

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-526730

(P2017-526730A)

(43) 公表日 平成29年9月14日(2017.9.14)

(51) Int.Cl.		F I			テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C O 7 D 487/04	1 4 7		4 C O 5 0
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	C O 7 D 487/04	C S P		4 C O 8 6
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/18			
A 6 1 P 31/20	(2006.01)	A 6 1 P 31/14			
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 31/20			
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 112 頁) 最終頁に続く					

(21) 出願番号	特願2017-514495 (P2017-514495)	(71) 出願人	500029420
(86) (22) 出願日	平成27年9月14日 (2015.9.14)		ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成29年5月8日 (2017.5.8)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/050037	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02016/044182		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成28年3月24日 (2016.3.24)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	62/051,063		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成26年9月16日 (2014.9.16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 T o l l 様受容体モジュレーターの固体形態

(57) 【要約】

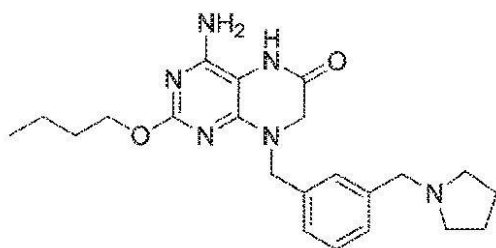
本発明は、4-アミノ-2-ブトキシ-8-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)-7,8-ジヒドロプテリジン-6(5H)-オンの結晶形態、溶媒和物および水和物、ならびに作製方法を提供する。一局面では、本明細書に記載の構造を有する化合物 I の結晶形態およびその溶媒和物または水和物が提供される。この結晶形態は、5.8、11.4、11.6、17.7、22.3、23.9または26.0度の2θ(±0.2度 2θ)において3つまたはそれ超のピークを含む粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けられる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造：

【化 5】



10

を有する化合物 1 の結晶形態およびその溶媒和物または水和物。

【請求項 2】

5. 8、11. 4、11. 6、17. 7、22. 3、23. 9 または 26. 0 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において 3 つまたはそれ超のピークを含む粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、前記 XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 3】

5. 8、11. 4、および 11. 6 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) においてピークを含む XRPD パターンであって、前記 XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けられる、請求項 1 または 2 に記載の結晶形態。

20

【請求項 4】

5. 8、11. 4、11. 6、17. 7、20. 1、20. 9、22. 3、23. 9、26. 0 および 26. 8 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) においてピークを含む XRPD パターンであって、前記 XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けられる、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 5】

図 1 の XRPD パターンに実質的に従う前記 XRPD パターンにより特徴付けられる、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 6】

約 133℃ または約 170℃ での 1 つまたは複数の示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けられる、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の結晶形態。

30

【請求項 7】

5. 8、11. 4、11. 6、17. 7、20. 1、20. 9、22. 3、23. 9、26. 0 および 26. 8 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) においてピークを含む XRPD パターンであって、前記 XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターン、ならびに

約 133℃ および約 170℃ での DSC 吸熱

により特徴付けられる、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 8】

4. 6、9. 2、15. 8、17. 8、18. 3、19. 2、19. 9、22. 4、25. 5 または 29. 1 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において 3 つまたはそれ超のピークを含む粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、前記 XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶形態。

40

【請求項 9】

4. 6、18. 3、19. 9、22. 4 および 25. 5 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) においてピークを含む XRPD パターンであって、前記 XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けられる、請求項 1 または 8 のいずれかに記載の結晶形態。

50

【請求項 10】

4. 6、9. 2、15. 8、17. 8、18. 3、19. 2、19. 9、22. 4、25. 5および29. 1度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、請求項1または8から9のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 11】

図5のXRPDパターンに実質的に従う前記XRPDパターンにより特徴付けられる、請求項1または8から10のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 12】

約98℃または約253℃での1つまたは複数の示差走査熱量測定(DSC)吸熱により特徴付けられる、請求項1または8から11のいずれかに記載の結晶形態。

10

【請求項 13】

4. 6、9. 2、15. 8、17. 8、18. 3、19. 2、19. 9、22. 4、25. 5および29. 1度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターン、ならびに

約98℃および約253℃でのDSC吸熱

により特徴付けられる、請求項1または8から10のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 14】

5. 0、10. 1、16. 9、20. 3、21. 5、22. 0、23. 9または25. 2度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において3つまたはそれ超のピークを含む粉末X線回折(XRPD)パターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けられる、請求項1に記載の結晶形態。

20

【請求項 15】

5. 0、21. 5、および22. 0度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、請求項1または14に記載の結晶形態。

【請求項 16】

5. 0、10. 1、15. 2、16. 9、20. 3、21. 5、22. 0、23. 9、25. 2および29. 4度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、請求項1、14または15のいずれかに記載の結晶形態。

30

【請求項 17】

図9のXRPDパターンに実質的に従う前記XRPDパターンにより特徴付けられる、請求項1または14から16のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 18】

約181℃での示差走査熱量測定(DSC)吸熱により特徴付けられる、請求項1または14から17のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 19】

5. 0、10. 1、15. 2、16. 9、20. 3、21. 5、22. 0、23. 9、25. 2および29. 4度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターン、ならびに

40

約181℃でのDSC吸熱

により特徴付けられる、請求項1または14から16のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 20】

4. 1、18. 1、18. 7、23. 8、および26. 6度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてピークを含む粉末X線回折(XRPD)パターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けられる、請求項1に記載の結晶形態。

50

【請求項 21】

4. 1、8. 8、16. 8、18. 1、18. 7、19. 7、21. 1、21. 4、23. 8、および26. 6度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、請求項1または20のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 22】

図13のXRPDパターンに実質的に従う前記XRPDパターンにより特徴付けられる、請求項1、20または21のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 23】

5. 3、9. 8、13. 1、15. 6、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9または24. 9度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)において3つまたはそれ超のピークを含む粉末X線回折(XRPD)パターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けられる、請求項1に記載の結晶形態。

10

【請求項 24】

5. 3、9. 8および15. 6度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、請求項1または23に記載の結晶形態。

【請求項 25】

5. 3、9. 8、13. 1、15. 6、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9および24. 9度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、請求項1、23、または24に記載の結晶形態。

20

【請求項 26】

図20のXRPDパターンに実質的に従う前記XRPDパターンにより特徴付けられる、請求項1または23から25に記載の結晶形態。

【請求項 27】

約141℃または約173℃での示差走査熱量測定(DSC)吸熱により特徴付けられる、請求項1または23から26に記載の結晶形態。

【請求項 28】

5. 3、9. 8、13. 1、15. 6、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9および24. 9度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターン、ならびに

30

約173℃でのDSC吸熱

により特徴付けられる、請求項1または23から25のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 29】

5. 5、9. 4、10. 8、11. 9、12. 9、14. 4、16. 0、19. 0、21. 9、または23. 9度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)において3つまたはそれ超のピークを含む粉末X線回折(XRPD)パターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けられる、請求項1に記載の結晶形態。

40

【請求項 30】

5. 5、10. 8および16. 0度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、請求項1または29に記載の結晶形態。

【請求項 31】

5. 5、9. 4、10. 8、11. 9、12. 9、14. 4、16. 0、19. 0、21. 9、および23. 9度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンに

50

より特徴付けられる、請求項 1、29、または 30 に記載の結晶形態。

【請求項 32】

図 23 の XRPD パターンに実質的に従う前記 XRPD パターンにより特徴付けられる、請求項 1 または 29 から 31 に記載の結晶形態。

【請求項 33】

約 142℃での示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けられる、請求項 1 または 29 から 32 に記載の結晶形態。

【請求項 34】

5.5、9.4、10.8、11.9、12.9、14.4、16.0、19.0、21.9、および 23.9 度の 2θ (± 0.2 度 2θ) においてピークを含む XRPD パターンであって、前記 XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターン、ならびに

10

約 142℃での DSC 吸熱

により特徴付けられる、請求項 1 または 29 から 31 のいずれかに記載の結晶形態。

【請求項 35】

請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物の結晶形態 I を調製する方法であって、
形態 I を調製するのに適切な条件下で、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物、ならびに $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコールおよびジクロロメタンを含む溶媒を含む混合物を形成するステップ

20

を含む、方法。

【請求項 36】

前記溶媒が、メタノール、エタノール、またはイソプロパノールのうちの 1 つを含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記溶媒が、メタノールおよびジクロロメタンを含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 38】

前記溶媒を蒸発させ、これによって形態 I を形成するステップをさらに含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 39】

請求項 1 または 8 から 13 のいずれかに記載の化合物の結晶形態 II を調製する方法であって、

30

形態 II を調製するのに適切な条件下で、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物の形態 I とクロロホルムの混合物を形成するステップ
を含む、方法。

【請求項 40】

請求項 1 または 14 から 19 のいずれかに記載の化合物の結晶形態 III を調製する方法であって、

請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物の形態 I を、約 130℃～約 190℃の温度に加熱し、これによって、形態 III を調製するステップ
を含む、方法。

40

【請求項 41】

形態 III を室温に冷却するステップをさらに含む、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

請求項 1 または 20 から 22 のいずれかに記載の化合物の結晶形態 IV を調製する方法であって、

請求項 1 または 8 から 13 のいずれかに記載の化合物の形態 II を、約 90℃～約 250℃の温度に加熱し、これによって、形態 IV を調製するステップ
を含む、方法。

【請求項 43】

請求項 1 または 23 から 28 のいずれかに記載の化合物の結晶形態 IX を調製する方法

50

であって、

形態 I X を調製するのに適切な条件下で、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物の形態 I、水およびトリフルオロエタノールを含む混合物を形成するステップを含む、方法。

【請求項 4 4】

トリフルオロエタノール対水の比が、約 10 : 1 ~ 約 1 : 1 (容量/容量) である、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

トリフルオロエタノール対水の比が、約 5 : 1 (容量/容量) である、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 6】

請求項 1 または 2 9 から 3 4 のいずれかに記載の化合物の結晶形態 X を調製する方法であって、

形態 X を調製するのに適切な条件下で、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物の形態 I およびクロロホルムを含む混合物を形成するステップを含む、方法。

【請求項 4 7】

治療有効量の請求項 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物 I の結晶形態と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記化合物 I の結晶形態が、請求項 2 から 7 のいずれか一項に記載の結晶形態である、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

H B V 併用薬、H B V D N A ポリメラーゼ阻害剤、免疫調節物質、T o l l 様受容体モジュレーター (T L R 1、T L R 2、T L R 3、T L R 4、T L R 5、T L R 6、T L R 7、T L R 8、T L R 9、T L R 10、T L R 11、T L R 12 および T L R 13 のモジュレーター)、インターフェロンアルファ受容体リガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、組換え型 I L - 7、B 型肝炎表面抗原 (H B s A g) 阻害剤、B 型肝炎表面抗原 (H B s A g) 分泌または集合阻害剤、B 型肝炎コア抗原 (H B c A g) を標的とする化合物、シクロフィリン阻害剤、H B V 治療ワクチン、H B V 予防ワクチン、H B V ウイルス侵入阻害剤、N T C P (N a + - タウロコール酸共輸送ポリペプチド) 阻害剤、ウイルス性 m R N A を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、低分子干渉 R N A (s i R N A)、m i R N A 遺伝子療法薬剤、エンドヌクレアーゼモジュレーター、リボヌクレオチド還元酵素の阻害剤、B 型肝炎ウイルス E 抗原阻害剤、組換え型スカベンジャー受容体 A (S R A) タンパク質、S r c キナーゼ阻害剤、H B x 阻害剤、c c c D N A 阻害剤、合成のショートヘアピン R N A (s s h R N A)、B 型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とする H B V 抗体を含む H B V 抗体、および二重特異性抗体、および「抗体様」治療用タンパク質 (例えば、D A R T (登録商標)、D u o b o d y (登録商標)、B i t e (登録商標)、X m A b (登録商標)、T a n d A b (登録商標)、F a b 誘導体、T C R 様抗体など)、C C R 2 ケモカインアンタゴニスト、チモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質モジュレーター (H B V コアまたはカプシドタンパク質モジュレーター)、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 の刺激物質、N O D 2 の刺激物質、N O D 1 の刺激物質、アルギナーゼ 1 阻害剤、S T I N G アゴニスト、P I 3 K 阻害剤、リンホトキシンベータ受容体活性化因子、ナチュラルキラー細胞受容体 2 B 4 阻害剤、リンパ球活性化遺伝子 3 阻害剤、C D 1 6 0 阻害剤、細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4 (C T L A 4) 阻害剤、I D O 阻害剤、c c c D N A エピジェネティック修飾因子、C D 1 3 7 阻害剤、キラー細胞レクチン様受容体サブファミリー G メンバー 1 阻害剤、T I M - 3 阻害剤、B および T リンパ球アテニユエーター阻害剤、C D 3 0 5 阻害剤、P D - 1 阻害剤、P D - L 1 阻害剤、P E G - インターフェロンラムダ、組換え型チモシンアルファ 1、B T K 阻害剤、T I G I T のモジュレーター、C D 4 7 のモジュレーター、S I R P アルファのモジュレーター、

10

20

30

40

50

I C O S のモジュレーター、C D 2 7 のモジュレーター、C D 7 0 のモジュレーター、O X 4 0 のモジュレーター、N K G 2 D のモジュレーター、T i m - 4 のモジュレーター、B 7 - H 4 のモジュレーター、B 7 - H 3 のモジュレーター、N K G 2 A のモジュレーター、G I T R のモジュレーター、C D 1 6 0 のモジュレーター、H E V E M のモジュレーター、C D 1 6 1 のモジュレーター、A x l のモジュレーター、M e r のモジュレーター、T y r o のモジュレーター、遺伝子改変剤またはエディター、例えば、C R I S P R (C R I S P R C a s 9 を含む)、ジンクフィンガーヌクレアーゼまたは合成ヌクレアーゼ (T A L E N) など、I A P 阻害剤、S M A C 模倣剤、ならびに B 型肝炎ウイルス複製阻害剤化合物からなる群より選択される少なくとも 1 種の追加の治療剤をさらに含む、請求項 4 7 または 4 8 に記載の組成物。

10

【請求項 5 0】

以下からなる群より選択される少なくとも 1 種の追加の治療剤をさらに含む、請求項 4 7 または 4 8 に記載の組成物：

(1) テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 + エムトリシタビン (T R U V A D A (登録商標))、A B X - 2 0 3 + ラミブジン + P E G - I F N アルファ、および A B X - 2 0 3 + アデフォビル + P E G - I F N アルファ、I N O - 9 1 1 2 + R G 7 9 4 4 (I N O - 1 8 0 0) からなる群より選択される併用薬；

(2) ベシフォビル、エンテカビル (B a r a c l u d e (登録商標))、アデフォビル (H e p s e r a (登録商標))、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (V i r e a d (登録商標))、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テノホビルジピボキシル、テノホビルジピボキシルフマル酸塩、テノホビルオクタデシルオキシエチルエステル、テルビブジン (T y z e k a (登録商標))、プラデフォビル、C l e v u d i n e、エムトリシタビン (E m t r i v a (登録商標))、リバビリン、ラミブジン (E p i v i r - H B V (登録商標))、ホスファジド、ファミシクロビル、S N C - 0 1 9 7 5 4、F M C A、フゾリン、A G X - 1 0 0 9、A R - I I - 0 4 - 2 6、H S - 1 0 2 3 4 およびメタカビルからなる群より選択される H B V D N A ポリメラーゼ阻害剤；

20

(3) リンタトリモド、イミドール塩酸塩、i n g a r o n、d e r m a V i r、ブラキニル (ヒドロキシクロキ)、プロロイキン、ヒドロキシウレア、ミコフェノール酸モフェチル (M P A) およびそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル (M M F)、W F - 1 0、リバビリン、I L - 1 2、I N O - 9 1 1 2、ポリマーポリエチレンイミン (P E I)、G e p o n、V G V - 1、M O R - 2 2、B M S - 9 3 6 5 5 9、R O - 7 0 1 1 7 8 5、R O - 6 8 7 1 7 6 5 および I R - 1 0 3 からなる群より選択される免疫調節物質；

30

(4) G S - 9 6 2 0、G S K - 2 2 4 5 0 3 5、イミキモド、レシキモド、D S R - 6 4 3 4、D S P - 3 0 2 5、I M O - 4 2 0 0、M C T - 4 6 5、3 M - 0 5 1、S B - 9 9 2 2、3 M - 0 5 2、L i m t o p、T M X - 3 0 X、T M X - 2 0 2 R G - 7 8 6 3 および R G - 7 7 9 5 からなる群より選択される T o l l 様受容体 7 モジュレーター；

40

(5) モトリモド、レシキモド、3 M - 0 5 1、3 M - 0 5 2、M C T - 4 6 5、I M O - 4 2 0 0、V T X - 7 6 3、および V T X - 1 4 6 3 からなる群より選択される T o l l 様受容体 8 モジュレーター；

(6) リンタトリモド、ポリ I C L C、M C T - 4 6 5、M C T - 4 7 5、R i b o x x o n、R i b o x x i m および N D - 1 . 1 からなる群より選択される T o l l 様受容体 3 モジュレーター；

(7) インターフェロンアルファ - 2 b (I n t r o n A (登録商標))、ペグ化インターフェロンアルファ - 2 a (P e g a s y s (登録商標))、インターフェロンアルファ 1 b (H a p g e n (登録商標))、V e l d o n a、I n f r a d u r e、R o f e r o n - A、Y P E G - インターフェロンアルファ - 2 a (Y P E G - r h I F N アルフ

50

ァー2a)、P-1101、Algeron、Alfarona、Ingaron (インターフェロンガンマ)、rSIFN-co (組換え型スーパー化合物インターフェロン)、Yペグインターフェロンアルファ-2b (YPEG-rhIFNアルファ-2b)、MOR-22、ペグインターフェロンアルファ-2b (PEG-Intron (登録商標))、Bioferon、Novaféron、Inmutag (Inferon)、Multiferon (登録商標)、インターフェロンアルファ-n1 (Humoferon (登録商標))、インターフェロンベター1a (Avonex (登録商標))、Shaféron、インターフェロンアルファ-2b (AXXO)、Alfaferone、インターフェロンアルファ-2b (BioGeneric Pharma)、インターフェロンアルファ2 (CJ)、Laféronum、VIPEG、BLAUFERON-B、BLAUFERON-A、Intermax Alpha、Realdiron、Lanston、Pegaféron、PDferon-B PDferon-B、インターフェロンアルファ-2b (IFN、Laboratorios Bioprofarma)、アルファインターフェロン2b、Kalferon、Pegnano、Feron sure、PegiHep、インターフェロンアルファ2b (Zydus-Cadila)、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、インターフェロンアルファ-2b (Amega)、インターフェロンアルファ-2b (Virchow)、ペグインターフェロンアルファ-2b (Amega)、Reaféron-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、インターフェロンアルファ-2b (Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、Layfferon、Shang Sheng Lei Tai、INTEFEN、SINOGEN、Fukangtai、Pegstat、rHSA-IFNアルファ-2bおよびInterapo (Interapa) からなる群より選択されるインターフェロンアルファ受容体リガンド；

(8) アストドリマーからなる群より選択されるヒアルロニダーゼ阻害剤；

(9) IL-10のモジュレーター；

(10) HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2165、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031、REP-006およびREP-9AC' からなる群より選択されるHBsAg阻害剤；

(11) CYT003およびCYT-003-QbG10から選択されるToll様受容体9モジュレーター；

(12) OCB-030、SCY-635およびNVP-018からなる群より選択されるシクロフィリン阻害剤；

(13) Hexaxim、Hepilisav、Mosquirix、DTWP-HBVワクチン、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M (LBVP-0101；LBVW-0101)、DTWP-Hepb-Hib-IPVワクチン、Heberpentall、DTWP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrabhay、B型肝炎予防ワクチン (Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、Engerix B (登録商標)、組換え型B型肝炎ワクチン (筋肉内、Kangtai Biological Products)、組換え型B型肝炎ワクチン (Hansensual polymorpha酵母、筋肉内、Hualan Biological Engineering)、Bimmugen、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksinn、DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Hep B、Comvax、DTP-Hib-HBVワクチン、DTP-HBVワクチン、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTWP-Hep B-Hibワクチン、Bil

ive、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac5、Shanvac-B、Hebsulin、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、Fendrix、DTWP-HepB-Hib、DNA-001、Shan6、rhHBsAGワクチン、およびDTAP-rHB-Hibワクチンからなる群より選択されるHBV予防ワクチン；

(14) HBsAG-HBIG複合体、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB（静脈内）、ABX-203、Tetrabhay、GX-110E、GS-4774、ペプチドワクチン（epsilonPA-44）、Hepatrol-07、NASVAC（NASTERAP）、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02.2、TG-1050、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原ワクチン、Mega-CD40L-アジュバントワクチン、HepB-v、RG7944（INO-1800）、組換え型VLPベースの治療ワクチン（HBV感染症、VLP Biotech）、AdTG-17909、AdTG-17910 AdTG-18202、ChronVac-B、およびLm HBVからなる群より選択されるHBV治療ワクチン；

(15) Myrccludex Bからなる群より選択されるHBVウイルス侵入阻害剤；

(16) ISIS-HBVRxからなる群より選択されるウイルス性mRNAを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド；

(17) TKM-HBV（TKM-HepB）、ALN-HBV、SR-008、ddRNAiおよびARC-520からなる群より選択される低分子干渉RNA（siRNA）；

(18) PGN-514からなる群より選択されるエンドヌクレアーゼモジュレーター；

(19) Trimidoxからなる群より選択されるリボヌクレオチド還元酵素の阻害剤；

(20) オウゴニンからなる群より選択されるB型肝炎ウイルスE抗原阻害剤；

(21) GC-1102、XTL-17、XTL-19、XTL-001、KN-003、IV Hepabulin SN、および完全ヒトモノクローナル抗体療法（B型肝炎ウイルス感染症、Humabs BioMed）からなる群より選択されるB型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体；

(22) Zutectra、Shang Sheng Gan Di、Uman Big（Hepatitis B Hyperimmune）、Omri-Hep-B、Nabi-HB、Hepatect CP、HepaGam B、igantibe、Niuliva、CT-P24、B型肝炎イムノグロブリン（静脈内、pH4、HBV感染症、Shanghai RAAS Blood Products）およびFovepta（BT-088）からなる群より選択されるモノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を含むHBV抗体；

(23) プロパゲルマニウムからなる群より選択されるCCR2ケモカインアンタゴニスト；

(24) Thymalfasinからなる群より選択されるチモシンAゴニスト；

(25) 組換え型IL-7、CYT-107、インターロイキン-2（IL-2、Immunex）；組換え型ヒトインターロイキン-2（Shenzhen Neptunus）、IL-15、IL-21、IL-24およびセルモロイキンからなる群より選択されるサイトカイン；

(26) NVR-1221、NVR-3778、BAY41-4109、メシル酸モルホチアジンおよびDVR-23からなる群より選択される核タンパク質モジュレーター（HBVコアまたはカプシドタンパク質モジュレーター）；

(27) SB-9200、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198およびORI-7170からなる群より選択されるレチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質；

10

20

30

40

50

- (28) SB-9200からなる群より選択されるNOD2の刺激物質；
- (29) NL-004およびペグ化チモシンアルファ1からなる群より選択される組換え型チモシンアルファ1；
- (30) イソチアフルジン、IQP-HBV、RM-5038およびXingantieからなる群より選択されるB型肝炎ウイルス複製阻害剤；
- (31) イデラリシブ、AZD-8186、ブパルリシブ、CLR-457、ピクチリシブ、ネラチニブ、リゴサチブ、リゴサチブナトリウム、EN-3342、TGR-1202、アルペリシブ、デュベリシブ、UCB-5857、タセリシブ、XL-765、ゲダトリシブ、VS-5584、コパンリシブ、CAIオロテート、ペリホシン、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、パヌリシブ、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-040093、ピララリシブ、BAY-1082439、プキチニブメシル酸塩、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、ソノリシブ、LY-3023414、SAR-260301およびCLR-1401からなる群より選択されるPI3K阻害剤；
- (32) BSB-25からなる群より選択されるcccDNA阻害剤；
- (33) MEDI-0680、RG-7446、デュルバルマブ、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014およびBMS-936559からなる群より選択されるPD-L1阻害剤；
- (34) ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、BGB-108およびmDX-400からなる群より選択されるPD-1阻害剤；
- (35) ACP-196、ダサチニブ、イブルチニブ、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、MSC-2364447、X-022、スベブルチニブ、TP-4207、HM-71224、KBP-7536およびAC-0025からなる群より選択されるBTK阻害剤；
- (36) エバカドスタット(INCB24360)、F-001287、レスミノスタット(4SC-201)、SN-35837、NLG-919、GDC-0919、およびインドキシモドからなる群より選択されるIDO阻害剤；ならびに
- (37) ゲンチオピクリン(ゲンチオピクロシド)、ニタゾキサニド、ビリナパント、NOV-205(Molixan；BAM-205)、Oligotide、Mivotilate、Feron、レバミソール、Ka Shu Ning、Alloferon、WS-007、Y-101(Ti Fen Tai)、rSIFN-co、PEG-IFN α 、KW-3、BP-Inter-014、オレアノール酸、HepB-nRNA、cTP-5(rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、Hepbarna、IBPB-006IA、Hepuyinfen、DasKloster 0014-01、Jiangantai(Ganxikang)、ピクロシド、DasKloster-0039、ヘプランタイ、IMB-2613、TCM-800B、還元型グルタチオン、RO-6864018およびZH-2Nからなる群より選択されるHBVを処置するための他の薬物。

【請求項51】

ウイルス感染症を処置する方法であって、治療有効量の請求項1から34および47から50のいずれか一項に記載の化合物Iの結晶形態または医薬組成物を、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方法。

【請求項52】

前記ウイルス感染症が、B型肝炎ウイルスにより引き起こされる、請求項51に記載の方法。

【請求項53】

HBV併用薬、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤、免疫調節物質、Toll様受容体モジュレーター(TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12およびTLR13のモ

ジュレーター)、インターフェロンアルファ受容体リガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、
 組換え型 I L-7、B型肝炎表面抗原(HBsAg)阻害剤、B型肝炎表面抗原(HBs
 Ag)分泌または集合阻害剤、B型肝炎コア抗原(HBcAg)を標的とする化合物、シ
 クロフィリン阻害剤、HBV治療ワクチン、HBV予防ワクチン、HBVウイルス侵入阻
 害剤、NTCP(Na⁺-タウロコール酸共輸送ポリペプチド)阻害剤、ウイルス性mR
 NAを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、低分子干渉RNA(s iRNA)、
 m iRNA遺伝子療法薬剤、エンドヌクレアーゼモジュレーター、リボヌクレオチド還元
 酵素の阻害剤、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、組換え型スカベンジャー受容体A(SR
 A)タンパク質、Srcキナーゼ阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、合成のシ
 ョートヘアピンRNA(ss hRNA)、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHB
 V抗体を含むHBV抗体、および二重特異性抗体、および「抗体様」治療用タンパク質(10
 例えば、DART(登録商標)、Duobody(登録商標)、Bite(登録商標)、
 XmAb(登録商標)、TandAb(登録商標)、Fab誘導体、TCR様抗体など)
 、CCR2ケモカインアンタゴニスト、チモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク
 質モジュレーター(HBVコアまたはカプシドタンパク質モジュレーター)、レチノイン
 酸誘導性遺伝子1の刺激物質、NOD2の刺激物質、NOD1の刺激物質、アルギナーゼ
 -1阻害剤、STINGアゴニスト、PI3K阻害剤、リンホトキシンベータ受容体活性
 因子、ナチュラルキラー細胞受容体2B4阻害剤、リンパ球活性化遺伝子3阻害剤、CD
 160阻害剤、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4(CTLA4)阻害剤、IDO阻
 害剤、cccDNAエピジェネティック修飾因子、CD137阻害剤、キラー細胞レクチン 20
 様受容体サブファミリーGメンバー1阻害剤、TIM-3阻害剤、BおよびTリンパ球
 アテニューーター阻害剤、CD305阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、PE
 G-インターフェロンラムダ、組換え型チモシンアルファ-1、BTk阻害剤、TIGIT
 のモジュレーター、CD47のモジュレーター、SIRPアルファのモジュレーター、
 ICOSのモジュレーター、CD27のモジュレーター、CD70のモジュレーター、O
 X40のモジュレーター、NKG2Dのモジュレーター、Tim-4のモジュレーター、
 B7-H4のモジュレーター、B7-H3のモジュレーター、NKG2Aのモジュレーター、
 GITRのモジュレーター、CD160のモジュレーター、HEVEMのモジュレー
 ター、CD161のモジュレーター、Axlのモジュレーター、Merのモジュレーター
 、Tyroのモジュレーター、遺伝子改変剤またはエディター、例えば、CRISPR(30
 CRISPR Cas9を含む)、ジンクフィンガーヌクレアーゼまたは合成ヌクレアー
 ゼ(TALEN)など、IAP阻害剤、SMAC模倣剤、ならびにB型肝炎ウイルス複製
 阻害剤化合物からなる群より選択される少なくとも1種の追加の治療剤を投与するステッ
 プをさらに含む、請求項51または52に記載の方法。

【請求項54】

以下からなる群より選択される少なくとも1種の追加の治療剤を投与するステップをさ
 らに含む、請求項51または52に記載の方法：

- (1) テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタビン(TRUVADA(登録
 商標))、ABX-203+ラミブジン+PEG-IFNアルファ、およびABX-20
 3+アデフォビル+PEG-IFNアルファ、INO-9112+RG7944(INO- 40
 -1800)からなる群より選択される併用薬；
- (2) ベシフォビル、エンテカビル(Baraclude(登録商標))、アデフォビル
 (Hepsera(登録商標))、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(Viread
 (登録商標))、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、
 テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テノ
 ホビルジピボキシル、テノホビルジピボキシルフマル酸塩、テノホビルオクタデシルオキ
 シエチルエステル、テルビブジン(Tyzeka(登録商標))、プラデフォビル、Cl
 evudine、エムトリシタビン(Emt riva(登録商標))、リバビリン、ラミ
 ブジン(Epivir-HBV(登録商標))、ホスファジド、ファミシクロビル、SN
 C-019754、FMCA、フゾリン、AGX-1009、AR-II-04-26、 50

HS-10234およびメタカビルからなる群より選択されるHBV DNAポリメラーゼ阻害剤；

(3) リンタトリモド、イミドール塩酸塩、ingarone、dermaVir、プラキニル（ヒドロキシクロロキン）、プロロイキン、ヒドロキシウレア、ミコフェノール酸モフェチル（MPA）およびそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、WF-10、リバビリン、IL-12、INO-9112、ポリマーポリエチレンイミン（PEI）、Gepone、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、RO-7011785、RO-6871765およびIR-103からなる群より選択される免疫調節物質；

(4) GS-9620、GSK-2245035、イミキモド、レシキモド、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202 RG-7863およびRG-7795からなる群より選択されるToll様受容体7モジュレーター；

(5) モトリモド、レシキモド、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、およびVTX-1463からなる群より選択されるToll様受容体8モジュレーター；

(6) リンタトリモド、ポリICLC、MCT-465、MCT-475、Riboxxon、RiboxximおよびND-1.1からなる群より選択されるToll様受容体3モジュレーター；

(7) インターフェロンアルファ-2b（Intron A（登録商標））、ペグ化インターフェロンアルファ-2a（Pegasys（登録商標））、インターフェロンアルファ1b（Hapgen（登録商標））、Veldona、Infradure、Roferon-A、YPEG-インターフェロンアルファ-2a（YPEG-rhIFNアルファ-2a）、P-1101、Algeron、Alfarona、Ingaron（インターフェロガンマ）、rSIFN-co（組換え型スーパー化合物インターフェロン）、Yペグインターフェロンアルファ-2b（YPEG-rhIFNアルファ-2b）、MOR-22、ペグインターフェロンアルファ-2b（PEG-Intron（登録商標））、Bioferon、Novaféron、Inmutag（Inferon）、Multiferon（登録商標）、インターフェロンアルファ-n1（Humoferon（登録商標））、インターフェロンベータ-1a（Avonex（登録商標））、Shaféron、インターフェロンアルファ-2b（AXXO）、Alfaferone、インターフェロンアルファ-2b（BioGeneric Pharma）、インターフェロン-アルファ2（CJ）、Laféronum、VIPEG、BLAUFERON-B、BLAUFERON-A、Intermax Alpha、Realdiron、Lanston、Pegaferon、PDferon-B PDferon-B、インターフェロンアルファ-2b（IFN、Laboratorios Bioprofarma）、アルファインターフェロン2b、Kalferon、Pegnano、Feron sure、PegiHep、インターフェロンアルファ2b（Zydus-Cadila）、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、インターフェロンアルファ-2b（Amega）、インターフェロンアルファ-2b（Virchow）、ペグインターフェロンアルファ-2b（Amega）、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、インターフェロンアルファ-2b（Changchun Institute of Biological Products）、Anterferon、Shanferon、Layfferon、Shang Sheng Lei Tai、INTEFEN、SINOGEN、Fukangtai、Pegstat、rHSA-IFNアルファ-2bおよびInterapo（Interapa）からなる群より選択されるインターフェロンアルファ受容体リガンド；

(8) アストドリマーからなる群より選択されるヒアルロニダーゼ阻害剤；

(9) IL-10のモジュレーター；

10

20

30

40

50

(10) HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2165、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031、REP-006およびREP-9AC'からなる群より選択されるHBsAg阻害剤；

(11) CYT003およびCYT-003-QbG10から選択されるToll様受容体9モジュレーター；

(12) OCB-030、SCY-635およびNVP-018からなる群より選択されるシクロフィリン阻害剤；

(13) Hexaxim、Hepplisav、Mosquirix、DTWP-HBVワクチン、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M (LBVP-0101；LBVW-0101)、DTWP-Hepb-Hib-IPVワクチン、Heberpentall、DTWP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrabhay、B型肝炎予防ワクチン (Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、Engerix B (登録商標)、組換え型B型肝炎ワクチン (筋肉内、Kangtai Biological Products)、組換え型B型肝炎ワクチン (Hansensual polymorpha酵母、筋肉内、Hualan Biological Engineering)、Bimmugen、Euforavac、Eutravac、anrix-DTAP-IPV-Hep B、Infanrix-DTAP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksinn、DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Hep B、Comvax、DTP-Hib-HBVワクチン、DTP-HBVワクチン、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTWP-Hep B-Hibワクチン、Bilive、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac5、Shanvac-B、Hebsulin、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、Fendrix、DTWP-HepB-Hib、DNA-001、Shan6、rhHBsAGワクチン、およびDTAP-rHB-Hibワクチンからなる群より選択されるHBV予防ワクチン；

(14) HBsAG-HBIG複合体、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB (静脈内)、ABX-203、Tetrabhay、GX-110E、GS-4774、ペプチドワクチン (epsilonPA-44)、Hepatrol-07、NASVAC (NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02.2、TG-1050、NU-500、HBVax、im/Trigridd/抗原ワクチン、Mega-CD40L-アジュバントワクチン、HepB-v、RG7944 (INO-1800)、組換え型VLPベースの治療ワクチン (HBV感染症、VLP Biotech)、AdTG-17909、AdTG-17910 AdTG-18202、ChronVac-B、およびLm HBVからなる群より選択されるHBV治療ワクチン；

(15) Myrccludex Bからなる群より選択されるHBVウイルス侵入阻害剤；

(16) ISIS-HBVRxからなる群より選択されるウイルス性mRNAを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド；

(17) TKM-HBV (TKM-HepB)、ALN-HBV、SR-008、ddRNAiおよびARC-520からなる群より選択される低分子干渉RNA (siRNA)；

(18) PGN-514からなる群より選択されるエンドヌクレアーゼモジュレーター；

(19) Trimidoxからなる群より選択されるリボヌクレオチド還元酵素の阻害剤；

(20) オウゴニンからなる群より選択されるB型肝炎ウイルスE抗原阻害剤；

10

20

30

40

50

(21) GC-1102、XTL-17、XTL-19、XTL-001、KN-003、IV Hepabulin SN、および完全ヒトモノクローナル抗体療法（B型肝炎ウイルス感染症、Humabs BioMed）からなる群より選択されるB型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体；

(22) Zutectra、Shang Sheng Gan Di、Uman Big（Hepatitis B Hyperimmune）、Omri-Hep-B、Nabi-HB、Hepatect CP、HepaGam B、igantibe、Niuliva、CT-P24、B型肝炎イムノグロブリン（静脈内、pH4、HBV感染症、Shanghai RAAS Blood Products）およびFovepta（BT-088）からなる群より選択されるモノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を含むHBV抗体；

(23) プロバゲルマニウムからなる群より選択されるCCR2ケモカインアンタゴニスト；

(24) Thymalfasinからなる群より選択されるチモシンアゴニスト；

(25) 組換え型IL-7、CYT-107、インターロイキン-2（IL-2、Immunex）；組換え型ヒトインターロイキン-2（Shenzhen Neptunus）、IL-15、IL-21、IL-24およびセルモロイキンからなる群より選択されるサイトカイン；

(26) NVR-1221、NVR-3778、BAY41-4109、メシル酸モルホチアジンおよびDVR-23からなる群より選択される核タンパク質モジュレーター（HBVコアまたはカプシドタンパク質モジュレーター）；

(27) SB-9200、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198およびORI-7170からなる群より選択されるレチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質；

(28) SB-9200からなる群より選択されるNOD2の刺激物質；

(29) NL-004およびベグ化チモシンアルファ1からなる群より選択される組換え型チモシンアルファ1；

(30) イソチアフルジン、IQP-HBV、RM-5038およびXingantieからなる群より選択されるB型肝炎ウイルス複製阻害剤；

(31) イデラリシブ、AZD-8186、ブパルリシブ、CLR-457、ピクチリシブ、ネラチニブ、リゴサチブ、リゴサチブナトリウム、EN-3342、TGR-1202、アルペリシブ、デュベリシブ、UCB-5857、タセリシブ、XL-765、ゲダトリシブ、VS-5584、コバンリシブ、CAIオロテート、ペリホシン、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、パヌリシブ、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-040093、ピララリシブ、BAY-1082439、プキチニブメシル酸塩、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、ソノリシブ、LY-3023414、SAR-260301およびCLR-1401からなる群より選択されるPI3K阻害剤；

(32) BSB-25からなる群より選択されるcccDNA阻害剤；

(33) MEDI-0680、RG-7446、デュルバルマブ、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014およびBMS-936559からなる群より選択されるPD-L1阻害剤；

(34) ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、BGB-108およびmDX-400からなる群より選択されるPD-1阻害剤；

(35) ACP-196、ダサチニブ、イブルチニブ、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、MSC-2364447、X-022、スベブルチニブ、TP-4207、HM-71224、KBP-7536およびAC-0025からなる群より選択されるBTK阻害剤；

(36) エパカドスタット（INCB24360）、F-001287、レスミノスタッ

10

20

30

40

50

ト（４ＳＣ－２０１）、ＳＮ－３５８３７、ＮＬＧ－９１９、ＧＤＣ－０９１９、およびインドキシモドからなる群より選択されるＩＤＯ阻害剤；ならびに

（３７）ゲンチオピクリン（ゲンチオピクロシド）、ニタゾキサニド、ビリナパント、ＮＯＶ－２０５（Ｍｏｌｉｘａｎ；ＢＡＭ－２０５）、Ｏｌｉｇｏｔｉｄｅ、Ｍｉｖｏｔｉｌａｔｅ、Ｆｅｒｏｎ、レバミソール、Ｋａ　Ｓｈｕ　Ｎｉｎｇ、Ａｌｌｏｆｅｒｏｎ、ＷＳ－００７、Ｙ－１０１（Ｔｉ　Ｆｅｎ　Ｔａｉ）、ｒＳＩＦＮ－ｃｏ、ＰＥＧ－ＩＩＦＮｍ、ＫＷ－３、ＢＰ－Ｉｎｔｅｒ－０１４、オレアノール酸、ＨｅｐＢ－ｎＲＮＡ、ｃＴＰ－５（ｒＴＰ－５）、ＨＳＫ－ＩＩ－２、ＨＥＩＳＣＯ－１０６－１、ＨＥＩＳＣＯ－１０６、Ｈｅｐｂａｒｎａ、ＩＢＰＢ－００６ＩＡ、Ｈｅｐｕｙｉｎｆｅｎ、ＤａｓＫｌｏｓｔｅｒ　００１４－０１、Ｊｉａｎｇａｎｔａｉ（Ｇａｎｘｉｋａｎｇ）、ピクロシド、ＤａｓＫｌｏｓｔｅｒ－００３９、ヘプランタイ、ＩＭＢ－２６１３、ＴＣＭ－８００Ｂ、還元型グルタチオン、ＲＯ－６８６４０１８およびＺＨ－２Ｎからなる群より選択されるＨＢＶを処置するための他の薬物。

