12038 Å	3.4%
13.598 °	6.50642 Å	12.0%
15.233 °	5.81186 Å	20.6%
18.127 °	4.89002 Å	4.2%
18.638 °	4.75703 Å	2.3%
19.521 °	4.54372 Å	2.8%
21.029 °	4.22119 Å	4.8%
23.404 °	3.79791 Å	26.8%
24.482 °	3.63307 Å	1.6%
25.589 °	3.47833 Å	9.6%
26.693 °	3.33700 Å	11.2%
27.204 °	3.27541 Å	5.3%
28.644 °	3.11397 Å	2.9%
30.906 °	2.89104 Å	3.6%
36.172 °	2.48132 Å	1.2%

10

20

30

40

【0099】

図 16 に示すような TGA パターンを示す、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態ⅤⅠⅠが本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 119℃±10.0 での 3.9%±0.5 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 119℃±10.0 での 2.9%±0.5 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱

50

重量分析によって判定される最大 $119^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ の少なくとも $1.9\% \pm 0.5$ の重量損失を示す。

【0100】

DSCが図16に示すような $120.8^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ および $195.1^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ の吸熱ピークを特徴とする、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態VIIが本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、DSCは、 $195.1^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ の吸熱ピークを特徴とする。いくつかの実施形態では、DSCは、 $163.3^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ の発熱ピークを特徴とする。

10

【0101】

いくつかの実施形態では、結晶形態VIIが他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $20\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $15\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $10\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、 $1\% (w/w)$ 以下である。

【0102】

いくつかの実施形態では、結晶形態VIIが不純物を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、不純物の量は $20\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $15\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $10\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $2\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $1\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $0.5\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $0.1\% (w/w)$ 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は $0.01\% (w/w)$ 以下である。

20

【0103】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態VII

30

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態VIIが本明細書において提供される。

【0104】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態VIIが本明細書において提供され、この結晶形態VIIは、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示すことを特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ および $15.2^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ および $10.1^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、および $23.4^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。

40

50

【0105】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態ⅤⅠⅠⅠが本明細書において提供され、この結晶形態ⅤⅠⅠⅠは、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも1つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態ⅤⅠⅠⅠは、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも2つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態ⅤⅠⅠⅠは、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも3つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態ⅤⅠⅠⅠは、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ の2シータ値から選択される、少なくとも4つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態ⅤⅠⅠⅠは、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも5つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態ⅤⅠⅠⅠは、 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.5^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも6つのX線回折パターン反射を特徴とする。

【0106】

図17に示すようなX線粉末回折パターンを示す、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態ⅤⅠⅠⅠが本明細書において提供される。

【0107】

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

表 8 形態 V I I I の結晶固体状態の X 線粉末ディフラクトグラムにおけるピークのリスト

角度	d 値	Rel. 強度
4.980 °	17.72969 Å	57.8%
5.154 °	17.13212 Å	64.4%
5.746 °	15.36778 Å	100.0%
8.418 °	10.49541 Å	31.3%
9.541 °	9.26238 Å	6.7%
9.790 °	9.02768 Å	38.3%
10.076 °	8.77188 Å	48.7%
10.392 °	8.50586 Å	22.2%
11.081 °	7.97852 Å	3.6%
11.620 °	7.60953 Å	10.0%
12.306 °	7.18670 Å	3.0%
12.933 °	6.83954 Å	21.1%
14.167 °	6.24659 Å	25.9%
15.192 °	5.82717 Å	60.9%
18.143 °	4.88550 Å	11.9%
18.629 °	4.75914 Å	6.5%
19.490 °	4.55090 Å	6.1%
20.989 °	4.22923 Å	4.1%
21.476 °	4.13425 Å	2.8%
22.311 °	3.98144 Å	3.4%
23.417 °	3.79584 Å	37.5%
24.364 °	3.65040 Å	7.4%

【 0 1 0 8 】

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

角度	d 値	Rel. 強度
25.535 °	3.48561 Å	25.6%
26.685 °	3.33795 Å	10.4%
27.198 °	3.27612 Å	8.4%
28.648 °	3.11350 Å	3.3%
30.780 °	2.90253 Å	7.3%
36.087 °	2.48693 Å	1.8%

10

【0109】

図 18 に示すような TGA パターンを示す、1 - ((3 S , 5 R) - 1 - アクリロイル - 5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ((1 - シクロプロピル - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチニル) - 5 - (メチルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態 V I I I が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 140℃±10.0 での 7.4%±0.5 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 140℃±10.0 での 6.4%±0.5 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 140℃±10.0 での少なくとも 5.4%±0.5 の重量損失を示す。

20

【0110】

DSC が図 18 に示すような 108.7℃±5.0 および 195.1℃±5.0 での吸熱ピークを特徴とする、1 - ((3 S , 5 R) - 1 - アクリロイル - 5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ((1 - シクロプロピル - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチニル) - 5 - (メチルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの結晶形態 V I I I が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、DSC は、108.7℃±5.0 または 195.1℃±5.0 での吸熱ピークを特徴とする。いくつかの実施形態では、DSC は、169.2 での発熱ピークを特徴とする。

30

【0111】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I が他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、20% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、15% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、10% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、5% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、1% (w/w) 以下である。

40

【0112】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I が不純物を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、不純物の量は 20% (w/w) 以下

50

である。いくつかの実施形態では、不純物の量は15% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は10% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は5% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は2% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は1% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は0.5% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は0.1% (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は0.01% (w/w) 以下である。

【0113】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態IX

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態IXが本明細書において提供される。

【0114】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態IXが本明細書において提供され、この結晶形態IXは、 $12.3^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示すことを特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $6.1^\circ \pm 0.3$ および $13.4^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $7.9^\circ \pm 0.3$ および $10.5^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、および $25.7^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、および $25.2^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値でのX線粉末回折反射を示す。

【0115】

1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態IXが本明細書において提供され、この結晶形態IXは、 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 、および $25.7^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも1つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態IXは、 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 、および $25.7^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも2つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態IXは、 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 、および $25.7^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも3つのX線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態IXは、 $6.1^\circ \pm 0.3$ 、 $7.9^\circ \pm 0.3$ 、 $10.5^\circ \pm 0.3$ 、 $11.8^\circ \pm 0.3$ 、 $12.3^\circ \pm 0.3$ 、 $13.4^\circ \pm 0.3$ 、 $18.6^\circ \pm 0.3$ 、 $23.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.0^\circ \pm 0.3$ 、 $25.2^\circ \pm 0.3$ 、および $25.7^\circ \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも4つのX線回折パターン反射を特

徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態 I X は、 $6.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.7^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも 5 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。いくつかの実施形態では、上記結晶形態 I X は、 $6.1^{\circ} \pm 0.3$ 、 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 、 $10.5^{\circ} \pm 0.3$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 、 $12.3^{\circ} \pm 0.3$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 、 $18.6^{\circ} \pm 0.3$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.0^{\circ} \pm 0.3$ 、 $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 、および $25.7^{\circ} \pm 0.3$ の 2θ 値から選択される少なくとも 6 つの X 線回折パターン反射を特徴とする。

【0116】

図 19 に示すような X 線粉末回折パターンを示す、1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの結晶形態 I X が本明細書において提供される。

【0117】

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表 9 形態 I X の結晶固体状態の X 線粉末ディフラクトグラムにおけるピークのリスト

角度	d 値	Rel. 強度
5.875 °	15.03174 Å	4.7%
6.101 °	14.47472 Å	62.2%
7.916 °	11.16015 Å	23.9%
10.031 °	8.81127 Å	2.8%
10.517 °	8.40485 Å	35.6%
11.801 °	7.49288 Å	19.3%
12.345 °	7.16409 Å	100.0%
13.352 °	6.62584 Å	37.5%
13.661 °	6.47673 Å	0.3%
15.448 °	5.73118 Å	4.8%
16.298 °	5.43422 Å	1.4%
17.798 °	4.97964 Å	2.5%
18.616 °	4.76243 Å	14.2%
19.323 °	4.58990 Å	5.3%
19.621 °	4.52084 Å	1.6%
19.867 °	4.46542 Å	3.4%
20.275 °	4.37637 Å	0.6%
20.506 °	4.32765 Å	0.3%
20.949 °	4.23722 Å	0.5%
21.248 °	4.17815 Å	7.5%
21.542 °	4.12189 Å	3.5%
21.762 °	4.08071 Å	1.2%

