

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6946194号
(P6946194)

(45) 発行日 令和3年10月6日(2021.10.6)

(24) 登録日 令和3年9月17日(2021.9.17)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C 07 D 471/04	1 O 4 Z
A61K 31/444	(2006.01)	A 61 K 31/444	
A61K 45/00	(2006.01)	A 61 K 45/00	
A61P 19/02	(2006.01)	A 61 P 19/02	
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1

請求項の数 20 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-557329 (P2017-557329)
 (86) (22) 出願日 平成28年5月5日(2016.5.5)
 (65) 公表番号 特表2018-515490 (P2018-515490A)
 (43) 公表日 平成30年6月14日(2018.6.14)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2016/031027
 (87) 國際公開番号 WO2016/179415
 (87) 國際公開日 平成28年11月10日(2016.11.10)
 審査請求日 平成31年4月25日(2019.4.25)
 (31) 優先権主張番号 62/157,902
 (32) 優先日 平成27年5月6日(2015.5.6)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73) 特許権者 505324881
プレキシコン インコーポレーテッド
P L E X X I K O N I N C.
アメリカ合衆国 94080 カリフォルニア
州 サウス・サンフランシスコ、オイスター
ー・ポイント・ブルバード 329
(74) 代理人 100100158
弁理士 鮫島 瞳
(74) 代理人 100150500
弁理士 森本 靖
(74) 代理人 100176474
弁理士 秋山 信彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】キナーゼを調節する化合物の固体形態

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

C u - K 線を使用する回折計で決定される 7 . 3 、 2 3 . 3 、 及び 2 8 . 2 ° 2 におけるピーク (± 0 . 2 °) を含み、 1 7 . 4 5 ° 2 におけるピーク (± 0 . 2 °) を含まない X 線粉末ディフラクトグラムを特徴とする化合物 I 形態 C である、 化合物 I
【化 1】



10

I

の結晶形態。

【請求項 2】

C u - K 線を使用する回折計で決定される 1 6 . 6 及び 2 0 . 9 ° 2 におけるピークをさらに含む X 線粉末ディフラクトグラムを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物 I の結晶形態。

【請求項 3】

2 3 4 での吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) サーモグラムをさらに特徴とする

20

、請求項 1 または 2 に記載の化合物 I の結晶形態。

【請求項 4】

c - f m s 、 c - k i t 、 F l t 3 、もしくはそれらの組み合わせから選択されるプロテインキナーゼ及び / またはマクロファージもしくはミクログリアによって媒介される疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性がある対象の治療に使用するための、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物 I の結晶形態と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、組成物。

【請求項 5】

疾患または状態を患っているかまたはその危険性がある対象の治療に使用するための、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物 I の結晶形態を含む組成物、または請求項 4 10 に記載の組成物であって、前記疾患または状態が、大腸癌、骨溶解及び / または骨疼痛、前立腺癌、骨粗鬆症、神経線維腫症、急性骨髓性白血病、アルツハイマー病、てんかん、外傷性脳損傷、タウオパシー、非小細胞肺癌、前眼部疾患、後眼部疾患、リソソーム蓄積症、多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、神経炎症、神経炎症障害、H I V 、ビンスワンガー型認知症、レビー小体型認知症、脳性麻痺、進行性核上麻痺、線内障、血管性認知症、多発梗塞性認知症、前頭側頭型認知症、偽認知症、膀胱癌、卵巣癌、慢性骨髓性白血病、乳癌、胆管癌、結腸癌、子宮内膜癌、食道癌、神経膠腫、膠芽腫、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、白血病、肺癌、黒色腫、中皮腫、肺臓癌、腎臓癌、単球性白血病、悪性末梢神経鞘腫瘍 (M P N S T) 、叢状神経線維腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘膜表皮癌、唾液腺の腺房細胞癌、消化管間質腫瘍 (G I S T) 、巨細胞腫 (G C T) 、骨の G C T 、色素性絨毛結節性滑膜炎 (P V N S) 、腱滑膜巨細胞腫 (T G C T) 、並びに腱鞘の T G C T (T G C T - T S) から選択される、組成物。

【請求項 6】

別の治療剤と組み合わせて使用するための、請求項 4 または 5 のいずれか 1 項に記載の組成物であり、前記別の治療剤が、i) アルキル化剤、ii) 抗生物質、iii) 代謝拮抗剤、iv) 抗体療法剤、v) ホルモンまたはホルモンアンタゴニスト、vi) タキサン、vii) レチノイド、viii) アルカロイド、ix) 抗血管新生剤、x) トポイソメラーゼ阻害剤、xi) P I 3 K 阻害剤、Cd k 4 阻害剤、Ak t 阻害剤、Me k 阻害剤、または E G F R 阻害剤から選択されるキナーゼ阻害剤、xi i) 標的シグナル伝達阻害剤、xii) 生物学的反応修飾剤、xiii) 化学療法剤、xiv) H s p 9 0 阻害剤、xv) ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、xvi) アロマターゼ阻害剤、xvii) I D O 阻害剤、xviii) ヒストンアセチルトランスフェラーゼ (H A T) 阻害剤、xix) ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 阻害剤、xx) サーチュイン (S I R T) 阻害剤、xxi) B E T 阻害剤、またはxxii) 抗血管新生剤である、組成物。

【請求項 7】

腱滑膜巨細胞腫 (T G C T) を患っているかまたはその危険性がある対象の治療に使用するための、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 8】

色素性絨毛結節性滑膜炎 (P V N S) を患っているかまたはその危険性がある対象の治療に使用するための、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 9】

悪性末梢神経鞘腫瘍 (M P N S T) を患っているかまたはその危険性がある対象の治療に使用するための、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 10】

シロリムスと組み合わせて使用するための、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

叢状神経線維腫を患っているかまたはその危険性がある対象の治療に使用するための、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 12】

卵巣癌を患っているかまたはその危険性がある対象の治療に使用するための、請求項 5

10

20

30

40

50

に記載の組成物。

【請求項 1 3】

パクリタキセルと組み合わせて使用するための、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

膵臓癌を患っているかまたはその危険性がある対象の治療に使用するための、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

大腸癌を患っているかまたはその危険性がある対象の治療に使用するための、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

ドウルバルマブと組み合わせて使用するための、請求項 1 4 または 1 5 に記載の組成物。
。

【請求項 1 7】

神経線維腫症を患っているかまたはその危険性がある対象の治療に使用するための、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

骨溶解及び / または骨疼痛を患っているかまたはその危険性がある対象の治療に使用するための、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

アルツハイマー病を患っているかまたはその危険性がある対象の治療に使用するための、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前立腺癌を患っているかまたはその危険性がある対象の治療に使用するための、請求項 5 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2015年5月6日に出願された米国仮出願第 6 2 / 1 5 7 , 9 0 2 号に対する 3 5 U . S . C § 1 1 9 (e) の利益を請求するものであり、その全体が参考により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

本開示は、一般に、[5 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン H C 1 塩と命名される化合物 I の固体形態、その遊離塩基である化合物 II の固体形態、その固体形態を作製するためのプロセス、及びそれらの治療的使用方法を提供する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

c - Kit 及び / または c - F ms 、及び / または F lt 3 媒介疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性がある対象に対して有効な治療を開発する必要性が依然として存在する。そのような疾患及び状態の治療のための化合物 I 及び化合物 II を含む好適な化合物は、米国特許第 7 , 8 9 3 , 0 7 5 号、米国公開第 2 0 1 4 - 0 0 3 7 6 1 7 号、及び米国公開第 2 0 1 3 - 0 2 7 4 2 5 9 号に開示されており、これらの全ての開示はそれらの全体が参考により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 4】

しかしながら、化合物 I は、本明細書に記載の特定の結晶形態 A ~ D のいずれにおいてもこれまでに知られていなかった。また、化合物 II は、本明細書に記載の特定の結晶形態ではこれまでに知られていなかった。

【発明の概要】

10

20

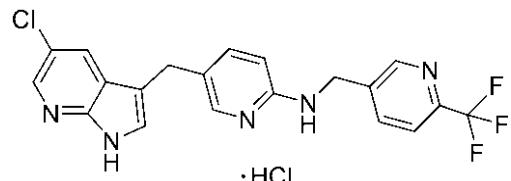
30

40

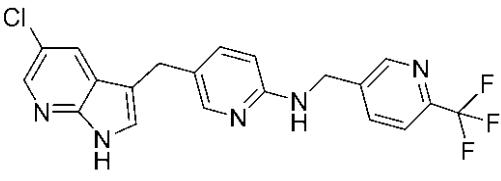
50

【0005】

本開示は、化合物Iまたは化合物IIの固体形態を提供することによってこれらの必要性などを満たす。本開示はまた、化合物Iまたは化合物IIの結晶形態を提供する。



化合物I



化合物II

10

【0006】

本開示はまた、化合物Iまたは化合物IIの固体形態を含む薬学的組成物を提供する。本開示はまた、その固体形態を作製するためのプロセス、ならびにc - Kit及び/またはc - Fms、及び/またはFlt3媒介疾患または状態の治療においてそれらを使用するための方法を提供する。

【0007】

それ故、一実施形態は化合物Iの固体形態を対象とする。別の実施形態は化合物Iの多形体形態を対象とする。別の実施形態は化合物Iの結晶形態を対象とする。一実施形態では、化合物Iの結晶形態は化合物I形態Aである。別の実施形態では、化合物Iの結晶形態は化合物I形態Bである。別の実施形態では、化合物Iの結晶形態は化合物I形態Cである。別の実施形態では、化合物Iの結晶形態は化合物I形態Dである。本開示はまた、化合物IIの固体形態を提供する。別の実施形態は化合物IIの結晶形態を対象とする。

20

【0008】

それ故、一実施形態は、結晶性[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-[6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル]-アミンHC1塩(化合物I形態A)を対象とする。化合物I形態Aは、Cu-K線を使用する回折計で決定される、7.1、22.9、及び27.6°2におけるピーク(±0.2°)を含むX線粉末ディフラクトグラムを特徴とする。

【0009】

別の実施形態は、結晶性[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-[6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル]-アミンHC1塩(化合物I形態B)を対象とする。化合物I形態Bは、Cu-K線を使用する回折計で決定される、6.6、23.2、及び28.1°2におけるピーク(±0.2°)を含むX線粉末ディフラクトグラムを特徴とする。

30

【0010】

別の実施形態は、結晶性[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-[6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル]-アミンHC1塩(化合物I形態C)を対象とする。化合物I形態Cは、Cu-K線を使用する回折計で決定される、7.3、23.3、及び28.2°2におけるピーク(±0.2°)を含むX線粉末ディフラクトグラムを特徴とする。

40

【0011】

別の実施形態は、結晶性[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-[6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル]-アミンHC1塩メタノール溶媒和物(化合物I形態D)を対象とする。化合物I形態Dは、Cu-K線を使用する回折計で決定される、6.9、20.9、及び26.7°2におけるピーク(±0.2°)を含むX線粉末ディフラクトグラムを特徴とする。

【0012】

別の実施形態は、結晶性[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-[6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-

50

イルメチル) - アミン(化合物Ⅱ)を対象とする。化合物Ⅱは、Cu-K線を使用する回折計で決定される、10.9、19.7、及び26.4°²におけるピーク(±0.2°)を含むX線粉末ディフラクトグラムを特徴とする。

【0013】

一実施形態は、化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、及び化合物Ⅰ形態D、結晶性化合物Ⅱからなる群から選択される化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤と、を含む、薬学的組成物である。

【0014】

別の実施形態は、c-fms、c-kit、Flt3、もしくはそれらの組み合わせから選択されるプロテインキナーゼ及び/またはマクロファージもしくはミクログリアによって媒介される疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、化合物Ⅰ形態D、または結晶性化合物Ⅱをその対象に投与することを含む、方法を対象とする。

10

【0015】

別の実施形態は、c-fms、c-kit、Flt3、もしくはそれらの組み合わせから選択されるプロテインキナーゼ及び/またはマクロファージもしくはミクログリアによって媒介される疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、化合物Ⅰ形態D、または結晶性化合物Ⅱと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む組成物をその対象に投与することを含む、方法を対象とする。

20

【0016】

別の実施形態は、腱滑膜巨細胞腫(TGCT)を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、化合物Ⅰ形態D、または結晶性化合物Ⅱをその対象に投与することを含む、方法を対象とする。

【0017】

別の実施形態は、色素性絨毛結節性滑膜炎(PVNS)を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、化合物Ⅰ形態D、結晶性化合物Ⅱ、またはそれらの組成物をその対象に投与することを含む、方法を対象とする。

30

【0018】

別の実施形態は、悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、化合物Ⅰ形態D、結晶性化合物Ⅱ、またはそれらの組成物をその対象に投与することを含む、方法を対象とする。

【0019】

別の実施形態は、乳癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、化合物Ⅰ形態D、結晶性化合物Ⅱ、またはそれらの組成物をその対象に投与することを含む、方法を対象とする。

40

【0020】

別の実施形態は、叢状神経線維腫を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、化合物Ⅰ形態D、結晶性化合物Ⅱ、またはそれらの組成物をその対象に投与することを含む、方法を対象とする。

【0021】

別の実施形態は、黒色腫、またはKIT変異を伴う切除不能もしくは転移性の黒色腫を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、化合物Ⅰ形態D、結晶性化合物Ⅰ

50

I、またはそれらの組成物をその対象に投与することを含む、方法を対象とする。

【0022】

別の実施形態は、膠芽腫を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、結晶性化合物II、またはそれらの組成物をその対象に投与することを含む、方法を対象とする。

【0023】

別の実施形態は、急性骨髄性白血病を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、結晶性化合物II、またはそれらの組成物をその対象に投与することを含む、方法を対象とする。 10

【0024】

別の実施形態は、卵巣癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、結晶性化合物II、またはそれらの組成物をその対象に投与することを含む、方法を対象とする。

【0025】

別の実施形態は、化合物I形態Cを含むカプセルの調製であって、化合物I形態Cと薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを組み合わせることを含む、調製を対象とする。

【0026】

別の実施形態は、化合物I形態Cを含む錠剤の調製であって、化合物I形態Cと薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを組み合わせることを含む、調製を対象とする。 20

【0027】

更に追加的な実施形態は、任意に本明細書に記載の任意の他の実施形態と組み合わせて、c-Fms、c-Kit、Flt3、もしくはそれらの組み合わせから選択されるプロテインキナーゼ及び/またはマクロファージもしくはミクログリアによって媒介される疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための医薬の製造において、化合物I形態A～Dまたは結晶性化合物のいずれか1つを使用することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】化合物I形態AのX線粉末回折パターンである。

【図2】化合物I形態Aの示差走査熱量測定(DSC)曲線である。

【図3】化合物I形態Aの熱重量分析(TGA)である。

【図4】化合物I形態Aの動的蒸気吸着(DVS)曲線である。

【図5】化合物I形態Aのラマンスペクトルである。

【図6】化合物I形態BのX線粉末回折パターンである。

【図7】化合物I形態Bの示差走査熱量測定(DSC)曲線である。

【図8】化合物I形態Bの熱重量分析(TGA)である。

【図9】化合物I形態Bのラマンスペクトルである。 40

【図10】化合物I形態CのX線粉末回折パターンである。

【図11】化合物I形態Cの示差走査熱量測定(DSC)曲線である。

【図12】化合物I形態Cの熱重量分析(TGA)である。

【図13】化合物I形態Cの動的蒸気吸着(DVS)曲線である。

【図14】化合物I形態A～C(上から下へ)の核磁気共鳴スペクトル(¹H NMR)である。

【図15】化合物I形態AのIRスペクトルである。

【図16】化合物I形態BのIRスペクトルである。

【図17】化合物I形態DのX線粉末回折パターンである。

【図18】化合物I形態B及び化合物I形態C(上から下へ)のX線粉末回折パターンの 50

比較である。

【図19】化合物IアモルファスのX線粉末回折パターンである。

【図20】結晶性化合物IIのX線粉末回折パターンである。

【図21】結晶性化合物IIの示差走査熱量測定(DSC)曲線である。

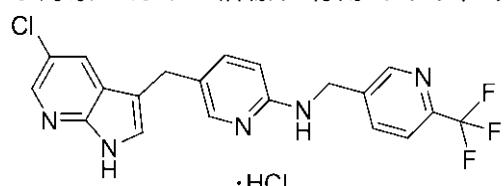
【図22】結晶性化合物IIの動的蒸気収着(DVS)曲線である。

【図23】化合物I形態Dの熱重量分析(TGA)である。

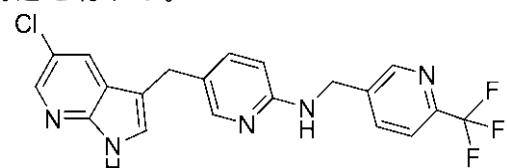
【発明を実施するための形態】

【0029】

[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-〔6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル〕-アミンHCl塩と命名された化合物(化合物I)、またはその遊離塩基(化合物II)は、c-Kit及び/またはc-Fms介在疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性がある対象のための治療に有用であり、以下の構造を有する。
10



化合物I



化合物II

10

20

【0030】

本開示は化合物I及びIIの固体形態に関する。本開示はまた、化合物I及びIIの多形体形態に関する。本開示はまた、化合物Iの様々な結晶形態または化合物IIの結晶形態及びその結晶形態を作製するプロセスに関する。化合物Iの結晶形態は、本明細書では、「化合物I形態A」、「化合物I形態B」、「化合物I形態C」、及び「化合物I形態D」と記載される。いくつかの実施形態では、化合物Iのそのような形態は溶媒和物であり得る。

【0031】

定義

本明細書で使用される場合、他に明確に示されない限り、以下の定義が適用される。

30

【0032】

提供される構造内またはその構造に関連する変数の定義内で、本明細書に記載された式内で指定された全ての原子は、逆に明確に示されない限り、その任意の同位体も含むことが意図される。任意の所与の原子について、同位体は本質的にそれらの天然発生に従った比で存在してよく、または1つ以上の特定の原子が1つ以上の同位体に関して当業者に知られている合成方法を使用して増大されてよいことが理解される。それ故、水素は、例えば、¹H、²H、³Hを含み、炭素は、例えば、¹¹C、¹²C、¹³C、¹⁴Cを含み、酸素は、例えば、¹⁶O、¹⁷O、¹⁸Oを含み、窒素は、例えば、¹³N、¹⁴N、¹⁵Nを含み、硫黄は、例えば、³²S、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、³⁷S、³⁸Sを含み、フルオロは、例えば、¹⁷F、¹⁸F、¹⁹Fを含み、クロロは、例えば、³⁵Cl、³⁶Cl、³⁷Cl、³⁸Cl、³⁹Clを含むことなどである。
40

【0033】

本開示に従う使用が企図される所定の化合物は、非溶媒和形態ならびに水和形態を含む溶媒和形態で存在し得る。「水和物」は、水分子と溶質の分子またはイオンとの組み合わせによって形成される複合体を指す。「溶媒和物」は、溶媒分子と溶質の分子またはイオンとの組み合わせによって形成される複合体を指す。溶媒は、有機化合物、無機化合物、またはその両方の混合物であり得る。溶媒和物は、水和物、半水和物、チャネル水和物などを含むことを意味する。溶媒のいくつかの例には、メタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、及び水が含まれるが、これらに限定されない。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、本開示の範囲内に包
50

含される。本開示に従う使用が企図される所定の化合物は、多結晶またはアモルファス形態で存在してよい。一般に、全ての物理的形態は、本開示によって企図される用途にとって同等であり、本開示の範囲内にあることが意図される。

【0034】

「脱溶媒和化」という用語は、本明細書に記載の溶媒和物であり、かつ溶媒分子が部分的または完全に除去された化合物I形態を指す。脱溶媒和形態を生成するための脱溶媒和技術には、限定されることなく、化合物I形態（溶媒和物）の真空への暴露、溶媒和物を高温に付すこと、空気または窒素などのガス流への溶媒和物の暴露、またはこれらの任意の組み合わせが含まれる。それ故、脱溶媒和化された化合物I形態は、無水であってよく、すなわち、溶媒分子が完全になくてよく、または部分的に溶媒和化されていてよく、その場合には溶媒分子が化学量論量または非化学量論量で存在する。10

【0035】

本明細書で使用される場合、「固体形態」という用語は、アモルファス及び結晶形態を含む固体状態の材料の種類を指す。「結晶形態」という用語は、多形体ならびに溶媒和物、水和物などを指す。「多形体」という用語は、X線回折、融点などの特定の物理的特性を有する特定の結晶構造を指す。

【0036】

「コンジス結晶（condis crystal）」という用語は、中間相または液晶を指し、結晶と液体との間にに入る物質の状態である。それは、平行に配置された高分子の充填（packing）において位置及び立体配座の順序がある程度失われた結晶である。20。コンジス結晶の粒子は固体の結晶のように見え得るが、これらの結晶が圧迫されると液体のように流れ得る。

【0037】

本明細書で使用される場合、「治療する（treat）」「治療すること（treating）」、「療法（therapy）」、「療法（therapies）」という用語、及び同様の用語は、材料、例えば、本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を有効量で投与して、疾患または状態の1種以上の症候、すなわち、症状を予防、緩和、または改善すること、及び／または治療されている対象の生存を延長することを指す。

【0038】

化合物I及び化合物IIは、Fms、Kit、及びFit3プロテインキナーゼの阻害剤である。これらの標的についてのIC₅₀値を測定することができるキナーゼアッセイは、米国公報第US2007/0032519号、US2009/0076046号、及びUS2011/0112127号に記載されている。化合物I及びIIは、これらの3つのキナーゼ標的のそれぞれについて0.05μM未満のIC₅₀値を有する。30

【0039】

本明細書で使用される場合、「Fms及び／またはKit、及び／またはFit3プロテインキナーゼ媒介疾患または状態」という用語は、Fmsプロテインキナーゼ（その任意の変異を含む）、Kitプロテインキナーゼ（その任意の変異を含む）、Fit3プロテインキナーゼ（その任意の変異を含む）、またはFms及びKitプロテインキナーゼの両方（それらの任意の変異を含む）の生物学的機能が、疾患または状態の発症、経過、及び／または症候に影響を及ぼす疾患または状態、及び／またはFms及び／またはKit、及び／またはFit3プロテインキナーゼの調節が、疾患または状態の発症、経過、及び／または症候を変化させる疾患または状態を指す。40Fms及び／またはKit、及び／またはFit3プロテインキナーゼ媒介疾患または状態は、調節が治療的利益を提供する疾患または状態を含み、その場合、例えば、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて含むFms及び／またはKit、及び／またはFit3プロテインキナーゼ阻害剤（複数可）での処理により、その疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性がある対象に対して治療的利益が提供される。50

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用される場合、「F m s プロテインキナーゼ媒介疾患または状態」、「c - F m s 媒介疾患または状態」などの用語は、F m s プロテインキナーゼ（その任意の変異を含む）の生物学的機能が、疾患または状態の発症、経過、及び／または症候に影響を及ぼすその疾患または状態、及び／またはF m s プロテインキナーゼの調節が疾患または状態の発症、経過、及び／または症候を変化させるその疾患または状態のことを指す。F m s プロテインキナーゼ媒介疾患または状態は、F m s 阻害が治療的利益を提供する疾患または状態を含み、その場合、例えば、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて含むF m s 阻害剤（複数可）での処理により、その疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性がある対象に対して治療的利益が提供される。

10

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用される場合、「K i t プロテインキナーゼ媒介疾患または状態」、「c - K i t 媒介疾患または状態」などの用語は、K i t プロテインキナーゼ（その任意の変異を含む）の生物学的機能が、疾患または状態の発症、経過、及び／または症候に影響を及ぼすその疾患または状態、及び／またはK i t プロテインキナーゼの調節が疾患または状態の症候、経過、及び／または症状を変化させるその疾患または状態のことを指す。K i t プロテインキナーゼ媒介疾患または状態は、K i t 阻害が治療的利益を提供する疾患または状態を含み、その場合、例えば、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて含むK i t 阻害剤（複数可）での処理により、その疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性がある対象に対して治療的利益が提供される。

20

【 0 0 4 2 】

本明細書で使用される場合、「組成物」という用語は、少なくとも1種の薬学的に活性な化合物（その任意の固体形態を含む）を含有する、治療目的のために意図された対象に投与するのに好適な薬学的調製物を指す。組成物は、化合物の改善された製剤を提供するために少なくとも1種の薬学的に許容可能な成分、例えば、好適な担体または賦形剤を含んでよい。

30

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、本明細書に記載の化合物で治療される生存している生物を指し、その生物には、ヒト、他の靈長類、スポーツ動物、畜牛などの商業的関心のある動物、ウマなどの牧場動物、またはイヌ及びネコなどのペットなどの任意の哺乳動物を含むがこれらに限定されない。

【 0 0 4 4 】

「薬学的に許容可能な」という用語は、示された材料が、治療されるべき疾患または状態及びそれぞれの投与経路を考慮して、合理的に慎重な医師がその材料を患者に投与することを回避させる特性を有しないことを示す。例えば、一般に、そのような材料は、例えば、注射物資用に本質的に無菌であることが必要とされる。

40

【 0 0 4 5 】

本文脈において、「治療的有効」または「有効量」という用語は、材料または材料の量が、疾患または医学的状態の1種以上の症候を予防、緩和、または改善するため、及び／または治療されている対象の生存を延長させるために有効であることを示している。治療的有効量は、化合物、疾患または状態及びその重症度、ならびに治療されるべき哺乳動物の年齢、体重などに依存して変化する。例えば、有効量は、有益なまたは所望の臨床結果をもたらすのに十分な量である。有効量は、単回投与で一度に、またはいくつかの投与で有効量を提供する分割量で提供され得る。有効量とみなされるであろうものの正確な決定は、各々の対象に個別的な要因（それらのサイズ、年齢、損傷、及び／または治療されている疾患または傷害、ならびに損傷が生じてからまたは疾患が開始してからの時間の量を

50

含む)に基づき得る。当業者は、その技術において習慣的であるこれらの考慮に基づいて所与の対象のための有効量を決定することができる。

【0046】

本明細書で使用される場合、「調節すること」または「調節する」という用語は、生物学的活性、特にプロテインキナーゼなどの特定の生体分子に関連する生物学的活性を変化させる効果を指す。例えば、特定の生体分子の阻害剤は、酵素などの生体分子の活性を低下させることによって、その生体分子、例えば酵素の活性を調節する。そのような活性は、典型的には、例えば酵素に関する阻害剤の化合物の阻害濃度($I C_{50}$)の観点から示される。