10

【請求項５５】

Ｂ型肝炎ウイルス感染症の処置のための医薬の製造のための、請求項１から３４のいずれか一項に記載の化合物Ｉの結晶形態の使用。

【請求項５６】

Ｂ型肝炎ウイルス感染症の処置に使用するための、請求項１から３４のいずれか一項に記載の化合物Ｉの結晶形態。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【０００１】

関連出願への相互参照

この出願は、２０１４年９月１６日に出願された米国仮出願第６２／０５１，０６３号（これは、全ての目的のためにその全体が参考として本明細書に援用される）への優先権を主張する。

【０００２】

本発明の開示は、抗ウイルス薬化合物４－アミノ－２－ブトキシ－８－（３－（ピロリジン－１－イルメチル）ベンジル）－７，８－ジヒドロプテリジン－６（５Ｈ）－オンの結晶性固体形態、この形態を作製するための方法、および治療のためのこれらの使用方法に一般的に関する。

30

【背景技術】

【０００３】

先天免疫系は、侵入する病原体に対する第一線防御を身体に付与する。先天性免疫応答において、侵入する病原体は、生殖細胞系列でコードされた受容体により認識され、この受容体の活性化がシグナル伝達カスケードを開始し、これによってサイトカイン発現が誘発される。先天免疫系受容体は幅広い特異性を有し、種々の病原体間で高度に保存された分子構造を認識する。これらの受容体の１つのファミリーは、Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａにおいて最初に同定され命名された受容体との相同性によりＴｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）として公知であり、マクロファージ、樹状細胞、および上皮細胞などの細胞中に存在する。

40

【０００４】

哺乳動物において、少なくとも１０種の異なるＴＬＲが存在する。リガンドおよび対応するシグナル伝達カスケードが、これらの受容体の一部に対して同定されている。例えば、ＴＬＲ２は、細菌（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ．）のリボタンパク質により活性化され、ＴＬＲ３は、二本鎖のＲＮＡにより活性化され、ＴＬＲ４は、グラム陰性細菌（例えば、ＳａｌｍｏｎｅｌｌａおよびＥ．ｃｏｌｉ　Ｏ１５７：Ｈ７）のリボポリサッカリド（すなわち、ＬＰＳまたは内毒素）により活性化され、ＴＬＲ５は、運動性細菌（例えば、Ｌｉｓｔｅｒｉａ）のフラジェリンにより活性化され、ＴＬＲ７は、イミキモドを認識し、これに応答し、ＴＬＲ９は、病原体ＤＮＡの非メチル化ＣｐＧ配列により活性化される。これらの受容体のそれぞれの刺激は、腫瘍壊死因子－アルファ（ＴＮＦ－α）、インターロイ

50

キン-1 (IL-1)、およびある特定のケモカインをコードするものを含めたサイトカイン遺伝子の発現の調節に関与している転写因子NF-κBおよび他のシグナル伝達分子の活性化をもたらす。TLR-7のアゴニストは免疫賦活剤であり、*in vivo*で内因性インターフェロン-αの産生を誘導する。

【0005】

TLRアゴニストを使用する治療法が有望であると考えられるような、TLRに関連するいくつかの疾患、障害、および状態が存在し、これらには、限定するものではないが、黒色腫、肺非小細胞癌、肝細胞癌、基底細胞癌、腎細胞癌、骨髄腫、アレルギー性鼻炎、喘息、COPD、潰瘍性大腸炎、肝臓線維症、およびウイルス感染症、例えば、HBV、Flaviviridaeウイルス、HCV、HPV、RSV、SARS、HIV、またはインフルエンザなどが含まれる。

10

【0006】

TLRアゴニストでのFlaviviridaeウイルス感染症の処置は特に有望である。Flaviviridaeファミリーのウイルスは、ペスチウイルス、フラビウイルス、およびヘパシウイルスを含む少なくとも3つの識別可能な属を含む(Calisherら、J. Gen. Virol., 1993年、70巻、37~43頁)。ペスチウイルスは、多くの経済的に重要な動物疾患、例えば、ウシウイルス性下痢ウイルス(BVDV)、古典的ブタ発熱ウイルス(CSFV、ブタコレラ)およびヒツジのボーダー病(BDV)などを起こすが、ヒト疾患におけるこれらの重要性は、あまりよく特徴付けられていない(Moennig、V.ら、Adv. Vir. Res., 1992年、48巻、53~98頁)。フラビウイルスは、重要なヒト疾患、例えば、デング熱および黄熱病などの原因である一方、ヘパシウイルスは、ヒトにおいてC型肝炎ウイルス感染症を起こす。Flaviviridaeファミリーにより引き起こされる他の重要なウイルス感染症として、ウエストナイルウイルス(WNV)、日本脳炎ウイルス(JEV)、ダニ媒介性脳炎ウイルス、フニン(Junjín)ウイルス、マリーバレー脳炎、セントルイス脳炎、オムスク出血性熱ウイルスおよびジカウイルスが挙げられる。これらを合わせたFlaviviridaeウイルスファミリー由来の感染症は、世界全体にわたりかなりの死亡率、罹患率および経済的損失の原因となっている。したがって、Flaviviridaeウイルス感染症に対して有効な処置を開発する必要がある。

20

【0007】

C型肝炎ウイルス(HCV)は、世界中の慢性肝疾患の主要な原因であり(Boyer、N.ら、J. Hepatol., 32巻: 98~112頁、2000年)、よって、現行の抗ウイルス薬研究の重要な焦点は、ヒトにおける慢性HCV感染症の処置の改善された方法の開発に向けられている(Di Besceglie、A. M. およびBacon、B. R.、Scientific American、10月号: 80~85頁、(1999年); Gordon、C. P.ら、J. Med. Chem., 2005年、48巻、1~20頁; Maradpour、D.ら、Nat. Rev. Micro., 2007年、5巻(6号)、453~463頁)。いくつかのHCV処置は、Bymockら、Antiviral Chemistry & Chemotherapy、11巻: 2号; 79~95頁(2000年)により概説されている。現在、ヒトにおける慢性HCV感染症の処置のために使用されているいくつかの抗ウイルス薬化合物、リバビリン、ヌクレオシド類似体、インターフェロンアルファ(α)(IFN)、およびソホスブビル、別のヌクレオシド類似体が存在する。リバビリン単独では、ウイルスRNAレベルを減少させるのに有効ではなく、有意な毒性を有し、貧血を誘導することが公知である。IFNとリバビリンの組合せは、慢性C型肝炎の管理において有効であることが報告されているが(Scott、L. J.ら、Drugs、2002年、62巻、507~556頁)、この処置が施された患者で持続性の利点を示しているのは半数未満にとどまる。

30

40

【0008】

HCVは、急速なIFN応答を誘導する先天性ウイルス感知機序により認識される(D

50

ust inら、Annu. Rev. Immunol.、2007年、25巻、71～99頁）。恐らく、IFNの供給源は、少なくとも、感染した肝細胞であり、特に、TLR7受容体を多く発現し、多量のIFNを分泌する形質細胞様の樹状細胞（pDC）である。Horsmansら（Hepatology、2005年、42巻、724～731頁）は、TLR7アゴニストであるイサトリビンを用いた毎日1回7日間の処置が、HCV感染患者における血漿ウイルス濃度を減少させることを実証した。Leeら（Proc. Natl. Acad. Sci. USA、2006年、103巻、1828～1833頁）は、TLR7刺激が、IFN機序およびIFNから独立した機序の両方によりHCV免疫を誘導することができることを実証した。これらの研究者らはまた、TLR7は、正常な肝細胞ならびにHCV感染した肝細胞内に発現することを明らかにした。これらの結果を組み合わせると、例えば、TLR7アゴニストの投与を介したTLR7受容体の刺激は、自然発生のHCV感染症を有効に処置するための実行可能な機序であるという結論を支持している。HCV感染症に対するさらに有効な処置の必要性を考慮すると、安全で、治療上有効なTLR7アゴニストを開発することが必要である。

【0009】

同様に、効率的なワクチンの存在にもかかわらず、B型肝炎ウイルス（HBV）感染症は、4億人の慢性キャリアを抱える全世界において主要な公衆衛生問題として存在する。これらの感染患者は、肝硬変および肝細胞癌を発症する危険性に曝されている（Lee、W. M.、1997年、N. Eng. J. Med.、337巻、1733～1745頁）。現在、米国内だけでも約125万人の慢性B型肝炎キャリアが存在すると考えられており、200,000の人々が血液または体液との接触により毎年新しく感染している。

【0010】

B型肝炎ウイルスは、ヒトがんの原因としてタバコに続いて2位である。HBVががんを誘導する機序は不明であるが、腫瘍の発症を直接引き起こすか、または慢性炎症、肝硬変症、および感染に伴う細胞再生を介して腫瘍の発症を間接的に引き起こす可能性があると思定されている。

B型肝炎ウイルスは、世界中で流行レベルに到達した。宿主が感染に気付いていない2～6カ月の潜伏期間後、HBV感染は、急性肝炎および肝臓損傷をもたらす可能性があり、これらが腹痛、黄疸、およびある特定の酵素の血中レベルの上昇を引き起こす。HBVは、急速に進行し、多くの場合致死性形態の疾患である劇症肝炎を引き起こす可能性があり、この疾患では肝臓の相当な部分が破壊される。患者は通常急性ウイルス性肝炎から回復する。しかし、一部の患者において、高レベルのウイルス性抗原が長期の、または不定の期間の間血液中に持続し、慢性感染症を引き起こす。慢性感染症は、慢性の持続性肝炎につながる可能性がある。慢性持続性HBVに感染した患者は、発展途上国において最も一般的である。1991年半ばまでに、アジアだけでも約2億2500万人のHBVの慢性キャリアが存在し、世界中ではほぼ3億人のキャリアが存在した。慢性の持続性肝炎は、疲労、肝臓の肝硬変症、および原発性肝がんである肝細胞癌を引き起こす可能性がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Calisherら、J. Gen. Virol.（1993年）70巻、37～43頁

【非特許文献2】Moennig、V. ら、Adv. Vir. Res.（1992年）48巻、53～98頁

【非特許文献3】Boyer、N. ら、J Hepatol.（2000年）32巻：98～112頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

【0012】

西側の先進工業国では、HBV感染症に対する高リスク群として、HBVキャリアまたは彼らの血液試料と接触がある群が挙げられる。HBVの疫学は実際にHIVのものと非常に類似しており、なぜHBV感染症が、AIDSまたはHIV関連の感染症を有する患者の間に共通しているか、これによって説明される。しかし、HBVはHIVよりもさらに接触感染性である。感染した宿主の苦痛を好転させ（ameliorate）、延命するために、AIDSを処置し、HIVウイルスを攻撃する新規化合物および方法が継続して探究されている。

【0013】

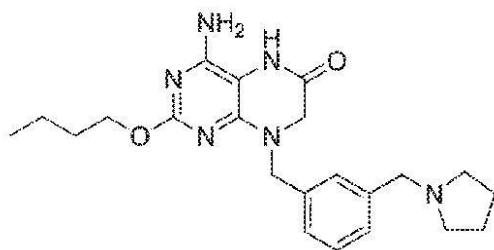
本明細書で化合物Iと呼称された化合物4-アミノ-2-ブトキシ-8-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)-7,8-ジヒドロプテリジン-6(5H)-オンは、例えば、WO2010/077613およびUSPN8,367,670において記載されているように、To11様受容体7の阻害剤であると報告されている。さらに、化合物Iは、HBVおよびHIVの処置における使用のために調査されてきた。しかし化合物Iについては、いかなる結晶形態もこれまで公知でない。

【課題を解決するための手段】

【0014】

一部の実施形態では、本発明は、構造：

【化1】



を有する、化合物Iの結晶形態およびその溶媒和物または水和物を提供する。

【0015】

一部の実施形態では、本発明は、5.8、11.4、11.6、17.7、22.3、23.9または26.0度の2θ（±0.2度 2θ）において3つまたはそれ超のピークを含む粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けられる、化合物Iの結晶形態I、およびその溶媒和物または水和物を提供する。

【0016】

一部の実施形態では、本発明は、4.6、9.2、15.8、17.8、18.3、19.2、19.9、22.4、25.5または29.1度の2θ（±0.2度 2θ）において3つまたはそれ超のピークを含む粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けられる、化合物Iの結晶形態II、およびその溶媒和物または水和物を提供する。

【0017】

一部の実施形態では、本発明は、5.0、10.1、16.9、20.3、21.5、22.0、23.9、または25.2度の2θ（±0.2度 2θ）において3つまたはそれ超のピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けられる、化合物Iの結晶形態III、およびその溶媒和物または水和物を提供する。

【0018】

一部の実施形態では、本発明は、4.1、18.1、18.7、23.8、および26.6度の2θ（±0.2度 2θ）においてピークを有する、粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）

10

20

30

40

50

D) パターンにより特徴付けられる、化合物 I の結晶形態 I V、およびその溶媒和物または水和物を提供する。

【0019】

一部の実施形態では、本発明は、5. 3、9. 8、13. 1、15. 6、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9または24. 9度の2θ (±0. 2度 2θ) において3つまたはそれ超のピークを有する、粉末X線回折 (XRPD) パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けられる、化合物 I の結晶形態 I X、およびその溶媒和物または水和物を提供する。

【0020】

一部の実施形態では、本発明は、5. 5、9. 4、10. 8、11. 9、12. 9、14. 4、16. 0、19. 0、21. 9、または23. 9度の2θ (±0. 2度 2θ) において3つまたはそれ超のピークを有する粉末X線回折 (XRPD) パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けられる、化合物 I の結晶形態 X、およびその溶媒和物または水和物を提供する。

【0021】

一部の実施形態では、本発明は、形態 I を調製するのに適切な条件下で、化合物 I と、C₁～C₃アルコールおよびジクロロメタンを含む溶媒との混合物を形成することによって、化合物 I の結晶形態 I を調製する方法を提供する。

【0022】

一部の実施形態では、本発明は、形態 I I を調製するのに適切な条件下で、化合物 I とクロロホルムの混合物を形成することによって、化合物 I の結晶形態 I I を調製する方法を提供する。

【0023】

一部の実施形態では、本発明は、化合物 I の形態 I を、約130℃～約190℃の温度に加熱することで形態 I I I を形成することによって、化合物 I の結晶形態 I I I を調製する方法を提供する。

【0024】

一部の実施形態では、本発明は、化合物 I の形態 I I を約90℃～約250℃の温度に加熱し、これによって、形態 I V を形成することによって、化合物 I の結晶形態 I V を調製する方法を提供する。

【0025】

一部の実施形態では、本発明は、形態 I X を調製するのに適切な条件下で、化合物 I の形態 I、水およびトリフルオロエタノールを含む混合物を形成することによって、化合物 I の結晶形態 I X を調製する方法を提供する。

【0026】

一部の実施形態では、本発明は、形態 X を調製するのに適切な条件下で、化合物 I の形態 I およびクロロホルムを含む混合物を形成することによって、化合物 I の結晶形態 X を調製する方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】図1は、化合物 I 形態 I の粉末X線回折パターンを示す。

【0028】

【図2】図2は、化合物 I 形態 I の粉末X線回折ピークの表を示す。

【0029】

【図3】図3は、約133℃、約170℃および約273℃での吸熱を示す、化合物 I 形態 I の示差走査熱量測定プロットを示す。

【0030】

【図4】図4は、約138℃で形態 I I I へと変換する、化合物 I 形態 I の可変温度 X R

10

20

30

40

50

P Dプロットを示す。

【0031】

【図5】図5は、化合物I形態IIの粉末X線回折パターンを示す。

【0032】

【図6】図6は、化合物I形態IIの粉末X線回折ピークの表を示す。

【0033】

【図7】図7は、約98℃、約253℃および約274℃での吸熱を示す、化合物I形態IIの示差走査熱量測定プロットを示す。

【0034】

【図8】図8は、約110℃で形態IVへと変換し、次いで約25℃への冷却により形態IIに逆戻りする化合物I形態IIの可変温度XRPDプロットを示す。 10

【0035】

【図9】図9は、化合物I形態IIIの粉末X線回折パターンを示す。

【0036】

【図10】図10は、化合物I形態IIIの粉末X線回折ピークの表を示す。

【0037】

【図11】図11は、約181および約271℃での吸熱を示す、化合物I形態IIIの示差走査熱量測定プロットを示す。

【0038】

【図12】図12は、約150℃～約25℃の化合物I形態IIIの可変温度XRPDプロットを示し、化合物Iが形態IIIのままであることを示す。 20

【0039】

【図13】図13は、化合物I形態IVの粉末X線回折パターンを示す。

【0040】

【図14】図14は、化合物I形態IVの粉末X線回折ピークの表を示す。

【0041】

【図15】図15は、化合物I形態I、II、IIIおよびIVの粉末X線回折パターンを示す。

【0042】

【図16】図16は、化合物I形態Vの粉末X線回折パターンを示している。 30

【0043】

【図17】図17は、化合物I形態VIの粉末X線回折パターンを示している。

【0044】

【図18】図18は、化合物I形態VIIの粉末X線回折パターンを示している。

【0045】

【図19】図19は、化合物I形態VIIIの粉末X線回折パターンを示している。

【0046】

【図20】図20は、化合物I形態IXの粉末X線回折パターンを示している。

【0047】

【図21】図21は、化合物I形態IXの粉末X線回折ピークの表を示している。 40

【0048】

【図22】図22は、化合物I形態IXの示差走査熱量測定プロットを示す。

【0049】

【図23】図23は、化合物I形態Xの粉末X線回折パターンを示す。

【0050】

【図24】図24は、化合物I形態Xの粉末X線回折ピークの表を示す。

【0051】

【図25】図25は、化合物I形態Xの示差走査熱量測定プロットを示している。

【0052】

【図26】図26は、化合物I形態XIの粉末X線回折パターンを示している。 50

【0053】

【図27】図27は、化合物I形態XIの粉末X線回折ピークの表を示している。

【0054】

【図28】図28は、化合物I形態XIIの粉末X線回折パターンを示している。

【0055】

【図29】図29は、化合物I形態XIIの粉末X線回折ピークの表を示している。

【0056】

【図30】図30は、化合物I形態XIIの示差走査熱量測定プロットを示している。

【0057】

【図31】図31は、化合物I形態XIIIの粉末X線回折パターンを示している。

10

【0058】

【図32】図32は、化合物I形態XIIIの粉末X線回折ピークの表を示している。

【0059】

【図33】図33は、化合物I形態XIVの粉末X線回折パターンを示している。

【0060】

【図34】図34は、化合物I形態XIVの粉末X線回折ピークの表を示している。

【発明を実施するための形態】

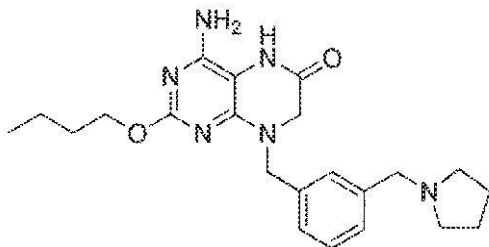
【0061】

I. 概要

化合物4-アミノ-2-ブトキシ-8-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)-7,8-ジヒドロプテリジン-6(5H)-オン(化合物I)は、Toll様受容体7(TLR-7)の選択的かつ強力な阻害剤である：

20

【化2】



化合物 I

30

【0062】

本発明は、化合物Iの固体形態の驚くべき発見、本明細書に記載されているような形態に起因する利点、および固体形態を作製するための方法に起因する。結晶性物質は、一般的に物理的および化学的にさらに安定している。製品の貯蔵寿命は、安定性と直接関連するため、結晶性物質の優れた安定性は、これらの最終剤形における使用をさらに適切にしている。APIプロセッシングにおける結晶化ステップはまた、処理溶媒への不純物を拒絶することにより薬物物質純度を向上する機会を得ることを意味する。

【0063】

II. 定義

本発明の明細書において使用する場合、以下の単語および句は、それらが使用される文脈によって別段に示される場合を除き、以下に示されたような意味を有することを一般的に意図する。

40

【0064】

「水和物」とは、化合物Iと水を組み合わせることによって形成される複合体を指す。この用語は、化学量論的ならびに非化学量論的水和物を含む。

【0065】

「溶媒和物」とは、化合物Iと溶媒とを組み合わせることによって形成される複合体を指す。

【0066】

「脱溶媒和された」とは、本明細書に記載されているような、溶媒分子が部分的または

50

完全に除去された溶媒和物である化合物 I 形態を指す。脱溶媒和形態を生成する脱溶媒和技術は、限定ではないものの、化合物 I 形態（溶媒和物）を真空へ曝露すること、溶媒和物を高温下に置くこと、溶媒和物を空気もしくは窒素などの気体流に曝露すること、またはこれらのいずれかの組合せを含む。したがって、脱溶媒和された化合物 I 形態は無水である、すなわち、完全に溶媒分子が無いものであるか、または溶媒分子が化学量論的もしくは非化学量論的量で存在する、部分的に溶媒和したものであることができる。

【0067】

「アルコール」とは、ヒドロキシ基を有する溶媒を指す。代表的なアルコールは、任意の適切な数の炭素原子、例えば、 $C_1 \sim C_6$ 、および任意の適切な数のヒドロキシ基、例えば、1～3などを有することができる。例示的アルコールとして、これらに限定されないが、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノールなどが挙げられる。

10

【0068】

「治療有効量」とは、以下に定義されているように、このような処置を必要とする哺乳動物に投与された場合、処置を実行するのに十分な量を指す。治療有効量は、処置している被験体、被験体の体重および年齢、病態の重症度、投与方式などに応じて変動し、当業者により容易に決定することができる。

【0069】

「化合物 I の他の結晶形態を実質的に含まない」とは、10%未満の化合物 I の他の結晶形態を含有する化合物 I の結晶形態を指す。例えば、実質的に含まないとは、9、8、7、6、5、4、3、2、または1%未満の化合物 I の他の結晶形態を含有する、化合物 I の結晶形態を指すことができる。好ましくは、実質的に含まないとは、5%未満の化合物 I の他の結晶形態を含有する、化合物 I の結晶形態を指す。好ましくは、実質的に含まないとは、1%未満の化合物 I の他の結晶形態を含有する、化合物 I の結晶形態を指す。

20

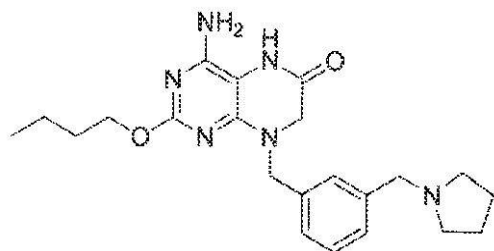
【0070】

III. 化合物 I の固体形態

本発明は、結晶形態および非晶質形態、ならびに溶媒和物および水和物形態を含む、4-アミノ-2-ブトキシ-8-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)-7,8-ジヒドロプテリジン-6(5H)-オン（化合物 I；米国特許第8,367,670および8,809,527を参照されたい）の固体形態を提供する。一部の実施形態では、本発明は、構造：

30

【化3】



を有する化合物 I の結晶形態およびその溶媒和物または水和物を提供する。

40

【0071】

化合物 I は、これらに限定されないが、形態 I、形態 II、形態 III、および形態 V を含む様々な固体形態を採用することができる。他の形態として、形態 V、形態 VI、形態 VII、形態 VIII、形態 IX、形態 X、形態 XI、形態 XII、および形態 XIV が挙げられる。化合物 I は、2種もしくはそれ超の結晶形態の混合物を形成することもできるし、または他の結晶形態を実質的に含まない単結晶形態を形成することもできる。

【0072】

形態 I

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、5.8、11.4、11.6、17.

50

7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0および26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてピークを有する粉末X線回折パターンであって、XRPDがCu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折パターン、ならびに約133℃、170℃および273℃において吸熱を有する示差走査熱量測定(DSC)プロットにより特徴付けることができる。

【0073】

化合物Iの形態Iは、5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0または26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において少なくとも3、4、5、またはそれ超のピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンであって、XRPDがCu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態Iは、5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0または26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において少なくとも3つのピークを有する粉末X線回折パターンであって、XRPDがCu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態Iは、5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0または26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において少なくとも4つのピークを有する粉末X線回折パターンであって、XRPDがCu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態Iは、5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0または26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において少なくとも5つのピークを有するXRPDパターンであって、XRPDがCu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。

【0074】

化合物Iの形態Iはまた、5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0または26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において少なくとも6、7、8、9またはそれ超のピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンであって、XRPDがCu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態Iは、5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0または26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において少なくとも6つのピークを有する粉末X線回折パターンであって、XRPDがCu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態Iは、5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0または26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において少なくとも7つのピークを有する粉末X線回折パターンであって、XRPDがCu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態Iは、5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0または26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において少なくとも8つのピークを有するXRPDパターンであって、XRPDがCu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態Iは、5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0または26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において少なくとも9つのピークを有する粉末X線回折パターンであって、XRPDがCu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折パターンにより特徴付けることができる。

【0075】

一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態Iは、5.8、11.4、11.6、17.7、22.3、23.9または26.0度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において3つまたはそれ超のピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンであって、XRPDがCu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けること

ができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、5. 8、11. 4、および 11. 6 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、17. 7、22. 3、23. 9 または 26. 0 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において 1 つまたは複数のピークをさらに含む粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、17. 7、22. 3、23. 9 または 26. 0 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において 2 つまたはそれ超のピークをさらに含む粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、17. 7、22. 3、23. 9 または 26. 0 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において 3 つまたはそれ超のピークをさらに含む粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。

10

【0076】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、5. 8、11. 6、22. 3、および 23. 9 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、5. 8、11. 6、17. 7、22. 3、23. 9、26. 0 および 26. 8 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、17. 7、20. 1、20. 9、22. 3、23. 9、26. 0 および 26. 8 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。

20

【0077】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、5. 8、11. 4、11. 6、17. 7、20. 1、20. 9、22. 3、23. 9、26. 0 および 26. 8 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、図 1 の XRPD パターンに実質的に従う XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、化合物 I の他の結晶形態を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、形態 I I、形態 I I I および形態 I V を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I はまた、形態 V、形態 V I、形態 V I I、形態 V I I I、形態 I X、形態 X、形態 X I、形態 X I I、形態 X I I I および形態 X I V を実質的に含まないことができる。

30

【0078】

化合物 I の形態 I は、約 133℃、約 170℃、または約 273℃において少なくとも 1 つまたは複数の吸熱を有する示差走査熱量測定 (DSC) プロットにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、約 133、170、または約 273℃での 1 つまたは複数の示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、約 133℃または約 170℃での 1 つまたは複数の示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、約 133℃および約 170℃での DSC 吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、約 133、170、および約 273℃での 1 つまたは複数の示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けることができる。

40

50

【0079】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I は、5. 8、11. 4、11. 6、17. 7、20. 1、20. 9、22. 3、23. 9、26. 0 および 26. 8 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターン、ならびに約 133℃ および約 170℃ での 1 つまたは複数の DSC 吸熱により特徴付けることができる。

【0080】

形態 I I

化合物 I の形態 I I は、4. 6、9. 2、15. 8、17. 8、18. 3、19. 2、19. 9、22. 4、25. 5 または 29. 1 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 3、4、5、またはそれ超のピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、4. 6、9. 2、15. 8、17. 8、18. 3、19. 2、19. 9、22. 4、25. 5 または 29. 1 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 3 つのピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、4. 6、9. 2、15. 8、17. 8、18. 3、19. 2、19. 9、22. 4、25. 5 または 29. 1 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 4 つのピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、4. 6、9. 2、15. 8、17. 8、18. 3、19. 2、19. 9、22. 4、25. 5 または 29. 1 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 5 つのピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。

【0081】

化合物 I の形態 I I はまた、4. 6、9. 2、15. 8、17. 8、18. 3、19. 2、19. 9、22. 4、25. 5 または 29. 1 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 6、7、8、9、またはそれ超のピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、4. 6、9. 2、15. 8、17. 8、18. 3、19. 2、19. 9、22. 4、25. 5 または 29. 1 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 6 つのピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、4. 6、9. 2、15. 8、17. 8、18. 3、19. 2、19. 9、22. 4、25. 5 または 29. 1 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 7 つのピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、4. 6、9. 2、15. 8、17. 8、18. 3、19. 2、19. 9、22. 4、25. 5 または 29. 1 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 8 つのピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、4. 6、9. 2、15. 8、17. 8、18. 3、19. 2、19. 9、22. 4、25. 5 または 29. 1 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 9 つのピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。

【0082】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、4. 6、9. 2、15. 8、17. 8、18. 3、19. 2、19. 9、22. 4、25. 5 または 29. 1 度の 2θ (± 0

． 2 度 2 θ) において 3 つまたはそれ超のピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K α 1 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、4 . 6、1 8 . 3、1 9 . 9、2 2 . 4 および 2 5 . 5 度の 2 θ ($\pm$ 0 . 2 度 2 θ) においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が Cu K α 1 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、9 . 2、1 5 . 8、1 7 . 8、1 9 . 2、または 2 9 . 1 度の 2 θ ($\pm$ 0 . 2 度 2 θ) において 1 つまたは複数のピークをさらに含む粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K α 1 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、9 . 2、1 5 . 8、1 7 . 8、1 9 . 2、または 2 9 . 1 度の 2 θ ($\pm$ 0 . 2 度 2 θ) において 2 つまたはそれ超のピークをさらに含む粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K α 1 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、9 . 2、1 5 . 8、1 7 . 8、1 9 . 2、または 2 9 . 1 度の 2 θ ($\pm$ 0 . 2 度 2 θ) において 3 つまたはそれ超のピークをさらに含む粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K α 1 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、9 . 2、1 5 . 8、1 7 . 8、1 9 . 2、または 2 9 . 1 度の 2 θ ($\pm$ 0 . 2 度 2 θ) において 4 つまたはそれ超のピークをさらに含む粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K α 1 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。

10

20

30

40

50

【0083】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、4 . 6、9 . 2、1 5 . 8、1 7 . 8、1 8 . 3、1 9 . 2、1 9 . 9、2 2 . 4、2 5 . 5 および 2 9 . 1 度の 2 θ ($\pm$ 0 . 2 度 2 θ) においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が Cu K α 1 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、図 5 の XRPD パターンに実質的に従う XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、化合物 I の他の結晶形態を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、形態 I、形態 I I I および形態 I V を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I はまた、形態 V、形態 V I、形態 V I I、形態 V I I I、形態 I X、形態 X、形態 X I、形態 X I I、形態 X I I I および形態 X I V を実質的に含まないことができる。

【0084】

化合物 I の形態 I I は、約 9 8、約 2 5 3 $^{\circ}$ C、または約 2 7 3 $^{\circ}$ C において少なくとも 1 つまたは複数の吸熱を有する示差走査熱量測定 (DSC) プロットにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、約 9 8、2 5 3、または約 2 7 3 $^{\circ}$ C での 1 つまたは複数の示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、約 9 8 または約 2 5 3 $^{\circ}$ C での 1 つまたは複数の示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、約 9 8 $^{\circ}$ C および約 2 5 3 $^{\circ}$ C での DSC 吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、約 9 8、2 5 3、および約 2 7 3 $^{\circ}$ C での 1 つまたは複数の示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けることができる。

【0085】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I は、4 . 6、9 . 2、1 5 . 8、1 7 . 8、1 8 . 3、1 9 . 2、1 9 . 9、2 2 . 4、2 5 . 5 および 2 9 . 1 度の 2 θ ($\pm$ 0 . 2 度 2 θ) においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が Cu K α 1 照射を使用して行われる XRPD パターン、ならびに約 9 8 および約 2 5 3 $^{\circ}$ C での D S

C吸熱により特徴付けることができる。

【0086】

形態 I I I

化合物 I の形態 I I I は、5. 0、10. 1、15. 2、16. 9、20. 3、21. 5、22. 0、23. 9、25. 2 または 29. 4 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 3、4、5、またはそれ超のピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、5. 0、10. 1、15. 2、16. 9、20. 3、21. 5、22. 0、23. 9、25. 2 または 29. 4 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 3 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、5. 0、10. 1、15. 2、16. 9、20. 3、21. 5、22. 0、23. 9、25. 2 または 29. 4 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 4 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、5. 0、10. 1、15. 2、16. 9、20. 3、21. 5、22. 0、23. 9、25. 2 または 29. 4 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 5 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。

10

20

【0087】

化合物 I の形態 I I I はまた、5. 0、10. 1、15. 2、16. 9、20. 3、21. 5、22. 0、23. 9、25. 2 または 29. 4 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 6、7、8、9、またはそれ超のピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、5. 0、10. 1、15. 2、16. 9、20. 3、21. 5、22. 0、23. 9、25. 2 または 29. 4 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 6 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、5. 0、10. 1、15. 2、16. 9、20. 3、21. 5、22. 0、23. 9、25. 2 または 29. 4 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 7 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、5. 0、10. 1、15. 2、16. 9、20. 3、21. 5、22. 0、23. 9、25. 2 または 29. 4 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 8 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、5. 0、10. 1、15. 2、16. 9、20. 3、21. 5、22. 0、23. 9、25. 2 または 29. 4 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 9 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。

30

40

【0088】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、5. 0、10. 1、16. 9、20. 3、21. 5、22. 0、23. 9 または 25. 2 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において 3 つまたはそれ超のピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実

50

施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、5. 0、21. 5、および 22. 0 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) においてピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、10. 1、16. 9、20. 3、23. 9 または 25. 2 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において 1 つまたは複数のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、10. 1、16. 9、20. 3、23. 9 または 25. 2 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において 2 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、10. 1、16. 9、20. 3、23. 9 または 25. 2 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において 3 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、10. 1、16. 9、20. 3、23. 9 または 25. 2 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において 4 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。

10

【0089】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、5. 0、10. 1、15. 2、16. 9、20. 3、21. 5、22. 0、23. 9、25. 2 および 29. 4 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、図 9 の XRPD パターンに実質的に従う XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、化合物 I の他の結晶形態を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、形態 I、形態 I I および形態 I V を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I はまた、形態 V、形態 V I、形態 V I I、形態 V I I I、形態 I X、形態 X、形態 X I、形態 X I I、形態 X I I I および形態 X I V を実質的に含まないことができる。

20

30

【0090】

化合物 I の形態 I I I は、約 181 °C または約 272 °C において少なくとも 1 つまたは複数の吸熱を有する示差走査熱量測定 (DSC) プロットにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、約 181 °C または約 272 °C での示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、約 181 °C での示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、約 181 °C および約 272 °C での示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けることができる。

【0091】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I I は、5. 0、10. 1、15. 2、16. 9、20. 3、21. 5、22. 0、23. 9、25. 2 および 29. 4 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる XRPD パターン、ならびに約 181 °C での DSC 吸熱により特徴付けることができる。

40

【0092】

形態 I V

化合物 I の形態 I V は、4. 1、8. 8、16. 8、18. 1、18. 7、19. 7、21. 1、21. 4、23. 8、または 26. 6 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 3、4、5、またはそれ超のピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パ

50

ターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V は、4. 1、8. 8、16. 8、18. 1、18. 7、19. 7、21. 1、21. 4、23. 8、または 26. 6 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 3 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンで特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V は、4. 1、8. 8、16. 8、18. 1、18. 7、19. 7、21. 1、21. 4、23. 8、または 26. 6 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 4 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V は、4. 1、8. 8、16. 8、18. 1、18. 7、19. 7、21. 1、21. 4、23. 8、または 26. 6 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 5 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。

10

【0093】

化合物 I の形態 I V はまた、4. 1、8. 8、16. 8、18. 1、18. 7、19. 7、21. 1、21. 4、23. 8、または 26. 6 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 6、7、8、9、またはそれ超のピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V は、4. 1、8. 8、16. 8、18. 1、18. 7、19. 7、21. 1、21. 4、23. 8、または 26. 6 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 6 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V は、4. 1、8. 8、16. 8、18. 1、18. 7、19. 7、21. 1、21. 4、23. 8、または 26. 6 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 7 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V は、4. 1、8. 8、16. 8、18. 1、18. 7、19. 7、21. 1、21. 4、23. 8、または 26. 6 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 8 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V は、4. 1、8. 8、16. 8、18. 1、18. 7、19. 7、21. 1、21. 4、23. 8、または 26. 6 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において少なくとも 9 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。

20

30

【0094】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V は、4. 1、18. 1、18. 7、23. 8、および 26. 6 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において 3 つまたはそれ超のピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V は、8. 8、16. 8、19. 7、21. 1、または 21. 4 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において 1 つまたは複数のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V は、8. 8、16. 8、19. 7、21. 1、または 21. 4 度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ) において 2 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が $\text{Cu K}\alpha_1$ 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結

40

50

晶形態 I V は、8. 8、16. 8、19. 7、21. 1、または 21. 4 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において 3 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V は、8. 8、16. 8、19. 7、21. 1、または 21. 4 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において 4 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。

【0095】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V は、4. 1、8. 8、16. 8、18. 1、18. 7、19. 7、21. 1、21. 4、23. 8、および 26. 6 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V は、図 13 の XRPD パターンに実質的に従う XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V は、化合物 I の他の結晶形態を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V は、形態 I、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I V はまた、形態 V、形態 V I、形態 V I I、形態 V I I I、形態 I X、形態 X、形態 X I、形態 X I I、形態 X I I I および形態 X I V を実質的に含まないことができる。

【0096】

形態 V ~ V I I I

化合物 I の形態 V は、図 16 の XRPD パターンに実質的に従う粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。形態 V は、任意の適切な溶媒和物または水和物形態であることができる。一部の実施形態では、化合物 I の形態 V は、ヘキサフルオロイソプロパノールとの溶媒和物であることができる。

【0097】

化合物 I の形態 V I は、図 17 の XRPD パターンに実質的に従う粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。形態 V I は、任意の適切な溶媒和物または水和物形態であることができる。

【0098】

化合物 I の形態 V I I は、図 18 の XRPD パターンに実質的に従う粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。形態 V I I は、任意の適切な溶媒和物または水和物形態であることができる。一部の実施形態では、化合物 I の形態 V I I は、トリフルオロエタノールとの溶媒和物であることができる。

【0099】

化合物 I の形態 V I I I は、図 19 の XRPD パターンに実質的に従う粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。形態 V I I I は、任意の適切な溶媒和物または水和物形態、例えば、半水和物などであることができる。

【0100】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 V は、形態 I、形態 I I、形態 I I I、形態 I V、形態 V I、形態 V I I、形態 V I I I、形態 I X、形態 X、形態 X I、形態 X I I、形態 X I I I および形態 X I V を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 V I は、形態 I、形態 I I、形態 I I I、形態 I V、形態 V、形態 V I I、形態 V I I I、形態 I X、形態 X、形態 X I、形態 X I I、形態 X I I I および形態 X I V を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 V I I I は、形態 I、形態 I I、形態 I I I、形態 I V、形態 V、形態 V I、形態 V I I、形態 I X、形態 X、形態 X I、形態 X I I、形態 X I I I および形態 X I V を実質的に含まないことができる。

。

【0101】

形態IX

化合物Iの形態IXは、5. 3、9. 8、13. 1、15. 6、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9または24. 9度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)において少なくとも3、4、5、またはそれ超のピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンであって、XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態IXは、5. 3、9. 8、13. 1、15. 6、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9または24. 9度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)において少なくとも3つのピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンであって、XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態IXは、5. 3、9. 8、13. 1、15. 6、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9または24. 9度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)において少なくとも4つのピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンであって、XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態IXは、5. 3、9. 8、13. 1、15. 6、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9または24. 9度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)において少なくとも5つのピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンであって、XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けることができる。

10

20

【0102】

化合物Iの形態IXはまた、5. 3、9. 8、13. 1、15. 6、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9または24. 9度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)において少なくとも6、7、8、9、またはそれ超のピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンであって、XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態IXは、5. 3、9. 8、13. 1、15. 6、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9または24. 9度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)において少なくとも6つのピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンであって、XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態IXは、5. 3、9. 8、13. 1、15. 6、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9または24. 9度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)において少なくとも7つのピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンであって、XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態IXは、5. 3、9. 8、13. 1、15. 6、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9または24. 9度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)において少なくとも8つのピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンであって、XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態IXは、5. 3、9. 8、13. 1、15. 6、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9または24. 9度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)において少なくとも9つのピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンであって、XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けることができる。