【 0 1 1 8 】

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

角度	d 値	Rel. 強度
22.362 °	3.97255 Å	7.0%
22.949 °	3.87216 Å	8.8%
23.328 °	3.81015 Å	0.9%
23.521 °	3.77926 Å	5.9%
23.824 °	3.73192 Å	0.2%
24.149 °	3.68236 Å	1.0%
24.604 °	3.61531 Å	1.6%
24.968 °	3.56338 Å	11.1%
25.176 °	3.53453 Å	8.9%
25.730 °	3.45958 Å	16.1%
26.681 °	3.33846 Å	4.0%
27.227 °	3.27267 Å	2.3%
27.703 °	3.21750 Å	0.5%
28.142 °	3.16833 Å	5.3%
28.640 °	3.11437 Å	1.8%
29.534 °	3.02207 Å	2.6%
29.993 °	2.97689 Å	0.7%
30.282 °	2.94911 Å	0.8%
30.772 °	2.90325 Å	0.6%
31.307 °	2.85487 Å	0.3%
31.803 °	2.81146 Å	2.4%
32.096 °	2.78649 Å	0.9%
32.604 °	2.74424 Å	0.5%

【 0 1 1 9】

10

20

30

40

50

【表 9－3】

角度	d 値	Rel. 強度
33.412 °	2.67967 Å	2.9%
34.057 °	2.63036 Å	0.7%
34.602 °	2.59020 Å	0.6%
35.008 °	2.56108 Å	1.2%
35.761 °	2.50887 Å	0.3%
36.179 °	2.48085 Å	0.8%
37.367 °	2.40462 Å	1.0%
37.903 °	2.37187 Å	2.2%
39.081 °	2.30300 Å	0.7%

【0 1 2 0】

図 2 0 に示すような T G A パターンを示す、1－（（3 S，5 R）－1－アクリロイル－5－（メトキシメチル）ピロリジン－3－イル）－3－（（1－シクロプロピル－4，6－ジフルオロ－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－5－イル）エチニル）－5－（メチルアミノ）－1 H－ピラゾール－4－カルボキサミドの結晶形態 I X が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 2 4 5 ° C ± 1 0 . 0 ° C の 2 . 9 % ± 0 . 5 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 2 4 5 ° C ± 1 0 . 0 ° C の 1 . 9 % ± 0 . 5 未満の重量損失を示す。いくつかの実施形態では、上記結晶形態は、熱重量分析によって判定される最大 2 4 5 ° C ± 1 0 . 0 ° C の少なくとも 0 . 9 % ± 0 . 5 の重量損失を示す。

【0 1 2 1】

D S C が図 2 0 に示すような 1 7 9 . 3 ° C ± 5 . 0 ° C の吸熱ピークを特徴とする、1－（（3 S，5 R）－1－アクリロイル－5－（メトキシメチル）ピロリジン－3－イル）－3－（（1－シクロプロピル－4，6－ジフルオロ－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－5－イル）エチニル）－5－（メチルアミノ）－1 H－ピラゾール－4－カルボキサミドの結晶形態 I X が本明細書において提供される。

【0 1 2 2】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X が他の結晶形態または非結晶形態を実質的に含まない組成物が提供される。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、2 0 %（w / w）以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、1 5 %（w / w）以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、1 0 %（w / w）以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、5 %（w / w）以下である。いくつかの実施形態では、他の結晶形態または非結晶形態の量は、1 %（w / w）以下である。

【0123】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X が不純物を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、不純物の量は 20 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 15 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 10 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 5 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 2 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 1 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 0.5 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 0.1 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 0.01 % (w/w) 以下である。

10

【0124】

1 - ((3S, 5R) - 1 - アクリロイル - 5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ((1 - シクロプロピル - 4, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチニル) - 5 - (メチルアミノ) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (化合物 1) の非結晶形態

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 1 としても知られる、1 - ((3S, 5R) - 1 - アクリロイル - 5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ((1 - シクロプロピル - 4, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチニル) - 5 - (メチルアミノ) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの非結晶性の固体状態を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 1 の非結晶性の固体状態は、図 1 に示すようなものと実質的に同様の X 線粉末回折パターンを示す。

20

【0125】

いくつかの実施形態では、化合物 1 の非結晶性の固体状態が結晶形態を実質的に含まない組成物が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、結晶形態の量は 20 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、結晶形態の量は 15 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、結晶形態の量は 10 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、結晶形態の量は、5 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、結晶形態の量は、1 % (w/w) 以下である。

【0126】

いくつかの実施形態では、本明細書には、化合物 1 の非結晶性の固体状態が不純物を実質的に含まない組成物が提供される。いくつかの実施形態では、不純物の量は 20 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 15 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 10 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 5 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 2 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 1 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 0.5 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 0.1 % (w/w) 以下である。いくつかの実施形態では、不純物の量は 0.01 % (w/w) 以下である。

30

【0127】

医薬組成物

ある実施形態では、化合物 1 は、純粋な化学物質として投与される。他の実施形態では、化合物 1 は、選択された投与経路および例えば Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) に記載されるような標準的な薬務に基づいて選択される薬学的に適切または許容可能な担体 (本明細書において、薬学的に適切な (または許容可能な) 賦形剤、生理学的に適切な (または許容可能な) 賦形剤、または生理学的に適切な (または許容可能な) 担体とも称される) と組み合わせられる。

40

【0128】

1 つ以上の薬学的に許容可能な担体と共に、化合物 1 の少なくとも 1 つを含む医薬組成

50

物が本明細書において提供される。担体（または賦形剤）は、担体が組成物の他の成分と適合性であり、組成物のレシピエント（すなわち、対象または患者）に有害でない場合に許容可能であるか、または適切である。

【0129】

一実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および化合物1を含む医薬組成物を提供する。

【0130】

一実施形態は、化合物1と薬学的に許容可能な担体とを混合する工程を含む医薬組成物を調製する方法を提供する。

【0131】

ある実施形態では、化合物1は、約5%未満、または約1%未満、または約0.1%未満の他の有機小分子、例えば、合成方法の工程の1つ以上において生成される未反応中間体または合成副生成物を含有するという点で、実質的に純粋である。

【0132】

好適な経口剤形としては、例えば、錠剤、丸剤、サシェ剤、または硬質もしくは軟質ゼラチン、メチルセルロース、または消化管に容易に溶解する別の好適な材料のカプセル剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、例えば、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどを含む好適な非毒性固体担体が使用される。（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005) を参照）。

【0133】

いくつかの実施形態では、製剤は、化合物1、薬学的に許容可能な担体、および崩壊剤を含む。いくつかの実施形態では、崩壊剤は、天然のデンプン、アルファ化デンプン、ナトリウムデンプン、メチル結晶セルロース、メチルセルロース、クロスカルメロース、クロスカルメロースナトリウム、架橋したナトリウムカルボキシメチルセルロース、架橋したカルボキシメチルセルロース、架橋したクロスカルメロース、デンプングリコール酸ナトリウムなどの架橋したデンプン、クロスポビドンなどの架橋したポリマー、架橋したポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、粘土、またはガムからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。

【0134】

一実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および化合物1の非結晶形態を含む医薬組成物を提供する。

【0135】

一実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および化合物1の結晶形態Iを含む医薬組成物を提供する。

【0136】

一実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および化合物1の結晶形態IIを含む医薬組成物を提供する。

【0137】

一実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および化合物1の結晶形態IIIを含む医薬組成物を提供する。

【0138】

一実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および化合物1の結晶形態IVを含む医薬組成物を提供する。

【0139】

一実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および化合物1の結晶形態Vを含む医薬組成物を提供する。

【0140】

10

20

30

40

50

一実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および化合物 1 の結晶形態 V I を含む医薬組成物を提供する。

【0141】

一実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および化合物 1 の結晶形態 V I I を含む医薬組成物を提供する。

【0142】

一実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および化合物 1 の結晶形態 V I I I を含む医薬組成物を提供する。

【0143】

一実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および化合物 1 の結晶形態 I X を含む医薬組成物を提供する。

10

【0144】

化合物 1 を含む組成物の用量は、対象または患者（例えば、ヒト）の状態に応じて異なる。いくつかの実施形態では、そのような要因は、全身の健康状態、年齢、および他の要因を含む。

