

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-539631

(P2024-539631A)

(43)公表日 令和6年10月29日(2024.10.29)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	C S P 4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

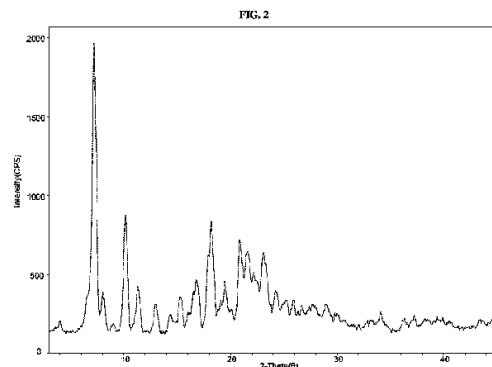
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全128頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-522235(P2024-522235)	(71)出願人	521358132
(86)(22)出願日	令和4年10月14日(2022.10.14)		プレリウド・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年6月7日(2024.6.7)		PRELUDE THERAPEUTICS, INC.
(86)国際出願番号	PCT/US2022/078143		アメリカ合衆国19805デラウェア州
(87)国際公開番号	WO2023/064920		ウィルミントン、イノベーション・ブルバード175
(87)国際公開日	令和5年4月20日(2023.4.20)	(74)代理人	100145403
(31)優先権主張番号	63/255,562		弁理士 山尾 憲人
(32)優先日	令和3年10月14日(2021.10.14)	(74)代理人	100156144
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 落合 康
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く	(72)発明者	ツァオ, ガンフォン アメリカ合衆国19317ペンシルベニア州チャッツ・フォード、シャドウ・レ最終頁に続く

(54)【発明の名称】 C D K 9 阻害剤として作用する置換ベンズイミダゾールの結晶形態およびその使用

(57)【要約】

本開示は、C D K 9 調節因子として作用する化合物の新規結晶形態、C D K 9 調節因子として作用する化合物の新規結晶形態を調製するための方法、およびそれらの使用を提供する。



10

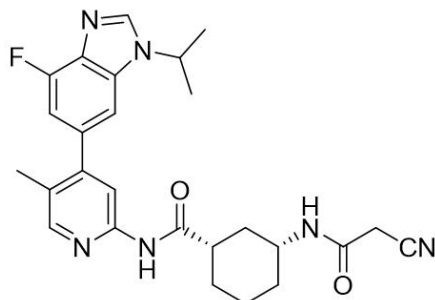
20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



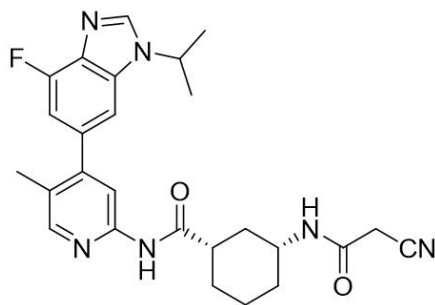
10

の式を有する化合物の結晶形態。

【請求項 2】

式 I

【化 2】



20

の式を有する化合物の結晶形態であって、形態 I である、結晶形態。

【請求項 3】

前記結晶形態 I が、約 7.2 ± 0.5 度 2θ、約 8.0 ± 0.5 度 2θ、約 10.1 ± 0.5 度 2θ、約 11.3 ± 0.5 度 2θ、約 13.0 ± 0.5 度 2θ、約 14.4 ± 0.5 度 2θ、約 15.3 ± 0.5 度 2θ、約 16.8 ± 0.5 度 2θ、約 18.2 ± 0.5 度 2θ、約 20.9 ± 0.5 度 2θ、約 21.6 ± 0.5 度 2θ、約 22.2 ± 0.5 度 2θ、および約 23.1 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 2 に記載の結晶形態。

30

【請求項 4】

前記結晶形態 I が、図 2 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 2 に記載の結晶形態。

【請求項 5】

前記結晶形態 I が、約 12.3 ± 0.5 度 オングストローム、約 11.0 ± 0.5 度 オングストローム、約 8.7 ± 0.5 度 オングストローム、約 7.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 6.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 6.2 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.3 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.1 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度 オングストローム、および約 3.8 ± 0.5 度 オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 2 に記載の結晶形態。

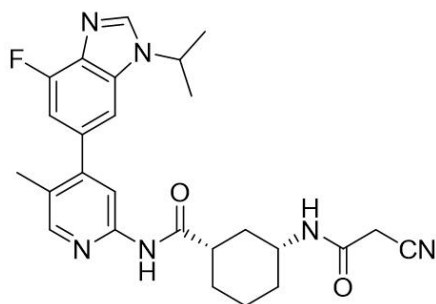
40

【請求項 6】

式 I

50

【化 3】



10

の式を有する化合物の結晶形態であって、形態ⅠⅠである、結晶形態。

【請求項 7】

前記結晶形態ⅠⅠが、約 7.3 ± 0.5 度 2θ 、約 8.1 ± 0.5 度 2θ 、約 10.3 ± 0.5 度 2θ 、約 11.5 ± 0.5 度 2θ 、約 13.1 ± 0.5 度 2θ 、約 15.4 ± 0.5 度 2θ 、約 16.1 ± 0.5 度 2θ 、約 17.0 ± 0.5 度 2θ 、約 18.3 ± 0.5 度 2θ 、約 19.2 ± 0.5 度 2θ 、約 21.0 ± 0.5 度 2θ 、約 21.7 ± 0.5 度 2θ 、約 22.3 ± 0.5 度 2θ 、および約 23.1 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 6 に記載の結晶形態。

【請求項 8】

前記結晶形態ⅠⅠが、図 6 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 6 に記載の結晶形態。

【請求項 9】

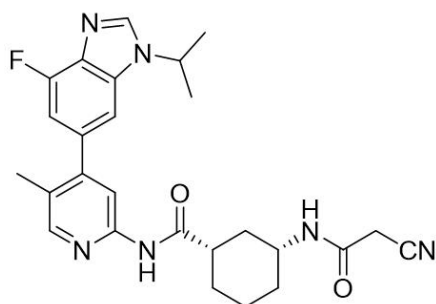
前記結晶形態ⅠⅠが、約 12.1 ± 0.5 度オングストローム、約 10.9 ± 0.5 度オングストローム、約 8.6 ± 0.5 度オングストローム、約 7.7 ± 0.5 度オングストローム、約 6.8 ± 0.5 度オングストローム、約 5.7 ± 0.5 度オングストローム、約 5.5 ± 0.5 度オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.8 ± 0.5 度オングストローム、約 4.6 ± 0.5 度オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.1 ± 0.5 度オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度オングストローム、および約 3.8 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 6 に記載の結晶形態。

30

【請求項 10】

式Ⅰ

【化 4】



40

の式を有する化合物と、コフォーマーと、を含む、結晶形態。

【請求項 11】

前記コフォーマーが酸である、請求項 10 に記載の結晶形態。

【請求項 12】

前記酸が、薬学的に許容可能な酸である、請求項 11 に記載の結晶形態。

【請求項 13】

前記薬学的に許容可能な酸が、コハク酸、アジピン酸、フマル酸、グルタル酸、ゲンチ

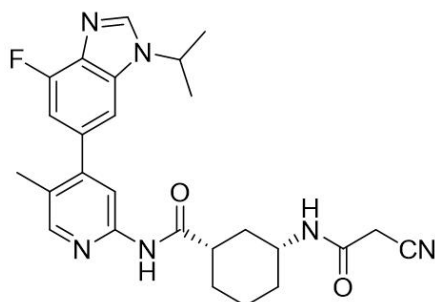
50

ジン酸、塩酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、サリチル酸、シュウ酸、およびD-(-)-酒石酸から選択される、請求項12に記載の結晶形態。

【請求項14】

式I

【化5】



10

の式を有する化合物と、コハク酸と、を含む、結晶形態。

【請求項15】

前記式Iの化合物とコハク酸とのモル比が、約1:1である、請求項14に記載の結晶形態。

【請求項16】

前記結晶形態が、形態IIIである、請求項15に記載の結晶形態。

20

【請求項17】

前記結晶形態IIIが、約 5.8 ± 0.5 度 2θ 、約 8.8 ± 0.5 度 2θ 、約 10.5 ± 0.5 度 2θ 、約 12.4 ± 0.5 度 2θ 、約 14.4 ± 0.5 度 2θ 、約 17.5 ± 0.5 度 2θ 、約 17.9 ± 0.5 度 2θ 、約 18.5 ± 0.5 度 2θ 、約 19.5 ± 0.5 度 2θ 、約 20.0 ± 0.5 度 2θ 、約 20.7 ± 0.5 度 2θ 、約 21.4 ± 0.5 度 2θ 、約 22.4 ± 0.5 度 2θ 、約 22.7 ± 0.5 度 2θ 、約 23.6 ± 0.5 度 2θ 、約 24.0 ± 0.5 度 2θ 、約 24.7 ± 0.5 度 2θ 、約 25.9 ± 0.5 度 2θ 、約 26.4 ± 0.5 度 2θ 、約 27.6 ± 0.5 度 2θ 、約 29.0 ± 0.5 度 2θ 、約 31.6 ± 0.5 度 2θ 、および約 39.5 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項16に記載の結晶形態。

30

【請求項18】

前記結晶形態IIIが、図12に示されるように一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項16に記載の結晶形態。

【請求項19】

前記結晶形態IIIが、約 15.1 ± 0.5 度オングストローム、約 10.0 ± 0.5 度オングストローム、約 8.4 ± 0.5 度オングストローム、約 7.1 ± 0.5 度オングストローム、約 6.2 ± 0.5 度オングストローム、約 5.1 ± 0.5 度オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度オングストローム、約 4.8 ± 0.5 度オングストローム、約 4.6 ± 0.5 度オングストローム、約 4.4 ± 0.5 度オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度オングストローム、約 3.9 ± 0.5 度オングストローム、約 3.8 ± 0.5 度オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、約 3.2 ± 0.5 度オングストローム、約 3.1 ± 0.5 度オングストローム、約 2.8 ± 0.5 度オングストローム、および約 2.3 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数のd-間隔値を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項16に記載の結晶形態。

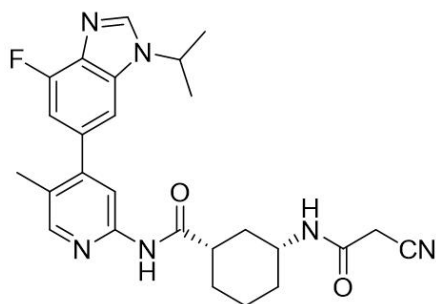
40

【請求項20】

式I

50

【化 6】



10

の式を有する化合物と、グルタル酸と、を含む、結晶形態。

【請求項 2 1】

前記式 I の化合物とグルタル酸とのモル比が、約 2 : 1 である、請求項 2 0 に記載の結晶形態。

【請求項 2 2】

前記結晶形態が、形態 I V である、請求項 2 1 に記載の結晶形態。

【請求項 2 3】

前記結晶形態 I V が、約 4.5 ± 0.5 度 2θ 、約 6.0 ± 0.5 度 2θ 、約 8.9 ± 0.5 度 2θ 、約 11.1 ± 0.5 度 2θ 、約 11.7 ± 0.5 度 2θ 、約 13.2 ± 0.5 度 2θ 、約 16.3 ± 0.5 度 2θ 、約 17.1 ± 0.5 度 2θ 、約 17.6 ± 0.5 度 2θ 、約 18.4 ± 0.5 度 2θ 、約 19.7 ± 0.5 度 2θ 、約 20.5 ± 0.5 度 2θ 、約 21.0 ± 0.5 度 2θ 、約 21.9 ± 0.5 度 2θ 、約 24.0 ± 0.5 度 2θ 、約 24.7 ± 0.5 度 2θ 、約 25.0 ± 0.5 度 2θ 、約 26.2 ± 0.5 度 2θ 、および約 29.2 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 2 2 に記載の結晶形態。

20

【請求項 2 4】

前記結晶形態 I V が、図 1 8 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 2 2 に記載の結晶形態。

【請求項 2 5】

前記結晶形態 I V が、約 19.4 ± 0.5 度オングストローム、約 14.7 ± 0.5 度オングストローム、約 10.0 ± 0.5 度オングストローム、約 7.9 ± 0.5 度オングストローム、約 7.5 ± 0.5 度オングストローム、約 6.7 ± 0.5 度オングストローム、約 5.4 ± 0.5 度オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度オングストローム、約 5.0 ± 0.5 度オングストローム、約 4.8 ± 0.5 度オングストローム、約 4.5 ± 0.5 度オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.1 ± 0.5 度オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、および約 3.1 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 2 2 に記載の結晶形態。

30

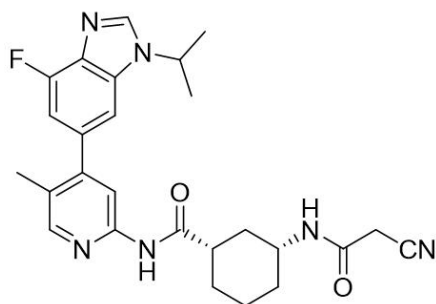
40

【請求項 2 6】

式 I

50

【化 7】



10

の式を有する化合物と、アジピン酸と、を含む、結晶形態。

【請求項 27】

前記式 I の化合物とアジピン酸とのモル比が、約 1 : 1 である、請求項 26 に記載の結晶形態。

【請求項 28】

前記結晶形態が、形態 V である、請求項 27 に記載の結晶形態。

【請求項 29】

前記結晶形態 V が、約 4.7 ± 0.5 度 2θ 、約 7.4 ± 0.5 度 2θ 、約 9.2 ± 0.5 度 2θ 、約 11.2 ± 0.5 度 2θ 、約 13.8 ± 0.5 度 2θ 、約 17.2 ± 0.5 度 2θ 、約 18.1 ± 0.5 度 2θ 、約 18.9 ± 0.5 度 2θ 、約 25.1 ± 0.5 度 2θ 、および約 25.9 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 28 に記載の結晶形態。

20

【請求項 30】

前記結晶形態 V が、図 24 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 28 に記載の結晶形態。

【請求項 31】

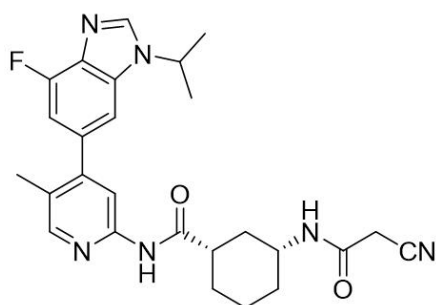
前記結晶形態 V が、約 18.8 ± 0.5 度オングストローム、約 11.9 ± 0.5 度オングストローム、約 9.6 ± 0.5 度オングストローム、約 7.9 ± 0.5 度オングストローム、約 6.4 ± 0.5 度オングストローム、約 5.1 ± 0.5 度オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度オングストローム、約 4.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度オングストローム、および約 3.4 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 28 に記載の結晶形態。

30

【請求項 32】

式 I

【化 8】



40

の式を有する化合物と、ゲンチジン酸と、を含む、結晶形態。

【請求項 33】

前記式 I の化合物とゲンチジン酸とのモル比が、約 2 : 1 である、請求項 32 に記載の結晶形態。

【請求項 34】

50

前記結晶形態が、形態 V I である、請求項 3 3 に記載の結晶形態。

【請求項 3 5】

前記結晶形態 V I が、約 7.4 ± 0.5 度 2θ 、約 9.5 ± 0.5 度 2θ 、約 13.6 ± 0.5 度 2θ 、約 14.7 ± 0.5 度 2θ 、約 15.5 ± 0.5 度 2θ 、約 16.4 ± 0.5 度 2θ 、約 17.2 ± 0.5 度 2θ 、約 18.2 ± 0.5 度 2θ 、約 19.4 ± 0.5 度 2θ 、約 20.5 ± 0.5 度 2θ 、約 21.5 ± 0.5 度 2θ 、約 23.5 ± 0.5 度 2θ 、約 24.8 ± 0.5 度 2θ 、約 25.7 ± 0.5 度 2θ 、約 26.9 ± 0.5 度 2θ 、約 29.4 ± 0.5 度 2θ 、および約 30.7 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 3 4 に記載の結晶形態。

10

【請求項 3 6】

前記結晶形態 V I が、図 3 6 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 3 4 に記載の結晶形態。

【請求項 3 7】

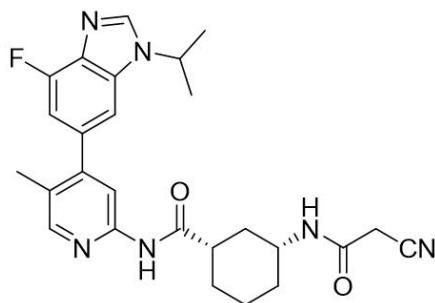
前記結晶形態 V I が、約 12.0 ± 0.5 度オングストローム、約 9.3 ± 0.5 度オングストローム、約 6.5 ± 0.5 度オングストローム、約 6.0 ± 0.5 度オングストローム、約 5.7 ± 0.5 度オングストローム、約 5.4 ± 0.5 度オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度オングストローム、約 4.6 ± 0.5 度オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.1 ± 0.5 度オングストローム、約 3.8 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度オングストローム、約 3.5 ± 0.5 度オングストローム、約 3.3 ± 0.5 度オングストローム、約 3.0 ± 0.5 度オングストローム、および約 2.9 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 3 4 に記載の結晶形態。

20

【請求項 3 8】

式 I

【化 9】



30

の式を有する化合物と、フマル酸と、を含む、結晶形態。

【請求項 3 9】

前記式 I の化合物とフマル酸とのモル比が、約 2 : 1 である、請求項 3 8 に記載の結晶形態。

40

【請求項 4 0】

前記結晶形態が、形態 V I I である、請求項 3 9 に記載の結晶形態。

【請求項 4 1】

前記結晶形態 V I I が、約 4.7 ± 0.5 度 2θ 、約 5.8 ± 0.5 度 2θ 、約 10.6 ± 0.5 度 2θ 、約 11.3 ± 0.5 度 2θ 、約 11.8 ± 0.5 度 2θ 、約 12.6 ± 0.5 度 2θ 、約 13.1 ± 0.5 度 2θ 、約 14.0 ± 0.5 度 2θ 、約 16.0 ± 0.5 度 2θ 、約 17.0 ± 0.5 度 2θ 、約 17.5 ± 0.5 度 2θ 、約 18.7 ± 0.5 度 2θ 、約 19.3 ± 0.5 度 2θ 、約 21.2 ± 0.5 度 2θ 、約 22.1 ± 0.5 度 2θ 、約 24.2 ± 0.5 度 2θ 、約 24.7 ± 0.5 度 2θ 、約 26.2 ± 0.5 度 2θ 、および約 27.4 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折

50

パターンによって特徴付けられる、請求項 40 に記載の結晶形態。

【請求項 42】

前記結晶形態 V I I が、図 30 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 40 に記載の結晶形態。

【請求項 43】

前記結晶形態 V I I が、約 18.9 ± 0.5 度オングストローム、約 15.2 ± 0.5 度オングストローム、約 8.4 ± 0.5 度オングストローム、約 7.8 ± 0.5 度オングストローム、約 7.5 ± 0.5 度オングストローム、約 7.0 ± 0.5 度オングストローム、約 6.8 ± 0.5 度オングストローム、約 6.3 ± 0.5 度オングストローム、約 5.5 ± 0.5 度オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度オングストローム、約 5.1 ± 0.5 度オングストローム、約 4.8 ± 0.5 度オングストローム、約 4.6 ± 0.5 度オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、および約 3.2 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 40 に記載の結晶形態。

10

【請求項 44】

前記式 I の化合物とフマル酸とのモル比が、約 1 : 1 である、請求項 38 に記載の結晶形態。

20

【請求項 45】

前記結晶形態が、形態 V I I I である、請求項 39 に記載の結晶形態。

【請求項 46】

前記結晶形態 V I I I が、約 3.9 ± 0.5 度 2θ 、約 5.7 ± 0.5 度 2θ 、約 7.1 ± 0.5 度 2θ 、約 8.6 ± 0.5 度 2θ 、約 10.3 ± 0.5 度 2θ 、約 12.1 ± 0.5 度 2θ 、約 14.1 ± 0.5 度 2θ 、約 17.1 ± 0.5 度 2θ 、約 19.1 ± 0.5 度 2θ 、約 20.6 ± 0.5 度 2θ 、約 22.2 ± 0.5 度 2θ 、約 23.0 ± 0.5 度 2θ 、約 24.3 ± 0.5 度 2θ 、約 26.0 ± 0.5 度 2θ 、約 26.5 ± 0.5 度 2θ 、約 28.5 ± 0.5 度 2θ 、約 34.6 ± 0.5 度 2θ 、約 35.4 ± 0.5 度 2θ 、約 36.8 ± 0.5 度 2θ 、および約 39.5 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 45 に記載の結晶形態。

30

【請求項 47】

前記結晶形態 V I I I が、図 42 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 45 に記載の結晶形態。

【請求項 48】

前記結晶形態 V I I I が、約 22.5 ± 0.5 度オングストローム、約 15.5 ± 0.5 度オングストローム、約 12.5 ± 0.5 度オングストローム、約 10.3 ± 0.5 度オングストローム、約 8.6 ± 0.5 度オングストローム、約 7.3 ± 0.5 度オングストローム、約 6.3 ± 0.5 度オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.7 ± 0.5 度オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度オングストローム、約 3.9 ± 0.5 度オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、約 3.1 ± 0.5 度オングストローム、約 2.6 ± 0.5 度オングストローム、約 2.5 ± 0.5 度オングストローム、約 2.4 ± 0.5 度オングストローム、および約 2.3 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 45 に記載の結晶形態。