30

40

【0103】

一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態IXは、5. 3、9. 8、13. 1、15. 6、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9または24. 9度の 2θ ($\pm 0. 2$ 度 2θ)において3つまたはそれ超のピークを有するXRPDパターンであって、XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。

50

できる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、5. 3、9. 8、および 15. 6 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) においてピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、13. 1、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9 または 24. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において 1 つまたは複数のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、13. 1、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9 または 24. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において 2 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、13. 1、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9 または 24. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において 3 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、13. 1、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9 または 24. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において 4 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、13. 1、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9 または 24. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において 5 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、13. 1、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9 または 24. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において 6 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。

10

20

30

40

50

【0104】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、5. 3、9. 8、13. 1、15. 6、17. 0、19. 6、20. 0、20. 7、21. 9 および 24. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、図 20 の XRPD パターンに実質的に従う XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、化合物 I の他の結晶形態を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、形態 I、形態 I I、形態 I I I、形態 I V、形態 V、形態 V I、形態 V I I、形態 V I I I、形態 X、形態 X I、形態 X I I、形態 X I I I および形態 X I V を実質的に含まないことができる。

【0105】

化合物 I の形態 I X は、約 57、101、141、173、または約 266 °C において少なくとも 1 つまたは複数の吸熱を有する、示差走査熱量測定 (DSC) プロットにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、約 57、101、141、173、または約 266 °C での示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、約 141 または約 173 °C での示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、約 141 および約 173 °C での示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、約 173 および約 266 °C での示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、約 173 °C での示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態で

は、化合物 I の結晶形態 I X は、約 57、101、141、173、および約 266 °C での示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けることができる。

【0106】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は、5.3、9.8、13.1、15.6、17.0、19.6、20.0、20.7、21.9 および 24.9 度の 2θ (± 0.2 度 2θ) においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が Cu K α ₁ 照射を使用して行われる XRPD パターン、ならびに約 173 °C での DSC 吸熱により特徴付けることができる。

【0107】

化合物 I の結晶形態 I X はまた、溶媒和物または水和物形態を有することができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X は水和物であることができる。

10

【0108】

形態 X

化合物 I の形態 X は、5.5、9.4、10.8、11.9、12.9、14.4、16.0、19.0、21.9、または 23.9 度の 2θ (± 0.2 度 2θ) において少なくとも 3、4、5、またはそれ超のピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K α ₁ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、5.5、9.4、10.8、11.9、12.9、14.4、16.0、19.0、21.9、または 23.9 度の 2θ (± 0.2 度 2θ) において少なくとも 3 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K α ₁ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、5.5、9.4、10.8、11.9、12.9、14.4、16.0、19.0、21.9、または 23.9 度の 2θ (± 0.2 度 2θ) において少なくとも 4 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K α ₁ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、5.5、9.4、10.8、11.9、12.9、14.4、16.0、19.0、21.9、または 23.9 度の 2θ (± 0.2 度 2θ) において少なくとも 5 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K α ₁ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。

20

30

【0109】

化合物 I の形態 X はまた、5.5、9.4、10.8、11.9、12.9、14.4、16.0、19.0、21.9、または 23.9 度の 2θ (± 0.2 度 2θ) において少なくとも 6、7、8、9、またはそれ超のピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K α ₁ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、5.5、9.4、10.8、11.9、12.9、14.4、16.0、19.0、21.9、または 23.9 度の 2θ (± 0.2 度 2θ) において少なくとも 6 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K α ₁ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、5.5、9.4、10.8、11.9、12.9、14.4、16.0、19.0、21.9、または 23.9 度の 2θ (± 0.2 度 2θ) において少なくとも 7 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K α ₁ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、5.5、9.4、10.8、11.9、12.9、14.4、16.0、19.0、21.9、または 23.9 度の 2θ (± 0.2 度 2θ) において少なくとも 8 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が Cu K α ₁ 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施

40

50

形態では、化合物 I の結晶形態 X は、5. 5、9. 4、10. 8、11. 9、12. 9、14. 4、16. 0、19. 0、21. 9、または 23. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において少なくとも 9 つのピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。

【0110】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、5. 5、9. 4、10. 8、11. 9、12. 9、14. 4、16. 0、19. 0、21. 9、または 23. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において 3 つまたはそれ超のピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、5. 5、10. 8 および 16. 0 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) においてピークを有する粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、9. 4、11. 9、12. 9、14. 4、19. 0、21. 9、または 23. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において 1 つまたは複数のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、9. 4、11. 9、12. 9、14. 4、19. 0、21. 9、または 23. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において 2 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、9. 4、11. 9、12. 9、14. 4、19. 0、21. 9、または 23. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において 3 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、9. 4、11. 9、12. 9、14. 4、19. 0、21. 9、または 23. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において 4 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、9. 4、11. 9、12. 9、14. 4、19. 0、21. 9、または 23. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において 5 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、9. 4、11. 9、12. 9、14. 4、19. 0、21. 9、または 23. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) において 6 つまたはそれ超のピークをさらに含む XRPD パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。

【0111】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、5. 5、9. 4、10. 8、11. 9、12. 9、14. 4、16. 0、19. 0、21. 9、または 23. 9 度の 2θ (±0. 2 度 2θ) においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、図 23 の XRPD パターンに実質的に従う XRPD パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、化合物 I の他の結晶形態を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、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、形態 X、形態 XI、形態 XII および形態 XIV を実質的に含まないことができる。

【0112】

化合物 I の形態 X は、約 142℃ または約 274℃ において少なくとも 1 つの吸熱を有

する示差走査熱量測定（DSC）プロットにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、約 142 または約 274 °C での示差走査熱量測定（DSC）吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、約 142 °C での示差走査熱量測定（DSC）吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、約 142 および約 274 °C での示差走査熱量測定（DSC）吸熱により特徴付けることができる。

【0113】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X は、5.5、9.4、10.8、11.9、12.9、14.4、16.0、19.0、21.9、および 23.9 度の 2θ（±0.2 度 2θ）においてピークを有する XRPD パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターン、ならびに約 142 °C での DSC 吸熱により特徴付けることができる。

10

【0114】

形態 X I

化合物 I の形態 X I は、7.7、8.4、10.7、17.1、17.8、19.3、19.5、21.4、23.0 または 23.9 度の 2θ（±0.2 度 2θ）において少なくとも 3、4、5、またはそれ超のピークを有する粉末 X 線回折（XRPD）パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる粉末 X 線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X I は、7.7、8.4、10.7、17.1、17.8、19.3、19.5、21.4、23.0 または 23.9 度の 2θ（±0.2 度 2θ）において少なくとも 3 つのピークを有する粉末 X 線回折（XRPD）パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる粉末 X 線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X I は、7.7、8.4、10.7、17.1、17.8、19.3、19.5、21.4、23.0 または 23.9 度の 2θ（±0.2 度 2θ）において少なくとも 4 つのピークを有する粉末 X 線回折（XRPD）パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる粉末 X 線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X I は、7.7、8.4、10.7、17.1、17.8、19.3、19.5、21.4、23.0 または 23.9 度の 2θ（±0.2 度 2θ）において少なくとも 5 つのピークを有する粉末 X 線回折（XRPD）パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる粉末 X 線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。

20

30

【0115】

化合物 I の形態 X I はまた、7.7、8.4、10.7、17.1、17.8、19.3、19.5、21.4、23.0 または 23.9 度の 2θ（±0.2 度 2θ）において少なくとも 6、7、8、9、またはそれ超のピークを有する粉末 X 線回折（XRPD）パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる粉末 X 線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X I は、7.7、8.4、10.7、17.1、17.8、19.3、19.5、21.4、23.0 または 23.9 度の 2θ（±0.2 度 2θ）において少なくとも 6 つのピークを有する粉末 X 線回折（XRPD）パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる粉末 X 線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X I は、7.7、8.4、10.7、17.1、17.8、19.3、19.5、21.4、23.0 または 23.9 度の 2θ（±0.2 度 2θ）において少なくとも 7 つのピークを有する粉末 X 線回折（XRPD）パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して行われる粉末 X 線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X I は、7.7、8.4、10.7、17.1、17.8、19.3、19.5、21.4、23.0 または 23.9 度の 2θ（±0.2 度 2θ）において少なくとも 8 つのピークを有する粉末 X 線回折（XRPD）パターンであって、XRPD が CuK_{α1} 照射を使用して

40

50

行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIは、7. 7、8. 4、10. 7、17. 1、17. 8、19. 3、19. 5、21. 4、23. 0または23. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも9つのピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。

【0116】

一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIは、7. 7、8. 4、10. 7、17. 1、17. 8、19. 3、19. 5、21. 4、23. 0または23. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）において3つまたはそれ超のピークを有するXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIは、7. 7、17. 1および19. 5度の2θ（±0. 2度 2θ）においてピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIは、8. 4、10. 7、17. 8、19. 3、21. 4、23. 0または23. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）において1つまたは複数のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIは、8. 4、10. 7、17. 8、19. 3、21. 4、23. 0または23. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）において2つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIは、8. 4、10. 7、17. 8、19. 3、21. 4、23. 0または23. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）において3つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIは、8. 4、10. 7、17. 8、19. 3、21. 4、23. 0または23. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）において4つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIは、8. 4、10. 7、17. 8、19. 3、21. 4、23. 0または23. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）において5つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIは、8. 4、10. 7、17. 8、19. 3、21. 4、23. 0または23. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）において6つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。

【0117】

一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIは、7. 7、8. 4、10. 7、17. 1、17. 8、19. 3、19. 5、21. 4、23. 0および23. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）においてピークを有するXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIは、図26のXRPDパターンに実質的に従うXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIは、化合物Iの他の結晶形態を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIは、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、形態X、形態XII、形態XIII、および形態XIVを実質的に含まないことができる。

【0118】

化合物 I の結晶形態 X I はまた、溶媒和物または水和物形態を有することができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X I は、ヘキサフルオロイソプロパノール (H F I P A) との溶媒和物であることができる。

【0119】

形態 X I I

化合物 I の形態 X I I は、6. 0、9. 0、10. 9、13. 7、17. 1、18. 7、20. 3、21. 1、21. 9、または25. 8度の2θ (±0. 2度 2θ) において少なくとも3、4、5、またはそれ超のピークを有する粉末X線回折 (X R P D) パターンであって、X R P DがCu K_{α1} 照射を使用して行われる粉末X線回折 (X R P D) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X I I は、6. 0、9. 0、10. 9、13. 7、17. 1、18. 7、20. 3、21. 1、21. 9、または25. 8度の2θ (±0. 2度 2θ) において少なくとも3つのピークを有する粉末X線回折 (X R P D) パターンであって、X R P DがCu K_{α1} 照射を使用して行われる粉末X線回折 (X R P D) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X I I は、6. 0、9. 0、10. 9、13. 7、17. 1、18. 7、20. 3、21. 1、21. 9または25. 8度の2θ (±0. 2度 2θ) において少なくとも4つのピークを有する粉末X線回折 (X R P D) パターンであって、X R P DがCu K_{α1} 照射を使用して行われる粉末X線回折 (X R P D) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X I I は、6. 0、9. 0、10. 9、13. 7、17. 1、18. 7、20. 3、21. 1、21. 9、または25. 8度の2θ (±0. 2度 2θ) において少なくとも5つのピークを有する粉末X線回折 (X R P D) パターンであって、X R P DがCu K_{α1} 照射を使用して行われる粉末X線回折 (X R P D) パターンにより特徴付けることができる。

【0120】

化合物 I の形態 X I I はまた、6. 0、9. 0、10. 9、13. 7、17. 1、18. 7、20. 3、21. 1、21. 9、または25. 8度の2θ (±0. 2度 2θ) において少なくとも6、7、8、9、またはそれ超のピークを有する粉末X線回折 (X R P D) パターンであって、X R P DがCu K_{α1} 照射を使用して行われる粉末X線回折 (X R P D) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X I I は、6. 0、9. 0、10. 9、13. 7、17. 1、18. 7、20. 3、21. 1、21. 9、または25. 8度の2θ (±0. 2度 2θ) において少なくとも6つのピークを有する粉末X線回折 (X R P D) パターンであって、X R P DがCu K_{α1} 照射を使用して行われる粉末X線回折 (X R P D) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X I I は、6. 0、9. 0、10. 9、13. 7、17. 1、18. 7、20. 3、21. 1、21. 9、または25. 8度の2θ (±0. 2度 2θ) において少なくとも7つのピークを有する粉末X線回折 (X R P D) パターンであって、X R P DがCu K_{α1} 照射を使用して行われる粉末X線回折 (X R P D) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X I I は、6. 0、9. 0、10. 9、13. 7、17. 1、18. 7、20. 3、21. 1、21. 9、または25. 8度の2θ (±0. 2度 2θ) において少なくとも8つのピークを有する粉末X線回折 (X R P D) パターンであって、X R P DがCu K_{α1} 照射を使用して行われる粉末X線回折 (X R P D) パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X I I は、6. 0、9. 0、10. 9、13. 7、17. 1、18. 7、20. 3、21. 1、21. 9、または25. 8度の2θ (±0. 2度 2θ) において少なくとも9つのピークを有する粉末X線回折 (X R P D) パターンであって、X R P DがCu K_{α1} 照射を使用して行われる粉末X線回折 (X R P D) パターンにより特徴付けることができる。

【0121】

一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 X I I は、6. 0、9. 0、10. 9、13. 7、17. 1、18. 7、20. 3、21. 1、21. 9、または25. 8度の2θ (

±0.2度 2θ)において3つまたはそれ超のピークを有するXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIは、20.3、21.1および21.9度の2θ(±0.2度 2θ)においてピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIは、6.0、9.0、10.9、13.7、17.1、18.7、または25.8度の2θ(±0.2度 2θ)において少なくとも1つまたは複数のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIは、6.0、9.0、10.9、13.7、17.1、18.7、または25.8度の2θ(±0.2度 2θ)において少なくとも2つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIは、6.0、9.0、10.9、13.7、17.1、18.7、または25.8度の2θ(±0.2度 2θ)において少なくとも3つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIは、6.0、9.0、10.9、13.7、17.1、18.7、または25.8度の2θ(±0.2度 2θ)において少なくとも4つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIは、6.0、9.0、10.9、13.7、17.1、18.7、または25.8度の2θ(±0.2度 2θ)において少なくとも5つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIは、6.0、9.0、10.9、13.7、17.1、18.7、または25.8度の2θ(±0.2度 2θ)において少なくとも6つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。

10

20

30

40

【0122】

一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIは、6.0、9.0、10.9、13.7、17.1、18.7、20.3、21.1、21.9、および25.8度の2θ(±0.2度 2θ)においてピークを有するXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIは、図28のXRPDパターンに実質的に従うXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIは、化合物Iの他の結晶形態を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIは、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、形態X、形態XI、形態XII、および形態XIVを実質的に含まないことができる。

【0123】

化合物Iの形態XIIは、約94℃、112℃、140℃または約174℃において吸熱を有する示差走査熱量測定(DSC)プロットにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIは、約94℃、112℃、140℃または約174℃での示差走査熱量測定(DSC)吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIは、約174℃での示差走査熱量測定(DSC)吸熱により特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIは、約94℃、112℃、140℃および約174℃での示差走査熱量測定(DSC)吸熱により特徴付けることができる。

50

【0124】

一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態X I Iは、6. 0、9. 0、10. 9、13. 7、17. 1、18. 7、20. 3、21. 1、21. 9、または25. 8度の2θ（±0. 2度 2θ）においてピークを有するXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターン、ならびに約174℃でのDSC吸熱により特徴付けることができる。

【0125】

化合物Iの結晶形態X I Iはまた、溶媒和物または水和物形態を有することができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態X I Iは、トリフルオロエタノール（TFE）との溶媒和物であることができる。

10

【0126】

形態X I I I

化合物Iの形態X I I Iは、4. 6、8. 9、9. 2、13. 8、15. 8、16. 0、18. 4、20. 0、23. 1または26. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも3、4、5、またはそれ超のピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態X I I Iは、4. 6、8. 9、9. 2、13. 8、15. 8、16. 0、18. 4、20. 0、23. 1または26. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも3つのピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態X I I Iは、4. 6、8. 9、9. 2、13. 8、15. 8、16. 0、18. 4、20. 0、23. 1または26. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも4つのピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態X I I Iは、4. 6、8. 9、9. 2、13. 8、15. 8、16. 0、18. 4、20. 0、23. 1または26. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも5つのピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。

20

30

【0127】

化合物Iの形態X I I Iはまた、4. 6、8. 9、9. 2、13. 8、15. 8、16. 0、18. 4、20. 0、23. 1または26. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも6、7、8、9、またはそれ超のピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態X I I Iは、4. 6、8. 9、9. 2、13. 8、15. 8、16. 0、18. 4、20. 0、23. 1または26. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも6つのピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態X I I Iは、4. 6、8. 9、9. 2、13. 8、15. 8、16. 0、18. 4、20. 0、23. 1または26. 9度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも7つのピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態X I I Iは、4. 6、8. 9、9. 2、13. 8

40

50

、15.8、16.0、18.4、20.0、23.1または26.9度の2θ（±0.2度 2θ）において少なくとも9つのピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。

【0128】

一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIIは、4.6、8.9、9.2、13.8、15.8、16.0、18.4、20.0、23.1または26.9度の2θ（±0.2度 2θ）において3つまたはそれ超のピークを有するXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIIは、4.6、9.2、18.4および20.0度の2θ（±0.2度 2θ）においてピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIIは、8.9、13.8、15.8、16.0、23.1または26.9度の2θ（±0.2度 2θ）において1つまたは複数のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIIは、8.9、13.8、15.8、16.0、23.1または26.9度の2θ（±0.2度 2θ）において2つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIIは、8.9、13.8、15.8、16.0、23.1または26.9度の2θ（±0.2度 2θ）において3つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIIは、8.9、13.8、15.8、16.0、23.1または26.9度の2θ（±0.2度 2θ）において4つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIIは、8.9、13.8、15.8、16.0、23.1または26.9度の2θ（±0.2度 2θ）において5つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。

【0129】

一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIIは、4.6、8.9、9.2、13.8、15.8、16.0、18.4、20.0、23.1または26.9度の2θ（±0.2度 2θ）においてピークを有するXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIIは、図31のXRPDパターンに実質的に従うXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIIは、化合物Iの他の結晶形態を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIIIは、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、形態X、形態XI、形態XII、および形態XIVを実質的に含まないことができる。

【0130】

形態XIV

化合物Iの形態XIVは、7.1、9.5、10.6、14.3、16.8、17.6、22.0、24.6、24.9または26.2度の2θ（±0.2度 2θ）において少なくとも3、4、5、またはそれ超のピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIV

は、7. 1、9. 5、10. 6、14. 3、16. 8、17. 6、22. 0、24. 6、24. 9または26. 2度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも3つのピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、7. 1、9. 5、10. 6、14. 3、16. 8、17. 6、22. 0、24. 6、24. 9または26. 2度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも4つのピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、7. 1、9. 5、10. 6、14. 3、16. 8、17. 6、22. 0、24. 6、24. 9または26. 2度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも5つのピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。

10

【0131】

化合物Iの形態XIVはまた、7. 1、9. 5、10. 6、14. 3、16. 8、17. 6、22. 0、24. 6、24. 9または26. 2度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも6、7、8、9、またはそれ超のピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、7. 1、9. 5、10. 6、14. 3、16. 8、17. 6、22. 0、24. 6、24. 9または26. 2度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも6つのピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、7. 1、9. 5、10. 6、14. 3、16. 8、17. 6、22. 0、24. 6、24. 9または26. 2度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも7つのピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、7. 1、9. 5、10. 6、14. 3、16. 8、17. 6、22. 0、24. 6、24. 9または26. 2度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも8つのピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、7. 1、9. 5、10. 6、14. 3、16. 8、17. 6、22. 0、24. 6、24. 9または26. 2度の2θ（±0. 2度 2θ）において少なくとも9つのピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。

20

30

【0132】

一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、7. 1、9. 5、10. 6、14. 3、16. 8、17. 6、22. 0、24. 6、24. 9または26. 2度の2θ（±0. 2度 2θ）において3つまたはそれ超のピークを有するXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、7. 1、9. 5、14. 3および24. 6度の2θ（±0. 2度 2θ）においてピークを有する粉末X線回折（XRPD）パターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる粉末X線回折（XRPD）パターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、10. 6、16. 8、17. 6、22. 0、24. 9または26. 2度の2θ（±0. 2度 2θ）において1つまたは複数のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、10.

40

50

6、16.8、17.6、22.0、24.9または26.2度の2θ(±0.2度 2θ)において2つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、10.6、16.8、17.6、22.0、24.9または26.2度の2θ(±0.2度 2θ)において3つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、10.6、16.8、17.6、22.0、24.9または26.2度の2θ(±0.2度 2θ)において4つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、10.6、16.8、17.6、22.0、24.9または26.2度の2θ(±0.2度 2θ)において5つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、10.6、16.8、17.6、22.0、24.9または26.2度の2θ(±0.2度 2θ)において6つまたはそれ超のピークをさらに含むXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。

10

【0133】

一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、7.1、9.5、10.6、14.3、16.8、17.6、22.0、24.6、24.9および26.2度の2θ(±0.2度 2θ)においてピークを有するXRPDパターンであって、XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、図28のXRPDパターンに実質的に従うXRPDパターンにより特徴付けることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、化合物Iの他の結晶形態を実質的に含まないことができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、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、形態X、形態XI、形態XII、および形態XIIIを実質的に含まないことができる。

20

【0134】

化合物Iの結晶形態XIVはまた、溶媒和物または水和物形態を有することができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは、トリフルオロエタノール(TFE)との溶媒和物であることができる。一部の実施形態では、化合物Iの結晶形態XIVは水和物であることができる。

30

【0135】

本明細書で示される化合物Iを含む任意の式または構造はまた、化合物の非標識形態ならびに同位体標識形態を表すことを意図する。同位体標識した化合物は、1個または複数の原子が選択された原子量または質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、本明細書で示される式で示されている構造を有する。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、これらに限定されないが、²H(重水素、D)、³H(トリチウム)、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Clおよび¹²⁵Iなどが挙げられる。例えば、³H、¹³Cおよび¹⁴Cなどの放射性同位元素が組み込まれている、本発明の開示の様々な同位体標識した化合物。このような同位体標識した化合物は、代謝研究、反応速度研究、検出もしくは画像化技術、例えば、ポジトロン放出断層撮影(PET)または単一光子放射断層撮影(SPECT)など(薬物または基質組織分布アッセイを含む)または患者の放射線処置において有用となり得る。

40

【0136】

本開示はまた、炭素原子に結合している1～「n」個(nは分子内の水素の数である)の水素が、重水素で置き換えられている化合物Iを含む。このような化合物は、代謝への

50

耐性の増加を示し、したがって、哺乳動物に投与された場合、任意の化合物 I の半減期を増加させるのに有用である。例えば、Foster、「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」、Trends Pharmacol. Sci.、5 巻（12 号）：524～527 頁（1984 年）を参照されたい。このような化合物は、当技術分野で周知の手段により、例えば、1 個または複数の水素原子が重水素で置き換えられている出発物質を利用することにより合成される。

【0137】

重水素標識または置換されている本開示の治療用化合物は、分布、代謝および排出（ADME）に関して改善された DMPK（薬物代謝および薬物動態）特性を有し得る。重水素などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性、例えば、*in vivo*での半減期の増加または低減された投薬量要件から結果として生じるある特定の治療的利点をもたらすことができる。¹⁸F 標識した化合物は、PET または SPECT 研究に対して有用となり得る。本開示の同位体標識した化合物およびそのプロドラッグは、非同位体的標識した試薬の代わりに容易に入手できる同位体標識した試薬を使用して、以下に記載されているスキームまたは実施例および調製に開示された手順を実行することによって一般的に調製することができる。さらに、より重い同位体、特に重水素（すなわち、²H または D）による置換は、より高い代謝安定性から結果として生じるある特定の治療的利点、例えば、*in vivo*での半減期の増加または低減された投薬量要件または治療指数の改善をもたらすことができる。この状況における重水素は、化合物 I の中の置換基としてみなされることが理解されている。

【0138】

このようなより重い同位体の濃度、特に重水素は、同位体の富化係数により定義することができる。本開示の化合物において特定の同位体として特に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定した同位体を表すことを意図する。特に述べられていない限り、位置が「H」または「水素」として特に指定されている場合、その位置は、その天然存在度の同位体組成において水素を有すると考えられている。したがって、本開示の化合物において、重水素（D）として特に指定された任意の原子は、重水素を表すことが意図されている。

【0139】

I V. 化合物 I の固体形態を調製する方法

化合物 I の固体形態は様々な方法で調製することができる。例えば、化合物 I は、単一の溶媒系に溶解することができ、結晶化させることができる。代わりに、化合物 I は、化合物 I を溶媒に溶解し、次いでこの混合物に貧溶媒を加えて、化合物 I の結晶化を引き起こすことによって、二溶媒系から結晶化することができる。

【0140】

溶媒は、溶液を形成するのに適切な任意の溶媒であることができる。典型的には、溶媒は、極性溶媒であることができ、一部の実施形態ではプロトン性溶媒である。他の適切な溶媒は非極性溶媒を含む。適切な溶媒として、これらに限定されないが、水、アルカン、例えば、ヘプタン、ヘキサン、およびシクロヘキサン、石油エーテル、C₁～C₃ アルコール（メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール）、エチレングリコールおよびポリエチレングリコール、例えば、PEG 400、アルカノエート、例えば、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、および酢酸ブチルなど、アセトニトリル、アルカノン、例えば、アセトン、ブタノン、メチルエチルケトン（MEK）、メチルプロピルケトン（MPK）およびメチルイソブチルケトン（MIBK）など、エーテル、例えば、ジエチルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンおよび 1, 4-ジオキサンなど、芳香族、例えば、ベンゼンおよびトルエンなど、ハロゲン化溶媒、例えば、塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素など、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ならびにジメチルホルムアミド（DMF）が挙げられる。適切な溶媒としてまた、これらに限定されないが

ハロゲン化 $C_1 \sim C_3$ アルコール（トリフルオロメタノール、トリフルオロエタノール（TFE）、ヘキサフルオロイソプロパノール（HFIPA））が挙げられる。

【0141】

化合物 I の結晶形態を調製する方法は、任意の適切な反応条件下で実施することができる。例えば、化合物 I の結晶形態を調製する方法は、例えば、これらに限定されないが、室温未満、室温、または室温超の任意の適切な温度で実施することができる。一部の実施形態では、温度は、約 -78°C ～ 約 100°C 、または約 0°C ～ 約 50°C 、または約 10°C ～ 約 30°C であることができる。一部の実施形態では、温度は、本方法において使用される特定の溶媒の還流温度であることができる。他の実施形態では、化合物 I の結晶形態は、化合物 I の 1 つの結晶形態が化合物 I の第 2 の結晶形態を形成するように、約 100°C 超に加熱することができる。

10

【0142】

化合物 I の結晶形態を調製する方法は、任意の適切な時間の間実施することができる。例えば、時間は、数分間、数時間または数日間にわたり得る。一部の実施形態では、時間は、数時間、例えば、一晚などであることができる。化合物 I の結晶形態を調製する方法はまた、任意の適切な圧力で実施することもできる。例えば、圧力は、大気圧未満、ほぼ大気圧、または大気圧超であることができる。

【0143】

形態 I

一部の実施形態では、本発明は、本発明の化合物 I の結晶形態 I を調製する方法であって、形態 I を調製する適切な条件下で、本発明の化合物 I と溶媒の混合物を形成することを含む方法を提供する。任意の適切な溶媒を、化合物 I 形態 I を調製する方法において使用することができる。一部の実施形態では、溶媒は、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メチルーテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、酢酸エチル、1, 4-ジオキサン、またはジクロロメタンのうちの少なくとも 1 つであることができる。一部の実施形態では、溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、またはジクロロメタンのうちの少なくとも 1 つであることができる。一部の実施形態では、溶媒として、メタノール、エタノール、またはイソプロパノールのうちの 1 つを挙げることができる。一部の実施形態では、溶媒は、ジクロロメタンと組み合わせた、メタノール、エタノール、またはイソプロパノールのうちの少なくとも 1 つであることができる。一部の実施形態では、溶媒はメタノールおよびジクロロメタンであることができる。

20

30

【0144】

一部の実施形態では、本発明は、形態 I を調製するのに適切な条件下で、化合物 I と、 $C_1 \sim C_3$ アルコールおよびジクロロメタンを含む溶媒との混合物を形成することによって、化合物 I の結晶形態 I を調製する方法を提供する。 $C_1 \sim C_3$ アルコールは、メタノール、エタノール、プロパノールまたはイソプロパノールであることができる。一部の実施形態では、溶媒として、メタノール、エタノールまたはイソプロパノールのうちの 1 つが挙げられる。一部の実施形態では、溶媒として、メタノールおよびジクロロメタンが挙げられる。一部の実施形態では、溶媒として、エタノールおよびジクロロメタンが挙げられる。一部の実施形態では、溶媒として、イソプロパノールおよびジクロロメタンが挙げられる。

40

【0145】

メタノールとジクロロメタンとの任意の適切な比を使用することができる。例えば、メタノール対ジクロロメタンの比は、 $10:1 \sim 約 1:10$ （容量／容量）であることができる。これは、約 $10:1$ 、 $9:1$ 、 $8:1$ 、 $7:1$ 、 $6:1$ 、 $5:1$ 、 $4:1$ 、 $3:1$ 、 $2:1$ 、 $1:1$ 、 $1:2$ 、 $1:3$ 、 $1:4$ 、 $1:5$ 、 $1:6$ 、 $1:7$ 、 $1:8$ 、 $1:9$ または約 $1:10$ （容量／容量）を含む。一部の実施形態では、メタノール対ジクロロメタンの比は、約 $1:1 \sim 約 1:5$ （容量／容量）であることができる。一部の実施形態では、メタノール対ジクロロメタンの比は、約 $1:2$ （容量／容量）であることができる。

50

【0146】

化合物 I の形態 I を調製する方法は、様々な他のステップを含むことができる。例えば、溶媒を蒸発させることができ、種結晶を混合物に加えることができ、混合物を、単一回数または繰り返し加熱および冷却することができる。一部の実施形態では、化合物 I の形態 I を調製する方法はまた溶媒を蒸発させ、これによって形態 I を形成することも含む。一部の実施形態では、化合物 I の形態 I を調製する方法は、化合物 I、メタノールおよびジクロロメタンの反応混合物（メタノール対ジクロロメタンの比は 1 : 2（容量／容量）である）を形成し、ジクロロメタンを除去し、これによって、化合物 I の結晶形態 I を形成することを含む。

【0147】

10

形態 I I

本発明はまた、化合物 I 形態 I I を調製するための方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、形態 I I を調製するのに適切な条件下で、化合物 I とクロロホルムの混合物を形成することによって、化合物 I の結晶形態 I I を調製する方法を提供する。化合物 I の結晶形態 I I を調製するための条件として、少なくとも 1 日の期間の間の周辺温度および圧力を上げることができる。化合物 I の結晶形態 I I を調製するための期間はまた、少なくとも 2、3、4、5 日間、またはそれ超であることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I I を調製するための方法は、約 5 日間とすることができる。

形態 I I I

【0148】

20

本発明はまた、化合物 I 形態 I I I を調製するための方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、化合物 I の形態 I を、約 130℃～約 190℃の温度に加熱し、これによって、形態 I I I を形成することによって、化合物 I の結晶形態 I I I を調製する方法を提供する。一部の実施形態では、本方法はまた、形態 I I I を室温に冷却することを含む。

【0149】

形態 I V

本発明はまた、化合物 I 形態 I V を調製するための方法も提供する。一部の実施形態では、本発明は、化合物 I の形態 I I を約 90℃～約 250℃の温度へ加熱し、これによって、形態 I V を形成することによって、化合物 I の結晶形態 I V を調製する方法を提供する。

30

【0150】

形態 V

本発明はまた、化合物 I 形態 V を調製するための方法も提供する。一部の実施形態では、本発明は、形態 V を調製するのに適切な条件下で、化合物 I とヘキサフルオロイソプロパノールの混合物を形成し、ヘキサフルオロイソプロパノールを除去することによって、化合物 I の結晶形態 V を調製する方法を提供する。ヘキサフルオロイソプロパノールは、任意の適切な条件下、例えば、真空、加熱、またはこれら 2 つの組合せなどを介して除去することができる。代わりに、形態 V は、化合物 I の高温溶液を冷水と組み合わせ、その後の固体を単離させることによって、形成することもできる。

40

【0151】

形態 V I

本発明はまた、化合物 I 形態 V I を調製するための方法も提供する。一部の実施形態では、本発明は、形態 V I を調製するのに適切な条件下で、化合物 I とトリフルオロエタノールの混合物を形成し、トリフルオロエタノールを除去することによって、化合物 I の結晶形態 V I を調製する方法を提供する。トリフルオロエタノールは、任意の適切な条件下、例えば、真空、加熱、またはこれら 2 つの組合せなどを介して除去することができる。

【0152】

形態 V I I

本発明はまた、化合物 I 形態 V I I を調製するための方法も提供する。一部の実施形態

50

では、本発明は、形態 V I I を調製するのに適切な条件下で、化合物 I とトリフルオロエタノールの混合物を形成し、トリフルオロエタノールを除去することによって、化合物 I の結晶形態 V I I を調製する方法を提供する。トリフルオロエタノールは、任意の適切な条件下、例えば、真空、加熱、またはこれら 2 つの組合せなどを介して除去することができる。

【0153】

形態 V I I I

本発明はまた、化合物 I 形態 V I I I を調製するための方法も提供する。一部の実施形態では、本発明は、形態 V I I I を調製するのに適切な条件下で、約 90 % 超の相対湿度を有する雰囲気、化合物 I 形態 V または形態 V I I を曝露することによって、化合物 I の結晶形態 V I I I を調製する方法を提供する。相対湿度は、例えば、約 50 %、55、60、65、70、75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98 超、または約 99 % 超の任意の適切な湿度であることができる。一部の実施形態では、相対湿度は約 95 % 超であることができる。一部の実施形態では、相対湿度は約 97 % であることができる。

10

【0154】

形態 I X

本発明はまた、化合物 I 形態 I X を調製するための方法も提供する。一部の実施形態では、本発明は、形態 I X を調製するのに適切な条件下で、化合物 I の形態 I、水およびトリフルオロエタノールの混合物を形成することによって、化合物 I の結晶形態 I X を調製する方法を提供する。トリフルオロエタノールと水との任意の適切な比を使用することができる。例えば、トリフルオロエタノール対水の比は、10 : 1 ~ 約 1 : 1 (容量 / 容量) であることができ、これは、約 10 : 1、9 : 1、8 : 1、7 : 1、6 : 1、5 : 1、4 : 1、3 : 1、2 : 1 または約 1 : 1 (容量 / 容量) を含む。一部の実施形態では、トリフルオロエタノール対水の比は、約 10 : 1 ~ 約 1 : 1 (容量 / 容量) であることができる。一部の実施形態では、トリフルオロエタノール対水の比は、約 5 : 1 (容量 / 容量) であることができる。化合物 I の結晶形態 I X を調製するための条件として、少なくとも 1 日の期間の間の周辺温度および圧力を挙げることができる。化合物 I の結晶形態 I X を調製するための期間はまた、少なくとも 2、3、4、5 日間、またはそれ超であることができる。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態 I X を調製するための方法は、約 5 日間であることができる。

20

30

【0155】

形態 X

本発明はまた、化合物 I 形態 X を調製するための方法も提供する。一部の実施形態では、本発明は、形態 X を調製するのに適切な条件下で、化合物 I の形態 I とクロロホルムの混合物を形成することによって、化合物 I の結晶形態 X を調製する方法を提供する。化合物 I の結晶形態 X を調製するのに適切な条件として、周辺温度および圧力を挙げることができる。

【0156】

形態 X I

本発明はまた、化合物 I 形態 X I を調製するための方法も提供する。一部の実施形態では、本発明は、形態 X I を調製するのに適切な条件下で、化合物 I の形態 I と、ヘキサフルオロイソプロパノールの混合物を形成することによって、化合物 I の結晶形態 X I を調製する方法を提供する。

40

【0157】

形態 X I I

本発明はまた、化合物 I 形態 X I I を調製するための方法も提供する。一部の実施形態では、本発明は、形態 X I I を調製するのに適切な条件下で、化合物 I の形態 I、水およびトリフルオロエタノールの混合物を形成することによって、化合物 I の結晶形態 X I I を調製する方法を提供する。トリフルオロエタノールと水との任意の適切な比を使用する

50

ことができる。例えば、トリフルオロエタノール対水の比は、20 : 1 ~ 約 1 : 1 (容量 / 容量) であることができ、約 20 : 1、19 : 1、18 : 1、17 : 1、16 : 1、15 : 1、14 : 1、13 : 1、12 : 1、10 : 1、9 : 1、8 : 1、7 : 1、6 : 1、5 : 1、4 : 1、3 : 1、2 : 1 または約 1 : 1 (容量 / 容量) を含む。一部の実施形態では、トリフルオロエタノール対水の比は、約 20 : 1 ~ 約 1 : 1 (容量 / 容量) であることができる。一部の実施形態では、トリフルオロエタノール対水の比は、約 15 : 1 ~ 約 5 : 1 (容量 / 容量) であることができる。一部の実施形態では、トリフルオロエタノール対水の比は、約 10 : 1 (容量 / 容量) であることができる。

【0158】

形態 X I I I

本発明はまた、化合物 I 形態 X I I I を調製するための方法も提供する。一部の実施形態では、本発明は、形態 X I I I を調製するのに適切な条件下で、化合物 I の形態 I I を 0 °C 未満に冷却することによって、化合物 I の結晶形態 X I I I を調製する方法を提供する。化合物 I の形態 I I は、これらに限定されないが、-5 °C、-10、-15、-20、-25、-30、-40、-50、-60 および -70 °C を含む、0 °C 未満の任意の適切な温度に冷却することができる。一部の実施形態では、化合物 I の形態 I I は、約 -10 °C に冷却して、形態 X I I I を調製することができる。

【0159】

形態 X I V

本発明はまた、化合物 I 形態 X I V を調製するための方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、形態 X I V を調製するのに適切な条件下で、形態 X I I を乾燥させることによって、化合物 I の結晶形態 X I V を調製する方法を提供する。乾燥させることは、形態 X I I を適切な温度に適切な期間の間加熱すること、形態 X I I を低減された気圧環境に置くこと、または両方を含むことができる。例えば、形態 X I I は、室温超の温度、例えば、30 °C、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、90、または 100 °C などに加熱することができる。形態 X I I が低減された気圧環境内で乾燥される場合、低減された気圧は、1 気圧未満の任意の適切な圧力、例えば、0.9 atm、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001 atm、またはそれ未満などを有することができる。一部の実施形態では、形態 X I V を調製することは、形態 X I I を、1 気圧未満の圧力で乾燥させることを含む。一部の実施形態では、形態 X I V を調製することは、形態 X I I を加熱することを含む。一部の実施形態では、形態 X I V を調製することは、形態 X I I を 1 気圧未満の圧力で乾燥させ、形態 X I I を約 40 °C の温度で加熱することを含む。

【0160】

結晶化合物 I を調製する方法は、一般的に約 0 °C から溶媒の還流温度までの温度で行うことができる。一部の実施形態では、温度は室温であることができる。代わりに、化合物 I、または化合物 I の結晶形態の 1 つは、固体形態で加熱することができる。例えば、化合物 I 形態 I は、約 130 °C ~ 約 200 °C、または約 130 °C ~ 約 150 °C の温度に加熱することができる。化合物 I 形態 I I は、約 90 °C ~ 約 200 °C の温度に加熱することができる。

【0161】

複数の溶媒が本発明の方法で使用される場合、上記方法における溶媒の比は、容量で約 1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 6、1 : 7 および約 1 : 8 を含む、約 1 : 1 ~ 約 1 : 9 の任意の適切な比であることができる。溶媒比の範囲は、好ましくは容量で約 1 : 1 ~ 約 1 : 9、より好ましくは約 1 : 2 ~ 約 1 : 7、さらにより好ましくは約 1 : 2 ~ 約 1 : 5 である。