【0047】

本明細書で使用される場合、「実質的に図に示されている」という語句は、DSCサーモグラムに適用される場合は ± 3 セルシウス度の変動を含むことを意味し、熱重量分析(TGA)に適用される場合は重量損失の $\pm 2\%$ の変動を含むことを意味する。

【0048】

本明細書で使用される場合、XRDパターンにおける「主要ピーク」という語句は、観察されたピークリスト全体のサブセットを指す。主要ピークは、強い強度を有する好ましくは重複しない低角度のピークを特定することによって観察されたピークから選択される。

【0049】

調節剤であるかまたは調節剤であり得る化合物の使用、試験、またはスクリーニングの文脈において、「接触させる」という用語は、化合物(複数可)が特定の分子、錯体、細胞、組織、またはその化合物と他の特定の材料との間の潜在的な結合相互作用及び/または化学反応が生じ得る他の特定の材料に十分に近接されていることを意味する。

【0050】

また、本明細書で使用される略語は、以下のようにそれぞれの意味を有する。

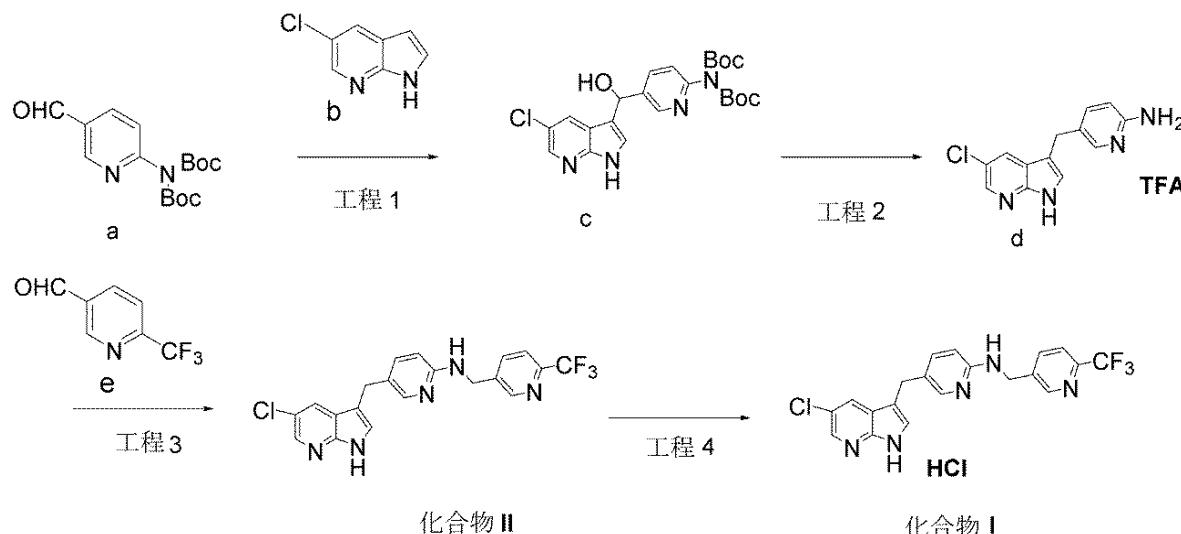
D	日数
D M S O	ジメチルスルホキシド
D S C	示差走査熱量測定
D V S	動的蒸気吸着
E t O A c	酢酸エチル
E t O H	エタノール
H P L C	高圧液体クロマトグラフィ
I P A	イソプロパノール
I R	赤外線スペクトル
k V	キロボルト
m A	ミリアンペア
M e O H	メタノール
P k s	ピーカ
R H	相対湿度
R T	室温
T G A	熱重量分析
μ L	マイクロリットル
μ m	マイクロメーター
μ M	マイクロモル
v / v	容積に対する容積
X R P D	X線粉末回折

【 0 0 5 1 】

化合物 I 及び II

化合物 I 及び II を以下のスキーム I の合成手順に従って合成した。

スキーム I



【 0 0 5 2 】

工程 1 : (a) から (c) への転化

反応器にイソプロピルアルコールを装填し、チャンバーを窒素でフラッシュした。te

r t - プチル [(t e r t - プトキシ) - N - (5 - ホルミル - (2 - ピリジル)) カルボニルアミノ] ホルメート (a) を攪拌しながらイソプロピルアルコールに溶解し、反応混合物を約 0 ~ 5 に冷却した。5 - クロロ - 7 - アザインドール (b) 、炭酸カリウム、及び硫酸水素テトラブチルアンモニウムを 1 つずつ反応器に添加し、反応混合物を室温で約 24 時間攪拌した。反応混合物を H P L C によって分析することによって反応の進行をモニターした。(a) の含有量が 2 % 以下であった場合、反応を約 5 ~ 10 に冷却し、沈殿物の粗 t e r t - プチル [(t e r t - プトキシ) - N - { 5 - [(5 - クロロピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ヒドロキシメチル] - (2 - ピリジル) } カルボニルアミノ] ホルメート (c) に精製水を添加した。沈殿物を濾過し、精製水で洗浄し、乾燥させ、純度について試験した。純度が 90 % であった場合、更なる後処理は行われなかった。純度が < 90 % であった場合、粗生成物を熱酢酸エチルと共に約 1 時間攪拌し、約 0 ~ 5 に冷却し、濾過した。濾過した固体を酢酸エチルで洗浄し、乾燥させた。
10

【 0053 】

工程 2 : (c) から (d) への転化

反応器にアセトニトリルを装填し、チャンバーを窒素でフラッシュした。化合物 (c) を攪拌しながらアセトニトリルに溶解し、反応混合物を約 0 ~ 5 に冷却した。トリエチルシラン及びトリフルオロ酢酸を反応器に添加し、反応混合物を室温で約 24 時間攪拌し、次いで約 8 時間還流させた。反応混合物を H P L C によって分析することによって反応の進行をモニターした。(c) 含有量が 1.0 % であった場合、粗 5 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イルアミントリフルオロ酢酸塩 (d) を、容積を濃縮し、水を添加し、再び濃縮することによって沈殿させた。懸濁液を約 60 ~ 65 で 1 ~ 1.5 時間攪拌し、約 0 ~ 5 に冷却し、濾過し、得られた固体を精製水で洗浄した。次いで、固体を約 3 時間酢酸エチルと攪拌し、濾過し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥させた。
20

【 0054 】

工程 3 : (d) から化合物 I I (遊離塩基) への転化

反応器にアセトニトリルを装填し、チャンバーを窒素でフラッシュした。化合物 (d) 及び 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - カルボキシアルデヒド (e) を攪拌しながらアセトニトリルに溶解し、反応混合物を約 0 ~ 5 に冷却した。トリフルオロ酢酸を反応器に添加し、反応混合物を約 10 で約 6 時間攪拌した。次いでトリエチルシランを反応器に添加し、反応混合物を約 24 時間還流した。反応混合物を H P L C によって分析することによって反応の進行をモニターした。化合物 I I の含有量が 1.0 % であった場合、容積を濃縮し、水を添加し、再び濃縮することによって反応を後処理した。次いで水酸化アンモニウムを加えて、液体の pH を 8 ~ 9 に上げ、粗化合物 I I を沈殿させた。固体を濾過し、精製水で洗浄し、乾燥させた。
30

【 0055 】

工程 4 : 化合物 I I から化合物 I への転化

反応器に酢酸エチルを装填し、チャンバーを窒素でフラッシュした。化合物 I I を酢酸エチルと共に約 55 で 7 ~ 8 時間加熱し、室温に冷却し、約 16 時間攪拌し、濾過し、乾燥させた。化合物 I I を 1.25 当量のメタノール中の塩酸と < 30 で反応させ、次いで約 1 時間還流下で加熱し、濾過し、次いで室温に冷却した。スラリーを濾過し、固体をメチル t e r t - プチルエーテル中で還流し、室温に冷却し、濾過し、乾燥させて化合物 I を単離した。
40

【 0056 】

化合物 I の結晶形態

上記に一般に記載されているように、本開示は、本明細書に開示される化合物 I の結晶形態、及びその遊離塩基の結晶形態である化合物 I I を提供する。

【 0057 】

一実施形態では、本開示は、メタノールと水の混合物から化合物 I を再結晶化することを含む、化合物 I 形態 A の調製プロセスを提供する。
50

【0058】

化合物I形態Aは、Cu-K線を使用する回折計で決定される、7.1、22.9、及び27.6°2におけるピーク($\pm 0.2^\circ$)を含むX線粉末ディフラクトグラムを特徴とする。そのディフラクトグラムは、21.7及び23.7°2に追加的なピーク($\pm 0.2^\circ$)を含む。形態Aは、実質的に図1に示されているその完全なX線粉末ディフラクトグラムも特徴とする。XRPDパターンにおける主要ピークを以下の表1に示す。一実施形態では、本開示は、Cu-K線を使用する回折計で決定される、以下の表1に列挙される2つ以上のピーク($\pm 0.2^\circ$)を含む化合物I形態Aを提供する。

表1. 化合物I形態AのXRPDパターンにおける主要ピーク

$^\circ 2\theta (\pm 0.2^\circ)$	d-間隔 [Å]
7. 14	12. 368 $\pm 0. 346$
13. 65	6. 482 $\pm 0. 095$
14. 32	6. 179 $\pm 0. 086$
15. 08	5. 870 $\pm 0. 077$
16. 52	5. 363 $\pm 0. 064$
16. 78	5. 278 $\pm 0. 062$
20. 16	4. 402 $\pm 0. 043$
20. 81	4. 265 $\pm 0. 041$
21. 72	4. 089 $\pm 0. 037$
22. 04	4. 030 $\pm 0. 036$
22. 34	3. 977 $\pm 0. 035$
22. 59	3. 933 $\pm 0. 034$
22. 89	3. 882 $\pm 0. 033$
23. 74	3. 745 $\pm 0. 031$
24. 80	3. 587 $\pm 0. 028$
25. 81	3. 450 $\pm 0. 026$
26. 16	3. 404 $\pm 0. 026$
27. 55	3. 235 $\pm 0. 023$
29. 17	3. 059 $\pm 0. 021$

10

20

30

【0059】

いくつかの実施形態では、形態Aはまた、約22.2の開始温度で約23.1でのシグナル最大を含む吸熱を含むその示差走査熱量測定(DSC)曲線を特徴とする。別の実施形態では、DSC曲線は実質的に図2に示されている通りである。

40

【0060】

いくつかの実施形態では、形態Aは、実質的に図3に示されているサーモグラムを含む熱重量分析(TGA)も特徴とする。

【0061】

いくつかの実施形態では、形態Aは、実質的に図4に示されている動的蒸気吸着(dynamic vapor sorption:DVS)曲線も特徴とする。

【0062】

いくつかの実施形態では、形態Aは、実質的に図5に示されているラマンスペクトルも特徴とする。

【0063】

50

いくつかの実施形態では、化合物I形態Aは、図15に示されているそのIRスペクトルも特徴とする。

【0064】

別の実施形態では、本開示は、化合物II(遊離塩基)を塩酸と接触させることを含む、化合物I形態Bの調製プロセスを提供する。化合物I形態Bは、Cu-K線を使用する回折計で決定される、6.6、23.2、及び28.1°2におけるピーク($\pm 0.2^\circ$)を含むX線粉末ディフラクトグラムを特徴とする。そのディフラクトグラムは、22.3及び26.7°2に追加的なピーク($\pm 0.2^\circ$)を含む。形態Bは、実質的に図6に示されているその完全なX線粉末ディフラクトグラムも特徴とする。XRPDパターンにおける主要ピークを以下の表2に示す。一実施形態では、本開示は、Cu-K線を使用する回折計で決定される、以下の表2に列挙される2つ以上のピーク($\pm 0.2^\circ$)を含む化合物I形態Bを提供する。
10

表2. 化合物I形態BのXRPDパターンにおける主要ピーク

$^\circ 2\theta (\pm 0.2^\circ)$	d-間隔 [Å]
6. 63	13. 320 ± 0.401
7. 15	12. 360 ± 0.345
8. 37	10. 560 ± 0.252
13. 66	6. 477 ± 0.094
14. 34	6. 170 ± 0.086
15. 10	5. 862 ± 0.077
16. 54	5. 356 ± 0.064
17. 45	5. 078 ± 0.058
20. 19	4. 395 ± 0.043
20. 83	4. 261 ± 0.040
21. 27	4. 175 ± 0.039
21. 59	4. 113 ± 0.038
21. 86	4. 063 ± 0.037
22. 34	3. 975 ± 0.035
22. 59	3. 934 ± 0.034
23. 17	3. 836 ± 0.033
23. 76	3. 741 ± 0.031
23. 96	3. 712 ± 0.031
25. 98	3. 427 ± 0.026
26. 22	3. 397 ± 0.025
26. 46	3. 365 ± 0.025
26. 67	3. 340 ± 0.025
28. 14	3. 168 ± 0.022
28. 72	3. 106 ± 0.021
29. 92	2. 984 ± 0.019

【0065】

いくつかの実施形態では、形態Bはまた、約226の開始温度で約127及び233でのシグナル最大を含む吸熱を含むその示差走査熱量測定(DSC)曲線を特徴とす
20
30
40
50

る。別の実施形態では、DSC曲線は実質的に図7に示されている通りである。

【0066】

いくつかの実施形態では、形態Bは、実質的に図8に示されているサーモグラムを含む熱重量分析(TGA)も特徴とする。

【0067】

いくつかの実施形態では、形態Bは、実質的に図9に示されているラマンスペクトルも特徴とする。

【0068】

いくつかの実施形態では、化合物I形態Bは、図16に示されているそのIRスペクトルも特徴とする。

10

【0069】

別の実施形態では、本開示は、アセトン、1,4-ジオキサン、エタノール、メタノール、及びイソプロパノールと水との混合物から選択される溶媒から化合物I形態Aを再結晶化することを含む、化合物I形態Cの調製プロセスを提供する。別の実施形態では、本開示は、エタノールから化合物I形態Aを再結晶化することを含む、化合物I形態Cの調製プロセスを提供する。

【0070】

化合物I形態Cは、Cu-K α 線を使用する回折計で決定される、7.3、23.3、及び28.2°におけるピーク($\pm 0.2^\circ$)を含むX線粉末ディフラクトグラムを特徴とする。そのディフラクトグラムは、16.6及び20.9°に追加的なピーク($\pm 0.2^\circ$)を含む。形態Cは、実質的に図10に示されているその完全なX線粉末ディフラクトグラムも特徴とする。XRPDパターンにおける主要ピークを以下の表3に示す。一実施形態では、本開示は、Cu-K α 線を使用する回折計で決定される、以下の表3に列挙される2つ以上のピーク($\pm 0.2^\circ$)を含む化合物I形態Cを提供する。

20

表3. 化合物I形態CのXRPDパターンにおける主要ピーク

° 2θ ($\pm 0.2^\circ$)	d - 間隔 [Å]
7.3	12.176 ± 0.335
8.5	10.422 ± 0.245
13.8	6.427 ± 0.093
14.4	6.127 ± 0.084
15.2	5.820 ± 0.076
16.6	5.321 ± 0.063
16.9	5.240 ± 0.062
20.3	4.372 ± 0.043
20.9	4.239 ± 0.040
21.3	4.159 ± 0.039
22.4	3.968 ± 0.035
23.3	3.816 ± 0.032
26.7	3.331 ± 0.024
28.2	3.160 ± 0.022

30

40

【0071】

いくつかの実施形態では、形態Cはまた、約227の開始温度で約234でのシグナル最大を含む吸熱を含むその示差走査熱量測定(DSC)曲線を特徴とする。別の実施形態では、DSC曲線は実質的に図11に示されている通りである。

【0072】

50

いくつかの実施形態では、形態 C は、実質的に図 1 2 に示されているサーモグラムを含む熱重量分析 (T G A) も特徴とする。

【 0 0 7 3 】

いくつかの実施形態では、形態 C は、実質的に図 1 3 に示されている動的蒸気吸着 (D V S) 曲線も特徴とする。

【 0 0 7 4 】

いくつかの実施形態では、化合物 I 形態 A ~ C (上から下まで) は、図 1 4 に示されている核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR) も特徴とする。

【 0 0 7 5 】

別の実施形態では、本開示は、アセトンとメタノールとの混合物から化合物 I 形態 A を再結晶化することを含む、化合物 I 形態 D の調製プロセスを提供する。

【 0 0 7 6 】

化合物 I 形態 D は、Cu - K 線を使用する回折計で決定される、6.9、20.9、及び 26.7° におけるピーク ($\pm 0.2^\circ$) を含む X 線粉末ディフラクトグラムを特徴とする。そのディフラクトグラムは、12.9 及び 24.0° に追加的なピーク ($\pm 0.2^\circ$) を含む。形態 D は、実質的に図 1 7 に示されているその完全な X 線粉末ディフラクトグラムも特徴とする。X R P D パターンにおける主要ピークを以下の表 4 に示す。一実施形態では、本開示は、Cu - K 線を使用する回折計で決定される、以下の表 4 に列挙される 2 つ以上のピーク ($\pm 0.2^\circ$) を含む化合物 I 形態 D を提供する。

【 0 0 7 7 】

いくつかの実施形態では、形態 D は、実質的に図 2 3 に示されているサーモグラムを含む熱重量分析 (T G A) も特徴とする。

表 4. 化合物 I 形態 D の X R P D パターンにおける主要ピーク

$^\circ 2\theta (\pm 0.2^\circ)$	d - 間隔 [Å]
6.90	12.809 ± 0.371
12.91	6.854 ± 0.106
16.21	5.463 ± 0.067
19.52	4.545 ± 0.046
20.91	4.245 ± 0.040
22.07	4.024 ± 0.036
23.96	3.710 ± 0.031
25.22	3.529 ± 0.028
26.73	3.332 ± 0.024
28.62	3.117 ± 0.021

【 0 0 7 8 】

化合物 II の結晶形態

化合物 II は、Cu - K 線を使用する回折計で決定される、10.9、19.7、及び 26.4° におけるピーク ($\pm 0.2^\circ$) を含む X 線粉末ディフラクトグラムを特徴とする。そのディフラクトグラムは、20.8 及び 25.3° に追加的なピーク ($\pm 0.2^\circ$) を含む。その遊離塩基は、実質的に図 2 0 に示されているその完全な X 線粉末ディフラクトグラムも特徴とする。X R P D パターンにおける主要ピークを以下の表 5 に示す。一実施形態では、本開示は、Cu - K 線を使用する回折計で決定される、以下の表 5 に列挙される 2 つ以上のピーク ($\pm 0.2^\circ$) を含む結晶性化合物 II を提供する。

10

20

30

40

表5. 化合物IIのXRPDパターンにおける主要ピーク

° 2θ (± 0.2°)	d - 間隔 [Å]
10.9	8.128 ± 0.149
13.6	6.500 ± 0.095
15.1	5.854 ± 0.077
17.6	5.043 ± 0.057
19.7	4.499 ± 0.045
20.2	4.391 ± 0.043
20.4	4.354 ± 0.042
20.8	4.259 ± 0.040
21.8	4.066 ± 0.037
22.7	3.912 ± 0.034
23.3	3.816 ± 0.032
23.9	3.719 ± 0.031
24.3	3.667 ± 0.030
25.3	3.515 ± 0.027
26.4	3.374 ± 0.025
27.5	3.243 ± 0.023
27.7	3.214 ± 0.023
28.1	3.178 ± 0.022
28.5	3.133 ± 0.022

【0079】

化合物Iの結晶形態A～D及び結晶性化合物IIの特性化

化合物I形態A

形態Aは非溶媒和である。形態Aは実施例1に記載されているように得られ、多形体スクリーン用の原料として利用した。形態Aはまた、穏やかな加熱条件下で、メタノール溶媒和物である形態Dの脱溶媒和化から得られた。

【0080】

形態Aのおおよその溶解度は、実施例で論じる溶媒添加法を使用して様々な溶媒中で計算した。結果は以下に示す通りである。

10

20

30

化合物 I 形態 A のおよその溶解度

溶媒	溶解度 (m g / m L) ¹
アセトン	< 2
アセトニトリル (A C N)	< 2
ジクロロメタン (D C M)	< 2
1, 4-ジオキサン	< 2
ジメチルホルムアミド (D M F)	> 1 4 5
ジメチルスルホキシド (D M S O)	> 1 5 3
エタノール (E t O H)	5
酢酸エチル (E t O A c)	< 2
ヘプタン	< 2
イソプロピルアルコール (I P A)	2
メタノール (M e O H)	3 1
メチルtert-ブチルエーテル (M T B E)	< 2
テトラヒドロフラン (T H F)	< 2
トルエン	< 2
水	< 2

¹ 溶解度は溶液を得るために使用される全溶媒に基づいて計算される。実際の溶解度は、利用される溶媒部分の容積または遅い溶解速度のためにより大きくなり得る。溶解度は最も近い m g / m L に四捨五入される。

【0081】

形態 A のサーモグラムを図 2 及び図 3 に示す。D S C 曲線は、2 2 2 における開始温度で溶融及び同時分解吸熱を示す (2 3 1 においてシグナル最大)。小さな吸熱は約 7 6 でも観察される。この事象は、物理的安定性及びホットステージ顕微鏡法のデータに基づいて相転移と関連している可能性がある。T G 曲線は、1 5 0 まで無視できる重量損失を示し、溶媒和化していないことを示唆している。この温度を超える重量損失は分解に起因する。

【0082】

これらの熱的事象をホットステージ顕微鏡法によって調べた。材料は結晶材料に典型的な複屈折及び消光を示す。複屈折率の変化は、6 5 付近で観察され (上記の D S C における小さな吸熱と一致する)、続いて 2 つの異なる溶融開始 (1 8 4 及び 1 9 6) が観察された。これらの事象は、加熱の際に部分的相変態が生じ、それぞれ異なる溶融物を有する 2 つの形態の混合物がもたらされることを示唆している。

【0083】

ホットステージ顕微鏡観察を支持するために形態 A の物理的安定性を調べた。結果を以下の表に示す。

10

20

30

40

条件	説明	X R P D結果
80°C / 7日 (<< 100 mg)	白色固体	C
80°C / 4日 (> 100 mg)	灰色または黄色がかかった白色固体	A
80°C / 4日 (8日連続、> 100 mg)	灰色または黄色がかかった白色固体	A
R T / 85% RH / 14日	白色固体	A + 若干のC
40°C / 75% RH / 14日	白色固体	A + C

10

【0084】

7日間80に暴露すると、形態Aの小サンプル(<< 100 mg)が形態C(非溶媒和形態)に転化した。形態Aが高湿度に暴露された場合に、形態Cへの部分的転化が得られた。また、形態Aをエタノール中で21日間スラリー化した場合、形態Cへの完全な転化が得られた。このことは、(調べられた条件で)形態Aが物理的に準安定であり、形態Cへの相転移を受けることを示している。

【0085】

DVS等温線は、形態が吸湿性であることを示唆している(図4)。収着工程の間、材料は、5%~75%RHで0.6%の重量増加及び75%を超えるRHで1.7%の追加重量を示す。脱着時に少しのヒステリシスが観察された。得られたサンプルはXRPDによって形態Aであった。

20

【0086】

¹H NMRスペクトルは化合物Iの構造と一致する(図14、上のもの)。およそ2.5及び3.6 ppmにおけるピークは、それぞれ、重水素化されたDMSO(NMR溶媒中の残留プロトンに起因する)及び水に割り当てられる。

30

【0087】

形態Aのラマンスペクトル及びIRスペクトル(それぞれ図5及び図15)を形態Bのものとの比較のために得た。各々のスペクトルは、一般に良好に解像され、鋭いバンドを有する平坦なベースラインを示している。ラマンスペクトルにおける形態間の差は無視できる程度であった。しかしながら、IRスペクトル間の強度及びバンド位置に差があり、形態間に化学的及び/または物理的な差があることを示している。およそ3500-2600 cm⁻¹、1645 cm⁻¹、及び1110 cm⁻¹に、強度及びバンド位置におけるいくつかの明白なIRの差が認められた。

30

【0088】

それ故、形態Aは非溶媒和である。それは75%を超えるRHで吸湿性である。形態Aは(調べられた条件で)物理的に準安定であり、形態Cに転化し得る。

【0089】

化合物I形態B

形態Bは実施例2に記載の通りに得られ、他の形態との分析的比較に利用された。

40

【0090】

形態BのXRPDは、形態Cのパターンで観察されたX線反射の全て、ならびに追加的な反射を含有する。両方のパターンの比較を図18に示す。このことは、形態Bが形態C(非溶媒和形態)及び以下に記載の特性化に基づく水和形態から構成される2相混合物であることを示唆している。

【0091】

形態Bのサーモグラムを図7及び図8に示す。DSC曲線は、127でシグナル最大を有する広い脱溶媒和化吸熱(肩部を有する)を示している。この事象はおよそ6.0%のTG重量損失に関連している(150まで)。これは水の揮発に起因するものであると想定すると(NMRによって他の溶媒が特定されなかった)、重量損失は、化合物Iの

50

1モルについて1.5モルの水に相当する。カールフィッシャー分析は、その材料が3.45重量%の水を含有することを示している。(技術間の水含有量の相違は、周囲環境の保管時の損失に起因し得る。この説明は確認されていないが、TG分析の14日後にKF分析を実施した。) DSC曲線では、187及び203でそれぞれ小さな発熱及び吸熱が観察された。これらの事象は、物理的安定性及びホットステージ顕微鏡法のデータに基づいて、相転移と関連している可能性がある。226の開始温度での鋭い吸熱(233でのシグナル最大)は、溶融及び同時分解に起因する。TGによるこの温度での顕著な分解重量損失が観察される。

【0092】

これらの熱的事象をホットステージ顕微鏡法によって調べた。材料は複屈折及び消光を示す。上記のTG及びDSCサーモグラムによって記載された脱溶媒化事象に一致して、約70~約130で複屈折の損失及び固体から液体への転移が観察された。再結晶化は142付近で観察され、続いて約192~約200で溶融した。

10

【0093】

ホットステージ顕微鏡観察を支持するために形態Bの物理的安定性を調べた。形態C(非溶媒化形態)への脱溶媒化/転化は、形態Bを約150に約5分間暴露することによって得られた。