【0145】

医薬組成物は、処置（または予防）される疾患に適切な様式で投与される。適切な用量ならびに適切な投与の持続時間および頻度は、患者の状態、患者の疾患の種類および重症度、活性成分の特定の形態、ならびに投与方法などの因子によって決定される。概して、適切な用量および処置レジメンは、治療的および／または予防的利益（例えば、改善された臨床転帰、例えば、より頻繁な完全寛解もしくは部分寛解、またはより長い無病生存および／もしくは全生存、または症状の重症度の軽減）を提供するのに十分な量で組成物を提供する。最適な用量は概して、患者の体重（mass）、体重（weight）、または血液量に依存する。

20

【0146】

経口用量は、典型的には、約 1.0 mg ～ 約 1000 mg の範囲であり、1 日当たり 1 ～ 4 回、またはそれ以上の回数である。

【0147】

一実施形態は、ヒトまたは動物の身体の処置の方法において使用するための化合物 1 を提供する。

30

【0148】

一実施形態は、癌または腫瘍性疾患の処置の方法において使用するための化合物 1 を提供する。

【0149】

一実施形態は、癌または腫瘍性疾患の処置のための医薬の製造における化合物 1 の使用を提供する。

【0150】

いくつかの実施形態では、患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に化合物 1 を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、患者に、化合物 1 および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を投与する工程を含む、処置を必要とする患者の癌を処置する方法が本明細書において記載される。

40

【0151】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に化合物 1 の非結晶形態を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に、化合物 1 の非結晶形態および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を投与する工程を含む。

【0152】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に化合物 1 の結晶形態 I を投与する工程を含む。いくつか

50

の実施形態では、患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に、化合物 1 の結晶形態 I および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を投与する工程を含む。

【0153】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に化合物 1 の結晶形態 II を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、化合物 1 の結晶形態 II および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、患者に投与する工程を含む。

【0154】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に化合物 1 の結晶形態 III を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に、化合物 1 の結晶形態 III および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を投与する工程を含む。

【0155】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に化合物 1 の結晶形態 IV を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に、化合物 1 の結晶形態 IV および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を投与する工程を含む。

【0156】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に化合物 1 の結晶形態 V を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、化合物 1 の結晶形態 V および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を患者に投与する工程を含む。

【0157】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に化合物 1 の結晶形態 VI を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に、化合物 1 の結晶形態 VI および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を投与する工程を含む。

【0158】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に化合物 1 の結晶形態 VII を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に、化合物 1 の結晶形態 VII および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を投与する工程を含む。

【0159】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に化合物 1 の結晶形態 VIII を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、化合物 1 の結晶形態 VIII および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、患者に投与する工程を含む。

【0160】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に化合物 1 の結晶形態 VIIII を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に、化合物 1 の結晶形態 VIIII および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組

10

20

30

40

50

成物を投与する工程を含む。

【0161】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に化合物1の結晶形態IXを投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、患者の癌を処置する方法が本明細書において記載され、この方法は、患者に、化合物1の結晶形態IXおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を投与する工程を含む。

【0162】

医薬組成物が経口投与される方法が本明細書において提供される。医薬組成物が注射によって投与される方法が本明細書において提供される。

【0163】

他の実施形態および使用は、本開示に照らして当業者には明らかであろう。以下の実施例は、様々な実施形態の単なる例示として提供され、決して本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

【実施例】

【0164】

本開示は以下の実施例によってさらに説明され、以下の実施例はいかなる意味においても限定的に解釈してはならない。示されるデータを生成するための実験手順は、以下においてより詳細に論じられる。本開示は例示的な方法で記載されており、使用される用語は、限定ではなく説明の性質であることが意図されていることを理解されたい。

【0165】

一般的な実験、機器、および方法の詳細

1-((3S,5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの一般的な合成は、PCT/US2020/057132の段落に記載されている。

【0166】

X線粉末回折(XRPD)

XRPD分析には、LynxEye検出器を装備したBruker D8 Advance X線粉末回折計を使用した。使用したXRPDパラメータを表10に列挙する。

【0167】

【表10】

表10 XRPD実験のパラメータ

機器	Bruker, D8 Advance
放射線	Cu K α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)
検出器	LynxEye
走査角度	3°~40° (2 θ)
走査幅	0.02° (2 θ)
走査速度	0.2 秒/幅
管電圧/管電流	40 kV/40 mA
発散スリット	0.6 mm
回転	オン
サンプルホルダー	ゼロバックグラウンドサンプルパン (Zero-background sample pan)

【0168】

示差走査熱量測定（DSC）

Discovery DSC 250（米国、TA Instruments）を使用してDSCを行った。アルミニウム製のピンホールハーメティックパン（pin-hole hermetic pan）にサンプルを投入して、重量を正確に記録した。25℃から最終温度まで10℃／分の速度でサンプルを加熱した。使用したDSCパラメータを表11に列挙する。

【0169】

【表11】

表11 DSC実験のパラメータ

機器	TA、Discovery DSC 250
サンプルパン	アルミニウム製、ピンホール
温度範囲	25℃～300℃
加熱速度	10℃/分
バージガス	窒素
流量	50 mL/分

【0170】

熱重量分析（TGA）

Discovery TGA 55（米国、TA Instruments）上でTGAを実行した。open taredアルミニウム製パンにサンプルを投入し、自動計量して、TGA炉に挿入した。周囲温度から最終温度まで10℃／分の速度でサンプルを加熱した。使用したTGAパラメータを表12に列挙する。

【0171】

【表12】

表12 TGA実験のパラメータ

機器	TA、Discovery TGA 55
サンプルパン	アルミニウム製、open
温度範囲	室温～300℃
加熱速度	10℃/分
バージガス	窒素
流量	バランスチャンバ: 40 mL/分
	サンプルチャンバ: 25 mL/分

【0172】

動的水蒸気吸着分析（Dynamic Vapor Sorption、DVS）

DVS Intrinsic PLUS（英国、SMS）上で吸湿／脱湿データを収集した。Taredサンプルチャンバにサンプルを投入して、自動計量した。dm／dtが0.002%未満になるまで40℃／0% RHでサンプルを乾燥させて、25℃まで冷却した。使用したDVSパラメータを表13に列挙する。

【0173】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 1 3 DVS 実験のパラメータ

機器	SMS、DVS Intrinsic PLUS
dm/dt	0.002%/分
乾燥温度/測定温度	40 °C/25 °C
サイクル	フルサイクル
データ保存速度	5 秒
総流量	200 ccm
実験後の総流量	200 ccm
工程あたりの最短時間	30 分
工程あたりの最長時間	120 分
方法	吸着: 0、10、20、30、40、50、60、70、80、90
	脱着: 80、70、60、50、40、30、20、10、0

10

【0 1 7 4】

偏光顕微鏡法（PLM）

偏光顕微鏡 ECLIPSE LV100POL（日本、Nikon）を使用して光学顕微鏡法を行った。浸漬油を用いて、または浸漬油を用いずにガラススライド上に少量のサンプルを置いて、ガラススリップをその上に載せた。顕微鏡でサンプルを観察した。

20

【0 1 7 5】

プロトン核磁気共鳴法（¹H-NMR）

Bruker 400 MHz instrument 上で ¹H-NMR スペクトルを収集した。特に指定のない限り、DMSO-d₆ 溶媒においてサンプルを調製した。MestReNova を使用してデータを分析した。

【0 1 7 6】

高速液体クロマトグラフ（HPLC）法

Agilent HPLC 1260 series instrument を用いて HPLC 分析を行った。溶解度試験および安定性試験のための HPLC 法を表 1 4 に列挙する。

30

【0 1 7 7】

40

50

【表 1 4】

表 1 4 HPLC 実験のパラメータ

機器	Agilent 1260 series		
カラム	Ascentis Express C18、4.6*100 mm、2.7 μm		
カラム温度	40 °C		
移動相	A: H2O中で0.1% TFA B: CAN中で0.1% TFA		
流量	1.0 mL/分		
注入量	4 μL		
検出器および波長	DAD; 225 nm		
ランタイム	12分		
ポストタイム	3分		
希釈剤	ACN/水 (1:1)		
勾配	時間 (分)	%A	%B
	0.0	80	20
	6.0	30	70
	8.0	0	100

【0 1 7 8】

実施例 1：1－（（3 S，5 R）－1－アクリロイル－5－（メトキシメチル）ピロリジン－3－イル）－3－（（1－シクロプロピル－4，6－ジフルオロ－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－5－イル）エチニル）－5－（メチルアミノ）－1 H－ピラゾール－4－カルボキサミド（化合物 1）の結晶形態 I の合成