【0162】

化合物 I 対溶媒の比は、結晶化を促進するのに適切な任意の比であることができる。例えば、化合物 I 対溶媒の比は、約 1 : 5 (重量 / 容量、または w / v) ~ 約 1 : 50 (w / v) であることができ、これは、約 1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 :

10

20

30

40

50

1 1、1 : 1 2、1 : 1 3、1 : 1 4、1 : 1 5、1 : 2 0、1 : 2 5、1 : 3 0、1 : 3 5、1 : 4 0 および約 1 : 4 5 (w/v) を含む。化合物 I 対溶媒の比は、好ましくは約 1 : 1 0 ~ 約 1 : 2 5 (w/v)、より好ましくは約 1 : 1 0 ~ 約 1 : 1 5 (w/v) である。

【0163】

結晶化は、当技術分野で公知の方法、例えば、機械的手段、例えば、反応容器の接触表面を、例えば、ガラス棒でひっかくまたは擦ることによって、誘導することができる。任意選択で、飽和または過飽和溶液は、種結晶を接種することができる。化合物 I を結晶化するための混合物はまた、結晶化合物 I の種結晶を含有することができる。

【0164】

所望の結晶形態の単離は、溶媒を除去し、結晶から溶媒を沈殿させることによって達成することができる。一般的に、これは、公知の方法、例えば、濾過、吸引濾過、デカンテーションまたは遠心分離などにより行われる。さらなる単離は、当業者に公知の方法、例えば、真空の適用、および／または加熱により、結晶形態から任意の過剰の溶媒（複数可）を除去することによって、達成することができる。

【0165】

V. 医薬組成物

本明細書に提供されている化合物 I の固体形態は、医薬組成物の形態で投与することができる。本開示は、活性成分としての、記載されている化合物 I の 1 種または複数種の固体形態または薬学的に許容されるその塩またはエステル、ならびに 1 種または複数種の薬学的に許容される賦形剤、担体（不活性な固体希釈剤および充填剤を含む）、希釈剤（滅菌水溶液および様々な有機溶媒を含む）、透過促進剤、可溶化剤ならびにアジュバントを含有する医薬組成物を提供する。医薬組成物は、単独でまたは他の治療剤と組み合わせて（以下の併用療法セクションに示されている通り）投与することができる。このような組成物は、薬学分野において周知の方式で調製することができる（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mace Publishing Co.、Philadelphia, PA、第 17 版（1985 年）；ならびに Modern Pharmaceutics、Marcel Dekker, Inc.、第 3 版、（G. S. Banker および C. T. Rhodes 編）を参照されたい）。

【0166】

医薬組成物は、例えば、参照により組み込まれている特許および特許出願に記載されているものと類似の有用性を有する薬剤の許容された投与モードのいずれか、直腸、頬側、鼻腔内および経皮的経路、動脈内注射より、静脈内に、腹腔内に、非経口的に、筋肉内に、皮下的に、経口的に、局所的に、吸入剤として、または含浸もしくはコーティングしたデバイス、例えば、ステントなど、または動脈挿入した円柱状ポリマーを介したものを含め、単回または複数回用量のいずれかで投与することができる。

【0167】

投与のための 1 つのモードは非経口、特に注射によるものである。本発明の開示の新規の組成物を注射による投与のために組み込むことができる形態として、水性または油性懸濁剤または乳剤（ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油もしくはピーナッツ油を含む）ならびにエリキシル剤、マンニトール、デキストロースまたは滅菌水溶液および類似の薬学的ビヒクルが挙げられる。食塩水中の水溶液もまた注射用に慣例的に使用されているが、本発明の開示との関連ではあまり好ましくない。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど（およびその適切な混合物）、シクロデキストリン誘導体、および植物油もまた利用することができる。例えば、レシチンなどのコーティングを使用することにより、分散物の場合必要とされる粒径を維持することにより、および界面活性剤を使用することにより、適切な流動度を維持することができる。微生物の作用の阻止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどにより引き起こすことができる。

【0168】

注射可能な滅菌溶液は、適当な溶媒中に、必要量での本発明の開示による化合物を、必要に応じて、上記に列挙されている様々な他の成分と共に組み込み、続いて濾過滅菌を行うことによって調製する。一般的に、分散物は、滅菌された様々な活性成分を、基本分散媒および上記に列挙されたもののうちの必要とされる他の成分を含有する無菌ビヒクルを組み込むことによって調製される。注射可能な滅菌溶液の調製のための無菌粉末の場合、一般的調製方法は、真空乾燥およびフリーズドライ技術であり、この技術によって、活性成分に、事前に無菌濾過したその溶液から得た任意の追加の所望の成分を加えた粉末を生じる。

【0169】

経口投与は、開示による化合物の投与のための別の経路である。投与はカプセル剤または腸溶コーティングされた錠剤などを介することができる。本明細書に記載の少なくとも1種の化合物を含む医薬組成物を作製することにおいて、活性成分は通常、賦形剤により希釈され、および／またはカプセル剤、サシェ剤 (sachet)、紙もしくは他の容器の形態であることができるような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤としての機能を果たす場合、賦形剤は、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体または液体材料 (上記の通り) の形態であることができる。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアゾール剤 (固体としてまたは液体媒体中)、例えば、10重量%までの活性化化合物を含有する軟膏剤、軟質ゼラチンカプセルおよび硬質ゼラチンカプセル、注射可能な滅菌溶液ならびにパッケージされた無菌の散剤の形態であることができる。

【0170】

適切な賦形剤のいくつかの例として、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップおよびメチルセルロースが挙げられる。製剤は、滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油など；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；保存剤、例えば、ヒドロキシ安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピルなど；甘味剤；ならびに矯味矯臭剤 (flavoring agent) をさらに含むことができる。

【0171】

本開示の組成物は、当技術分野で公知の手順を利用することによって、患者への投与後、活性成分の急速放出、持続放出または遅延放出を提供するために製剤化することができる。経口投与のための制御放出薬物送達システムとして、ポリマーコーティングしたりザーバーまたは薬物ポリマーマトリックス製剤を含有する浸透圧ポンプシステムおよび溶解システムが挙げられる。制御放出システムの例は、米国特許第3,845,770号；第4,326,525号；第4,902,514号；および第5,616,345号に示されている。本発明の開示の方法において使用するための別の製剤は、経皮的送達デバイス (「パッチ」) を利用している。このような経皮的パッチを使用して、制御された量での本発明の開示の化合物の連続または非連続注入を提供することができる。医薬剤の送達のための経皮的パッチの構築および使用は当技術分野で周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、第4,992,445号および第5,001,139号を参照されたい。このようなパッチは、医薬剤の連続的、パルスのまたはオンデマンド送達のために構築することができる。

【0172】

一部の実施形態では、組成物は、単位剤形で製剤化される。「単位剤形」という用語は、各単位が、適切な医薬賦形剤 (例えば、錠剤、カプセル剤、アンプル) と関連して所望の治療効果が生じるように計算した既定量の活性物質を含有する、ヒト被験体および他の哺乳動物に対する単位投薬量として適切な、物理的に分離した単位を指す。化合物は一般的に薬学的有効量で投与される。一部の実施形態では、各投薬量単位は、1mg~2gの

本明細書に記載の化合物を含有し、一部の実施形態では、非経口投与に対して、0.1～700mgの本明細書に記載の化合物を含有する。しかし、実際に投与される化合物の量は通常、処置を受ける状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物およびその相対活性、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重症度などを含む関連状況を考慮して医師により決定されることを理解されたい。

【0173】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主な活性成分を医薬賦形剤と混合して、本発明の開示の化合物の均一な混合物を含有する固体の予備製剤組成物 (pre formulation composition) を形成する。これらの予備製剤組成物を均一と呼ぶ場合、それは、組成物を、等しく有効な単位剤形、例えば、錠剤、丸剤およびカプセル剤などに容易に細分することができるよう、活性成分が組成物全体にわたり均質に分散していることを意味する。

10

【0174】

本発明の開示の錠剤または丸剤はコーティングすることによって、またはそうでなければ、配合することによって、長期作用という利点をもたらす剤形を提供するか、または胃の酸性状態から保護することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内側投薬量 (inner dosage) および外側投薬量 (outer dosage) の構成成分を含むことができ、後者が前者の上の外被となる形態をとる。これら2つの構成成分は、腸溶層により隔てることができ、腸溶層は、胃の中での崩壊に耐え、内側の構成成分を無傷で十二指腸まで届けることまたは放出を遅延させることを可能にするように働く。いくつかのポリマー酸、ならびにポリマー酸と、セラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料との混合物を含む材料などの様々な材料を、このような腸溶層またはコーティングに対して使用することができる。

20

【0175】

吸入または吹送法 (insufflation) のための組成物として、薬学的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒またはその混合物中の溶液および懸濁物ならびに粉末が挙げられる。液体または固体組成物は、上に記載されているような適切な薬学的に許容される賦形剤を含有し得る。一部の実施形態では、組成物は、局在的または全身的效果のために、経口または経鼻呼吸経路により投与される。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスを使用することによって噴霧化され得る。噴霧化溶液は、噴霧デバイスから直接吸入してもよいし、または噴霧デバイスをフェイスマスク Tent もしくは間欠的陽圧呼吸機器に取り付けてもよい。溶液、懸濁物または粉末組成物は、一部の実施形態では、適当な方式で製剤を送達するデバイスから経口的にまたは経鼻的に投与することができる。

30

【0176】

一実施形態では、本開示は、薬学的に許容される賦形剤または担体と、上に記載されている化合物 I である化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、プロドラッグ、立体異性体または水和物の治療有効量とを含む医薬組成物に関する。

【0177】

VI. 使用の方法

本明細書に記載の化合物 I の固体形態は、ウイルス感染症、例えば、これらに限定されないが、B型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、およびヒト免疫不全ウイルス (HIV) などに罹患した被験体に、単回または複数回用量のいずれかで、当業者に公知の、および上に詳述したような許容された任意の投与モードで投与することができる。

40

【0178】

本明細書で使用する場合、「アゴニスト」とは、その結合パートナー、通常、受容体を刺激する物質である。刺激は、特定のアクセイとの関連で定義されるか、または当業者により理解されている実質的に類似の状況下で、特定の結合パートナーの「アゴニスト」または「アンタゴニスト」として認められている因子または物質との比較を行っている本明

50

細書での考察から文献中で明らかとなり得る。刺激は、アゴニストまたは部分アゴニストの結合パートナーとの相互作用により誘導される特定の効果または機能の増加に関して定義することができ、アロステリック効果を含むことができる。

【0179】

本明細書で使用する場合、「アンタゴニスト」とは、その結合パートナー、通常、受容体を阻害する物質である。阻害は、特定のアクセイとの関連で定義されるか、または当業者により理解されている実質的に類似の状況下で、特定の結合パートナーの「アゴニスト」または「アンタゴニスト」として認められている因子または物質との比較を行っている本明細書での考察から文献中で明らかとなり得る。阻害は、アンタゴニストとの結合パートナーとの相互作用により誘導される特定の効果または機能の低減に関して定義することができ、アロステリック効果を含むことができる。

10

【0180】

本明細書で使用する場合、「部分アゴニスト」または「部分アンタゴニスト」とは、十分または完全にそれぞれアゴニストまたはアンタゴニストではない、刺激または阻害のレベルをそれぞれその結合パートナーに提供する物質である。刺激、および故に、阻害は、アゴニスト、アンタゴニストまたは部分アゴニストとして定義されるべき任意の物質または物質のカテゴリーに対して本質的に定義されることを認識されたい。

【0181】

本明細書で使用する場合、「内因性活性」または「効力」は、結合パートナー複合体の生物学的有効性のある尺度に関する。受容体薬理学に関して、内因性活性または効力が定義されるべき状況は、結合パートナー（例えば、受容体／リガンド）複合体の状況および特定の生物学的結果に関連する活性の検討事項に依存することになる。例えば、いくつかの状況では、内因性活性は、関与する特定のセカンドメッセンジャー系に応じて異なり得る。このような状況に特異的な評価がどこに関連するか、およびこれらが本発明の状況でどのように関連し得るかは、当業者には明らかである。

20

【0182】

本明細書で使用する場合、受容体のモジュレーションは、受容体のアゴニズム、部分アゴニズム、アンタゴニズム、部分アンタゴニズム、または逆アゴニズムを含む。

【0183】

当業者により理解されるように、ウイルス感染症、例えば、HCV、HBV、またはHIVなどを処置する場合、このような処置は、様々な方式により特徴付け、様々なエンドポイントにより測定することができる。本発明の範囲は、すべてのこのような特徴付けを包含することを意図する。

30

【0184】

一実施形態では、本方法を使用して、ヒトにおけるウイルス感染症の複数のエピトープに対して免疫応答を誘導することができる。ウイルス感染症に対する免疫応答の誘導は、免疫応答が生じたかどうか決定するために、当業者により公知の任意の技術を使用して評価することができる。本発明に対する免疫応答を検出するのに適切な方法は、中でも、被験体の血清中のウイルス量または抗原の低減の検出、IFN-ガンマー分泌ペプチドに特異的なT細胞の検出、および1種または複数種の肝臓酵素、例えば、アラントランスフェラーゼ（ALT）およびアスパラギン酸トランスフェラーゼ（AST）などの上昇レベルの検出を含む。一実施形態では、IFN-ガンマー分泌ペプチドに特異的なT細胞の検出は、ELISPOTアクセイを使用して達成される。別の実施形態は、PCR試験により測定される減少を含め、HBV感染症に伴うウイルス量を減少させることを含む。

40

【0185】

一部の実施形態では、本発明は、ウイルス感染症を処置する方法であって、本発明の化合物Iの結晶形態または医薬組成物の治療有効量を、それを必要とするヒトに投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、本発明の化合物Iの結晶形態または医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、ウイルス感染症の処置に使用するための化合物Iの結晶形態を提供する。一部の実施形態では、本発明は、ウイルス感染症

50

の処置のための化合物 I の結晶形態の使用を提供する。一部の実施形態では、本発明は、ウイルス感染症の処置のための医薬の製造のための、化合物 I の結晶形態の使用を提供する。

【0186】

別の態様では、本発明は、B型肝炎ウイルス感染症またはC型肝炎ウイルス感染症を処置するための方法であって、それらの方法のそれぞれが、B型肝炎ウイルスまたはC型肝炎ウイルスに感染したヒト被験体に、化合物 I の結晶形態の治療有効量を投与するステップを含む方法を提供する。ヒト被験体は慢性B型肝炎感染症または慢性C型肝炎感染症に罹患しているのが通常であるが、ただし、急性的にHBVまたはHCVに感染した人を処置することは本発明の範囲内である。

10

【0187】

一部の実施形態では、本発明は、B型肝炎ウイルス感染症またはC型肝炎ウイルス感染症の処置に使用するための化合物 I の結晶形態を提供する。一部の実施形態では、本発明は、B型肝炎ウイルス感染症またはC型肝炎ウイルス感染症の処置のための医薬の製造のための化合物 I の結晶形態の使用を提供する。

【0188】

一部の実施形態では、本発明は、B型肝炎ウイルス感染症の処置に使用するための化合物 I の結晶形態を提供する。一部の実施形態では、本発明は、B型肝炎ウイルス感染症の処置のための医薬の製造のための化合物 I の結晶形態の使用を提供する。

【0189】

20

本発明による処置は通常、HBVまたはHCVに感染したヒトにおいて、HBVまたはHCVに対する免疫応答の刺激をそれぞれもたらし、その結果として、感染した人間内のHBVまたはHCVのウイルス量が減少する。免疫応答の例として、抗体（例えば、IgG抗体）の産生および／または免疫系の活性をモジュレートする、サイトカイン、例えば、インターフェロンなどの産生が挙げられる。免疫系応答は、新しく誘導させた応答であってもよいし、または既存の免疫応答を追加刺激（boost）することであってもよい。特に、免疫系応答は、1種または複数種のHBVまたはHCV抗原に対するセロコンバージョンであることができる。

【0190】

30

ウイルス量は、血液中に存在するHBV DNAまたはHCV DNAの量を測定することによって決定することができる。例えば、血清HBV DNAは、Roche COBAS AmpliCor モニターPCRアッセイ（2.0版；定量化の下限、300コピー/mL [57 IU/mL]）およびQuantiplex bDNAアッセイ（定量化の下限、0.7 MEq/mL；Bayer 診断法、かつてのChiron 診断法、Emeryville、CA）を使用して定量化することができる。特定のHBVまたはHCV抗原（例えば、B型肝炎表面抗原（HBsAg））に対する抗体の量は、酵素結合免疫測定法および酵素結合免疫吸着法などの当技術分野において認識されている技術を使用して測定することができる。例えば、特定のHBVまたはHCV抗原に対する抗体の量は、Abbott AxSYMマイクロ粒子酵素免疫アッセイシステム（Abbott Laboratories、North Chicago、IL）を使用して測定すること

40

【0191】

化合物 I は、任意の有用な経路および手段、例えば、経口または非経口の（例えば、静脈内）投与などにより投与することができる。化合物 I の治療有効量は、1日当たり約0.00001 mg/kg 体重～1日当たり約10 mg/kg 体重、例えば、1日当たり約0.0001 mg/kg 体重～1日当たり約10 mg/kg 体重など、または例えば、1日当たり約0.001 mg/kg 体重～1日当たり約1 mg/kg 体重など、または例えば、1日当たり約0.01 mg/kg 体重～1日当たり約1 mg/kg 体重など、または例えば、1日当たり約0.05 mg/kg 体重～1日当たり約0.5 mg/kg 体重など、または例えば、1日当たり約0.3 μg～約30 mg など、または例えば、1日当たり

50

約 30 μ g ～ 約 300 μ g などである。

【0192】

化合物 I の治療有効量はまた、1 用量当たり約 0.01 mg ～ 1 用量当たり約 1000 mg、例えば、1 用量当たり約 0.01 mg ～ 1 用量当たり約 100 mg など、または例えば、1 用量当たり約 0.1 mg ～ 1 用量当たり約 100 mg など、または例えば、1 用量当たり約 1 mg ～ 1 用量当たり約 100 mg など、または例えば、1 用量当たり約 1 mg ～ 1 用量当たり約 10 mg などである。化合物 I の他の治療有効量は、1 用量当たり約 1 mg、または 1 用量当たり約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または約 100 mg である。化合物 I の他の治療有効量は、1 用量当たり約 100 mg、または 1 用量当たり約 125、150、175、200、225、250、275、300、350、400、450、または約 500 mg である。単回用量は、毎時間、毎日、または毎週投与することができる。例えば、単回用量は、1、2、3、4、6、8、12、16 時間に 1 回または 24 時間に 1 回投与することができる。単回用量はまた、1、2、3、4、5、6 日に 1 回、または 7 日に 1 回投与することができる。単回用量はまた、1、2、3 週間に 1 回、または 4 週間に 1 回投与することができる。単回用量はまた、毎月 1 回投与することができる。

10

【0193】

化合物 I の投薬量の頻度は個々の患者の必要性により決定され、例えば、1 日当たり 1 回または 2 回、または 1 日当たりそれ超の回数とすることができる。化合物 I の投与は、HBV または HCV 感染症を処置するのに必要とされる限り継続する。例えば、化合物 I は、HBV または HCV に感染したヒトに、20 日～180 日の期間の間または、例えば、20 日～90 日の期間の間、または、例えば、30 日～60 日の期間の間投与することができる。

20

【0194】

投与は、間欠的であることができ、数日またはそれ超の期間の間患者は、1 日用量の化合物 I を受け取り、続いて数日またはそれ超の期間の間、患者は 1 日用量の化合物 I を受け取らない。例えば、患者は、ある用量の化合物 I を 2 日毎、または 1 週間に 3 回受け取ることができる。再び例として、患者は、ある用量の化合物 I を 1～14 日の期間の間毎日受け取ることができ、続いて 7～21 日の期間の間、患者はある用量の化合物 I を受け取らず、続いてその後の期間（例えば、1～14 日）の間、患者は 1 日用量の化合物 I を再び受け取る。患者を処置するために臨床的に必要とされる場合、化合物 I の投与の期間、続いて化合物 I を投与しない期間を交互に繰り返すことができる。

30

【0195】

本明細書でより完全に記載されているように、化合物 I の結晶形態は、1 種または複数種の追加の治療剤（複数可）と共に、B 型肝炎ウイルスまたは C 型肝炎ウイルスに感染したヒトに投与することができる。追加の治療剤（複数可）は、化合物 I の結晶形態と同時に、または化合物 I の結晶形態の投与前もしくは投与後に感染したヒトに投与することができる。一部の実施形態では、本発明は、B 型肝炎ウイルス感染症を処置または防止する方法における使用のための化合物 I の結晶形態であって、B 型肝炎ウイルス感染症を処置するための 1 種または複数種の追加の治療剤と共に同時に、別々にまたは逐次的に投与される、結晶形態を提供する。一部の実施形態では、本発明は、B 型肝炎ウイルス感染症の処置のための医薬の製造のための化合物 I の結晶形態の使用であって、化合物 I の結晶形態が、B 型肝炎ウイルス感染症を処置するための 1 種または複数種の追加の治療剤と同時に、別々にまたは逐次的に投与される使用を提供する。

40

【0196】

別の態様では、本発明は、HBV 感染症または HCV 感染症に伴う症状を好転させるための方法であって、化合物 I の結晶形態の治療有効量を、B 型肝炎ウイルスまたは C 型肝炎ウイルスに感染したヒト被験体に投与することを含み、治療有効量が、HBV 感染症または HCV 感染症に伴う症状を好転させるのに十分である方法を提供する。このような症

50

状として、血液中のH B Vウイルス粒子（またはH C Vウイルス粒子）の存在、肝臓炎症、黄疸、筋肉痛、衰弱および疲労が挙げられる。

【0197】

一部の実施形態では、本発明は、H B V感染症またはH C V感染症に伴う症状を好転させることにおいての使用のための化合物 I の結晶形態を提供し、本方法は、化合物 I の結晶形態の治療有効量を、B型肝炎ウイルスまたはC型肝炎ウイルスに感染したヒト被験体に投与することを含み、治療有効量は、H B V感染症またはH C V感染症に伴う症状を好転させるのに十分である。一部の実施形態では、本発明は、H B V感染症またはH C V感染症に伴う症状を好転させるための医薬の製造のための化合物 I の結晶形態の使用を提供し、本方法は、化合物 I の結晶形態の治療有効量を、B型肝炎ウイルスまたはC型肝炎ウイルス感染したヒト被験体に投与することを含み、治療有効量は、H B V感染症またはH C V感染症に伴う症状を好転させるのに十分である。

10

【0198】

さらなる態様では、本発明は、ヒトにおいて、B型肝炎ウイルス感染症、またはC型肝炎ウイルス感染症の進行速度を減少させるための方法であって、化合物 I、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、B型肝炎ウイルスまたはC型肝炎ウイルスに感染したヒト被験体に投与することを含み、治療有効量が、B型肝炎ウイルス感染症またはC型肝炎ウイルス感染症の進行速度を減少させるのに十分である方法を提供する。感染症の進行速度に続いて、血液中のH B Vウイルス粒子またはH C Vウイルス粒子の量を測定することができる。

20

【0199】

別の態様では、本発明は、H B V感染症またはH C V感染症に伴うウイルス量を減少させるための方法であって、化合物 I、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、H B VまたはH C Vに感染したヒトに投与することを含み、治療有効量が、ヒトの中のH B Vウイルス量またはH C Vウイルス量を減少させるのに十分である方法を提供する。

【0200】

さらなる態様では、本発明は、ヒトにおいて、B型肝炎ウイルスまたはC型肝炎ウイルスに対する免疫応答を誘導するまたは追加刺激する方法であって、化合物 I、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、ヒトに投与することを含み、ヒトにおいてB型肝炎ウイルスもしくはC型肝炎ウイルスに対する新規免疫応答が誘導され、またはヒトにおいてB型肝炎ウイルスもしくはC型肝炎ウイルスに対して以前から存在する免疫応答が追加刺激される方法を提供する。H B VまたはH C Vに関するセロコンバージョンをヒトにおいて誘導させることができる。免疫応答の例として、I g G抗体分子などの抗体の産生、および／またはヒト免疫系の1種もしくは複数種の構成成分の活性をモジュレートするサイトカイン分子の産生が挙げられる。

30

【0201】

これらのウイルスのいずれかに慢性的に感染した患者におけるH C VまたはH B Vに対するセロコンバージョンの誘導は、化合物 I の予期せぬ性質である。臨床診療において、H B V患者またはH C V患者は、H B VまたはH C Vに対する免疫応答が、誘導または増強し、H B VまたはH C Vのウイルス量が減少するまで、化合物 I 単独で、または1種もしくは複数種の他の治療剤と組み合わせて処置する。その後、H B VまたはH C Vウイルスは、患者の体内に潜在形態で持続し得るが、化合物 I での処置は、停止することができ、患者自身の免疫系がさらなるウイルス複製を抑制することができる。本発明に従い処置される患者、およびH B VウイルスまたはH C Vウイルスの複製を抑制する抗ウイルス剤での処置をすでに受けている患者において、抗ウイルス剤（複数可）での処置の間、患者の体内には、検出可能なウイルス粒子はわずかに存在し得る、または存在し得ない。これらの患者において、抗ウイルス剤（複数可）がもはや患者に投与されていないのに、H B VまたはH C Vのウイルス量の増加がない場合、セロコンバージョンは明らかである。

40

【0202】

本発明を実施すると、免疫応答が、H B VまたはH C Vの1つまたは複数の抗原に対し

50

て誘導される。例えば、免疫応答は、HBV表面抗原(HBsAg)に対して、またはHBV表面抗原の小型形態(小型S抗原)に対して、またはHBV表面抗原の中型形態(中型S抗原)に対して、またはこれらの組合せに対して誘導させることができる。再び例として、免疫応答は、HBV表面抗原(HBsAg)に対して、また他のHBV由来の抗原、例えば、コアポリメラーゼまたはxタンパク質などに対して誘導させることができる。

【0203】

HCVまたはHBVに対する免疫応答の誘導は、免疫応答が生じたかどうか決定するための、当業者により公知である任意の技術を使用して評価することができる。本発明に対する免疫応答を検出する適切な方法として、中でも、PCRアッセイを使用して被験体の血液中のHBVDNAまたはHCVDNAの量を測定することにより、および／またはELISAなどの方法を使用して被験体の血液中の抗HBV抗体、もしくは抗HCV抗体の量を測定することにより、被験体の血清中のウイルス量の低減を検出することが挙げられる。

【0204】

さらに、本発明の化合物は、がんまたは腫瘍(異形成、例えば、子宮異形成症などを含む)の処置において有用となり得る。これらとして、血液悪性疾患、口の癌(例えば、唇、舌または咽頭のもの)、消化器官(例えば、食道、胃、小腸、結腸、大腸、または直腸)、肝臓および胆汁道(biliary passage)、膵臓、呼吸器系、例えば、喉頭または肺(小細胞および非小細胞)、骨、結合組織、皮膚(例えば、黒色腫)、乳房、生殖器官(子宮、子宮頸部、睾丸、卵巣、または前立腺)、尿路(例えば、膀胱または腎臓)、脳および内分泌腺、例えば、甲状腺などが挙げられる。要約すれば、本発明の化合物は、血液悪性疾患ばかりでなく、すべての種類の固形腫瘍をも含む任意の新生物を処置するために利用される。

【0205】

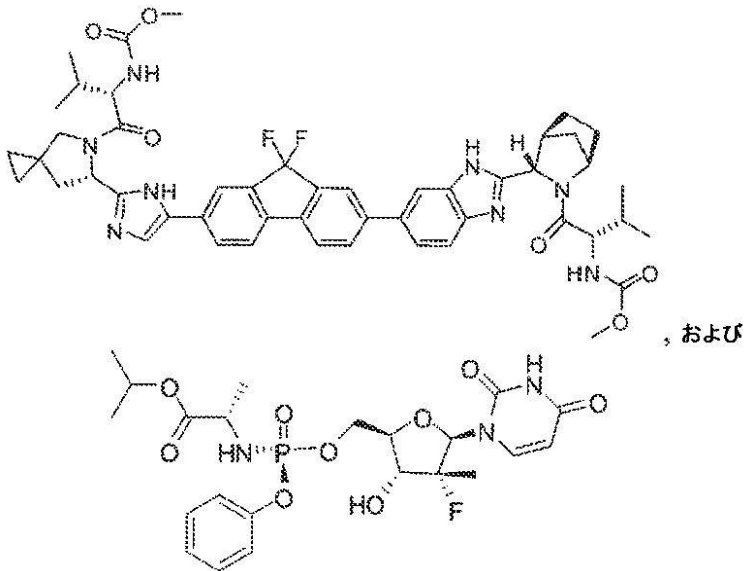
血液悪性疾患は、血液細胞および／またはこれらの前駆体の増殖性障害として幅広く定義され、これらの細胞は無制御の方式で増殖する。解剖学的に、血液悪性疾患は2つの主要なグループに分割される：リンパ腫—これだけに限らないが主にリンパ節内のリンパ系細胞の悪性の塊、および白血病—通常リンパ系または骨髄性細胞に由来し、骨髄および末梢血に主に影響する新生物。リンパ腫は、ホジキン病と非ホジキンリンパ腫(NHL)に細分することができる。後者のグループは、いくつかの異なる実体を含み、これらは臨床的に(例えば侵襲性リンパ腫、無痛性リンパ腫)、組織学的に(例えば濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫)または悪性細胞の起源(例えばBリンパ球、Tリンパ球)に基づき区別することができる。白血病および関連する悪性疾患として、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)および慢性リンパ球性白血病(CLL)が挙げられる。他の血液悪性疾患として、多発性骨髄腫を含む形質細胞異形成、および骨髄異形成症候群が挙げられる。

【0206】

VII. 併用療法

本明細書に記載の化合物Iの固体形態の投与により処置される被験体は、HCVを処置するのに有効であり、または一部の実施形態による化合物I形態の抗HCV治療効果を増強する追加の治療剤を用いた処置から恩恵を受けることができる。この目的に対して有用となり得る追加の治療剤として、これらに限定されないが、リバビリン、

【化 4】



10

が挙げられる。

【0207】

本発明の化合物 I の結晶形態と組み合わせて有用となり得る他の抗ウイルス剤として、これらに限定されないが、以下が挙げられる：HCV NS3 プロテアーゼ阻害剤（EP 1881001、US2003187018、US2005267018、WO2003006490、WO200364456、WO2004094452、WO2005028502、WO2005037214、WO2005095403、WO2007014920、WO2007014921、WO2007014922、WO2007014925、WO2007014926、WO2007015824、WO2008010921、およびWO2008010921を参照されたい）；HCV NS5B阻害剤（US2004229840、US2005154056、US2005-98125、US20060194749、US20060241064、US20060293306、US2006040890、US2006040927、US2006166964、US2007275947、米国特許第6,784,166号、US20072759300、WO2002057287、WO2002057425、WO2003010141、WO2003037895、WO2003105770、WO2004000858、WO2004002940、WO2004002944、WO2004002977、WO2004003138、WO2004041201、WO2004065367、WO2004096210、WO2005021568、WO2005103045、WO2005123087、WO2006012078、WO2006020082、WO2006065335、WO2006065590、WO2006093801、WO200702602、WO2007039142、WO2007039145、WO2007076034、WO2007088148、WO2007092000、およびWO2007095269を参照されたい）；HCV NS4阻害剤（WO2005067900およびWO2007070556を参照されたい）；HCV NS5a阻害剤（US2006276511、WO2006035061、WO2006100310、WO2006120251、およびWO2006120252を参照されたい）；Toll様受容体アゴニスト（WO2007093901を参照されたい）；他の阻害剤（WO2000006529、WO2003101993、WO2004009020、WO2004014313、WO2004014852、およびWO2004035571を参照されたい）；米国特許第7,429,572号；US2007/0197463；US2010/0081628；US2010/0016251；米国出願第12/783,680号；テラプレビル（US2010/0015090に開示されているVX-950としても公知）；ボセプレビル（US2006/0276405において開示）；BMS-7900

20

30

40

50

52 (WO2008/021927において開示) ; ITMN-191 (US2009/0269305の実施例62-1において開示) ; ANA-598 (F. Ruebasamら、Biorg. Med. Chem. Lett、(2008年) 18巻: 3616~3621頁において化合物31として特定されている) ; ならびにTMC435 (かつてはTMC435350として公知) ; ならびに、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、ペグ化インターフェロン- α 、リバビリン、レボビリン、ビラミジン、別のヌクレオシドHCVポリメラーゼ阻害剤、HCV非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVヘリカーゼ阻害剤またはHCV融合阻害剤。

【0208】

本発明の開示は、本開示のいくつかの実施形態の例証であることを意図する実施例において開示された特定の実施形態に範囲が限定されず、また、本開示は、本開示の範囲内にある機能的に同等な任意の実施形態にも限定されないものとする。実際に、本明細書に示されているおよび記載されているものに加えて本開示の様々な修正形態が、当業者には明らかであり、添付の特許請求の範囲の範囲内に入ることが意図されている。この目的を達成するために、1個または複数の水素原子またはメチル基は、このような有機化合物の、許容された簡単な表記法と合致する構造の描写から省略することができ、有機化学の当業者であればこれらの存在を容易に理解していることに注目すべきである。

【0209】

特定の実施形態では、感染症に有しているまたは有するリスクがあるヒトにおいてHBV感染症を処置または防止するための方法であって、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) の治療有効量を、1種または複数種 (例えば、1、2、3、4種、1もしくは2種、または1~3種または1~4種) の追加の治療剤の治療有効量と組み合わせて、ヒトに投与することを含む方法が提供される。一実施形態では、感染症に有しているまたは有するリスクがあるヒトにおいてHBV感染症を処置するための方法であって、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) の治療有効量を、1種または複数種 (例えば、1、2、3、4種、1もしくは2種、または1~3種、または1~4種) の追加の治療剤の治療有効量と組み合わせて、ヒトに投与することを含む方法が提供される。

【0210】

特定の実施形態では、本発明の開示は、HBV感染症を処置するための方法であって、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) の治療有効量を、HBV感染症を処置するのに適切である1種または複数種の追加の治療剤の治療有効量と組み合わせて、それを必要とする患者に投与することを含む方法が提供される。

【0211】

特定の実施形態では、本明細書で開示されているような化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) は、化合物Iの結晶形態の任意の投薬量 (例えば、1mg~1000mgの化合物) で、1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせることができる。

【0212】

一実施形態では、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) を含む医薬組成物は、1種または複数種 (例えば、例えば、1、2、3、4種、1もしくは2種、または1~3種、または1~4種) の追加の治療剤、および薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と組み合わせて提供される。

【0213】

一実施形態では、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) を、1種または複数種 (例えば、1、2、3、4種、1もしくは2種、または1~3種、または1~4種) の追加の治療剤と組み合わせて含むキットが提供される。

【0214】

上記実施形態では、追加の治療剤は抗HBV薬剤であってよい。例えば、一部の実施形態では、追加の治療剤は、以下からなる群より選択される: HBV併用薬、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤、免疫調節物質、Toll様受容体モジュレーター (TLR1、T

10

20

30

40

50

L R 2、T L R 3、T L R 4、T L R 5、T L R 6、T L R 7、T L R 8、T L R 9、T
 L R 1 0、T L R 1 1、T L R 1 2 および T L R 1 3 のモジュレーター)、インターフェ
 ロンアルファ受容体リガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、組換え型 I L - 7、B 型肝炎表
 面抗原 (H B s A g) 阻害剤、B 型肝炎表面抗原 (H B s A g) 分泌または集合阻害剤、
 B 型肝炎コア抗原 (H B c A g) を標的とする化合物、シクロフィリン阻害剤、H B V 治
 療ワクチン、H B V 予防ワクチン、H B V ウイルス侵入阻害剤、N T C P (N a + - タウ
 ロコール酸共輸送ポリペプチド) 阻害剤、ウイルス性 m R N A を標的とするアンチセンス
 オリゴヌクレオチド、低分子干渉 R N A (s i R N A)、m i R N A 遺伝子療法薬剤、エ
 ンドヌクレアーゼモジュレーター、リボヌクレオチド還元酵素の阻害剤、B 型肝炎ウイル
 ス E 抗原阻害剤、組換え型スカベンジャー受容体 A (S R A) タンパク質、S r c キナー
 ゼ阻害剤、H B x 阻害剤、c c c D N A 阻害剤、合成のショートヘアピン R N A (s s h
 R N A)、B 型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とする H B V 抗体を含む H B V 抗体、およ
 び二重特異性抗体、および「抗体様」治療用タンパク質 (例えば、D A R T (登録商標)
 、D u o b o d y (登録商標)、B i t e (登録商標)、X m A b (登録商標)、T a n
 d A b (登録商標)、F a b 誘導体、T C R 様抗体など)、C C R 2 ケモカインアンタゴ
 ニスト、チモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質モジュレーター (H B V コア
 またはカプシドタンパク質モジュレーター)、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 の刺激物質、
 N O D 2 の刺激物質、N O D 1 の刺激物質、アルギナーゼ 1 阻害剤、S T I N G アゴニ
 スト、P I 3 K 阻害剤、リンホトキシンベータ受容体活性因子、ナチュラルキラー細胞受
 容体 2 B 4 阻害剤、リンパ球活性化遺伝子 3 阻害剤、C D 1 6 0 阻害剤、細胞傷害性 T リ
 ンパ球関連タンパク質 4 (C T L A 4) 阻害剤、I D O 阻害剤、c c c D N A エピジェネ
 ティック修飾因子、C D 1 3 7 阻害剤、キラー細胞レクチン様受容体サブファミリー G メ
 ンバー 1 阻害剤、T I M - 3 阻害剤、B および T リンパ球アテニュエーター阻害剤、C D
 3 0 5 阻害剤、P D - 1 阻害剤、P D - L 1 阻害剤、P E G - インターフェロンラムダ、
 組換え型チモシンアルファ 1、B T K 阻害剤、T I G I T のモジュレーター、C D 4 7
 のモジュレーター、S I R P アルファのモジュレーター、I C O S のモジュレーター、C
 D 2 7 のモジュレーター、C D 7 0 のモジュレーター、O X 4 0 のモジュレーター、N K
 G 2 D のモジュレーター、T i m - 4 のモジュレーター、B 7 - H 4 のモジュレーター、
 B 7 - H 3 のモジュレーター、N K G 2 A のモジュレーター、G I T R のモジュレーター
 、C D 1 6 0 のモジュレーター、H E V E M のモジュレーター、C D 1 6 1 のモジュレー
 ター、A x l のモジュレーター、M e r のモジュレーター、T y r o のモジュレーター、
 遺伝子改変剤またはエディター、例えば、C R I S P R (C R I S P R C a s 9 を含む)
)、ジンクフィンガーヌクレアーゼまたは合成ヌクレアーゼ (T A L E N) など、I A P
 阻害剤、S M A C 模倣剤 (m i m e t i c)、B 型肝炎ウイルス複製阻害剤化合物、例え
 ば、U S 2 0 1 0 0 1 4 3 3 0 1 (G i l e a d S c i e n c e s)、U S 2 0 1 1 0
 0 9 8 2 4 8 (G i l e a d S c i e n c e s)、U S 2 0 0 9 0 0 4 7 2 4 9 (G i
 l e a d S c i e n c e s)、U S 8 7 2 2 0 5 4 (G i l e a d S c i e n c e s
)、U S 2 0 1 4 0 0 4 5 8 4 9 (J a n s s e n)、U S 2 0 1 4 0 0 7 3 6 4 2 (J
 a n s s e n)、W O 2 0 1 4 / 0 5 6 9 5 3 (J a n s s e n)、W O 2 0 1 4 / 0 7
 6 2 2 1 (J a n s s e n)、W O 2 0 1 4 / 1 2 8 1 8 9 (J a n s s e n)、U S 2
 0 1 4 0 3 5 0 0 3 1 (J a n s s e n)、W O 2 0 1 4 / 0 2 3 8 1 3 (J a n s s e
 n)、U S 2 0 0 8 0 2 3 4 2 5 1 (A r r a y B i o p h a r m a)、U S 2 0 0 8
 0 3 0 6 0 5 0 (A r r a y B i o p h a r m a)、U S 2 0 1 0 0 0 2 9 5 8 5 (V
 e n t i r x P h a r m a)、U S 2 0 1 1 0 0 9 2 4 8 5 (V e n t i r x P h a
 r m a)、U S 2 0 1 1 0 1 1 8 2 3 5 (V e n t i r x P h a r m a)、U S 2 0 1
 2 0 0 8 2 6 5 8 (V e n t i r x P h a r m a)、U S 2 0 1 2 0 2 1 9 6 1 5 (V
 e n t i r x P h a r m a)、U S 2 0 1 4 0 0 6 6 4 3 2 (V e n t i r x P h a
 r m a)、U S 2 0 1 4 0 0 8 8 0 8 5 (V e n t i r x P h a r m a)、U S 2 0 1 4
 0 2 7 5 1 6 7 (N o v i r a t h e r a p e u t i c s)、U S 2 0 1 3 0 2 5 1 6
 7 3 (N o v i r a t h e r a p e u t i c s)、U S 8 5 1 3 1 8 4 (G i l e a d