【0094】

¹H NMRスペクトルは化合物Iの構造と一致する(図14、真ん中のもの)。およそ7.1、7.25、及び7.38ppmでの小さなピークは特定されなかった。およそ2.5及び4.1ppmにおけるピークは、それぞれ、重水素化されたDMSO(NMR溶媒中の残留プロトンに起因する)及び水に割り当てられる。

20

【0095】

形態Bのラマン及びIRスペクトル(それぞれ図9及び図16)を形態Aのもの(非溶媒化)との比較のために得た。各々についてのスペクトルは、一般に良好に解像され、鋭いバンドを有する平坦なベースラインを示している。ラマンスペクトルにおける形態間の差は無視できる程度であった。しかしながら、IRスペクトル間の強度及びバンド位置に差があり、形態間に化学的及び/または物理的な差があることを示している。およそ3500-2600cm⁻¹、1645cm⁻¹、及び1110cm⁻¹に、強度及びバンド位置におけるいくつかの明白なIRの差が認められた。

30

【0096】

それ故、XRPDに基づいて、形態Bは、形態C及び未特定の水和形態からなる2相混合物である。形態Bの形態Cへの脱溶媒化/転化は、材料を約150に約5分間暴露することによって得られた。

【0097】

化合物I形態C

形態Cは非溶媒化である。形態Cは、実施例3で論じたように幅広い様々な実験から得られ、結果として最も頻繁に観察された形態であった。それは、形態Aの熱的転化から、及び形態Bまたは形態Dの脱溶媒化を介して得られ、集中的冷却実験によってエタノールから直接結晶化された。

40

【0098】

形態Cのサーモグラムを図11及び図12に示す。DSC曲線は、227における開始温度で溶融を示す鋭い吸熱を示している(234でシグナル最大)。TG曲線は、溶融吸熱まで無視できる重量損失を示し、材料が溶媒化していないことを示唆している。この温度以上における顕著な重量損失は、分解が溶融と同時に起こることを示している。

【0099】

DVS等温線は、形態Cが形態Aよりも吸湿性が低いことを示唆している(図13)。収着工程の間、その材料は5%~95%RHで0.96%のみの重量増加を示す。脱着時に少しのヒステリシスが観察された。得られたサンプルはXRPDによれば未変化のままであった。

50

【0100】

形態Cは形態Aよりも物理的に安定である。上記で論じたように、形態Cは、高い温度または湿度への暴露による形態Aの転化を介して得られた。また、形態Aをエタノール中で21日間スラリー化した場合、形態Cへの完全な転化が得られた（実施例3）。このことは、形態Aが物理的に準安定であり、形態Cへの固体状態相転移を受けることを示している。

【0101】

¹H NMRスペクトルは化合物Iの構造と一致する（図14、下のもの）。およそ2.5及び3.6 ppmにおけるピークは、それぞれ、重水素化されたDMSO（NMR溶媒中の残留プロトンに起因する）及び水に割り当てられる。

10

【0102】

それ故、形態Cは約227°で分解と同時に溶融する非溶媒和形態である。それは形態Aよりも吸湿性が低い。形態Cは物理的に安定な非溶媒和形態である。

【0103】**化合物I形態D**

形態Dはメタノール溶媒和物であると思われる。それは低速冷却実験によって（88:12）アセトン/MeOHから直接結晶化された（実施例3）。形態Aをメタノール蒸気に暴露することによっても得られた。

【0104】

形態DのDSCスキャンは、揮発性成分の損失を示唆するおよそ70°でのピーク最大を有する広い吸熱を示す。形態Dはまた、5%RHでの平衡時におよそ5.3%の重量損失を示し、少なくともその量の揮発性物質を含有していた材料が低RH条件で容易に除去されることを確認した。実験の収着/脱着段階の間、サンプルは、形態Cについて観察された等温線と同様の無視できる重量増加（0.9%）/損失（0.9%）を示した。TG曲線は73°まで約6%の重量損失を示した。

20

【0105】

形態Dの物理的安定性を調べた。その形態は15分間80°に暴露すると形態Aに脱溶媒化した。次いでその材料は2日間80°に連続暴露すると形態Cに転化した。

【0106】

それ故、調製方法及び先の特性化データに基づいて、形態Dはメタノール溶媒和物であると思われる。その形態は高温に暴露すると形態AまたはCに脱溶媒化した。

30

【0107】**化合物Iアモルファス**

化合物Iアモルファスは、トリフルオロエタノールからロータリー蒸発を介して単離された。それは20mgの化合物I形態Aを100μLのトリフルオロエタノールに溶解することによって得られ、60°で7分間のロータリー蒸発により白色固体としてアモルファス形態が提供された。XRPDはアモルファス材料を示している（図19）。

【0108】**化合物II**

化合物IIは上記の合成方法によって調製され、得られた結晶を特性化した。

40

【0109】

遊離塩基のDSCサーモグラムを図21に示す。DSC曲線は、サンプルの溶融と一致するおよそ192°でのより大きな吸熱と共に、およそ124°で小さな吸熱を示す。

【0110】

DVSの結果は、5%RHでの平衡時に0.3~0.4%の重量損失を示している（図22）。遊離塩基の結果は、増加した重量の大部分（約21.6%）が45%~95%RHであることを示している。サンプルは、その後、脱着段階の間に増加した全ての重量を失う。遊離塩基は吸湿性であると思われる。

【0111】

光学顕微鏡観察を行った。遊離塩基は顕微鏡ステージを回転させたときに消光と共に複

50

屈折を示す。また、それはカバーガラスに圧力が加えられたときに流れを示し、その材料が中間相またはコンジス結晶であることを示唆している。遊離塩基の画像はブレードの付いた（blade）雲母状粒子を示している。

【0112】

化合物IIの塩

塩酸塩（化合物I）に加えて、いくつかの他の塩が遊離塩基（化合物II）のために調製され得る。いくつかの実施形態では、塩は、酢酸塩、ベシル酸塩、臭化物、カルシウム、クエン酸塩、デカン酸塩／カプリン酸塩、ジメグルミン、ジプロピオン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メグルミン、メシリ酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、カリウム、ナトリウム、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、及びトロメタモールから選択される。他の実施形態では、塩は、アセトニド、アスパラギン酸塩、アキセチル、安息香酸塩、ブトキシド、ブチレート、カムシレート、炭酸塩、シビオネート、ジメチルスルホキシド、ジソプロキシル、エジシレート、エナンセート、エポラミン、エルブミン、エストレート、エタボネート、エテキシレート、エタノレート、エチルスクシネート、フェノフィブレート、フォサミル、フロエート、グルコネート、ヘキサセトニド、ヒブレート、臭化物／臭化水素塩、ヨウ化物、イセチオネート、リシン、マグネシウム、マレート、メドキソミル、臭化メチル、ナブシレート、オラミン、オレエート、オキサレート、オキシキノリン、パルミテート、ペンタノエート、ペルオキシド、ピバレート、ピボキシル、ポラクリレックス、ポリスチレックス、ポリリシン、ポリスチレート、プロブテート、プロキセチル、サッカレート、ステアレート、サブシトレート、サブサリチレート、スルファジアジン、スルホネート、トシレート、トリフレート、バレレート、キシナフォエート、及び亜鉛から選択される。上記の塩の各々は当業者に知られている方法によって調製される。

10

【0113】

組成物

一実施形態では、本開示は、本開示の化合物Iと薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む組成物を提供する。別の実施形態では、化合物は、化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、及び結晶性化合物IIから選択される。

20

【0114】

一実施形態では、本開示は、本明細書に記載の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、及び化合物I形態Dからなる群から選択される2種以上の化合物を含む組成物を提供する。

30

【0115】

別の実施形態では、組成物は、化合物I形態A及び化合物I形態Cを含む。別の実施形態では、組成物は、化合物I形態Aと、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%w/wの化合物I形態Cと、を含む。更に別の実施形態では、組成物は、化合物I形態Aと、少なくとも50%w/wの化合物I形態Cと、を含む。

【0116】

別の実施形態では、組成物は、化合物I形態B及び化合物I形態Cを含む。別の実施形態では、組成物は、化合物I形態Bと、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%w/wの化合物I形態Cとを含む。更に別の実施形態では、組成物は、化合物I形態Bと、少なくとも50%w/wの化合物I形態Cとを含む。

40

【0117】

製剤及び投与

方法及び化合物は典型的にはヒト対象のための治療に使用される。しかしながら、それらはまた、他の動物対象における類似または同一の症状を治療するために使用され得る。本明細書に記載の化合物は、注射（すなわち、静脈内、腹腔内、皮下、及び筋肉内を含む

50

非経口)、経口、経皮、経粘膜、直腸、または吸入を含む異なる経路によって投与され得る。そのような剤形は、化合物が標的細胞に達することを可能にすべきである。他の要因は、その技術において良く知られており、毒性、及びその化合物または組成物がその効果を発揮するのを遅らせる剤形などの考慮を含む。技術及び製剤は、一般に、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005(参照により本明細書に組み込まれる)に見出され得る。

【0118】

いくつかの実施形態では、本開示の方法で使用される組成物は、フィラー、バインダー、崩壊剤、流動促進剤、潤滑剤、錯化剤、可溶化剤、及び界面活性剤などの薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含み、これらは特定の経路によって化合物の投与を容易にするために選択され得る。担体の例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、例えば、ラクトース、グルコース、またはスクロース、デンプンの種類、セルロース誘導体、ゼラチン、脂質、リポソーム、ナノ粒子などが含まれる。担体にはまた、例えば、注射用水(WFI)、生理食塩水、デキストロース溶液、ハンクス溶液、リンガー溶液、植物油、鉱物油、動物油、ポリエチレングリコール、液体パラフィンなどの無菌溶液を含む、溶媒としてのまたは懸濁液用の生理学的に適合性の液体が含まれる。賦形剤にはまた、例えば、コロイド状二酸化ケイ素、シリカゲル、タルク、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、アルミニオケイ酸ナトリウム、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、マクロ結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、安息香酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、シロイド(solid)、ステアロウェットC、酸化マグネシウム、デンプン、デンブングリコール酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセリル、ジベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、水素化植物油、水素化綿実油、ヒマシ種油、鉱物油、ポリエチレングリコール(例えば、PEG 4000-8000)、ポリオキシエチレングリコール、ポロキサマー、ポビドン、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸、カゼイン、メタクリル酸ジビニルベンゼンコポリマー、ドキュセートナトリウム、シクロデキストリン(例えば、2-ヒドロキシプロピル-デルタ-シクロデキストリン)、ポリソルベート(例えば、ポリソルベート80)、セトリミド、TPGS(d-アルファ-トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネット)、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリエチレングリコールエーテル、ポリエチレングリコールのジ-脂肪酸エステル、またはポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンエステルTween(登録商標))、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸、ステアリン酸、またはパルミチン酸などの脂肪酸からのソルビタン脂肪酸エステル、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルトース、ラクトース、ラクトース水和物、またはスプレードライラクトース、スクロース、フルクトース、リン酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、三塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デキストレート、デキストラン、デキストリン、デキストロース、酢酸セルロース、マルトデキストリン、シメチコン、ポリデキストロセム、キトサン、ゼラチン、HPMC(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、HPC(ヒドロキシプロピルセルロース)、ヒドロキシエチルセルロースなどが含まれ得る。

【0119】

いくつかの実施形態では、経口投与が使用され得る。経口使用のための薬学的調製物は、カプセル、錠剤、ならびにシロップ剤、エリキシル剤、及び濃縮ドロップなどの液体調製物などの従来の経口剤形に製剤化され得る。本明細書に記載の化合物は、固体賦形剤と組み合わせてよく、任意に得られた混合物を粉碎し、所望により好適な助剤を添加した後に、顆粒の混合物を処理して、例えば、錠剤、被覆錠剤、硬カプセル、軟カプセル、溶液

10

20

30

40

50

(例えは、水性、アルコール性、または油性溶液)などを得る。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、グルコース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充填剤、セルロース調製物、例えは、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)、及び/またはポリビニルピロリドン(PVP:ポビドン)、ヒマワリ油、オリーブ油、またはタラ肝油などの植物油及び動物油を含む油性賦形剤である。経口投与製剤はまた、架橋ポリビニルピロリドン、塞天、もしくはアルギン酸、またはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤、タルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、グリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤、スクロース、フルクトース、ラクトース、またはアスパルテームなどの甘味剤、ペパーミント、ウィンターグリーン油、またはチェリー香味料などの天然または人工の香味剤、または異なる用量または組み合わせの特定または特性化に使用され得る染料または顔料を含有し得る。好適なコーティングを有する糖衣錠コアも提供される。この目的のため、例えは、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び/または二酸化チタン、ラッカー溶液、及び好適な有機溶媒または溶媒混合物を任意に含有し得る濃縮糖溶液が使用され得る。

【0120】

いくつかの実施形態では、製剤は錠剤またはカプセルを含む。一実施形態では、本開示は、本開示の化合物と薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む錠剤を提供する。別の実施形態では、化合物は、化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、及び結晶性化合物IIから選択される。別の実施形態では、本開示は、本開示の化合物と薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを含むカプセルを提供する。更なる実施形態では、化合物は、化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、及び結晶性化合物IIから選択される。

【0121】

一実施形態では、本開示は、化合物I形態C及び薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含む錠剤を提供する。いくつかの実施形態では、錠剤は、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%w/wの化合物I形態Cを含む。

【0122】

一実施形態では、本開示は、化合物I形態C及び薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含むカプセルを提供する。いくつかの実施形態では、カプセルは、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%w/wの化合物I形態Cを含む。

【0123】

別の実施形態では、本開示は、本開示の化合物と薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを組み合わせることを含む、錠剤またはカプセルの作製プロセスを提供する。別の実施形態では、本開示は、化合物I形態Cと薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを組み合わせることによって化合物I形態Cを含む錠剤を作製するプロセスを提供する。別の実施形態では、本開示は、化合物I形態Cと薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを組み合わせることによって化合物I形態Cを含むカプセルを作製するプロセスを提供する。

【0124】

経口的に使用することができる薬学的調製物には、ゼラチンから作製されるプッシュフィットカプセル(「ジェルキャップ」)、ならびにゼラチン及びグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤から作製される密封軟カプセルが含まれる。プッシュフィットカプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び/またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、及び任意に安定剤と混合して活性成分を含有し得

10

20

30

40

50

る。軟カプセルにおいて、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体に溶解または懸濁され得る。

【0125】

いくつかの実施形態では、注射（非経口投与）は、例えば、筋肉内、静脈内、腹腔内、及び／または皮下で使用され得る。注射用の本明細書に記載の化合物は、無菌液体溶液、好ましくは生理食塩水、ハンクス溶液、またはリンガー溶液などの生理学的に適合性の緩衝液または溶液で製剤化され得る。分散液はまた、グリセロール、プロピレングリコール、エタノール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、及び植物油などの非水性溶液で調製され得る。溶液はまた、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどの保存剤を含有し得る。また、化合物は、例えば、凍結乾燥形態を含む固体形態で製剤化され、使用前に再溶解または懸濁され得る。

【0126】

いくつかの実施形態では、経粘膜、局所、または経皮投与が使用され得る。本明細書に記載の化合物のそのような製剤では、浸透されるべき障壁に適切な浸透剤が使用される。そのような浸透剤は、その技術で一般に知られており、例えば、経粘膜投与の場合、胆汁酸塩及びフシジン酸誘導体を含む。また、浸透を促進するために洗浄剤が使用され得る。経粘膜投与は、例えば、鼻スプレーまたは座薬（直腸または膣）を介し得る。局所投与用の本明細書に記載の化合物の組成物は、その技術で知られている適切な担体の選択によって、油、クリーム、ローション、軟膏などとして製剤化され得る。好適な担体には、植物油または鉱物油、白色ワセリン（白色軟パラフィン）、分枝鎖脂肪または油、動物性脂肪、及び高分子量アルコール（C12より大きい）が含まれる。いくつかの実施形態では、担体は活性成分が可溶性であるように選択される。乳化剤、安定剤、保湿剤、及び抗酸化剤、ならびに所望により色または香りを付与する薬剤も含み得る。局所適用用のクリームは、好ましくは、鉱物油、自己乳化蜜蠟、及び水の混合物であって、少量の溶媒（例えば、油）に溶解した活性成分が混合された混合物から製剤化され得る。また、経皮手段による投与は、有効成分及び任意にその技術で知られている1種以上の担体または希釈剤が含まれた包帯などの経皮パッチまたは包帯剤を含み得る。経皮送達システムの形態で投与するためには、用量投与は、用量投薬計画を通して断続的よりも連続的であろう。

【0127】

いくつかの実施形態では、化合物は吸入剤として投与される。本明細書に記載の化合物は、乾燥粉末または好適な溶液、懸濁液、もしくはエアロゾルとして製剤化され得る。粉末及び溶液は、その技術で知られている好適な添加剤を用いて製剤化され得る。例えば、粉末はラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤を含み得、溶液はプロピレングリコール、無菌水、エタノール、塩化ナトリウム、及び他の添加剤、例えば、酸、アルカリ、及び緩衝塩を含み得る。そのような溶液または懸濁液は、スプレー、ポンプ、アトマイザー、またはネプライザーなどを介して吸入することによって投与され得る。本明細書に記載の化合物はまた、他の吸入療法と組み合わせて使用され得、その吸入療法は、例えば、プロピオン酸フルチカゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ブデソニド、及びフロ酸モメタゾンなどのコルチコステロイド、アルブテロール、サルメテロール、及びフォルモテロールなどのベータアゴニスト、臭化イプラトロピウムまたはチオトロピウムなどの抗コリン作用薬、トレプロスチニル及びイロプロストなどの血管拡張剤、DNAアーゼなどの酵素、治療用タンパク質、免疫グロブリン抗体、一本鎖または二本鎖DNAまたはRNA、siRNAなどのオリゴヌクレオチド、トブラマイシンなどの抗生物質、ムスカリン受容体アンタゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニスト、サイトカインアンタゴニスト、プロテアーゼ阻害剤、クロモリンナトリウム、ネドクリルナトリウム、クロモグリク酸ナトリウムである。

【0128】

投与される様々な化合物の量は、化合物活性（インビトロ、例えば、化合物IC₅₀ V_s 標的、または動物効力モデルにおけるインビボ活性）、動物モデルにおける薬物動態学

10

20

30

40

50

的結果（例えば、生物学的半減期またはバイオアベイラビリティ）、対象の年齢、サイズ及び体重、ならびに対象に関連する障害などの要因を考慮して標準的手順によって決定され得る。これら及び他の因子の重要性は当業者に良く知られている。一般に、投与量は、治療されている対象 1 kg 当たり約 0.01 ~ 50 mg、また約 0.1 ~ 20 mg の範囲である。典型的には、約 600 ~ 1200 mg / 日の投与量が使用される。複数回投与を使用してよい。

【0129】

本明細書に記載の化合物は、同じ疾患を治療するための他の治療と組み合わせて使用され得る。そのような組み合わせ使用は、その化合物及び 1 種以上の他の治療剤を異なる時間に投与すること、またはその化合物及び 1 種以上の他の治療剤を共投与することを含む。いくつかの実施形態では、本開示の化合物のうちの 1 種以上または組み合わせて使用される他の治療剤について用量を変更してよい。例えば、当業者によく知られている方法によって、使用される単独の化合物または治療に対しての投与量の低減である。10

【0130】

本明細書に記載の化合物は、同じ疾患を治療するために、別の化学療法剤もしくは薬物またはキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用され得る。そのような組み合わせは、固定された用量組成物であり得るか、もしくは異なる時間に投与され得るか、またはその化合物と別の薬剤、薬物、もしくはキナーゼ阻害剤の同時または別々の共投与であり得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物のうちの 1 種以上または組み合わせて使用される薬物またはキナーゼ阻害剤について用量を変更してよい。例えば、当業者によく知られている方法によって、使用される単独の化合物に対して投与量を低減または増加して安全性及び/または有効性を向上させる。20

【0131】

組み合わせでの使用は、他の治療、薬物、医学的処置などとの使用を含み、他の療法または処置は、本明細書に記載の化合物とは異なる時間で（例えば、時間内（例えば、1、3、4 ~ 24 時間）などのより短い時間内、またはより長い時間内（例えば、1 ~ 2 日、2 ~ 4 日、4 ~ 7 日、1 ~ 4 週間）、または本明細書に記載の化合物と同時に投与され得ると理解される。組み合わせでの使用はまた、他の治療または処置の前後の短い時間内またはより長時間内に投与される本明細書に記載の化合物と一緒に、1 回またはまれに施される手術などの治療または医学的処置との使用を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、異なる投与経路または同じ投与経路によって送達される本明細書に記載の化合物及び 1 種以上の他の薬物治療（薬）の送達を提供する。任意の投与経路についての組み合わせでの使用は、投与した場合に治療的活性を維持する手法で 2 種の化合物が化学的に連結された製剤を含む任意の製剤で、同じ投与経路と一緒に送達される本明細書に記載の化合物及び 1 種以上の他の薬物治療剤の送達を含む。一態様では、他の薬物療法は本明細書に記載の化合物と共に投与され得る。共投与による組み合わせでの使用は、化学的に結合した化合物の共製剤または製剤の投与、または同じもしくは異なる経路で投与される互いに短い時間内（例えば、1 時間以内、2 時間以内、3 時間以内、または最大 24 時間以内）での別々の製剤中の 2 種以上の化合物の投与を含む。別個の製剤の共投与には、1 つの装置、例えば、同じ吸入装置、同じシリンジなどを介した送達による共投与、または互いに短時間内の別々の装置からの投与が含まれる。同じ経路で送達される本明細書に記載の化合物及び 1 種以上の追加的な薬物治療剤には、1 つの製剤中に組み合わされた別個の化合物、または化学的に結合しているが依然としてそれらの生物学的活性を維持するように変更された化合物を含む、1 つの装置によって投与することができるようになつた材料の調製物が含まれる。そのような化学的に結合した化合物は、インピボで実質的に維持された連結部を有してよく、またはその連結がインピボで分解されて 2 種の活性成分を分離してもよい。30

【0132】

治療方法

いくつかの実施形態では、本開示は、疾患または状態の治療を、それを必要とする対象40

50

において、治療的有効量の本明細書に記載の化合物Iの1つ以上の固体、結晶、もしくは多形体、または化合物IIの固体もしくは結晶形態、またはそれらの組成物を対象に投与することによって行う方法を提供する。本明細書に記載の方法において使用することができる結晶形態の例には、化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、及び結晶性化合物IIが含まれる。

【0133】

いくつかの実施形態では、本開示は、疾患または状態の治療を、それを必要とする対象において、治療的有効量の本明細書に記載の化合物Iの1つ以上の固体、結晶、もしくは多形体、もしくは固体もしくは結晶性の化合物II、そのような化合物のプロドラッグ、そのような化合物またはプロドラッグの薬学的に許容可能な塩、またはそのような化合物またはプロドラッグをその疾患または状態のための1種以上の他の好適な治療と組み合わせた薬学的に許容可能な製剤を対象に投与することによって行う方法を提供する。
10

【0134】

いくつかの実施形態では、本開示は、c - Fms、c - Kit、F1t3、マクロファージ及び／またはミクログリアの浸潤または活性化、またはそれらの組み合わせによって媒介される疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法を提供する。その方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは固体もしくは結晶性の化合物II、または本明細書に記載の組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、その方法は、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、または結晶性化合物IIを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、その方法は、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、または結晶性化合物II、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物を対象に投与することを含む。
20

【0135】

その方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、または固体もしくは結晶性の化合物IIを、疾患または状態のための1種以上の他の治療と組み合わせて対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本開示は、腫瘍関連マクロファージ(TAM)によって媒介される疾患または状態を患っている対象を治療するための方法を提供する。所定の実施形態では、本開示は、腫瘍関連マクロファージが腫瘍の増殖、生存、及び転移において役割を果たす、腫瘍などの疾患または状態を患っている対象を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、マクロファージの減少／枯渇が利益を提供する疾患または状態を患っている対象を治療するための方法を提供する。所定の例では、疾患または状態は本明細書に記載の通りである。その方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、または固体もしくは結晶性の化合物II、及び本明細書に記載の薬剤または薬物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本開示は、Fms、CSF1R、CSF1、もしくはIL-34、または前述のいずれかの活性化変異または転座を異常にまたはそうではなく発現する腫瘍を患っている対象を治療するための方法を提供する。
30

【0136】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは固体もしくは結晶性の化合物II、または本明細書に記載の組成物で治療可能な疾患は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス(SEL)、及び移植拒絶反応を含むがこれらに限定されない免疫障害、幹細胞切除及び幹細胞移植用ミエロプレバレーション、変形性関節症、炎症性腸症候群、潰瘍性結腸炎、クローン病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気腫、川崎病、血球貪食症候群(マクロファージ活性化症候群)、多中心性細網組織球症、及びアテローム性動脈硬化症を含むがこれらに限定されない炎症性疾患、I型糖尿病、II型糖尿病、インスリン耐性、高血糖、肥満、及び脂肪分解を含むがこれらに限定されない代謝障害、骨粗鬆症、骨折の危険性の増加、パジェット病、高カルシウム血症、感染媒介性骨溶解(例えば、骨髄炎)、プロテアーゼ周囲または摩耗片媒介
40

性骨溶解、及び癌の骨への転移を含むがこれらに限定されない骨の構造、石灰化 (mineralization)、ならびに骨の形成及び吸収の障害、子宮内膜症、腎炎（例えば、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎）、腎尿細管壞死、糖尿病関連腎臓合併症（例えば、糖尿病性腎症）、及び腎臓肥大を含むがこれらに限定されない腎臓及び泌尿生殖器疾患、多発性硬化症、脳卒中、アルツハイマー病、及びパーキンソン病を含むがこれらに限定されない中枢神経系の障害、骨疼痛を含むがこれに限定されない炎症性及び慢性疼痛、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、単球性白血病、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、黒色腫、多形性膠芽腫、タウロパシー、他の組織への腫瘍の転移、及び骨髄線維症などの他の慢性骨髄増殖性疾患からなる群から選択されるc-Fms媒介疾患である。いくつかの実施形態では、AMLは遺伝子内縦列重複 (ITD) 变異であるFms様チロシンキナーゼ3 (Flt3) 变異に関連する。いくつかの実施形態では、c-Fms媒介疾患には、Fms、CSF1R、CSF1、もしくはIL-34、または前述のいずれかの活性化変異または転座を異常にまたはそうではなく発現する腫瘍が含まれる。