初めに、5 0 °C の水におけるスラリー実験から形態 I を同定して、その後、MeOH／水、EtOH／水、アセトン／水、ACN／水、および THF／水を含む、水系における水および耐溶媒性（anti-solvent）沈殿における溶媒滴下グラインディング（drop-solvent grinding）から形態 I を得た。水に起因する 3 . 8 7 % の重量損失が TGA によって観察され、脱水に起因する室温から 7 6 °C までの吸熱ピークが DSC によって観察された。1 mol の水における理論水分率は 3 . 3 % であり、これは、形態 I が一水和物であることを示唆する。DSC はさらに、形態 V および形態 I I の融解にそれぞれ対応する、脱水後の 1 0 4 °C および 1 9 4 °C での 2 つの融解ピークを示した。

【0 1 7 9】

実施例 2：1－（（3 S，5 R）－1－アクリロイル－5－（メトキシメチル）ピロリジン－3－イル）－3－（（1－シクロプロピル－4，6－ジフルオロ－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－5－イル）エチニル）－5－（メチルアミノ）－1 H－ピラゾール－4－カルボキサミド（化合物 1）の結晶形態 I I の合成

室温の MEK および IPAC、ならびに 5 0 °C の MTBE、MEK、トルエン、IPA、EA を含む、多数の溶媒におけるスラリー実験から形態 I I を得た。さらに、THF／n－ヘプタンまたはアセトン／MTBE における貧溶媒沈殿および徐冷結晶化形態 EA によって形態 I I を調製した。重量損失は TGA によって観察されず、DSC は融解による 1 9 1 °C での吸熱ピークを示した。したがって、形態 I I は無水物である。DVS の結果は、形態 I I が 9 0 % RH での 0 . 4 7 % の吸水を有し、僅かに吸湿性であり、DVS

試験後に結晶形態が変化しないままであったことを示した。

【0180】

実施例3：1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態IIIの合成

50℃のn-ヘプタンにおけるスラリー実験から形態IIIを得た。形態IIIは、155℃の融点および吸湿性を有する無水物である。2段階の室温~205℃での約1.9%の重量損失がTGAによって観察され、これは吸着水に起因するものであった。DSCは、融解ピークの直後に161℃での相転移ピークおよび191℃での融解ピークが続いたことを示し、これは加熱中に形態IIIが形態IIに変換されることを示唆する。

10

【0181】

実施例4：1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態IVの合成

室温の水における3日間のスラリー実験から形態IVを得た。2段階の室温~94℃での1.8%の重量損失および脱水による41℃から66℃までの広範な吸熱ピークが、TGAおよびDSCによってそれぞれ観察された。0.5molの理論水分率は1.65%であり、これは形態IVが半水和物であったことを示唆する。DSCデータに基づいて、形態IVは、脱水後に形態Vに変換され得、次いで加熱中に形態IIに変換され得る。

20

【0182】

実施例5：1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態Vの合成

形態Vは、形態Iを脱水することによって得ることができる。形態Vは、102℃での融点および吸湿性を有する無水物である。TGAにおいて吸着水の損失により、室温~100℃での約1%の重量損失が観察された。

【0183】

実施例6：1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態VIの合成

室温のトルエンにおけるスラリー試験から形態VIを生成した。TGA、DSC、および¹H NMRデータに基づいて、形態VIはトルエン溶媒和物(NMRで3.5%のトルエン)である。脱溶媒和後、形態VIは、DSCによる加熱中に形態IIに変換される。

30

【0184】

実施例7：1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態VIIの合成

室温のIPA中スラリー試験から形態VIIを同定した。形態VIIは、NMRで2.8%のIPAに起因して、TGAにおける室温~140℃での2.9%の重量損失を有するIPA溶媒和物である。1molのIPAにおける理論上のIPA含量は10.3%であった。脱溶媒和後、形態VIIは加熱中に形態IIに変換される。

40

【0185】

実施例8：1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]

50

】イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態V I I Iの合成

急冷結晶化によってIPAから形態V I I Iを得た。形態V I Iと同様に、形態V I I Iもまた、主にNMRで5%のIPAの損失により、TGAにおける2段階の室温~140℃での6.3%の重量損失を有するIPAの溶媒和物であり得る。1molのIPAの理論上のIPA含量は10.3%であり、これは形態V I I IがヘミIPA溶媒和物であることを示唆する。脱溶媒和後、形態V I I Iもまた加熱中に形態I Iに変換される。

【0186】

実施例9: 1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の結晶形態I Xの合成

形態I Xを60℃でEAから沈殿させた。TGAは、1H-NMRデータに基づいて、吸着水および残留溶媒にそれぞれ起因する、2段階の室温~245℃での1.8%の重量損失を示した。DSCは、融解により176℃で鋭い吸熱ピークを示し、これは、形態I Xが融解中に放出される残留溶媒を含有する無水物であることを示唆する。

【0187】

実施例10: 1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の非結晶形態の合成

ACN、アセトン、メタノール、MEK、エタノール、酢酸エチル、およびイソプロピルアルコールにおいて遅蒸発を行うことで、非結晶性の化合物1を産生した。

【0188】

実施例10: 1-((3S, 5R)-1-アクリロイル-5-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-3-((1-シクロプロピル-4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチニル)-5-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物1)の固体形態の特徴付けおよび比較

同定された化合物1の固体形態についての特徴付けデータの要約を以下の表15に示す。図21は、化合物1の固体状態形態の変換マップを示す。

【0189】

10

20

30

40

50

【表 15】

表 15 特徴付けデータの要約

形態 溶媒和	DSC、開始 (°C) (ΔH, J/g)	TGA 重量損失%/@T	¹ H-NMR 残留溶媒	コメント
形態 I 一水和物	26 (102) 102 (12.5) 193 (0.99)	3.9//室温～76°C	検出されず	水中のスラリー によって得た
形態 I I 無水物	191 (66)	約0/室温～200°C	検出されず	ほとんどの条件で得た、 90% RHでの0.47%の 重量増加を有して、 僅かに吸湿性
形態 I I I 無水物	155 (6.1) 161 (13.4, exo) 191 (47.2)	0.5/室温～59°C 1.36/59°C ～205°C	検出されず	吸湿性
形態 I V ヘミ水和物	41 (93.7), 102 (10.2) 194 (0.9)	0.85/室温～52°C 1.0/52°C～94°C	検出されず	室温の水中の スラリーによって得た 反復不可
形態 V 無水物	102 (13)	1.1/室温～101°C	検出されず	脱水された形態 I
形態 V I トルエン 溶媒和物	107 (22.5) 138 (31.5, exo) 190 (36)	0.6/室温～61°C 3.65/61°C ～128°C	3.5%の トルエン	室温のトルエン中の スラリーによって得た
形態 V I I I P A 溶媒和物	113 (29、広範) 151 (30, exo) 193 (35)	2.8/室温～119°C	2.8%のIPA	室温のIPA中の スラリーによって得た
形態 V I I I I P A 溶媒和物	106 (53) 154 (10, exo) 194 (16)	3.3/室温～103°C 3.1/61°C～140°C	5%のIPA	IPAにおける急速冷却
形態 I X 無水物	176 (62.7)	1.23/室温 ～155°C 0.65/155°C～ 245°C	0.6%のEA	60°CのEAから得た

10

20

30

40

【0190】

溶解度試験

サンプルの視覚的評価によって、溶媒添加法を用いて、室温の14の選択された溶媒において、化合物1（形態V）の予備溶解度（preliminary solubility）を推定した。結果を表16に要約する。化合物1は、MeOH、THF、アセトン、MEK、およびACN（>20mg/mL）における比較的高い溶解度を示した一方で、非極性溶媒および水において事実上不溶性（<1mg/mL）であった。

【0191】

50

【表 1 6】

表 1 6 化合物 1 の溶解度

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶媒	溶解度 (mg/mL)
MeOH	>106	イソブタノール	約6
THF	>100	IPA	約5
アセトン	約34	IPAC	約4
MEK	約31	トルエン	<1
ACN	>27, <36	MTBE	<0.75
EtOH	約21	水	<1
EA	約8	<i>n</i> -ヘプタン	<1

10

【0 1 9 2】

スラリー試験

室温で3日間および50℃で1日、多数の溶媒において、形態Vを開始物質として用いて、スラリー試験を実行した。結果を表17に要約する。溶媒の大多数から形態IIを得た。50℃の水およびヘプタンから、形態Iおよび形態IIIをそれぞれ得た。室温のトルエンおよびIPAから、形態IV、形態VI、および形態VIIをそれぞれ得た。