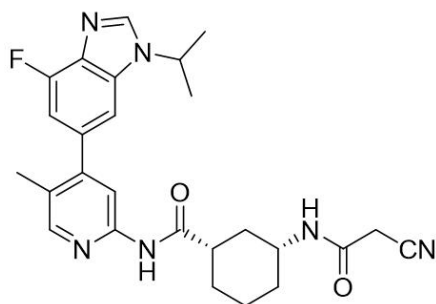
40

【請求項 49】

式 I

50

【化 10】



10

の式を有する化合物と、D－（－）－酒石酸と、を含む、結晶形態。

【請求項 50】

前記式 I の化合物と D－（－）－酒石酸とのモル比が、約 1：1 である、請求項 49 に記載の結晶形態。

【請求項 51】

前記結晶形態が、形態 I X である、請求項 50 に記載の結晶形態。

【請求項 52】

前記結晶形態 I X が、約 5.3 ± 0.5 度 2θ、約 6.8 ± 0.5 度 2θ、約 9.0 ± 0.5 度 2θ、約 10.0 ± 0.5 度 2θ、約 15.5 ± 0.5 度 2θ、約 17.3 ± 0.5 度 2θ、約 18.2 ± 0.5 度 2θ、約 18.8 ± 0.5 度 2θ、約 19.9 ± 0.5 度 2θ、約 20.9 ± 0.5 度 2θ、約 21.3 ± 0.5 度 2θ、約 22.7 ± 0.5 度 2θ、約 23.6 ± 0.5 度 2θ、約 24.3 ± 0.5 度 2θ、約 25.5 ± 0.5 度 2θ、約 26.0 ± 0.5 度 2θ、約 27.1 ± 0.5 度 2θ、約 28.0 ± 0.5 度 2θ、約 28.8 ± 0.5 度 2θ、約 29.8 ± 0.5 度 2θ、約 33.4 ± 0.5 度 2θ、約 34.2 ± 0.5 度 2θ、約 36.3 ± 0.5 度 2θ、約 38.6 ± 0.5 度 2θ、および約 39.1 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 51 に記載の結晶形態。

20

【請求項 53】

前記結晶形態 I X が、図 46 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 51 に記載の結晶形態。

30

【請求項 54】

前記結晶形態 I X が、約 16.7 ± 0.5 度 オングストローム、約 12.9 ± 0.5 度 オングストローム、約 9.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 8.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.7 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.1 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.7 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.5 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.9 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.5 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.3 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.2 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.1 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.0 ± 0.5 度 オングストローム、約 2.7 ± 0.5 度 オングストローム、約 2.6 ± 0.5 度 オングストローム、約 2.5 ± 0.5 度 オングストローム、約 2.3 ± 0.5 度 オングストローム、および約 2.3 ± 0.5 度 オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 51 に記載の結晶形態。

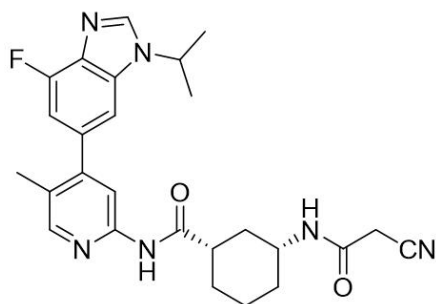
40

【請求項 55】

式 I

50

【化 1 1】



10

の式を有する化合物と、塩酸と、を含む、結晶形態。

【請求項 5 6】

前記結晶形態が、形態 X である、請求項 5 5 に記載の結晶形態。

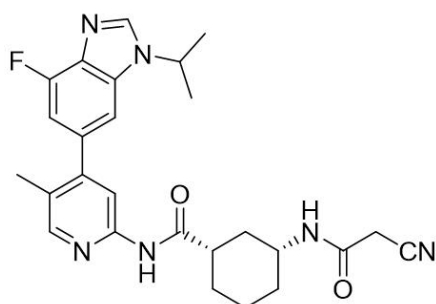
【請求項 5 7】

前記結晶形態 X が、図 5 0 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 5 6 に記載の結晶形態。

【請求項 5 8】

式 I

【化 1 2】



20

の式を有する化合物と、サリチル酸と、を含む、結晶形態。

【請求項 5 9】

前記式 I の化合物とサリチル酸とのモル比が、約 2 : 1 である、請求項 5 8 に記載の結晶形態。

30

【請求項 6 0】

前記結晶形態が、形態 XI である、請求項 5 9 に記載の結晶形態。

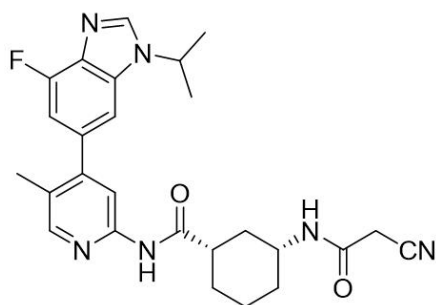
【請求項 6 1】

前記結晶形態 XI が、図 5 2 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 6 0 に記載の結晶形態。

【請求項 6 2】

式 I

【化 1 3】



40

の式を有する化合物と、シュウ酸と、を含む、結晶形態。

50

【請求項 6 3】

前記式 I の化合物とシュウ酸とのモル比が、約 1 : 1 である、請求項 6 2 に記載の結晶形態。

【請求項 6 4】

前記結晶形態が、形態 X I I である、請求項 6 3 に記載の結晶形態。

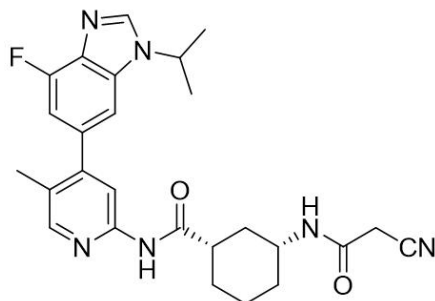
【請求項 6 5】

前記結晶形態 X I I が、図 5 4 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 6 4 に記載の結晶形態。

【請求項 6 6】

式 I

【化 1 4】



10

20

の式を有する化合物と、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸と、を含む、結晶形態。

【請求項 6 7】

前記結晶形態が、形態 X I I I である、請求項 6 6 に記載の結晶形態。

【請求項 6 8】

前記結晶形態 X I I I が、図 5 9 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 6 7 に記載の結晶形態。

【請求項 6 9】

請求項 1 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の結晶形態を含む、医薬組成物。

【請求項 7 0】

請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の結晶形態 I を含む、医薬組成物。

30

【請求項 7 1】

請求項 6 ~ 9 のいずれか一項に記載の結晶形態 I I を含む、医薬組成物。

【請求項 7 2】

請求項 1 6 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の結晶形態 I I I を含む、医薬組成物。

【請求項 7 3】

請求項 2 2 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の結晶形態 I V を含む、医薬組成物。

【請求項 7 4】

請求項 2 8 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の結晶形態 V を含む、医薬組成物。

【請求項 7 5】

請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の結晶形態 V I を含む、医薬組成物。

40

【請求項 7 6】

請求項 4 0 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の結晶形態 V I I を含む、医薬組成物。

【請求項 7 7】

請求項 4 5 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の結晶形態 V I I I を含む、医薬組成物。

【請求項 7 8】

請求項 5 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の結晶形態 I X を含む、医薬組成物。

【請求項 7 9】

請求項 5 6 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の結晶形態 X を含む、医薬組成物。

【請求項 8 0】

請求項 6 0 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の結晶形態 X I を含む、医薬組成物。

50

【請求項 8 1】

請求項 6 4 ～ 6 5 のいずれか一項に記載の結晶形態 X I I を含む、医薬組成物。

【請求項 8 2】

請求項 6 7 ～ 6 8 のいずれか一項に記載の結晶形態 X I I I を含む、医薬組成物。

【請求項 8 3】

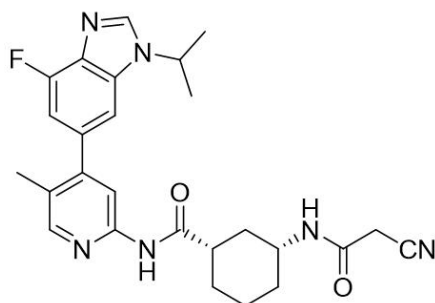
薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む、請求項 6 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 4】

請求項 1 ～ 6 8 のいずれか一項に記載の結晶形態を調製するための方法であって、前記式 I

【化 1 5】

10



の化合物を結晶化して前記結晶形態を形成すること、および任意選択で前記結晶形態を単離することを含む、方法。

20

【請求項 8 5】

前記結晶化が、前記式 I の化合物を有機溶媒中に溶解することと、前記式 I の化合物を結晶化して、前記結晶形態 I または形態 I I をそこから形成することと、を含む、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記結晶化が、前記式 I の化合物を有機溶媒中に薬学的に許容可能な酸と溶解することと、前記式 I の化合物を結晶化して、前記結晶形態 I I I ～ 形態 X I I I のいずれか一つをそこから形成することと、を含む、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記薬学的に許容可能な酸が、コハク酸、アジピン酸、フマル酸、グルタル酸、ゲンチジン酸、塩酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、サリチル酸、シュウ酸、および D-(-)-酒石酸から選択される、請求項 8 6 に記載の方法。

30

【請求項 8 8】

前記結晶化が、前記式 I の化合物を有機溶媒中にコハク酸と溶解することと、前記式 I の化合物を結晶化して、前記結晶形態 I I I をそこから形成することと、を含む、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記有機溶媒が、アセトニトリル、n-ブタノール、メチルエチルケトン、メタノール、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、2-プロパノール、エタノール、酢酸イソプロピル、トルエン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、H₂O、ニトロメタン、n-ペンタン、n-ヘキサン、1-プロパノール、酢酸メチル、エチルエーテル、オクタン、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 8 5 ～ 8 8 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 9 0】

前記溶媒がアセトニトリルである、請求項 8 5 に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記溶媒が酢酸エチルである、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 2】

C D K 酵素を阻害する方法であって、前記 C D K 酵素を、請求項 1 ～ 6 8 のいずれか一

50

項に記載の結晶形態の有効量と接触させることを含む、方法。

【請求項 93】

前記 CDK 酵素が CDK 9 である、請求項 92 に記載の方法。

【請求項 94】

対象またはそれを必要とする対象において、CDK 活性の異常に関連する疾患または障害を治療する方法であって、請求項 1～68 のいずれか一項に記載の結晶形態を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 95】

前記 CDK 活性の異常に関連する疾患または障害が、結腸癌、乳癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、卵巣癌、前立腺癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、急性骨髄性白血病、または膵臓癌である、請求項 94 に記載の方法。

10

【請求項 96】

対象またはそれを必要とする対象において、癌を治療する方法であって、請求項 1～68 のいずれか一項に記載の結晶形態を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 97】

前記癌が、結腸癌、乳癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、卵巣癌、前立腺癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、急性骨髄性白血病、または膵臓癌である、請求項 96 に記載の方法。

【請求項 98】

対象またはそれを必要とする対象において、癌または腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘発する方法であって、請求項 1～68 のいずれか一項に記載の結晶形態の有効量を、前記癌または腫瘍細胞と接触させること、または前記対象に投与することを含む、方法。

20

【請求項 99】

対象またはそれを必要とする対象において、癌または腫瘍細胞における Ser 2 RNA P 2 のリン酸化を阻害する方法であって、請求項 1～68 のいずれか一項に記載の結晶形態の有効量を、前記癌または腫瘍細胞と接触させること、または前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 100】

対象またはそれを必要とする対象において、癌または腫瘍細胞における誘導骨髄性白血病細胞分化タンパク質 Mcl-1 (MCL1) のレベルを低減する方法であって、請求項 1～68 のいずれか一項に記載の結晶形態の有効量を、前記癌または腫瘍細胞と接触させること、または前記対象に投与することを含む、方法。

30

【請求項 101】

対象またはそれを必要とする対象において、癌または腫瘍細胞における MYC タンパク質のレベルを低減する方法であって、請求項 1～68 のいずれか一項に記載の結晶形態の有効量を、前記癌または腫瘍細胞と接触させること、または前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 102】

対象またはそれを必要とする対象において、癌または腫瘍細胞の増殖を阻害する方法であって、請求項 1～68 のいずれか一項に記載の結晶形態の有効量を、前記癌または腫瘍細胞と接触させること、または前記対象に投与することを含む、方法。

40

【請求項 103】

前記癌または腫瘍が、高レベルの MYC 増幅および過剰発現を有する、請求項 98～102 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 104】

前記癌細胞が悪性である、請求項 98～103 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 105】

前記癌細胞が血液癌細胞である、請求項 98～103 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 106】

前記血液癌が、B 細胞急性リンパ芽球性白血病 (B-ALL)、T 細胞急性リンパ芽球

50

性白血病（T-A L L）、急性骨髄性白血病（A M L）、非ホジキンリンパ腫、肉腫、前立腺、アデノイド嚢胞性癌（A C C）、または非小細胞肺癌（N S C L C）である、請求項 1 0 5 に記載の方法。

【請求項 1 0 7】

前記腫瘍細胞が、固形腫瘍のものである、請求項 9 8 ～ 1 0 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 8】

前記固形腫瘍が、膵臓癌、胃および胃食道癌、N S C L C、または肉腫である、請求項 1 0 6 に記載の方法。

【請求項 1 0 9】

前記腫瘍細胞を標的療法と接触させることをさらに含む、請求項 1 0 7 または 1 0 8 に記載の方法。

【請求項 1 1 0】

前記標的療法が、B C L 2 阻害剤である、請求項 1 0 9 に記載の方法。

【請求項 1 1 1】

前記 B C L 2 阻害剤が、ベネトクラクスである、請求項 1 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 1 2】

完全な腫瘍退縮が達成される、請求項 1 0 9 ～ 1 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【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、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2 0 2 1 年 1 0 月 1 4 日に
出願された米国仮出願第 6 3 / 2 5 5 , 5 6 2 号の優先権を主張する。

【0 0 0 2】

本開示は、C D K 9 調節因子として作用する化合物の新規結晶形態、C D K 9 調節因子
として作用する化合物の新規結晶形態を調製するための方法、およびそれらの使用を提供
する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

2 0 2 0 年 9 月 1 1 日に
出願され、2 0 2 1 年 3 月 1 1 日に U S 2 0 2 1 0 0 7 0 7 6
1 として公開された米国仮特許出願第 1 7 / 0 1 8 0 0 5 号は、C D K 9 を含むサイクリン
依存性キナーゼ（C D K）の調節因子として作用する化合物を開示しており、C D K 9
は、その活性がサイクリンによる会合および活性化に依存するセリン／スレオニンキナー
ゼファミリーであり、細胞周期および遺伝子転写の制御において重要な役割を果たす（M
a l u m b r e s , M . (2 0 1 4) . “ C y c l i n - d e p e n d e n t k i n a s e s . ” G e n o m e B i o l 1 5 (6) : 1 2 2) . “ C D K 9 : A k e y p
l a y e r i n c a n c e r a n d o t h e r d i s e a s e s . ” J C e l l B i o c h e m 1 1 9 (2) : 1 2 7 3 - 1 2 8 4 ; S o u t o u r i n a , J .
(2 0 1 8) . C D K 9 は、休止状態の P o l I I のプロモーターからの放出を制御する
マスターレギュレーターとして、遺伝子発現を促進する上で極めて重要な役割を果たし
ている。一貫して、C D K 9 の阻害は、遺伝子発現の全体的な下方制御を誘発し（O l s
o n , C . M . , e t a l . (2 0 1 8) . “ P h a r m a c o l o g i c a l p e r t u r b a t i o n o f C D K 9 u s i n g s e l e c t i v e C D K 9
i n h i b i t i o n o r d e g r a d a t i o n . ” N a t C h e m B i o l 1 4 (2) : 1 6 3 - 1 7 0) 、その中には癌遺伝子、c - M y c、および癌細胞の生存
を促進する生存促進性 B c l - 2 タンパク質ファミリーのメンバーである M c l - 1 などの
短命転写物が含まれており（C h e n , R . , e t a l . (2 0 0 5) . “ T r a n s c r i p t i o n i n h i b i t i o n b y f l a v o p i r i d o l : m e c
h a n i s m o f c h r o n i c l y m p h o c y t i c l e u k e m i a c

10

20

30

40

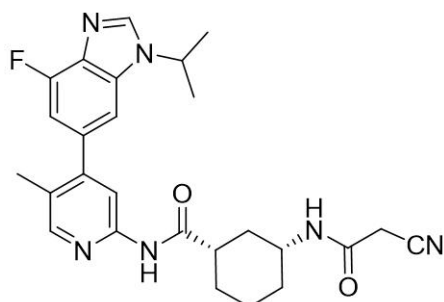
50

ell death.” *Blood* 106 (7) : 2513–2519; Youle, R. J. and A. Strasser (2008). “The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death.” *Nat Rev Mol Cell Biol* 9 (1) : 47–59)、癌を治療するためにMcl-1を標的とする間接的なアプローチが示唆されている (Krystof, V., et al. (2012). “Perspective of cyclin-dependent kinase 9 (CDK9) as a drug target.” *Curr Pharm Des* 18 (20) : 2883–2890)。実際に、いくつかのCDK9阻害剤が開発され、前臨床モデルにおいて有望な抗癌活性を示し、臨床に導入されている (Boffo, S., et al. (2018). “CDK9 inhibitors in acute myeloid leukemia.” *J Exp Clin Cancer Res* 37 (1) : 36)。興味深いことに、最近の研究では、CDK9阻害がエピジェネティックにサイレンシングされた腫瘍抑制遺伝子も再活性化することが見出され、癌療法のためにCDK9の標的化を支持する一連の証拠が追加された (Zhang, H., et al., (2018). “Targeting CDK9 Reactivates Epigenetically Silenced Genes in Cancer.” *Cell* 175 (5) : 1244–1258. e1226)。例えば、CDK9阻害などのCDK9の活性を調節する化合物は、癌および腫瘍細胞などの異常なCDK活性に関連する疾患または障害の治療に有益であり得る。一つの特定の化合物は、式I

10

20

【化1】



30

の式を有する化合物である。

【0004】

本明細書に記載または提供される式Iの化合物、CDK9活性に影響を与える化合物の能力、またはかかる活性の不在、本明細書に記載または提供される式Iの化合物の調製のための方法、および他の関連化合物は、2021年3月11日にUS20210070761として公開された米国仮特許出願第17/018005号に開示されており、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0005】

改善された特性を有する、本明細書に記載または提供される式Iの化合物の改善された形態に対する当技術分野におけるニーズが依然として存在する。また、当該技術分野では、式Iの化合物を調製するための改善された方法に対するニーズが依然として存在する。本明細書に記載の本実施形態は、これらのニーズおよび他のニーズを満たす。

40

【発明の概要】

【0006】

本開示は、本明細書に提供される式Iの化合物の新規の結晶形態、化合物の結晶形態を調製するための方法、および任意選択でそのような結晶形態を単離するための方法を提供する。

【0007】

式Iの化合物は、コフォーマーあり、またはコフォーマーなしで結晶化することができ、特性が優れている。いくつかの実施形態では、コフォーマーなしの式Iの化合物の結晶

50

形態は、安定性、加工性の改善によって先行技術と区別され、医薬製剤にも使用することができる。いくつかの実施形態では、コフォーマーありの式Ⅰの化合物の結晶形態は、安定性、加工性の改善によって先行技術と区別され、医薬製剤にも使用することができる。

【0008】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される式Ⅰの化合物の結晶形態が提供される。

【0009】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される式Ⅰの化合物は、コフォーマーなしで結晶化され得る。いくつかの実施形態では、コフォーマーなしの式Ⅰの化合物の結晶形態が提供される。いくつかの実施形態では、コフォーマーなしの式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰおよび形態ⅠⅠが提供される。

10

【0010】

いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰが提供される。いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約7.2±0.5度2θ、約8.0±0.5度2θ、約10.1±0.5度2θ、約11.3±0.5度2θ、約13.0±0.5度2θ、約14.4±0.5度2θ、約15.3±0.5度2θ、約16.8±0.5度2θ、約18.2±0.5度2θ、約20.9±0.5度2θ、約21.6±0.5度2θ、約22.2±0.5度2θ、および約23.1±0.5度2θの一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約12.3±0.5度オングストローム、約11.0±0.5度オングストローム、約8.7±0.5度オングストローム、約7.8±0.5度オングストローム、約6.8±0.5度オングストローム、約6.2±0.5度オングストローム、約5.8±0.5度オングストローム、約5.3±0.5度オングストローム、約4.9±0.5度オングストローム、約4.3±0.5度オングストローム、約4.1±0.5度オングストローム、約4.0±0.5度オングストローム、および約3.8±0.5度オングストロームの一つまたは複数のd-間隔値を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0011】

いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物の結晶形態ⅠⅠが提供される。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約7.3±0.5度2θ、約8.1±0.5度2θ、約10.3±0.5度2θ、約11.5±0.5度2θ、約13.1±0.5度2θ、約15.4±0.5度2θ、約16.1±0.5度2θ、約17.0±0.5度2θ、約18.3±0.5度2θ、約19.2±0.5度2θ、約21.0±0.5度2θ、約21.7±0.5度2θ、約22.3±0.5度2θ、および約23.1±0.5度2θの一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約12.1±0.5度オングストローム、約10.9±0.5度オングストローム、約8.6±0.5度オングストローム、約7.7±0.5度オングストローム、約6.8±0.5度オングストローム、約5.7±0.5度オングストローム、約5.5±0.5度オングストローム、約5.2±0.5度オングストローム、約4.8±0.5度オングストローム、約4.6±0.5度オングストローム、約4.2±0.5度オングストローム、約4.1±0.5度オングストローム、約4.0±0.5度オングストローム、および約3.8±0.5度オングストロームの一つまたは複数のd-間隔値を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

40

【0012】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される式Ⅰの化合物は、コフォーマーで結晶化され得る。いくつかの実施形態では、コフォーマーありの式Ⅰの化合物の結晶形態が提供される。いくつかの実施形態では、コフォーマーありの式Ⅰの化合物の結晶形態ⅠⅠⅠ、形態ⅠⅤ、形態Ⅴ、形態ⅤⅠ、形態ⅤⅠⅠ、形態ⅤⅠⅠⅠ、形態ⅠⅩ、形態Ⅹ、形態ⅩⅠ、形態ⅩⅠⅠ、および形態ⅩⅠⅠⅠが提供される。いくつかの実施形態では、コフォーマーは、本明細書に提供および記載されるコフォーマーである。いくつかの実施形態では、コフォーマーは、コハク酸、アジピン酸、フマル酸、グルタル酸、ゲンチジン酸、塩酸

50

、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、サリチル酸、シュウ酸、またはD-(+)-酒石酸である。

【0013】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物とコハク酸とを約1:1のモル比で含む結晶形態IIIが提供される。いくつかの実施形態では、結晶形態IIIは、約5.8±0.5度2θ、約8.8±0.5度2θ、約10.5±0.5度2θ、約12.4±0.5度2θ、約14.4±0.5度2θ、約17.5±0.5度2θ、約17.9±0.5度2θ、約18.5±0.5度2θ、約19.5±0.5度2θ、約20.0±0.5度2θ、約20.7±0.5度2θ、約21.4±0.5度2θ、約22.4±0.5度2θ、約22.7±0.5度2θ、約23.6±0.5度2θ、約24.0±0.5度2θ、約24.7±0.5度2θ、約25.9±0.5度2θ、約26.4±0.5度2θ、約27.6±0.5度2θ、約29.0±0.5度2θ、約31.6±0.5度2θ、および約39.5±0.5度2θの一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態IIIは、約15.1±0.5度オングストローム、約10.0±0.5度オングストローム、約8.4±0.5度オングストローム、約7.1±0.5度オングストローム、約6.2±0.5度オングストローム、約5.1±0.5度オングストローム、約4.9±0.5度オングストローム、約4.8±0.5度オングストローム、約4.6±0.5度オングストローム、約4.4±0.5度オングストローム、約4.3±0.5度オングストローム、約4.2±0.5度オングストローム、約4.0±0.5度オングストローム、約3.9±0.5度オングストローム、約3.8±0.5度オングストローム、約3.7±0.5度オングストローム、約3.6±0.5度オングストローム、約3.4±0.5度オングストローム、約3.4±0.5度オングストローム、約3.2±0.5度オングストローム、約3.1±0.5度オングストローム、約2.8±0.5度オングストローム、および約2.3±0.5度オングストロームの一つまたは複数のd-間隔値を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

20

【0014】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物とグルタル酸とを約2:1のモル比で含む結晶形態IVが提供される。いくつかの実施形態では、結晶形態IVは、約4.5±0.5度2θ、約6.0±0.5度2θ、約8.9±0.5度2θ、約11.1±0.5度2θ、約11.7±0.5度2θ、約13.2±0.5度2θ、約16.3±0.5度2θ、約17.1±0.5度2θ、約17.6±0.5度2θ、約18.4±0.5度2θ、約19.7±0.5度2θ、約20.5±0.5度2θ、約21.0±0.5度2θ、約21.9±0.5度2θ、約24.0±0.5度2θ、約24.7±0.5度2θ、約25.0±0.5度2θ、約26.2±0.5度2θ、および約29.2±0.5度2θの一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態IVは、約19.4±0.5度オングストローム、約14.7±0.5度オングストローム、約10.0±0.5度オングストローム、約7.9±0.5度オングストローム、約7.5±0.5度オングストローム、約6.7±0.5度オングストローム、約5.4±0.5度オングストローム、約5.2±0.5度オングストローム、約5.0±0.5度オングストローム、約4.8±0.5度オングストローム、約4.5±0.5度オングストローム、約4.3±0.5度オングストローム、約4.2±0.5度オングストローム、約4.1±0.5度オングストローム、約3.7±0.5度オングストローム、約3.6±0.5度オングストローム、約3.6±0.5度オングストローム、約3.4±0.5度オングストローム、および約3.1±0.5度オングストロームの一つまたは複数のd-間隔値を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

40

【0015】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物とアジピン酸とを約1:1のモル比で含む結晶形態Vが提供される。いくつかの実施形態では、結晶形態Vは、約4.7±0.5度2θ、約7.4±0.5度2θ、約9.2±0.5度2θ、約11.2±0.5度2θ、約1

50

3.8 ± 0.5 度 2 θ、約 17.2 ± 0.5 度 2 θ、約 18.1 ± 0.5 度 2 θ、約 18.9 ± 0.5 度 2 θ、約 25.1 ± 0.5 度 2 θ、および約 25.9 ± 0.5 度 2 θの一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 V は、約 18.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 11.9 ± 0.5 度 オングストローム、約 9.6 ± 0.5 度 オングストローム、約 7.9 ± 0.5 度 オングストローム、約 6.4 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.1 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.7 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度 オングストローム、および約 3.4 ± 0.5 度 オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0016】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物とフマル酸とを約 2 : 1 のモル比で含む結晶形態 VI が提供される。いくつかの実施形態では、結晶形態 VI は、約 7.4 ± 0.5 度 2 θ、約 9.5 ± 0.5 度 2 θ、約 13.6 ± 0.5 度 2 θ、約 14.7 ± 0.5 度 2 θ、約 15.5 ± 0.5 度 2 θ、約 16.4 ± 0.5 度 2 θ、約 17.2 ± 0.5 度 2 θ、約 18.2 ± 0.5 度 2 θ、約 19.4 ± 0.5 度 2 θ、約 20.5 ± 0.5 度 2 θ、約 21.5 ± 0.5 度 2 θ、約 23.5 ± 0.5 度 2 θ、約 24.8 ± 0.5 度 2 θ、約 25.7 ± 0.5 度 2 θ、約 26.9 ± 0.5 度 2 θ、約 29.4 ± 0.5 度 2 θ、および約 30.7 ± 0.5 度 2 θの一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 VI は、約 12.0 ± 0.5 度 オングストローム、約 9.3 ± 0.5 度 オングストローム、約 6.5 ± 0.5 度 オングストローム、約 6.0 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.7 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.4 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.6 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.1 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.5 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.3 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.0 ± 0.5 度 オングストローム、および約 2.9 ± 0.5 度 オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0017】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物とフマル酸とを約 2 : 1 のモル比で含む結晶形態 VII が提供される。いくつかの実施形態では、結晶形態 VII は、約 4.7 ± 0.5 度 2 θ、約 5.8 ± 0.5 度 2 θ、約 10.6 ± 0.5 度 2 θ、約 11.3 ± 0.5 度 2 θ、約 11.8 ± 0.5 度 2 θ、約 12.6 ± 0.5 度 2 θ、約 13.1 ± 0.5 度 2 θ、約 14.0 ± 0.5 度 2 θ、約 16.0 ± 0.5 度 2 θ、約 17.0 ± 0.5 度 2 θ、約 17.5 ± 0.5 度 2 θ、約 18.7 ± 0.5 度 2 θ、約 19.3 ± 0.5 度 2 θ、約 21.2 ± 0.5 度 2 θ、約 22.1 ± 0.5 度 2 θ、約 24.2 ± 0.5 度 2 θ、約 24.7 ± 0.5 度 2 θ、約 26.2 ± 0.5 度 2 θ、および約 27.4 ± 0.5 度 2 θの一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 VII は、約 18.9 ± 0.5 度 オングストローム、約 15.2 ± 0.5 度 オングストローム、約 8.4 ± 0.5 度 オングストローム、約 7.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 7.5 ± 0.5 度 オングストローム、約 7.0 ± 0.5 度 オングストローム、約 6.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 6.3 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.5 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.1 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.6 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度 オングストローム、および約 3.2 ± 0.5 度 オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0018】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物とフマル酸とを約 1 : 1 のモル比で含む結晶形態 V I I I が提供される。いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3 . 9 ± 0 . 5 度 2 θ、約 5 . 7 ± 0 . 5 度 2 θ、約 7 . 1 ± 0 . 5 度 2 θ、約 8 . 6 ± 0 . 5 度 2 θ、約 1 0 . 3 ± 0 . 5 度 2 θ、約 1 2 . 1 ± 0 . 5 度 2 θ、約 1 4 . 1 ± 0 . 5 度 2 θ、約 1 7 . 1 ± 0 . 5 度 2 θ、約 1 9 . 1 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 0 . 6 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 2 . 2 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 3 . 0 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 4 . 3 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 6 . 0 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 6 . 5 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 8 . 5 ± 0 . 5 度 2 θ、約 3 4 . 6 ± 0 . 5 度 2 θ、約 3 5 . 4 ± 0 . 5 度 2 θ、約 3 6 . 8 ± 0 . 5 度 2 θ、および約 3 9 . 5 ± 0 . 5 度 2 θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 2 2 . 5 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 1 5 . 5 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 1 2 . 5 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 1 0 . 3 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 8 . 6 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 7 . 3 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 6 . 3 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 5 . 2 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 4 . 7 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 4 . 3 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 4 . 0 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 3 . 9 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 3 . 7 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 3 . 4 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 3 . 4 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 3 . 1 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 2 . 6 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 2 . 5 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 2 . 4 ± 0 . 5 度 オングストローム、および約 2 . 3 ± 0 . 5 度 オングストロームの一つまたは複数の d - 間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

20

【0019】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物と D - (-) - 酒石酸とを含む結晶形態 I X が提供される。いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 5 . 3 ± 0 . 5 度 2 θ、約 6 . 8 ± 0 . 5 度 2 θ、約 9 . 0 ± 0 . 5 度 2 θ、約 1 0 . 0 ± 0 . 5 度 2 θ、約 1 5 . 5 ± 0 . 5 度 2 θ、約 1 7 . 3 ± 0 . 5 度 2 θ、約 1 8 . 2 ± 0 . 5 度 2 θ、約 1 8 . 8 ± 0 . 5 度 2 θ、約 1 9 . 9 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 0 . 9 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 1 . 3 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 2 . 7 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 3 . 6 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 4 . 3 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 5 . 5 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 6 . 0 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 7 . 1 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 8 . 0 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 8 . 8 ± 0 . 5 度 2 θ、約 2 9 . 8 ± 0 . 5 度 2 θ、約 3 3 . 4 ± 0 . 5 度 2 θ、約 3 4 . 2 ± 0 . 5 度 2 θ、約 3 6 . 3 ± 0 . 5 度 2 θ、約 3 8 . 6 ± 0 . 5 度 2 θ、および約 3 9 . 1 ± 0 . 5 度 2 θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 1 6 . 7 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 1 2 . 9 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 9 . 8 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 8 . 8 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 5 . 7 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 5 . 1 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 4 . 9 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 4 . 7 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 4 . 5 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 4 . 3 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 4 . 2 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 3 . 9 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 3 . 8 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 3 . 7 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 3 . 5 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 3 . 4 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 3 . 3 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 3 . 2 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 3 . 1 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 3 . 0 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 2 . 7 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 2 . 6 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 2 . 5 ± 0 . 5 度 オングストローム、約 2 . 3 ± 0 . 5 度 オングストローム、および約 2 . 3 ± 0 . 5 度 オングストロームの一つまたは複数の d - 間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

40

【0020】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物と塩酸とを含む結晶形態 X が提供される。いくつかの実施形態では、結晶形態 X は、図 5 0 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0021】

50

いくつかの実施形態では、式 I の化合物とサリチル酸とを約 2 : 1 のモル比で含む結晶形態 X I が提供される。いくつかの実施形態では、結晶形態 X I は、図 5 2 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物とシュウ酸とを約 1 : 1 のモル比で含む結晶形態 X I I が提供される。いくつかの実施形態では、結晶形態 X I I は、図 5 4 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 0 2 3 】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物と 1 - ヒドロキシ - 2 - ナフト酸との結晶形態 X I I I が提供される。いくつかの実施形態では、結晶形態 X I I I は、図 5 9 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載または提供される、式 I の化合物の結晶形態を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される結晶形態 I、形態 I I、形態 I I I、形態 I V、形態 V、形態 V I、形態 V I I、形態 V I I I、形態 I X、形態 X、形態 X I、形態 X I I、または形態 X I I I を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態 I を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態 I I を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態 I I I を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態 V I を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態 V を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態 V I を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態 V I I を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、式 I の化合物を含む、結晶形態 V I I I を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態 I X を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態 X を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態 X I を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態 X I I を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態 X I I I を含む医薬組成物が提供される。

20

30

【 0 0 2 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載または提供される、形態 I ~ X I I I の結晶形態を含む医薬組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態 I を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態 I I を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態 I I I を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態 V I を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態 V を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態 V I を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態 V I I を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態 V I I I を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態 I X を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態 X を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態 X I を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態 X I I を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態 X I I I を含む。

40

【 0 0 2 6 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載または提供されるような、コフォーマーありまたはなしで、式 I の化合物の結晶形態を調製するための方法であって、化合物を結晶化して結晶形態を形成し、任意選択的に結晶形態を単離することを含む、方法が提供される

50

。

【0027】

いくつかの実施形態では、CDK酵素を阻害する方法が提供され、本方法は、CDK酵素を、本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、またはそれを含む医薬組成物の有効量と接触させることを含む。

【0028】

いくつかの実施形態では、対象またはそれを必要とする対象において、異常なCDK活性に関連する疾患または障害を治療する方法が提供され、本方法は、対象に、本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む。

10

【0029】

いくつかの実施形態では、対象またはそれを必要とする対象において、癌を治療する方法が提供され、本方法は、対象に、本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、それを含む医薬組成物を投与することを含む。

【0030】

いくつかの実施形態では、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘発する方法が提供され、本方法は、癌もしくは腫瘍細胞を、本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、または本明細書に提供される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む。

20

【0031】

いくつかの実施形態では、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞におけるSer2RNAP2のリン酸化を阻害する方法が提供され、本方法は、癌もしくは腫瘍細胞を、本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、または本明細書に提供される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む。

【0032】

いくつかの実施形態では、対象またはそれを必要とする対象において、癌または腫瘍細胞における誘導骨髄性白血病細胞分化タンパク質Mcl-1 (MCL1) のレベルを低減する方法が提供され、本方法は、癌または腫瘍細胞を、本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、または本明細書に提供される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む。

30

【0033】

いくつかの実施形態では、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞におけるMYCタンパク質のレベルを低減する方法が提供され、本方法は、癌もしくは腫瘍細胞を、本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、または本明細書に提供される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む。

【0034】

いくつかの実施形態では、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞の増殖を阻害する方法が提供され、本方法は、癌もしくは腫瘍細胞を、本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、または本明細書に提供される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む。

40

【0035】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物のうちの一つまたは複数を含む医薬組成物が提供される。

【0036】

一つまたは複数の実施形態の詳細は、以下の説明に記載される。本教示の他の特徴、目的、および利点は、実施例の説明から、および添付の特許請求の範囲からも明らかであろう。

50

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】図1は、式Iの化合物の非晶質形態のX線粉末回折パターンを示す。

【0038】

【図2】図2は、式Iの化合物の結晶形態IのX線粉末回折パターンを示す。

【0039】

【図3】図3は、結晶形態Iの示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す。

【0040】

【図4】図4は、結晶形態Iの熱重量分析（TGA）サーモグラムを示す。

【0041】

【図5】図5は、結晶形態Iのプロトン核磁気共鳴分光法（ ^1H NMR）分析を示す。

【0042】

【図6】図6は、式Iの化合物の結晶形態IIのX線粉末回折パターンを示す。

【0043】

【図7】図7は、結晶形態IIの示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す。

【0044】

【図8】図8は、結晶形態IIの熱重量分析（TGA）サーモグラムを示す。

【0045】

【図9】図9は、結晶形態IIのプロトン核磁気共鳴分光法（ ^1H NMR）分析を示す。

【0046】

【図10】図10は、結晶形態Iの大規模なプロトン核磁気共鳴分光法（ ^1H NMR）分析を示す。

【0047】

【図11】図11は、式Iの化合物の結晶形態Iの大規模なX線粉末回折パターンを示す。

。

【0048】

【図12】図12は、式Iの化合物およびコハク酸の結晶形態IIIのX線粉末回折パターンを示す。

【0049】

【図13】図13は、結晶形態IIIの示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す。

。

【0050】

【図14】図14は、結晶形態IIIの熱重量分析（TGA）サーモグラムを示す。

【0051】

【図15】図15は、結晶形態IIIの高速液体クロマトグラフィー分析（HPLC）を示す。

【0052】

【図16】図16は、結晶形態IIIのプロトン核磁気共鳴分光法（ ^1H NMR）分析を示す。

【0053】

【図17】図17は、式Iの化合物と結晶形態IIIとのプロトン核磁気共鳴分光法（ ^1H NMR）の比較を示す。

【0054】

【図18】図18は、式Iの化合物およびグルタル酸の結晶形態IVのX線粉末回折パターンを示す。

【0055】

【図19】図19は、結晶形態IVの示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す。

【0056】

【図20】図20は、結晶形態IVの熱重量分析（TGA）サーモグラムを示す。

【0057】

10

20

30

40

50

【図 2 1】図 2 1 は、結晶形態 I V の高速液体クロマトグラフィー分析（H P L C）を示す。

【0 0 5 8】

【図 2 2】図 2 2 は、結晶形態 I V のプロトン核磁気共鳴分光法（ ^1H N M R）分析を示す。

【0 0 5 9】

【図 2 3】図 2 3 は、式 I の化合物と結晶形態 I V とのプロトン核磁気共鳴分光法（ ^1H N M R）の比較を示す。

【0 0 6 0】

【図 2 4】図 2 4 は、式 I の化合物およびアジピン酸の結晶形態 V の X 線粉末回折パターンを示す。

10

【0 0 6 1】

【図 2 5】図 2 5 は、結晶形態 V の示差走査熱量測定（D S C）サーモグラムを示す。

【0 0 6 2】

【図 2 6】図 2 6 は、結晶形態 V の熱重量分析（T G A）サーモグラムを示す。

【0 0 6 3】

【図 2 7】図 2 7 は、結晶形態 V の高速液体クロマトグラフィー分析（H P L C）を示す。

【0 0 6 4】

【図 2 8】図 2 8 は、結晶形態 V のプロトン核磁気共鳴分光法（ ^1H N M R）分析を示す。

20

【0 0 6 5】

【図 2 9】図 2 9 は、式 I の化合物と結晶形態 V とのプロトン核磁気共鳴分光法（ ^1H N M R）の比較を示す。

【0 0 6 6】

【図 3 0】図 3 0 は、式 I の化合物およびゲンチジン酸の結晶形態 V I の X 線粉末回折パターンを示す。

【0 0 6 7】

【図 3 1】図 3 1 は、結晶形態 V I の示差走査熱量測定（D S C）サーモグラムを示す。

【0 0 6 8】

30

【図 3 2】図 3 2 は、結晶形態 V I の熱重量分析（T G A）サーモグラムを示す。

【0 0 6 9】

【図 3 3】図 3 3 は、結晶形態 V I の高速液体クロマトグラフィー分析（H P L C）を示す。

【0 0 7 0】

【図 3 4】図 3 4 は、結晶形態 V I のプロトン核磁気共鳴分光法（ ^1H N M R）分析を示す。

【0 0 7 1】

【図 3 5】図 3 5 は、式 I の化合物と結晶形態 V I とのプロトン核磁気共鳴分光法（ ^1H N M R）の比較を示す。

40

【0 0 7 2】

【図 3 6】図 3 6 は、式 I の化合物およびフマル酸の結晶形態 V I I の X 線粉末回折パターンを示す。

【0 0 7 3】

【図 3 7】図 3 7 は、結晶形態 V I I の示差走査熱量測定（D S C）サーモグラムを示す。

【0 0 7 4】

【図 3 8】図 3 8 は、結晶形態 V I I の熱重量分析（T G A）サーモグラムを示す。

【0 0 7 5】

【図 3 9】図 3 9 は、結晶形態 V I I の高速液体クロマトグラフィー分析（H P L C）を

50

示す。

【0076】

【図40】図40は、結晶形態VIIのプロトン核磁気共鳴分光法 (^1H NMR) 分析を示す。

【0077】

【図41】図41は、式Iの化合物と結晶形態VIIとのプロトン核磁気共鳴分光法 (^1H NMR) の比較を示す。

【0078】

【図42】図42は、式Iの化合物およびフマル酸の結晶形態VIIのX線粉末回折パターンを示す。

10

【0079】

【図43】図43は、結晶形態VIIの示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを示す。

【0080】

【図44】図44は、結晶形態VIIの熱重量分析 (TGA) サーモグラムを示す。

【0081】

【図45】図45は、結晶形態VIIのプロトン核磁気共鳴分光法 (^1H NMR) 分析を示す。

【0082】

【図46】図46は、式Iの化合物およびD-(−)-酒石酸の結晶形態IXのX線粉末回折パターンを示す。

20

【0083】

【図47】図47は、結晶形態IXの示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを示す。

【0084】

【図48】図48は、結晶形態IXの熱重量分析 (TGA) サーモグラムを示す。

【0085】

【図49】図49は、結晶形態IXのプロトン核磁気共鳴分光法 (^1H NMR) 分析を示す。

【0086】

【図50】図50は、式Iの化合物の結晶形態Xと、メチルエチルケトン (MEK)、n-ブタノール (n-BuOH)、およびn-プロパノールから調製された塩酸とのX線粉末回折パターンオーバーレイを示す。