【0137】

他の実施形態では、c-Fms及びc-Kitによって媒介される疾患または状態は、肥満細胞腫、小細胞肺癌、精巣癌、消化管間質腫瘍、膠芽腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫、女性生殖管の癌、神経外胚葉起源の肉腫、大腸癌、上皮内癌、シュワン細胞新形成、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍、褐色細胞腫、皮膚及び叢状神経纖維腫、神経線維腫症、神経線維腫症-1 (NF1)、平滑筋腺様腫、平滑筋肉腫、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、肥満細胞症、黒色腫、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、イヌ肥満細胞腫、癌の骨または他の組織への転移、慢性骨髄増殖性疾患、例えば、骨髄線維症、腎臓肥大、喘息、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、多発性硬化症、変形性関節症、炎症性腸症候群、移植拒絶反応、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、クローン病、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、川崎病、血球貪食症候群（マクロファージ活性化症候群）、多中心性細網組織球症、アテローム性動脈硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、インスリン耐性、高血糖、肥満、脂肪分解、過好酸球増加症、骨粗鬆症、骨折の危険性の増加、パジェット病、高カルシウム血症、感染媒介性骨溶解（例えば、骨髄炎）、プロテアーゼ周囲または摩耗片媒介性骨溶解、子宮内膜症、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎、腎尿細管壞死、糖尿病性腎症、脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、炎症性疼痛、慢性疼痛、及び骨疼痛からなる群から選択される。

【0138】

いくつかの実施形態では、1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは固体もしくは結晶性の化合物II、または本明細書に記載の組成物で治療可能な疾患は、脱毛症、禿頭症、創傷治癒、アンドロゲン性脱毛症 (AGA)、てんかん、外傷性脳損傷、タウオパシー、エルドハイム・チェスター病、ランゲルハンス細胞組織球症、有毛細胞白血病、非小細胞肺癌、強皮症、前眼部疾患、後眼部疾患、リソゾーム蓄積症、幹細胞切除及び幹細胞移植用ミクロプレパレーション、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、神経炎症、神経炎症障害、良性健忘症、HIV、ビンスワンガー型認知症、レビー小体型認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、腹部浮腫、進行性核上麻痺、緑内障、嗜癖障害、依存症、アルコール依存症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症、多発梗塞性認知症、前頭側頭型認知症、偽認知症、膀胱癌、尿管癌、尿道癌、尿膜管癌、基底細胞癌、胆管癌、結腸癌、子宮内膜癌、食道癌、ユーワーク肉腫、胃癌、神経膠腫、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、喉頭癌、白血病、肝癌、肺癌、黒色腫、中皮腫、肺臓癌、直腸癌、腎臓癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、甲状腺癌、単球性白血病、褐色細胞腫、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST)、皮膚及び叢状神経纖維腫、平滑筋腺様腫、筋腫、子宮筋腫、平滑筋肉腫、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、血管肉腫、脂肪肉腫、腹水、悪性腹水、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘膜表皮癌、唾液腺の腺房細胞癌、

10

20

30

40

50

消化管間質腫瘍（限定されないが、第1ライン、第2ライン、及びネオアジュバントGISTを含むGIST）、身体の潜在間隔における浸出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水としても知られる腹膜浸出、巨細胞腫（GCT）、骨のGCT、色素性絨毛結節性滑膜炎（PVNS）、腱滑膜巨細胞腫（TGCT）、腱鞘のTCGT（TGCT-TS）、他の肉腫、腫瘍血管新生、及びパラクリン腫瘍増殖、ならびにFms、CSF1R、CSF1、もしくはIL-34、または前述のいずれかの活性化変異または転座を異常にまたはそうではなく発現する腫瘍から選択される。

【0139】

本開示に記載されている実施形態及び態様では、化合物Iの結晶または多形体は、限定されることなく、化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、及び化合物I形態Dを含むことが意図される。 10

【0140】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは固体もしくは結晶性の化合物II、または本明細書に記載の組成物で治療可能な疾患または状態は、原発性進行性多発性硬化症、悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、叢状神経線維腫、中皮腫、多発梗塞性認知症、前頭側頭型認知症、唾液腺の粘膜表皮癌、消化管間質腫瘍（限定されないが、第1ライン、第2ライン、及びネオアジュバントGISTを含むGIST）、色素性絨毛結節性滑膜炎（PVNS）、腱滑膜巨細胞腫（TGCT）から選択される。 20

【0141】

いくつかの実施形態では、本開示は、腱滑膜巨細胞腫（TGCT）を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、または化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、及び薬学的に許容可能な担体を含む組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、色素性絨毛結節性滑膜炎（PVNS）を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、または化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、及び薬学的に許容可能な担体を含む組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、または化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、及び薬学的に許容可能な担体を含む組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、叢状神経線維腫を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、または化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、及び薬学的に許容可能な担体を含む組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物I形態C、または化合物I形態C及び薬学的に許容可能な担体を含む組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、叢状神経線維腫を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物I形態C、または化合物I形態C及び薬学的に許容可能な担体を含む組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。 30

【0142】

いくつかの実施形態では、本開示は、固形腫瘍を患っているかまたはその危険性がある 40

50

対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、化合物Ⅰ形態D、もしくは結晶性化合物ⅠI、または化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、化合物Ⅰ形態D、もしくは結晶性化合物ⅠI、及び薬学的に許容可能な担体を含む組成物を対象に投与することと、任意に更に治療的有効量のパクリタキセルを投与することと、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、固体腫瘍は、進行性、転移性、もしくは非切除性上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、または卵管癌である。いくつかの実施形態では、本開示は、進行性、転移性、もしくは非切除性上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、または卵管癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物Ⅰ形態C、または化合物Ⅰ形態C及び薬学的に許容可能な担体を含む組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。

10

【0143】

本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、または固体もしくは結晶性の化合物ⅠIで疾患または状態を治療することを含む態様及び実施形態では、本開示は、K_it媒介疾患または状態、例えば、異常なK_it活性（例えば、キナーゼ活性）を特徴とする疾患または状態の治療を、それを必要とする対象（例えば、ヒト、他の霊長類、スポーツ動物、畜牛などの商業的関心のある動物、ウマなどの牧場動物、またはイヌ及びネコなどのペットなどの任意の哺乳動物）において行う方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物を、c-K_it媒介疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性がある対象に投与することを含み得る。一実施形態では、K_it媒介疾患は、肥満細胞腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、精巣癌、精巣癌、脾臓癌、乳癌、メルケル細胞癌、女性生殖管の癌、神経外胚葉起源の肉腫、大腸癌、上皮内癌、消化管間質腫瘍（限定されないが、第1ライン、第2ライン、及びネオアジュバントGISTを含むGIST）、腫瘍血管新生、膠芽腫、星状細胞腫、神経線維腫症（神経線維腫症に関連するシュワン細胞新形成を含む）、急性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病、肥満細胞症、黒色腫、イヌ肥満細胞腫を含むがこれらに限定されない悪性腫瘍、アテローム性動脈硬化症、心筋症、心不全、肺動脈高血圧症、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない循環器疾患、アレルギー、アナフィラキシー、喘息、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、移植拒絶反応、過好酸球増加症、蕁麻疹、及び皮膚炎を含むがこれらに限定されないアレルギー性及び自己免疫性症状、胃食道逆流症（GERD）、食道炎、及び消化管潰瘍を含むがこれらに限定されない胃腸症状、ブドウ膜炎及び網膜炎を含むがこれらに限定されない眼の症状、ならびに偏頭痛、及びK_it、SCFR、SCF、または前述のいずれかの活性化変異または転座を異常にまたはそうではなく発現する腫瘍を含むがこれらに限定されない神経性症状からなぐ群から選択される。

20

【0144】

本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、または固体もしくは結晶性の化合物ⅠIで疾患または状態を治療することを含む態様及び実施形態では、本開示は、Fms媒介疾患または状態、例えば、異常なFms活性（例えば、キナーゼ活性）を特徴とする疾患または状態の治療を、それを必要とする対象（例えば、ヒト、他の霊長類、スポーツ動物、畜牛などの商業的関心のある動物、ウマなどの牧場動物、またはイヌ及びネコなどのペットなどの任意の哺乳動物）において行う方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物を、Fms媒介疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性がある対象に投与することを含み得る。一実施形態では、Fms媒介疾患は、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎、乾癬、皮膚炎、強直性脊椎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性硬化症、若年性特発性関節炎、リウマチ性多発性筋痛、シェーグレン病、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、スティル病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス（SLE）、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、自家移植用ミエロプレバレーション、移植拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、川崎病、血球貪食症候群（マクロファージ活性化症候群）、多中心性細網組織球症、及びアテローム性動脈硬化症を含むがこ

30

40

50

れらに限定されないアレルギー性及び自己免疫性症状、I型糖尿病、II型糖尿病、インスリン耐性、高血糖、肥満、及び脂肪分解を含むがこれらに限定されない代謝障害、骨粗鬆症、骨形成異常症、骨折の危険性の増加、パジェット病、高カルシウム血症、感染媒介性骨溶解（例えば、骨髄炎）、プロテアーゼ周囲または摩耗片媒介性骨溶解を含むがこれらに限定されない骨の構造、石灰化、ならびに骨の形成及び吸収の障害、子宮内膜症、腎炎（例えば、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎）、腎尿細管壞死、糖尿病関連腎臓合併症（例えば、糖尿病性腎症）、及び腎臓肥大を含むがこれらに限定されない腎臓及び泌尿生殖器疾患、脱髓障害（例えば、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、重症筋無力症、慢性脱髓性多発神経障害、他の脱髓障害、脳卒中、アルツハイマー病及びパーキンソン病を含むがこれらに限定されない神経系の障害、慢性疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、神経性疼痛、骨疼痛を含むがこれらに限定されない疼痛、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病（ALM）、慢性骨髄性白血病（CML）、肺癌、肺膿瘍、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、神経芽細胞腫、肉腫、骨肉腫、巨細胞腫（例えば、骨の巨細胞腫、腱鞘の巨細胞腫（TGC））、色素性綫毛結節性滑膜炎（PVNS）、腫瘍血管新生、黒色腫、多形性膠芽腫、膠芽腫のサブセット、膠芽腫の前神経サブセット、神経膠腫、中枢神経系の他の腫瘍、腫瘍の他の組織への転移、溶骨性骨転移、及び骨髄線維症などの他の慢性骨髄増殖性疾患を含むがこれらに限定されない悪性腫瘍、膠原血管病、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、家族性地中海熱、チャーグ・ストラウス血管炎、側頭動脈炎、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎を含むがこれらに限定されない血管炎、ブドウ膜炎、胸膜炎、網膜炎、加齢黄斑変性症、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症を含むがこれらに限定されない眼の症状、ケルビム症、神経線維腫症を含むがこれらに限定されない遺伝性障害、ヒト免疫不全ウイルスに関連する感染症、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト顆粒球アナプラズマ症を含むがこれらに限定されない感染症症状、ゴーシエ病、ファブリー病、ニーマン・ピック病を含むがこれらに限定されないリソソーム蓄積障害、肝硬変を含むがこれに限定されない胃腸症状、肺線維症、急性肺損傷（例えば、人工呼吸由来、タバコ由来、または毒由来のもの）、を含むがこれらに限定されない肺症状、（心肺）バイパス手術、血管手術、及び代用血管を含むがこれらに限定されない手術症状、ならびにFms、CSF1R、CSF1、もしくはIL-34、または前述のいずれかの活性化変異または転座を異常にまたはそうではなく発現する腫瘍からなる群から選択される。

【0145】

本開示の別の実施形態では、本開示における化合物のいずれかによって治療され得るCSF1R（Fms）媒介疾患はてんかんである。

【0146】

本開示の別の実施形態では、本開示における化合物のいずれかによって治療され得るCSF1R（Fms）媒介疾患は外傷性脳損傷である。

【0147】

本開示の別の実施形態では、本開示における化合物のいずれかとドビチニブまたはバタラニブとの組み合わせによって治療され得るCSF1R（Fms）媒介疾患は、膠芽腫（GBM）である。

【0148】

本開示の別の実施形態では、本開示における化合物のいずれかによって治療され得るCSF1R（Fms）媒介疾患は、タウオパシーを含む。

【0149】

本開示の別の実施形態では、本開示における化合物のいずれかによって治療され得るCSF1R（Fms）媒介疾患は、患者におけるウイルス保有宿主の減少を含む。

【0150】

本開示の別の実施形態では、本開示における化合物のいずれかによって治療され得るCSF1R（Fms）媒介疾患は、エルドハイム・チェスター病／ランゲルハンス細胞組織球症、有毛細胞白血病、及び非小細胞肺癌（NSCLC）を含む。

10

20

30

40

50

【0151】

本開示の別の実施形態では、本開示における化合物のいずれかによって治療され得る疾患は、強皮症である。この実施形態では、本開示の化合物は局所的に投与され、非限定例として、ゲル、クリーム、またはスプレーなどの局所製剤で投与され得る。

【0152】

本開示の別の実施形態では、本開示における化合物のいずれかによって治療され得るC S F 1 R (F m s) 媒介疾患は、前眼部疾患または後眼部疾患である。これらの眼疾患の例には、角膜、結膜、強膜、及び涙腺の疾患が含まれる。

【0153】

本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、または固体もしくは結晶性の化合物IIで疾患または状態を治療することを含む態様及び実施形態では、本開示は、F m s 及びK i t 媒介疾患または状態、例えば、異常なF m s 活性及びK i t 活性（例えば、キナーゼ活性）を特徴とする疾患または状態の治療を、それを必要とする対象（例えば、ヒト、他の靈長類、スポーツ動物、畜牛などの商業的関心のある動物、ウマなどの牧場動物、またはイヌ及びネコなどのペットなどの任意の哺乳動物）において行う方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物を、F m s 及びK i t によって媒介される疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性がある対象に投与することを含み得る。一実施形態では、F m s 及びK i t によって媒介される状態は、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎、乾癬、皮膚炎、アレルギー、アナフィラキシー、喘息、アレルギー性鼻炎、強直性脊椎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性硬化症、若年性特発性関節炎、リウマチ性多発性筋痛、シェーグレン病、ランゲルハンス細胞組織球症、スタイル病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、免疫性血小板減少性紫斑病、自家移植用ミエロプレバレーション、移植拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、川崎病、血球貪食症候群、多中心性細網組織球症、過好酸球増加症、及び蕁麻疹、I型糖尿病、II型糖尿病、インスリン耐性、高血糖、肥満、及び脂肪分解、骨粗鬆症、骨形成異常症、骨折の危険性の増加、パジェット病、高カルシウム血症、感染媒介性骨溶解、及びプロテアーゼ周囲または摩耗片媒介性骨溶解、子宮内膜症、腎炎、腎尿細管壞死、糖尿病関連腎臓合併症、及び腎臓肥大、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、筋萎縮性側索硬化症、重症筋無力症、慢性脱髓性多発神経障害、他の脱髓障害、脳卒中、アルツハイマー病及びパークソン病、急性疼痛、神経障害疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、片頭痛、多発性骨髄腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、肥満細胞腫、イヌ肥満細胞腫、肺癌、精巣癌、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、メルケル細胞癌、女性生殖管の癌、大腸癌、上皮内癌、消化管間質腫瘍、腫瘍血管新生、星状細胞腫、神経芽細胞腫、肉腫、骨肉腫、神経外胚葉起源の肉腫、骨の巨細胞腫、腱鞘の巨細胞腫、色素性綿毛結節性滑膜炎、黒色腫、膠芽腫、多形性膠芽腫、神経膠腫、中枢神経系の他の腫瘍、神経線維腫症（神経線維腫症に関連するシュワン細胞新形成を含む）、肥満細胞症、他の組織への腫瘍の転移、溶骨性骨転移、及び他の慢性骨髄増殖性疾患、例えば、骨髄線維症、膠原血管病、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、サルコイドーシス、家族性地中海熱、チャーグ・ストラウス血管炎、側頭動脈炎、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、ブドウ膜炎、強膜炎、網膜炎、加齢黄斑変性症、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症、ケルビム症、神経線維腫症、ヒト免疫不全ウイルスに関連する感染症、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト顆粒球アナグラズマ症、ゴーシュ病、ファブリー病、ニーマン・ピック病、肝硬変、胃食道逆流症、食道炎、及び消化管潰瘍、肺線維症、急性肺損傷、バイパス手術、血管手術、及び代用血管、アテローム性動脈硬化症、心筋症、心不全、及び肺動脈高血圧症からなる群から選択される。
10
20
30
40

【0154】

本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、または固体もしくは結晶性の化合物IIで疾患または状態を治療することを含む態様及び実施形態では、本開示は、F m s 及びF 1 t - 3 媒介疾患または状態、例えば、異常なF m s 活性及びF

1 t - 3 活性（例えば、キナーゼ活性）を特徴とする疾患または状態の治療を、それを必要とする対象（例えば、ヒト、他の靈長類、スポーツ動物、畜牛などの商業的関心のある動物、ウマなどの牧場動物、またはイヌ及びネコなどのペットなどの任意の哺乳動物）において行う方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物を、F m s 及び F 1 t - 3 によって媒介される疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性がある対象に投与することを含み得る。一実施形態では、F m s 及び F 1 t - 3 によって媒介される状態は急性骨髓性白血病である。

【0155】

本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、または化合物IIの固体もしくは結晶形態で疾患または状態を治療することを含む態様及び実施形態では、方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物または1種以上の組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性があるその方法を必要とする対象に投与することを含み得、その疾患または状態は、関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、プロテアーゼ周囲骨溶解、全身性硬化症、脱髓障害、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、潰瘍性大腸炎、クローン病、免疫性血小板減少性紫斑病、アテローム性動脈硬化症、全身性エリテマトーデス、幹細胞移植用ミエロプレバレーション、移植拒絶反応、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎、腎尿細管壞死、糖尿病性腎症、腎臓肥大、I型糖尿病、急性疼痛、炎症性疼痛、神経性疼痛、急性骨髓性白血病、黒色腫、多発性骨髓腫、転移性乳癌、前立腺癌、膀胱癌、肺癌、卵巣癌、神経膠腫、膠芽腫、神経線維腫症、溶骨性骨転移、脳転移、消化管間質腫瘍、及び巨細胞腫からなる群から選択される。10

【0156】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、リソゾーム蓄積障害の治療のために使用され得る。リソゾーム蓄積障害の非限定例には、ムコリピドーシス、アルファ-マンノシドーシス、アスペルチルグルコサミン尿症、バッテン病、ベータ-マンノシドーシス、シスチン症、ダノン病、ファブリー病、ファーバー病、フコシドーシス、ガラクトシリドーシス、ゴーシェ病、ガングリオシドーシス、（例えば、G M 1 ガングリオシドーシス及びG M 2 - ガングリオシドーシスA B型）、クラッペ病、異染性白質ジストロフィー、ムコ多糖障害（例えば、M P S 1 - ハーラー症候群、M P S I I - ハーラー症候群、M P S I I I - サンフィリポ（A、B、C、D）、M P S I V A - モルキオ、M P S I X - ヒアルロニダーゼ、欠損症、M P S V I - マロト-ラミー、またはM P S V I I - スリ症候群）、ムコリピドーシスI型（シリドーシス）、ムコリピドーシスII型（I - 細胞病）、ムコリピドーシスII型（偽ハーラー・ポリジストロフィ）、ムコリピドーシスIV型、多種スルファターゼ欠損症、ニーマン・ピックA、B、C型、ポンペ病（グリコーゲン蓄積症）、濃化異骨症、サンドホップ病、シンドラー病、サラ病 / シアル酸蓄積症、ティ・サックス、及びウォルマン病が含まれる。30

【0157】

本明細書で言及された態様及び実施形態のいずれかに加えて、本明細書に記載の化合物はまた、キナーゼの変異（例えば、F m s 変異体、K i t 変異体、F 1 t - 3 変異体、例えば、遺伝子内縦列重複（I T D））（癌などの疾患状態に関連する変異を含むがこれに限定されない）の効果を阻害する。40

【0158】

本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態で疾患または状態を治療することを含む態様及び実施形態では、方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性があるその方法を必要とする対象に投与するこ50

とを含み、その疾患または状態は、幹細胞切除及び幹細胞移植用ミエロプレレーション、単球性白血病、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍、褐色細胞腫皮膚及び叢状神経纖維腫、神経炎症、良性健忘症、HIV、Binswanger型認知症、レビー小体型認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症／多発梗塞性認知症、前頭側頭型、偽認知症、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水、悪性腹水、腹部浮腫、進行性核上麻痺、縁内障、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘膜表皮癌、唾液腺の腺房細胞癌など）、消化管間質腫瘍（限定されないが、第1ライン、第2ライン、及びネオアジュバントGISTを含むGIST）10）、身体の潜在間隔における浸出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水としても知られる腹膜浸出、巨細胞腫（GCT）、骨のGCT、色素性綿毛結節性滑膜炎（PVNS）、腱滑膜巨細胞腫（TGCT）、腱鞘のTCGT（TGCT-TS）、他の肉腫、腫瘍血管新生、及びパラクリン腫瘍増殖、ならびにFms、CSF1R、CSF1、もしくはIL-34、または前述のいずれかの活性化変異または転座を異常にまたはそうではなく発現する腫瘍からなる群から選択され、化合物はKitの阻害剤である。

【0159】

本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、または化合物IIの固体もしくは結晶形態で疾患または状態を治療することを含む態様及び実施形態では、方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性があるその方法を必要とする対象に投与することを含み得、その疾患または状態は、脱毛症、禿頭症、創傷治癒、アンドロゲン性脱毛症（AGA）、てんかん、外傷性脳損傷、タウオパシー、エルドハイム・チェスター病、ランゲルハンス細胞組織球症、有毛細胞白血病、非小細胞肺癌、強皮症、前眼部疾患、後眼部疾患、リソソーム蓄積症、幹細胞切除及び幹細胞移植用ミエロプレレーション、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、神経炎症、神経炎症障害、良性健忘症、HIV、Binswanger型認知症、レビー小体型認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、腹部浮腫、進行性核上麻痺、縁内障、嗜癖障害、依存症、アルコール依存症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症、多発梗塞性認知症、前頭側頭型認知症、偽認知症、膀胱癌、尿管癌、尿道癌、尿膜管癌、基底細胞癌、胆管癌、結腸癌、子宮内膜癌、食道癌、ユーディング肉腫、胃癌、神経膠腫、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、喉頭癌、白血病、肝癌、肺癌、黒色腫、中皮腫、肺臓癌、直腸癌、腎臓癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、甲状腺癌、単球性白血病、褐色細胞腫、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、皮膚及び叢状神経纖維腫、平滑筋腺様腫、筋腫、子宮筋腫、平滑筋肉腫、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、血管肉腫、脂肪肉腫、腹水、悪性腹水、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘膜表皮癌、唾液腺の腺房細胞癌、消化管間質腫瘍（限定されないが、第1ライン、第2ライン、及びネオアジュバントGISTを含むGIST）20）、身体の潜在間隔における浸出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水としても知られる腹膜浸出、巨細胞腫（GCT）、骨のGCT、色素性綿毛結節性滑膜炎（PVNS）、腱滑膜巨細胞腫（TGCT）、腱鞘のTCGT（TGCT-TS）、及び他の肉腫、腫瘍血管新生、及びパラクリン腫瘍増殖、ならびにFms、CSF1R、CSF1、もしくはIL-34、または前述のいずれかの活性化変異または転座を異常にまたはそうではなく発現する腫瘍からなる群から選択される30。

【0160】

本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、または化合物IIの固体もしくは結晶形態で疾患または状態を治療することを含む態様及び実施形態では40

、方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、疾患もしくは状態を患っているかまたはその危険性があるその方法を必要とする対象に投与することを含み得、その疾患または状態は、脱毛症、禿頭症、創傷治癒、アンドロゲン性脱毛症（A G A）、てんかん、外傷性脳損傷、タウオパシー、エルドハイム・チェスター病、ランゲルハンス細胞組織球症、有毛細胞白血病、非小細胞肺癌、強皮症、前眼部疾患、後眼部疾患、リソソーム蓄積症、幹細胞切除及び幹細胞移植用ミエロプレバレーション、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、神経炎症、神経炎症障害、良性健忘症、H I V、Binswanger型認知症、レビー小体型認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、腹部浮腫、進行性核上麻痺、線内障、嗜癖障害、依存症、アルコール依存症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症、多発梗塞性認知症、前頭側頭型認知症、偽認知症、膀胱癌、尿管癌、尿道癌、尿膜管癌、基底細胞癌、胆管癌、結腸癌、子宮内膜癌、食道癌、ユーディング肉腫、胃癌、神経膠腫、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、喉頭癌、白血病、肝癌、肺癌、黒色腫、中皮腫、肺臓癌、直腸癌、腎臓癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、甲状腺癌、単球性白血病、褐色細胞腫、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍（M P N S T）、皮膚及び叢状神経纖維腫、平滑筋腺様腫、筋腫、子宮筋腫、平滑筋肉腫、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、血管肉腫、脂肪肉腫、腹水、悪性腹水、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘膜表皮癌、唾液腺の腺房細胞癌、消化管間質腫瘍（限定されないが、第1ライン、第2ライン、及びネオアジュvant G I S Tを含むG I S T）、身体の潜在間隔における浸出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水としても知られる腹膜浸出、巨細胞腫（G C T）、骨のG C T、色素性絨毛結節性滑膜炎（P V N S）、腱滑膜巨細胞腫（T G C T）、腱鞘のT C G T（T G C T - T S）、他の肉腫、腫瘍血管新生、及びパラクリン腫瘍増殖、ならびにF m s、C S F 1 R、C S F 1、もしくはI L - 3 4、または前述のいずれかの活性化変異または転座を異常にまたはそうではなく発現する腫瘍からなる群から選択され、化合物は二重F m s / K i t阻害剤である。
【0161】

本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、または化合物IIの固体もしくは結晶形態で疾患または状態を治療することを含む態様及び実施形態では、方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、急性骨髄性白血病を患っているかまたはその危険性がある、その方法を必要とする対象に投与することを含み得、この化合物は、二重F m s / F l t - 3 阻害剤である。