Sciences)、US20140030221(Gilead Sciences)、US20130344030(Gilead Sciences)、US20130344029(Gilead Sciences)、US20140343032(Roche)、WO2014037480(Roche)、US20130267517(Roche)、WO2014131847(Janssen)、WO2014033176(Janssen)、WO2014033170(Janssen)、WO2014033167(Janssen)、US20140330015(Ono pharmaceutical)、US20130079327(Ono pharmaceutical)、US20130217880(Ono pharmaceutical)、US20100015178(Incyte)において開示されたものなど、およびHBVを処置するための他の薬物、ならびにこれらの組合せ。 10

【0215】

特定の実施形態では、追加の治療剤は、HBV併用薬、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤、Toll様受容体7モジュレーター、Toll様受容体8モジュレーター、Toll様受容体7および8モジュレーター、Toll様受容体3モジュレーター、インターフェロナルファ受容体リガンド、HBsAg阻害剤、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌または集合阻害剤、HBcAgを標的とする化合物、シクロフィリン阻害剤、HBV治療ワクチン、HBV予防ワクチン、HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、ウイルス性mRNAを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、低分子干渉RNA(sRNA)、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体を含むHBV抗体、チモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質モジュレーター(HBVコアまたはカプシドタンパク質モジュレーター)、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、NOD2の刺激物質、NOD1の刺激物質、組換え型チモシンアルファ1、BTk阻害剤、IDO阻害剤、B型肝炎ウイルス複製阻害剤、ならびにこれらの組合せからなる群より選択される。 20

【0216】

特定の実施形態では、化合物Iの結晶形態は、HBVを処置するのに有用な1種または複数種の他の化合物を任意選択で含有してもよい、錠剤として製剤化される。特定の実施形態では、錠剤は、HBVを処置するための別の活性成分、例えば、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤、免疫調節物質、Toll様受容体モジュレーター(TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12およびTLR13のモジュレーター)、TLR7のモジュレーター、TLR8のモジュレーター、TLR7およびTLR8のモジュレーター、インターフェロナルファ受容体リガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、B型肝炎表面抗原(HBsAg)阻害剤、B型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌または集合阻害剤、B型肝炎コア抗原(HBcAg)を標的とする化合物、シクロフィリン阻害剤、HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP(Na⁺・タウロコール酸共輸送ポリペプチド)阻害剤、エンドヌクレアーゼモジュレーター、リボヌクレオチド還元酵素の阻害剤、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、Srcキナーゼ阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、CCR2ケモカインアンタゴニスト、チモシンアゴニスト、核タンパク質モジュレーター(HBVコアまたはカプシドタンパク質モジュレーター)、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、NOD2の刺激物質、NOD1の刺激物質、アルギナーゼ1阻害剤、STINGアゴニスト、PI3K阻害剤、リンホトキシンベータ受容体活性因子、ナチュラルキラー細胞受容体2B4阻害剤、リンパ球活性化遺伝子3阻害剤、CD160阻害剤、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4(CTLA4)阻害剤、CD137阻害剤、キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーGメンバー1阻害剤、TIM-3阻害剤、BおよびTリンパ球アテニュエーター阻害剤、CD305阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、BTk阻害剤、TIGITのモジュレーター、cccDNAエピジェネティック修飾因子、CD47のモジュレーター、SIRPアルファのモジュレーター、ICOSのモジュレーター、CD27のモジュレーター、CD70のモジュレーター、OX40のモジュレーター、NKG2 30 40 50

Dのモジュレーター、Tim-4のモジュレーター、B7-H4のモジュレーター、B7-H3のモジュレーター、NK G2Aのモジュレーター、GITRのモジュレーター、CD160のモジュレーター、HEVEMのモジュレーター、CD161のモジュレーター、Ax1のモジュレーター、Merのモジュレーター、Tyroのモジュレーター、IAP阻害剤、SMAC模倣剤、IDO阻害剤、およびB型肝炎ウイルス複製阻害剤、ならびにこれらの組合せを含有することができる。

【0217】

特定の実施形態では、このような錠剤は毎日1回の投薬に対して適切である。

【0218】

特定の実施形態では、追加の治療剤は、以下のうちの1種または複数種から選択される：

(1) 併用薬：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタビン (TRUVADA (登録商標))、ABX-203+ラミブジン+PEG-IFNアルファ、およびABX-203+アデフォビル+PEG-IFNアルファ、INO-9112+RG7944 (INO-1800) からなる群より選択される；

(2) HBV DNAポリメラーゼ阻害剤：ベシフォビル (besifovir)、エンテカビル (Baraclude (登録商標))、アデフォビル (Hepsera (登録商標))、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (Viread (登録商標))、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テノホビルジピボキシル (tenofovir dipivoxil)、テノホビルジピボキシルフマル酸塩、テノホビルオクタデシルオキシエチルエステル、テルビブジン (Tyzeka (登録商標))、プラデフォビル、Clevudine、エムトリシタビン (Emtriva (登録商標))、リバビリン、ラミブジン (Epivir-HBV (登録商標))、ホスファジド (phosphazide)、ファムシクロビル、SNC-019754、FMCA、フゾリン (fusolin)、AGX-1009、AR-II-04-26、HS-10234およびメタカビル (metacavir) からなる群より選択される；

(3) 免疫調節物質：リントトリモド (rintatolimod)、イミドール塩酸塩、ingarone、dermaVir、プラキニル (ヒドロキシクロロキン)、プロロイキン、ヒドロキシウレア、ミコフェノール酸モフェチル (MPA) およびそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、WF-10、リバビリン、IL-12、INO-9112、ポリマーポリエチレンイミン (PEI)、Gepone、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、RO-7011785、RO-6871765およびIR-103からなる群より選択される；

(4) Toll様受容体7モジュレーター：GS-9620、GSK-2245035、イミキモド、レシキモド (resiquimod)、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202 RG-7863およびRG-7795からなる群より選択される；

(5) Toll様受容体8モジュレーター：モトリモド (motolimod)、レシキモド、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463からなる群より選択される；

(6) Toll様受容体3モジュレーター：リントトリモド (rintatolimod)、ポリICLC、MCT-465、MCT-475、Riboxxon、RiboxximおよびND-1.1からなる群より選択される；

(7) インターフェロンアルファ受容体リガンド：インターフェロンアルファ-2b (Interon A (登録商標))、ペグ化インターフェロンアルファ-2a (Pegasys (登録商標))、インターフェロンアルファ1b (Hapgen (登録商標))、Veldona、Infradure、Roferon-A、YPEG-インターフェロンアルファ-2a (YPEG-rhIFNアルファ-2a)、P-1101、Algeron

10

20

30

40

50

、Alfaron、Ingaron（インターフェロンガンマ）、rSIFN-co（組換え型スーパー化合物インターフェロン（recombinant super compound interferon））、Yペグインターフェロンアルファ-2b（YPEG-rhIFNアルファ-2b）、MOR-22、ペグインターフェロンアルファ-2b（PEG-Intron（登録商標））、Bioferon、Novaféron、Inmutag（Inferon）、Multiferon（登録商標）、インターフェロンアルファ-n1（Humoferon（登録商標））、インターフェロンベータ-1a（Avonex（登録商標））、Shaferon、インターフェロンアルファ-2b（AXXO）、Alfaferone、インターフェロンアルファ-2b（BioGenéric Pharma）、インターフェロン-アルファ2（CJ）、Laféronum、VIPEG、BLAUFERON-B、BLAUFERON-A、Intermax Alpha、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B PDferon-B、インターフェロンアルファ-2b（IFN、Laboratorios Bioprofarma）、アルファインターフェロン2b、Kalféron、Pegnano、Feronasure、Pegihép、インターフェロンアルファ2b（Zydus-Cadila）、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、インターフェロンアルファ-2b（Amega）、インターフェロンアルファ-2b（Virchow）、ペグインターフェロンアルファ-2b（Amega）、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、インターフェロンアルファ-2b（Changchun Institute of Biological Products）、Anterferon、Shanferon、Layfferon、Shang Sheng Lei Tai、INTEFEN、SINOGEN、Fukangtai、Pegstat、rHSA-IFNアルファ-2bおよびInterapo（Interapa）からなる群より選択される；

（8）ヒアルロニダーゼ阻害剤：アストドリマー（astodrimmer）からなる群より選択される；

（9）IL-10のモジュレーター；

（10）HBsAg阻害剤：HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2165、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031およびREP-006およびREP-9AC'からなる群より選択される；

（11）Toll様受容体9モジュレーター：CYT003およびCYT-003-QbG10から選択される；

（12）シクロフィリン阻害剤：OCB-030、SCY-635およびNVP-018からなる群より選択される；

（13）HBV予防ワクチン：Hexaxim、Hepilisav、Mosquirix、DTwP-HBVワクチン、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M（LBVP-0101；LBVW-0101）、DTwP-Hepb-Hib-IPVワクチン、Heberpenta L、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrabhay、B型肝炎予防ワクチン（Advax Super D）、Hepatrol-07、GSK-223192A、Engerix B（登録商標）、組換え型B型肝炎ワクチン（筋肉内、Kangtai Biological Products）、組換え型B型肝炎ワクチン（Hansensual polymorpha酵母、筋肉内、Hualan Biological Engineering）、Bimugen、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksín DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Hep B、Comvax、DTP-Hib-HBVワクチン、DTP-HBVワクチン、Yi Tai、Hebe

r b i o v a c H B、T r i v a c H B、G e r V a x、D T w P-H e p B-H i b ワクチン、B i l l i v e、H e p a v a x-G e n e、S U P E R V A X、C o m v a c 5、S h a n v a c-B、H e b s u l i n、R e c o m b i v a x H B、R e v a c B m c f、R e v a c B+、F e n d r i x、D T w P-H e p B-H i b、D N A-0 0 1、S h a n 6、r h H B s A G ワクチン、および D T a P-r H B-H i b ワクチンからなる群より選択される；

(14) HBV 治療ワクチン：H B s A G-H B I G 複合体、B i o-H e p-B、N A S V A C、a b i-H B (静脈内)、A B X-2 0 3、T e t r a b h a y、G X-1 1 0 E、G S-4 7 7 4、ペプチドワクチン (e p s i l o n P A-4 4)、H e p a t r o l-0 7、N A S V A C (N A S T E R A P)、I M P-3 2 1、B E V A C、R e v a c B m c f、R e v a c B+、M G N-1 3 3 3、K W-2、C V I-H B V-0 0 2、A l t r a H e p B、V G X-6 2 0 0、F P-0 2、F P-0 2. 2、T G-1 0 5 0、N U-5 0 0、H B V a x、i m/T r i G r i d/抗原ワクチン、M e g a-C D 4 0 L-アジュバントワクチン、H e p B-v、R G 7 9 4 4 (I N O-1 8 0 0)、組換え型 V L P ベースの治療ワクチン (HBV 感染症、V L P B i o t e c h)、A d T G-1 7 9 0 9、A d T G-1 7 9 1 0 A d T G-1 8 2 0 2、C h r o n V a c-B、および L m H B V からなる群より選択される；

(15) HBV ウイルス侵入阻害剤：M y r c l u d e x B からなる群より選択される；

(16) ウイルス性 m R N A を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド：I S I S-H B V R x からなる群より選択される；

(17) 低分子干渉 RNA (s i R N A)：T K M-H B V (T K M-H e p B)、A L N-H B V、S R-0 0 8、d d R N A i および A R C-5 2 0 からなる群より選択される；

(18) エンドヌクレアーゼモジュレーター：P G N-5 1 4 からなる群より選択される；

(19) リボヌクレオチド還元酵素の阻害剤：T r i m i d o x からなる群より選択される；

(20) B 型肝炎ウイルス E 抗原阻害剤：オウゴニン (w o g o n i n) からなる群より選択される；

(21) B 型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とする HBV 抗体：G C-1 1 0 2、X T L-1 7、X T L-1 9、X T L-0 0 1、K N-0 0 3、I V H e p a b u l i n S N、および完全ヒトモノクローナル抗体療法 (B 型肝炎ウイルス感染症、H u m a b s B i o M e d) からなる群より選択される；

(22) モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を含む HBV 抗体：Z u t e c t r a、S h a n g S h e n g G a n D i、U m a n B i g (H e p a t i t i s B H y p e r i m m u n e)、O m r i-H e p-B、N a b i-H B、H e p a t e c t C P、H e p a G a m B、i g a n t i b e、N i u l i v a、C T-P 2 4、B 型肝炎イムノグロブリン (静脈内、p H 4、HBV 感染症、S h a n g h a i R A A S B l o o d P r o d u c t s) および F o v e p t a (B T-0 8 8) からなる群より選択される；

(23) C C R 2 ケモカインアンタゴニスト：プロパゲルマニウムからなる群より選択される；

(24) チモシンアゴニスト：T h y m a l f a s i n からなる群より選択される；

(25) サイトカイン：組換え型 I L-7、C Y T-1 0 7、インターロイキン-2 (I L-2、I m m u n e x)；組換え型ヒトインターロイキン-2 (S h e n z h e n N e p t u n u s)、I L-1 5、I L-2 1、I L-2 4 およびセルモロイキンからなる群より選択される；

(26) 核タンパク質モジュレーター (HBV コアまたはカプシドタンパク質モジュレーター)：N V R-1 2 2 1、N V R-3 7 7 8、B A Y 4 1-4 1 0 9、メシル酸モルホ

10

20

30

40

50

チアジン (morphothiadine mesilate) および DVR-23 からなる群より選択される；

(27) レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質：SB-9200、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198 および ORI-7170 からなる群より選択される；

(28) NOD2の刺激物質：SB-9200 からなる群より選択される；

(29) 組換え型チモシンアルファ-1：NL-004 および ペグ化チモシンアルファ1 からなる群より選択される；

(30) B型肝炎ウイルス複製阻害剤：イソチアフルジン (isothiafludine)、IQP-HBV、RM-5038 および Xingantie からなる群より選択される；

(31) PI3K阻害剤：イデラリシブ、AZD-8186、ブバルリシブ、CLR-457、ピクチリシブ (pictilisib)、ネラチニブ (neratinib)、リゴサチブ (rigoseritib)、リゴサチブナトリウム、EN-3342、TGR-1202、アルペリシブ (alpelisib)、デュベリシブ (duvelisib)、UCB-5857、タセリシブ (taselisib)、XL-765、ゲダトリシブ (gedatolisib)、VS-5584、コパンリシブ (copanlisib)、CAIオロテート、ペリホシン、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、パヌリシブ (panulisib)、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-040093、ピララリシブ (pilaralisib)、BAY-1082439、プキチニブ (puquitinib) メシル酸塩、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、ソノリシブ (sonolisib)、LY-3023414、SAR-260301 および CLR-1401 からなる群より選択される；

(32) cccDNA阻害剤：BSBI-25 からなる群より選択される；

(33) PD-L1阻害剤：MEDI-0680、RG-7446、デュルバルマブ、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014 および BMS-936559 からなる群より選択される；

(34) PD-1阻害剤：ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、BGB-108 および mDX-400 からなる群より選択される；

(35) BTK阻害剤：ACP-196、ダサチニブ、イブルチニブ、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、MSC-2364447、X-022、スベブルチニブ、TP-4207、HM-71224、KBP-7536 および AC-0025 からなる群より選択される；

(36) IDO阻害剤：エパカドスタット (epacadostat) (INCB24360)、F-001287、レスミノスタット (resminostat) (4SC-201)、SN-35837、NLG-919、GDC-0919、および インドキシモド (indoximod) からなる群より選択される；

(37) HBVを処置するための他の薬物：ゲンチオピクリン (gentiopicroin) (ゲンチオピクロシド (gentiopicroside))、ニタゾキサニド、ビリナパント (birinapant)、NOV-205 (Molixan; BAM-205)、Oligotide、Mivotilate、Feron、レバミソール、Ka Shu Ning、Alloferon、WS-007、Y-101 (Ti Fen Tai)、rSIFN-co、PEG-11IFNm、KW-3、BP-Inter-014、オレアノール酸、HepB-nRNA、cTP-5 (rTP-5)、HSK-11-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、Hepbarna、IBPB-0061A、Hepuyinfen、DasKloster 0014-01、Jiangantai (Ganxikang)、ピクロシド (picroside)、DasKloster-0039、ヘプランタイ (hepulantai)、IMB-2613、TC

10

20

30

40

50

M-800B、還元型グルタチオン、RO-6864018およびZH-2Nからなる群より選択される；ならびに

(37) US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)、US20090047249 (Gilead Sciences)、US8722054 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira therapeutics)、US20130251673 (Novira therapeutics)、US8513184 (Gilead Sciences)、US20140030221 (Gilead Sciences)、US20130344030 (Gilead Sciences)、US20130344029 (Gilead Sciences)、US20140343032 (Roche)、WO2014037480 (Roche)、US20130267517 (Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、US20140330015 (Ono pharmaceutical)、US20130079327 (Ono pharmaceutical)、およびUS20130217880 (Ono pharmaceutical)、ならびにUS20100015178 (Incyte)において開示された化合物。

【0219】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）を1、2、3、4種またはそれ超の追加の治療剤と組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は2種の追加の治療剤と組み合わせる。他の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は、3種の追加の治療剤と組み合わせる。さらなる実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は、4種の追加の治療剤と組み合わせる。1、2、3、4種またはそれ超の追加の治療剤は、同じクラスの治療剤から選択される異なる治療剤であることができ、および／またはこれらは、異なるクラスの治療剤から選択することができる。

【0220】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤と組み合わせる。別の特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤および以下からなる群より選択される少なくとも1種の追加の治療剤と組み合わせる：免疫調節物質、Toll様受容体モジュレーター（TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12およびTLR13のモジュレーター）、インターフェロナルファ受容体リガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、組換え型IL-7、HBsAg阻害剤、B型肝炎表面抗原（HBsAg）分泌または集合阻害剤、HBcAgを標的とする化合物、シクロフィリン阻害剤、HBV治療ワクチン、HBV予防ワクチン、HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、ウイルス性mRNAを標的とするアンチセンスオ

リボヌクレオチド、低分子干渉RNA (s i RNA)、m i RNA 遺伝子療法薬剤、エンドヌクレアーゼモジュレーター、リボヌクレオチド還元酵素の阻害剤、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、組換え型スカベンジャー受容体A (SRA) タンパク質、s r cキナーゼ阻害剤、HBx阻害剤、c c c DNA阻害剤、合成のショートヘアピンRNA (s s h RNA)、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体を含むHBV抗体、および二重特異性抗体、および「抗体様」治療用タンパク質 (例えば、DART (登録商標)、Duobody (登録商標)、Bite (登録商標)、XmAb (登録商標)、TandAb (登録商標)、Fab誘導体、TCR様抗体)、CCR2ケモカインアンタゴニスト、チモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質モジュレーター (HBVコアまたはカプシドタンパク質モジュレーター)、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、NOD 2の刺激物質、NOD1の刺激物質、アルギナーゼ1阻害剤、STINGアゴニスト、PI3K阻害剤、リンホトキシンベータ受容体活性因子、ナチュラルキラー細胞受容体2B4阻害剤、リンパ球活性化遺伝子3阻害剤、CD160阻害剤、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4 (CTLA4) 阻害剤、CD137阻害剤、キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーGメンバー1阻害剤、TIM-3阻害剤、BおよびTリンパ球アテニュエーター阻害剤、CD305阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、PEG-インターフェロンラムダ、組換え型チモシンアルファ1、BTK阻害剤、TIGITのモジュレーター、CD47のモジュレーター、SIRPアルファのモジュレーター、ICOSのモジュレーター、CD27のモジュレーター、CD70のモジュレーター、OX40のモジュレーター、c c c DNAエピジェネティック修飾因子、NKG2Dのモジュレーター、TIM-4のモジュレーター、B7-H4のモジュレーター、B7-H3のモジュレーター、NKG2Aのモジュレーター、GITRのモジュレーター、CD160のモジュレーター、HEVEMのモジュレーター、CD161のモジュレーター、Ax1のモジュレーター、Merのモジュレーター、Tyroのモジュレーター、遺伝子改変剤またはエディター、例えば、CRISPR (CRISPR Cas9を含む)、ジンクフィンガーヌクレアーゼまたは合成ヌクレアーゼ (TALEN) など、IAP阻害剤、SMAC模倣剤、IDO阻害剤、ならびにB型肝炎ウイルス複製阻害剤。

【0221】

別の特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) は、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤および以下からなる群より選択される少なくとも1種の第2の追加の治療剤と組み合わせる：免疫調節物質、Toll様受容体モジュレーター (TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12およびTLR13のモジュレーター)、HBsAg阻害剤、HBV治療用ワクチン、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体を含むHBV抗体、および二重特異性抗体、および「抗体様」治療用タンパク質 (例えば、DART (登録商標)、Duobody (登録商標)、Bite (登録商標)、XmAb (登録商標)、TandAb (登録商標)、Fab誘導体、TCR様抗体など)、シクロフィリン阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、アルギナーゼ1阻害剤、PI3K阻害剤、IDO阻害剤、ならびにNOD2の刺激物質。

【0222】

別の特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) は、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤および以下からなる群より選択される少なくとも1種の第2の追加の治療剤と組み合わせる：HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、HBx阻害剤、c c c DNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体、低分子干渉RNA (s i RNA)、m i RNA 遺伝子療法薬剤、合成のショートヘアピンRNA (s s h RNA)、および核タンパク質モジュレーター (HBVコアまたはカプシドタンパク質モジュレーター)。

【0223】

別の特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意

10

20

30

40

50

の結晶形態)は、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤、以下からなる群より選択される1または2種の追加の治療剤：免疫調節物質、Toll様受容体モジュレーター (TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12およびTLR13のモジュレーター)、HBsAg阻害剤、B型肝炎表面抗原 (HBsAg) 分泌または集合阻害剤、HBV治療用ワクチン、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体を含むHBV抗体、および二重特異性抗体、および「抗体様」治療用タンパク質 (例えば、DART (登録商標)、Dobody (登録商標)、Bite (登録商標)、XmAb (登録商標)、TandAb (登録商標)、Fab誘導体、TCR様抗体など)、シクロフィリン阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、アルギナーゼ-1阻害剤、PI3K阻害剤、IDO阻害剤、およびNOD2の刺激物質、ならびに以下からなる群より選択される1または2種の追加の治療剤：HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体、低分子干渉RNA (siRNA)、miRNA遺伝子療法薬剤、合成のショートヘアピンRNA (shRNA)、および核タンパク質モジュレーター (HBVコアまたはカプシドタンパク質モジュレーター) と組み合わせる。

【0224】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態)は、アデフォビル (Hepsera (登録商標))、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタビン (TRUVADA (登録商標))、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (Viread (登録商標))、エンテカビル (Baraclude (登録商標))、ラミブジン (Epivir-HBV (登録商標))、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジン (Tyzeka (登録商標))、Clevudine (登録商標)、エムトリシタビン (Emtriva (登録商標))、ペグインターフェロンアルファ-2b (PEG-Intron (登録商標))、Multiferon (登録商標)、インターフェロンアルファ1b (Hapgen (登録商標))、インターフェロンアルファ-2b (Intron A (登録商標))、ペグ化インターフェロンアルファ-2a (Pegasys (登録商標))、インターフェロンアルファ-n1 (Humoferon (登録商標))、リバビリン、インターフェロンベーター1a (Avonex (登録商標))、Bioferon、Ingaron、Inmutag (Inferon)、Algeron、Roferon-A、Oligotide、Zutectra、Shaferon、インターフェロンアルファ-2b (AXXO)、Alfaferone、インターフェロンアルファ-2b (BioGeneric Pharma)、Feron、インターフェロンアルファ2 (CJ)、BEVAC、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-B、BLAUFERON-A、Intermax Alpha、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B、インターフェロンアルファ-2b (IFN、Laboratorios Bioprofarma)、アルファインターフェロン2b、Kalferon、Pegnano、Feron sure、PegiHep、インターフェロンアルファ2b (Zydus-Cadila)、Optipeg A、Realfa 2B、Relifeferon、インターフェロンアルファ-2b (Amega)、インターフェロンアルファ-2b (Virchow)、ペグインターフェロンアルファ-2b (Amega)、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、インターフェロンアルファ-2b (Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、MOR-22、インターロイキン-2 (IL-2、Immunex)、組換え型ヒトインターロイキン-2 (Shenzhen Neptunus)、Layfferon、Ka Shu Ning、Shang Sheng Lei Tai、INTEFEN、SINOGEN、Fukangtai、Alloferonおよびセルモロイキンから選択され

る 1、2、3、4 種またはそれ超の追加の治療剤と組み合わせる。

【0225】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、エンテカビル（Baraclude（登録商標））、アデフォビル（Hepsera（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（Viread（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジン（Tyzeka（登録商標））またはラミブジン（Epivir-HBV（登録商標））と組み合わせる。

【0226】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、エンテカビル（Baraclude（登録商標））、アデフォビル（Hepsera（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（Viread（登録商標））、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジン（Tyzeka（登録商標））またはラミブジン（Epivir-HBV（登録商標））と組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は PD-1 阻害剤と組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は PD-L1 阻害剤と組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は IDO 阻害剤と組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は IDO 阻害剤および PD-1 阻害剤と組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は IDO 阻害剤および PD-L1 阻害剤と組み合わせる。

【0227】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、以下からなる群より選択される第 1 の追加の治療剤：エンテカビル（Baraclude（登録商標））、アデフォビル（Hepsera（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（Viread（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジン（Tyzeka（登録商標））またはラミブジン（Epivir-HBV（登録商標））、ならびに以下からなる群より選択される少なくとも 1 種の第 2 の追加の治療剤：免疫調節物質、Toll 様受容体モジュレーター（TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12 および TLR13 のモジュレーター）、インターフェロンアルファ受容体リガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、組換え型 IL-7、HBsAg 阻害剤、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）分泌または集合阻害剤、HbcAg を標的とする化合物、シクロフィリン阻害剤、HBV 治療ワクチン、HBV 予防ワクチン、HBV ウイルス侵入阻害剤、NTCP 阻害剤、ウイルス性 mRNA を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、低分子干渉 RNA（siRNA）、miRNA 遺伝子療法薬剤、エンドヌクレアーゼモジュレーター、リボヌクレオチド還元酵素の阻害剤、B 型肝炎ウイルス E 抗原阻害剤、組換え型スカベンジャー受容体 A（SRA）タンパク質、src キナーゼ阻害剤、HBx 阻害剤、cccDNA 阻害剤、合成ショートヘアピン RNA（ssRNA）、B 型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とする HBV 抗体を含む HBV 抗体、および二重特異性抗体、および「抗体様」治療用タンパク質（例えば、DART（登録商標）、DuoBody（登録商標）、Bite（登録商標）、XmAb（登録商標）、TandAb（登録商標）、Fab 誘導体、TCR 様抗体など）、CCR2 ケモカインアンタゴニスト、チモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質モジュレーター（HBV コアまたはカプシドタンパク質モジュレーター）、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 の刺激物質、NOD2 の刺激物質、NOD1 の刺激物質、IDO 阻害剤、組換え型チモシンアルファ-1、アルギナーゼ-1 阻害剤、STING アゴニスト、PI3K 阻害剤、

10

20

30

40

50

リンホトキシンベータ受容体活性因子、ナチュラルキラー細胞受容体 2 B 4 阻害剤、リンパ球活性化遺伝子 3 阻害剤、CD 1 6 0 阻害剤、細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4 (C T L A 4) 阻害剤、CD 1 3 7 阻害剤、キラー細胞レクチン様受容体サブファミリー G メンバー 1 阻害剤、T I M-3 阻害剤、B および T リンパ球アテニュエーター阻害剤、c c c D N A エピジェネティック修飾因子、CD 3 0 5 阻害剤、PD-1 阻害剤、PD-L 1 阻害剤、P E G-インターフェロンラムダ、B T K 阻害剤、T I G I T のモジュレーター、CD 4 7 のモジュレーター、S I R P アルファのモジュレーター、I C O S のモジュレーター、CD 2 7 のモジュレーター、CD 7 0 のモジュレーター、O X 4 0 のモジュレーター、N K G 2 D のモジュレーター、T i m-4 のモジュレーター、B 7-H 4 のモジュレーター、B 7-H 3 のモジュレーター、N K G 2 A のモジュレーター、G I T R のモジュレーター、CD 1 6 0 のモジュレーター、H E V E M のモジュレーター、CD 1 6 1 のモジュレーター、A x 1 のモジュレーター、M e r のモジュレーター、T y r o のモジュレーター、遺伝子改変剤またはエディター、例えば、C R I S P R (C R I S P R C a s 9 を含む)、ジンクフィンガーヌクレアーゼまたは合成ヌクレアーゼ (T A L E N)、I A P 阻害剤、S M A C 模倣剤、および B 型肝炎ウイルス複製阻害剤と組み合わせる。

10

【0228】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、以下からなる群より選択される第 1 の追加の治療剤：エンテカビル (B a r a c l u d e (登録商標))、アデフォビル (H e p s e r a (登録商標))、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (V i r e a d (登録商標))、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジン (T y z e k a (登録商標)) またはラミブジン (E p i v i r-H B V (登録商標)) ならびに以下からなる群より選択される少なくとも 1 種の第 2 の追加の治療剤：ペグインターフェロンアルファ-2 b (P E G-I n t r o n (登録商標))、M u l t i f e r o n (登録商標)、インターフェロンアルファ 1 b (H a p g e n (登録商標))、インターフェロンアルファ-2 b (I n t r o n A (登録商標))、ペグ化インターフェロンアルファ-2 a (P e g a s y s (登録商標))、インターフェロンアルファ-n 1 (H u m o f e r o n (登録商標))、リバビリン、インターフェロンベータ-1 a (A v o n e x (登録商標))、B i o f e r o n、I n g a r o n、I n m u t a g (I n f e r o n)、A l g e r o n、R o f e r o n-A、O l i g o t i d e、Z u t e c t r a、S h a f e r o n、インターフェロンアルファ-2 b (A X X O)、A l f a f e r o n e、インターフェロンアルファ-2 b (B i o G e n e r i c P h a r m a)、F e r o n、インターフェロンアルファ 2 (C J)、B E V A C、L a f e r o n u m、V I P E G、B L A U F E R O N-B、B L A U F E R O N-A、I n t e r m a x A l p h a、R e a l d i r o n、L a n s t i o n、P e g a f e r o n、P D f e r o n-B、インターフェロンアルファ-2 b (I F N、L a b o r a t o r i o s B i o p r o f a r m a)、アルファインターフェロン 2 b、K a l f e r o n、P e g n a n o、F e r o n s u r e、P e g i H e p、インターフェロンアルファ 2 b (Z y d u s-C a d i l a)、O p t i p e g A、R e a l f a 2 B、R e l i f e r o n、インターフェロンアルファ-2 b (A m e g a)、インターフェロンアルファ-2 b (V i r c h o w)、ペグインターフェロンアルファ-2 b (A m e g a)、R e a f e r o n-E C、P r o q u i f e r o n、U n i f e r o n、U r i f r o n、インターフェロンアルファ-2 b (C h a n g c h u n I n s t i t u t e o f B i o l o g i c a l P r o d u c t s)、A n t e r f e r o n、S h a n f e r o n、M O R-2 2、インターロイキン-2 (I L-2、I m m u n e x)、組換え型ヒトインターロイキン-2 (S h e n z h e n N e p t u n u s)、L a y f f e r o n、K a S h u N i n g、S h a n g S h e n g L e i T a i、I N T E F E N、S I N O G E N、F u k a n g t a i、A l l o f e r o n およびセルモロイキンと組み合わせる。

20

30

40

50

【0229】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、以下からなる群より選択される第 1 の追加の治療剤：エンテカビル（Baraclude（登録商標））、アデフォビル（Hepsera（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（Viread（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジン（Tyzeka（登録商標））またはラミブジン（Epivir-HBV（登録商標））ならびに以下からなる群より選択される少なくとも第 2 の追加の治療剤：免疫調節物質、Toll 様受容体モジュレーター（TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12 および TLR13 のモジュレーター）、HBsAg 阻害剤、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）分泌または集合阻害剤、HBV 治療ワクチン、B 型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とする HBV 抗体を含む HBV 抗体、および二重特異性抗体、および「抗体様」治療用タンパク質（例えば、DART（登録商標）、Duobody（登録商標）、Bite（登録商標）、XmAb（登録商標）、TandAb（登録商標）、Fab 誘導体、TCR 様抗体）、シクロフィリン阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 の刺激物質、アルギナーゼ 1 阻害剤、PI3K 阻害剤、PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤、IDO 阻害剤、および NOD2 の刺激物質と組み合わせる。

10

【0230】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、以下からなる群より選択される第 1 の追加の治療剤：エンテカビル（Baraclude（登録商標））、アデフォビル（Hepsera（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（Viread（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジン（Tyzeka（登録商標））またはラミブジン（Epivir-HBV（登録商標））、ならびに以下からなる群より選択される少なくとも 1 種の第 2 の追加の治療剤：HBV ウイルス侵入阻害剤、NTCP 阻害剤、HBx 阻害剤、cccDNA 阻害剤、B 型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とする HBV 抗体、低分子干渉 RNA（siRNA）、miRNA 遺伝子療法薬剤、合成のショートヘアピン RNA（shRNA）、および核タンパク質モジュレーター（HBV コアまたはカプシドタンパク質モジュレーター）と組み合わせる。

20

30

【0231】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、以下からなる群より選択される第 1 の追加の治療剤：エンテカビル（Baraclude（登録商標））、アデフォビル（Hepsera（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（Viread（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジン（Tyzeka（登録商標））またはラミブジン（Epivir-HBV（登録商標））、以下からなる群より選択される 1 または 2 種の追加の治療剤：免疫調節物質、Toll 様受容体モジュレーター（TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12 および TLR13 のモジュレーター）、HBsAg 阻害剤、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）分泌または集合阻害剤、HBV 治療ワクチン、B 型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とする HBV 抗体を含む HBV 抗体、および二重特異性抗体、および「抗体様」治療用タンパク質（例えば、DART（登録商標）、Duobody（登録商標）、Bite（登録商標）、XmAb（登録商標）、TandAb（登録商標）、Fab 誘導体、TCR 様抗体など）、シクロフィリン阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 の刺激物質、PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤、アルギナーゼ 1 阻害剤、PI3K 阻害剤、IDO 阻害剤、および NOD2 の刺激物質、ならびに以下からなる群より選択される 1 または 2 種の追加の治療剤：HBV ウイルス侵入阻害剤、NTCP 阻

40

50

害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体、低分子干渉RNA (siRNA)、miRNA遺伝子療法薬剤、合成のショートヘアピンRNA (shRNA)、および核タンパク質モジュレーター (HBVコアまたはカプシドタンパク質モジュレーター) と組み合わせる。

【0232】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) は、5~30mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミドと組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) は、5~10; 5~15; 5~20; 5~25; 25~30; 20~30; 15~30; または10~30mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミドと組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) は、10mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミドと組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) は、25mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミドと組み合わせる。本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの結晶形態) は、投薬量の各組合せが具体的および個々に列挙されているかのように、化合物の任意の投薬量 (例えば、1mg~500mgの化合物) で本明細書に提供されている薬剤と組み合わせることができる。

【0233】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) は、100~400mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシルと組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) は、100~150; 100~200; 100~250; 100~300; 100~350; 150~200; 150~250; 150~300; 150~350; 150~400; 200~250; 200~300; 200~350; 200~400; 250~350; 250~400; 350~400または300~400mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシルと組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) は、300mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシルと組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) は、250mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシルと組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) は、150mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシルと組み合わせる。本明細書で開示されているような化合物 (例えば、化合物Iの結晶形態) は、投薬量の各組合せが具体的および個々に列挙されているかのように、化合物の任意の投薬量 (例えば、1mg~500mgの化合物) で、本明細書に提供されている薬剤と組み合わせることができる。

【0234】

特定の実施形態では、感染症に有しているまたは有するリスクがあるヒトにおいて、HIV感染症を処置または防止するための方法であって、本明細書で開示されている化合物 (例えば、化合物Iの任意の結晶形態) の治療有効量を、1種または複数種 (例えば、1、2、3種、1もしくは2種、または1~3種) の追加の治療剤の治療有効量と組み合わせて、ヒトに投与することを含む方法が提供される。一実施形態では、感染症に有しているまたは有するリスクがあるヒトにおいて、HIV感染症を処置するための方法であって

、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）の治療有効量を、1 種または複数種（例えば、1、2、3 種、1 もしくは 2 種、または 1～3 種）の追加の治療剤の治療有効量と組み合わせて、ヒトに投与することを含む方法が提供される。

【0235】

特定の実施形態では、本発明の開示は、H I V 感染症を処置するための方法であって、本明細書で開示されている化合物、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、H I V 感染症を処置するのに適切な 1 種または複数種の追加の治療剤の治療有効量と組み合わせて、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【0236】

本明細書で開示されているような化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、式 I の化合物の任意の投薬量（例えば、1 m g ～ 1 0 0 0 m g の化合物）で、1 種または複数種の追加の治療剤と組み合わせることができる。

【0237】

一実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）を、1 種または複数種（例えば、1、2、3 種、1 もしくは 2 種、または 1～3 種）の追加の治療剤、および薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物が提供される。

【0238】

一実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）を、1 種または複数種（例えば、1、2、3 種、1 もしくは 2 種、または 1～3 種）の追加の治療剤と組み合わせて含むキットが提供される。

【0239】

上記実施形態では、追加の治療剤は、抗 H I V 薬剤であってよい。例えば、一部の実施形態では、追加の治療剤は、以下からなる群より選択される：H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、H I V 非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、H I V 侵入阻害剤（例えば、C C R 5 阻害剤、g p 4 1 阻害剤（すなわち、融合阻害剤）および C D 4 結合阻害剤）、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、G 6 P D および N A D H - オキシダーゼ阻害剤、H I V ワクチン、H I V 成熟化阻害剤、潜伏反転剤（l a t e n c y r e v e r s i n g a g e n t）（例えば、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、プロテインキナーゼ C（P K C）活性因子、および B R D 4 阻害剤）、H I V カプシドを標的とする化合物（「カプシド阻害剤」；例えば、カプシド重合阻害剤またはカプシド破壊化合物、H I V ヌクレオカプシド p 7（N C p 7）阻害剤、H I V p 2 4 カプシドタンパク質阻害剤）、薬物動態学的増強剤（p h a r m a c o k i n e t i c e n h a n c e r）、免疫ベースの治療法（例えば、P d - 1 モジュレーター、P d - L 1 モジュレーター、T o l l 様受容体モジュレーター、I L - 1 5 アゴニスト）、H I V g p 1 2 0 または g p 4 1 を標的とするものを含めた H I V 抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質（例えば、D A R T（登録商標）、D u o b o d y（登録商標）、B i t e（登録商標）、X m A b（登録商標）、T a n d A b（登録商標）、F a b 誘導体）、H I V に対する併用薬、H I V p 1 7 マトリックスタンパク質阻害剤、I L - 1 3 アンタゴニスト、ペプチジルプロリルシストランスのイソメラーゼ A モジュレーター、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ阻害剤、補体 C 5 a 受容体アンタゴニスト、DNA メチルトランスフェラーゼ阻害剤、H I V v i f 遺伝子モジュレーター、V i f 二量体化アンタゴニスト、H I V - 1 ウイルス性感感染性因子阻害剤、T A T タンパク質阻害剤、H I V - 1 N e f モジュレーター、H c k チロシンキナーゼモジュレーター、混合型系列キナーゼ（m i x e d l i n e a g e k i n a s e）- 3（M L K - 3）阻害剤、H I V - 1 スプライシング阻害剤、R e v タンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子モジュレーター、C O M M ドメインを含有するタンパク質 1 モジュレーター、H I V リボヌクレアーゼ H 阻害剤、レトロサイクリンモジュ