30

【0087】

【図51】図51は、結晶形態Xの示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを示す。

【0088】

【図52】図52は、式Iの化合物およびサリチル酸の結晶形態XIのX線粉末回折パターンを示す。

【0089】

【図53】図53は、結晶形態XIのプロトン核磁気共鳴分光法 (^1H NMR) 分析を示す。

40

【0090】

【図54】図54は、式Iの化合物およびシュウ酸の結晶形態XIIのX線粉末回折パターンを示す。

【0091】

【図55】図55は、結晶形態XIIの示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを示す。

【0092】

【図56】図56は、結晶形態XIIの高速液体クロマトグラフィー分析 (HPLC) を示す。

【0093】

50

【図 5 7】図 5 7 は、結晶形態 X I I のプロトン核磁気共鳴分光法 (^1H NMR) 分析を示す。

【0 0 9 4】

【図 5 8】図 5 8 は、結晶形態 X I I の炭素 1 3 核磁気共鳴分光法 (^{13}C NMR) 分析を示す。

【0 0 9 5】

【図 5 9】図 5 9 は、式 I の化合物および 1-ヒドロキシ-2-ナフト酸の結晶形態 X I I の X 線粉末回折パターンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0 0 9 6】

「塩」または「(複数の) 塩」という用語は、遊離酸の付加塩または遊離塩基の付加塩を含む、任意の酸付加塩を指し得る。これらの塩 (または他の類似の塩) のすべては、従来の手段によって調製されてもよい。かかる塩はすべて、非毒性であり、所望の薬理活性に実質的に干渉しないという条件で、許容可能である。

【0 0 9 7】

「治療有効量」という用語は、病態、障害、または状態を治療するために哺乳動物に投与されたときに、治療 (以下に定義される) をもたらすのに十分である結晶形態の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、治療される哺乳動物の年齢、体重、身体状態および応答性に依拠して変化する。

【0 0 9 8】

「薬学的に許容可能な」という用語は、動物またはヒトにおけるインビボ使用に生物学的または薬理学的に適合することを意味し、好ましくは、連邦政府または州政府の規制当局によって承認されるか、または動物、より具体的にはヒトにおける使用について米国薬局方もしくは他の一般的に認められている薬局方に列挙されていることを意味する。

【0 0 9 9】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療された」、または「治療すること」という用語は、治療的処置および予防的処置の両方を意味し、その目的は、望ましくない生理学的状態、障害、または疾患を遅らせる (減少させる) か、または有益なまたは所望の臨床結果を得ることである。本発明の目的において、有益なまたは所望の臨床結果には、以下に限定されないが、症状の軽減; 状態、障害、または疾患の程度の減少; 状態、障害、または疾患の安定化した (すなわち、悪化していない) 病態; 発症、または状態、障害、もしくは疾患の進行の遅延; 検出可能または検出不可能を問わず、状態、障害、または疾患病態の改善または寛解 (部分的であるかまたは全体的であるかを問わない); 必ずしも患者が識別できるわけではない、少なくとも一つの測定可能な身体的パラメータの改善; または強化または、状態、障害、もしくは疾患の改善が含まれる。治療には、過剰なレベルの副作用なしに臨床的に有意な応答を引き出すことが含まれる。治療はまた、治療を受けていない場合の予想生存と比較して生存を延長することを含む。したがって、「疼痛の治療」または「疼痛を治療すること」とは、本明細書に記載される疼痛または他の状態に関連する一次現象または二次症状のいずれかを軽減または改善する活動を意味する。

【0 1 0 0】

「相加的」という用語は、二つ以上の薬剤の相互作用として定義され、それらの組み合わせられた効果は、個々の効果の合計と同じである。例えば、治療における薬物 A 単独の効果は 25% であり、治療における薬物 B 単独の効果は 25% であるが、二つの薬物が組み合わせられる場合、治療における効果は 50% であり、A および B の効果は相加的である。

【0 1 0 1】

「薬学的に許容可能な」または「治療的に許容可能な」という用語は、生理学的に許容され、好ましくは、ヒトに投与されたときに、胃のむかつき、めまいなどのアレルギー反応または類似の有害な反応を通常生じさせない分子実体および組成物を指す。好ましくは、本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な」という用語は、連邦政府もしくは州政府の規制当局によって承認されるか、または動物、より具体的にはヒトにおける使用

10

20

30

40

50

について米国薬局方もしくは他の一般的に認められている薬局方に列挙されていることを意味する（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)）。

【0102】

「約 (about)」、「約 (ca.)」、または「およそ」という用語は、プラスまたはマイナス5%を意味する。いくつかの実施形態では、「約 (about)」、「約 (ca.)」、または「およそ」という用語は、プラスまたはマイナス10%を意味する。

【0103】

本実施形態は、本明細書に記載または提供されるように、コフォーマーありまたはなしで化合物式Iを結晶化する方法を提供する。

10

【0104】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載または提供されるように、コフォーマーありまたはなしで式Iの式を有する化合物の結晶形態を調製するための方法。いくつかの実施形態では、本明細書に記載または提供されるように、コフォーマーなしで式Iの化合物の結晶形態を調製するための方法。いくつかの実施形態では、本明細書に記載または提供されるように、コフォーマーありで式Iの化合物の結晶形態を調製するための方法。いくつかの実施形態では、方法は、式Iの化合物およびコフォーマーを共結晶化して、化合物およびコフォーマーの結晶形態を形成することと、任意選択で、化合物およびコフォーマーの結晶形態を単離することと、を含む。いくつかの実施形態では、方法は、化合物およびコフォーマーを有機溶媒中でスラリー化して、そこから結晶形態を形成することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、有機溶媒でスラリーを洗浄することをさらに含む。

20

【0105】

いくつかの実施形態では、コフォーマーありの式Iの化合物の結晶形態が提供される。いくつかの実施形態では、コフォーマーは酸である。いくつかの実施形態では、酸は、薬学的に許容可能な酸である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な酸は、コハク酸、アジピン酸、フマル酸、グルタル酸、ゲンチジン酸、塩酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、サリチル酸、シュウ酸、およびD-(-)-酒石酸から選択される。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な酸は、コハク酸、アジピン酸、フマル酸、グルタル酸、ゲンチジン酸、塩酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、サリチル酸、シュウ酸、もしくはD-(-)-酒石酸、またはその任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な酸は、コハク酸である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な酸は、アジピン酸である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な酸は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な酸は、グルタル酸である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な酸は、ゲンチジン酸である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な酸は、塩酸である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な酸は、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な酸は、サリチル酸である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な酸は、シュウ酸である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な酸は、D-(-)-酒石酸である。

30

40

【0106】

本明細書に記載または提供される式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、2021年3月11日にUS20210070761として公開された米国仮特許出願第17/018005号に記載の合成に従って、または本明細書に記載または提供される合成に従って、調製することができる。例えば、いくつかの実施形態では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国仮特許出願第17/018005号に記載される合成に従って、調製することができる。

【0107】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の非晶質形態は、参照によりその全体

50

が本明細書に組み込まれる、2021年3月11日にUS20210070761として公開された米国仮特許出願第17/018005号に記載の合成に従って、調製することができる。次いで、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩の非晶質形態を、シリカゲルクロマトグラフを使用して単離することができる。シリカゲルクロマトグラフは、商業生産用の化合物の大規模な製造には適さない場合がある。したがって、医薬組成物の製造および使用においてより良く使用され得る結晶形態が必要である。一部の例では、化合物の結晶形態を調製することは簡単な場合もあるが、式Iの化合物の場合はそうではなかった。本実施形態は、式Iの結晶形態の驚くべき予想外の結果を提供する。いくつかの実施形態では、結晶形態は、本明細書に提供される形態I、形態II、形態III、形態IV、形態V、形態VI、形態VII、形態VIII、形態IX、形態X、形態XI、形態XII、または形態XIIIである。いくつかの実施形態では、結晶形態は、本明細書に提供される形態Iである。いくつかの実施形態では、結晶形態は、本明細書に提供される形態IIである。いくつかの実施形態では、結晶形態は、本明細書に提供される形態IIIである。いくつかの実施形態では、結晶形態は、本明細書で提供される形態VIである。いくつかの実施形態では、結晶形態は、本明細書で提供される形態Vである。いくつかの実施形態では、結晶形態は、本明細書で提供される形態VIIである。いくつかの実施形態では、結晶形態は、本明細書に提供される形態VIIIである。いくつかの実施形態では、結晶形態は、本明細書で提供される形態IXである。いくつかの実施形態では、結晶形態は、本明細書で提供される形態Xである。いくつかの実施形態では、結晶形態は、本明細書で提供される形態XIである。いくつかの実施形態では、結晶形態は、本明細書に提供される形態XIIIである。

10

20

【0108】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載または提供されるように、コフォーマーなしで式Iの式を有する化合物の結晶形態。いくつかの実施形態では、結晶形態は、形態Iまたは形態IIである。いくつかの実施形態では、結晶形態は、形態Iである。いくつかの実施形態では、結晶形態は、形態IIである。

【0109】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物の結晶形態Iが提供される。いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、図2に示されるように実質的にX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、表2に提供されるように一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、表2に提供されるピークの実質的にすべて、またはすべてを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0110】

いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、約 7.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0111】

いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、約 8.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0112】

いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、約 10.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0113】

いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、約 11.3 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0114】

いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、約 13.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

50

【0115】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 14.4 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0116】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 15.3 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0117】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 16.8 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0118】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 18.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0119】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 20.9 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0120】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 21.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0121】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 22.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0122】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 23.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0123】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 7.2 ± 0.5 度 2θ 、および約 10.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0124】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 7.2 ± 0.5 度 2θ 、および約 18.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0125】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 7.2 ± 0.5 度 2θ 、および約 20.9 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0126】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 7.2 ± 0.5 度 2θ 、および約 21.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0127】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 7.2 ± 0.5 度 2θ 、および約 23.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0128】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 7.2 ± 0.5 度 2θ 、約 10.1 ± 0.5 度 2θ 、および約 18.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0129】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 7.2 ± 0.5 度 2θ 、約 10.1 ± 0.5 度 2θ 、約 18.2 ± 0.5 度 2θ 、約 20.9 ± 0.5 度 2θ 、約 21.6 ± 0.5 度 2θ 、約 23.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0130】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅰは、約 7.2 ± 0.5 度 2θ 、約 10.1 ± 0.5 度 2θ 、

10

20

30

40

50

5 度 2 θ 、約 18.2 $\pm$ 0.5 度 2 θ 、約 20.9 $\pm$ 0.5 度 2 θ 、約 21.6 $\pm$ 0.5 度 2 θ 、約 23.1 $\pm$ 0.5 度 2 θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0131】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I は、約 7.2 $\pm$ 0.5 度 2 θ 、約 8.0 $\pm$ 0.5 度 2 θ 、約 10.1 $\pm$ 0.5 度 2 θ 、約 11.3 $\pm$ 0.5 度 2 θ 、約 13.0 $\pm$ 0.5 度 2 θ 、約 14.4 $\pm$ 0.5 度 2 θ 、約 15.3 $\pm$ 0.5 度 2 θ 、約 16.8 $\pm$ 0.5 度 2 θ 、約 18.2 $\pm$ 0.5 度 2 θ 、約 20.9 $\pm$ 0.5 度 2 θ 、約 21.6 $\pm$ 0.5 度 2 θ 、約 22.2 $\pm$ 0.5 度 2 θ 、および約 23.1 $\pm$ 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0132】

いくつかの実施形態では、結晶形態 II は、図 6 に示されるように実質的に X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 II は、表 2 に提供されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 II は、表 2 に提供されるピークの実質的にすべて、またはすべてを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0133】

いくつかの実施形態では、結晶形態 II は、約 7.3 $\pm$ 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0134】

いくつかの実施形態では、結晶形態 II は、約 8.1 $\pm$ 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0135】

いくつかの実施形態では、結晶形態 II は、約 10.3 $\pm$ 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0136】

いくつかの実施形態では、結晶形態 II は、約 11.5 $\pm$ 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0137】

いくつかの実施形態では、結晶形態 II は、約 13.1 $\pm$ 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0138】

いくつかの実施形態では、結晶形態 II は、約 15.4 $\pm$ 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0139】

いくつかの実施形態では、結晶形態 II は、約 16.1 $\pm$ 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0140】

いくつかの実施形態では、結晶形態 II は、約 17.0 $\pm$ 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0141】

いくつかの実施形態では、結晶形態 II は、約 18.3 $\pm$ 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0142】

いくつかの実施形態では、結晶形態 II は、約 19.2 $\pm$ 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0143】

いくつかの実施形態では、結晶形態 II は、約 21.0 $\pm$ 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0144】

50

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約 21.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0145】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約 22.3 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0146】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約 23.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0147】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約 7.3 ± 0.5 度 2θ および約 10.3 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0148】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約 7.3 ± 0.5 度 2θ および約 11.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0149】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約 7.3 ± 0.5 度 2θ および約 15.4 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0150】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約 7.3 ± 0.5 度 2θ および約 17.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0151】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約 7.3 ± 0.5 度 2θ および約 18.3 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0152】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約 7.3 ± 0.5 度 2θ および約 21.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0153】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約 7.3 ± 0.5 度 2θ 、約 10.3 ± 0.5 度 2θ 、約 11.5 ± 0.5 度 2θ 、約 15.4 ± 0.5 度 2θ 、約 17.0 ± 0.5 度 2θ 、約 18.3 ± 0.5 度 2θ 、および約 21.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0154】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約 7.3 ± 0.5 度 2θ 、約 10.3 ± 0.5 度 2θ 、約 11.5 ± 0.5 度 2θ 、約 15.4 ± 0.5 度 2θ 、約 17.0 ± 0.5 度 2θ 、約 18.3 ± 0.5 度 2θ 、および約 21.0 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0155】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠは、約 7.3 ± 0.5 度 2θ 、約 8.1 ± 0.5 度 2θ 、約 10.3 ± 0.5 度 2θ 、約 11.5 ± 0.5 度 2θ 、約 13.1 ± 0.5 度 2θ 、約 15.4 ± 0.5 度 2θ 、約 16.1 ± 0.5 度 2θ 、約 17.0 ± 0.5 度 2θ 、約 18.3 ± 0.5 度 2θ 、約 19.2 ± 0.5 度 2θ 、約 21.0 ± 0.5 度 2θ 、約 21.7 ± 0.5 度 2θ 、約 22.3 ± 0.5 度 2θ 、および約 23.1 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0156】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載または提供されるように、コフォーマーありで式Ⅰの式を有する化合物の結晶形態。いくつかの実施形態では、コフォーマーは、コハク酸、アジピン酸、フマル酸、グルタル酸、ゲンチジン酸、塩酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、サリチル酸、シュウ酸、もしくはD-(-)-酒石酸、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、コフォーマーはコハク酸である。いくつかの実施形態では、コフォーマーはアジピン酸である。いくつかの実施形態では、コフォー

50

【0168】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 20.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0169】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 21.4 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0170】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 22.4 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0171】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 22.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0172】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 23.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0173】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 24.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0174】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 24.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0175】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 25.9 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0176】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 26.4 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0177】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 27.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0178】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 29.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0179】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 31.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0180】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 39.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0181】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 8.8 ± 0.5 度 2θ および約 10.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0182】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 8.8 ± 0.5 度 2θ および約 17.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0183】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 8.8 ± 0.5 度 2θ および約 21.4 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0184】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 8.8 ± 0.5 度 2θ および約 $22.$

50

7 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0185】

いくつかの実施形態では、結晶形態 III は、約 8.8 ± 0.5 度 2 θ および約 25.9 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0186】

いくつかの実施形態では、結晶形態 III は、約 8.8 ± 0.5 度 2 θ、約 10.5 ± 0.5 度 2 θ、約 17.5 ± 0.5 度 2 θ、約 21.4 ± 0.5 度 2 θ、約 22.7 ± 0.5 度 2 θ、および約 25.9 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0187】

いくつかの実施形態では、結晶形態 III は、約 8.8 ± 0.5 度 2 θ、約 10.5 ± 0.5 度 2 θ、約 17.5 ± 0.5 度 2 θ、約 21.4 ± 0.5 度 2 θ、約 22.7 ± 0.5 度 2 θ、および約 25.9 ± 0.5 度 2 θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0188】

いくつかの実施形態では、結晶形態 III は、約 5.8 ± 0.5 度 2 θ、約 8.8 ± 0.5 度 2 θ、約 10.5 ± 0.5 度 2 θ、約 12.4 ± 0.5 度 2 θ、約 14.4 ± 0.5 度 2 θ、約 17.5 ± 0.5 度 2 θ、約 17.9 ± 0.5 度 2 θ、約 18.5 ± 0.5 度 2 θ、約 19.5 ± 0.5 度 2 θ、約 20.0 ± 0.5 度 2 θ、約 20.7 ± 0.5 度 2 θ、約 21.4 ± 0.5 度 2 θ、約 22.4 ± 0.5 度 2 θ、約 22.7 ± 0.5 度 2 θ、約 23.6 ± 0.5 度 2 θ、約 24.0 ± 0.5 度 2 θ、約 24.7 ± 0.5 度 2 θ、約 25.9 ± 0.5 度 2 θ、約 26.4 ± 0.5 度 2 θ、約 27.6 ± 0.5 度 2 θ、約 29.0 ± 0.5 度 2 θ、約 31.6 ± 0.5 度 2 θ、および約 39.5 ± 0.5 度 2 θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0189】

いくつかの実施形態では、結晶形態 IV は、図 18 に示されるように実質的に X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 IV は、表 6 に提供されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 IV は、表 6 に提供されるピークの実質的にすべて、またはすべてを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0190】

いくつかの実施形態では、結晶形態 IV は、約 4.5 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0191】

いくつかの実施形態では、結晶形態 IV は、約 6.0 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0192】

いくつかの実施形態では、結晶形態 IV は、約 8.9 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0193】

いくつかの実施形態では、結晶形態 IV は、約 11.1 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0194】

いくつかの実施形態では、結晶形態 IV は、約 11.7 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0195】

いくつかの実施形態では、結晶形態 IV は、約 13.2 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0196】

いくつかの実施形態では、結晶形態 IV は、約 16.3 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む

10

20

30

40

50

X線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0197】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 17.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0198】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 17.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0199】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 18.4 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0200】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 19.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0201】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 20.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0202】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 21.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0203】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 21.9 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0204】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 24.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0205】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 24.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0206】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 25.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0207】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 26.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0208】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 29.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0209】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 4.5 ± 0.5 度 2θ および約 6.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0210】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 4.5 ± 0.5 度 2θ および約 8.9 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0211】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 4.5 ± 0.5 度 2θ および約 11.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0212】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 4.5 ± 0.5 度 2θ および約 11.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0213】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 4.5 ± 0.5 度 2θ および約 17.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0214】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 4.5 ± 0.5 度 2θ および約 17.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0215】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 4.5 ± 0.5 度 2θ および約 20.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0216】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 4.5 ± 0.5 度 2θ および約 21.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0217】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 4.5 ± 0.5 度 2θ 、約 6.0 ± 0.5 度 2θ 、約 8.9 ± 0.5 度 2θ 、約 11.1 ± 0.5 度 2θ 、約 11.7 ± 0.5 度 2θ 、約 17.1 ± 0.5 度 2θ 、約 17.6 ± 0.5 度 2θ 、約 20.5 ± 0.5 度 2θ 、および約 21.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0218】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 4.5 ± 0.5 度 2θ 、約 6.0 ± 0.5 度 2θ 、約 8.9 ± 0.5 度 2θ 、約 11.1 ± 0.5 度 2θ 、約 11.7 ± 0.5 度 2θ 、約 17.1 ± 0.5 度 2θ 、約 17.6 ± 0.5 度 2θ 、約 20.5 ± 0.5 度 2θ 、および約 21.0 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0219】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 4.5 ± 0.5 度 2θ 、約 6.0 ± 0.5 度 2θ 、約 8.9 ± 0.5 度 2θ 、約 11.1 ± 0.5 度 2θ 、約 11.7 ± 0.5 度 2θ 、約 13.2 ± 0.5 度 2θ 、約 16.3 ± 0.5 度 2θ 、約 17.1 ± 0.5 度 2θ 、約 17.6 ± 0.5 度 2θ 、約 18.4 ± 0.5 度 2θ 、約 19.7 ± 0.5 度 2θ 、約 20.5 ± 0.5 度 2θ 、約 21.0 ± 0.5 度 2θ 、約 21.9 ± 0.5 度 2θ 、約 24.0 ± 0.5 度 2θ 、約 24.7 ± 0.5 度 2θ 、約 25.0 ± 0.5 度 2θ 、約 26.2 ± 0.5 度 2θ 、および約 29.2 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0220】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、図24に示されるように実質的にX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、表7に提供されるように一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、表7に提供されるピークの実質的にすべて、またはすべてを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0221】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 4.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0222】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 7.4 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0223】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 9.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0224】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 11.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