20

【0 1 9 3】

30

40

50

【表 1 7】
表 1 7 スラリー研究

温度	溶媒	スラリー濃度 (mg/mL)	XRPDの結果
50℃	水	30	形態I
	MTBE	30	形態II
	ヘプタン	30	形態III
	イソブタノール	34	ゼリー状
	MEK	70	形態II
	IPAC	50	形態II + 形態III
	トルエン	50	形態II
	IPA	50	形態II
	EA	50	形態II
室温	水	30	形態IV
	MTBE	30	ほとんど非結晶性
	ヘプタン	30	形態IV + V
	イソブタノール	50	ゼリー状
	MEK	70	形態II
	IPAC	50	形態II
	トルエン	50	形態VI
	IPA	50	形態VII
	EA	50	ゼリー状

【 0 1 9 4 】
相互変換試験

室温および50℃のIPACにおいて、形態I、II、およびVの競合スラリーを行った。結果は、各混合物が3日後に形態IIに完全に変換したことを示した。室温および50℃のIPAおよびIPACにおいて、形態IIIおよび形態IIの競合スラリーをそれぞれ行ったところ、すべての混合物が1日後に形態IIに変換した。さらに、室温および50℃のIPAおよびIPACにおいて、形態IIおよびIXの競合スラリーを行った。結果は、混合物が1日後に50℃のIPAにおいて形態IIに完全に変換することを示した。室温のIPA、ならびに室温および50℃のIPAおよびEAにおいて、すべての混合物は形態IIに変換される傾向があった。形態IIは、非水性溶媒の中で最も安定した形態であることが見出された。

【 0 1 9 5 】
水分活性試験

さらに、室温および50℃での異なる含水量を有するIPA／水において、形態I、II、およびVの水分活性試験を行った。結果は、形態IIは、室温では $a_w \leq 0.35$ および50℃では $a_w \leq 0.55$ で物理的に安定していた一方で、形態Iは、50℃では $a_w \geq 0.75$ および室温では $a_w \geq 0.55$ で形態IIよりも安定していたことを示した。形態IIは、非水性溶媒においてより安定した形態であることが見出され、また室温では $a_w \leq 0.35$ および50℃では $a_w \leq 0.55$ で物理的に安定していることが見出された。

【0196】

安定性試験

60℃で7日間、40℃／75% RHで6日間、および室温／92.5% RHで2日間、形態IIの固体安定性をそれぞれ評価した。形態IIは、40℃／75% RHで6日間物理的かつ化学的に安定していた。化合物1の純度は、主にRRTO.9、0.91、および1.07での不純物の増加によって、60℃で3日間および7日間約0.3%減少した。形態IIは、高湿度条件において2日間物理的に安定していた。

【0197】

薬物製品の製剤および製造プロセス

薬物製品の製剤は、約1時間の間にわたって化合物1の即時放出を提供する。錠剤が水に曝露され、崩壊し始めると、薬物物質が錠剤芯から急速に放出される。錠剤は、溶解度が最も高い胃で完全に溶解することが意図される。迅速な溶解を可能にするために、クロスカルメロースナトリウムなどの超崩壊剤を製剤に添加する。製剤の他の成分には、微結晶性セルロース、マンニトールなどの充填剤、二酸化ケイ素などの流動促進剤、およびステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤が含まれる。錠剤は、ポリビニルアルコールなどのポリマー、PEG、二酸化チタンなどの可塑剤、および必要に応じて他の着色顔料を含有する非官能性コーティングを使用してフィルムコーティングされる。

【0198】

図22は、例示的な薬物製品に使用される製造プロセスを示す。打錠機におけるブレンドフローおよび錠剤芯製剤の重量均一性を改善するために、錠剤の製造に乾式造粒法を選択した。錠剤製造プロセスは、最初に、化合物1、微結晶性セルロース、マンニトール、およびクロスカルメロースナトリウムをブレンダー中でブレンドすることを含む。混合した材料をComilに通すことで凝集物をすべて解砕して、その後、ステアリン酸マグネシウムを添加し、さらに混合した。潤滑ブレンド(lubricated blend)は、材料の密度を増加させるためにローラー圧縮などのプロセスによって乾式造粒され、続いて粉碎される。造粒された粉碎材料に、クロスカルメロースナトリウム、二酸化ケイ素、およびステアリン酸マグネシウムを添加する。顆粒および顆粒外(extra-granular)賦形剤のこの混合物をブレンドすることで、錠剤化のための最終組成物を調製する。錠剤芯を、回転式打錠機を用いて圧縮する。圧縮後、パンコーターにおいて水性フィルムコーティング系を用いて錠剤芯をコーティングする。

【0199】

本発明の好ましい実施形態が本明細書に示され、説明されてきたが、そのような実施形態は例としてのみ提供されることが当業者には明らかであろう。多数の変形、変更、および置換が、本発明から逸脱することなく、当業者によって想起されるであろう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代替形態が、本発明を実施する際に採用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義し、これらの特許請求の範囲内の方法および構造ならびにそれらの同等物がそれによって包含されることが意図される。