10

20

30

40

50

レーター、CDK-9阻害剤、樹状ICAM-3グラビング (grabbing) 非インテグリン1阻害剤、HIV GAGタンパク質阻害剤、HIV POLタンパク質阻害剤、補体H因子モジュレーター、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジinkinase阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質コンバーターゼPC9刺激物質、ATP依存性RNAヘリカーゼDDX3X阻害剤、逆転写酵素プライミング複合体阻害剤、HIV遺伝子療法、PI3K阻害剤、化合物、例えば、WO2013/006738 (Gilead Sciences)、US2013/0165489 (University of Pennsylvania)、WO2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim)、WO2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、US20140221380 (Japan Tobacco)、US20140221378 (Japan Tobacco)、WO2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO2013/159064 (Gilead Sciences)、WO2012/145728 (Gilead Sciences)、WO2012/003497 (Gilead Sciences)、WO2014/100323 (Gilead Sciences)、WO2012/145728 (Gilead Sciences)、WO2013/159064 (Gilead Sciences) およびWO2012/003498 (Gilead Sciences) およびWO2013/006792 (Pharma Resources) において開示されたものなど、およびHIVを処置するための他の薬物、ならびにこれらの組合せ。

10

20

【0240】

特定の実施形態では、追加の治療剤は、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位 (またはアロステリック) インテグラーゼ阻害剤、薬物動態学的増強剤、およびこれらの組合せからなる群より選択される。

【0241】

特定の実施形態では、化合物Iの結晶形態は、HIVを処置するのに有用な1種または複数種の他の化合物を任意選択で含有し得る錠剤として製剤化する。特定の実施形態では、錠剤は、HIVを処置するための別の活性成分、例えば、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位 (またはアロステリック) インテグラーゼ阻害剤、薬物動態学的増強剤、およびこれらの組合せなどを含有することができる。

30

【0242】

特定の実施形態では、このような錠剤は毎日1回の投薬に対して適切である。特定の実施形態では、追加の治療剤は、以下のうちの1種または複数種から選択される：

(1) 併用薬：ATRIPLA (登録商標) (エファビレンツ+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタビン)、COMPLERA (登録商標) (EVIPLERA (登録商標)、リルピビリン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタビン)、STRIBILD (登録商標) (エルビテグラビル+コビススタット+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタビン)、ドルテグラビル+硫酸アバカビル+ラミブジン、TRIUMEQ (登録商標) (ドルテグラビル+アバカビル+ラミブジン)、ラミブジン+ネビラピン+ジドブジン、ドルテグラビル+リルピビリン、ドルテグラビル+リルピビリン塩酸塩、硫酸アタザナビル+コビススタット、アタザナビル+コビススタット、ダルナビル+コビススタット、エファビレンツ+ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩+エムトリシタビン+コビススタット+エルビテグラビル、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩+エムトリシタビン、テノホビルアラフェナミド+エムトリシタビン、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩+エムトリシタビン+リルピビリン、テノホビルアラフェナミド+エムトリシタ

40

50

ビン+リルピビリン、V a c c - 4 x + ロミデプシン、ダルナビル+テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩+エムトリシタビン+コビススタット、A P H - 0 8 1 2、ラルテグラビル+ラミブジン、K A L E T R A（登録商標）（A L U V I A（登録商標）、ロピナビル+リトナビル）、硫酸アタザナビル+リトナビル、C O M B I V I R（登録商標）（ジドブジン+ラミブジン、A Z T + 3 T C）、E P Z I C O M（登録商標）（L i v e x a（登録商標）、硫酸アバカビル+ラミブジン、A B C + 3 T C）、T R I Z I V I R（登録商標）（硫酸アバカビル+ジドブジン+ラミブジン、A B C + A Z T + 3 T C）、T R U V A D A（登録商標）（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタビン、T D F + F T C）、ドラビリン（d o r a v i r i n e）+ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ドラビリン+ラミブジン+テノホビルジソプロキシル、テノホビル+ラミブジンおよびラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩からなる群より選択される；

10

（２）H I Vプロテアーゼ阻害剤：アンブレナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、ホスアンブレナビルカルシウム、インジナビル、硫酸インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、メシル酸ネルフィナビル、サキナビル、メシル酸サキナビル、チプラナビル、プレカナビル、ダルナビル、D G - 1 7、T M B - 6 5 7（P P L - 1 0 0）およびT M C - 3 1 0 9 1 1からなる群より選択される；

（３）逆転写酵素のH I V非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤：デラビルジン、メシル酸デラビルジン、ネビラピン、エトラビリン、ダビビリン（d a p i v i r i n e）、ドラビリン、リルピビリン、エファビレンツ、K M - 0 2 3、V M - 1 5 0 0、レンチナンおよびA I C - 2 9 2からなる群より選択される；

20

（４）逆転写酵素のH I Vヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤：V I D E X（登録商標）およびV I D E X（登録商標）E C（ジダノシン、d d l）、ジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、センサブジン、アバカビル、硫酸アバカビル、エルブシタビン、アロブジン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル（f o z i v u d i n e t i d o x i l）、アプリシタビン（a p r i c i t a b i n e）、K P - 1 4 6 1、フォサルブジンチドキシル（f o s a l v u d i n e t i d o x i l）、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、アデフォビル、アデフォビルジピボキシル、およびフェスティナビル（f e s t i n a v i r）からなる群より選択される；

30

（５）H I Vインテグラーゼ阻害剤：クルクミン、クルクミンの誘導体、チコリ酸、チコリ酸の誘導体、3，5-ジカフェオイルキナ酸、3，5-ジカフェオイルキナ酸の誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸の誘導体、カフェ酸フェネチルエステル、カフェ酸フェネチルエステルの誘導体、チルホスチン、チルホスチンの誘導体、ケルセチン、ケルセチンの誘導体、ラルテグラビル、エルビテグラビル、ドルテグラビルおよびカボテグラビルからなる群より選択される；

（６）H I V非触媒部位、またはアロステリック、インテグラーゼ阻害剤（N C I N I）：C X - 0 5 1 6 8、C X - 0 5 0 4 5およびC X - 1 4 4 4 2からなる群より選択される；

40

（７）H I V g p 4 1阻害剤：エンフュービルタイド、シフュービルタイドおよびアルブビルチドからなる群より選択される；

（８）H I V侵入阻害剤：セニクリビロック（c e n i c r i v i r o c）からなる群より選択される；

（９）H I V g p 1 2 0阻害剤：R a d h a - 1 0 8（R e c e p t o l）およびB M S - 6 6 3 0 6 8からなる群より選択される；

（１０）C C R 5阻害剤：アプラビロック、ビクリビロック、マラビロック、セニクリビロック、P R O - 1 4 0、A d a p t a v i r（R A P - 1 0 1）、ニフェビロック（n i f e v i r o c）（T D - 0 2 3 2）、T D - 0 6 8 0、およびv M I P（H a i m i p

50

u) からなる群より選択される；

(11) CD4 結合阻害剤：イバリズマブ (ibalizumab) からなる群より選択される；

(12) CXCR4 阻害剤：プレリキサフォル、ALT-1188、vMIP および Haimipu からなる群より選択される；

(13) 薬物動態学的増強剤：コビシスタットおよびリトナビルからなる群より選択される；

(14) 免疫ベースの治療法：dermaVir、インターロイキン-7、プラキニル (ヒドロキシクロロキン)、プロロイキン (アルデスロイキン、IL-2)、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-n3、ペグ化インターフェロンアルファ、インターフェロンガンマ、ヒドロキシウレア、ミコフェノール酸モフェチル (MPA) およびそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、WF-10、リバビリン、IL-2、IL-12、ポリマーポリエチレンイミン (PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、Toll 様受容体モジュレーター (TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12 および TLR13)、リントリモードおよび IR-103 からなる群より選択される；

(15) HIV ワクチン：ペプチドワクチン、組換え型サブユニットタンパク質ワクチン、生ベクターワクチン、DNA ワクチン、ウイルス様粒子ワクチン (偽ビリオンワクチン)、CD4 由来のペプチドワクチン、ワクチンの組合せ、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521) / AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、モノマー gp120 HIV-1 サブタイプ C ワクチン (Novartis)、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、PEP-6409、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、マルチクレード DNA 組換え型アデノウイルス-5 (rAd5)、Pennvax-G、VRC-HIV MAB060-00-AB、AVX-101、HIV-Trimix-mRNA ワクチン、AVX-201、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NACGM3/VSSP ISA-51、ポリICLC アジュバントワクチン、Tat Immune、GTU-mult i HIV (FIT-06)、AGS-004、gp140 [デルタ] V2. TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag ワクチン、SeV-Gag ワクチン、AT-20、DNK-4、Ad35-GRIN/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、ThV-01、TUTI-16、VGX-3300、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、TL-01、SAV-001、AE-H、MYM-V101、Comb i HIV vac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAd26. MOS1. HIV-Env および DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505) からなる群より選択される；

(16) HIV 抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質 (例えば、DART (登録商標)、Duobody (登録商標)、Bite (登録商標)、XmAb (登録商標)、TandAb (登録商標)、Fab 誘導体)：BMS-936559、TMB-360 および HIV gp120 または gp41 を標的とするものを含み、バビツキシマブ、UB-421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3-BNC-117、PGT145、PGT121、MDX010 (イピリムマブ)、VRC01、A32、7B2、10E8、VRC-07-523 および VRC07 からなる群より選択される；

(17) 潜伏反転剤：ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、例えば、ロミデプシン、ポリノスタット、パノビノスタットなど；プロテアソーム阻害剤、例えば、ベルケイドなど；プロ

10

20

30

40

50

テインキナーゼC (PKC) 活性因子、例えば、Indolactam、Prostratin、Ingenuol BおよびDAG-ラクトン、Ionomycin、GSK-343、PMA、SAHA、BRD4阻害剤、IL-15、JQ1、ジスルフラム (disulfuram)、およびアムホテリシンBなどからなる群より選択される；

(18) HIVヌクレオカプシドp7 (NCp7) 阻害剤：アゾジカルボンアミドからなる群より選択される；

(19) HIV成熟化阻害剤：BMS-955176およびGSK-2838232からなる群より選択される；

(20) PI3K阻害剤：イデラリシブ、AZD-8186、ブパルリシブ、CLR-457、ピクチリシブ (pictilisib)、ネラチニブ、リゴサチブ、リゴサチブナトリウム、EN-3342、TGR-1202、アルペリシブ (alpelisib)、デュベリシブ (duvelisib)、UCB-5857、タセリシブ (taselisib)、XL-765、ゲダトリシブ (gedatolisib)、VS-5584、コパンリシブ (copanlisib)、CAIオロテート、ペリホシン、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、パヌリシブ、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-040093、ピララリシブ (pilaralisib)、BAY-1082439、プキチニブメシル酸塩、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、ソノリシブ、LY-3023414、SAR-260301およびCLR-1401からなる群より選択される；

(21) 以下に開示された化合物：WO2004/096286 (Gilead Sciences)、WO2006/110157 (Gilead Sciences)、WO2006/015261 (Gilead Sciences)、WO2013/006738 (Gilead Sciences)、US2013/0165489 (University of Pennsylvania)、US20140221380 (Japan Tobacco)、US20140221378 (Japan Tobacco)、WO2013/006792 (Pharma Resources)、WO2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim)、WO2013/159064 (Gilead Sciences)、WO2012/145728 (Gilead Sciences)、WO2012/003497 (Gilead Sciences)、WO2014/100323 (Gilead Sciences)、WO2012/145728 (Gilead Sciences)、WO2013/159064 (Gilead Sciences) およびWO2012/003498 (Gilead Sciences)；ならびに

(22) HIVを処置するための他の薬物：BanLec、MK-8507、AG-1105、TR-452、MK-8591、REP-9、CYT-107、アリスポリビル、NOV-205、IND-02、メテンケファリン (metenkefalin)、PGN-007、Acemannan、Gamimune、Prolastin、1, 5-ジカフェオイルキナ酸、BIT-225、RPI-MN、VSSP、Hlviral、IMO-3100、SB-728-T、RPI-MN、VIR-576、HGTV-43、MK-1376、rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ、MazF遺伝子療法、BlockAide、ABX-464、SCY-635、ナルトレキソン、AAV-eCD4-Ig遺伝子療法、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、デフェリプロン、HS-10234、およびPA-1050040 (PA-040) からなる群より選択される。

【0243】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は、1、2、3、4種またはそれ超の追加の治療剤と組み合わせる。特定の実施

10

20

30

40

50

形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、2 種の追加の治療剤と組み合わせる。他の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、3 種の追加の治療剤と組み合わせる。さらなる実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、4 種の追加の治療剤と組み合わせる。1、2、3、4 種またはそれ超の追加の治療剤は、同じクラスの治療剤から選択される異なる治療剤であることができ、および／またはこれらは、異なるクラスの治療剤から選択することができる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、逆転写酵素の H I V ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤および逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤と組み合わせる。別の特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、逆転写酵素の H I V ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、および H I V プロテアーゼ阻害化合物と組み合わせる。さらなる実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、逆転写酵素の H I V ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、および H I V プロテアーゼ阻害化合物と組み合わせる。追加の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、逆転写酵素の H I V ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、および薬物動態学的増強剤と組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、逆転写酵素の少なくとも 1 種の H I V ヌクレオシド阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、および薬物動態学的増強剤と組み合わせる。別の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、2 種の逆転写酵素の H I V ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤と組み合わせる。

10

20

【0244】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物 I の任意の結晶形態）は、T r i u m e q（登録商標）（ドルテグラビル＋アバカビル＋ラミブジン）、ドルテグラビル＋硫酸アバカビル＋ラミブジン、ラルテグラビル、ラルテグラビル＋ラミブジン、T r u v a d a（登録商標）（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩＋エムトリシタビン、T D F＋F T C）、マラビロク、エンフュービルタイド、E p z i c o m（登録商標）（L i v e x a（登録商標）、硫酸アバカビル＋ラミブジン、A B C＋3 T C）、T r i z i v i r（登録商標）（硫酸アバカビル＋ジドブジン＋ラミブジン、A B C＋A Z T＋3 T C）、アデフォビル、アデフォビルジピボキシル、S t r i b i l d（登録商標）（エルビテグラビル＋コビススタット＋テノホビルジソプロキシルフマル酸塩＋エムトリシタビン）、リルピビルン、リルピビルン塩酸塩、C o m p l e r a（登録商標）（E v i p l e r a（登録商標）、リルピビルン＋テノホビルジソプロキシルフマル酸塩＋エムトリシタビン）、C o b i c i s t a t、硫酸アタザナビル＋コビススタット、アタザナビル＋コビススタット、ダルナビル＋コビススタット、A t r i p l a（登録商標）（エファビレンツ＋テノホビルジソプロキシルフマル酸塩＋エムトリシタビン）、アタザナビル、硫酸アタザナビル、ドルテグラビル、エルビテグラビル、A l u v i a（登録商標）（K a l e t r a（登録商標）、ロピナビル＋リトナビル）、リトナビル、エムトリシタビン、硫酸アタザナビル＋リトナビル、ダルナビル、ラミブジン、P r o l a s t i n、ホスアンプレナビル、ホスアンプレナビルカルシウム、エファビレンツ、C o m b i v i r（登録商標）（ジドブジン＋ラミブジン、A Z T＋3 T C）、エトラビルン、ネルフィナビル、メシル酸ネルフィナビル、インターフェロン、ジダノシン、スタブジン、インジナビル、硫酸インジナビル、テノホビル＋ラミブジン、ジドブジン、ネビラピン、サキナビル、メシル酸サキナビル、アルデスロイキン、ザルシタビン、チプラナビル、アンプレナビル、デラビルジン、メシル酸デラビルジン、R a d h a－108（R e c e p t o l）、H l v i r a l、ラミブジン＋テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、エファビレンツ＋ラミブジン＋テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ホスファジド、ラミブジン＋ネビラピン＋ジドブジン、アバカビル、硫酸アバカビル、テノホビル、テノホビル

30

40

50

ジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ダルナビル+コビススタット、硫酸アタザナビル+コビススタット、アタザナビル+コビススタット、テノホビルアラフェナミドおよびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩から選択される1、2、3、4種またはそれ超の追加の治療剤と組み合わせる。

【0245】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は、硫酸アバカビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドまたはテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせる。

【0246】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、またはテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせる。

【0247】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は、以下からなる群より選択される第1の追加の治療剤：硫酸アバカビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、ならびにエムトリシタビンおよびラミブジンからなる群より選択される第2の追加の治療剤と組み合わせる。

【0248】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は、以下からなる群より選択される第1の追加の治療剤：テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、ならびにエムトリシタビンである第2の追加の治療剤と組み合わせる。

【0249】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は、5～30mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミドおよび200mgのエムトリシタビンと組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は、5～10；5～15；5～20；5～25；25～30；20～30；15～30；または10～30mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミドおよび200mgのエムトリシタビンと組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は、10mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミドおよび200mgのエムトリシタビンと組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は、25mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミドおよび200mgのエムトリシタビンと組み合わせる。本明細書で開示されているような化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は、投薬量の各組合せが具体的および個々に列挙されているかのように、化合物の任意の投薬量（例えば、50mg～500mgの化合物）で、本明細書に提供されている薬剤と組み合わせることができる。

【0250】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（例えば、化合物Iの任意の結晶形態）は、200～400mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシルおよび200mgのエムトリシタビンと組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物（

10

20

30

40

50

例えば、化合物 I の任意の結晶形態) は、200～250；200～300；200～350；250～350；250～400；350～400；300～400；または250～400mg のテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシルおよび200mg のエムトリシタビンと組み合わせる。特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物(例えば、化合物 I の任意の結晶形態) は、300mg のテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシルおよび200mg のエムトリシタビンと組み合わせる。本明細書で開示されているような化合物(例えば、化合物 I の任意の結晶形態) は、投薬量の各組合せが具体的および個々に列挙されているかのように、化合物の任意の投薬量(例えば、1mg～500mg の化合物) で、本明細書に提供されている薬剤と組み合わせることができる。

10

【0251】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物を上に記載されているような1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせる場合、組成物の構成成分は、同時または逐次的レジメンとして投与される。逐次的に投与される場合、組合せは、2回またはそれ超の投与で投与することができる。

【0252】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、例えば、経口投与用の固体制剤形として、患者への同時投与のための単位剤形で、1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせる。

20

【0253】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、1種または複数種の追加の治療剤と共に投与される。本明細書で開示されている化合物の、1種または複数種の追加の治療剤との共投与(c o - a d m i n i s t r a t i o n) は、本明細書で開示されている化合物および1種または複数種の追加の治療剤の治療有効量が両方とも患者の体内で存在するように、本明細書で開示されている化合物および1種または複数種の追加の治療剤を同時または逐次的に投与することを一般的に指す。

【0254】

共投与は、1種または複数種の追加の治療剤の単位投薬量の投与前または投与後に本明細書で開示されている化合物の単位投薬量を投与すること、例えば、1種または複数種の追加の治療剤の投与の数秒、数分、または数時間以内に本明細書で開示されている化合物を投与することを含む。例えば、一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物の単位用量が最初に投与され、1種または複数種の追加の治療剤の単位用量の投与が数秒または数分以内に続く。代わりに、他の実施形態では、1種または複数種の追加の治療剤の単位用量が最初に投与され、本明細書で開示されている化合物の単位用量の投与が数秒または数分以内に続く。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物の単位用量が最初に投与され、1種または複数種の追加の治療剤の単位用量の投与が数時間(例えば、1～12時間)後に続く。他の実施形態では、1種または複数種の追加の治療剤の単位用量が最初に投与され、本明細書で開示されている化合物の単位用量の投与が数時間(例えば、1～12時間)後に続く。

30

40

【実施例】

【0255】

V I I I . 実施例

本明細書で使用される略語は、以下の通りそれぞれの意味を有する：

【表 1 - 1】

Ac	アセテート
ACN	アセトニトリル
BippyPhos	5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-[1,4']ビピラゾール
Bn	ベンジル
br. s	幅広い一重線
Bu	ブチル
dba	ジベンジリデンアセトン
DCM	ジクロロメタン
dd	二重線の二重線
ddd	二重線の二重線の二重線
DIPE	ジイソプロピルエーテル
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dr	ジアステレオマーの比
DSC	示差走査熱量測定
DVS	動的蒸気吸着
ee	鏡像体過剰率
equiv	当量
Et	エチル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
ft	フート(長さ)
g	グラム
GC	ガスクロマトグラフィー
h	時間
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
HFIPA	ヘキサフルオロイソプロパノール
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
IPA	イソプロピルアルコール
IPAc	酢酸イソプロピル
iPr	イソプロピル
iPrOAc または IPAc	酢酸イソプロピル
kg	キログラム
L	リットル
m	多重線
M	モル濃度
Me	メチル

10

20

30

40

【表 1 - 2】

MEK	メチルエチルケトン
MeOH	メタノール
Me-THF	2 メチルテトラヒドロフラン
mg	ミリグラム
MHz	メガヘルツ
MIBK	メチルイソブチルケトン
min	分
mL	ミリリットル
mmol	ミリモル
mol	モル
MTBE	メチル-tert-ブチルエーテル
N	規定の
NLT	以上
NMR	核磁気共鳴
Ph	フェニル
RH	相対湿度
s	一重線
t-Bu	tert-ブチル
td	二重線の三重線
Tf	トリフルオロメタンスルホネート
TFE	トリフルオロエタノール
TGA	熱重量分析
THF	テトラヒドロフラン
TMS	トリメチルシリル
vol	容量
wt	重量
XRPD	粉末 X 線回折
δ	化学シフト
μL	マイクロリットル

10

20

30

【0256】

化合物 I の固体形態（多形、溶媒和物および水和物）は、様々な以下の方法により特徴付けられた。

【0257】

粉末 X 線回折（XRPD）。Rigaku Smart-Lab（登録商標）X 線回折システムは、線源 X 線ビームを使用した反射型ブラッグブレンターノ幾何に構成した。X 線源は、40 kV および 44 mA で作動していた、Cu Long Fine Focus 管である。その線源は、高い角度で狭い線から低い角度で幅広い矩形へと変化する、試料における入射ビームプロファイルを提供する。X 線源上にビーム調整スリットを使用することによって、最大ビームの大きさが、線に沿っても、線に対して垂直でも確実に 10 mm 未満となるようにする。ブラッグブレンターノ幾何は、受動発散スリットおよび受光スリットによって制御されるパラ集束幾何（para-focusing geometry）であり、試料自体が光学素子に対する集束要素として作用する。ブラッグブレンターノ幾何の特有の解像度は、使用される回折計半径および受光スリットの幅により部分的に決まる。通常、Rigaku Smart-Lab は、 0.1° 2θ またはそれ未満

40

50

であるピーク幅が得られるように作動する。X線ビームの軸方向発散は、入射と回析ビーム経路の両方において5.0度のSolllerスリットにより制御される。

【0258】

粉末試料は、試料表面を平坦にし、かつ試料ホルダーの参照表面と同じ水準に保つように手動の軽い圧力を使用する低バックグラウンドのSiホルダー内に調製した。単結晶、Si、低バックグラウンドホルダーは、5～10mgの間の粉末状材料を保持する小さな円形の溝（直径7mmおよび深さ約1mm）を有する。各試料は、0.02° 2θの有効ステップサイズを用いた、毎分3° 2θの連続的スキャンを使用して、2～40° 2θにおいて分析した。

【0259】

溶解度の見積り。アリコート間に振盪および／または超音波処理を行いながら、化合物Iの秤量した試料を、測定したアリコートの試験溶媒で、周辺温度で処理することによって、溶解度を見積もった。溶解を目視検査で決定した。試料を溶解するために使用した溶媒の総量を、試料の重量で割ることによって、溶解度数を計算した。過剰の溶媒アリコートの使用により、または遅い溶解速度により、実際の溶解度は、計算した値よりも大きくなり得る。溶解度数は、実験中に溶解が生じなかった場合、「～未満」として表現される。溶解度数は、最初の溶媒アリコートの添加により溶解が生じた場合、「～超」と表現される。

【0260】

示差走査熱量測定(DSC)。TA Instruments Q2000装置を使用してDSC分析を行った。インジウムを使用して装置温度較正を実施した。各分析中、DSCセルは、毎分約50mLの窒素パージ下で保持した。試料を標準的なクリンプした(crimped)アルミニウム皿の中に置き、毎分10℃の速度で20℃から350℃へと加熱した。

【0261】

熱重量分析(TGA)。TA Instruments Q50装置を使用してTGA分析を行った。クラスM重量を使用して装置の天秤を較正し、アルメルを使用して温度較正を実施した。窒素パージは、天秤では毎分約40mLであり、炉では毎分約60mLであった。各試料を、予め風袋を測った白金皿に置き、毎分10℃の速度で20℃～350℃に加熱した。

【0262】

カールフィッシャー(KF)分析。Mettler-Toledo C20 Coulometric KF滴定装置を使用して、カールフィッシャー分析を行った。公知の水濃度の標準を用いて装置を較正した。

【0263】

動的蒸気吸着(DVS)。DVS分析をTA Instruments 05000 Dynamic Vapor Sorption分析器で行った。装置を、標準重量および湿度用の臭化ナトリウム標準で較正した。試料は、5～95%RH（吸着サイクル）および95～5%RH（脱離サイクル）の10%相対湿度(RH)ステップで60分間の最大平衡化時間を用いて25℃で分析した。

【0264】

(実施例1. 化合物Iの安定形態のスクリーニング)

方法I. 50mgの化合物Iを1mLのメタノール／ジクロロメタンに溶解し、かき混ぜ、次いで蒸発させた。

【0265】

方法II. 化合物I、メタノールおよびジクロロメタンの溶液を、40℃で約10容量まで真空下で濃縮した。メタノールを装入し、反応混合物を、40℃、真空下で約10容量に濃縮した（これを1回繰り返した）。スラリーを20℃で少なくとも2時間かき混ぜた。スラリーを濾過し、フィルターケーキをメタノールおよび酢酸エチルですすいだ。湿らせた生成物を、真空下、NMT 40℃で乾燥させた。

10

20

30

40

50

【0266】

形態Ⅰは、図1の粉末X線回折パターン、および約133（形態ⅠⅠⅠへの変換）、170および273℃（分解）における吸熱を示す図3の示差走査熱量測定プロットにより特徴付けられる。

【0267】

形態ⅠⅠは、図5の粉末X線回折パターン、および約98℃（形態ⅠⅤへの変換）、253℃および274℃（分解）における吸熱を示す図7の示差走査熱量測定プロットにより特徴付けられる。

【0268】

形態ⅠⅠⅠは、可変温度XRD（VT XRD）実験において、138℃で形態Ⅰから生じた。形態ⅠⅠⅠは、25℃に冷却すると安定し、形態Ⅰへ戻って変換されない。形態ⅠⅠⅠは、メタノール中の形態Ⅰを用いた競合スラリー実験において、形態Ⅰへと約2週間以内に戻って変換された（それぞれ10mgのメタノール中の形態Ⅰおよび形態ⅠⅠⅠ）。形態ⅠⅠⅠは、図9の粉末X線回折パターン、および約181および271℃（分解）において吸熱を示す図11の示差走査熱量測定プロットにより特徴付けられる。

【0269】

形態ⅠⅤは、可変温度XRD実験において、95～110℃の間で形態ⅠⅠから生じた。形態ⅠⅤは、VT XRD実験において25℃に冷却すると、形態ⅠⅠに戻って変換する。形態ⅠⅠⅠは、図13の粉末X線回折パターンにより特徴付けられる。

【0270】

（実施例2．形態Ⅰの調製）

化合物Ⅰ形態Ⅰは、メタノール／ジクロロメタン混合物（33% MeOH / DCM）に化合物Ⅰを溶解し、続いて蒸留により、容量およびジクロロメタン含有量を減少させることによって調製した。固体を真空濾過で収集すると、XRPDで特定されたように化合物Ⅰ形態Ⅰが結果として生じた。

【0271】

（実施例3．形態ⅠⅠの調製）

化合物Ⅰ形態ⅠⅠは、周辺温度および圧力で5日間、クロロホルム中で化合物Ⅰ形態Ⅰをスラリー化することにより作製した。固体を真空濾過で収集すると、XRPDで特定されたように化合物Ⅰ形態ⅠⅠが結果として生じた。化合物Ⅰ形態ⅠⅠはまた、VT-XRPD分析中に、化合物Ⅰ形態ⅠⅤを約25℃に冷却することによって調製した。化合物Ⅰ形態ⅠⅠはまた、化合物Ⅰ形態ⅠⅠⅠを約11℃に加熱することによって調製した。

【0272】

（実施例4．形態ⅠⅠⅠの調製）

化合物Ⅰ形態ⅠⅠⅠは、VT-XRPD分析中、化合物Ⅰ形態Ⅰを約150℃に加熱することによって作製した。化合物Ⅰ形態ⅠⅠⅠはまた、化合物Ⅰ形態Ⅰを加熱し、100℃で保持した際に、VT-XRPD分析中により低い温度で調製した。

【0273】

（実施例5．形態ⅠⅤの調製）

化合物Ⅰ形態ⅠⅤは、VT-XRPD分析中、化合物Ⅰ形態ⅠⅠを約95℃～110℃に加熱することによって作製した。化合物Ⅰ形態ⅠⅤはまた、VT-XRPD分析中に、化合物Ⅰ形態ⅠⅠⅠを約180℃に加熱した際に調製した。

【0274】

（実施例6．形態ⅠⅤの調製）

化合物Ⅰ形態ⅠⅤは、HFIPA（ヘキサフルオロイソプロパノール）中に化合物Ⅰの溶液を形成し、乾燥蒸発させることによって作製した。形態ⅠⅤを調製する代替の方式は、化合物ⅠのHFIPA中溶液を100℃で冷水に注ぎ、固体を単離することである。

【0275】

（実施例7．形態ⅠⅤⅠの調製）

化合物Ⅰ形態ⅠⅤは、化合物ⅠのTFE（2, 2, 2-トリフルオロエタノール）中溶液

10

20

30

40

50

を形成し、乾燥蒸発させることによって作製した。

【0276】

(実施例8．形態V I Iの調製)

化合物I形態Vは、化合物IのTFE(2, 2, 2-トリフルオロエタノール)中溶液を形成し、乾燥蒸発させることによって作製した。

【0277】

(実施例9．形態V I I Iの調製)

化合物I形態Vは、形態Vまたは形態V I Iを、室温で97%RHに1週間曝露することによって作製した。

【0278】

(実施例10．形態I Xの調製)

形態I Xは、化合物Iの凡その形態Iを、周辺温度で5日間、5:1TFE/水中でスラリー化することによって作製した。固体を真空濾過で収集し、減圧下で数分間乾燥させると、XRPDにより特定されたように形態I Xが結果として生じた。

【0279】

(実施例11．形態Xの調製)

形態Xは、化合物Iの凡その形態Iをクロロホルムに溶解することによって作製した。結果として生じた溶液は、0.2μmナイロンフィルターを介して濾過し、Centri Vapに置いた。試料を真空下、周辺温度で約30分間遠心分離した。結果として生じた固体は、XRPDにより形態Xと特定された。

【0280】

(実施例12．形態X Iの調製)

形態X Iは、HFIPA中化合物Iの形態Iに溶解することによって作製した。次いで、メタノールを溶液に加え、濁った、白色の懸濁物が結果として生じた。固体を真空濾過で収集し、減圧下で乾燥させると、XRPDにより形態X Iとして特定された。

【0281】

(実施例13．形態X I Iの調製)

形態X I Iは、周辺温度で3日間、10:1TFE/水中で化合物Iの形態Iのスラリーを形成することによって作製された。固体を真空濾過で収集し、減圧下で乾燥させ、XRPDにより形態X I Iとして特定された。

【0282】

(実施例14．形態X I I Iの調製)

形態I Iを-10℃に冷却することによって、形態X I I Iを作製した。

【0283】

(実施例15．形態X I Vの調製)

形態X I Vは、周囲条件下で3日間、化合物Iの形態X I Iを真空中に曝露し、次いで試料を40℃に約2時間曝露することによって作製した。結果として生じた固体は、XRPDにより形態X I Vとして特定された。

【0284】

前述の発明は、明白な理解のために例証および例によりいくらか詳細に記載してきたが、ある特定の変更および修飾が添付の特許請求の範囲の範囲内で実施され得ることを当業者には理解されている。加えて、本明細書において参照された米国特許、米国特許出願公報、米国特許出願、外国の特許、外国の特許出願および非特許公報のすべてを含む各参照は、本発明の記載に矛盾しない範囲で、これら全体が本明細書に参照により組み込まれている。本出願と本明細書に提供されている参照との間で矛盾が存在する場合、本出願が優先されるものとする。