50

【0225】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 13.8 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0226】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 17.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0227】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 18.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0228】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 18.9 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0229】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 25.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0230】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 25.9 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0231】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 9.2 ± 0.5 度 2θ および約 18.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0232】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 9.2 ± 0.5 度 2θ および約 25.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0233】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 9.2 ± 0.5 度 2θ および約 25.9 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0234】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 9.2 ± 0.5 度 2θ 、約 18.1 ± 0.5 度 2θ 、約 25.1 ± 0.5 度 2θ 、および約 25.9 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0235】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 4.7 ± 0.5 度 2θ 、約 7.4 ± 0.5 度 2θ 、約 9.2 ± 0.5 度 2θ 、約 11.2 ± 0.5 度 2θ 、約 13.8 ± 0.5 度 2θ 、約 17.2 ± 0.5 度 2θ 、約 18.1 ± 0.5 度 2θ 、約 18.9 ± 0.5 度 2θ 、約 25.1 ± 0.5 度 2θ 、および約 25.9 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0236】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、図30に示されるように実質的にX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、表8に提供されるように、一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、表8に提供されるピークの実質的にすべて、またはすべてを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0237】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、約 7.4 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0238】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、約 9.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0239】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 13.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0240】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 14.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0241】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 15.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0242】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 16.4 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0243】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 17.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0244】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 18.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0245】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 19.4 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0246】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 20.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0247】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 21.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0248】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 23.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0249】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 24.8 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0250】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 25.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0251】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 26.9 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0252】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 29.4 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0253】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 30.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0254】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 7.4 ± 0.5 度 2θ および約 9.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0255】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I は、約 7.4 ± 0.5 度 2θ および約 14.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

50

【0256】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、約 7.4 ± 0.5 度 2θ および約 15.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0257】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、約 7.4 ± 0.5 度 2θ および約 21.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0258】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、約 7.4 ± 0.5 度 2θ および約 23.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0259】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、約 7.4 ± 0.5 度 2θ および約 24.8 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0260】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、約 7.4 ± 0.5 度 2θ および約 25.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0261】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、約 7.4 ± 0.5 度 2θ および約 26.9 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0262】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、約 7.4 ± 0.5 度 2θ 、約 9.5 ± 0.5 度 2θ 、約 14.7 ± 0.5 度 2θ 、約 15.5 ± 0.5 度 2θ 、約 21.5 ± 0.5 度 2θ 、約 23.5 ± 0.5 度 2θ 、約 24.8 ± 0.5 度 2θ 、約 25.7 ± 0.5 度 2θ 、および約 26.9 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0263】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、約 7.4 ± 0.5 度 2θ 、約 9.5 ± 0.5 度 2θ 、約 14.7 ± 0.5 度 2θ 、約 15.5 ± 0.5 度 2θ 、約 21.5 ± 0.5 度 2θ 、約 23.5 ± 0.5 度 2θ 、約 24.8 ± 0.5 度 2θ 、約 25.7 ± 0.5 度 2θ 、および約 26.9 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0264】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、約 7.4 ± 0.5 度 2θ 、約 9.5 ± 0.5 度 2θ 、約 13.6 ± 0.5 度 2θ 、約 14.7 ± 0.5 度 2θ 、約 15.5 ± 0.5 度 2θ 、約 16.4 ± 0.5 度 2θ 、約 17.2 ± 0.5 度 2θ 、約 18.2 ± 0.5 度 2θ 、約 19.4 ± 0.5 度 2θ 、約 20.5 ± 0.5 度 2θ 、約 21.5 ± 0.5 度 2θ 、約 23.5 ± 0.5 度 2θ 、約 24.8 ± 0.5 度 2θ 、約 25.7 ± 0.5 度 2θ 、約 26.9 ± 0.5 度 2θ 、約 29.4 ± 0.5 度 2θ 、および約 30.7 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0265】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅡは、図36に示されるように実質的にX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅡは、表9に提供されるように、一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅡは、表9に提供されるピークの実質的にすべて、またはすべてを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0266】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅡは、約 4.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0267】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅡは、約 5.8 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

20

30

40

50

【0268】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 10.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0269】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 11.3 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0270】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 11.8 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0271】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 12.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0272】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 13.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0273】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 14.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0274】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 16.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0275】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 17.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0276】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 17.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0277】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 18.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0278】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 19.3 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0279】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 21.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0280】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 22.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0281】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 24.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0282】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 24.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0283】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 26.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0284】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠは、約 27.4 ± 0.5 度 2θ のピークを含む

む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0285】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I は、約 5.8 ± 0.5 度 2θ および約 10.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0286】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I は、約 5.8 ± 0.5 度 2θ および約 19.3 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0287】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I は、約 5.8 ± 0.5 度 2θ および約 21.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0288】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I は、約 5.8 ± 0.5 度 2θ および約 22.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0289】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I は、約 5.8 ± 0.5 度 2θ および約 24.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0290】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I は、約 5.8 ± 0.5 度 2θ および約 26.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0291】

20

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I は、約 5.8 ± 0.5 度 2θ 、約 10.6 ± 0.5 度 2θ 、約 19.3 ± 0.5 度 2θ 、約 21.2 ± 0.5 度 2θ 、約 22.1 ± 0.5 度 2θ 、約 24.2 ± 0.5 度 2θ 、および約 26.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0292】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I は、約 5.8 ± 0.5 度 2θ 、約 10.6 ± 0.5 度 2θ 、約 19.3 ± 0.5 度 2θ 、約 21.2 ± 0.5 度 2θ 、約 22.1 ± 0.5 度 2θ 、約 24.2 ± 0.5 度 2θ 、および約 26.2 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0293】

30

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I は、約 4.7 ± 0.5 度 2θ 、約 5.8 ± 0.5 度 2θ 、約 10.6 ± 0.5 度 2θ 、約 11.3 ± 0.5 度 2θ 、約 11.8 ± 0.5 度 2θ 、約 12.6 ± 0.5 度 2θ 、約 13.1 ± 0.5 度 2θ 、約 14.0 ± 0.5 度 2θ 、約 16.0 ± 0.5 度 2θ 、約 17.0 ± 0.5 度 2θ 、約 17.5 ± 0.5 度 2θ 、約 18.7 ± 0.5 度 2θ 、約 19.3 ± 0.5 度 2θ 、約 21.2 ± 0.5 度 2θ 、約 22.1 ± 0.5 度 2θ 、約 24.2 ± 0.5 度 2θ 、約 24.7 ± 0.5 度 2θ 、約 26.2 ± 0.5 度 2θ 、および約 27.4 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0294】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、図 42 に示されるように実質的に X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、表 10 に提供されるように、一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、表 10 に提供されるピークの実質的にすべて、またはすべてを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0295】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3.9 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0296】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 5.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含

50

む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0297】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 7.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0298】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 8.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0299】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 10.3 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0300】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 12.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0301】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 14.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0302】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 17.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0303】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 19.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0304】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 20.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0305】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 22.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0306】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 23.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0307】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 24.3 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0308】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 26.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0309】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 26.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0310】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 28.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0311】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 34.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0312】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 35.4 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0313】

50

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 36.8 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0314】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 39.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0315】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3.9 ± 0.5 度 2θ および約 5.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0316】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3.9 ± 0.5 度 2θ および約 8.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0317】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3.9 ± 0.5 度 2θ および約 10.3 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0318】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3.9 ± 0.5 度 2θ および約 12.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0319】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3.9 ± 0.5 度 2θ および約 14.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0320】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3.9 ± 0.5 度 2θ および約 17.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0321】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3.9 ± 0.5 度 2θ および約 19.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0322】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3.9 ± 0.5 度 2θ および約 20.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0323】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3.9 ± 0.5 度 2θ および約 23.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0324】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3.9 ± 0.5 度 2θ および約 24.3 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0325】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3.9 ± 0.5 度 2θ および約 26.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0326】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3.9 ± 0.5 度 2θ および約 28.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0327】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3.9 ± 0.5 度 2θ 、約 5.7 ± 0.5 度 2θ 、約 8.6 ± 0.5 度 2θ 、約 10.3 ± 0.5 度 2θ 、約 12.1 ± 0.5 度 2θ 、約 14.1 ± 0.5 度 2θ 、約 17.1 ± 0.5 度 2θ 、約 19.1 ± 0.5 度 2θ 、約 20.6 ± 0.5 度 2θ 、約 23.0 ± 0.5 度 2θ 、約 24.3 ± 0.5 度 2θ 、約 26.5 ± 0.5 度 2θ 、および約 28.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0328】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 3.9 ± 0.5 度 2θ 、約 $5.7 \pm$

50

0.5度2θ、約8.6±0.5度2θ、約10.3±0.5度2θ、約12.1±0.5度2θ、約14.1±0.5度2θ、約17.1±0.5度2θ、約19.1±0.5度2θ、約20.6±0.5度2θ、約23.0±0.5度2θ、約24.3±0.5度2θ、約26.5±0.5度2θ、および約28.5±0.5度2θの一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けらる。

【0329】

いくつかの実施形態では、結晶形態VIIIは、約3.9±0.5度2θ、約5.7±0.5度2θ、約7.1±0.5度2θ、約8.6±0.5度2θ、約10.3±0.5度2θ、約12.1±0.5度2θ、約14.1±0.5度2θ、約17.1±0.5度2θ、約19.1±0.5度2θ、約20.6±0.5度2θ、約22.2±0.5度2θ、約23.0±0.5度2θ、約24.3±0.5度2θ、約26.0±0.5度2θ、約26.5±0.5度2θ、約28.5±0.5度2θ、約34.6±0.5度2θ、約35.4±0.5度2θ、約36.8±0.5度2θ、および約39.5±0.5度2θの一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0330】

いくつかの実施形態では、結晶形態IXは、図46に示されるように実質的にX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態IXは、表11に提供されるように、一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、結晶形態IXは、表11に提供されるピークの実質的にすべて、またはすべてを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0331】

いくつかの実施形態では、結晶形態IXは、約5.3±0.5度2θのピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0332】

いくつかの実施形態では、結晶形態IXは、約6.8±0.5度2θのピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0333】

いくつかの実施形態では、結晶形態IXは、約9.0±0.5度2θのピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0334】

いくつかの実施形態では、結晶形態IXは、約10.0±0.5度2θのピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0335】

いくつかの実施形態では、結晶形態IXは、約15.5±0.5度2θのピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0336】

いくつかの実施形態では、結晶形態IXは、約17.3±0.5度2θのピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0337】

いくつかの実施形態では、結晶形態IXは、約18.2±0.5度2θのピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0338】

いくつかの実施形態では、結晶形態IXは、約18.8±0.5度2θのピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0339】

いくつかの実施形態では、結晶形態IXは、約19.9±0.5度2θのピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0340】

いくつかの実施形態では、結晶形態IXは、約20.9±0.5度2θのピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

50

【0341】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 21.3 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0342】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 22.7 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0343】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 23.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0344】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 24.3 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0345】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 25.5 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0346】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 26.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0347】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 27.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0348】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 28.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0349】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 28.8 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0350】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 29.8 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0351】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 33.4 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0352】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 34.2 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0353】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 36.3 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0354】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 38.6 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0355】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 39.1 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0356】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 5.3 ± 0.5 度 2θ および約 9.0 ± 0.5 度 2θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0357】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 5.3 ± 0.5 度 2θ および約 10.0

10

20

30

40

50

± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 3 5 8 】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 5.3 ± 0.5 度 2 θ および約 17.3 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 3 5 9 】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 5.3 ± 0.5 度 2 θ および約 18.8 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 3 6 0 】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 5.3 ± 0.5 度 2 θ および約 19.9 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

【 0 3 6 1 】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 5.3 ± 0.5 度 2 θ および約 20.9 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 3 6 2 】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 5.3 ± 0.5 度 2 θ および約 21.3 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 3 6 3 】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 5.3 ± 0.5 度 2 θ および約 22.7 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 3 6 4 】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 5.3 ± 0.5 度 2 θ および約 23.6 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

20

【 0 3 6 5 】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 5.3 ± 0.5 度 2 θ および約 26.0 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 3 6 6 】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 5.3 ± 0.5 度 2 θ、約 9.0 ± 0.5 度 2 θ、約 10.0 ± 0.5 度 2 θ、約 17.3 ± 0.5 度 2 θ、約 18.8 ± 0.5 度 2 θ、約 19.9 ± 0.5 度 2 θ、約 20.9 ± 0.5 度 2 θ、約 21.3 ± 0.5 度 2 θ、約 22.7 ± 0.5 度 2 θ、約 23.6 ± 0.5 度 2 θ、および約 26.0 ± 0.5 度 2 θ のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

【 0 3 6 7 】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 5.3 ± 0.5 度 2 θ、約 9.0 ± 0.5 度 2 θ、約 10.0 ± 0.5 度 2 θ、約 17.3 ± 0.5 度 2 θ、約 18.8 ± 0.5 度 2 θ、約 19.9 ± 0.5 度 2 θ、約 20.9 ± 0.5 度 2 θ、約 21.3 ± 0.5 度 2 θ、約 22.7 ± 0.5 度 2 θ、約 23.6 ± 0.5 度 2 θ、および約 26.0 ± 0.5 度 2 θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 3 6 8 】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 5.3 ± 0.5 度 2 θ、約 6.8 ± 0.5 度 2 θ、約 9.0 ± 0.5 度 2 θ、約 10.0 ± 0.5 度 2 θ、約 15.5 ± 0.5 度 2 θ、約 17.3 ± 0.5 度 2 θ、約 18.2 ± 0.5 度 2 θ、約 18.8 ± 0.5 度 2 θ、約 19.9 ± 0.5 度 2 θ、約 20.9 ± 0.5 度 2 θ、約 21.3 ± 0.5 度 2 θ、約 22.7 ± 0.5 度 2 θ、約 23.6 ± 0.5 度 2 θ、約 24.3 ± 0.5 度 2 θ、約 25.5 ± 0.5 度 2 θ、約 26.0 ± 0.5 度 2 θ、約 27.1 ± 0.5 度 2 θ、約 28.0 ± 0.5 度 2 θ、約 28.8 ± 0.5 度 2 θ、約 29.8 ± 0.5 度 2 θ、約 33.4 ± 0.5 度 2 θ、約 34.2 ± 0.5 度 2 θ、約 36.3 ± 0.5 度 2 θ、約 38.6 ± 0.5 度 2 θ、および約 39.1 ± 0.5 度 2 θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

40

【 0 3 6 9 】

50

いくつかの実施形態では、結晶形態 X は、図 50 に示されるように実質的に X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0370】

いくつかの実施形態では、結晶形態 X I は、図 52 に示されるように実質的に X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0371】

いくつかの実施形態では、結晶形態 X I I は、図 54 に示されるように実質的に X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0372】

いくつかの実施形態では、結晶形態 X I I I は、図 59 に示されるように実質的に X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0373】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I ~ X I I I は、D S C サーモグラムによって特徴付けられる。例えば、結晶形態 I ~ 形態 X は、それぞれ図 3、7、13、19、25、31、37、43、47、および 51 に示される D S C サーモグラムによって特徴付けられる。

【0374】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I ~ X I I I は、上記のデータの任意の組み合わせによって特徴付けられる。

【0375】

いくつかの実施形態では、特定の実施形態について本明細書に列挙される X 線粉末回折ピークは、 ± 0.4 度 2θ 、 ± 0.3 度 2θ 、 ± 0.2 度 2θ 、または ± 0.1 度 2θ だけ変化し得る。

20

【0376】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I は、表 1 に示されるように、実質的に d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0377】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I は、約 12.3 ± 0.5 度 オングストローム、約 11.0 ± 0.5 度 オングストローム、約 8.7 ± 0.5 度 オングストローム、約 7.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 6.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 6.2 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.3 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.1 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度 オングストローム、および約 3.8 ± 0.5 度 オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0378】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I I は、表 2 に示されるように、実質的に d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0379】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I I は、約 12.1 ± 0.5 度 オングストローム、約 10.9 ± 0.5 度 オングストローム、約 8.6 ± 0.5 度 オングストローム、約 7.7 ± 0.5 度 オングストローム、約 6.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.7 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.5 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.6 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.1 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度 オングストローム、および約 3.8 ± 0.5 度 オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0380】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I I I は、表 5 に示されるように、実質的に d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

50

【0381】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、約 15.1 ± 0.5 度オングストローム、約 10.0 ± 0.5 度オングストローム、約 8.4 ± 0.5 度オングストローム、約 7.1 ± 0.5 度オングストローム、約 6.2 ± 0.5 度オングストローム、約 5.1 ± 0.5 度オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度オングストローム、約 4.8 ± 0.5 度オングストローム、約 4.6 ± 0.5 度オングストローム、約 4.4 ± 0.5 度オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度オングストローム、約 3.9 ± 0.5 度オングストローム、約 3.8 ± 0.5 度オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、約 3.2 ± 0.5 度オングストローム、約 3.1 ± 0.5 度オングストローム、約 2.8 ± 0.5 度オングストローム、および約 2.3 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数のd-間隔値を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0382】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、表6に示されるように、実質的にd-間隔値を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0383】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 19.4 ± 0.5 度オングストローム、約 14.7 ± 0.5 度オングストローム、約 10.0 ± 0.5 度オングストローム、約 7.9 ± 0.5 度オングストローム、約 7.5 ± 0.5 度オングストローム、約 6.7 ± 0.5 度オングストローム、約 5.4 ± 0.5 度オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度オングストローム、約 5.0 ± 0.5 度オングストローム、約 4.8 ± 0.5 度オングストローム、約 4.5 ± 0.5 度オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.1 ± 0.5 度オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、および約 3.1 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数のd-間隔値を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0384】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、表7に示されるように、実質的にd-間隔値を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0385】

いくつかの実施形態では、結晶形態Ⅴは、約 18.8 ± 0.5 度オングストローム、約 11.9 ± 0.5 度オングストローム、約 9.6 ± 0.5 度オングストローム、約 7.9 ± 0.5 度オングストローム、約 6.4 ± 0.5 度オングストローム、約 5.1 ± 0.5 度オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度オングストローム、約 4.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度オングストローム、および約 3.4 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数のd-間隔値を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0386】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、表8に示されるように、実質的にd-間隔値を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0387】

いくつかの実施形態では、結晶形態ⅤⅠは、約 12.0 ± 0.5 度オングストローム、約 9.3 ± 0.5 度オングストローム、約 6.5 ± 0.5 度オングストローム、約 6.0 ± 0.5 度オングストローム、約 5.7 ± 0.5 度オングストローム、約 5.4 ± 0.5 度オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度オングストローム、約 4.6 ± 0.5 度オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.1 ± 0.5 度オングストローム、約 3.8 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度オングストローム、約 3.5 ± 0.5 度オングストローム、約 3.3 ± 0.5 度オングストローム、

50

． 5 度オングストローム、約 3.0 ± 0.5 度オングストローム、および約 2.9 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0388】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I は、表 9 に示されるように、実質的に d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0389】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I は、約 18.9 ± 0.5 度オングストローム、約 15.2 ± 0.5 度オングストローム、約 8.4 ± 0.5 度オングストローム、約 7.8 ± 0.5 度オングストローム、約 7.5 ± 0.5 度オングストローム、約 7.0 ± 0.5 度オングストローム、約 6.8 ± 0.5 度オングストローム、約 6.3 ± 0.5 度オングストローム、約 5.5 ± 0.5 度オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度オングストローム、約 5.1 ± 0.5 度オングストローム、約 4.8 ± 0.5 度オングストローム、約 4.6 ± 0.5 度オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、および約 3.2 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0390】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、表 10 に示されるように、実質的に d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0391】

いくつかの実施形態では、結晶形態 V I I I は、約 22.5 ± 0.5 度オングストローム、約 15.5 ± 0.5 度オングストローム、約 12.5 ± 0.5 度オングストローム、約 10.3 ± 0.5 度オングストローム、約 8.6 ± 0.5 度オングストローム、約 7.3 ± 0.5 度オングストローム、約 6.3 ± 0.5 度オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.7 ± 0.5 度オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度オングストローム、約 3.9 ± 0.5 度オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、約 3.1 ± 0.5 度オングストローム、約 2.6 ± 0.5 度オングストローム、約 2.5 ± 0.5 度オングストローム、約 2.4 ± 0.5 度オングストローム、および約 2.3 ± 0.5 度オングストロームの d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0392】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、表 11 に示されるように、実質的に d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0393】

いくつかの実施形態では、結晶形態 I X は、約 16.7 ± 0.5 度オングストローム、約 12.9 ± 0.5 度オングストローム、約 9.8 ± 0.5 度オングストローム、約 8.8 ± 0.5 度オングストローム、約 5.7 ± 0.5 度オングストローム、約 5.1 ± 0.5 度オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度オングストローム、約 4.7 ± 0.5 度オングストローム、約 4.5 ± 0.5 度オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度オングストローム、約 3.9 ± 0.5 度オングストローム、約 3.8 ± 0.5 度オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.5 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、約 3.3 ± 0.5 度オングストローム、約 3.2 ± 0.5 度オングストローム、約 3.1 ± 0.5 度オングストローム、約 3.0 ± 0.5 度オングストローム、約 2.7 ± 0.5 度オングストローム、約 2.6 ± 0.5 度オングストローム、約 2.5 ± 0.5 度オングストローム、約 2.3 ± 0.5 度オングストローム、および約 2.3 ± 0.5 度オングストロームの d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