10

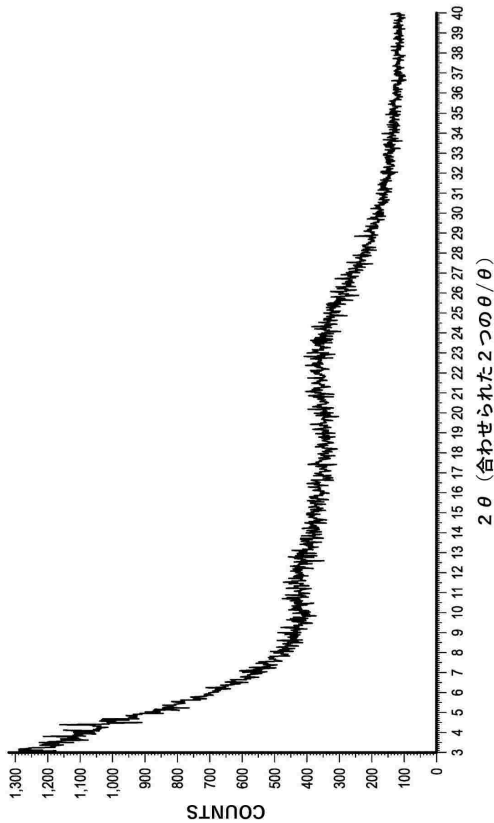
20

30

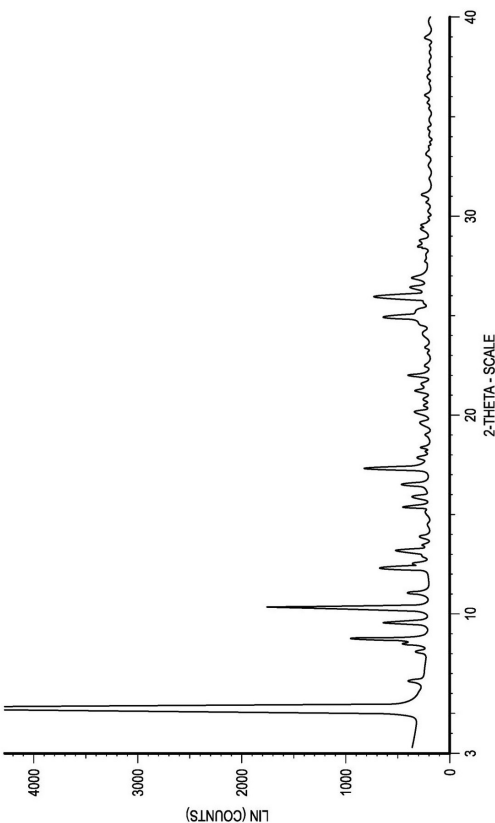
40

50

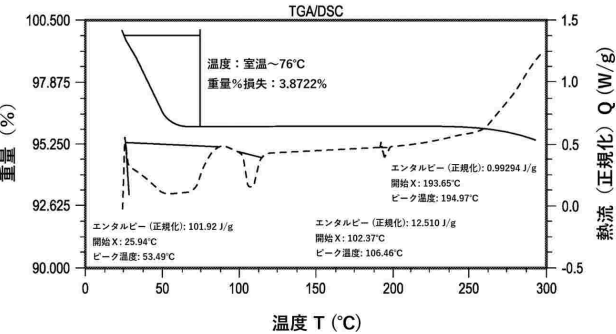
【図面】
【図 1】



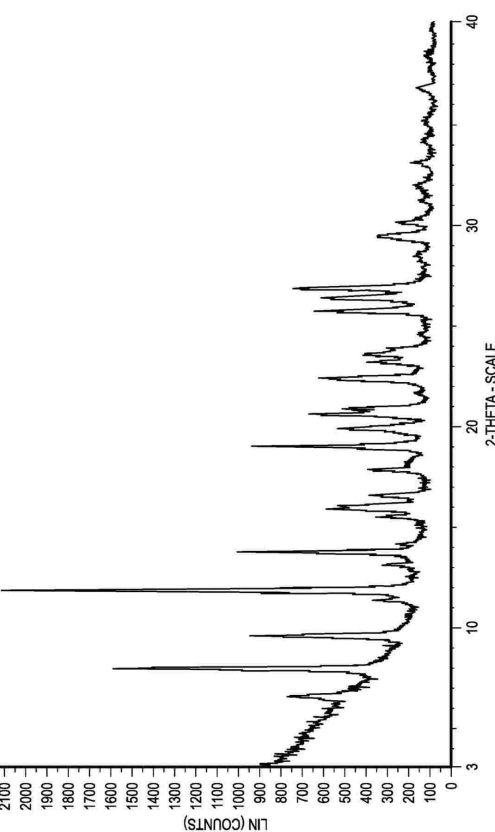
【図 2】



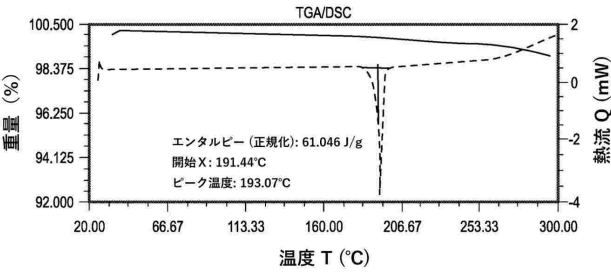
【図 3】



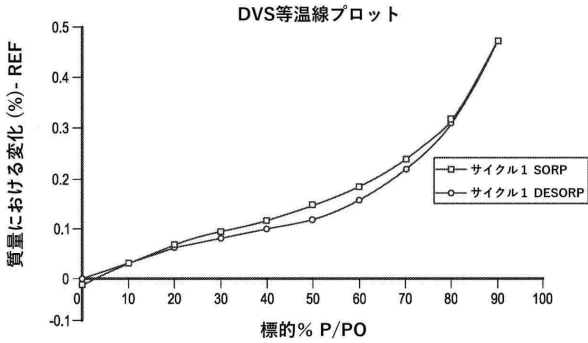
【図 4】



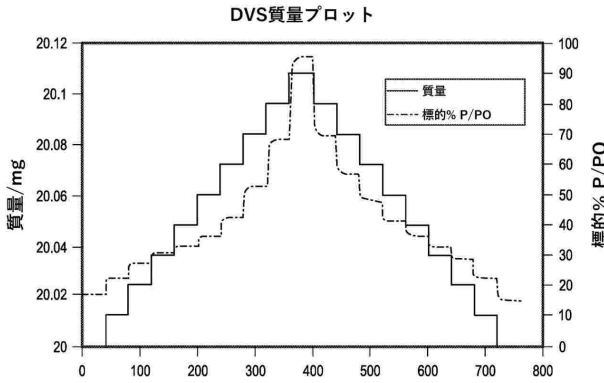
【図 5】



【図 6】

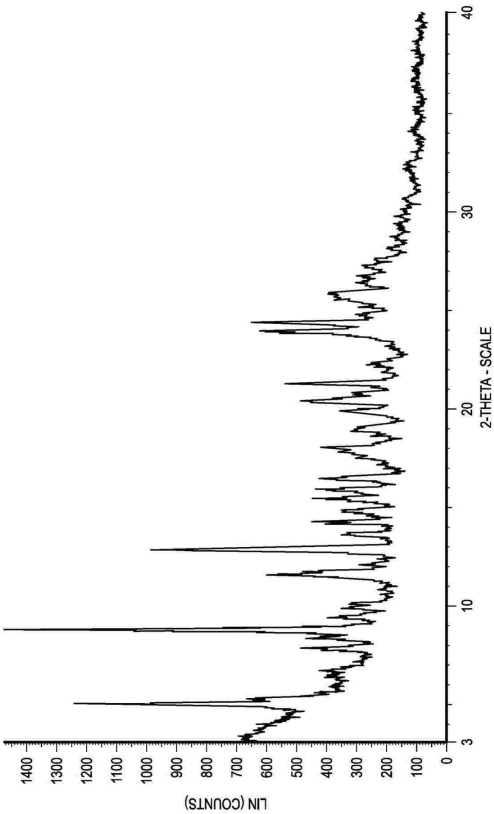


10

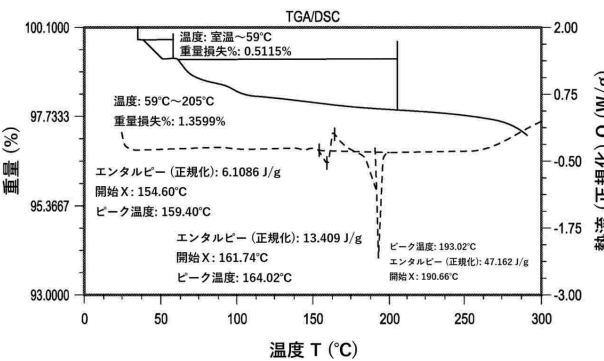


20

【図 7】



【図 8】

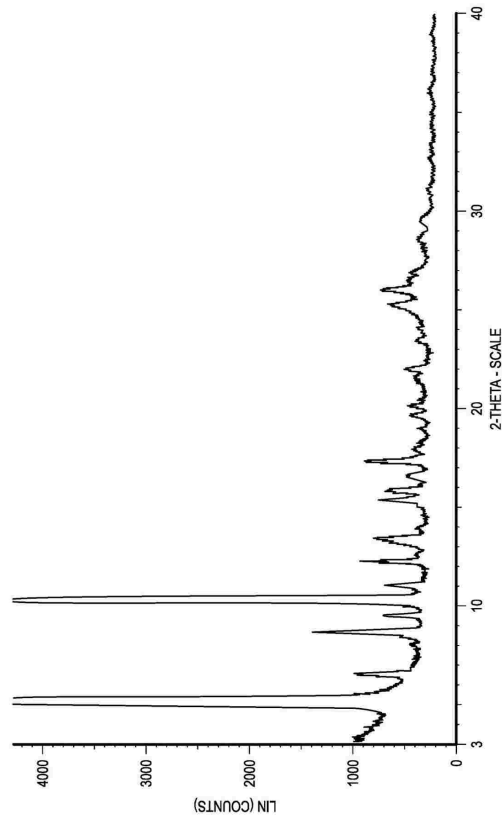


30

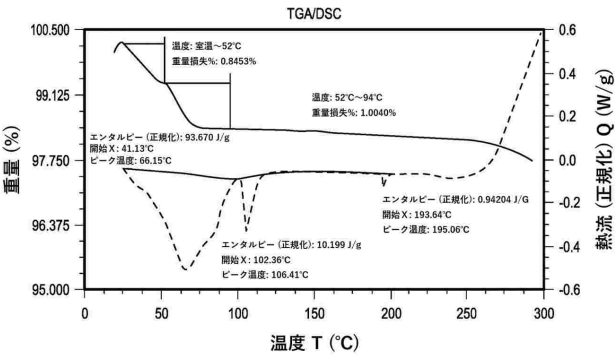
40

50

【図 9】



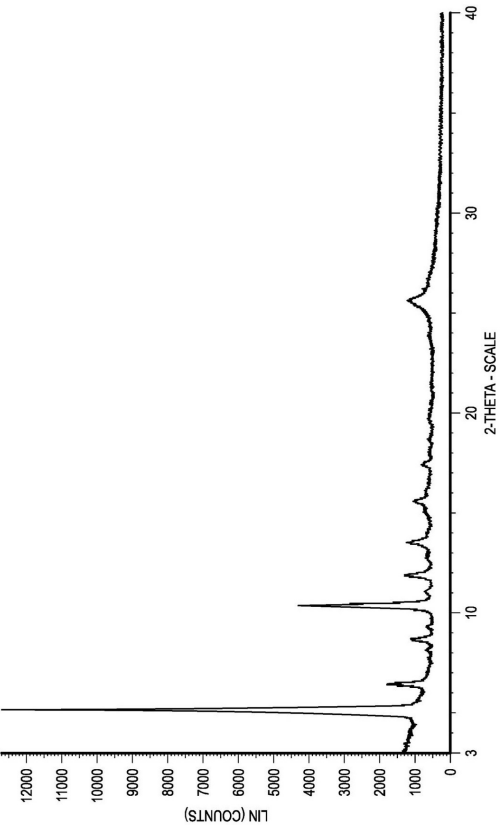
【図 10】



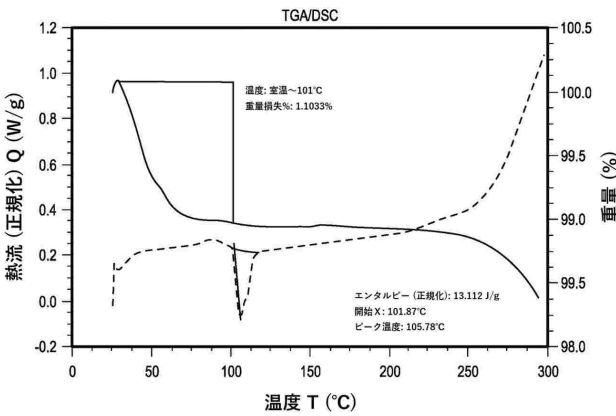
10

20

【図 11】



【図 12】

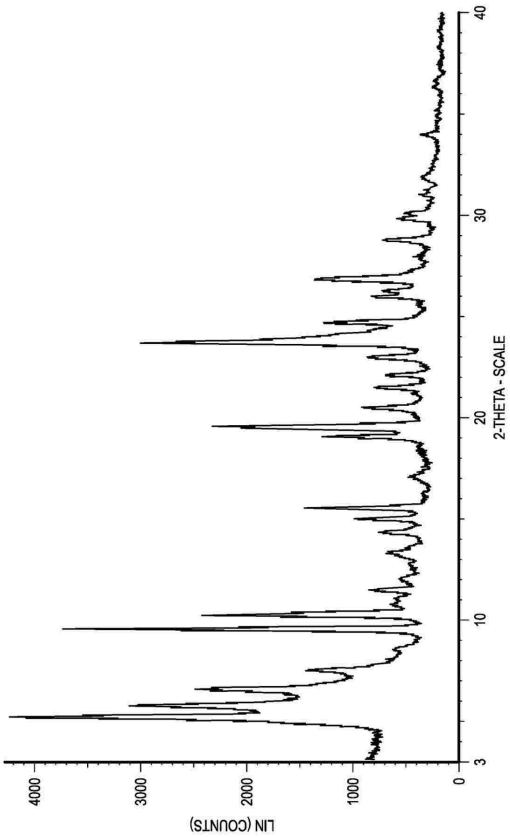


30

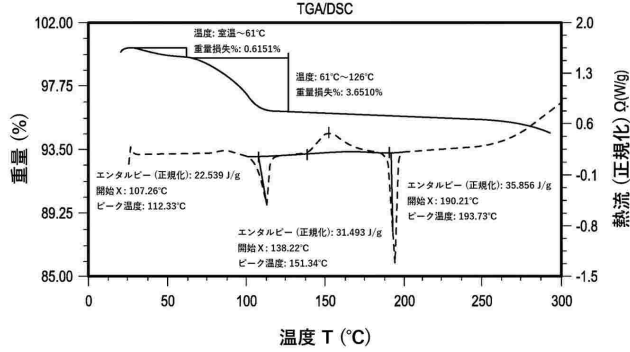
40

50

【図 1 3】



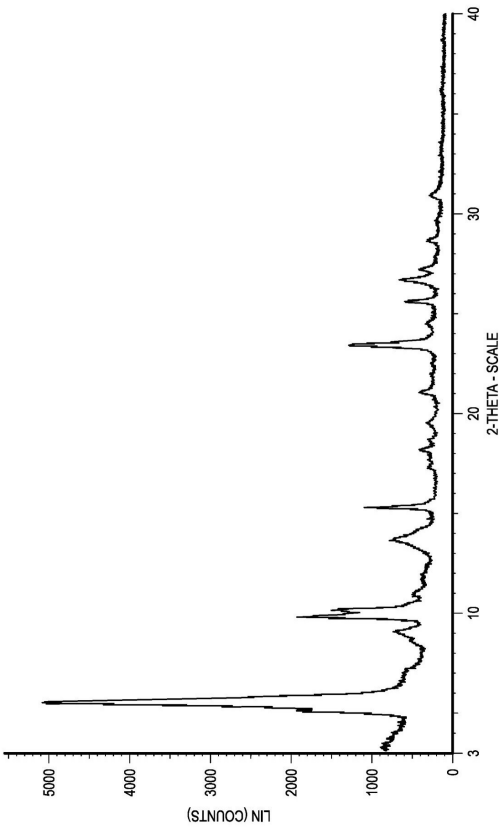
【図 1 4】



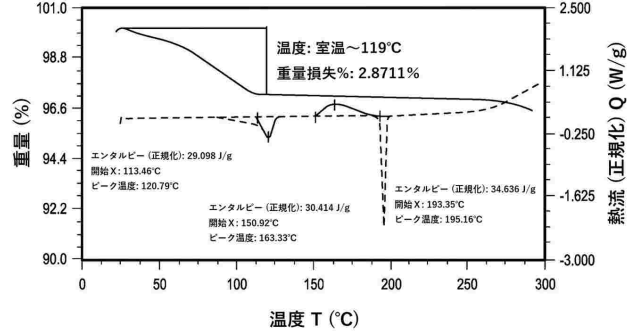
10

20

【図 1 5】



【図 1 6】

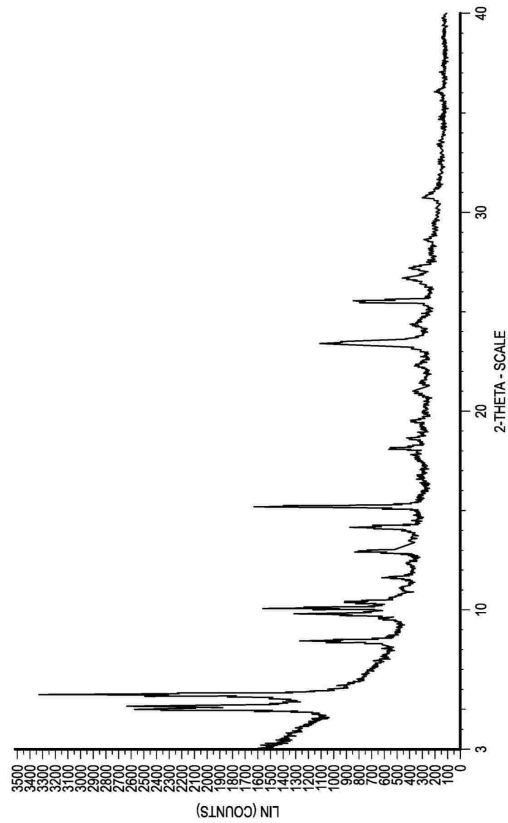


30

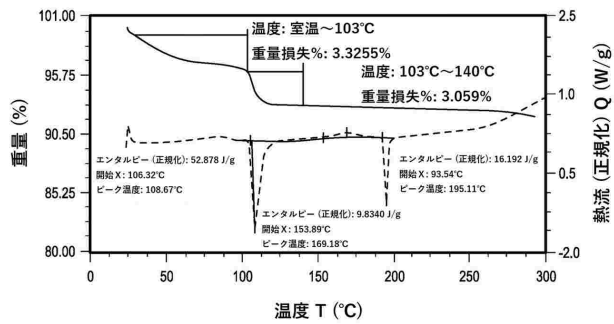
40

50

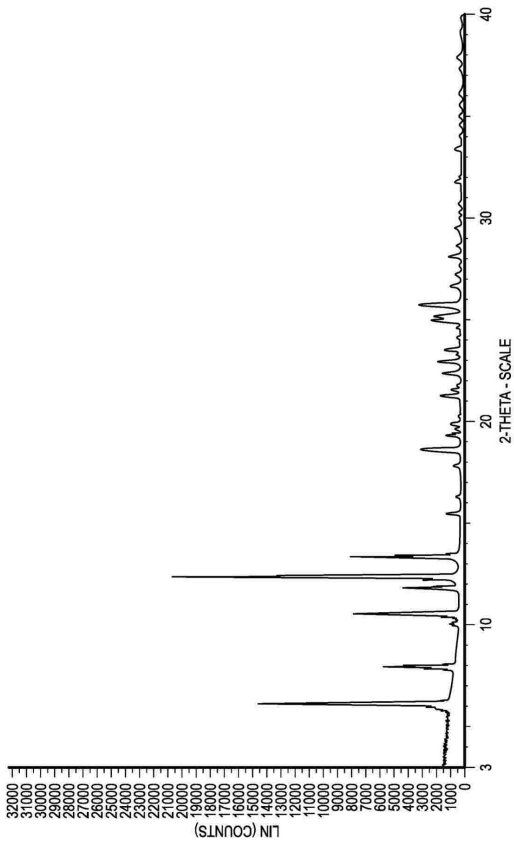
【図 17】



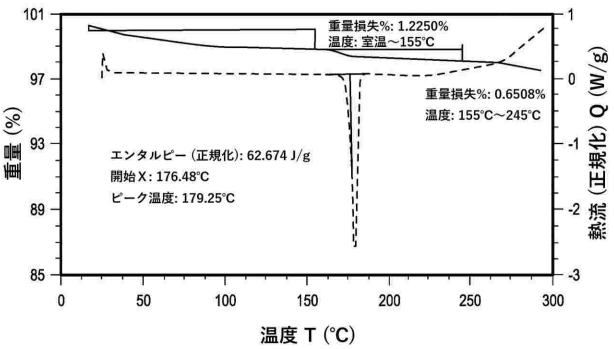
【図 18】



【図 19】



【図 20】



10

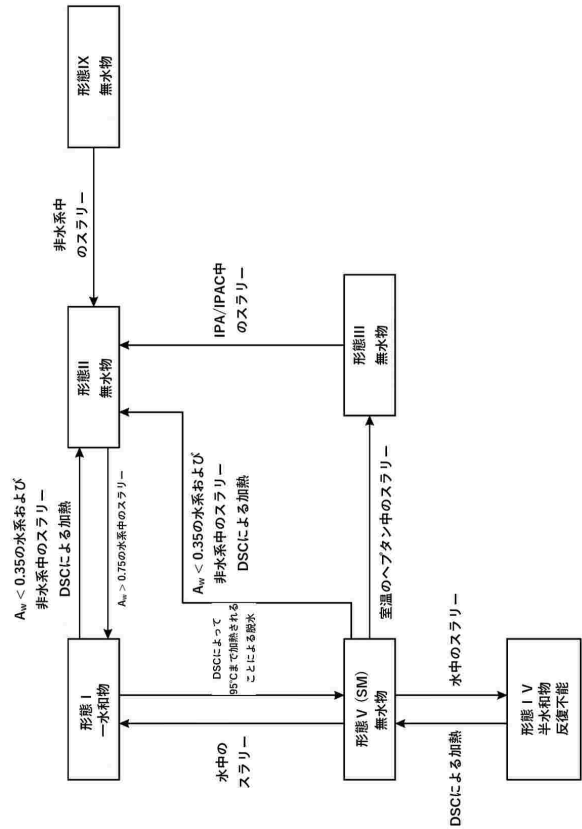
20

30

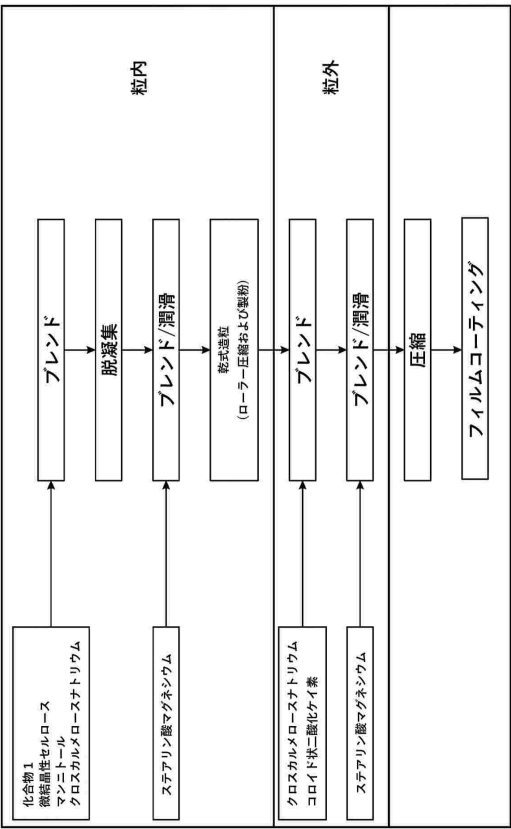
40

50

【図 2 1】



【図 2 2】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/81060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61K 31/4184, A61K 9/28, A61K 31/33, A61K 31/395, A61K 31/40 (2023.01) ADD. A61K 31/407 (2023.01) CPC - INV. A61K 31/4184, A61K 9/28, A61K 9/284, A61K 31/33, A61K 31/395, A61K 31/40 ADD. A61K 31/407 