【0162】
別の態様では、本開示は、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶もしくは多形体、もしくは固体もしくは結晶性の化合物II、または本明細書に記載のそれらの組成物を含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、例えば、バイアル、ボトル、フラスコに包装され、これらは更に、例えば、箱、封筒、または袋に包装され得る。化合物または組成物は、哺乳動物、例えば、ヒトへの投与のために、米国食品医薬品局（F D A）または同様の規制当局によって承認されている。化合物または組成物は、F m s 及び / またはK i t プロテインキナーゼ媒介疾患または状態のために、哺乳動物、例えば、ヒトへの投与が承認されている。本開示のキットは、化合物または組成物がF m s 及び / またはK i t プロテインキナーゼ媒介疾患または状態のために、哺乳動物、例えば、ヒトへの投与に好適であり、承認されているという用途及び / または他の症状のための指示書を含む。化合物または組成物は、単回容量または単回容量形態、例えば、単回容量丸薬、カプセルなどに包装される。

【0163】

更に別の態様では、本明細書に記載の K i t 媒介疾患もしくは状態、本明細書に記載の F m s 媒介疾患もしくは状態、本明細書に記載の F m s 媒介及び K i t 媒介疾患もしくは状態、本明細書に記載の F l t 3 媒介疾患もしくは状態、または本明細書に記載の F m s 媒介及び F l t 3 媒介疾患もしくは状態の治療のための医薬の調製において、本明細書に記載の 1 種以上の化合物 I の固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物 II の固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載の組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて使用することができ、K i t 、F m s 、または F l t 3 キナーゼはそれらの任意の変異を含み得る。他の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の F m s 媒介及び K i t 媒介疾患または状態の治療において使用するための本明細書に記載の 1 種以上の化合物または組成物を提供する。更に他の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の K i t 媒介疾患または状態の治療において使用するための本明細書に記載の 1 種以上の化合物または組成物を提供する。また更に他の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の F m s 媒介疾患または状態の治療において使用するための本明細書に記載の 1 種以上の化合物または組成物を提供する。
10

【 0 1 6 4 】

いくつかの実施形態では、脱毛症、禿頭症、創傷治癒、アンドロゲン性脱毛症 (A G A) 、てんかん、外傷性脳損傷、タウオパシー、エルドハイム・チェスター病、ランゲルハンス細胞組織球症、有毛細胞白血病、非小細胞肺癌、強皮症、前眼部疾患、後眼部疾患、リソソーム蓄積症、幹細胞切除及び幹細胞移植用ミエロプレバレーション、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、神経炎症、神経炎症障害、良性健忘症、H I V 、ビンスワンガー型認知症、レビー小体型認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、腹部浮腫、進行性核上麻痺、縁内障、嗜癖障害、依存症、アルコール依存症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症、多発梗塞性認知症、前頭側頭型認知症、偽認知症、膀胱癌、尿管癌、尿道癌、尿膜管癌、基底細胞癌、胆管癌、結腸癌、子宮内膜癌、食道癌、ユーディング肉腫、胃癌、神経膠腫、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、喉頭癌、白血病、肝癌、肺癌、黒色腫、中皮腫、肺臓癌、直腸癌、腎臓癌、扁平上皮癌、T 細胞リンパ腫、甲状腺癌、単球性白血病、褐色細胞腫、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍 (M P N S T) 、皮膚及び叢状神経纖維腫、平滑筋腺様腫、筋腫、子宮筋腫、平滑筋肉腫、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、血管肉腫、脂肪肉腫、腹水、悪性腹水、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘膜表皮癌、唾液腺の腺房細胞癌、消化管間質腫瘍 (限定されないが、第 1 ライン、第 2 ライン、及びネオアジュバント G I S T を含む G I S T) 、身体の潜在間隔における浸出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水としても知られる腹膜浸出、巨細胞腫 (G C T) 、骨の G C T 、色素性綿毛結節性滑膜炎 (P V N S) 、腱滑膜巨細胞腫 (T G C T) 、腱鞘の T C G T (T G C T - T S) 、他の肉腫、腫瘍血管新生、及びパラクリン腫瘍増殖、ならびに F m s 、 C S F 1 R 、 C S F 1 、もしくは I L - 3 4 、または前述のいずれかの活性化変異または転座を異常にまたはそうではなく発現する腫瘍からなる群から選択される疾患または状態の治療のための医薬の調製において、本明細書に記載の 1 種以上の化合物 I の固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物 II の固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて使用することができる。
20
30
40

【 0 1 6 5 】

神経炎症、良性健忘症、H I V 、ビンスワンガー型認知症、レビー小体型認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症 / 多発梗塞性認知症、前頭側頭型、偽認知症、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水、及び悪性腹水の治療のための医薬の調製において、K i t 阻害剤である本明細書に記載の 1 種以上の化合物 I の固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物 II の固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて使用する
50

ことができる。

【0166】

いくつかの実施形態では、神経炎症、良性健忘症、HIV、ビンスワンガー型認知症、レビー小体型認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症／多発梗塞性認知症、前頭側頭型、偽認知症、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水、及び悪性腹水の治療のための医薬の調製において、Fms阻害剤である本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて使用することができる。

10

【0167】

いくつかの実施形態では、多発性硬化症、膠芽腫、アルツハイマー病、またはパーキンソン病の治療のための医薬の調製において、血液脳関門を効率的に通過するFms阻害剤である本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて使用することができる。

【0168】

いくつかの実施形態では、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、全身性エリテマトーデス、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎、腎尿細管壞死、糖尿病性腎症、または腎臓肥大の治療のための医薬の調製において、血液脳関門を効率的に通過しないFms阻害剤である本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて使用することができる。

20

【0169】

いくつかの実施形態では、転移性乳癌、前立腺癌、多発性骨髄腫、黒色腫、急性骨髓性白血病、脳転移、神経線維腫症、消化管間質腫瘍、関節リウマチ、または多発性硬化症の治療のための医薬の調製において、二重Fms/Kit阻害剤である本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて使用することができる。

30

【0170】

いくつかの実施形態では、神経炎症、良性健忘症、HIV、ビンスワンガー型認知症、レビー小体型認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、振戦、ウィルソン病、血管性認知症／多発梗塞性認知症、前頭側頭型、偽認知症、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水、及び悪性腹水の治療のための医薬の調製において、二重Fms/Kit阻害剤である本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて使用することができる。

40

【0171】

いくつかの実施形態では、急性骨髓性白血病の治療のための医薬の調製において、二重Fms/F1t-3阻害剤である本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、本開示は、急性骨髓性白血病を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、

50

または化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、化合物Ⅰ形態D、もしくは結晶性化合物ⅠI、及び薬学的に許容可能な担体を含む組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0172】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のK i t 媒介疾患もしくは状態、本明細書に記載のF m s 媒介疾患もしくは状態、本明細書に記載のF m s 媒介及びK i t 媒介疾患もしくは状態、本明細書に記載のF l t 3 媒介疾患もしくは状態、または本明細書に記載のF m s 媒介及びF l t 3 媒介疾患もしくは状態の治療のために、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載の組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて使用することができ、K i t、F m s、またはF l t 3 キナーゼはそれらの任意の変異を含み得る。他の実施形態では、本開示は、本明細書に記載のF m s 媒介及びK i t 媒介疾患または状態の治療において使用するための、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療を組み合わせられる本明細書に記載の1種以上の化合物または組成物を提供する。更に他の実施形態では、本開示は、本明細書に記載のK i t 媒介疾患または状態の治療において使用するための、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療を組み合わせられる本明細書に記載の1種以上の化合物または組成物を提供する。また更に他の実施形態では、本開示は、本明細書に記載のF m s 媒介疾患または状態の治療において使用するための、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療を組み合わせられる本明細書に記載の1種以上の化合物または組成物を提供する。10

【0173】

いくつかの実施形態では、脱毛症、禿頭症、創傷治癒、アンドロゲン性脱毛症（A G A）、てんかん、外傷性脳損傷、タウオパシー、エルドハイム・チェスター病、ランゲルハンス細胞組織球症、有毛細胞白血病、非小細胞肺癌、強皮症、前眼部疾患、後眼部疾患、リソソーム蓄積症、幹細胞切除及び幹細胞移植用ミエロプレパレーション、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、神経炎症、神経炎症障害、良性健忘症、H I V、Binswanger型認知症、レビー小体型認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、腹部浮腫、進行性核上麻痺、縦内障、嗜癖障害、依存症、アルコール依存症、振戻、ウィルソン病、血管性認知症、多発梗塞性認知症、前頭側頭型認知症、偽認知症、膀胱癌、尿管癌、尿道癌、尿膜管癌、基底細胞癌、胆管癌、結腸癌、子宮内膜癌、食道癌、ユーディング肉腫、胃癌、神経膠腫、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、喉頭癌、白血病、肝癌、肺癌、黒色腫、中皮腫、肺臓癌、直腸癌、腎臓癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、甲状腺癌、単球性白血病、褐色細胞腫、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍（M P N S T）、皮膚及び叢状神経纖維腫、平滑筋腺様腫、筋腫、子宮筋腫、平滑筋肉腫、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、血管肉腫、脂肪肉腫、腹水、悪性腹水、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘膜表皮癌、唾液腺の腺房細胞癌、消化管間質腫瘍（限定されないが、第1ライン、第2ライン、及びネオアジュvant G I S T を含むG I S T）、身体の潜在間隔における浸出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水としても知られる腹膜浸出、巨細胞腫（G C T）、骨のG C T、色素性綫毛結節性滑膜炎（P V N S）、腱滑膜巨細胞腫（T G C T）、腱鞘のT C G T（T G C T - T S）、他の肉腫、腫瘍血管新生、及びパラクリン腫瘍増殖からなる群から選択される疾患または状態の治療のために、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、F m s、C S F 1 R、C S F 1、もしくはI L - 3 4、または前述のいずれかの活性化変異または転座を異常にまたはそうではなく発現する腫瘍の治療のために、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合20304050

わせて使用することができる。他の実施形態では、Kit、SCFR、SCF、または前述のいずれかの活性化変異または転座を異常にまたはそうではなく発現する腫瘍の治療のために、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて使用することができる。更に他の実施形態では、Flt3、Flt3リガンド、または前述のいずれかの活性化変異または転座を異常にまたはそうではなく発現する腫瘍の治療のために、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて使用することができる。

10

【0174】

いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、対象において、TAMの枯渇、阻害、もしくは減少、またはTAMの増殖、移動、もしくは活性化の阻止によって、腫瘍関連マクロファージ(TAM)を制御/調節するための方法を提供する。その方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて対象に投与することを含む。所定の実施形態では、本開示はTAMによって媒介または調節される癌を治療するための方法を提供する。その方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて対象に投与することを含む。他の実施形態では、本開示は浸潤マクロファージを阻害するための方法を提供する。その方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて対象に投与することを含む。

20

【0175】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるミクログリアの増殖、移動、または活性化を阻害、減少、または阻止するための方法を提供する。その方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を対象に投与することを含む。一実施形態では、本開示は、対象におけるミクログリアを枯渇及び/または排除するための方法を提供する。その方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて対象に投与することを含む。

30

【0176】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象における単球の増殖、移動、または活性化を阻害、減少、または阻止するための方法を提供する。所定の例には、単球はCD14+CD16++単球である。別の例には、単球はCD11b+単球である。その方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載の組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて対象に投与することを含む。

40

【0177】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象における肥満細胞の増殖、移動、または活性化を阻害、減少、または阻止するための方法を提供する。その方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて対象に投与することを含む。

【0178】

50

いくつかの実施形態では、本開示は、対象における破骨細胞の増殖、移動、または活性化を阻害、減少、または阻止するための方法を提供する。その方法は、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて対象に投与することを含む。

【0179】

所定の実施形態では、本開示は、骨溶解及び／または骨疼痛を治療するための方法を提供する。その方法は、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載の化合物または組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて投与することを含む。

10

【0180】

所定の実施形態では、本開示は、骨及び関節の破壊を防止、及び／または腫瘍細胞から骨の損傷を保護するための方法を提供する。その方法は、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物を、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて投与することを含む。

【0181】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、幹細胞切除及び幹細胞移植用ミエロプレバレーションの治療のために使用され得る。

20

【0182】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、単球性白血病の治療のために使用され得る。

【0183】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、急性骨髄性白血病の治療のために使用され得る。

30

【0184】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、黒色腫の治療のために使用され得る。

【0185】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、悪性末梢神経細胞腫瘍の治療のために使用され得る。

40

【0186】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)の治療のために使用され得る。

【0187】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、褐色細胞腫皮膚及

50

び叢状神経纖維腫の治療のために使用され得る。所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、または化合物IIの固体もしくは結晶形態は、叢状神経纖維腫の治療のために使用され得る。

【0188】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、神經炎症の治療のために使用され得る。

【0189】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、良性健忘症の治療のために使用され得る。 10

【0190】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、Binswanger型認知症の治療のために使用され得る。

【0191】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、レビー小体型認知症の治療のために使用され得る。 20

【0192】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、孔脳症の治療のために使用され得る。

【0193】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、小頭症の治療のために使用され得る。 30

【0194】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、脳性麻痺の治療のために使用され得る。

【0195】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、先天性水頭症の治療のために使用され得る。 40

【0196】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、振戦の治療のために使用され得る。

【0197】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体 50

、もしくは化合物Ⅰの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、ウィルソン病の治療のために使用され得る。

【0198】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物Ⅰの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、血管性認知症／多発梗塞性認知症の治療のために使用され得る。

【0199】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物Ⅰの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、前頭側頭型、偽認知症の治療のために使用され得る。 10

【0200】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物Ⅰの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、甲状腺癌の治療のために使用され得る。

【0201】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物Ⅰの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、甲状腺乳頭癌の治療のために使用され得る。 20

【0202】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物Ⅰの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、未分化甲状腺癌の治療のために使用され得る。

【0203】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物Ⅰの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、甲状腺髓様癌の治療のために使用され得る。 30

【0204】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物Ⅰの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、濾胞性甲状腺癌の治療のために使用され得る。

【0205】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物Ⅰの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、ヒュルトレ細胞癌の治療のために使用され得る。 40

【0206】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物Ⅰの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、腹水の治療のために使用され得る。

【0207】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体 50

、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、悪性腹水の治療のために使用され得る。

【0208】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、腹部浮腫の治療のために使用され得る。

【0209】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、進行性核上麻痺の治療のために使用され得る。 10

【0210】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、縲内障の治療のために使用され得る。

【0211】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、中皮腫の治療のために使用され得る。 20

【0212】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、唾液腺腫瘍の治療のために使用され得る。

【0213】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、唾液腺の粘膜表皮癌の治療のために使用され得る。 30

【0214】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、唾液腺の腺房細胞癌などの治療のために使用され得る。

【0215】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、消化管間質腫瘍(GIST、限定されることなく、)の治療のために使用され得る。 40

【0216】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、身体の潜在間隔における浸出を引き起こす腫瘍の治療のために使用され得る。

【0217】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体 50

、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、胸水の治療のために使用され得る。

【0218】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、心外膜液の治療のために使用され得る。

【0219】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、腹水としても知られる腹膜浸出の治療のために使用され得る。 10

【0220】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、巨細胞腫(GCT)の治療のために使用され得る。

【0221】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、または化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、骨のGCTの治療のために使用され得る。 20

【0222】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物または組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、色素性絨毛結節性滑膜炎(PVNS)の治療のために使用され得る。

【0223】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、腱滑膜巨細胞腫(TGCT)の治療のために使用され得る。 30

【0224】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、腱鞘のTCT(TGCT-TS)の治療のために使用され得る。

【0225】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、肉腫の治療のために使用され得る。 40

【0226】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、膠芽腫の治療のために使用され得る。

【0227】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Ⅰの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物ⅠⅠの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、乳癌の治療のため 50

に使用され得る。所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、転移性乳癌の治療のために使用され得る。

【0228】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、卵巣癌の治療のために使用され得る。所定の実施形態では、化合物I形態Cは卵巣癌の治療のために使用され得る。

10

【0229】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、プリオン病の治療のために使用され得る。プリオン病の非限定例には、タンパク質の折りたたみ及び凝集障害、ならびにタンパク質蓄積／代謝障害が含まれる。タンパク質折りたたみ障害は、アミロイド症ならびに異常なタンパク質の折りたたみに関連する他の障害として分類される。蓄積／代謝障害には、Gacuher、Niemann-Pick、及びリソゾーム蓄積障害が含まれる。所定の実施形態では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、プリオン病の治療のために使用され得る。所定の実施形態では、化合物I形態C、または本明細書に記載のその組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、プリオン病の治療のために使用され得る。

20

【0230】

所定の態様では、本明細書に記載の1種以上の化合物Iの固体、結晶、もしくは多形体、もしくは化合物IIの固体もしくは結晶形態、または本明細書に記載のそれらの組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、リソゾーム蓄積障害の治療のために使用され得る。リソゾーム蓄積障害の非限定例には、ムコリポドーシス、アルファ-マンノシドーシス、アスパルチルグルコサミン尿症、バッテン病、ベータ-マンノシドーシス、シスチン症、ダノン病、ファブリー病、ファーバー病、フコシドーシス、ガラクトシアリドーシス、ゴーシェ病、ガングリオシドーシス、（例えば、GM1ガングリオシドーシス及びGM2-ガングリオシドーシスAB型）、クラッペ病、異染性白質ジストロフィー、ムコ多糖障害（例えば、MPS1-ハーラー症候群、MPSII-ハーラー症候群、MPSIII-サンフィリボ（A、B、C、D）、MPSIVA-モルキオ、MPSIX-ヒアルロニダーゼ、欠損症、MPSVI-マロト-ラミー、またはMPSVII-スリ症候群）、ムコリピドーシスI型（シアリドーシス）、ムコリピドーシスII型（I-細胞病）、ムコリピドーシスII型（偽ハーラーポリジストロフィ）、ムコリピドーシスIV型、多種スルファターゼ欠損症、ニーマン・ピックA、B、C型、ポンペ病（グリコーゲン蓄積症）、濃化異骨症、サンドホップ病、シンドラー病、サラ病／シアル酸蓄積症、ティ・サックス、及びウォルマン病が含まれる。所定の実施形態では、化合物I形態C、または本明細書に記載のその組成物は、任意に本明細書に記載の別の治療薬剤または治療と組み合わせて、リソゾーム蓄積障害の治療のために使用され得る。

30

【0231】

組み合わせ

一態様では、本開示は、Fmsプロテインキナーゼ媒介疾患または状態の治療を、それを必要とする動物対象において行う方法であって、有効量の任意の本明細書に記載の1種以上の化合物を対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、その方法は、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物

40

50

I形態D、または結晶性化合物IIを対象に投与することを含む。一実施形態では、その方法は、(治療的)有効量の本明細書に記載の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、または結晶性化合物IIを、その疾患または状態のための1種以上の他の治療と組み合わせて対象に投与することを含む。

【0232】

別の態様では、本開示は、Kitプロテインキナーゼ媒介疾患または状態の治療を、それを必要とする動物対象において行う方法であって、有効量の任意の本明細書に記載の1種以上の化合物を対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、その方法は、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、または結晶性化合物IIを対象に投与することを含む。一実施形態では、その方法は、治療的有効量の本明細書に記載の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、または結晶性化合物IIを、その疾患または状態のための1種以上の他の治療と組み合わせて対象に投与することを含む。10

【0233】

別の態様では、治療的有効量の任意の本明細書に記載の1種以上の化合物、及び少なくとも1種の薬学的に許容可能な担体、及び/または賦形剤を含む組成物(本明細書に記載の任意の2種以上の化合物の組み合わせを含む)が提供される。その組成物は、本明細書に記載の複数の化合物を含み得る複数の異なる薬理学的に活性な化合物を更に含み得る。所定の実施形態では、その組成物は、同じ疾患の症状に治療的に有効な1種以上の化合物と一緒に、任意の本明細書に記載の1種以上の化合物を含み得る。一態様では、その組成物は、同じ疾患の症状に治療的に有効な1種以上の化合物と一緒に、任意の本明細書に記載の1種以上の化合物を含み、その化合物はその疾患の症状に対して相乗的效果を及ぼす。一実施形態では、組成物は、癌の治療に有効な任意の本明細書に記載の1種以上の化合物及び同じ癌の治療に有効な1種以上の他の化合物を含み、更に、それらの化合物は癌を治療するのに相乗的に有効である。それらの化合物は同時または連続して投与され得る。20

【0234】

別の態様では、プロテインキナーゼを有効量の任意の1つまたは複数の化合物と接触させることによって、Fms及び/またはKit、及び/またはFlt-3プロテインキナーゼの活性を調節する方法が提供され、本明細書に記載の通りである。

【0235】

別の態様では、本開示は、Fms及び/またはKit、及び/またはFlt-3(それらの任意の変異を含む)によって媒介される疾患または状態の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を含む組成物を対象に投与することによって行う方法を提供する。一実施形態では、本開示は、Fms及び/またはKit(それらの任意の変異を含む)によって媒介される疾患または状態の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を含む組成物を、その疾患を治療するための1種以上の他の好適な治療と組み合わせて対象に投与することによって行う方法を提供する。30

【0236】

別の態様では、本開示は、Fms(その任意の変異を含む)によって媒介される疾患または状態の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を含む組成物を対象に投与することによって行う方法を提供する。一実施形態では、本開示は、Fms(その任意の変異を含む)によって媒介される疾患または状態の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を含む組成物を、その疾患を治療するための1種以上の他の好適な治療と組み合わせて対象に投与することによって行う方法を提供する。40

【0237】

別の態様では、本開示は、Kit(その任意の変異を含む)によって媒介される疾患ま50

たは状態の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を含む組成物を対象に投与することによって行う方法を提供する。一実施形態では、本開示は、K i t（その任意の変異を含む）によって媒介される疾患または状態の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を含む組成物を、その疾患を治療するための1種以上の他の好適な治療と組み合わせて対象に投与することによって行う方法を提供する。

【0238】

別の態様では、本開示は、F 1 t - 3（その任意の変異を含む）によって媒介される疾患または状態の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を含む組成物を対象に投与することによって行う方法を提供する。一実施形態では、本開示は、F 1 t - 3（遺伝子内縦列重複（I T D）変異などのその任意の変異を含む）によって媒介される疾患または状態の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を含む組成物を、その疾患を治療するための1種以上の他の好適な治療と組み合わせて対象に投与することによって行う方法を提供する。いくつかの実施形態では、I T D変異を有するF 1 t 3遺伝子によってコードされるF 1 t 3変異体は、残基F 6 9 1、D 8 3 5、Y 8 4 2、またはそれらの組み合わせに1つ以上の変異を有する。いくつかの実施形態では、F 1 t 3変異体は、F 6 9 1 L、D 8 3 5 V / Y、Y 8 4 2 C / H、またはそれらの組み合わせから選択される1種以上の変異を有する。

10

【0239】

別の態様では、本開示は、F m s 及びF 1 t - 3（それらの任意の変異を含む）によって媒介される疾患または状態の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を含む組成物を対象に投与することによって行う方法を提供する。一実施形態では、本開示は、F m s 及びF 1 t - 3（それらの任意の変異を含む）によって媒介される疾患または状態の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を含む組成物を、その疾患を治療するための1種以上の他の好適な治療と組み合わせて対象に投与することによって行う方法を提供する。

20

【0240】

30

別の態様では、本開示は、F m s 及びK i t（それらの任意の変異を含む）によって媒介される疾患または状態の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を含む組成物を対象に投与することによって行う方法を提供する。一実施形態では、本開示は、F m s 及びK i t（それらの任意の変異を含む）によって媒介される疾患または状態の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を含む組成物を、その疾患を治療するための1種以上の他の好適な治療と組み合わせて対象に投与することによって行う方法を提供する。

【0241】

40

いくつかの実施形態では、本開示は、本開示に記載の疾患または状態を患っている対象を治療する方法を提供し、その方法は、有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物I I、または本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を含む組成物を、i) P D - L 1阻害剤（ドゥルバルマブ、ニボルマブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、及び9 0 Yイブリツモマブチウキセタンなど、i i) P D - 1阻害剤、またはi i i) I D O阻害剤（インドキシモドなど）などの免疫療法と組み合わせて対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本開示に記載の疾患または状態を患っている対象を治療する方法は、有効量の化合物I形態C、またはその組成物を、治療的有効量の感染症治療用I D O阻害剤（インドキシモドなど）と組み合わせて対象に投与することを含む。感染症の非限定期には、インフルエンザ、C型肝炎ウイルス（H C V）、ヒトパピローマウイルス

50

(H P V)、サイトメガロウイルス(C M V)、エプスタイン・バールウイルス(E B V)、ポリオウイルス、水痘带状疱疹ウイルス、コクサッキーウイルス、及びヒト免疫不全ウイルス(H I V)などのウイルス感染が含まれる。いくつかの実施形態では、本開示に記載の疾患または状態を患っている対象を治療する方法は、有効量の化合物I形態C、またはその組成物を、治療的有効量の本開示に記載のc - K i t またはc - F m s 関連疾患の治療用のP D - L 1 阻害剤(ドウルバルマブ、ニボルマブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、及び9 0 Yイブリツモマブチウキセタンなどと組み合わせて対象に投与することを含む。

【0 2 4 2】

化合物I及びIIは、タウの伝播を阻害し得るミクログリアを枯渇させ得る。エキソソーム阻害剤はタウの伝播を停止させる。いくつかの実施形態では、本開示に記載の疾患または状態を患っている対象を治療する方法は、有効量の化合物I形態C、またはその組成物を、治療的有効量のエキソソーム阻害剤と組み合わせて対象に投与することを含み、その疾患または状態はタウの伝播によって調節される。タウの伝播によって調節される疾患または状態の非限定例には、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び認知症が含まれる。