40

50

【0394】

いくつかの実施形態では、 d -間隔値を有する特定の実施形態について本明細書に列挙されるX線粉末回折ピークは、 $\pm 4\%nm$ 、 $\pm 3\%nm$ 、 $\pm 2\%nm$ 、もしくは $\pm 1\%nm$ 、または $\pm 4\%$ オングストローム、 $\pm 3\%$ オングストローム、 $\pm 2\%$ オングストローム、または $\pm 1\%$ オングストロームだけ変化し得る。

【0395】

当業者であれば、X線粉末回折によって得られたピークの相対強度および位置は、特に、試料調製技術、試料取り付け手順、および用いられる特定の機器に応じて変化し得ることを理解するであろう。例えば、いくつかの実施形態では、結晶形態I~XIIIIのいずれについても列挙されたX線粉末回折パターンピークは、約 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ある。

10

【0396】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIIは、プロトン核磁気共鳴分光法 (1H NMR) を使用して特徴付けられる。例えば、図5、9、16、22、28、34、40、45、および49は、結晶形態I~IXのプロトン核磁気共鳴分光法 (1H NMR) 分析をそれぞれ示す。結晶形態I~XIIIIを特徴解析するための他の方法も使用することができる。

【0397】

結晶形態I~XIIIIは、調製中の他の物質または成分に対して、任意の所望の純度を有し得る。いくつかの実施形態では、結晶形態I~XIIIIの任意の形態は、例えば、調製物中の他の物質または成分と比較して、例えば、30%超、40%超、50%超、60%超、70%超、80%超、85%超、90%超、95%超、96%超、97%超、98%超、99%超、99.2%超、99.4%超、99.5%超、99.6%超、99.7%超、または99.9%超の純度を有するなど、実質的に純粋であるように提供される。

20

【0398】

例示的な実施形態では、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIIなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つは、調製物中の他の物質または成分と比較して、約45%~95%純粋、例えば、約50%~95%純粋、約55%~90%純粋、約60%~95%純粋、または約70%~99%純粋である。いくつかの実施形態では、形態I~XIIIIのうちのいずれか一つの結晶性は、約95%~99%純粋である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、約90%~95%純粋である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、約85%~90%純粋である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、約80%~85%純粋である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、約75%~80%純粋である。いくつかの実施形態では、結晶形態Iは、約70%~75%純粋である。特定の実施形態では、結晶形態は、約65%~70%純粋である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、約60%~65%純粋である。他の実施形態では、結晶形態は、約55%~60%純粋である。さらに他の実施形態では、結晶形態Iは、約50%~55%純粋である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、約45%~50%純粋である。

30

【0399】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物である結晶形態I~XIIIIなどの本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つは、一つまたは複数の不純物および／または分解生成物、例えば加水分解生成物、アセチル化生成物、ホルミル化生成物、酸化生成物、水媒介性分解生成物、および／または脱アミド化生成物を含み得る。いくつかの実施形態では、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIIなどの本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つを含む組成物は、一つまたは複数の不純物および／または分解生成物、例えば加水分解生成物、アセチル化生成物、ホルミル化生成物、酸化生成物、水媒介性分解生成物、および／または脱アミド化生成物を含み得る。いくつかの実施形態では、一つまたは複数の不純物は、生物学的に活性であってもよい。

40

【0400】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIIなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つ、および／または式Iの化合物の結晶

50

形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つを含むその組成物は、加水分解生成物に対して任意の所望の純度を含み得る。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つおよび／またはその組成物の総重量に対して、約10重量%未満の加水分解生成物、例えば、約7.5重量%未満、約5重量%未満、もしくは約2重量%未満の加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つ、および／またはその組成物は、約0.05重量%～約5重量%の加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つ、および／またはその組成物は、約0.05重量%～約2重量%の加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つ、および／またはその組成物は、約0.1重量%～約2重量%の加水分解生成物を含む。いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つ、および／またはその組成物は、約0.01重量%～約2重量%の加水分解生成物を含む。

10

【0401】

代替的に、または追加的に、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つ、および／または式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つを含むその組成物は、アセチル化生成物に対して任意の所望の純度を含み得る。いくつかの実施形態では、アセチル化生成物は、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の10重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アセチル化生成物は、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の7.5重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アセチル化生成物は、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の5重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アセチル化生成物は、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の2重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アセチル化生成物は、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の1重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アセチル化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の0.5重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アセチル化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約0.05重量%～約5重量%を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アセチル化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約0.05重量%～約2重量%を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アセチル化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約0.1重量%～約2重量%を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アセチル化生成物は、組成物の約0.01重量%～約2重量%を含んでもよい。

20

30

40

【0402】

代替的に、または追加的に、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つ、および／または式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つを含むその組成物は、ホルミル化生成物に対して任意の所望の純度を含み得る。いくつかの実施形態では、ホルミル化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の10重量%未満を含んでもよい。いくつかの

50

実施形態では、ホルミル化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の 7.5 重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ホルミル化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の 5 重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ホルミル化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の 2 重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ホルミル化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約 0.05 重量%～約 5 重量%を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ホルミル化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約 0.05 重量%～約 2 重量%を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ホルミル化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約 0.1 重量%～約 2 重量%を含んでもよい。

10

【0403】

代替的に、または追加的に、式 I の化合物の結晶形態 I～X I I I などの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つ、および／または式 I の化合物の結晶形態 I～X I I I などの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つを含むその組成物は、酸化生成物に対して任意の所望の純度を含み得る。いくつかの実施形態では、酸化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の 10 重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、酸化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の 7.5 重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、酸化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の 5 重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、酸化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の 2 重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、酸化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約 0.05 重量%～約 5 重量%を含んでもよい。いくつかの実施形態では、酸化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約 0.05 重量%～約 2 重量%を含んでもよい。いくつかの実施形態では、酸化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約 0.1 重量%～約 2 重量%を含んでもよい。いくつかの実施形態では、酸化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約 0.01 重量%～約 2 重量%を含んでもよい。

20

30

【0404】

代替的に、または追加的に、式 I の化合物の結晶形態 I～X I I I などの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つ、および／または式 I の化合物の結晶形態 I～X I I I などの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つを含むその組成物は、水媒介性分解生成物に対して任意の所望の純度を含み得る。いくつかの実施形態では、水媒介性分解生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の 10 重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、水媒介性分解生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の 7.5 重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、水媒介性分解生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の 5 重量%未満を含んでもよい。他の実施形態では、水媒介性分解生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の 2 重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、水媒介性分解生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約 0.05 重量%～約 5 重量%を含んでもよい。例示的な実施形態では、水媒介性分解生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約 0.05 重量%～約 2 重量%を含んでもよい。いくつか

40

50

の実施形態では、水媒介性分解生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約 0.1 重量%～約 2 重量%を含んでもよい。いくつかの実施形態では、水媒介性分解生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約 0.01 重量%～約 2 重量%を含んでもよい。

【0405】

代替的に、または追加的に、式 I の化合物の結晶形態 I～X I I I などの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つ、および／または式 I の化合物の結晶形態 I～X I I I などの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つを含むその組成物は、脱アミド化生成物に対して任意の所望の純度を含み得る。いくつかの実施形態では、脱アミド化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の 10 重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、脱アミド化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の 7.5 重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、脱アミド化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の 5 重量%未満を含んでもよい。他の実施形態では、脱アミド化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の 2 重量%未満を含んでもよい。いくつかの実施形態では、脱アミド化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約 0.05 重量%～約 5 重量%を含んでもよい。いくつかの実施形態では、脱アミド化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約 0.05 重量%～約 2 重量%を含んでもよい。いくつかの実施形態では、脱アミド化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約 0.1 重量%～約 2 重量%を含んでもよい。いくつかの実施形態では、脱アミド化生成物は、本明細書に記載または提供される結晶形態のいずれか一つ、および／またはその組成物の約 0.01 重量%～約 2 重量%を含んでもよい。

【0406】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物の結晶形態 I～X I I I などの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つと、加水分解生成物、ホルミル化生成物、酸化生成物、水媒介性分解生成物、および／または脱アミド化生成物などの、分解生成物の合計の 10 重量%未満、例えば、8 重量%未満、6 重量%未満、5 重量%未満、4 重量%未満、3 重量%未満、2 重量%未満、1 重量%未満、0.5 重量%未満、または 0.25 重量%未満と、を含む組成物が提供される。

【0407】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物の結晶形態 I～X I I I などの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つと、加水分解生成物、アセチル化生成物、ホルミル化生成物、酸化生成物、水媒介性分解生成物、および／または脱アミド化生成物などの、分解生成物の合計の 20 重量%未満、例えば、18 重量%未満、16 重量%未満、14 重量%未満、12 重量%未満、10 重量%未満、8 重量%未満、6 重量%未満、5 重量%未満、4 重量%未満、3 重量%未満、2 重量%未満、1 重量%未満、0.5 重量%未満、または 0.25 重量%未満と、を含む組成物が提供される。

【0408】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物の結晶形態 I～X I I I などの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つと、一つまたは複数の不純物および／または加水分解生成物、ホルミル化生成物、酸化生成物、水媒介性分解生成物、および／または脱アミド化生成物などの、分解生成物の合計の 10 重量%未満、例えば、8 重量%未満、6 重量%未満、5 重量%未満、4 重量%未満、3 重量%未満、2 重量%未満、1 重量%未満、0.5 重量%未満、または 0.25 重量%未満と、を含む組成物が提供される。

【0409】

いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つと、一つまたは複数の不純物および／または加水分解生成物、アセチル化生成物、ホルミル化生成物、酸化生成物、水媒介性分解生成物、および／または脱アミド化生成物などの、分解生成物の合計の20重量%未満、例えば、18重量%未満、16重量%未満、14重量%未満、12重量%未満、10重量%未満、8重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、0.5重量%未満、または0.25重量%未満と、を含む組成物が提供される。

【0410】

いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つと、式Ⅰの化合物の非晶質形態の約40重量%未満、例えば、約30重量%未満、約20重量%未満、約15重量%未満、約10重量%未満、約8重量%未満、約6重量%未満、約5重量%未満、約4重量%未満、約3重量%未満、約2重量%未満、約1重量%未満、約0.5重量%未満、約0.1重量%未満、または約0.01重量%未満と、を含む組成物が提供される。

10

【0411】

いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物の結晶形態を調製するための方法が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つの結晶は、コフォーマーありまたはなしで式Ⅰの化合物を沈殿および結晶化させ、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つの結晶を任意選択的に単離することによって生成される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つの結晶は、有機溶媒中で、コフォーマーありまたはなしで式Ⅰの化合物をスラリー化し、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つの結晶を任意選択的に単離することによって調製される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つの結晶は、超飽和有機溶媒中で、コフォーマーありまたはなしで式Ⅰの化合物をスラリー化および結晶化し、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つの結晶を任意選択的に単離することによって調製される。

20

【0412】

この点に関して、例えば、アセトニトリル、*n*-ブタノール、メチルエチルケトン、メタノール、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、2-プロパノール、エタノール、酢酸イソプロピル、トルエン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、H₂O、ニトロメタン、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、1-プロパノール、酢酸メチル、エチルエーテル、オクタン、およびそれらの任意の組み合わせなどの任意の適切な有機溶媒を使用することができる。こうした溶媒には、アセトニトリル、*n*-ブタノール、メチルエチルケトン、メタノール、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、2-プロパノール、エタノール、酢酸イソプロピル、トルエン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、H₂O、ニトロメタン、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、1-プロパノール、酢酸メチル、エチルエーテル、オクタン、およびそれらの任意の組み合わせが含まれ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アセトニトリルを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、*n*-ブタノールを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、メチルエチルケトンを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、メタノールを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、酢酸エチルを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アセトンを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、テトラヒドロフランを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、2-プロパノールを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、エタノールを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、酢酸イソプロピルを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、トルエンを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、シクロヘキサンを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、ジクロロメタンを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、クロロホルムを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、H₂Oを含む。いくつか

30

40

50

の実施形態では、有機溶媒は、ニトロメタンを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、*n*-ペンタンを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、*n*-ヘキサンを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、1-プロパノールを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、酢酸メチルを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、エチルエーテルを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、オクタンを含む。

【0413】

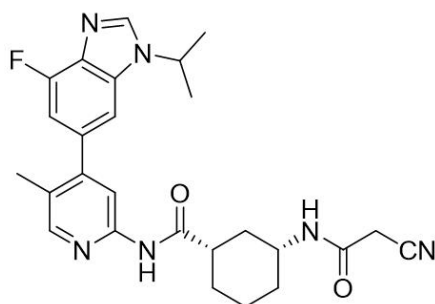
式Iの化合物の、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つの結晶は、任意の好適な様式を使用して、特定、特徴付け、および非晶質または油状形態から区別され得る。当業者は、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つの結晶の特定および特徴付けの多くの異なる方法を知るであろう。例えば、式Iの化合物の、本明細書に記載または提供される結晶形態のうちのいずれか一つの結晶は、非晶質および結晶形態の回折、熱、強度、および／または分光学的特性の差に基づいて特定および特徴付けられ得る。適切な方法には、X線回折法、プロトン核磁気共鳴分光法 (^1H NMR)、炭素核磁気共鳴分光法 (^{13}C NMR)、熱重量分析法 (TGA)、および示差走査熱量測定法 (DSC) が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0414】

いくつかの実施形態では、式I

【化2】



20

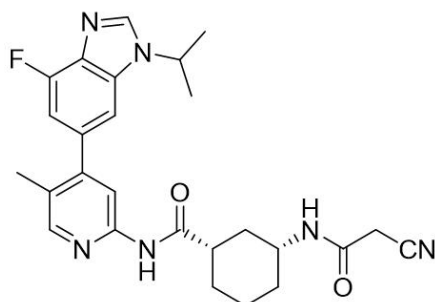
の化合物を結晶化して結晶形態Iを形成すること、および任意に形態Iを単離することを含む、式Iの式を有する化合物の結晶形態を調製するための方法。いくつかの実施形態では、結晶化は、化合物を有機溶媒中に溶解すること、および化合物を結晶化して、そこから形態Iを得ることを含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アセトニトリル、*n*-ブタノール、メチルエチルケトン、メタノール、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、2-プロパノール、エタノール、酢酸イソプロピル、トルエン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、 H_2O 、ニトロメタン、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、1-プロパノール、酢酸メチル、エチルエーテル、オクタンからなる群から選択される。

30

【0415】

いくつかの実施形態では、式I

【化3】



40

の化合物を結晶化して、本明細書に記載のように、例えば、形態Iおよび形態IIなどの結晶形態を形成すること、および任意選択的に結晶形態を単離することを含む、式IIの

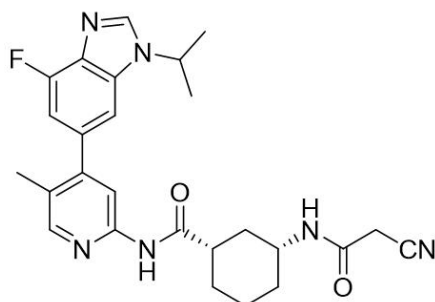
50

式を有する化合物の結晶形態を調製するための方法。いくつかの実施形態では、結晶化は、化合物を有機溶媒中に溶解することと、化合物を結晶化して、そこから結晶形態を形成することと、を含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アセトニトリル、*n*-ブタノール、メチルエチルケトン、メタノール、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、2-プロパノール、エタノール、酢酸イソプロピル、トルエン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、 H_2O 、ニトロメタン、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、1-プロパノール、酢酸メチル、エチルエーテル、オクタンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アセトニトリル、*n*-ブタノール、メチルエチルケトン、メタノール、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、2-プロパノール、エタノール、酢酸イソプロピル、トルエン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、 H_2O 、ニトロメタン、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、1-プロパノール、酢酸メチル、エチルエーテル、オクタン、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アセトニトリルである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、*n*-ブタノールである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、メチルエチルケトンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、メタノールである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、酢酸エチルである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アセトンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、テトラヒドロフランである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、2-プロパノールである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、エタノールである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、酢酸イソプロピルである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、トルエンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、シクロヘキサンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、ジクロロメタンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、クロロホルムである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、 H_2O である。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、ニトロメタンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、*n*-ペンタンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、*n*-ヘキサンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、1-プロパノールである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、酢酸メチルである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、エチルエーテルである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、オクタンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アセトニトリル、*n*-ブタノール、メチルエチルケトン、メタノール、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、2-プロパノール、エタノール、酢酸イソプロピル、トルエン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、 H_2O 、ニトロメタン、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、1-プロパノール、酢酸メチル、エチルエーテル、およびオクタンの任意の組み合わせである。

【0416】

いくつかの実施形態では、式 I

【化 4】



の化合物の結晶形態、および本明細書に記載または提供されるコフォーマーを調製するための方法。いくつかの実施形態では、方法は、化合物およびコフォーマーを共結晶化して、結晶形態 I I I ~ X I I I のような式 I の化合物およびコフォーマーの結晶形態を形成することと、任意選択で、化合物およびコフォーマーの結晶形態を単離することと、を含む。いくつかの実施形態では、方法は、化合物およびコフォーマーを有機溶媒中でスラリ

ー化して、そこから結晶形態を形成することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、有機溶媒でスラリーを洗浄することをさらに含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アセトニトリル、*n*-ブタノール、メチルエチルケトン、メタノール、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、2-プロパノール、エタノール、酢酸イソプロピル、トルエン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、 H_2O 、ニトロメタン、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、1-プロパノール、酢酸メチル、エチルエーテル、オクタン、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アセトニトリルである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、*n*-ブタノールである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、メチルエチルケトンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、メタノールである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、酢酸エチルである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アセトンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、テトラヒドロフランである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、2-プロパノールである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、エタノールである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、酢酸イソプロピルである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、トルエンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、シクロヘキサンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、ジクロロメタンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、クロロホルムである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、 H_2O である。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、ニトロメタンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、*n*-ペンタンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、*n*-ヘキサンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、1-プロパノールである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、酢酸メチルである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、エチルエーテルである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、オクタンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アセトニトリル、*n*-ブタノール、メチルエチルケトン、メタノール、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、2-プロパノール、エタノール、酢酸イソプロピル、トルエン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、 H_2O 、ニトロメタン、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、1-プロパノール、酢酸メチル、エチルエーテル、およびオクタンの任意の組み合わせである。

【0417】

いくつかの実施形態では、コフォーマーは、本明細書に提供および記載されるコフォーマーである。いくつかの実施形態では、コフォーマーは、コハク酸、アジピン酸、フマル酸、グルタル酸、ゲンチジン酸、塩酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、サリチル酸、シュウ酸、またはD-(−)-酒石酸である。いくつかの実施形態では、コフォーマーは、コハク酸、アジピン酸、フマル酸、グルタル酸、ゲンチジン酸、塩酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、サリチル酸、シュウ酸、またはD-(−)-酒石酸である。

【0418】

いくつかの実施形態では、コフォーマーはコハク酸である。いくつかの実施形態では、式Iの化合物およびコハク酸の結晶形態は、約0.1:1~約2:1の任意の範囲の化合物対コハク酸のモル比を有する。いくつかの実施形態では、比は、約0.1:1~約2:1の範囲内である。いくつかの実施形態では、比は、約0.1:1~約1.9:1、約0.2:1~約1.8:1、約0.3:1~約1.7:1、約0.4:1~約1.6:1、約0.5:1~約1.5:1、約0.6:1~約1.4:1、約0.7:1~約1.3:1、約0.8:1~約1.2:1、または約0.9:1~約1.1:1の範囲内である。いくつかの実施形態では、比は、約0.1:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.2:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.3:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.4:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.5:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.6:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.7:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.8:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.9:1である。いくつかの実施形態では、比は、約1:1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.1:1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.2:1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.3:1で

ある。いくつかの実施形態では、比は、約 1.4 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.5 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.6 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.7 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.8 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.9 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 2 : 1 である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびコハク酸の結晶形態 III であり、化合物対コハク酸のモル比は、約 0.1 : 1 ~ 約 2 : 1 の任意の範囲内である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびコハク酸の結晶形態 III であり、化合物対コハク酸のモル比は、約 0.1 : 1 ~ 約 2 : 1 の範囲内である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびコハク酸の結晶形態 II であり、化合物対コハク酸のモル比は、約 1 : 1 である。