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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2019/0210997 A1 (Beijing Innocare Pharma Tech Co., Ltd.), 11 July 2019 (11.07.2019), entire document, especially para[0009]-[0024], [0081]	1-5, 8-14, 23-25, 28-34, 43-45, 48-54, 63-65, 68-74, 83-85, 88-94, 103-105, 108-114, 123-125, 128-134, 143-145, 148-154, 163-165, 168-174, 183-184
A	WO 2020/238524 A1 (Kinnate Biopharma Inc.), 26 November 2020 (26.11.2020), entire document, especially para[0004], [0019], [0026], [00143]	1-5, 8-14, 23-25, 28-34, 43-45, 48-54, 63-65, 68-74, 83-85, 88-94, 103-105, 108-114, 123-125, 128-134, 143-145, 148-154, 163-165, 168-174, 183-184
A	US 2016/0136168 A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 May 2016 (19.05.2016), entire document, especially para[0020]-[0042], [0251], [0285]	1-5, 8-14, 23-25, 28-34, 43-45, 48-54, 63-65, 68-74, 83-85, 88-94, 103-105, 108-114, 123-125, 128-134, 143-145, 148-154, 163-165, 168-174, 183-184
☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 07 February 2023		Date of mailing of the international search report MAR 30 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/81060

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	"Pubchem CID 162381323", Create date: 03 January 2022 (03.01.2022), entire document, especially page 2, compound listed	1-5, 8-14, 23-25, 28-34, 43-45, 48-54, 63-65, 68-74, 83-85, 88-94, 103-105, 108-114, 123-125, 128-134, 143-145, 148-154, 163-165, 168-174, 183-184