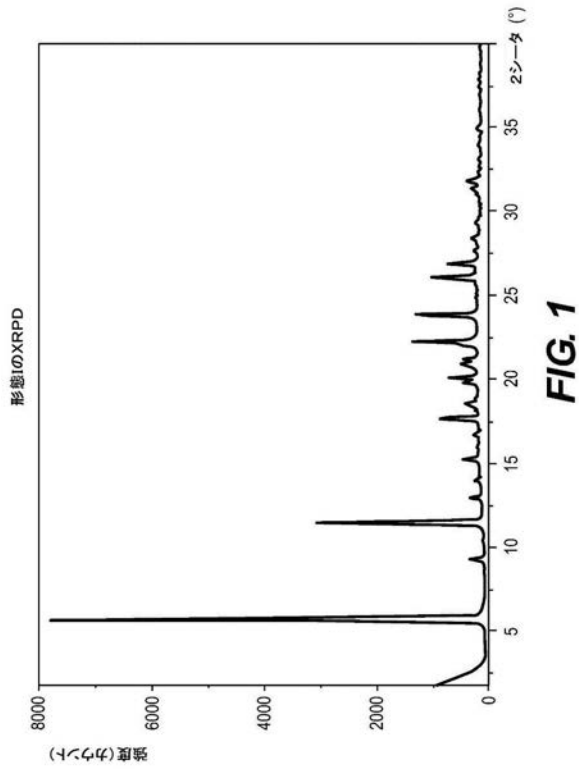
10

20

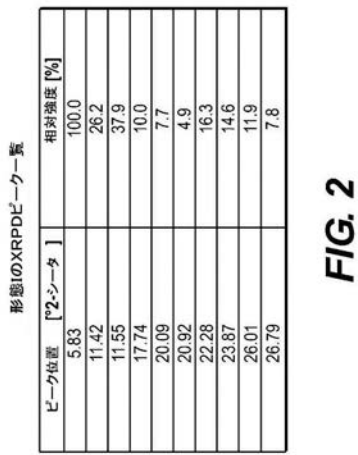
30

40

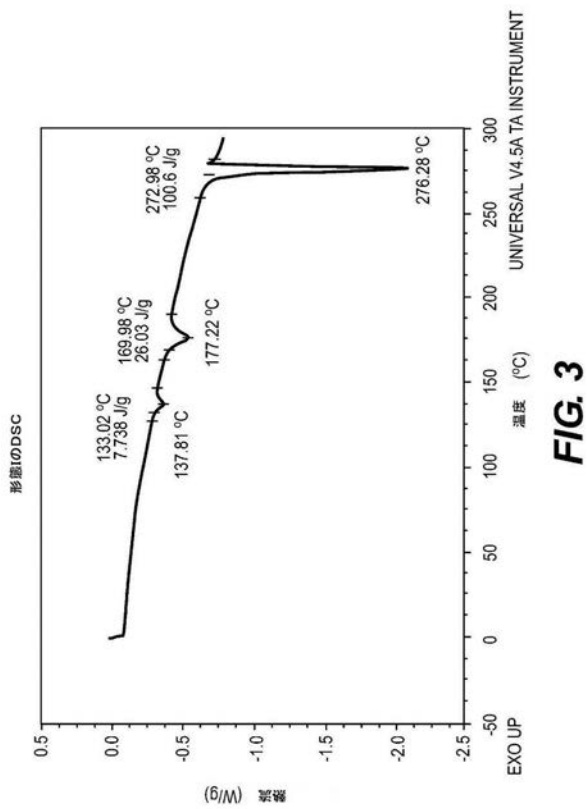
【図 1】



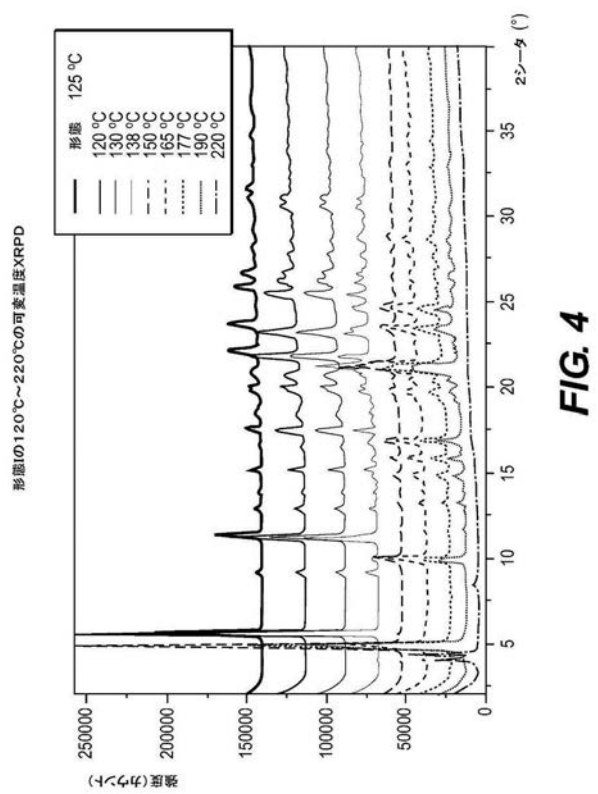
【図 2】



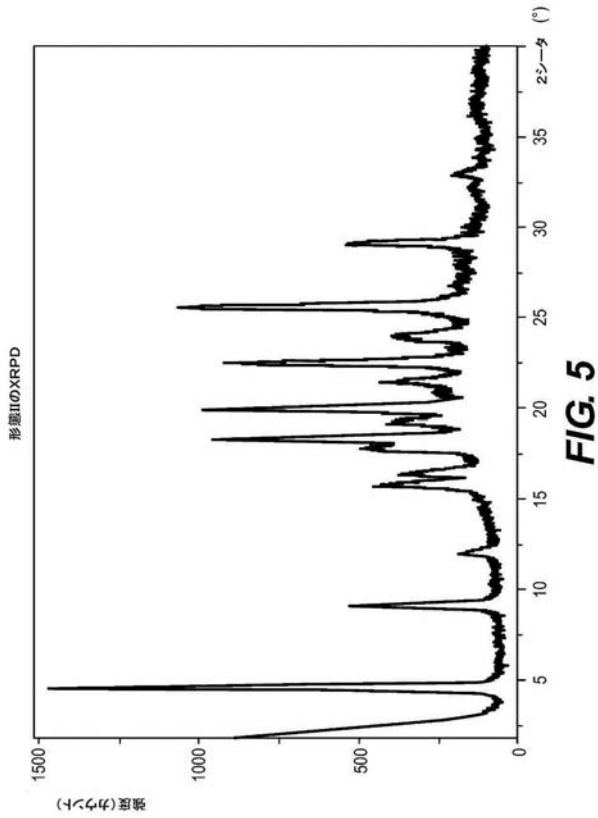
【図 3】



【図 4】



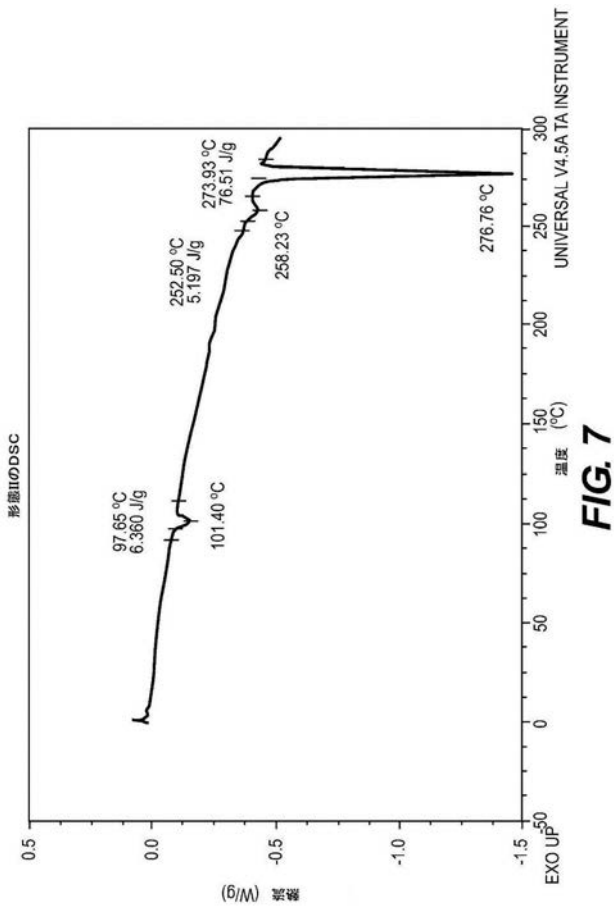
【図 5】



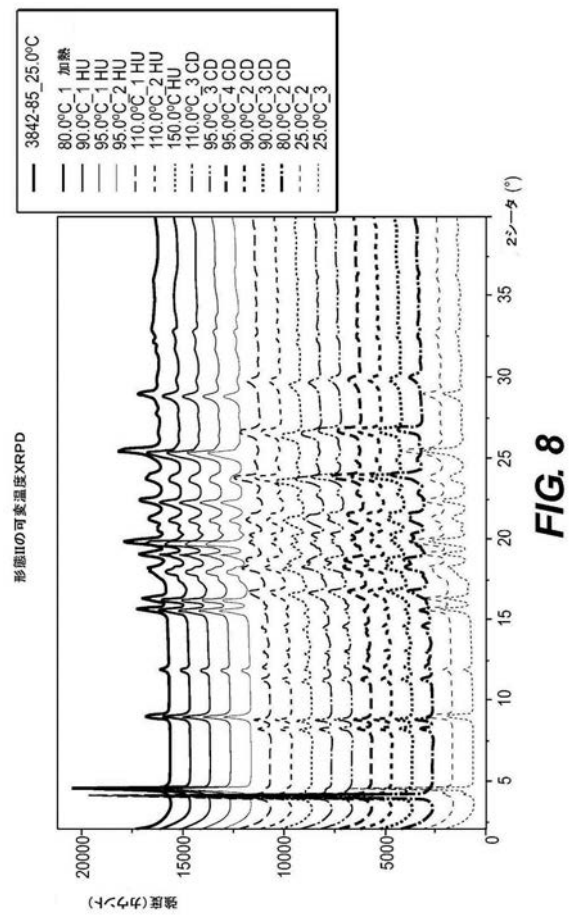
【図 6】



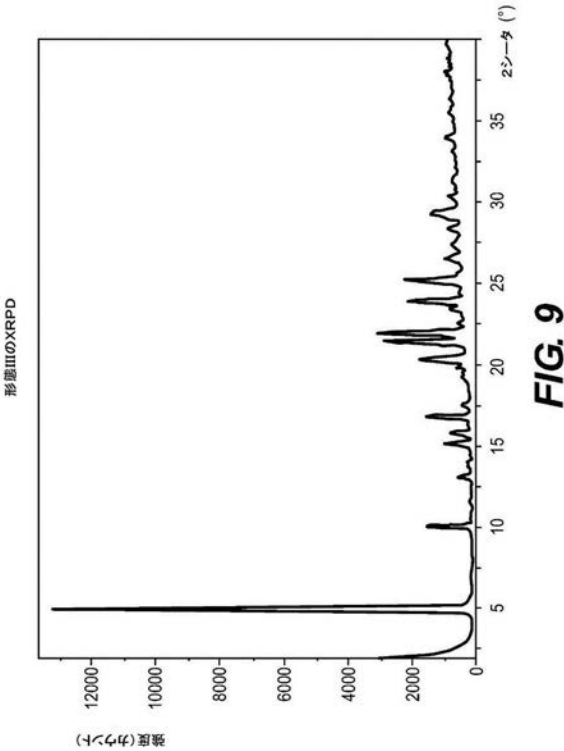
【図 7】



【図 8】



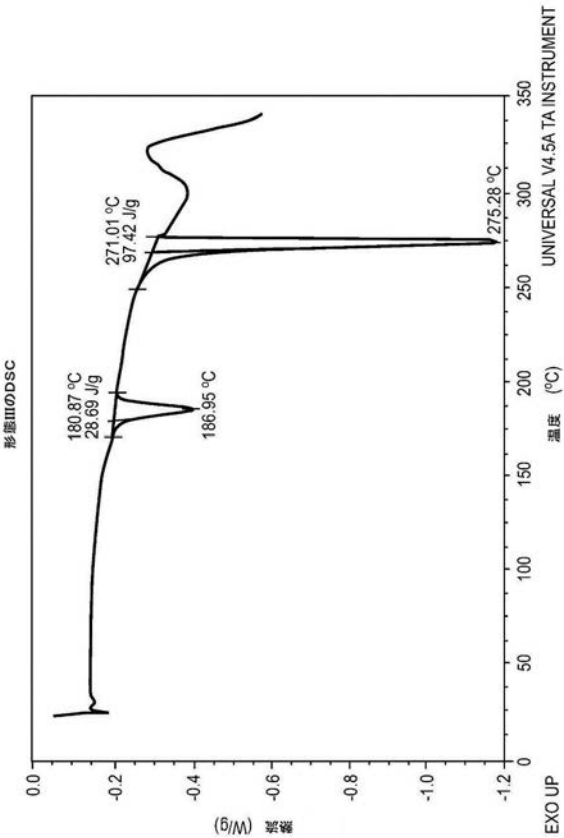
【図 9】



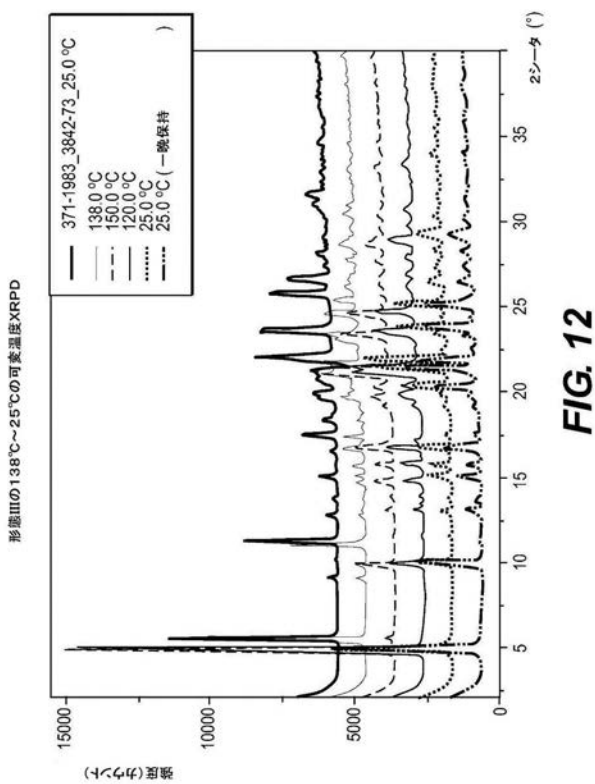
【図 10】



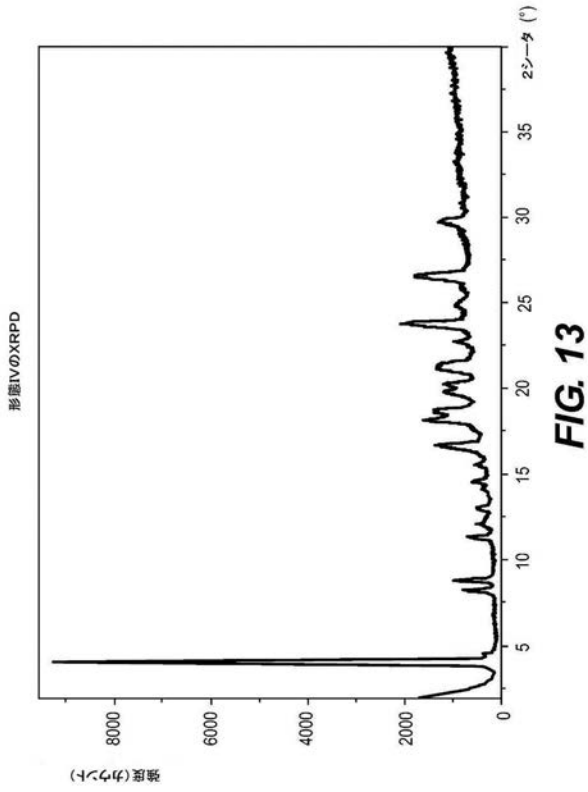
【図 11】



【図 12】



【図 13】



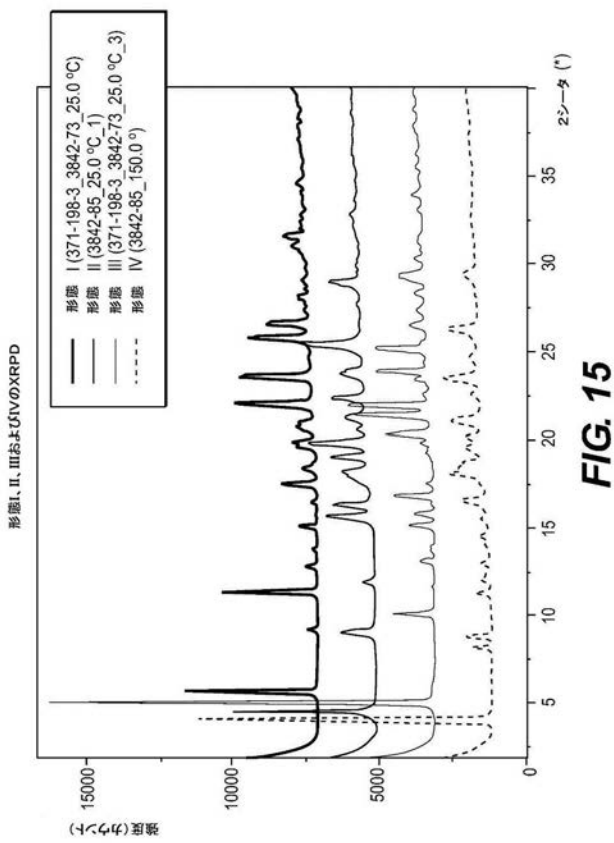
【図 14】

形態ⅣのXRPDピーク一覧

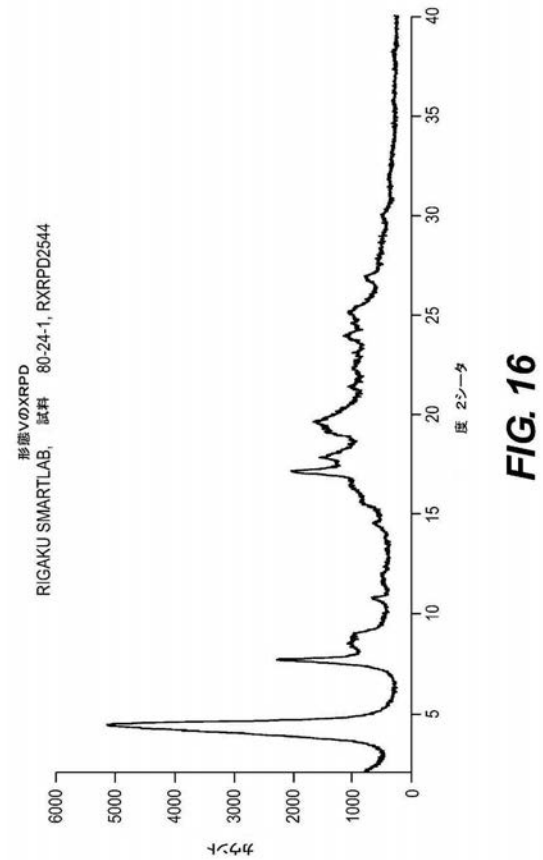
ピーク位置 [°2-シータ]	相対強度 [%]
4.14	100.0
8.76	9.3
16.77	8.5
18.14	12.4
18.74	10.3
19.74	8.2
21.08	9.1
21.41	8.3
23.80	16.0
26.64	11.9

FIG. 14

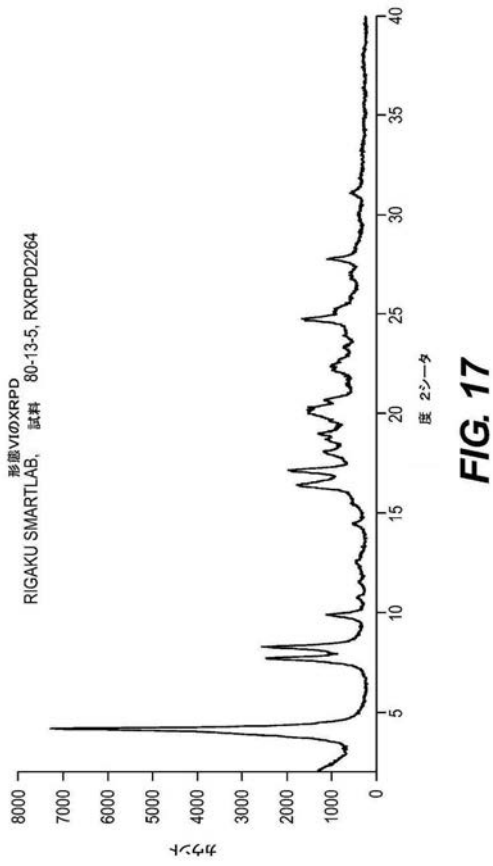
【図 15】



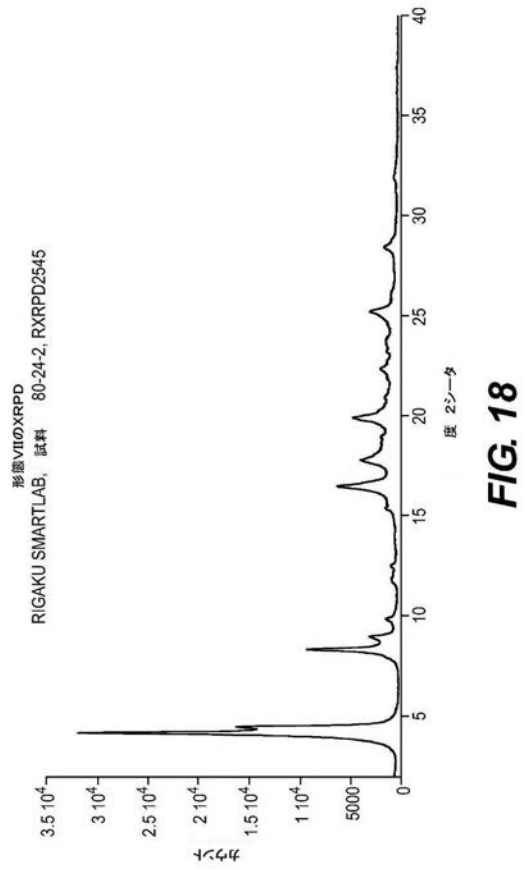
【図 16】



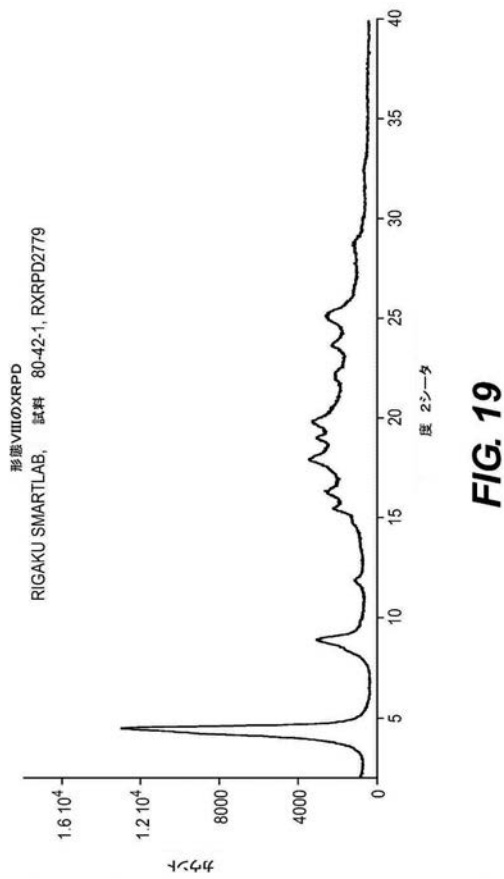
【図 17】



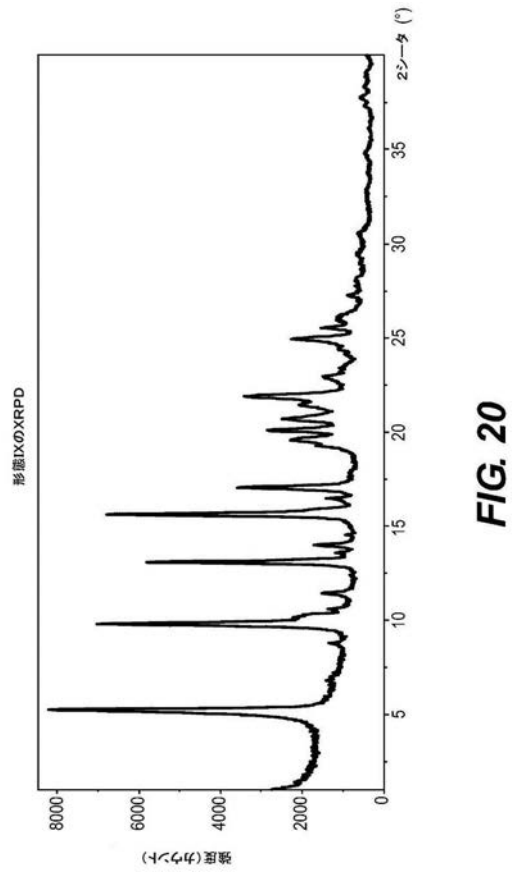
【図 18】



【図 19】



【図 20】



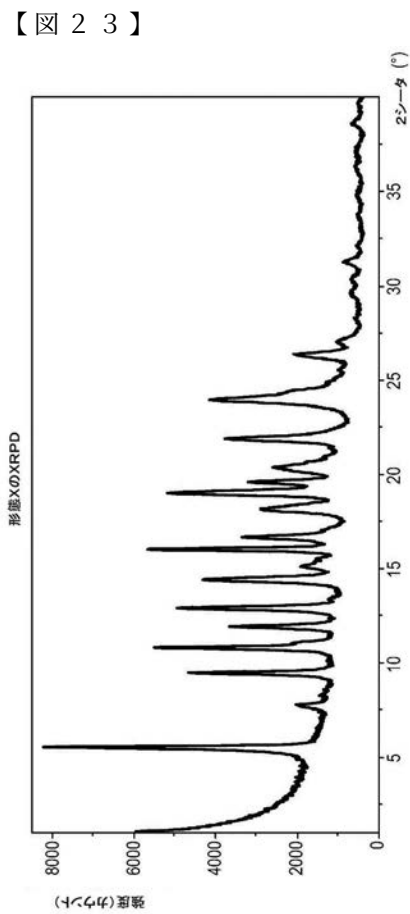


FIG. 23

形態IXのXRPDピーク一覧

POS. [°2 θ]	REL. INT. [%]
5.3	100.0
9.8	92.8
15.6	92.7
13.1	76.6
17.0	44.3
21.9	42.7
20.0	33.4
20.7	29.1
24.9	26.8
19.6	25.2

FIG. 21

形態XのXRPDピーク一覧

POS. [°2 θ]	REL. INT. [%]
5.5	100.0
16.0	77.1
10.8	70.5
19.0	69.4
12.9	62.4
9.4	56.5
14.4	52.0
23.9	49.8
21.9	47.7
11.9	39.5

FIG. 24

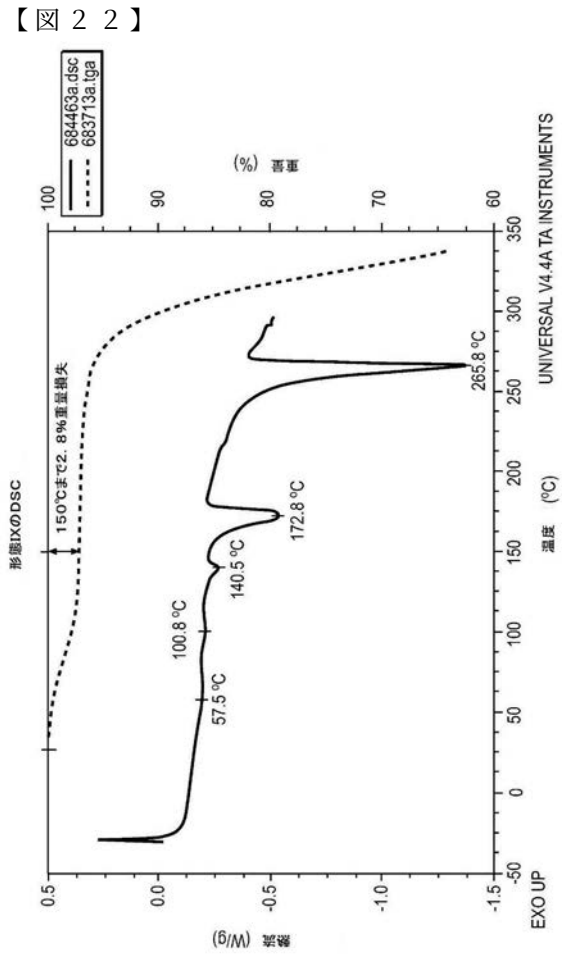


FIG. 22

【図 2 2】

【図 2 3】

【図 2 1】

【図 25】

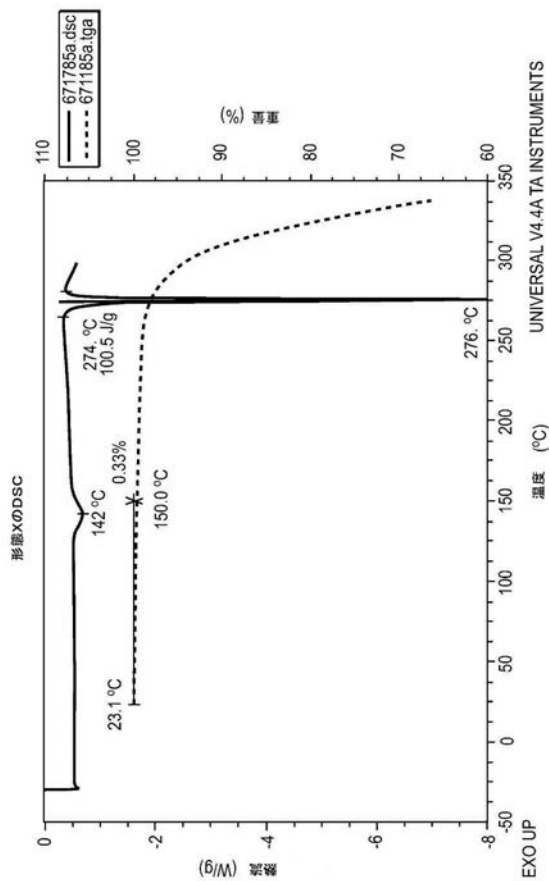


FIG. 25

【図 26】

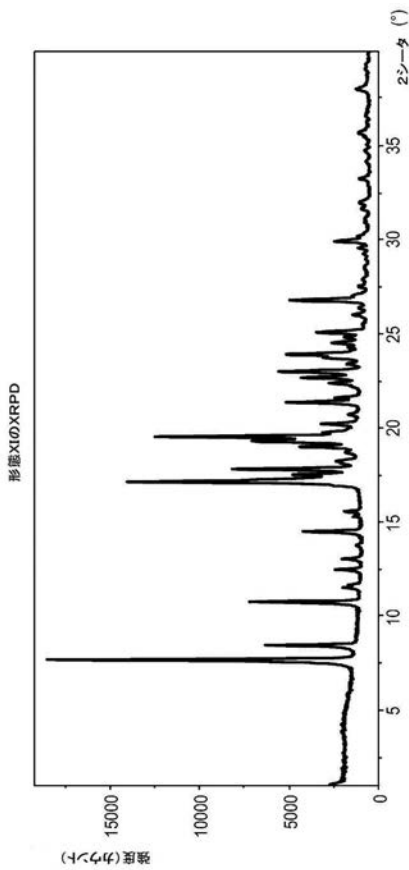


FIG. 26

【図 27】

POS. [2TH.]	REL. INT. [%]
7.7	100.0
17.1	77.2
19.5	68.0
17.8	42.9
19.3	35.8
10.7	35.6
23.0	28.6
8.4	28.3
23.9	26.1
21.4	25.7

FIG. 27

【図 28】

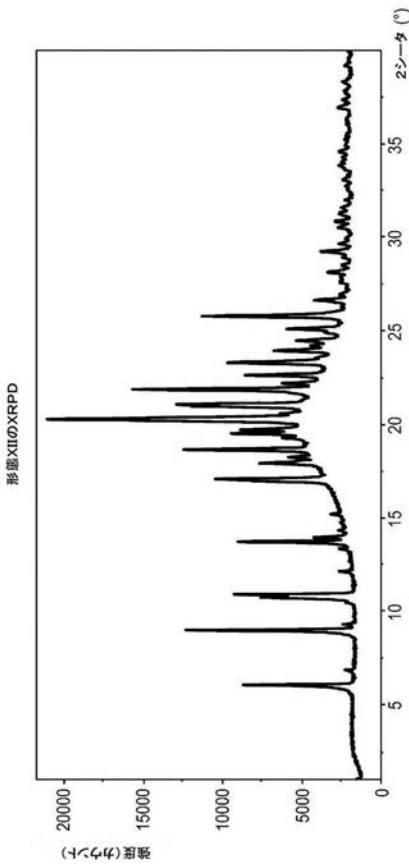


FIG. 28

【図 29】

形態XIIのXRPDピーク一覧		
POS. [°2 θ]	REL. INT. [%]	
20.3	100.0	
21.9	71.6	
21.1	56.5	
18.7	55.5	
9.0	55.4	
25.8	49.2	
17.1	44.8	
10.9	39.1	
13.7	37.6	
6.0	35.9	

FIG. 29

【図 30】

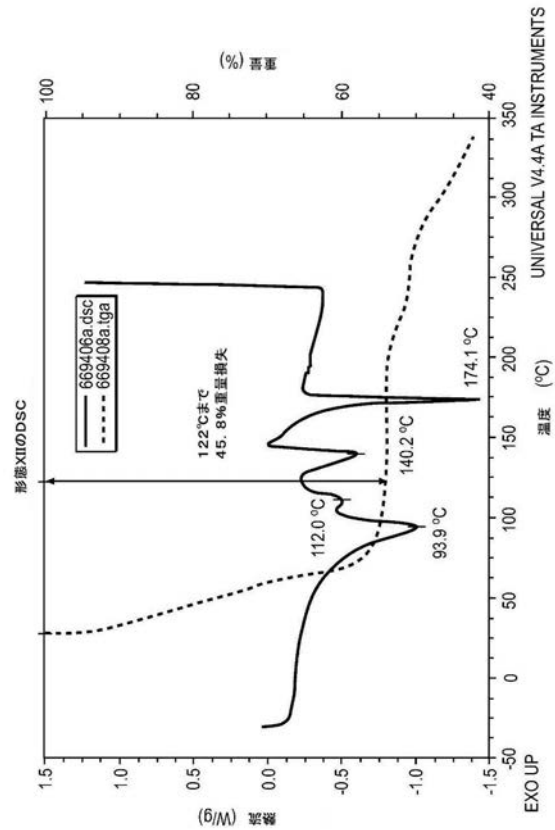


FIG. 30

【図 31】

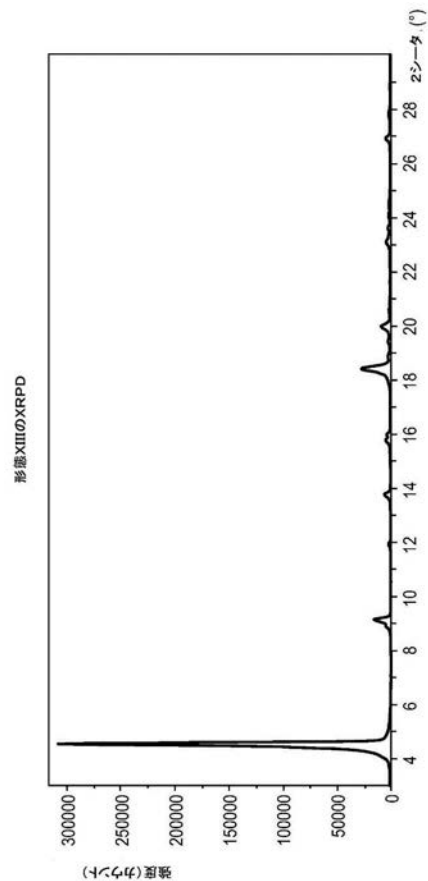


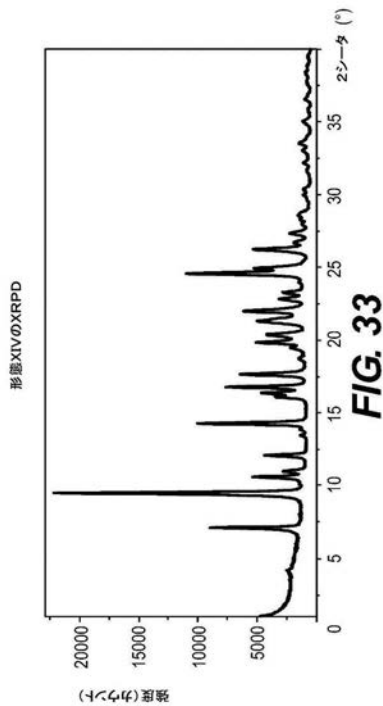
FIG. 31

【図 32】

形態XIIIのXRPDピーク一覧		
POS. [°2 θ]	REL. INT. [%]	
4.6	100.0	
18.4	8.9	
9.2	5.1	
20.0	2.8	
13.8	1.8	
15.8	1.6	
8.9	1.5	
26.9	1.4	
23.1	1.3	
16.0	1.3	

FIG. 32

【図 3 3】



【図 3 4】

形態XIVのXRPDピーク一覧

POS. [°2θ.]	REL. INT. [%]
9.5	100.0
24.6	50.6
14.3	44.9
7.1	35.9
16.8	33.7
17.6	27.7
22.0	26.4
26.2	22.6
24.9	22.2
10.6	21.1

FIG. 34

【手続補正書】

【提出日】平成29年5月8日(2017.5.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

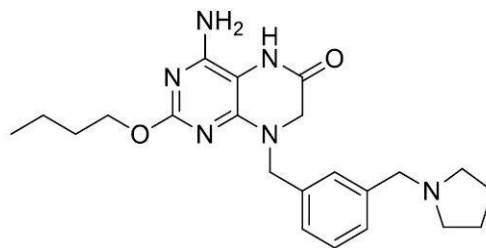
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造：

【化6】



を有する化合物 I の結晶形態であって、5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0または26.8度の2θ（±0.2度 2θ）における3つのピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK_{α1}照射を使用して行われる、XRPDパターンにより特徴付けられる、化合物 I の結晶形態

。

【請求項2】

5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、

26.0または26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において4つのピークを含む粉末X線回折(XRPD)パターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けられる、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項3】

5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0および26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項4】

図1のXRPDパターンに実質的に従う前記XRPDパターンにより特徴付けられる、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項5】

約133℃または約170℃での1つまたは複数の示差走査熱量測定(DSC)吸熱により特徴付けられる、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項6】

約133℃および約170℃でのDSC吸熱により特徴付けられる、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項7】

請求項1に記載の化合物Iの結晶形態を調製する方法であって、
化合物I、ならびにC₁～C₃アルコールおよびジクロロメタンを含む溶媒を含む混合物を形成するステップと、
前記溶媒を蒸発させ、これによって請求項1に記載の化合物Iの結晶形態を形成するステップと
を含む、方法。

【請求項8】

前記溶媒が、メタノール、エタノール、またはイソプロパノールのうちの1つを含む、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記溶媒が、メタノールおよびジクロロメタンを含む、請求項7に記載の方法。

【請求項10】

治療有効量の請求項1に記載の化合物Iの結晶形態と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項11】

5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0または26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において5つのピークを含む粉末X線回折(XRPD)パターンであって、CuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、請求項1に記載の結晶形態。

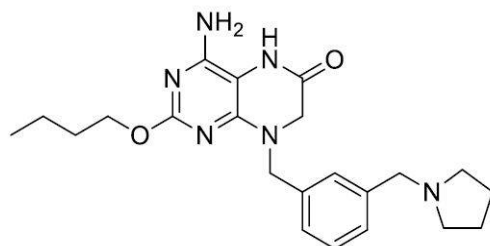
【請求項12】

5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0または26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において6つのピークを含む粉末X線回折(XRPD)パターンであって、CuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項13】

構造：

【化 7】



を有する化合物 I の結晶形態であって、5.8、11.6、および22.3度の 2θ (± 0.2 度 2θ)におけるピークを含むXRPDパターンであって、CuK α_1 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、化合物 I の結晶形態。

【請求項 14】

17.7、23.9、または26.0度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてさらなるピークをさらに含む粉末X線回折 (XRPD) パターンであって、CuK α_1 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、請求項 13に記載の結晶形態。

【請求項 15】

17.7、23.9、または26.0度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において2つのさらなるピークをさらに含む粉末X線回折 (XRPD) パターンであって、CuK α_1 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、請求項 13に記載の結晶形態。

【請求項 16】

5.8、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0および26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、CuK α_1 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、請求項 13に記載の結晶形態。

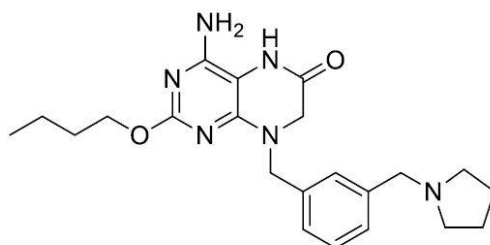
【請求項 17】

治療有効量の請求項 13に記載の化合物 I の結晶形態と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 18】

構造：

【化 8】



を有する化合物 I の結晶形態であって、5.8、11.6、22.3および23.9度の 2θ (± 0.2 度 2θ)におけるピークを含むXRPDパターンであって、CuK α_1 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、化合物 I の結晶形態。

【請求項 19】

5.8、11.6、17.7、22.3、23.9、26.0および26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)におけるピークを含むXRPDパターンであって、CuK α_1 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、請求項 18に記載の結晶形態。

【請求項 20】

治療有効量の請求項 18 に記載の化合物 I の結晶形態と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0284

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0284】

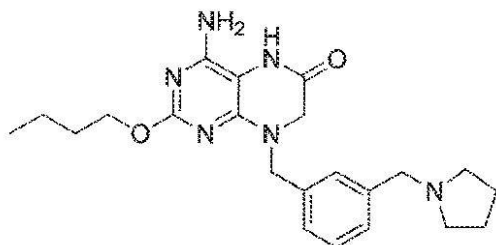
前述の発明は、明白な理解のために例証および例によりいくらか詳細に記載してきたが、ある特定の変更および修飾が添付の特許請求の範囲の範囲内で実施され得ることを当業者には理解されている。加えて、本明細書において参照された米国特許、米国特許出願公報、米国特許出願、外国の特許、外国の特許出願および非特許公報のすべてを含む各参照は、本発明の記載に矛盾しない範囲で、これら全体が本明細書に参照により組み込まれている。本出願と本明細書に提供されている参照との間で矛盾が存在する場合、本出願が優先されるものとする。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目 1)

構造：

【化 5】



を有する化合物 I の結晶形態およびその溶媒和物または水和物。

(項目 2)

5.8、11.4、11.6、17.7、22.3、23.9 または 26.0 度の 2θ (±0.2 度 2θ) において 3 つまたはそれ超のピークを含む粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、前記 XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶形態。

(項目 3)

5.8、11.4、および 11.6 度の 2θ (±0.2 度 2θ) においてピークを含む XRPD パターンであって、前記 XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けられる、項目 1 または 2 に記載の結晶形態。

(項目 4)

5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0 および 26.8 度の 2θ (±0.2 度 2θ) においてピークを含む XRPD パターンであって、前記 XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けられる、項目 1 から 3 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 5)

図 1 の XRPD パターンに実質的に従う前記 XRPD パターンにより特徴付けられる、項目 1 から 4 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 6)

約 133℃ または約 170℃ での 1 つまたは複数の示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けられる、項目 1 から 5 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 7)

5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、

26.0および26.8度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターン、ならびに

約133℃および約170℃でのDSC吸熱

により特徴付けられる、項目1から4のいずれかに記載の結晶形態。

(項目8)

4.6、9.2、15.8、17.8、18.3、19.2、19.9、22.4、25.5または29.1度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において3つまたはそれ超のピークを含む粉末X線回折(XRPD)パターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けられる、項目1に記載の結晶形態。

(項目9)

4.6、18.3、19.9、22.4および25.5度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、項目1または8のいずれかに記載の結晶形態。

(項目10)

4.6、9.2、15.8、17.8、18.3、19.2、19.9、22.4、25.5および29.1度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、項目1または8から9のいずれかに記載の結晶形態。

(項目11)

図5のXRPDパターンに実質的に従う前記XRPDパターンにより特徴付けられる、項目1または8から10のいずれかに記載の結晶形態。

(項目12)

約98℃または約253℃での1つまたは複数の示差走査熱量測定(DSC)吸熱により特徴付けられる、項目1または8から11のいずれかに記載の結晶形態。

(項目13)

4.6、9.2、15.8、17.8、18.3、19.2、19.9、22.4、25.5および29.1度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターン、ならびに

約98℃および約253℃でのDSC吸熱

により特徴付けられる、項目1または8から10のいずれかに記載の結晶形態。

(項目14)

5.0、10.1、16.9、20.3、21.5、22.0、23.9または25.2度の 2θ (± 0.2 度 2θ)において3つまたはそれ超のピークを含む粉末X線回折(XRPD)パターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われる粉末X線回折(XRPD)パターンにより特徴付けられる、項目1に記載の結晶形態。

(項目15)

5.0、21.5、および22.0度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、項目1または14に記載の結晶形態。

(項目16)

5.0、10.1、15.2、16.9、20.3、21.5、22.0、23.9、25.2および29.4度の 2θ (± 0.2 度 2θ)においてピークを含むXRPDパターンであって、前記XRPDがCuK $_{\alpha 1}$ 照射を使用して行われるXRPDパターンにより特徴付けられる、項目1、14または15のいずれかに記載の結晶形態。

(項目17)

図9のXRPDパターンに実質的に従う前記XRPDパターンにより特徴付けられる、

項目 1 または 1 4 から 1 6 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 1 8)

約 1 8 1 °C での示差走査熱量測定 (D S C) 吸熱により特徴付けられる、項目 1 または 1 4 から 1 7 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 1 9)

5 . 0、1 0 . 1、1 5 . 2、1 6 . 9、2 0 . 3、2 1 . 5、2 2 . 0、2 3 . 9、2 5 . 2 および 2 9 . 4 度の 2 θ ($\pm 0 . 2$ 度 2 θ) においてピークを含む X R P D パターンであって、前記 X R P D が C u K α_1 照射を使用して行われる X R P D パターン、ならびに

約 1 8 1 °C での D S C 吸熱

により特徴付けられる、項目 1 または 1 4 から 1 6 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 2 0)

4 . 1、1 8 . 1、1 8 . 7、2 3 . 8、および 2 6 . 6 度の 2 θ ($\pm 0 . 2$ 度 2 θ) においてピークを含む粉末 X 線回折 (X R P D) パターンであって、前記 X R P D が C u K α_1 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (X R P D) パターンにより特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶形態。

(項目 2 1)

4 . 1、8 . 8、1 6 . 8、1 8 . 1、1 8 . 7、1 9 . 7、2 1 . 1、2 1 . 4、2 3 . 8、および 2 6 . 6 度の 2 θ ($\pm 0 . 2$ 度 2 θ) においてピークを含む X R P D パターンであって、前記 X R P D が C u K α_1 照射を使用して行われる X R P D パターンにより特徴付けられる、項目 1 または 2 0 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 2 2)

図 1 3 の X R P D パターンに実質的に従う前記 X R P D パターンにより特徴付けられる、項目 1、2 0 または 2 1 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 2 3)