10

【0419】

いくつかの実施形態では、コフォーマーはグルタル酸である。いくつかの実施形態では、式 I の化合物およびグルタル酸の結晶形態は、約 0.1 : 1 ~ 約 4 : 1 の任意の範囲の化合物対グルタル酸のモル比を有する。いくつかの実施形態では、比は、約 0.1 : 1 ~ 約 4 : 1 の範囲内である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.1 : 1 ~ 約 3.9 : 1、約 0.2 : 1 ~ 約 3.8 : 1、約 0.3 : 1 ~ 約 3.7 : 1、約 0.4 : 1 ~ 約 3.6 : 1、約 0.5 : 1 ~ 約 3.5 : 1、約 0.6 : 1 ~ 約 3.4 : 1、約 0.7 : 1 ~ 約 3.3 : 1、約 0.8 : 1 ~ 約 3.2 : 1、約 0.9 : 1 ~ 約 3.1 : 1、約 1 : 1 ~ 約 3 : 1、約 1.1 : 1 ~ 約 2.9 : 1、約 1.2 : 1 ~ 約 2.8 : 1、約 1.3 : 1 ~ 約 2.7 : 1、約 1.4 : 1 ~ 約 2.6 : 1、約 1.5 : 1 ~ 約 2.5 : 1、約 1.6 : 1 ~ 約 2.4 : 1、約 1.7 : 1 ~ 約 2.3 : 1、約 1.8 : 1 ~ 約 2.2 : 1、または約 1.9 : 1 ~ 約 2.1 : 1 の範囲内である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.1 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.2 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.3 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.4 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.5 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.6 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.7 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.8 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.9 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.1 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.2 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.3 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.4 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.5 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.6 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.7 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.8 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.9 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 2 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 2.1 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 2.2 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 2.3 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 2.4 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 2.5 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 2.6 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 2.7 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 2.8 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 2.9 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.1 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.2 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.3 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.4 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.5 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.6 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.7 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.8 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.9 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 4 : 1 である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびグルタル酸の結晶形態 IV であり、化合物対グルタル酸のモル比は、約 0.1 : 1 ~ 約 4 : 1 の任意の範囲内である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびグルタル酸の結晶形態 IV であり、化合物対グルタル酸のモル比は、約 0.1 : 1 ~ 約 4 : 1 の範囲内であ

20

30

40

50

る。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびグルタル酸の結晶形態 I V であり、化合物対グルタル酸のモル比は、約 2 : 1 である。

【0420】

いくつかの実施形態では、コフォーマーはアジピン酸である。いくつかの実施形態では、式 I の化合物およびアジピン酸の結晶形態は、約 0.1 : 1 ~ 約 2 : 1 の任意の範囲の化合物対アジピン酸のモル比を有する。いくつかの実施形態では、比は、約 0.1 : 1 ~ 約 2 : 1 の範囲内である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.1 : 1 ~ 約 1.9 : 1、約 0.2 : 1 ~ 約 1.8 : 1、約 0.3 : 1 ~ 約 1.7 : 1、約 0.4 : 1 ~ 約 1.6 : 1、約 0.5 : 1 ~ 約 1.5 : 1、約 0.6 : 1 ~ 約 1.4 : 1、約 0.7 : 1 ~ 約 1.3 : 1、約 0.8 : 1 ~ 約 1.2 : 1、または約 0.9 : 1 ~ 約 1.1 : 1 の範囲内である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.1 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.2 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.3 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.4 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.5 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.6 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.7 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.8 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.9 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.1 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.2 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.3 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.4 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.5 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.6 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.7 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.8 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.9 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 2 : 1 である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびアジピン酸の結晶形態 V であり、化合物対アジピン酸のモル比は、約 0.1 : 1 ~ 約 2 : 1 の任意の範囲内である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびアジピン酸の結晶形態 V であり、化合物対アジピン酸のモル比は、約 0.1 : 1 ~ 約 2 : 1 の範囲内である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびアジピン酸の結晶形態 V であり、化合物対アジピン酸のモル比は、約 1 : 1 である。

【0421】

いくつかの実施形態では、コフォーマーはゲンチジン酸である。いくつかの実施形態では、式 I の化合物およびゲンチジン酸の結晶形態は、約 0.1 : 1 ~ 約 4 : 1 の任意の範囲の化合物対ゲンチジン酸のモル比を有する。いくつかの実施形態では、比は、約 0.1 : 1 ~ 約 4 : 1 の範囲内である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.1 : 1 ~ 約 3.9 : 1、約 0.2 : 1 ~ 約 3.8 : 1、約 0.3 : 1 ~ 約 3.7 : 1、約 0.4 : 1 ~ 約 3.6 : 1、約 0.5 : 1 ~ 約 3.5 : 1、約 0.6 : 1 ~ 約 3.4 : 1、約 0.7 : 1 ~ 約 3.3 : 1、約 0.8 : 1 ~ 約 3.2 : 1、約 0.9 : 1 ~ 約 3.1 : 1、約 1 : 1 ~ 約 3 : 1、約 1.1 : 1 ~ 約 2.9 : 1、約 1.2 : 1 ~ 約 2.8 : 1、約 1.3 : 1 ~ 約 2.7 : 1、約 1.4 : 1 ~ 約 2.6 : 1、約 1.5 : 1 ~ 約 2.5 : 1、約 1.6 : 1 ~ 約 2.4 : 1、約 1.7 : 1 ~ 約 2.3 : 1、約 1.8 : 1 ~ 約 2.2 : 1、または約 1.9 : 1 ~ 約 2.1 : 1 の範囲内である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.1 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.2 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.3 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.4 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.5 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.6 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.7 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.8 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.9 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.1 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.2 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.3 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.4 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.5 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.6 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.7 :

1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.8:1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.9:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.1:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.2:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.3:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.4:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.5:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.6:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.7:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.8:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.9:1である。いくつかの実施形態では、比は、約3:1である。いくつかの実施形態では、比は、約3.1:1である。いくつかの実施形態では、比は、約3.2:1である。いくつかの実施形態では、比は、約3.3:1である。いくつかの実施形態では、比は、約3.4:1である。いくつかの実施形態では、比は、約3.5:1である。いくつかの実施形態では、比は、約3.6:1である。いくつかの実施形態では、比は、約3.7:1である。いくつかの実施形態では、比は、約3.8:1である。いくつかの実施形態では、比は、約3.9:1である。いくつかの実施形態では、比は、約4:1である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびゲンチジン酸の結晶形態VIであり、化合物対ゲンチジン酸のモル比は、約0.1:1~約4:1の任意の範囲内である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびゲンチジン酸の結晶形態VIであり、化合物対ゲンチジン酸のモル比は、約0.1:1~約4:1の範囲内である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびゲンチジン酸の結晶形態VIであり、化合物対ゲンチジン酸のモル比は、約2:1である。

10

20

【0422】

いくつかの実施形態では、コフォーマーはフマル酸である。いくつかの実施形態では、式Iの化合物およびフマル酸の結晶形態は、約0.1:1~約4:1の任意の範囲の化合物対フマル酸のモル比を有する。いくつかの実施形態では、比は、約0.1:1~約4:1の範囲内である。いくつかの実施形態では、比は、約0.1:1~約3.9:1、約0.2:1~約3.8:1、約0.3:1~約3.7:1、約0.4:1~約3.6:1、約0.5:1~約3.5:1、約0.6:1~約3.4:1、約0.7:1~約3.3:1、約0.8:1~約3.2:1、約0.9:1~約3.1:1、約1:1~約3:1、約1.1:1~約2.9:1、約1.2:1~約2.8:1、約1.3:1~約2.7:1、約1.4:1~約2.6:1、約1.5:1~約2.5:1、約1.6:1~約2.4:1、約1.7:1~約2.3:1、約1.8:1~約2.2:1、または約1.9:1~約2.1:1の範囲内である。いくつかの実施形態では、比は、約0.1:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.2:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.3:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.4:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.5:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.6:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.7:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.8:1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.9:1である。いくつかの実施形態では、比は、約1:1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.1:1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.2:1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.3:1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.4:1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.5:1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.6:1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.7:1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.8:1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.9:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.1:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.2:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.3:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.4:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.5:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.6:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.7:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.8:1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.9:1である。いくつかの実施形態では、比は、約3:1である。

30

40

50

10

20

30

40

50

：1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.7：1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.8：1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.9：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.1：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.2：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.3：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.4：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.5：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.6：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.7：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.8：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.9：1である。いくつかの実施形態では、比は、約2：1である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびD-(-)-酒石酸の結晶形態IXであり、化合物対D-(-)-酒石酸のモル比は、約0.1：1～約2：1の任意の範囲内である。いくつかの実施形態では、比は、約0.1：1～約2：1の範囲内である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびD-(-)-酒石酸の結晶形態IXであり、化合物対D-(-)-酒石酸のモル比は、約0.1：1～約2：1の任意の範囲内である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびD-(-)-酒石酸の結晶形態IXであり、化合物対D-(-)-酒石酸のモル比は、約0.1：1～約2：1の任意の範囲内である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびD-(-)-酒石酸の結晶形態IXであり、化合物対D-(-)-酒石酸のモル比は、約1：1である。

10

【0425】

いくつかの実施形態では、コフォーマーは塩酸である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物および塩酸の結晶形態Xである。

20

【0426】

いくつかの実施形態では、コフォーマーは、サリチル酸である。いくつかの実施形態では、式Iの化合物およびサリチル酸の結晶形態は、約0.1：1～約4：1の任意の範囲の化合物対サリチル酸のモル比を有する。いくつかの実施形態では、比は、約0.1：1～約4：1の範囲内である。いくつかの実施形態では、比は、約0.1：1～約3.9：1、約0.2：1～約3.8：1、約0.3：1～約3.7：1、約0.4：1～約3.6：1、約0.5：1～約3.5：1、約0.6：1～約3.4：1、約0.7：1～約3.3：1、約0.8：1～約3.2：1、約0.9：1～約3.1：1、約1：1～約3：1、約1.1：1～約2.9：1、約1.2：1～約2.8：1、約1.3：1～約2.7：1、約1.4：1～約2.6：1、約1.5：1～約2.5：1、約1.6：1～約2.4：1、約1.7：1～約2.3：1、約1.8：1～約2.2：1、または約1.9：1～約2.1：1の範囲内である。いくつかの実施形態では、比は、約0.1：1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.2：1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.3：1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.4：1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.5：1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.6：1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.7：1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.8：1である。いくつかの実施形態では、比は、約0.9：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.1：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.2：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.3：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.4：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.5：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.6：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.7：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.8：1である。いくつかの実施形態では、比は、約1.9：1である。いくつかの実施形態では、比は、約2：1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.1：1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.2：1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.3：1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.4：1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.5：1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.6：1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.7：1である。いくつかの実施形態では、比は、約2.8：1である。いくつか

30

40

50

の実施形態では、比は、約 2.9 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.1 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.2 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.3 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.4 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.5 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.6 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.7 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.8 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 3.9 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 4 : 1 である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびサリチル酸の結晶形態 X I であり、化合物対サリチル酸のモル比は、約 0.1 : 1 ~ 約 4 : 1 の任意の範囲内である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびサリチル酸の結晶形態 X I であり、化合物対サリチル酸のモル比は、約 0.1 : 1 ~ 約 4 : 1 の範囲内である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびサリチル酸の結晶形態 X I であり、化合物対サリチル酸のモル比は、約 2 : 1 である。

10

【0427】

いくつかの実施形態では、コフォーマーは、シュウ酸である。いくつかの実施形態では、式 I の化合物およびシュウ酸の結晶形態は、約 0.1 : 1 ~ 約 2 : 1 の任意の範囲の化合物対シュウ酸のモル比を有する。いくつかの実施形態では、比は、約 0.1 : 1 ~ 約 2 : 1 の範囲内である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.1 : 1 ~ 約 1.9 : 1、約 0.2 : 1 ~ 約 1.8 : 1、約 0.3 : 1 ~ 約 1.7 : 1、約 0.4 : 1 ~ 約 1.6 : 1、約 0.5 : 1 ~ 約 1.5 : 1、約 0.6 : 1 ~ 約 1.4 : 1、約 0.7 : 1 ~ 約 1.3 : 1、約 0.8 : 1 ~ 約 1.2 : 1、または約 0.9 : 1 ~ 約 1.1 : 1 の範囲内である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.1 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.2 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.3 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.4 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.5 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.6 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.7 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.8 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 0.9 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.1 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.2 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.3 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.4 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.5 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.6 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.7 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.8 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 1.9 : 1 である。いくつかの実施形態では、比は、約 2 : 1 である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびシュウ酸の結晶形態 X I I であり、化合物対シュウ酸のモル比は、約 0.1 : 1 ~ 約 2 : 1 の任意の範囲内である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびシュウ酸の結晶形態 X I I であり、化合物対シュウ酸のモル比は、約 0.1 : 1 ~ 約 2 : 1 の範囲内である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物およびシュウ酸の結晶形態 X I I であり、化合物対シュウ酸のモル比は、約 1 : 1 である。

20

30

【0428】

いくつかの実施形態では、コフォーマーは、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸である。いくつかの実施形態では、結晶形態は、化合物および 1-ヒドロキシ-2-ナフト酸の結晶形態 X I I I である。

40

【0429】

医薬組成物／製剤

本明細書に記載の実施形態は、医薬組成物で使うことができ、一つまたは複数の生理学的に許容可能な担体または賦形剤を使用する標準的な技術によって製剤化することができる。いくつかの実施形態では、製剤は、緩衝液および／または防腐剤を含有してもよい。本明細書に記載または提供される任意の結晶形態、例えば、式 I の化合物の結晶形態 I ~ X I I I、ならびにそれらの生理学的に許容可能な塩、無水物、水和物および／また

50

は溶媒和物は、一つまたは複数の薬学的に許容可能な担体を含むビヒクル中で、吸入、局所、経鼻、経口、非経口（例えば、静脈内、腹腔内、膀胱内、または髄腔内）または直腸内を含む、任意の好適な経路による投与のために製剤化することができ、その割合は、投与経路および標準的な生物学的慣行によって決定される。他の投与経路も本明細書に記載されており、同様に使用することができる。

【0430】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載または提供される、式Ⅰの化合物の結晶形態を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される結晶形態Ⅰ、形態ⅠⅠ、形態ⅠⅠⅠ、形態ⅠⅤ、形態Ⅴ、形態ⅤⅠ、形態ⅤⅠⅠ、形態ⅤⅠⅠⅠ、形態ⅠⅩ、形態Ⅹ、形態ⅩⅠ、形態ⅩⅠⅠ、または形態ⅩⅠⅠⅠを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態Ⅰを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態ⅠⅠを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態ⅠⅠⅠを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態ⅤⅠを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態Ⅴを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態ⅤⅠを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態ⅤⅠⅠを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物を含む、結晶形態ⅤⅠⅠⅠを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態ⅠⅩを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態Ⅹを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態ⅩⅠを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態ⅩⅠⅠを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載および提供される、結晶形態ⅩⅠⅠⅠを含む医薬組成物が提供される。

10

20

【0431】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載または提供される、形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠの結晶形態を含む医薬組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態Ⅰを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態ⅠⅠを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態ⅠⅠⅠを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態ⅤⅠを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態Ⅴを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態ⅤⅠを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態ⅤⅠⅠを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態ⅤⅠⅠⅠを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態ⅠⅩを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態Ⅹを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態ⅩⅠを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態ⅩⅠⅠを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、結晶形態ⅩⅠⅠⅠを含む。

30

40

【0432】

いくつかの実施形態では、例えば、薬学的に許容可能な希釈剤、防腐剤、可溶化剤、乳化剤、アジュバント、および／または他の担体とともに、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に記載または提供される任意の結晶形態の有効量を含む医薬組成物が提供される。かかる組成物は、当業者に公知であり、組成物は、標準的な技術を使用して製剤化することができる。例えば、これらに限定されないが、ＴＲＩＳまたは他のアミン、炭酸塩、リン酸塩、アミノ酸、例えば、グリシンアミド塩酸塩（特に生理学的ｐＨ範囲）、Ｎ-グリシルグリシン、リン酸ナトリウムまたはリン酸カリウム（二塩基性、三塩基性）など、またはＴＲＩＳ-ＨＣｌもしくは酢酸塩）、ｐＨおよびイオン強度；界面活性剤および可溶化剤などの添加剤（例えば、プルロニック、Ｔｗｅｅｎ 20、Ｔｗｅ

50

n 8 0 (ポリソルベート 8 0)、クレモフォールなどの界面活性剤、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのポリオールなど)、抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム)、防腐剤(例えば、チメルソール、ベンジルアルコール、パラベンなど)および充填剤(例えば、スクロース、ラクトース、マンニトールなどの糖、ポリビニルピロリドンまたはデキストランなどのポリマーなど);および/またはポリ乳酸、ポリグリコール酸などの高分子化合物の粒子状調製物またはリポソームへの材料の組み込みなど、様々な緩衝液含有量の希釈剤を使用することができる。ヒアルロン酸も使用され得る。かかる組成物を使用して、本明細書に記載される形態Ⅰ～ⅩⅩⅩⅩのいずれか一つの結晶、または結晶形態ⅤⅩⅩⅩを含む組成物の物理的状態、安定性、インビボ放出速度、およびインビボクリアランス速度に影響を与えることができる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042)のページ1435-1712を参照されたい。これは参照により本明細書に組み込まれる。緩衝液が製剤に含まれる場合、緩衝液は、例えば、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸塩、グリシルグリシン、ヒスチジン、グリシン、リジン、アルギニン、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、およびトリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、またはそれらの混合物であり得るが、これらに限定されない。各緩衝液は、独立して、または別の緩衝液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、緩衝液は、グリシルグリシン、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、またはそれらの混合物である。

10

20

【0433】

薬学的に許容可能な防腐剤が製剤中に含まれる場合、防腐剤は、フェノール、m-クレゾール、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、2-フェノキシエタノール、p-ヒドロキシ安息香酸ブチル、2-フェニルエタノール、ベンジルアルコール、クロロブタノール、およびチオメロサール、またはそれらの混合物であり得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、防腐剤は、フェノールおよび/またはm-クレゾールである。

【0434】

いくつかの実施形態では、防腐剤は、約0.1mg/ml~約100mg/mlの濃度で、より好ましくは約0.1mg/ml~約50mg/ml、約0.1mg/ml~約25mg/mlの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、防腐剤は、約0.1mg/ml~約10mg/mlの濃度で存在する。

30

【0435】

医薬組成物における防腐剤の使用は、当業者に周知である。便宜上、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995を参照されたい。

【0436】

いくつかの実施形態では、製剤は、キレート剤をさらに含み得、キレート剤は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、クエン酸、およびアスパラギン酸の塩、ならびにそれらの混合物であり得る。

40

【0437】

いくつかの実施形態では、キレート剤は、0.1mg/ml~10mg/mlの濃度で、特に0.1mg/ml~5mg/mlの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、キレート剤は、0.1mg/ml~2mg/mlの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、キレート剤は、2mg/ml~5mg/mlの濃度で存在する。

【0438】

医薬組成物におけるキレート剤の使用は、当業者に周知である。便宜上、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995を参照されたい。

【0439】

50

いくつかの実施形態では、製剤は、高分子量ポリマーまたは低分子量化合物の群から選択される安定剤をさらに含んでもよく、当該安定剤は、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 3350）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、異なる塩（例えば、塩化ナトリウム）、L-グリシン、L-ヒスチジン、イミダゾール、アルギニン、リジン、イソロイシン、アスパラギン酸、トリプトファン、トレオニン、およびそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、安定剤は、L-ヒスチジン、イミダゾール、アルギニン、またはそれらの任意の組み合わせである。

【0440】

いくつかの実施形態では、高分子量ポリマーは、 $0.1\text{ mg/ml} \sim 100\text{ mg/ml}$ の濃度で、 $0.1\text{ mg/ml} \sim 50\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、高分子量ポリマーは、 $0.1\text{ mg/ml} \sim 5\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、高分子量ポリマーは、 $5\text{ mg/ml} \sim 10\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、高分子量ポリマーは、 $10\text{ mg/ml} \sim 20\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、高分子量ポリマーは、 $20\text{ mg/ml} \sim 30\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、高分子量ポリマーは、 $30\text{ mg/ml} \sim 50\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。

10

【0441】

いくつかの実施形態では、低分子量ポリマーは、 $0.1\text{ mg/ml} \sim 100\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、低分子量ポリマーは、 $0.1\text{ mg/ml} \sim 50\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、低分子量ポリマーは、 $0.1\text{ mg/ml} \sim 5\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、低分子量ポリマー化合物は、 $5\text{ mg/ml} \sim 10\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、低分子量ポリマーは、 $10\text{ mg/ml} \sim 20\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、低分子量ポリマーは、 $20\text{ mg/ml} \sim 30\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、低分子量ポリマーは、 $30\text{ mg/ml} \sim 50\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、低分子量ポリマーは、 $50\text{ mg/ml} \sim 60\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、低分子量ポリマーは、 $60\text{ mg/ml} \sim 80\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、低分子量ポリマーは、 $80\text{ mg/ml} \sim 100\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。

20

30

【0442】

医薬組成物における安定剤の使用は、当業者に周知である。便宜上、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995を参照されたい。

【0443】

いくつかの実施形態では、製剤は、界面活性剤を含んでもよく、界面活性剤は、洗剤、エトキシ化ヒマシ油、ポリグリコール化グリセリド、アセチル化モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、188および407などのポロキサマー、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルキル化およびアルコキシ化誘導体などのポリオキシエチレン誘導体（tween、例えば、Tween-20、またはTween-80）、モノグリセリドまたはそのエトキシ化誘導体、ジグリセリドまたはそのポリオキシエチレン誘導体、グリセロール、コール酸またはその誘導体、レシチン、アルコールおよびリン脂質、グリセロリン脂質（レシチン、ケファリン、ホスファチジルセリン）、グリセロ糖脂質（ガラクトピラノシド）、スフィンゴリン脂質（スフィンゴミエリン）、およびスフィンゴ糖脂質（セラミド、ガングリオシド）、DSS（ドキュセートナトリウム、ドキュセートカルシウム、ドキュセートカリウム、SDS（ドデシル硫酸ナトリウムまたはラウリル硫酸ナトリウム）、ジパルミトイルホスファチジン酸、カプリル酸ナトリウム、胆汁酸およびその塩、ならびにグリシンまたはタウリンコンジュゲート、ウルソデオキシコール酸、コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、N-ヘキサデシル-N,N-ジメチル-3-アンモニオ-1-プロ