X, P	US 11,345,681 B1 (Kinnate Biopharma Inc.), 31 May 2022 (31.05.2022), entire document, especially col 1, in 21-67; col 2, in 1-48; Table 1, Example 78, especially middle of column 471; column 477, line 11	1-5, 8-14, 23-25, 28-34, 43-45, 48-54, 63-65, 68-74, 83-85, 88-94, 103-105, 108-114, 123-125, 128-134, 143-145, 148-154, 163-165, 168-174, 183-184

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/81060

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: ***** Continued in the Supplemental Box Below *****
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/81060

Box II: Observations Unsearchable Claims: 6-7, 15-22, 28-27, 35-42, 46-47, 55-62, 66-67, 75-82, 88-87, 95-102, 106-107, 115-122, 126-127, 135-142, 146-147, 155-162, 166-167, 175-182, 185-194
--

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,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,
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
T,JM,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 フィミスター, アンドリュー

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リアル 1 2 8 3 0
スイート 1 5 0

(72)発明者 レディ, ジャヤチャンドラ ピー.

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リアル 1 2 8 3 0
スイート 1 5 0

(72)発明者 ティホナス, ジョン

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リアル 1 2 8 3 0
スイート 1 5 0

(72)発明者 チョパード, シュバム

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リアル 1 2 8 3 0
スイート 1 5 0

(72)発明者 パンディ, プリータンシュ

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リアル 1 2 8 3 0
スイート 1 5 0

(72)発明者 コックス, ジェイソン エム.

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リアル 1 2 8 3 0
スイート 1 5 0

(72)発明者 カニア, ロバート

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リアル 1 2 8 3 0
スイート 1 5 0

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 GA07 GA15 GA16 MA01 MA04 NA02
NA03 ZB26