【0 2 4 3】

いくつかの実施形態では、本開示は、本開示に記載の疾患または状態を患っている対象を治療する方法を提供し、その方法は、有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、または本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を含む組成物を、c - K i t プロテインキナーゼ阻害剤または変異型c - K i t プロテインキナーゼ阻害剤と組み合わせて対象に投与することを含む。別の実施形態では、変異型c - K i t プロテインキナーゼ阻害剤は、(2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - (3 - ピリジル) メタノール、(2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - (3 - ピリジル) メタノン、N - (3 - カルバモイルフェニル) - 2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、2 - フェニル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、4 - ブロモ - N - (2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、エチル3 - [(2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル)カルバモイルアミノ] プロパンエート、3 , 4 - ジメチル - N - (2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、4 - メチル - 3 - フェニル - N - (2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、3 - シクロプロビル - N - (2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、5 - フルオロ - N - (2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、N - (2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、3 - フルオロ - N - (2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド、3 , 5 - ジメチル - N - (2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキサミド、N - (2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリダジン - 3 - カルボキサミド、N - (2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 H - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、3 - メチル - N - (2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド、4 , 5 - ジメチル - N - (2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド、またはN - (2 - フェニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホンアミドから選択される。別の実施形態では、化合物I形態Cは、限定するものではないが、第1ライン、第2ライン、及びネオアジュvant G I S Tを含むG I S Tを治療するために、本明細書に記載の変異体c

10

20

30

40

50

- K i t 変異体阻害剤のいずれかと組み合わせられる。

【 0 2 4 4 】

いくつかの実施形態では、本開示は、癌の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物または任意の1種以上の化合物を含む組成物を、癌の治療に有効な1種以上の他の治療または医学的処置と組み合わせて対象に投与することによって行う方法を提供する。他の療法または医学的処置には、好適な抗癌療法（例えば、薬物療法、ワクチン療法、遺伝子療法、光力学療法）または医学的手順（例えば、手術、放射線治療、温熱療法加熱、骨髓または幹細胞移植）が含まれる。一実施形態では、1種以上の好適な抗癌療法または医学的処置は、化学療法剤（例えば、化学療法薬物）での治療、放射線治療（例えば、X線、線、もしくは電子、陽子、中性子、または粒子線）、温熱療法加熱（例えば、マイクロ波、超音波、高周波アブレーション）、ワクチン療法（例えば、A F P 遺伝子肝細胞癌ワクチン、A F P アデノウイルスベクターウクチン、A G - 858、同種異系G M - C S F 分泌乳癌ワクチン、樹状細胞ペプチドワクチン）、遺伝子療法（例えば、A d 5 C M V - p 5 3 ベクター、M D A 7 をコードするアデノベクター、アデノウイルス5-腫瘍壞死因子アルファ）、光力学療法（例えば、アミノレブリン酸、モテキサフィンルテチウム）、腫瘍溶解性ウイルスもしくは細菌性療法、手術、または骨髓及び幹細胞移植から選択される。所定の実施形態では、本開示は、癌の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物を対象に投与し、本明細書に記載の放射線治療を別々にまたは同時に適用することによって行うこと方法を提供する。
一実施形態では、本開示は、癌の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物を対象に投与し、続いて放射線治療（例えば、X線、線、または電子線、陽子線、中性子線、もしくは粒子線）によって行うこと方法を提供する。別の実施形態では、本開示は、癌の治療を、それを必要とする対象において、放射線治療（例えば、X線、線、または電子線、陽子線、中性子線、もしくは粒子線）を対象に適用し、続いて有効量の本明細書に記載の化合物を対象に投与することによって行うこと方法を提供する。更に別の実施形態では、本開示は、癌の治療を、それを必要とする対象において、本明細書に記載の化合物と、放射線治療（例えば、X線、線、または電子線、陽子線、中性子線、もしくは粒子線）とを同時に施すことによって行うこと方法を提供する。

【 0 2 4 5 】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象における膠芽腫を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象における膠芽腫を治療する方法は、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、または化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象における膠芽腫を治療する方法は、治療的有効量のP D - 1 阻害剤またはP D - L 1 阻害剤を対象に投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、対象における膠芽腫を治療する方法は、治療的有効量の化合物I形態C、または化合物I形態C、及び治療的有効量のP D - 1 阻害剤またはP D - L 1 阻害剤を含む組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象における膠芽腫を治療する方法は、本明細書に記載の化合物または組成物を対象に投与する前または後に行われ得る放射線治療を対象に適用することを更に含む。一例では、その治療は12Gy電離放射線の単回線量を有する。別の例では、本明細書に記載の化合物または組成物は、約600~1200mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、そのような方法は、治療的有効量のテモゾロミドを対象に投与することを更に含む。別の例では、その方法は、電離放射線治療を対象に適用し、続いてテモゾロミド（T emod ar（登録商標）として市場に出されている）及び本明細書に記載の化合物または組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象における膠芽腫を治療する方法は、(1)放射線治療を適用すること、及び(2)治療的有効量のテモゾラミドを投与することを組み合わせて、化合物I形態C、または化合物I形態C、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物を対象に投与することを含む。

【0246】

別の態様では、本開示は、癌の治療を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の化合物または任意の1種以上の化合物を含む組成物を、1種以上のお適な有効量の化学療法剤と組み合わせて対象に投与することによって行う方法を提供する。それらの化合物は同時または連続して投与され得る。いくつかの実施形態では、癌は、c - F 10
m s、c - K i t、F l t 3、もしくはそれらの組み合わせから選択されるプロテインキナーゼ及び／またはマクロファージもしくはミクログリアによって媒介される任意の癌、または本明細書に記載の癌である。一実施形態では、1種以上のお適な化学療法剤は、アドゼレシン、アルトレタミン、ベンダムスチン、ビゼレシン、ブスルファン、カルボプラチ 20
ン、カルボクオン、カルモフル、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチニムスチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、エトグロシド、フォテムスチン、ヘプルファム、イホスファミド、インプロスルファン、イロフルベン、ロムスチン、マンノスルファン、メクロレタミン、メルファラン、ミトプロニトール、ネダプラチニムスチン、ニムスチン、オキサリプラチニムスチン、ビポスルファン、ブレドニムスチン、プロカルバジン、ラニムスチン、サトラプラチニムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、チオテパ、トレオスルファン、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、四硝酸トリプラチニムスチン、トロフォスファミド、及びウラムスチンを含むがこれらに限定されないアルキル化剤、アクラルビシン、アムルビシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エルサミトルシン、エピルビシン、イダルビシン、メノガリル、マイトマイシン、ネオカルチノスタチニムスチン、ペントスタチニムスチン、ピラルビシン、プリカマイシン、バルルビシン、及びゾルビシンを含むがこれらに限定されない抗生物質、アミノブテリン、アザシチジン、アザチオブリン、カペシタビン、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン、デシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、5 - フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、メルカブトブリン、メトトレキサート、ネララビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、テガフル - ウラシル、チオグアニン、トリメトブリム、トリメトレキサート、及びビダラビンを含むがこれらに限定されない代謝拮抗剤、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、リツキシマブ、ブレンツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、90Yイブリツモマブチウキセタン、イピリムマブ、トレメリムマブ、及び抗CTLA - 4抗体を含むがこれらに限定されない免疫療法、抗体療法、アナストロゾール、アンドロゲン、ブセレリ 30
ン、ジエチルスチルベストロール、エキセメスタン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、イドキシフェン、レトロゾール、ロイプロリド、マゲストロール、ラロキシフェン、タモキシフェン、及びトレミフェンを含むがこれらに限定されないホルモンまたはホルモンアンタゴニスト、D J - 927、ドセタキセル、T P I 287、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル、D H A - パクリタキセル、及びテセタキセルを含むがこれらに限定されないタキサン、アリトレチノイン、ベキサロテン、フェンレチニド、イソトレチノイン、及びトレチノインを含むがこれらに限定されないレチノイド、デメコルシン、ホモハーリングトニン、ビンプラスチニムスチン、ビンクリスチニムスチン、ビンデシン、ビンフルニン、及びビノレルビンを含むがこれらに限定されないアルカロイド、A E - 941 (G W 786034、ネオバスター)、エンザルタミド、A B T - 510、2 - メトキシエストラジオール、レナリドマイド、及びサリドマイドを含むがこれらに限定されない抗血管形成薬剤、アムサクリン、ペロテカン、エドテカリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、エキサテカン、イリノテカン（また、活性代謝物 S N - 38 (7 - エチル - 10 - ヒドロキシカンプトテシン)）、ルカンソン、ミトキサントロン、ピキサントロン、ルビテカン、テニポシド、トポテカン、及び9 - アミノカンプトテシンを含むがこれらに限定されないトポイソメラーゼ阻害剤、アキシチニブ (A G 013736)、ダサチニブ (B M S 354825)、エルロチニブ、ゲフィチニブ、フラボピリドール、イマチニブ、メシレート、ラバチニブ、モテサニブジホスフェート (A M G 706)、ニロチニブ (A M N 107)、セリシクリブ、ソラフェニブ、スニチニブマレート、A E E - 788、B M S - 599626、U C N - 01 (7 - ヒドロキシスタウロスボリン)、ベムラフェニブ 40
50

、ダプラフェニブ、セルメチニブ、及びバタラニブを含むがこれらに限定されないキナーゼ阻害剤、ボルテゾミブ、ゲルダナマイシン、及びラパマイシンを含むがこれらに限定されない標的シグナル伝達阻害剤、イミキモド、インターフェロン - 、及びインターロイキン - 2 を含むがこれらに限定されない生物学的応答調節剤、ならびに、3 - A P (3 - アミノ - 2 - カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン) 、アルトラセンタン、アミノグルテチミド、アナグレリド、アスパラギナーゼ、ブリオスタチン - 1 、シレンギチド、エレスクロモル、エリブリンメシレート (E 7 3 8 9) 、イキサベピロン、ロニダミン、マソプロコール、ミトグアナゾン、オブリメルセン、スリンダック、テストラクトン、チアゾフリン、m T O R 阻害剤 (例えば、シロリムス、テムシロリムス、エペロリムス、デホロリムス) 、P I 3 K 阻害剤 (例えば、B E Z 2 3 5 、G D C - 0 9 4 1 、X L 1 4 7 、
X L 7 6 5) 、C d k 4 阻害剤 (例えば、P D - 3 3 2 9 9 1) 、A k t 阻害剤、H s p
9 0 阻害剤 (例えば、ゲルダナマイシン、ラジシコール、タネスピマイシン) 、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 (例えば、チピファルニブ) 、及びアロマターゼ阻害剤 (
アナストロゾール レトロゾール エキセメスタン) を含むがこれらに限定されない他の
化学療法剤から選択される。いくつかの実施形態では、癌を治療する方法は、有効量の本明細書に記載の任意の化合物を含む組成物を、カペシタбин、5 - フルオロウラシル、カルボプラチニン、ダカルバジン、ゲフィチニブ、オキサリプラチニン、パクリタキセル、S N
- 3 8 、テモゾロミド、ビンプラスチニン、ベバシズマブ、セツキシマブ、インターフェロン - 、インターロイキン - 2 、またはエルロチニブから選択される化学療法剤と組み合
わせて対象に投与することを含む。別の実施形態では、化学療法剤はM e k 阻害剤である
。例示的なM e k 阻害剤には、A S 7 0 3 0 2 6 、A Z D 6 2 4 4 (セルメチニブ) 、A
Z D 8 3 3 0 、B I X 0 2 1 8 8 、C I - 1 0 4 0 (P D 1 8 4 3 5 2) 、G S K 1 1 2
0 2 1 2 (J T P - 7 4 0 5 7) 、P D 0 3 2 5 9 0 1 、P D 3 1 8 0 8 8 、ビニメチニブ、
P D 9 8 0 5 9 、R D E A 1 1 9 (B A Y 8 6 9 7 6 6) 、T A K - 7 3 3 、及びU
0 1 2 6 - E t O H が含まれるがこれらに限定されない。別の実施形態では、化学療法剤
はチロシンキナーゼ阻害剤である。チロシンキナーゼ阻害剤の例には、A E E 7 8 8 、A
G - 1 4 7 8 (チルホスチン A G - 1 4 7 8) 、A G - 4 9 0 、アパチニブ (Y N 9 6 8
D 1) 、A V - 4 1 2 、A V - 9 5 1 (チボザニブ) 、アキシチニブ、A Z D 8 9 3 1 、
B I B F 1 1 2 0 (バルガテフ) 、B I B W 2 9 9 2 (アファチニブ) 、B M S 7 9 4 8
3 3 、B M S - 5 9 9 6 2 6 、ブリバニブ (B M S - 5 4 0 2 1 5) 、ブリバニブアラニ
ネート (B M S - 5 8 2 6 6 4) 、セジラニブ (A Z D 2 1 7 1) 、クリソファン酸 (ク
リソファノール) 、クレノラニブ (C P - 8 6 8 5 6 9) 、C U D C - 1 0 1 、C Y C 1
1 6 、ドビチニブニ乳酸 (T K I 2 5 8 二乳酸) 、E 7 0 8 0 、エルロチニブ塩酸塩 (タ
ルセバ、C P - 3 5 8 7 7 4 、O S I - 7 7 4 、N S C - 7 1 8 7 8 1) 、フォレチニブ
(G S K 1 3 6 3 0 8 9 、X L 8 8 0) 、ゲフィチニブ (Z D - 1 8 3 9 またはイレッサ
) 、イマチニブ (グリベック) 、イマチニブメシレート、K i 8 7 5 1 、K R N 6 3 3 、
ラバチニブ (T y k e r b) 、リニファニブ (A B T - 8 6 9) 、マシチニブ (マシベッ
ト、A B 1 0 1 0) 、M G C D - 2 6 5 、モテサニブ (A M G - 7 0 6) 、M P - 4 7 0
、ムブリチニブ (T A K 1 6 5) 、ネラチニブ (H K I - 2 7 2) 、N V P - B H G 7 1
2 、O S I - 4 2 0 (デスマチルエルロチニブ、C P - 4 7 3 4 2 0) 、O S I - 9 3 0
、パゾパニブH C 1 、P D - 1 5 3 0 3 5 H C 1 、P D 1 7 3 0 7 4 、ペリチニブ (E K
B - 5 6 9) 、P F 2 9 9 8 0 4 、ポナチニブ (A P 2 4 5 3 4) 、P P 1 2 1 、R A F
2 6 5 (C H I R - 2 6 5) 、R a f 2 6 5 誘導体、レゴラフェニブ (B A Y 7 3 - 4 5
0 6) 、ソラフェニブトシレート (ネクサバール) 、スニチニブマレート (ステント) 、
テラチニブ (B A Y 5 7 - 9 3 5 2) 、T S U - 6 8 (S U 6 6 6 8) 、バンデタニブ (
ザクティマ) 、バタラニブニ塩酸塩 (P T K 7 8 7) 、W Z 3 1 4 6 、W Z 4 0 0 2 、W
Z 8 0 4 0 、X L - 1 8 4 (カボザンチニブ) 、X L 6 4 7 、E G F R s i R N A 、F L
T 4 s i R N A 、K D R s i R N A 、メトホルミン、P P A R アゴニスト (ロシグリタゾ
ン、ピオグリタゾン、ベザフィブラーート、シプロフィブラーート、クロフィブラーート、ゲム
フィブロジル、フェノフィブラーート、インデグリタザル) 及びD P P 4 阻害剤 (シタグリ
10
20
30
40
50

プチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチン、デュトグリプチン、ゲミグリプチン、アログリプチン)などの抗糖尿病薬が含まれるがこれらに限定されない。別の実施形態では、その薬剤はEGFR阻害剤である。例示的なEGFR阻害剤には、AEE-788、AP-26113、BIBW-2992(トボック(Tovok))、CII-1033、GW-572016、イレッサ、LY2874455、RO-5323441、タルセバ(エルロチニブ、OSI-774)、CUDC-101、及びWZ4002が含まれるがこれらに限定されない。

【0247】

いくつかの実施形態では、本開示は、本開示に記載の疾患または状態を患っている対象を治療する方法を提供し、その方法は、化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、または本明細書に記載の任意の1種以上の化合物を含む組成物を、治療的有効量の別の治療薬剤と組み合わせて対象に投与することを含み、その別の治療薬剤は、i)アルキル化剤(アドゼレシン、アルトレタミン、ビゼレシン、ブルファン、カルボプラチニン、カルボクオン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチニン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、フォテムスチン、ヘブルファム、イホスファミド、インプロスルファン、イロフルベン、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、オキサリプラチニン、ピポスルファン、セムスチン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、チオテバ、またはトレオスルファンなど)、ii)抗生物質(ブレオマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、メノガリル、マイトイマイシン、ミトキサンtron、ネオカルチノスタチン、ペントスタチン、またはプリカマイシンなど)、iii)代謝拮抗剤(アザシチジン、カペシタビン、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン、デシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、フトラフル、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、メルカブトプリン、メトトレキサート、ネララビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、チオグアニン、またはトリメトレキサートなど)、iv)アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブ、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、ドゥルバルマブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、及び90Yイブリツモマブチウキセタンから選択される抗体療法薬剤、v)ホルモンまたはホルモンアンタゴニスト(アナストロゾール、アンドロゲン、ブセレリン、ジエチルスチルベストロール、エキセメスタン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、イドキシフェン、レトロゾール、ロイプロリド、マゲストロール、ラロキシフェン、タモキシフェン、またはトレミフェンなど)、vi)タキサン(DJ-927、ドセタキセル、TP1287、パクリタキセル、またはDHA-パクリタキセルなど)、vii)レチノイド(アリトレチノイン、ベキサロテン、フェンレチニド、イソトレチノイン、またはトレチノインなど)、viii)アルカロイド(エトポシド、ホモハリングトニン、テニポシド、ビンプラスチニン、ビンクリスチニン、ビンデシン、またはビノレルビンなど)、ix)抗血管形成薬剤(AE-941(GW786034、ネオバstatt)、ABT-510、2-メトキシエストラジオール、レナリドマイド、またはサリドマイドなど)、x)トポイソメラーゼ阻害剤(アムサクリン、エドテカリン、エキサテカン、イリノテカン(また、活性代謝物SN-38(7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン))、ルビテカン、トポテカン、及び9-アミノカンプトテシンなど)、xi)キナーゼ阻害剤[PI3K阻害剤(例えば、BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765)、CDK4阻害剤(例えば、PD-332991)、Akt阻害剤、Me k阻害剤(AS703026、AZD6244(セルメチニブ)、AZD8330、BIX02188、CII-1040(PD184352)、GSK1120212(JTP-74057)、PD0325901、PD318088、ビニメチニブ、PD98059、RDEA119(BAY869766)、TAK-733、またはU0126-EtOHなど)、EGFR阻害剤、エルロチニブ、ゲフィチニブ、フラボピリドール、イマチニブ、メシレート、ラバチニブ、ソラフェニブ、スニチニブマレート、AEE-788、AG-013736、AMG706、AMN107、BMS-354825、BMS-599626、UCN-50

01 (7-ヒドロキシスタウロスボリン)、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、カボザンチニブ、セルメチニブ、ドビチニブ、またはバタラニブなど]、*x i i*) 標的シグナル伝達阻害剤(ボルテゾミブ、ゲルダナマイシン、またはラパマイシンなど)、*x i i i*) 生物学的応答調節剤(イミキモド、インターフェロン-*-*、またはインターロイキン-2など)、*x i v*) 化学療法剤(3-アミノ-2-カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン、mTORM阻害剤(シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス、デホロリムスなど)、アルトラセンタン、アミノグルテチミド、アナグレリド、アスパラギナーゼ、ブリオスタチン-1、シレンギチド、エレスクロモル、エリブリンメシレート(E7389)、イキサベピロン、ロニダミン、マソプロコール、ミトグアナゾン、オブリメルセン、スリンダック、テストラクトン、またはチアゾフリンなど)、*x v*) Hsp90阻害剤(例えば、ゲルダナマイシン、ラジシコール、タネスピマイシン)、*x v i*) ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(例えば、チピファルニブ)、*x v i i*) アロマターゼ阻害剤(アナストロゾール、レトロゾール、またはエキセメスタンなど)、*x v i i i*)IDO阻害剤、*x i x*) ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)阻害剤、*x x*) ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、*x x i*) サーチュイン(SIRT)阻害剤、*x x i i*) BET阻害剤(BRD2、BRD3、BRD4、及び/またはBRDTなど)、または*x x i i i*) 抗血管新生剤(AE-941(GW786034、ネオバstatt)、エンザルタミド、ABT-510、2-メトキシエストラジオール、レナリドマイド、またはサリドマイドなどである。

【0248】

10

プロモドメイン(例えば、BRD2、BRD3、BRD4、及び/またはBRDTなどのBETタンパク質)、及び、例えば、とりわけ、細胞増殖障害、癌、慢性自己免疫、炎症状態を含むプロモドメインの異常発現に関連する疾患。BET阻害剤の非限定例には、GSK1210151A及びGSK525762が含まれる。

【0249】

20

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤(HDAC阻害剤)は、細胞周期停止、分化、及び/またはアポトーシスを誘導することによって培養下及びインビボで腫瘍細胞の増殖を阻害する細胞増殖抑制剤である。HDAC阻害剤は、ヒストン及び/または転写因子などの非ヒストンタンパク質のアセチル化/脱アセチル化を調節することを介して、がん遺伝子または腫瘍抑制因子の発現変化の誘導によってそれらの抗腫瘍効果を発揮する。ヒストンアセチル化及び脱アセチル化は、クロマチントポロジーの変性及び遺伝子転写の調節において重要な役割を果たす。HDAC阻害剤の非限定例には、ボリノstatt、ロミデプシン、キダミド、パノビノstatt、ベリノstatt、バルプロ酸、モセチノstatt、アベキシノstatt、エンチノstatt、レスミノstatt、ギビノstatt、及びキシノstattが含まれる。HDAC阻害剤は、気分安定剤及び抗てんかん剤として精神医学及び神経学において広く使用されている。これの一例は、商品名Depakene、Depakote、及びDivalproexで薬物として市場に出されているバルプロ酸である。HDAC阻害剤はまた、アルツハイマー病及びハンチントン病などの神経変性疾患用の緩和剤として使用されている。

30

【0250】

40

いくつかの実施形態では、本開示は、(i) 本明細書に記載の化合物及び(ii) 本明細書に記載の化学療法剤を含む組成物を提供する。その組成物は、c-Fms、c-Kit、F1t3、またはそれらの組み合わせから選択されるプロテインキナーゼ、及び/またはマクロファージもしくはミクログリアによって媒介される疾患または状態を治療するために使用され得る。例示的な疾患または状態には、脱毛症、禿頭症、創傷治癒、アンドロゲン性脱毛症(AGA)、てんかん、外傷性脳損傷、タウオパシー、エルドハイム・チエスター病、ランゲルハンス細胞組織球症、有毛細胞白血病、非小細胞肺癌、強皮症、前眼部疾患、後眼部疾患、リソソーム蓄積症、幹細胞切除及び幹細胞移植用ミエロプレバレーション、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、神経炎症、神

50

経炎症障害、良性健忘症、HIV、ビンスワンガー型認知症、レビー小体型認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、腹部浮腫、進行性核上麻痺、線内障、嗜癖障害、依存症、アルコール依存症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症、多発梗塞性認知症、前頭側頭型認知症、偽認知症、膀胱癌、尿管癌、尿道癌、尿膜管癌、基底細胞癌、胆管癌、結腸癌、子宮内膜癌、食道癌、ユーリング肉腫、胃癌、神経膠腫、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、喉頭癌、白血病、肝癌、肺癌、黒色腫、中皮腫、肺臓癌、直腸癌、腎臓癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、甲状腺癌、単球性白血病、褐色細胞腫、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)、皮膚及び叢状神経纖維腫、平滑筋腺様腫、筋腫、子宮筋腫、平滑筋肉腫、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、血管肉腫、脂肪肉腫、腹水、悪性腹水、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘膜表皮癌、唾液腺の腺房細胞癌、消化管間質腫瘍(限定されないが、第1ライン、第2ライン、及びネオアジュバントGISTを含むGIST)、身体の潜在間隔における浸出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水としても知られる腹膜浸出、巨細胞腫(GCT)、骨のGCT、色素性絨毛結節性滑膜炎(PVNS)、腱滑膜巨細胞腫(TGCT)、腱鞘のTCGT(TGCT-TS)、他の肉腫、腫瘍血管新生、またはパラクリン腫瘍増殖が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、組成物は、Fms、CSF1R、CSF1、もしくはIL-34、もしくは前述のいずれかの活性化変異または転座を異常にまたはそうではなく発現する腫瘍、またはKit、SCFR、SCF、もしくは前述のいずれかの活性化変異または転座を異常にまたはそうではなく発現する腫瘍、またはFlt3、Flt3リガンド、もしくは前述のいずれかの活性化変異または転座を異常にまたはそうではなく発現する腫瘍を治療するために使用され得る。
10
20

【0251】

いくつかの実施形態では、本開示は、Raf阻害剤及び本明細書に記載の化合物を含む組成物を提供する。所定の実施形態では、本開示は、ベムラフェニブ及び本明細書に記載の化合物を含む組成物を提供する。所定の実施形態では、本開示は、ダブラフェニブ及び本明細書に記載の化合物を含む組成物を提供する。所定の実施形態では、Raf阻害剤は、米国特許第7,863,288号(その全体が参照により本明細書に組み込まれる)に開示されているB-raf阻害剤である。

【0252】

いくつかの実施形態では、本開示は、タキソール及び本明細書に記載の化合物を含む組成物を提供する。
30

【0253】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象における中皮腫を治療するための方法を提供する。その方法は、タキソール及び本明細書に記載の化合物を含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、その方法は、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、または化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物を対象に投与することを含む。そのような実施形態では、その方法は、治療的有効量のタキソールを対象に投与することを更に含む。所定の実施形態では、その方法は、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、または化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物II、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物を対象に投与することを含む。所定の実施形態では、その方法は、それを必要とする対象に、有効量のタキソール及び本明細書に記載の化合物または組成物を含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、タキソール及び本明細書に記載の化合物は、同時または別々に投与され得る。所定の実施形態では、本開示は、対象における中皮腫を治療するための方法を提供する。その方法は、タキソールをそれを必要とする対象に投与し、続いて本明細書に記載の化合物または組成物をその対象に投与することを含む。所定の実施形態では、本開示は、対象における中皮腫を治療するための方法であって、本明細書に記載の化合物または組成物をそれを必要とする
40
50