5 . 3、9 . 8、1 3 . 1、1 5 . 6、1 7 . 0、1 9 . 6、2 0 . 0、2 0 . 7、2 1 . 9 または 2 4 . 9 度の 2 θ ($\pm 0 . 2$ 度 2 θ) において 3 つまたはそれ超のピークを含む粉末 X 線回折 (X R P D) パターンであって、前記 X R P D が C u K α_1 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (X R P D) パターンにより特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶形態。

(項目 2 4)

5 . 3、9 . 8 および 1 5 . 6 度の 2 θ ($\pm 0 . 2$ 度 2 θ) においてピークを含む X R P D パターンであって、前記 X R P D が C u K α_1 照射を使用して行われる X R P D パターンにより特徴付けられる、項目 1 または 2 3 に記載の結晶形態。

(項目 2 5)

5 . 3、9 . 8、1 3 . 1、1 5 . 6、1 7 . 0、1 9 . 6、2 0 . 0、2 0 . 7、2 1 . 9 および 2 4 . 9 度の 2 θ ($\pm 0 . 2$ 度 2 θ) においてピークを含む X R P D パターンであって、前記 X R P D が C u K α_1 照射を使用して行われる X R P D パターンにより特徴付けられる、項目 1、2 3、または 2 4 に記載の結晶形態。

(項目 2 6)

図 2 0 の X R P D パターンに実質的に従う前記 X R P D パターンにより特徴付けられる、項目 1 または 2 3 から 2 5 に記載の結晶形態。

(項目 2 7)

約 1 4 1 °C または約 1 7 3 °C での示差走査熱量測定 (D S C) 吸熱により特徴付けられる、項目 1 または 2 3 から 2 6 に記載の結晶形態。

(項目 2 8)

5 . 3、9 . 8、1 3 . 1、1 5 . 6、1 7 . 0、1 9 . 6、2 0 . 0、2 0 . 7、2 1 . 9 および 2 4 . 9 度の 2 θ ($\pm 0 . 2$ 度 2 θ) においてピークを含む X R P D パターンであって、前記 X R P D が C u K α_1 照射を使用して行われる X R P D パターン、ならびに

約 173℃での DSC 吸熱

により特徴付けられる、項目 1 または 23 から 25 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 29)

5.5、9.4、10.8、11.9、12.9、14.4、16.0、19.0、21.9、または 23.9 度の 2θ (±0.2 度 2θ) において 3 つまたはそれ超のピークを含む粉末 X 線回折 (XRPD) パターンであって、前記 XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる粉末 X 線回折 (XRPD) パターンにより特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶形態。

(項目 30)

5.5、10.8 および 16.0 度の 2θ (±0.2 度 2θ) においてピークを含む XRPD パターンであって、前記 XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けられる、項目 1 または 29 に記載の結晶形態。

(項目 31)

5.5、9.4、10.8、11.9、12.9、14.4、16.0、19.0、21.9、および 23.9 度の 2θ (±0.2 度 2θ) においてピークを含む XRPD パターンであって、前記 XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターンにより特徴付けられる、項目 1、29、または 30 に記載の結晶形態。

(項目 32)

図 23 の XRPD パターンに実質的に従う前記 XRPD パターンにより特徴付けられる、項目 1 または 29 から 31 に記載の結晶形態。

(項目 33)

約 142℃での示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱により特徴付けられる、項目 1 または 29 から 32 に記載の結晶形態。

(項目 34)

5.5、9.4、10.8、11.9、12.9、14.4、16.0、19.0、21.9、および 23.9 度の 2θ (±0.2 度 2θ) においてピークを含む XRPD パターンであって、前記 XRPD が Cu K_{α1} 照射を使用して行われる XRPD パターン、ならびに

約 142℃での DSC 吸熱

により特徴付けられる、項目 1 または 29 から 31 のいずれかに記載の結晶形態。

(項目 35)

項目 1 から 7 のいずれかに記載の化合物の結晶形態 I を調製する方法であって、形態 I を調製するのに適切な条件下で、項目 1 から 7 のいずれかに記載の化合物、ならびに C₁～C₃ アルコールおよびジクロロメタンを含む溶媒を含む混合物を形成するステップを含む、方法。

(項目 36)

前記溶媒が、メタノール、エタノール、またはイソプロパノールのうちの 1 つを含む、項目 35 に記載の方法。

(項目 37)

前記溶媒が、メタノールおよびジクロロメタンを含む、項目 35 に記載の方法。

(項目 38)

前記溶媒を蒸発させ、これによって形態 I を形成するステップをさらに含む、項目 35 に記載の方法。

(項目 39)

項目 1 または 8 から 13 のいずれかに記載の化合物の結晶形態 II を調製する方法であって、

形態 II を調製するのに適切な条件下で、項目 1 から 7 のいずれかに記載の化合物の形態 I とクロロホルムの混合物を形成するステップを含む、方法。

(項目 4 0)

項目 1 または 1 4 から 1 9 のいずれかに記載の化合物の結晶形態 I I I を調製する方法であって、

項目 1 から 7 のいずれかに記載の化合物の形態 I を、約 1 3 0 °C ～ 約 1 9 0 °C の温度に加熱し、これによって、形態 I I I を調製するステップを含む、方法。

(項目 4 1)

形態 I I I を室温に冷却するステップをさらに含む、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

項目 1 または 2 0 から 2 2 のいずれかに記載の化合物の結晶形態 I V を調製する方法であって、

項目 1 または 8 から 1 3 のいずれかに記載の化合物の形態 I I を、約 9 0 °C ～ 約 2 5 0 °C の温度に加熱し、これによって、形態 I V を調製するステップを含む、方法。

(項目 4 3)

項目 1 または 2 3 から 2 8 のいずれかに記載の化合物の結晶形態 I X を調製する方法であって、

形態 I X を調製するのに適切な条件下で、項目 1 から 7 のいずれかに記載の化合物の形態 I、水およびトリフルオロエタノールを含む混合物を形成するステップを含む、方法。

(項目 4 4)

トリフルオロエタノール対水の比が、約 1 0 : 1 ～ 約 1 : 1 (容量 / 容量) である、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

トリフルオロエタノール対水の比が、約 5 : 1 (容量 / 容量) である、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 6)

項目 1 または 2 9 から 3 4 のいずれかに記載の化合物の結晶形態 X を調製する方法であって、

形態 X を調製するのに適切な条件下で、項目 1 から 7 のいずれかに記載の化合物の形態 I およびクロロホルムを含む混合物を形成するステップを含む、方法。

(項目 4 7)

治療有効量の項目 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物 I の結晶形態と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

(項目 4 8)

前記化合物 I の結晶形態が、項目 2 から 7 のいずれか一項に記載の結晶形態である、項目 4 7 に記載の組成物。

(項目 4 9)

H B V 併用薬、H B V D N A ポリメラーゼ阻害剤、免疫調節物質、T o l l 様受容体モジュレーター (T L R 1、T L R 2、T L R 3、T L R 4、T L R 5、T L R 6、T L R 7、T L R 8、T L R 9、T L R 1 0、T L R 1 1、T L R 1 2 および T L R 1 3 のモジュレーター)、インターフェロナルファ受容体リガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、組換え型 I L - 7、B 型肝炎表面抗原 (H B s A g) 阻害剤、B 型肝炎表面抗原 (H B s A g) 分泌または集合阻害剤、B 型肝炎コア抗原 (H B c A g) を標的とする化合物、シクロフィリン阻害剤、H B V 治療ワクチン、H B V 予防ワクチン、H B V ウイルス侵入阻害剤、N T C P (N a + - タウロコール酸共輸送ポリペプチド) 阻害剤、ウイルス性 m R N A を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、低分子干渉 R N A (s i R N A)、m i R N A 遺伝子療法薬剤、エンドヌクレアーゼモジュレーター、リボヌクレオチド還元酵素の阻害剤、B 型肝炎ウイルス E 抗原阻害剤、組換え型スカベンジャー受容体 A (S R

A) タンパク質、S r cキナーゼ阻害剤、H B x阻害剤、c c c D N A阻害剤、合成のショートヘアピンRNA (s s h R N A)、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするH B V抗体を含むH B V抗体、および二重特異性抗体、および「抗体様」治療用タンパク質(例えば、D A R T (登録商標)、D u o b o d y (登録商標)、B i t e (登録商標)、X m A b (登録商標)、T a n d A b (登録商標)、F a b誘導体、T C R様抗体など)、C C R 2ケモカインアンタゴニスト、チモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質モジュレーター(H B Vコアまたはカプシドタンパク質モジュレーター)、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、N O D 2の刺激物質、N O D 1の刺激物質、アルギナーゼ-1阻害剤、S T I N Gアゴニスト、P I 3 K阻害剤、リンホトキシンベータ受容体活性因子、ナチュラルキラー細胞受容体2 B 4阻害剤、リンパ球活性化遺伝子3阻害剤、C D 1 6 0阻害剤、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4 (C T L A 4)阻害剤、I D O阻害剤、c c c D N Aエピジェネティック修飾因子、C D 1 3 7阻害剤、キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーGメンバー1阻害剤、T I M-3阻害剤、BおよびTリンパ球アテニユエーター阻害剤、C D 3 0 5阻害剤、P D-1阻害剤、P D-L 1阻害剤、P E G-インターフェロンラムダ、組換え型チモシンアルファ-1、B T K阻害剤、T I G I Tのモジュレーター、C D 4 7のモジュレーター、S I R Pアルファのモジュレーター、I C O Sのモジュレーター、C D 2 7のモジュレーター、C D 7 0のモジュレーター、O X 4 0のモジュレーター、N K G 2 Dのモジュレーター、T i m-4のモジュレーター、B 7-H 4のモジュレーター、B 7-H 3のモジュレーター、N K G 2 Aのモジュレーター、G I T Rのモジュレーター、C D 1 6 0のモジュレーター、H E V E Mのモジュレーター、C D 1 6 1のモジュレーター、A x lのモジュレーター、M e rのモジュレーター、T y r oのモジュレーター、遺伝子改変剤またはエディター、例えば、C R I S P R (C R I S P R C a s 9を含む)、ジンクフィンガーヌクレアーゼまたは合成ヌクレアーゼ(T A L E N)など、I A P阻害剤、S M A C模倣剤、ならびにB型肝炎ウイルス複製阻害剤化合物からなる群より選択される少なくとも1種の追加の治療剤をさらに含む、項目47または48に記載の組成物。

(項目50)

以下からなる群より選択される少なくとも1種の追加の治療剤をさらに含む、項目47または48に記載の組成物：

(1) テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタビン (T R U V A D A (登録商標))、A B X-203+ラミブジン+P E G-I F Nアルファ、およびA B X-203+アデフォビル+P E G-I F Nアルファ、I N O-9112+R G 7 9 4 4 (I N O-1800) からなる群より選択される併用薬；

(2) ベシフォビル、エンテカビル (B a r a c l u d e (登録商標))、アデフォビル (H e p s e r a (登録商標))、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (V i r e a d (登録商標))、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テノホビルジピボキシル、テノホビルジピボキシルフマル酸塩、テノホビルオクタデシルオキシエチルエステル、テルビブジン (T y z e k a (登録商標))、プラデフォビル、C l e v u d i n e、エムトリシタビン (E m t r i v a (登録商標))、リバビリン、ラミブジン (E p i v i r-H B V (登録商標))、ホスファジド、ファミシクロビル、S N C-019754、F M C A、フゾリン、A G X-1009、A R-I I-04-26、H S-10234およびメタカビルからなる群より選択されるH B V D N Aポリメラーゼ阻害剤；

(3) リンタトリモド、イミドール塩酸塩、i n g a r o n、d e r m a V i r、プラキニル (ヒドロキシクロロキン)、プロロイキン、ヒドロキシウレア、ミコフェノール酸モフェチル (M P A) およびそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル (M M F)、W F-10、リバビリン、I L-12、I N O-9112、ポリマーポリエチレンイミン (P E I)、G e p o n、V G V-1、M O R-22、B M S-936559、R O-7011785、R O-6871765およびI R-103からなる群より選択される免疫

調節物質；

(4) GS-9620、GSK-2245035、イミキモド、レシキモド、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202 RG-7863およびRG-7795からなる群より選択されるTo11様受容体7モジュレーター；

(5) モトリモド、レシキモド、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、およびVTX-1463からなる群より選択されるTo11様受容体8モジュレーター；

(6) リンタトリモド、ポリICLC、MCT-465、MCT-475、Riboxxon、RiboxximおよびND-1.1からなる群より選択されるTo11様受容体3モジュレーター；

(7) インターフェロンアルファ-2b (Intron A (登録商標))、ペグ化インターフェロンアルファ-2a (Pegasys (登録商標))、インターフェロンアルファ1b (Hapgen (登録商標))、Veldona、Infradure、Roferon-A、YPEG-インターフェロンアルファ-2a (YPEG-rhIFNアルファ-2a)、P-1101、Algeron、Alfarona、Ingaron (インターフェロンガンマ)、rSIFN-co (組換え型スーパー化合物インターフェロン)、Yベグインターフェロンアルファ-2b (YPEG-rhIFNアルファ-2b)、MOR-22、ベグインターフェロンアルファ-2b (PEG-Intron (登録商標))、Bioferon、Novaferon、Inmutag (Inferon)、Multiferon (登録商標)、インターフェロンアルファ-n1 (Humoferon (登録商標))、インターフェロンベータ-1a (Avonex (登録商標))、Shaferon、インターフェロンアルファ-2b (AXXO)、Alfaferone、インターフェロンアルファ-2b (BioGeneric Pharma)、インターフェロンアルファ2 (CJ)、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-B、BLAUFERON-A、Intermax Alpha、Realdiron、Lanston、Pegaferon、PDferon-B PDferon-B、インターフェロンアルファ-2b (IFN、Laboratorios Bioprofarma)、アルファインターフェロン2b、Kalferon、Pegnano、Feron sure、PegiHep、インターフェロンアルファ2b (Zydus-Cadila)、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、インターフェロンアルファ-2b (Amega)、インターフェロンアルファ-2b (Virchow)、ベグインターフェロンアルファ-2b (Amega)、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、インターフェロンアルファ-2b (Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、Layfferon、Shang Sheng Lei Tai、INTEFEN、SINOGEN、Fukangtai、Pegstat、rHSA-IFNアルファ-2bおよびInterapo (Interapa) からなる群より選択されるインターフェロンアルファ受容体リガンド；

(8) アストドリマーからなる群より選択されるヒアルロニダーゼ阻害剤；

(9) IL-10のモジュレーター；

(10) HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2165、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031、REP-006およびREP-9AC'からなる群より選択されるHBsAg阻害剤；

(11) CYT003およびCYT-003-QbG10から選択されるTo11様受容体9モジュレーター；

(12) OCB-030、SCY-635およびNVP-018からなる群より選択され

るシクロフィリン阻害剤；

(13) Hexaxim、Hepplisav、Mosquirix、DTwP-HBVワクチン、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M (LBVP-0101；LBVW-0101)、DTwP-Hepb-Hib-IPVワクチン、Heberpentall、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrabhay、B型肝炎予防ワクチン (Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、Engerix B (登録商標)、組換え型B型肝炎ワクチン (筋肉内、Kangtai Biological Products)、組換え型B型肝炎ワクチン (Hansensual polymorpha酵母、筋肉内、Hualan Biological Engineering)、Bimmugen、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksinn、DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Hep B、Comvax、DTP-Hib-HBVワクチン、DTP-HBVワクチン、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTwP-Hep B-Hibワクチン、Bilive、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac 5、Shanvac-B、Hebsulin、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、Fendrix、DTwP-HepB-Hib、DNA-001、Shan6、rhHBsAGワクチン、およびDTaP-rHB-Hibワクチンからなる群より選択されるHBV予防ワクチン；

(14) HBsAG-HBIG複合体、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB (静脈内)、ABX-203、Tetrabhay、GX-110E、GS-4774、ペプチドワクチン (epsilonPA-44)、Hepatrol-07、NASVAC (NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02. 2、TG-1050、NU-500、HBVax、im/Trigrin/抗原ワクチン、Mega-CD40L-アジュバントワクチン、HepB-v、RG7944 (INO-1800)、組換え型VLPベースの治療ワクチン (HBV感染症、VLP Biotech)、AdTG-17909、AdTG-17910、AdTG-18202、ChronVac-B、およびLm HBVからなる群より選択されるHBV治療ワクチン；

(15) Myrccludex Bからなる群より選択されるHBVウイルス侵入阻害剤；

(16) ISIS-HBVRxからなる群より選択されるウイルス性mRNAを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド；

(17) TKM-HBV (TKM-HepB)、ALN-HBV、SR-008、ddRNAiおよびARC-520からなる群より選択される低分子干渉RNA (siRNA)；

(18) PGN-514からなる群より選択されるエンドヌクレアーゼモジュレーター；

(19) Trimidoxからなる群より選択されるリボヌクレオチド還元酵素の阻害剤；

(20) オウゴニンからなる群より選択されるB型肝炎ウイルスE抗原阻害剤；

(21) GC-1102、XTL-17、XTL-19、XTL-001、KN-003、IV Hepabulin SN、および完全ヒトモノクローナル抗体療法 (B型肝炎ウイルス感染症、Humabs BioMed) からなる群より選択されるB型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体；

(22) Zutectra、Shang Sheng Gan Di、Uman Big (Hepatitis B Hyperimmune)、Omri-Hep-B、Nabi-HB、Hepatect CP、HepaGam B、igantibe、Niuliva、CT-P24、B型肝炎イムノグロブリン (静脈内、pH4、HBV感染症、S

hanghai RAAS Blood Products) および Fovepta (BT-088) からなる群より選択されるモノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を含むHBV抗体；

(23) プロパゲルマニウム からなる群より選択されるCCR2ケモカインアンタゴニスト；

(24) Thymalfasin からなる群より選択されるチモシンアゴニスト；

(25) 組換え型IL-7、CYT-107、インターロイキン-2 (IL-2、Immunex)；組換え型ヒトインターロイキン-2 (Shenzhen Neptunus)、IL-15、IL-21、IL-24およびセルモロイキンからなる群より選択されるサイトカイン；

(26) NVR-1221、NVR-3778、BAY41-4109、メシル酸モルホチアジンおよびDVR-23からなる群より選択される核タンパク質モジュレーター (HBVコアまたはカプシドタンパク質モジュレーター)；

(27) SB-9200、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198 および ORI-7170 からなる群より選択されるレチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質；

(28) SB-9200 からなる群より選択されるNOD2の刺激物質；

(29) NL-004 および ペグ化チモシンアルファ1 からなる群より選択される組換え型チモシンアルファ-1；

(30) イソチアフルジン、IQP-HBV、RM-5038 および Xingantie からなる群より選択されるB型肝炎ウイルス複製阻害剤；

(31) イデラリシブ、AZD-8186、ブパルリシブ、CLR-457、ピクチリシブ、ネラチニブ、リゴサチブ、リゴサチブナトリウム、EN-3342、TGR-1202、アルベリシブ、デュベリシブ、UCB-5857、タセリシブ、XL-765、ゲダトリシブ、VS-5584、コパンリシブ、CAIオロテート、ペリホシン、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、パヌリシブ、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-040093、ピララリシブ、BAY-1082439、プキチニブメシル酸塩、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、ソノリシブ、LY-3023414、SAR-260301 および CLR-1401 からなる群より選択されるPI3K阻害剤；

(32) BSEI-25 からなる群より選択されるcccDNA阻害剤；

(33) MEDI-0680、RG-7446、デュルバルマブ、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014 および BMS-936559 からなる群より選択されるPD-L1阻害剤；

(34) ニボルマブ、ペンプロリズマブ、ピディリズマブ、BGB-108 および mDX-400 からなる群より選択されるPD-1阻害剤；

(35) ACP-196、ダサチニブ、イブルチニブ、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、MSC-2364447、X-022、スベブルチニブ、TP-4207、HM-71224、KBP-7536 および AC-0025 からなる群より選択されるBTK阻害剤；

(36) エパカドスタット (INCB24360)、F-001287、レスミノスタット (4SC-201)、SN-35837、NLG-919、GDC-0919、および インドキシモド からなる群より選択されるIDO阻害剤；ならびに

(37) ゲンチオピクリン (ゲンチオピクロシド)、ニタゾキサニド、ビリナパント、NOV-205 (Molixan；BAM-205)、Oligotide、Mivotilate、Feron、レバミソール、Ka Shu Ning、Alloferon、WS-007、Y-101 (Ti Fen Tai)、rSIFN-co、PEG-IFN α m、KW-3、BP-Inter-014、オレアノール酸、HepB-nRNA、cTP-5 (rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISC

O-106、Hepbarna、IBPB-006IA、Hepuyinfen、Das Kloster 0014-01、Jiangantai (Ganxikang)、ピクロシド、DasKloster-0039、ヘプランタイ、IMB-2613、TCM-800B、還元型グルタチオン、RO-6864018およびZH-2Nからなる群より選択されるHBVを処置するための他の薬物。

(項目51)

ウイルス感染症を処置する方法であって、治療有効量の項目1から34および47から50のいずれか一項に記載の化合物Iの結晶形態または医薬組成物を、それを必要とするヒトに投与するステップを含む、方法。

(項目52)

前記ウイルス感染症が、B型肝炎ウイルスにより引き起こされる、項目51に記載の方法。

(項目53)

HBV併用薬、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤、免疫調節物質、Toll様受容体モジュレーター (TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12およびTLR13のモジュレーター)、インターフェロナルファ受容体リガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、組換え型IL-7、B型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阻害剤、B型肝炎表面抗原 (HBsAg) 分泌または集合阻害剤、B型肝炎コア抗原 (HBcAg) を標的とする化合物、シクロフィリン阻害剤、HBV治療ワクチン、HBV予防ワクチン、HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP (Na⁺-タウロコール酸共輸送ポリペプチド) 阻害剤、ウイルス性mRNAを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、低分子干渉RNA (siRNA)、miRNA遺伝子療法薬剤、エンドヌクレアーゼモジュレーター、リボヌクレオチド還元酵素の阻害剤、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、組換え型スカベンジャー受容体A (SRA) タンパク質、Srcキナーゼ阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、合成のショートヘアピンRNA (shRNA)、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体を含むHBV抗体、および二重特異性抗体、および「抗体様」治療用タンパク質 (例えば、DART (登録商標)、Duobody (登録商標)、Bite (登録商標)、XmAb (登録商標)、TandAb (登録商標)、Fab誘導体、TCR様抗体など)、CCR2ケモカインアンタゴニスト、チモシンAゴニスト、サイトカイン、核タンパク質モジュレーター (HBVコアまたはカプシドタンパク質モジュレーター)、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、NOD2の刺激物質、NOD1の刺激物質、アルギナーゼ-1阻害剤、STINGアゴニスト、PI3K阻害剤、リンホトキシンベータ受容体活性因子、ナチュラルキラー細胞受容体2B4阻害剤、リンパ球活性化遺伝子3阻害剤、CD160阻害剤、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4 (CTLA4) 阻害剤、IDO阻害剤、cccDNAエピジェネティック修飾因子、CD137阻害剤、キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーGメンバー1阻害剤、TIM-3阻害剤、BおよびTリンパ球アテニユエーター阻害剤、CD305阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、PEG-インターフェロンラムダ、組換え型チモシンアルファ-1、BTK阻害剤、TIGITのモジュレーター、CD47のモジュレーター、SIRPアルファのモジュレーター、ICOSのモジュレーター、CD27のモジュレーター、CD70のモジュレーター、OX40のモジュレーター、NKG2Dのモジュレーター、Tim-4のモジュレーター、B7-H4のモジュレーター、B7-H3のモジュレーター、NKG2Aのモジュレーター、GITRのモジュレーター、CD160のモジュレーター、HEVEMのモジュレーター、CD161のモジュレーター、Axlのモジュレーター、Merのモジュレーター、Tyroのモジュレーター、遺伝子改変剤またはエディター、例えば、CRISPR (CRISPR Cas9を含む)、ジnkフィンガーヌクレアーゼまたは合成ヌクレアーゼ (TALEN) など、IAP阻害剤、SMAC模倣剤、ならびにB型肝炎ウイルス複製阻害剤化合物からなる群より選択される少なくとも1種の追加の治療剤を投与するステップをさらに含む、項目51または52に記載の方法。

(項目54)

以下からなる群より選択される少なくとも1種の追加の治療剤を投与するステップをさらに含む、項目51または52に記載の方法：

(1) テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタビン (TRUVADA (登録商標))、ABX-203+ラミブジン+PEG-IFNアルファ、およびABX-203+アデフォビル+PEG-IFNアルファ、INO-9112+RG7944 (INO-1800) からなる群より選択される併用薬；

(2) ベシフォビル、エンテカビル (Baraclude (登録商標))、アデフォビル (Hepsera (登録商標))、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (Viread (登録商標))、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テノホビルジピボキシル、テノホビルジピボキシルフマル酸塩、テノホビルオクタデシルオキシエチルエステル、テルビブジン (Tyzeka (登録商標))、プラデフォビル、Clevidine、エムトリシタビン (Emtiva (登録商標))、リバビリン、ラミブジン (Epivir-HBV (登録商標))、ホスファジド、ファミシクロビル、SNC-019754、FMCA、フゾリン、AGX-1009、AR-II-04-26、HS-10234 およびメタカビルからなる群より選択されるHBV DNAポリメラーゼ阻害剤；

(3) リンタトリモド、イミドール塩酸塩、ingaron、dermaVir、ブラキニル (ヒドロキシクロロキン)、プロロイキン、ヒドロキシウレア、ミコフェノール酸モフェチル (MPA) およびそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、WF-10、リバビリン、IL-12、INO-9112、ポリマーポリエチレンイミン (PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、RO-7011785、RO-6871765 およびIR-103 からなる群より選択される免疫調節物質；

(4) GS-9620、GSK-2245035、イミキモド、レシキモド、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202 RG-7863 およびRG-7795 からなる群より選択されるToll様受容体7モジュレーター；

(5) モトリモド、レシキモド、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、およびVTX-1463 からなる群より選択されるToll様受容体8モジュレーター；

(6) リンタトリモド、ポリICLC、MCT-465、MCT-475、Riboxxon、Riboxxim およびND-1.1 からなる群より選択されるToll様受容体3モジュレーター；

(7) インターフェロンアルファ-2b (Intron A (登録商標))、ペグ化インターフェロンアルファ-2a (Pegasys (登録商標))、インターフェロンアルファ1b (Hapgen (登録商標))、Veldona、Infradure、Roferon-A、YPEG-インターフェロンアルファ-2a (YPEG-rhIFNアルファ-2a)、P-1101、Algeron、Alfarona、Ingaron (インターフェロンガンマ)、rSIFN-co (組換え型スーパー化合物インターフェロン)、YPEGインターフェロンアルファ-2b (YPEG-rhIFNアルファ-2b)、MOR-22、ペグインターフェロンアルファ-2b (PEG-Intron (登録商標))、Bioferon、Novaferon、Inmutag (Inferon)、Multiferon (登録商標)、インターフェロンアルファ-n1 (Humoferon (登録商標))、インターフェロンベータ-1a (Avonex (登録商標))、Shaferon、インターフェロンアルファ-2b (AXXO)、Alfaferone、インターフェロンアルファ-2b (BioGeneric Pharma)、インターフェロン-アルファ2 (CJ)、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-B

、BLAUFERON-A、Intermax Alpha、Realdiron、Lanston、Pegaferon、PDferon-B PDferon-B、インターフェロンアルファ-2b (IFN、Laboratorios Bioprofarma)、アルファインターフェロン2b、Kalferon、Pegnano、Feron sure、Peg iHep、インターフェロンアルファ2b (Zydus-Cadilla)、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、インターフェロンアルファ-2b (Amega)、インターフェロンアルファ-2b (Virchow)、ペグインターフェロンアルファ-2b (Amega)、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、インターフェロンアルファ-2b (Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、Layfferon、Shang Sheng Lei Tai、INTEFEN、SINOGEN、Fukangtai、Pegstat、rHSA-IFNアルファ-2bおよびInterapo (Interapa) からなる群より選択されるインターフェロンアルファ受容体リガンド；

(8) アストドリマーからなる群より選択されるヒアルロニダーゼ阻害剤；

(9) IL-10のモジュレーター；

(10) HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2165、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031、REP-006およびREP-9AC' からなる群より選択されるHBsAg阻害剤；

(11) CYT003およびCYT-003-QbG10から選択されるToll様受容体9モジュレーター；

(12) OCB-030、SCY-635およびNVP-018からなる群より選択されるシクロフィリン阻害剤；

(13) Hexaxim、Hep lisa v、Mosqu ir ix、DTwP-HBVワクチン、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M (LBVP-0101；LBVW-0101)、DTwP-Hep b-Hib-IPVワクチン、Heberpenta L、DTwP-Hep B-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrab hay、B型肝炎予防ワクチン (Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、Engerix B (登録商標)、組換え型B型肝炎ワクチン (筋肉内、Kangtai Biological Products)、組換え型B型肝炎ワクチン (Hansensual polymorpha酵母、筋肉内、Hualan Biological Engineering)、Bimmugen、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaks in DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Hep B、Comvax、DTP-Hib-HBVワクチン、DTP-HBVワクチン、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTwP-Hep B-Hibワクチン、Bilive、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac5、Shanvac-B、Hebsulin、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、Fendrix、DTwP-Hep B-Hib、DNA-001、Shan6、rhHBsAGワクチン、およびDTaP-rHB-Hibワクチンからなる群より選択されるHBV予防ワクチン；

(14) HBsAG-HBIG複合体、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB (静脈内)、ABX-203、Tetrab hay、GX-110E、GS-4774、ペプチドワクチン (epsilonPA-44)、Hepatrol-07、NASVAC (NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraH

e p B、V G X-6 2 0 0、F P-0 2、F P-0 2. 2、T G-1 0 5 0、N U-5 0 0、H B V a x、i m / T r i G r i d / 抗原ワクチン、M e g a - C D 4 0 L - アジュバントワクチン、H e p B - v、R G 7 9 4 4 (I N O - 1 8 0 0)、組換え型V L P ベースの治療ワクチン (H B V 感染症、V L P B i o t e c h)、A d T G - 1 7 9 0 9、A d T G - 1 7 9 1 0 A d T G - 1 8 2 0 2、C h r o n V a c - B、およびL m H B V からなる群より選択されるH B V 治療ワクチン；

(1 5) M y r c l u d e x B からなる群より選択されるH B V ウイルス侵入阻害剤；

(1 6) I S I S - H B V R x からなる群より選択されるウイルス性m R N A を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド；

(1 7) T K M - H B V (T K M - H e p B)、A L N - H B V、S R - 0 0 8、d d R N A i およびA R C - 5 2 0 からなる群より選択される低分子干渉R N A (s i R N A) ；

(1 8) P G N - 5 1 4 からなる群より選択されるエンドヌクレアーゼモジュレーター；

(1 9) T r i m i d o x からなる群より選択されるリボヌクレオチド還元酵素の阻害剤；

(2 0) オウゴニンからなる群より選択されるB 型肝炎ウイルスE 抗原阻害剤；

(2 1) G C - 1 1 0 2、X T L - 1 7、X T L - 1 9、X T L - 0 0 1、K N - 0 0 3、I V H e p a b u l i n S N、および完全ヒトモノクローナル抗体療法 (B 型肝炎ウイルス感染症、H u m a b s B i o M e d) からなる群より選択されるB 型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするH B V 抗体；

(2 2) Z u t e c t r a、S h a n g S h e n g G a n D i、U m a n B i g (H e p a t i t i s B H y p e r i m m u n e)、O m r i - H e p - B、N a b i - H B、H e p a t e c t C P、H e p a G a m B、i g a n t i b e、N i u l i v a、C T - P 2 4、B 型肝炎イムノグロブリン (静脈内、p H 4、H B V 感染症、S h a n g h a i R A A S B l o o d P r o d u c t s) およびF o v e p t a (B T - 0 8 8) からなる群より選択されるモノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を含むH B V 抗体；

(2 3) プロパゲルマニウムからなる群より選択されるC C R 2 ケモカインアンタゴニスト；

(2 4) T h y m a l f a s i n からなる群より選択されるチモシンアゴニスト；

(2 5) 組換え型I L - 7、C Y T - 1 0 7、インターロイキン- 2 (I L - 2、I m m u n e x) ；組換え型ヒトインターロイキン- 2 (S h e n z h e n N e p t u n u s)、I L - 1 5、I L - 2 1、I L - 2 4 およびセルモロイキンからなる群より選択されるサイトカイン；

(2 6) N V R - 1 2 2 1、N V R - 3 7 7 8、B A Y 4 1 - 4 1 0 9、メシル酸モルホチアジンおよびD V R - 2 3 からなる群より選択される核タンパク質モジュレーター (H B V コアまたはカプシドタンパク質モジュレーター) ；

(2 7) S B - 9 2 0 0、S B - 4 0、S B - 4 4、O R I - 7 2 4 6、O R I - 9 3 5 0、O R I - 7 5 3 7、O R I - 9 0 2 0、O R I - 9 1 9 8 およびO R I - 7 1 7 0 からなる群より選択されるレチノイン酸誘導性遺伝子1 の刺激物質；

(2 8) S B - 9 2 0 0 からなる群より選択されるN O D 2 の刺激物質；

(2 9) N L - 0 0 4 およびベグ化チモシンアルファ1 からなる群より選択される組換え型チモシンアルファ- 1 ；

(3 0) イソチアフルジン、I Q P - H B V、R M - 5 0 3 8 およびX i n g a n t i e からなる群より選択されるB 型肝炎ウイルス複製阻害剤；

(3 1) イデラリシブ、A Z D - 8 1 8 6、ブパルリシブ、C L R - 4 5 7、ピクチリシブ、ネラチニブ、リゴサチブ、リゴサチブナトリウム、E N - 3 3 4 2、T G R - 1 2 0 2、アルペリシブ、デュベリシブ、U C B - 5 8 5 7、タセリシブ、X L - 7 6 5、ゲダトリシブ、V S - 5 5 8 4、コパンリシブ、C A I オロテート、ペリホシン、R G - 7 6 6 6、G S K - 2 6 3 6 7 7 1、D S - 7 4 2 3、パヌリシブ、G S K - 2 2 6 9 5 5 7

、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-040093、ピララリシブ、BAY-1082439、プキチニブメシル酸塩、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、ソノリシブ、LY-3023414、SAR-260301およびCLR-1401からなる群より選択されるPI3K阻害剤；

（32）BSBI-25からなる群より選択されるcccDNA阻害剤；

（33）MEDI-0680、RG-7446、デュルバルマブ、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014およびBMS-936559からなる群より選択されるPD-L1阻害剤；

（34）ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、BGB-108およびmDX-400からなる群より選択されるPD-1阻害剤；

（35）ACP-196、ダサチニブ、イブルチニブ、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、MSC-2364447、X-022、スベブルチニブ、TP-4207、HM-71224、KBP-7536およびAC-0025からなる群より選択されるBTK阻害剤；

（36）エパカドスタット（INCB24360）、F-001287、レスミノスタット（4SC-201）、SN-35837、NLG-919、GDC-0919、およびインドキシモドからなる群より選択されるIDO阻害剤；ならびに

（37）ゲンチオピクリン（ゲンチオピクロシド）、ニタゾキサニド、ビリナパント、NOV-205（Molixan；BAM-205）、Oligotide、Mivotilate、Feron、レバミソール、Ka Shu Ning、Alloferon、WS-007、Y-101（Ti Fen Tai）、rSIFN-co、PEG-IFN α 、KW-3、BP-Inter-014、オレアノール酸、HepB-nRNA、cTP-5（rTP-5）、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、Hepbarna、IBPB-006IA、Hepuyinfen、Das Kloster 0014-01、Jiangantai（Ganxikang）、ピクロシド、DasKloster-0039、ヘプランタイ、IMB-2613、TCM-800B、還元型グルタチオン、RO-6864018およびZH-2Nからなる群より選択されるHBVを処置するための他の薬物。

（項目55）

B型肝炎ウイルス感染症の処置のための医薬の製造のための、項目1から34のいずれか一項に記載の化合物Iの結晶形態の使用。

（項目56）

B型肝炎ウイルス感染症の処置に使用するための、項目1から34のいずれか一項に記載の化合物Iの結晶形態。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/050037

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PAUL A. ROETHLE ET AL: "Identification and Optimization of Pteridinone Toll-like Receptor 7 (TLR7) Agonists for the Oral Treatment of Viral Hepatitis", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 56, no. 18, 26 September 2013 (2013-09-26), pages 7324-7333, XP055226722, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm400815m the whole document	1-56
X	WO 2012/087596 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]; DELANEY WILLIAM E [US]; LINK JOHN O [US]; MO) 28 June 2012 (2012-06-28) page 89; example 8 page 91, line 17 - page 96 ----- -/-	1-56

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 November 2015

Date of mailing of the international search report

03/12/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goss, Ilaria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/050037

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 2010/077613 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]; DESAI MANOJ C [US]; HALCOMB RANDALL L [US];) 8 July 2010 (2010-07-08) page 131 - page 138; example 49 abstract -----	1-56
X	CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022 the whole document page 164 - page 166 Chapter 3; page 177 - page 180 -----	1-56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/050037

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012087596	A1	28-06-2012	AR 084237 A1 02-05-2013
			CA 2822037 A1 28-06-2012
			EP 2654900 A1 30-10-2013
			JP 2014505045 A 27-02-2014
			NZ 613370 A 29-05-2015
			TW 201306841 A 16-02-2013
			US 2013273005 A1 17-10-2013
			US 2015141353 A1 21-05-2015
			UY 33797 A 31-07-2012
			WO 2012087596 A1 28-06-2012

WO 2010077613	A1	08-07-2010	AR 074506 A1 19-01-2011
			AU 2009333559 A1 14-07-2011
			CA 2745295 A1 08-07-2010
			CN 102272134 A 07-12-2011
			CN 103497192 A 08-01-2014
			CO 6362010 A2 20-01-2012
			DK 2364314 T3 12-05-2014
			EA 201190021 A1 30-04-2012
			EA 201491607 A1 30-07-2015
			EC SP11011189 A 31-08-2011
			EC SP11011310 A 31-10-2011
			EP 2364314 A1 14-09-2011
			EP 2818469 A1 31-12-2014
			ES 2467108 T3 11-06-2014
			HK 1161880 A1 25-07-2014
			HR P20140539 T1 18-07-2014
			IL 213101 A 31-12-2014
			IL 236272 A 29-01-2015
			JP 5600116 B2 01-10-2014
			JP 2012511577 A 24-05-2012
			JP 2014208692 A 06-11-2014
			KR 20110098809 A 01-09-2011
			NZ 593110 A 28-06-2013
			NZ 612380 A 30-01-2015
			PE 01062012 A1 20-02-2012
			PT 2364314 E 09-06-2014
			RS 53347 B 31-10-2014
			SG 172060 A1 28-07-2011
			SI 2364314 T1 31-07-2014
			SM T201400083 B 08-09-2014
			TW 201031667 A 01-09-2010
			TW 201441204 A 01-11-2014
			TW 201529559 A 01-08-2015
			US 2010143301 A1 10-06-2010
			US 2013071354 A1 21-03-2013
			US 2014081022 A1 20-03-2014
			US 2014316132 A1 23-10-2014
			UY 32306 A 30-07-2010
			WO 2010077613 A1 08-07-2010

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 37/04 (2006.01)		A 6 1 P 1/16	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)		A 6 1 P 37/04	
		A 6 1 K 31/519	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 アンドレス, パトリシア
アメリカ合衆国 インディアナ 47906, ウェスト ラファイエット, ケント アベニュー 3065, エーエムアールアイ エスエスシーアイ, エルエルシー 気付

(72)発明者 ブラウン, ブランドン ヒース
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ディアス, クリスタ マリエ
アメリカ合衆国 インディアナ 47906, ウェスト ラファイエット, ケント アベニュー 3065, エーエムアールアイ エスエスシーアイ, エルエルシー 気付

(72)発明者 キム, ヨー ジュン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ロエスル, ポール
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94702, バークリー, ブラウニング ストリート 2210

(72)発明者 ワン, ファン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 スモーレンスカヤ, ヴァレリヤ
アメリカ合衆国 インディアナ 47906, ウェスト ラファイエット, ケント アベニュー 3065, エーエムアールアイ エスエスシーアイ, エルエルシー 気付

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC08 EE04 FF01 GG04 HH04

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB09 GA15 MA02 MA05 NA14 ZA75

ZB33