対象に投与し、続いてタキソールをその対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0254】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象における黒色腫または転移性黒色腫を治療するための方法を提供する。所定の実施形態では、本開示は、対象におけるK I T変異を伴う黒色腫を治療するための方法を提供する。所定の実施形態では、本開示は、対象におけるB R A F変異を伴う黒色腫を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象におけるK I T変異を伴う切除不能もしくは転移性の黒色腫、または対象におけるB R A F変異を伴う切除不能もしくは転移性の黒色腫を治療する方法は、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、もしくは化合物I形態D、結晶性化合物I I、または化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物I I及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象におけるK I T変異を伴う切除不能または転移性の黒色腫を治療する方法は、治療的有効量の化合物I形態C、または化合物I形態C及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物を対象に投与することを含む。B R A F変異を伴う切除不能または転移性の黒色腫を治療する方法は、治療的有効量のベムラフェニブを対象に投与すること更に含んでよい。いくつかの実施形態では、ベムラフェニブ及び本明細書に記載の化合物は、同時または別々に投与され得る。所定の例では、黒色腫は変異体B - r a fプロテインキナーゼによって媒介される。他の例では、黒色腫はV 6 0 0変異体B - r a fによって媒介される。更に他の例では、黒色腫は、V 6 0 0 A、V 6 0 0 M、V 6 0 0 R、V 6 0 0 E、V 6 0 0 K、またはV 6 0 0 G B - r a f変異体によって媒介される。他の例では、黒色腫はV 6 0 0 E変異体B - r a fによって媒介される。
10

【0255】

いくつかの実施形態では、本開示は、悪性末梢神経鞘腫瘍(M P N S T)を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、M P N S Tを患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物I I、または化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物I I及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物を対象に投与することを含む。そのような実施形態では、M P N S Tを患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、治療的有効量のシロリムスを対象に投与することを更に含む。所定の実施形態では、M P N S Tを患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、それを必要とする対象にシロリムス及び本明細書に記載の化合物または組成物を含む組成物の有効量を投与することを含む。所定の実施形態では、M P N S Tを患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、それを必要とする対象にシロリムス及び本明細書に記載の化合物I形態Cまたはその組成物を含む組成物の有効量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、シロリムス及び本明細書に記載の化合物または組成物は、同時または別々に投与され得る。
20

【0256】

いくつかの実施形態では、本開示は、乳癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、乳癌は転移性乳癌である。いくつかの実施形態では、乳癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、治療的有効量の化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物I I、または化合物I形態A、化合物I形態B、化合物I形態C、化合物I形態D、もしくは結晶性化合物I I及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、乳癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、治療的有効量のエリプリンを対象に投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、乳癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、治療的有効量のパクリタキセルを対象に投与することを更に含む。所定の実施形態では、乳癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、それを必要とする対象にエリプリン及び本明細書に記載の化合物または組成物を含む
30

組成物の有効量を投与することを含む。所定の実施形態では、乳癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、それを必要とする対象にパクリタキセル及び本明細書に記載の化合物または組成物を含む組成物の有効量を投与することを含む。所定の実施形態では、乳癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、それを必要とする対象にエリブリン及び本明細書に記載の化合物Ⅰ形態Cまたはその組成物を含む組成物の有効量を投与することを含む。所定の実施形態では、転移性乳癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、それを必要とする対象にエリブリン及び本明細書に記載の化合物Ⅰ形態Cまたはその組成物を含む組成物の有効量を投与することを含む。所定の実施形態では、転移性乳癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、それを必要とする対象にパクリタキセル及び本明細書に記載の化合物Ⅰ形態Cまたはその組成物を含む組成物の有効量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、エリブリン及び本明細書に記載の化合物または組成物は、同時または別々に投与され得る。所定の実施形態では、その方法は、それを必要とする対象にパクリタキセル及び本明細書に記載の化合物または組成物を含む組成物の有効量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、パクリタキセル及び本明細書に記載の化合物または組成物は、同時または別々に投与され得る。

【0257】

いくつかの実施形態では、本開示は、卵巣癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、卵巣癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、治療的有効量の化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、化合物Ⅰ形態D、もしくは結晶性化合物ⅡI、または化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、化合物Ⅰ形態D、もしくは結晶性化合物ⅡI、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、卵巣癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、治療的有効量のパクリタキセルを対象に投与することを更に含む。所定の実施形態では、乳癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、それを必要とする対象にパクリタキセル及び本明細書に記載の化合物または組成物を含む組成物の有効量を投与することを含む。所定の実施形態では、卵巣癌を患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、それを必要とする対象にパクリタキセル及び本明細書に記載の化合物Ⅰ形態Cまたはその組成物を含む組成物の有効量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、パクリタキセル及び本明細書に記載の化合物または組成物は、それを必要とする対象に同時または別々に投与され得る。いくつかの実施形態では、パクリタキセル及び化合物Ⅰ形態Cは、それを必要とする対象に同時または別々に投与され得る。

【0258】

いくつかの実施形態では、本開示は、 固形腫瘍を患っているかまたはその危険性がある対象を治療するための方法であって、治療的有効量の化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、化合物Ⅰ形態D、もしくは結晶性化合物ⅡI、または化合物Ⅰ形態A、化合物Ⅰ形態B、化合物Ⅰ形態C、化合物Ⅰ形態D、もしくは結晶性化合物ⅡI、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、黒色腫を患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、治療的有効量のペンプロリズマブを対象に投与することを更に含む。所定の実施形態では、黒色腫を患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、それを必要とする対象にペンプロリズマブ及び本明細書に記載の化合物または組成物を含む組成物の有効量を投与することを含む。所定の実施形態では、黒色腫を患っているかまたはその危険性がある対象を治療する方法は、それを必要とする対象にペンプロリズマブ及び本明細書に記載の化合物Ⅰ形態Cまたはその組成物を含む組成物の有効量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、ペンプロリズマブ及び本明細書に記載の化合物Ⅰ形態Cまたはその組成物を含む組成物の有効量を投与することを含む。

【0259】

キナーゼ活性アッセイ

10

20

30

40

50

キナーゼ活性についての数多くの異なるアッセイを利用して、活性調節剤のためにアッセイを行い、及び／または米国特許公開第2014/0037617号に記載されているものなどの特定のキナーゼまたはキナーゼの群のために調節剤の特異性を決定する。当業者は、利用することができる他のアッセイを容易に特定し、特定の用途用のアッセイを改変することができる。例えば、キナーゼに関する多数の論文には使用され得るアッセイが記載されている。

【0260】

追加的な代替的なアッセイは結合決定を採用することができる。例えば、この種のアッセイは、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)フォーマットで、またはストレプトアビジンまたは蛍光体特異性抗体に結合したドナー及び受容体試薬を変化させることによってA 10 1 p h a S c r e e n(增幅ルミネセンス近接均質アッセイ)フォーマットを使用して、フォーマット化され得る。

【実施例】

【0261】

A. 実験方法

近似溶解度 - 溶媒添加法

計量したサンプルを室温で試験溶媒のアリコートで処理した。混合物を添加間に超音波処理して溶解を促進させた。試験材料の完全な溶解を目視検査によって決定した。溶解度は、完全な溶解を提供するために使用された全溶媒に基づいて推定された。過度に多い溶媒アリコートの使用または遅い溶解速度のため、実際の溶解度は計算された値よりも大きい場合がある。1回だけのアリコート添加の結果として完全溶解が達成された場合、溶解度は「より大きい」と表現される。 20

【0262】

結晶化スクリーン

熱力学的及び動力学的結晶化技術の両方を採用した。これらの技術を以下により詳細に記載する。固体サンプルを結晶化の試みから採取したら、それらを顕微鏡下で複屈折及びモルフォロジーについて検査したか、または肉眼で観察した。次いで、固体サンプルをX R P Dによって分析し、結晶パターンを互いに比較して、新しい結晶形態を特定した。

【0263】

周囲環境溶液(A S)

溶液を周囲環境温度で様々な溶媒中で調製した。その溶液を0.2 μmのフィルタで濾過した。混濁が達成されるまで、または最大容量が得られるまで逆溶媒を添加した。溶液にキャップをし、次いで周囲環境で静置した。 30

【0264】

集中的冷却(C C)

飽和溶液を高温で様々な溶媒中で調製した。その溶液を予熱した0.2 μmのフィルタで濾過し、次いで冷凍庫に直接入れた。

【0265】

高速蒸発(F E)

溶液を種々の溶媒中で調製し、アリコート添加の間で超音波処理して溶解を補助した。目視観察によって判断して混合物が完全に溶解すると、溶液を0.2 μmのフィルタで濾過した。濾過した溶液をキャップされていないバイアル中で周囲環境で蒸発させた。 40

【0266】

粉碎(混合ミル)

固体サンプルを粉碎ボールを有するセラミックの粉碎ジャーに入れた。少量の溶媒も添加し得た。次いでサンプルをR e t e s h型MM220混合ミルで30 Hzで20分間粉碎した。固体を単離し、分析した。

【0267】

ロークタリー蒸発(R E)

様々な溶媒中で調製した溶液をロークタリーエバポレーター上に置き、乾燥中に除去した 50

。いくつかのサンプルを高温で真空オーブン中で更に乾燥させた。

【0268】

低速冷却 (S C)

高温で様々な溶媒中で飽和溶液を調製し、依然として暖かい間に $0.2\text{ }\mu\text{m}$ のフィルタでバイアルに濾過した。そのバイアルを密封し、室温まで低速冷却した（一部のサンプルは周囲環境温度から直接開始した）。固体の存在または非存在が認められた。固体が存在しないか、または固体の量がX R P D分析で過度に少ないと判断された場合、バイアルを冷蔵庫に入れた。再度、固体の存在または非存在を確認し、存在しない場合、バイアルを冷凍庫に入れた。形成された固体を濾過によって単離し、分析前に乾燥させた。

【0269】

低速蒸発 (S E)

溶液を種々の溶媒中で調製し、アリコート添加の間で超音波処理して溶解を補助した。目視観察によって判断して混合物が完全に溶解すると、溶液を $0.2\text{ }\mu\text{m}$ のフィルタで濾過した。その溶液を、他に述べない限り、ピンホールが穿孔されたアルミニウム箔で覆われたバイアル中で周囲環境で蒸発させた。

【0270】

スラリー実験

余剰の固体が存在するように、所与の溶媒に十分な固体を添加することによって溶液を調製した。次いで、混合物を密封バイアル中で周囲環境または設定温度のいずれかで攪拌した。

【0271】

固体蒸気ストレス (V S)

固体サンプルを小さなガラスバイアルに入れ、次いで溶媒を含有する大きなキャップ付きバイアルに入れた。バイアルを垂直に置き、周囲環境で静置した。

【0272】

ストレス実験

測定された期間の間、異なる温度及び／または相対湿度 (R H) 環境下で固体にストレスが加えられた。特定のR H値は、飽和塩溶液を含有する密閉チャンバの中にサンプルを置くことによって達成された。A S T M標準手順に従って塩溶液を選択し、調製した。

【0273】

B . 計測技術

示差走査熱量測定 (D S C)

データ取得パラメータは、このレポートのデータセクションの各サーモグラムに表示されている。各サンプルをアルミニウムD S Cパンに入れ、重量を正確に記録した。インジウム金属を較正標準として使用した。

【0274】

動的蒸気吸着 / 脱着 (D V C)

水分吸着 / 脱着データを、窒素バージ下でV T I S G A - 1 0 0 蒸気吸着分析器で収集した。分析に使用される平衡基準及び相対湿度 (R H)範囲は、このレポートのデータセクションにおける各スプレッドシート記録に表示されている。サンプルの初期水分含有量についてデータを補正しなかった。塩化ナトリウム及びポリビニルピロリジンを較正標準として使用した。

【0275】

ホットステージ顕微鏡法

S P O T I n s i g h t (商標) カラーデジタルカメラを備えたL e i c a D M L P顕微鏡に取り付けられたL i n k a mホットステージ (モデルF T I R 6 0 0)を使用してホットステージ顕微鏡法を実施した。温度較正是U S P融点標準を使用して実施した。サンプルをカバーガラス上に置き、第2のカバーガラスをサンプルの上に置いた。ステージを加熱するにつれて、交差偏光子及び一次赤色補正器を有する 20° 対物レンズを使用して各々のサンプルを視覚的に観察した。画像はS P O Tソフトウェア (v . 4 . 5

10

20

30

40

50

. 9) を使用して保存した。

【 0 2 7 6 】

電量カールフィッシャー分析 (K F)

Mettler Toledo DL39 カールフィッシャー滴定装置を使用して水の測定のために電量カールフィッシャー (K F) 分析を実施した。Hydralanal - Coulomat AD を含有する K F 滴定容器にサンプルを入れ、溶解を確実にするために 60 秒間混合した。次いで、電気化学的酸化 : $2 \text{I}^- + \text{I}_2 + 2 \text{e}$ によってヨウ素を生成する発生電極によってサンプルを滴定した。スコープ実験を実施することによってサンプルサイズを最適化した。再現性を確保するために 2 つの複製を得た。報告された値は 2 つの複製の平均である。

10

【 0 2 7 7 】

赤外線分光法 (I R)

Ever-Glo 中 / 遠赤外線源、拡張範囲臭化カリウム (KBr) ピームスプリッタ - 及び重水素化硫酸トリグリシン (DTGS) 探知器を備える Magna - IR 860 (登録商標) Fourier 変換赤外 (FT - IR) 分光光度計 (Thermo Nicolet) で IR スペクトルを取得した。データ取得のため、ゲルマニウム (Ge) 結晶を有する減衰全反射 (ATR) アクセサリ (Thunderdome (商標)) 、 Thermo Spectra - Tech を使用した。各々のスペクトルについてのデータ取得パラメータは、このレポートのデータセクションの画像上に表示されている。バックグラウンドデータセットをきれいな Ge 結晶で取得した。互いに対してもこれらの 2 つのデータセットの比をとることによって Log 1 / R (R = 反射率) スペクトルを取得した。波長の検証は NIST SRM 1921b (ポリスチレン) を使用して実施した。

20

【 0 2 7 8 】

核磁気共鳴 (N M R)

溶液相の ^1H NMR スペクトルを Spectra Data Services , Inc で収集した。スペクトル取得パラメータは、このレポートのデータセクションの各スペクトルに印刷されている。スペクトルは 0 . 0 ppm で内部テトラメチルシランを標準とした。

【 0 2 7 9 】

ラマン分光法

30

インジウムガリウムヒ素 (InGaAs) 探知器を有する Magna - IR 860 (登録商標) Fourier 変換赤外 (FT - IR) 分光光度計 (Thermo Nicolet) に接続された Raman アクセサリーモジュールでラマンスペクトルを取得した。波長の検証は硫黄及びシクロヘキサンを使用して実施した。各々のサンプルは、ペレットをプレスしてそれをペレットホルダーに入れることによって分析用に調製した。各々のスペクトルについてのデータ取得パラメータは、このレポートのデータセクションの画像上に表示されている。

【 0 2 8 0 】

熱重量測定 (T G)

40

データ取得パラメータは、このレポートのデータセクションの各サーモグラムに表示されている。サンプルをアルミニウムサンプルパンに入れ、 TG 炉に挿入した。ニッケル及び Alumel を較正標準として使用した。

【 0 2 8 1 】

X 線粉末回折 (X R P D)

次の実験設定 : 45 kV 、 40 mA 、 $K_{1=1.5406}$ 、スキャン範囲 1 . 01 - 39 . 98 ° 2 、ステップサイズ 0 . 017 ° 2 、収集時間 1936 秒を使用して、 PANalytical X'Pert PRO MPD 回折計を用いて化合物 I のいくつかの形態の XRPD パターンを収集した。次の実験設定 : 40 kV 、 30 mA 、ステップサイズ 0 . 03 ° 2 、収集時間 300 秒を使用して、 XRG - 3000 回折計を用いて化合物 I のいくつかの他の形態の XRPD パターンを収集した。

50

【0282】

図1、6及び10に示されるXRPDデータをPANalytical X' Pert Pro回折計を使用して収集し、図17に示すXRPDデータをIntel XRG-3000回折計を用いて収集した。

【0283】

提示されたデータは、ピークリストを有する表を有するX線回折パターンを含有する。収集されたデータの範囲は機器に依存する。ほとんどの状況下で、約30°2までの範囲内のピークが選択された。データ及び／または固有のピーク分解能を収集するために使用された機器に依存して、丸めアルゴリズムを使用して各々のピークを最も近い0.1°または0.01°2に丸めた。図及び表の両方におけるx軸(°2)に沿ったピークの位置は、専売ソフトウェア(TRIADS、バージョン2)を使用して決定し、上記の基準に基づいて小数点以下の1または2の有効数字に四捨五入した。ピーク位置の変動は、X線粉末回折における変動性のUSPの議論に概説された推奨に基づいて±0.2°2以内に与えられる(S2<941>, 503, 12/1/2014によるUnited States Pharmacopeia、USP 37、NF 32)。本明細書に報告された任意の特定の測定に関連する正確性及び精度は決定されていない。その上、異なる機器で独立して調製されたサンプルに関する第三者測定は、±0.2°2より大きい変動性をもたらし得る。d-間隔リストについて、d-間隔を計算するために使用された波長はCu-K₁波長である1.5405929である(Phys. Rev. A 56(6) 4554-4568(1997))。d-間隔推定値に関連する変動性は、各d-間隔でUSP推奨から計算され、それぞれのデータの表に提供されている。
10
20

【0284】

USPガイドラインによれば、可変水和物及び溶媒和物は、0.2°2より大きいピーク変化を示し得、そのため、0.2°2のピーク変化はこれらの材料には適用可能ではない。

【0285】

複数の回折パターンが利用可能である場合、粒子統計(PS)及び／または優先配向(PO)の評価が可能である。単一の回折計で分析された複数のサンプルからのXRPDパターン間の再現性は、粒子統計が適切であることを示す。複数の回折計からのXRPDパターン間の相対強度の一貫性は良好な配向統計を示す。あるいは、観察されたXRPDパターンは、利用可能であれば、単結晶構造に基づく計算されたXRPDパターンと比較され得る。面積検出器を使用した2次元散乱パターンもPS/POを評価するために使用され得る。PS及びPOの両方の影響を無視できると決定された場合、XRPDパターンはサンプルの粉末平均強度を表し、顕著なピークは「代表ピーク」として特定され得る。一般に、代表ピークを決定するために収集されるデータが多いほど、それらのピークの分類はより確実なものになる。
30

【0286】

「特徴的ピーク」は、それらが存在する限り、代表ピークのサブセットであり、別の結晶多形体(多形体が同じ化学組成を有する結晶形態である)から1つの結晶多形体を区別するために使用される。特徴的ピークは、もしあれば、どの代表ピークが、ある化合物の1つの結晶多形中に、その化合物の他の全ての既知の結晶多形体に対して±0.2°2の範囲内に存在するかを評価することによって決定される。化合物の全ての結晶多形体が必然的に少なくとも1つの特徴的ピークを有するわけではない。
40

【0287】

インテルXRG-3000回折計

120°の2範囲を有する湾曲した位置感知検出器を備えたIntel XRG-3000回折計を使用してXRPDパターンを収集した。分析の前に、シリコン標準(NIST SRM 640c)を分析してSi111ピーク位置を確認した。薄壁ガラスキャップラーにサンプルを充填することによって分析用にサンプルを調製した。各々のキャップラーをゴニオメーターへッドに取り付け、データ取得中に回転させた。
50

【0288】

PANalytical X' Pert Pro回折計

Optix ロングファイン集束光源を使用して生成された Cu 放射線を使用して試料を分析した。楕円勾配多層ミラーを使用して、光源の Cu K X 線を試料を通して検出器上に集束させた。試料を厚さ 3 ミクロンのフィルムの間に挟持し、透過幾何学で分析し、回転させて配向統計を最適化した。空気散乱によって発生するバックグラウンドを最小にするためにビームストップを使用した。入射ビーム及び回折ビームにソーラスリットを使用して軸方向の発散を最小限にした。回折パターンは、試料から 240 mm のところに位置する走査位置感応型検出器 (X' Celerator) を使用して収集した。分析の前にシリコン試料 (NIST SRM 640c) を分析してシリコン 111 ピークの位置を確認した。

10

【0289】

光顕微鏡法

光学顕微鏡法は、Spot Insight カラーカメラ (モデル 3.2.0) を備えた Leica DM LP 顕微鏡を使用して実施した。10×、20×、または 40× の対物レンズを交差偏光子及び一次赤色補正器を適所に使用してサンプルを見た。サンプルをガラススライド上に置き、次いでカバーガラスを各々のサンプルの上に置いた。サンプルを乾燥マウントとして分析し、鉛油中に懸濁させた。Spot ソフトウェア (Windows 版 v. 4.5.9) を使用して周囲環境で画像を取得した。マイクロバーを粒子サイズの標準として画像上に挿入した。

20

【0290】

実施例 1 : [5 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン HCl 塩 (化合物 I 形態 A) の調製

化合物 I 形態 A は、メタノール及び水からの化合物 I の再結晶化を介して得られた。化合物 I (100 g m) をフラスコに入れ、800 mL のメタノールを添加した。反応混合物を 65 に加熱し、温度を 60 で維持しながら 600 mL の水を安定蒸気として加えた。その溶液を熱いまま (60) 濾過し、不溶物を除去した。加熱を停止し、濾液を室温に冷却して少なくとも 4 時間攪拌した。白色固体が沈殿し、それを濾過し、水 (2 × 200 mL) で洗浄し、60 で高真空下で乾燥させて、HPLC によって 99.8% の純度を有する 78 g m の化合物 I 形態 A を提供した。

30

【0291】

化合物 I 形態 A はまた、穏やかな加熱条件下で形態 D の脱溶媒和化から得られた。

【0292】

化合物 I 形態 A の XRPD パターンを図 1 に示している。形態 A の示差走査熱量測定 (DSC) 曲線を図 2 に示している。サーモグラムを含む形態 A の熱重量分析 (TGA) を図 3 に示している。形態 A の動的蒸気吸着 (DVS) を図 4 に示している。形態 A のラマンスペクトルを図 5 に示している。形態 A の核磁気共鳴スペクトル (¹H NMR) を図 14 に示している。形態 A の IR スペクトルを図 15 に示している。

40

【0293】

実施例 2 : [5 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン HCl 塩 (化合物 I 形態 B) の調製

化合物 I の遊離塩基を塩酸塩に転化することによって化合物 I 形態 B を得た。

【0294】

化合物 I 形態 B の XRPD パターンを図 6 に示している。形態 B の示差走査熱量測定 (DSC) 曲線を図 7 に示している。サーモグラムを含む形態 B の熱重量分析 (TGA) を図 8 に示している。形態 B のラマンスペクトルを図 9 に示している。形態 B の核磁気共鳴スペクトル (¹H NMR) を図 14 に示している。形態 B の IR スペクトルを図 16 に示している。

50

【0295】

実施例3：[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-〔6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル〕-アミンHCl塩(化合物I形態C及びD)の調製

化合物I形態C及びDは、様々な条件下で様々な溶媒から化合物I形態Aの再結晶化を介して得られた。以下の表は化合物I形態Aの結晶化実験を要約している。

表1. 化合物I形態Aの結晶化実験

溶媒(v/v)	条件 ¹	説明 ²	X R P Dの結果 ³	
アセトン	V S	白色固体	C	10
	スラリー(55℃/1日)	白色固体	Amorph + pks	
1,4-ジオキサン	V S	白色固体	C	
EtOH	S E	白色固体、B、UM	C	20
	V S	白色固体	C	
	CC(60℃~frz r)	白色固体	C	
	CC(60℃~RT)	白色固体	C	
	スラリー(RT/21d)	白色固体	C	
MeOH	S E	白色固体、B/Eなし、UM	A	30
	V S	白色固体	D	
	スラリー(RT/21d)	白色固体	C	
アセトン/MeOH(88:2)	S C(60℃~rf g)	白色固体、B、針状	D	
IPA/水(88:12)	F E	白色固体	C	
	S C(60℃~rf g)	白色固体、B、針状	C	
MeOH/水(10:90)	スラリー(RT/21d)	白色固体	Amorph + pks	40
MeOH/水(57:43)	スラリー(60℃/1日)	白色固体	無秩序	
水	V S	白色固体	A+C	

¹ CC=集中的冷却、SC=低速冷却、SE=低速蒸発、FE=高速蒸発、VS=蒸気ストレス、RT=室温、frz r=冷蔵庫、rf g=冷蔵庫、時間及び温度はおおよそである。

² B=複屈折、B/E=消光を伴う複屈折、UM=未知のモルフォロジー。

³ Amorph=X線アモルファス。

表2. 化合物I形態Aの周囲環境溶液結晶化

溶媒	逆溶媒	説明	X R P D結果
E t O H	E t O A c	白色固体	A + C
E t O H	E t O A c ¹	白色固体、複屈折ではない、針状	C
M e O H	E t O A c	白色固体	C

¹冷凍庫で約20分間予冷。

10

表3. 化合物I形態Aの溶媒粉碎

溶媒	説明	X R P D結果
E t O H	白色固体	C
M e O H	白色固体	A + C + D
I P A	白色固体	C
水	白色固体	A + C

【0296】

20

化合物I形態CのX R P Dパターンを図10に示している。形態Cの示差走査熱量測定(D S C)曲線を図11に示している。サーモグラムを含む形態Cの熱重量分析(T G A)を図12に示している。形態Cの動的蒸気吸着(D V S)を図13に示している。形態Cの核磁気共鳴スペクトル(¹H N M R)を図14に示している。

【0297】

化合物I形態DのX R P Dパターンを図17に示している。サーモグラムを含む形態Bの熱重量分析(T G A)を図23に示している。

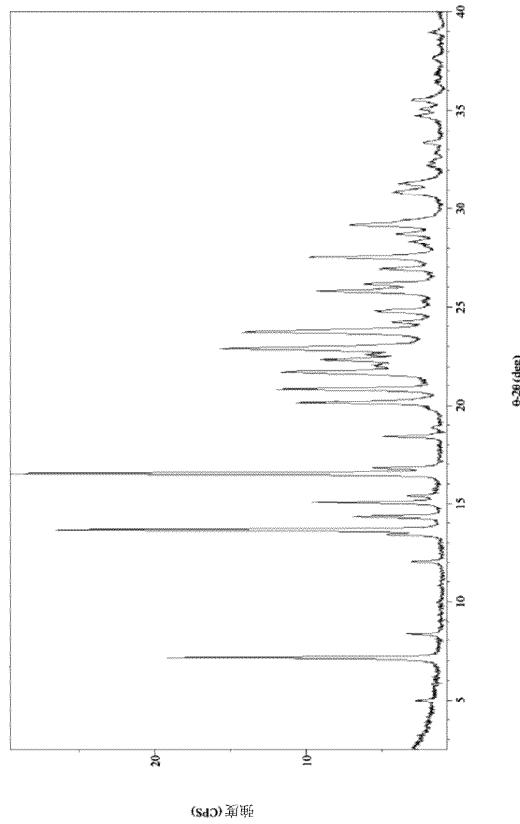
【0298】

実施例4:[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]- (6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン(化合物Iの遊離塩基)の調製

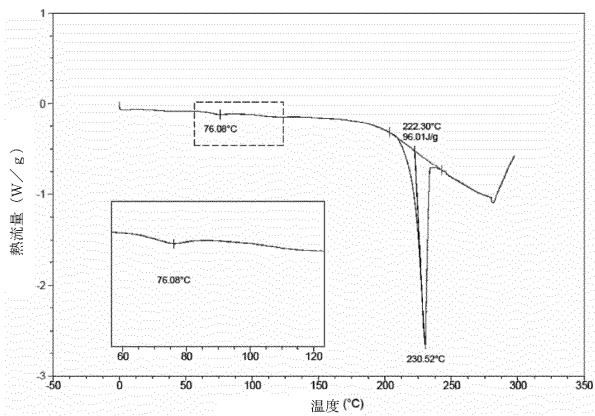
30

化合物IIを上記のスキームIに開示したように調製した。

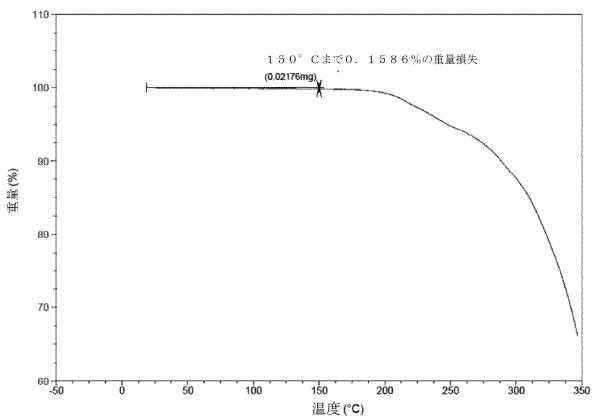
【図1】



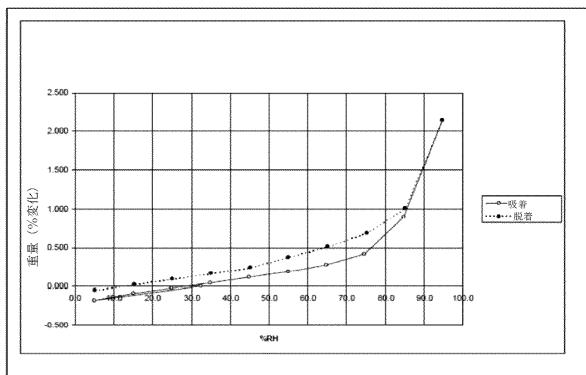
【図2】



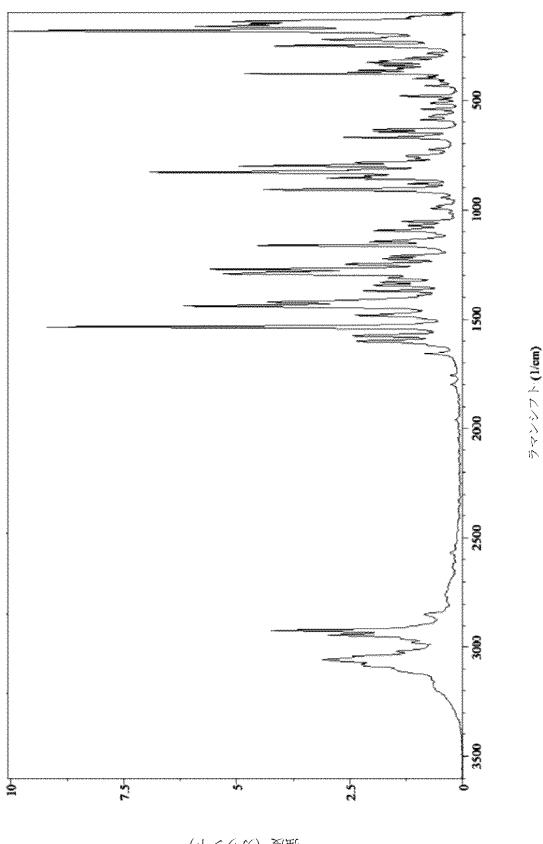
【図3】



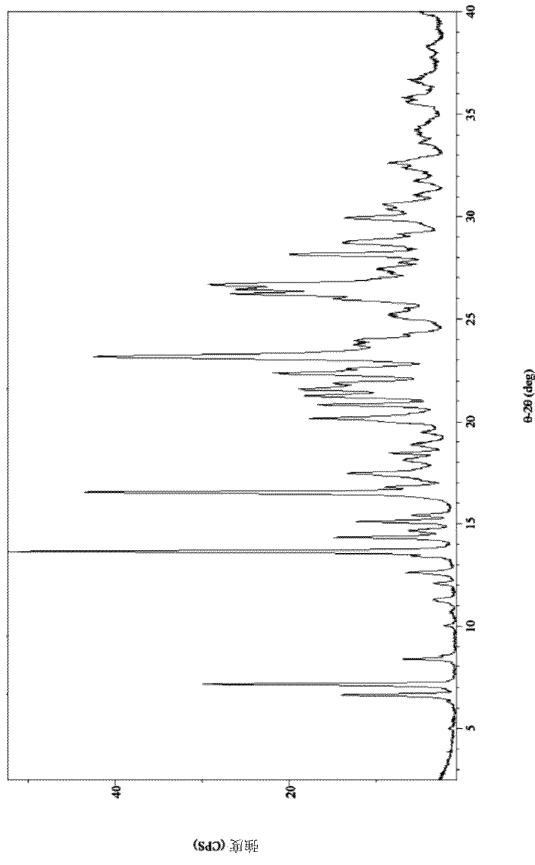
【図4】



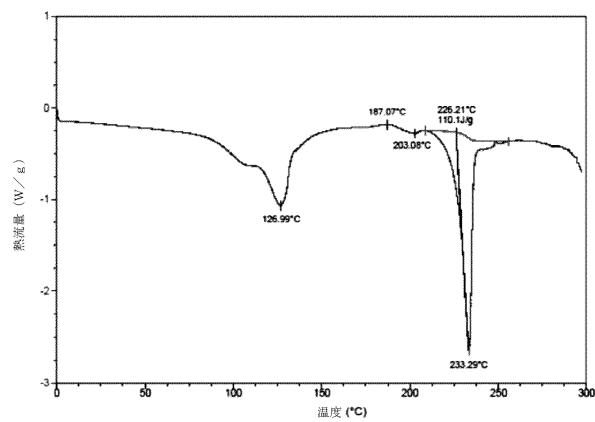
【図5】



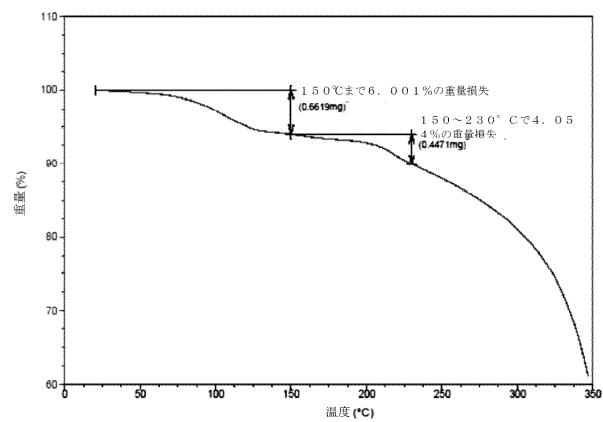
【図6】



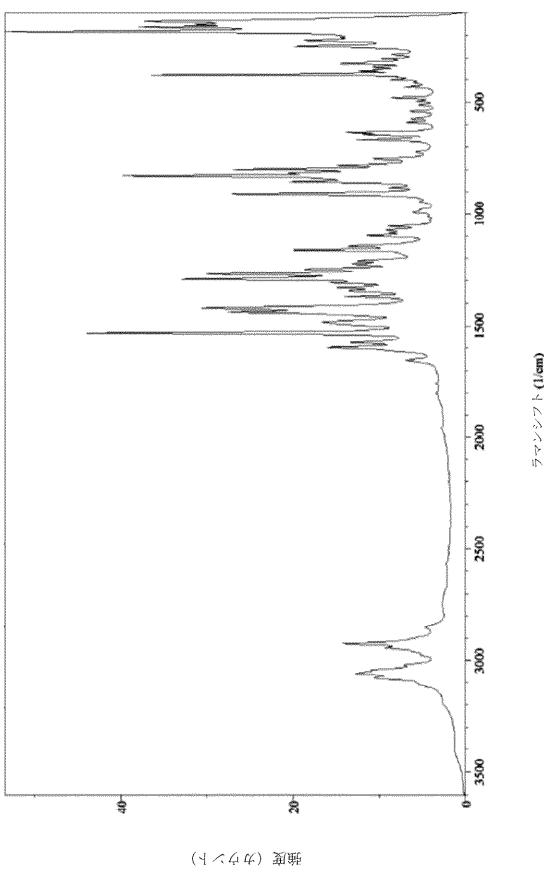
【図7】



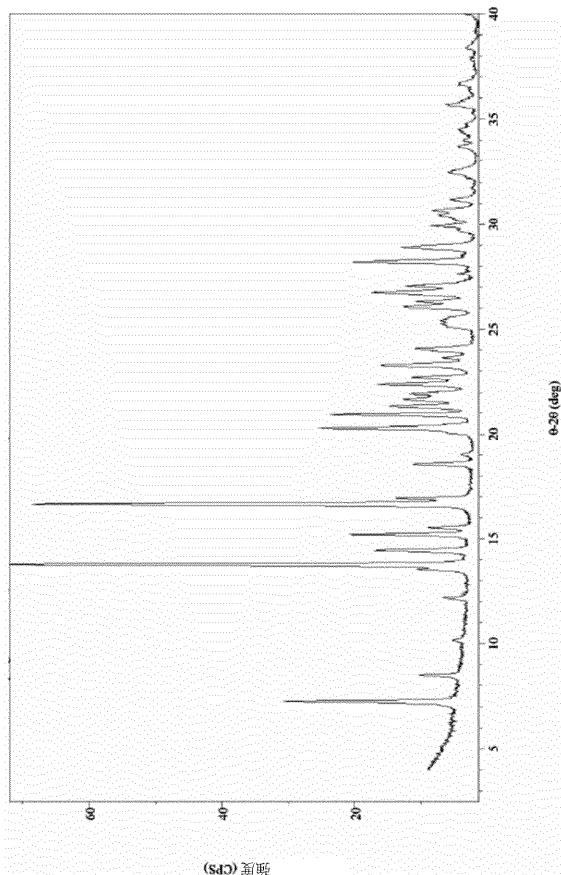
【図8】



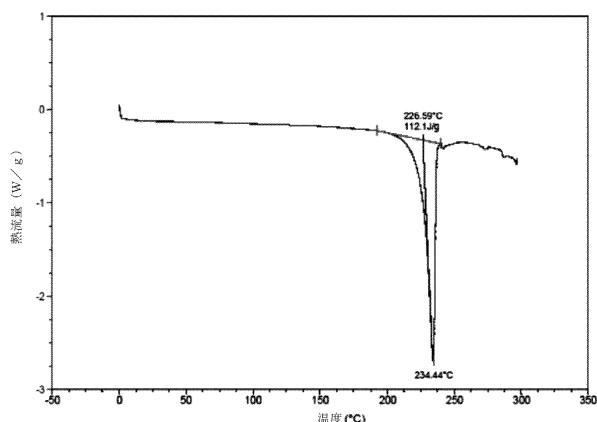
【図9】



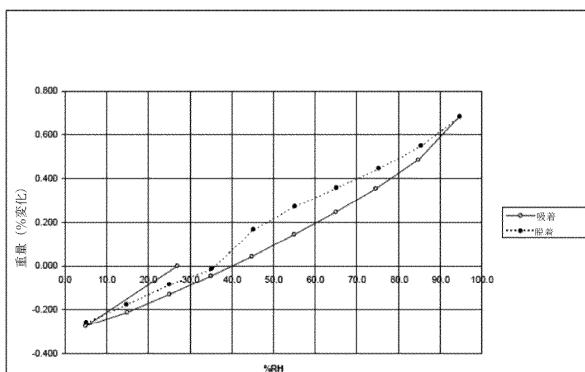
【図10】



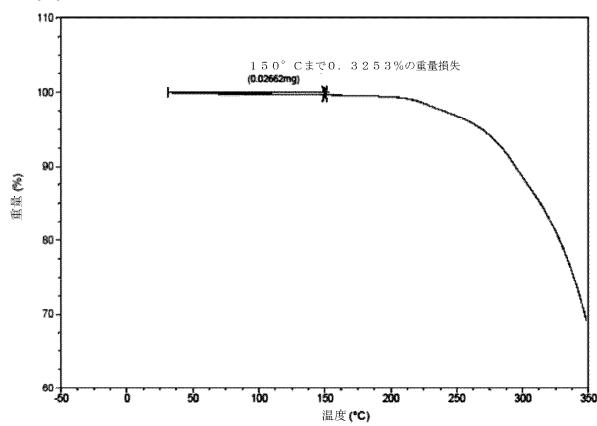
【図11】



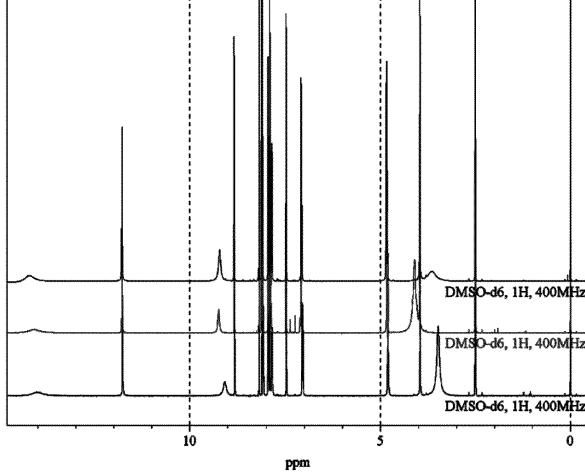
【図13】



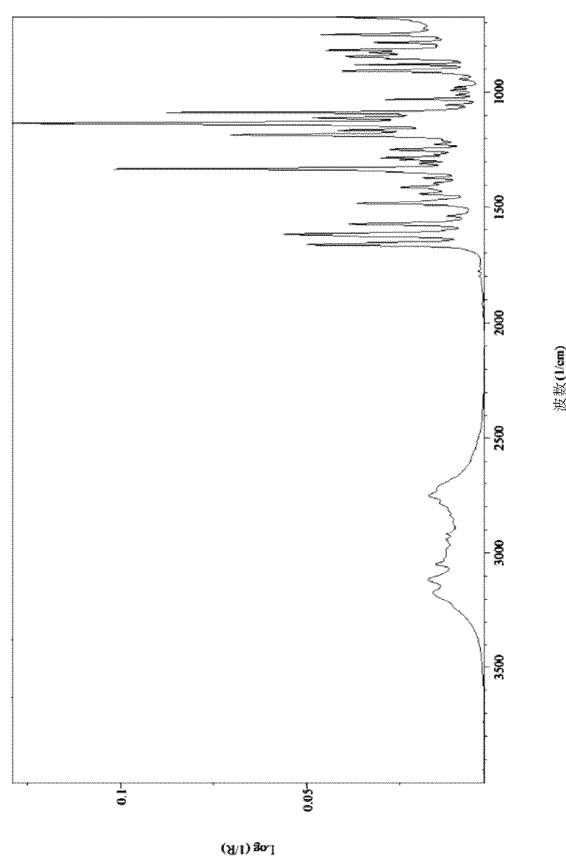
【図12】



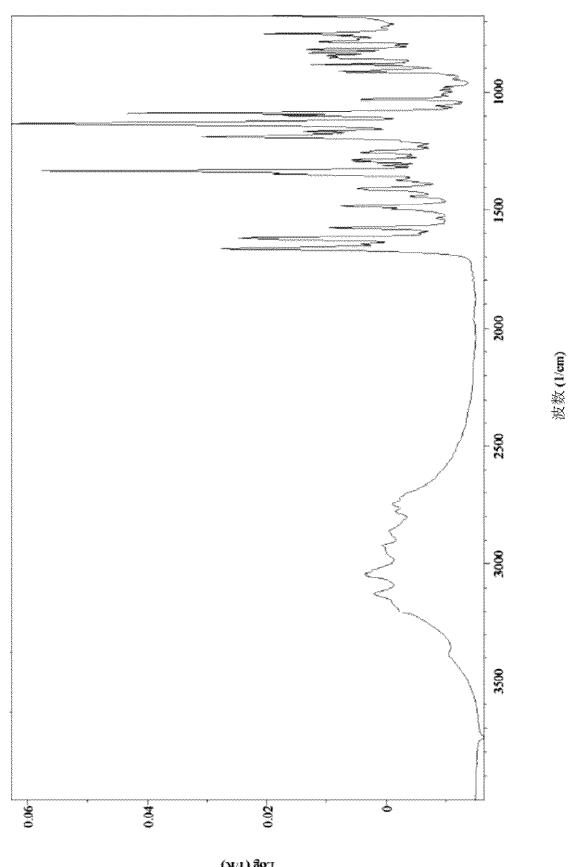
【図14】



【図15】



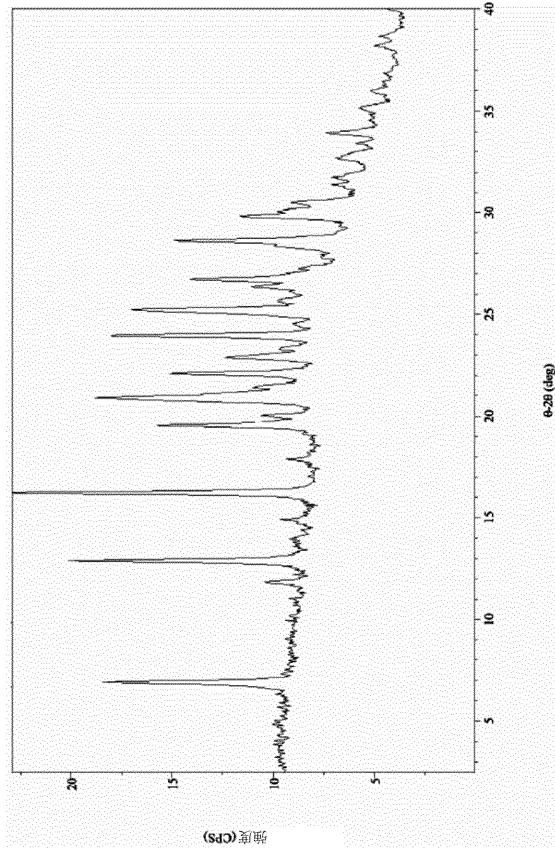
【図16】



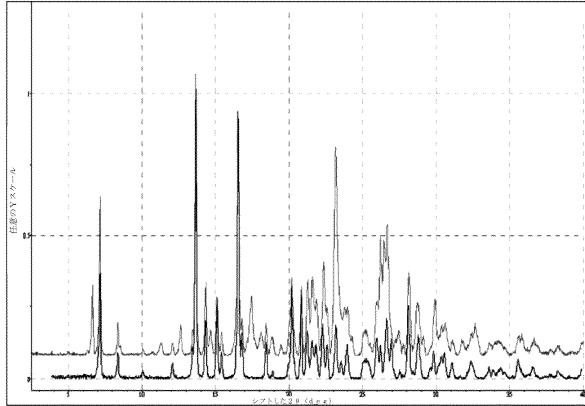
(67)

JP 6946194 B2 2021.10.6

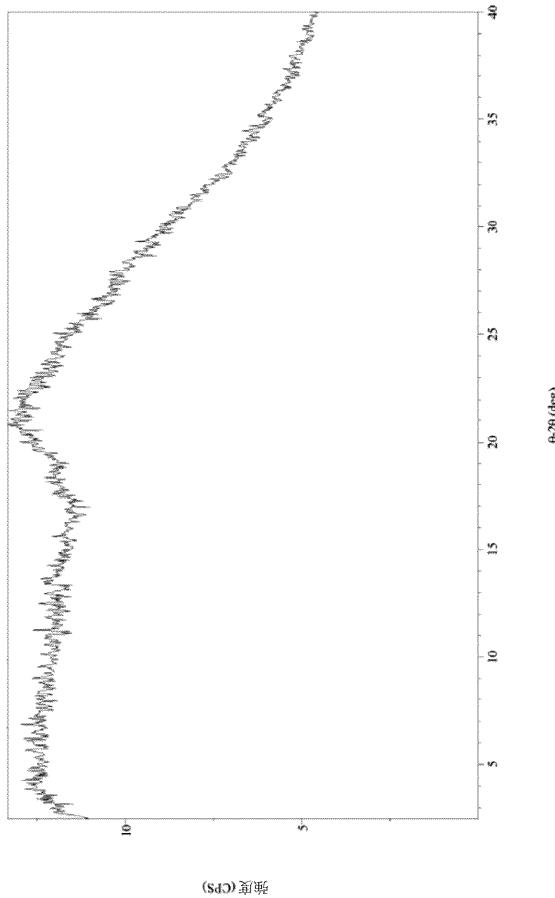
【図17】



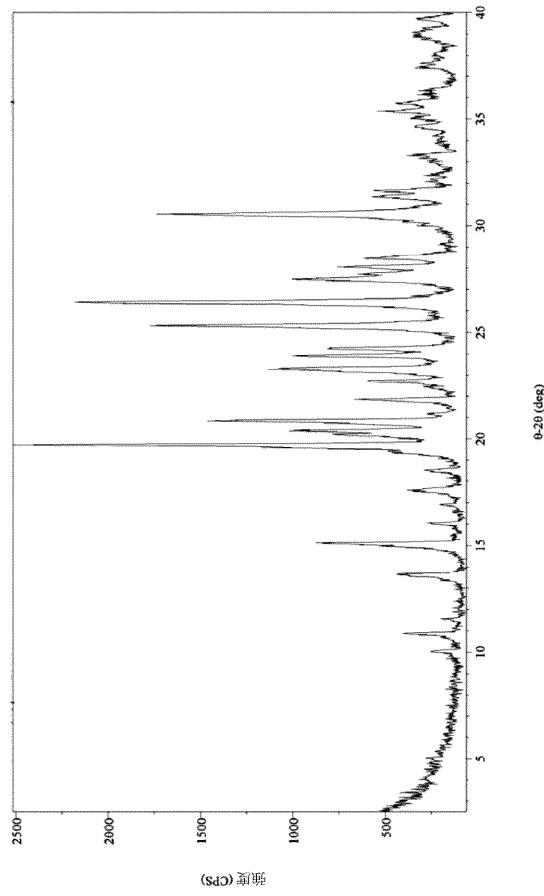
【図18】



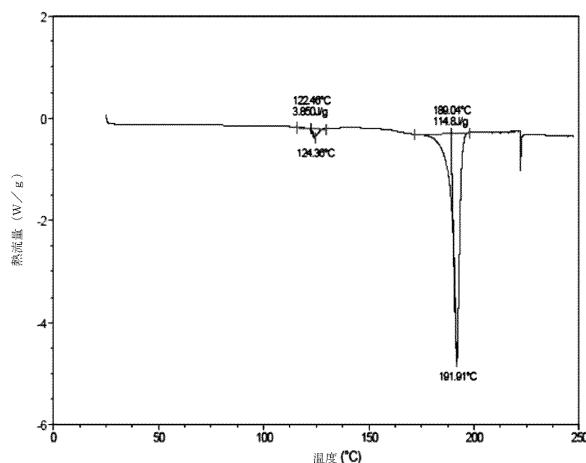
【図19】



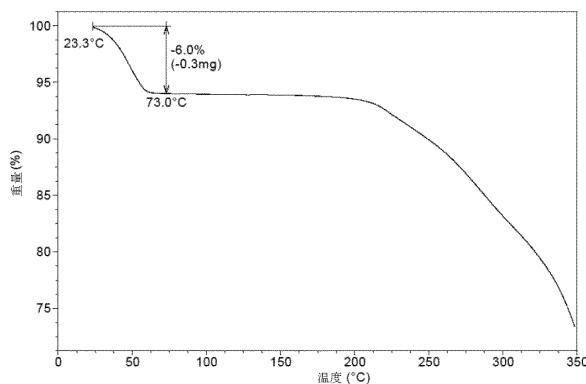
【図20】



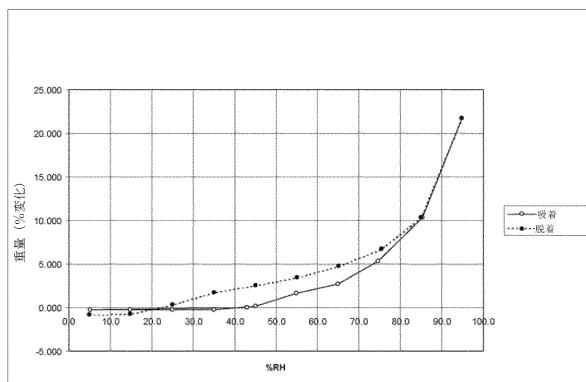
【図21】



【図23】



【図22】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 K 31/337	(2006.01)	A 6 1 K 31/337
A 6 1 K 31/435	(2006.01)	A 6 1 K 31/435
A 6 1 K 39/395	(2006.01)	A 6 1 K 39/395 M
		C 0 7 D 471/04 C S P

(72)発明者 プラブハ・エヌ・イプラヒム

アメリカ合衆国 9 4 7 1 0 カリフォルニア州バークレイ、ボリバー・ドライブ 9 1 番、スウィート
・エイ、プレキシコン・インコーポレーテッド内

(72)発明者 ゲイリー・コンラッド・バイザー

アメリカ合衆国 9 4 7 1 0 カリフォルニア州バークレイ、ボリバー・ドライブ 9 1 番、スウィート
・エイ、プレキシコン・インコーポレーテッド内

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 1 0 3 2 1 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 8 / 0 6 4 2 6 5 (WO , A 2)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)