40

50

パンスルホネート、アニオン性（アルキル－アリール－スルホネート）一価界面活性剤、パルミトイルリゾホスファチジル－L－セリン、リゾリン脂質（例えば、エタノールアミン、コリン、セリン、またはトレオニンの1－アシル－sn－グリセロール－3－リン酸エステル）、リゾホスファチジルおよびホスファチジルコリンのアルキル、アルコキシ（アルキルエステル）、アルコキシ（アルキルエーテル）－誘導体、例えば、リゾホスファチジルコリンのラウロイル誘導体およびミリストイル誘導体、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ならびに極性頭部基の修飾、すなわち、コリン、エタノールアミン、ホスファチジン酸、セリン、トレオニン、グリセロール、イノシトール、ならびに正に荷電したDODAC、DOTMA、DCP、BISHOP、リゾホスファチジルセリン、およびリゾホスファチジルトレオニン、双性イオン界面活性剤（例えば、N－アルキル－N，N－ジメチルアンモニオ－1－プロパンスルホネート、3－コラミド（cholamido）－1－プロピルジメチルアンモニオ－1－プロパンスルホネート、ドデシルホスホコリン、ミリストイルリゾホスファチジルコリン、卵黄リゾレシチン）、カチオン性界面活性剤（四級アンモニウム塩基）（例えば、臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム）、非イオン性界面活性剤、ポリエチレンオキシド／ポリプロピレンオキシドブロックコポリマー（Pluronic／Tetronics、Triton X－100、ドデシルβ－D－グルコピラノシド）または高分子界面活性剤（Tween－40、Tween－80、Brij－35）、フシジン酸誘導体－（例えば、タウロージヒドロフシジン酸ナトリウムなど）、長鎖脂肪酸およびその塩C6－C12（例えば、オレイン酸およびカプリル酸）、アシルカルニチンおよび誘導体、リジン、アルギニン、またはヒスチジンのN_α－アシル化誘導体、またはリジンもしくはアルギニンの側鎖アシル化誘導体、リジン、アルギニンまたはヒスチジンと中性または酸性アミノ酸との任意の組み合わせを含むジペプチドのN_α－アシル化誘導体、中性アミノ酸と二つの荷電アミノ酸の任意の組み合わせを含むトリペプチドのN_α－アシル化誘導体、イミダゾリン誘導体、またはそれらの任意の混合物であり得る。

【0444】

医薬組成物における界面活性剤の使用は、当業者に周知である。便宜上、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995を参照されたい。

【0445】

製剤はまた、薬学的に許容可能な甘味料を含んでもよい。いくつかの実施形態では、甘味料は、以下に限定されないが、サッカリン、サッカリンナトリウムまたはサッカリンカルシウム、アスパルテム、アセスルファムカリウム、シクラミン酸ナトリウム、アリタム、ジヒドロカルコン甘味料、モネリン、ステビオシドまたはスクラロース（4，1'，6'－トリクロロ－4，1'，6'－トリデオキシガラクトスクロース）、好ましくはサッカリン、サッカリンナトリウムまたはサッカリンカルシウムなどの少なくとも一つの強力な甘味料、および任意で、ソルビトール、マンニトール、フルクトース、スクロース、マルトース、イソマルト、グルコース、水素化グルコースシロップ、キシリトール、カラメルまたはハチミツなどのバルク甘味料を含む。

【0446】

強力な甘味料は、低濃度で好都合に使用される。例えば、サッカリンナトリウムの場合、濃度は、最終製剤の総体積に基づいて0.04%～0.1%（w/v）、または低用量製剤では約0.06%、高用量製剤では約0.08%の範囲であり得る。バルク甘味料は、約10%～約35%、または約10%～15%（w/v）の範囲でより多量に効果的に使用することができる。

【0447】

製剤は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985またはRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995を参照されたい。こうした製薬産業の従来的な技術は、所望の最終製品を得るために必要に応じて

成分を溶解および混合することを伴う。

【0448】

本明細書に記載される化合物または製剤の投与は、当該技術分野で公知の任意の方法を使用して行われてもよい。例えば、投与は、経皮、非経口、静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、頭蓋内、眼窩内、眼内、心室内、関節内、脊髄内、槽内、腹腔内、脳室内、髄腔内、鼻腔内、エアロゾル、坐剤、吸入、または経口投与によるものであってもよい。いくつかの実施形態では、化合物または製剤は、静脈内または注射によって投与される。

【0449】

経口投与については、結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠのうちのいずれか一つの結晶またはその治療的に許容可能な塩は、ゲルキャップ、カプレット、顆粒、トローチ、バルク粉末、カプセル、または錠剤などの単位剤形で製剤化され得る。錠剤またはカプセルは、例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤；例えば、ラクトース、微結晶セルロース、またはリン酸水素カルシウムなどの充填剤；例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、またはシリカなどの潤滑剤；例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤；または例えば、ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤を含む、薬学的に許容可能な賦形剤を使って、従来手段で調製され得る。錠剤は、当該技術分野で周知の方法によってコーティングすることができる。

10

【0450】

経口投与用の液体調製物は、例えば、溶液、シロップ、もしくは懸濁液の形態をとることができ、または使用前に水または他の適切なビヒクルで構成するための乾燥生成物として提示することができる。こうした液体調製物は、薬学的に許容可能な添加剤、例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、または水素化食用脂肪などの懸濁剤、例えば、レシチンまたはアカシアなどの乳化剤、例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、または分別植物油などの非水性ビヒクル、および例えば、メチルもしくはブロピル-p-ヒドロキシ安息香酸塩またはソルビン酸などの防腐剤を用いて従来手段によって調製することができる。調製物はまた、必要に応じて、緩衝塩、香味剤、着色剤、および／または甘味剤を含有し得る。必要に応じて、経口投与用の調製物は、活性化合物の放出が制御されるように好適に製剤化され得る。

20

【0451】

局所投与については、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に提供または記載される結晶または結晶形態のいずれかは、活性化合物の0.1～10パーセント、好ましくは0.5～5パーセントを含有する薬学的に許容可能なビヒクル中で製剤化され得る。こうした製剤は、クリーム、ローション、舌下錠剤、エアロゾル、および／またはエマルションの形態であってもよく、この目的のために当該技術分野で従来のマトリクスまたは貯蔵部タイプの経皮パッチまたは頬パッチに含まれてもよい。

30

【0452】

非経口投与については、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの本明細書に記載または提供される任意の結晶形態は、薬学的に許容可能なビヒクルまたは担体を有する組成物において、静脈内、皮下、または筋肉内注射のいずれかによって投与され得る。本明細書に記載および提供される結晶形態は、注射、例えば、ボラス注射または連続注入による非経口投与のために製剤化され得る。注射用の製剤は、例えば、アンプルまたは複数回投与容器などの単位剤形で、防腐剤を添加して提示することができる。組成物は、油性ビヒクルまたは水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、またはエマルションなどの形態をとることができ、調合剤、例えば、懸濁剤、安定化剤、および／または分散剤を含有することができる。さらに、化合物を沈殿させ、アンプルまたは他の容器に貯蔵し、次いで、対象に投与する前に溶液中に溶解することができる。

40

【0453】

注射による投与のために、化合物は、溶液中で、例えば、緩衝液または防腐剤などの他の溶質、ならびに溶液が等張性になるのに十分な量の薬学的に許容可能な塩またはグルコ

50

ースも含有し得る滅菌水性ビヒクル中で使用することができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容可能な担体とともに製剤化され、注射可能な投与のための滅菌溶液または懸濁液を提供してもよい。特に、注射剤は、従来の形態で、液体溶液もしくは懸濁液として、注射前の液体中の溶液もしくは懸濁液に適した固体形態として、またはエマルジョンとしてのいずれかで調製することができる。適切な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、マンニトール、ラクトース、レシチン、アルブミン、グルタミン酸ナトリウム、塩酸システインなどである。さらに、所望される場合、注射可能な医薬組成物は、湿潤剤、pH緩衝剤などの少量の非毒性補助物質を含有してもよい。所望される場合、吸収促進調製物（例えば、リポソーム）を利用してもよい。適切な医薬担体は、E. W. Martinによる“Remington's Pharmaceutical Sciences”に記載されている。 10

【0454】

吸入による投与のために、化合物は、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の好適なガスの使用により、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾル噴霧提示の形態で好都合に送達され得る。加圧エアロゾルの場合、用量単位は、計量された量を送達するための弁を提供することによって決定することができる。例えば、吸入器または送気装置で使用するためのゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物と適切な粉末ベース、例えばラクトースまたはデンプンとの粉末混合物を含有するように製剤化することができる。鼻腔内投与については、化合物は、例えば、液体噴霧として、粉末として、または液滴の形態で使用され得る。 20

【0455】

化合物はまた、例えば、ココアバターまたは他のグリセリドなどの、例えば、従来の坐剤基剤を含有する、例えば、坐剤または保持浣腸剤などの、直腸組成物中に製剤化され得る。

【0456】

さらに、化合物は、デポ調製物として製剤化することができる。こうした長時間作用型製剤は、移植（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、化合物は、好適なポリマーもしくは疎水性材料（例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂とともに、または難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化することができる。 30

【0457】

組成物は、所望する場合、活性成分を含有する一つまたは複数の単位剤形を含有することができるパックまたはディスペンサー装置に提示することができる。パックは、例えば、金属またはプラスチック箔、例えばブリスターパックを含むことができる。パックはまた、個々のバイアルまたは他の容器を含むことができる。パックまたはディスペンサー装置には、投与に関する説明書を添付してもよい。

【0458】

用量

式Iの化合物の結晶形態I~X I I Iなどの、本明細書に記載または提供される任意の結晶形態は、本明細書に記載されるGPCRーリガンド相互作用によって全体または部分的に媒介される疾患および障害を予防、治療、または制御するために、治療有効用量で患者に投与され得る。式Iの化合物の結晶形態I~X I I Iなどの、本明細書に記載または提供される任意の結晶形態を含む医薬組成物は、患者において有効な保護または治療反応を誘発するのに十分な量で患者に投与され得る。用量は、使用される特定の化合物の有効性および対象の状態、ならびに治療される領域の体重または表面積によって決定される。用量のサイズはまた、特定の対象における特定の化合物またはベクターの投与に伴う任意の有害作用の存在、性質、および程度によって決定される。 40

【0459】

本明細書に記載される方法に従って調製された式Iの化合物の結晶形態I~X I I I、 50

および／またはその薬学的に許容可能な塩などの、本明細書に記載または提供される任意の結晶形態を含む化合物の投与の量および頻度は、患者の年齢、状態、および体格、ならびに治療される症状の重症度などの因子を考慮して、担当医の判断に従って調節され得る。通常の熟練した医師または獣医は、状態の予防、対抗、または進行を停止するために必要な薬剤の有効量を容易に決定および処方することができる。概して、有効量は、体重 1 kg 当たり 0.001 mg ~ 10 mg、特に体重 1 kg 当たり 0.01 mg ~ 1 mg であると考えられる。より具体的には、有効量は、0.01 マイクログラム / kg 体重 / 分 ~ 100 マイクログラム / kg 体重 / 分を 12 時間 ~ 14 日間、静脈内投与によって連続注入することが企図される。必要とされる用量を、一日を通して適切な間隔で二回、三回、四回、またはそれ以上の部分用量として投与することが適切であり得る。部分用量は、例えば、単位剤形当たり 0.01 ~ 500 mg、特に 0.1 mg ~ 200 mg の活性成分を含有する、単位剤形として製剤化されてもよい。

10

【0460】

いくつかの実施形態では、医薬調製物は、単位剤形である。こうした形態では、調製物は、適切な量の活性成分、例えば、所望の目的を達成するための有効量を含有する、適切にサイズ設定された単位用量に細分される。調製物の単位用量中の活性化合物の量は、特定の用途に従って、約 0.01 mg ~ 約 1000 mg、約 0.01 mg ~ 約 750 mg、約 0.01 mg ~ 約 500 mg、または約 0.01 mg ~ 約 250 mg で変動または調整され得る。実際に使用される用量は、患者の要求および治療される状態の重症度に応じて変化し得る。特定の状況に対する適切な投薬レジメンの決定は、当業者の技術範囲内である。便宜上、総用量は、必要に応じて一日の間に分割して投与してもよい。

20

【0461】

医学的使用

いくつかの実施形態では、本方法は、式 I の化合物の結晶形態 I ~ XII、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物などの、本明細書に提供される結晶形態の治療有効量などの量を、対象またはそれを必要とする対象に投与することを含む。結晶形態の治療有効量は、意図される適用（インビトロまたはインビボ）、または処置される対象および疾患状態、例えば、対象の体重および年齢、疾患状態の重症度、投与様式などに依存して変化し得、これは、当業者によって容易に決定され得る。この用語はまた、標的細胞における特定の応答、例えば、増殖の減少または標的タンパク質の活性のダウンレギュレーションを誘導する用量に適用される。具体的な用量は、選択された本明細書に提供される特定の結晶形態、従うべき投薬レジメン、それが他の化合物と組み合わせて投与されるかどうか、投与のタイミング、それが投与される組織、およびそれが運ばれる物理的送達系に依存して変化する。

30

【0462】

本明細書で使用される場合、「IC50」という用語は、生物学的または生化学的機能の阻害における阻害剤の最大半量阻害濃度を指す。この定量的尺度は、所与の生物学的方法（または方法の構成要素、すなわち酵素、細胞、細胞受容体、または微生物）を半分阻害するために、特定の阻害剤がどの程度必要かを示す。言い換えると、それは、物質の最大の半分（50%）の阻害濃度（IC）（50%の IC、または IC50）である。EC50 は、インビボでの最大効果の 50% > を得るために必要な血漿濃度を指す。

40

【0463】

いくつかの実施形態では、本主題の方法は、インビトロアッセイで確認されるように、IC50 値がほぼ所定の値であるか、またはそれ未満の CDK 阻害剤を利用する。いくつかの実施形態では、CDK 阻害剤は、約 1 nM 以下、2 nM 以下、5 nM 以下、7 nM 以下、10 nM 以下、20 nM 以下、30 nM 以下、40 nM 以下、50 nM 以下、60 nM 以下、70 nM 以下、80 nM 以下、90 nM 以下、100 nM 以下、120 nM 以下、140 nM 以下、150 nM 以下、160 nM 以下、170 nM 以下、180 nM 以下、190 nM 以下、200 nM 以下、225 nM 以下、250 nM 以下、275 nM 以下、300 nM 以下、325 nM 以下、350 nM 以下、375 nM 以下、400 nM 以下

50

、425 nM以下、450 nM以下、475 nM以下、500 nM以下、550 nM以下、600 nM以下、650 nM以下、700 nM以下、750 nM以下、800 nM以下、850 nM以下、900 nM以下、950 nM以下、1 μ M以下、1.1 μ M以下、1.2 μ M以下、1.3 μ M以下、1.4 μ M以下、1.5 μ M以下、1.6 μ M以下、1.7 μ M以下、1.8 μ M以下、1.9 μ M以下、2 μ M以下、5 μ M以下、10 μ M以下、15 μ M以下、20 μ M以下、25 μ M以下、30 μ M以下、40 μ M以下、50 μ M、60 μ M、70 μ M、80 μ M、90 μ M、100 μ M、200 μ M、300 μ M、400 μ M、または500 μ M、またはそれ以下（または上記の任意の二つの数によって定義され、それらを含む範囲内）のIC50値でCDKを阻害する。いくつかの実施形態では、CDK酵素はCDK9である。

10

【0464】

いくつかの実施形態では、CDK酵素を阻害する対象方法は、CDK酵素を、本明細書に記載の結晶形態またはその薬学的に許容可能な塩の有効量と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、CDK酵素はCDK9である。

【0465】

いくつかの実施形態では、CDK阻害剤は、一つ、二つ、または三つの他のCDKに対するそのIC50値よりも少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、または1000倍低い（または上記の任意の二つの数によって定義され、それらを含む範囲内）IC50値でCDKを選択的に阻害する。いくつかの実施形態では、CDK阻害剤は、CDK9阻害剤である。

20

【0466】

いくつかの実施形態では、CDK阻害剤は、約1 nM、2 nM、5 nM、7 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM、90 nM、100 nM、120 nM、140 nM、150 nM、160 nM、170 nM、180 nM、190 nM、200 nM、225 nM、250 nM、275 nM、300 nM、325 nM、350 nM、375 nM、400 nM、425 nM、450 nM、475 nM、500 nM、550 nM、600 nM、650 nM、700 nM、750 nM、800 nM、850 nM、900 nM、950 nM、1 μ M、1.1 μ M、1.2 μ M、1.3 μ M、1.4 μ M、1.5 μ M、1.6 μ M、1.7 μ M、1.8 μ M、1.9 μ M、2 μ M、5 μ M、10 μ M、15 μ M、20 μ M、25 μ M、30 μ M、40 μ M、50 μ M、60 μ M、70 μ M、80 μ M、90 μ M、100 μ M、200 μ M、300 μ M、400 μ M、また500 μ M未満（または上記の任意の二つの数によって定義され、それらを含む範囲内）のIC50値でCDKを選択的に阻害し、該IC50値は、一つ、二つまたは三つの他のCDKに対するそのIC50値よりも少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、または1000倍（または上記の任意の二つの数によって定義され、それらを含む範囲内）少ない。いくつかの実施形態では、CDK阻害剤は、CDK9阻害剤である。

30

【0467】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、対象においてCDK酵素を阻害するために使用され、その使用は、式Iの結晶形態の結晶形態I~XIII、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、医薬組成物、またはプロドラッグなどの、本明細書に提供される一つまたは複数の結晶形態の有効量を対象に投与することを含む。

40

【0468】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象においてCDK酵素を阻害するために使用される、本明細書に記載の医薬組成物であり、その使用は、本明細書に提供される一つまたは複数の医薬組成物の有効量を対象に投与することを含む。

【0469】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象においてCDK酵素を阻害する製剤の製造における、本明細書に提供される式Iの化合物の結晶形態I~XIIIの使用であり、この使用は、式Iの化合物の結晶形態I~XIII、その薬学的に許容可能

50

な塩、溶媒和物、医薬組成物、またはプロドラッグなどの、本明細書に提供される一つまたは複数の結晶形態の有効量を対象に投与することを含む。

【0470】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象においてCDK酵素を阻害するための本明細書に記載の医薬組成物の使用であり、その使用は、本明細書に記載される一つまたは複数の医薬組成物の有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、CDK酵素はCDK9である。

【0471】

本主題の方法は、CDKと関連する疾患または障害状態を治療するのに有用である。CDKの異常な活性または発現レベルから直接的または間接的に生じる任意の疾患または障害状態が、意図される疾患または障害状態であり得る。いくつかの実施形態では、対象またはそれを必要とする対象においてCDKに関連する疾患または障害状態を治療するための当該方法は、本明細書に記載される式Iの化合物の結晶形態I~XI II、またはその薬学的に許容可能な塩などの、本明細書に提供される結晶形態を対象に投与することを含む。

【0472】

CDKと関連する様々な疾患または障害状態が報告されている。CDKは、例えば、自己免疫疾患、神経変性（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病および虚血）、炎症性疾患、ウイルス感染および癌（例えば、結腸癌、乳癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、卵巣癌、前立腺癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、急性骨髄性白血病または脾臓癌など）に關与している。

【0473】

そのような状態の非限定的な例としては、棘細胞腫、腺房細胞癌、聴神経腫瘍、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、成熟を伴う急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄性樹状細胞白血病、急性骨髄性白血病（Acute myeloid leukemia）、急性骨髄性白血病（Acute myelogenous leukemia）、急性前骨髄球性白血病、アダマンチノーマ、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様嚢胞性腫瘍、副腎皮質癌、成人T細胞白血病、侵襲性NK細胞白血病、AIDS関連癌、AIDS関連リンパ腫、胞巣状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、肛門癌、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形性ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、基底様癌、B細胞性白血病、B細胞リンパ腫、ペリニー管癌、胆道癌、膀胱癌、プラストマ、骨癌、骨腫瘍、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、乳癌、ブレナー腫瘍、気管支腫瘍、気管支肺癌、ブラウン腫瘍、パーキットリンパ腫、原発不明癌、カルチノイド腫瘍、癌腫、上皮内癌、陰莖癌、原発不明癌、癌肉腫、キャッスルマン病、中枢神経系胚性腫瘍、小脳星細胞腫、脳星細胞腫、子宮頸癌、胆管癌、軟骨腫、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、脈絡叢乳頭腫、慢性リンパ性白血病、慢性単球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、慢性好中球性白血病、透明細胞腫、大腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、デゴス病、皮膚線維肉腫原形腫、類皮嚢腫、脱落性小円形細胞腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、脱落性神経上皮腫瘍、胚細胞癌、内胚葉洞腫瘍、子宮体癌、子宮内膜癌、内膜様腫瘍、腸管関連T細胞リンパ腫、上衣芽細胞腫、上衣腫、表皮癌、上皮小体肉腫、赤芽球白血病、食道癌、エステシオナウ芽細胞腫、ユーイングファミリー腫瘍、ユーイングファミリー肉腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、竜骨外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、乳房外パジェット病、卵管癌、胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、胆嚢癌、胆嚢癌、神経節腫、神経根尿腫、胃癌、胃リンパ腫、胃腸癌、胃腸カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、胚腫、妊娠絨毛癌、妊娠絨毛腫瘍、骨巨細胞腫、多形膠芽腫、膠腫、脳膠腫症、グロムス腫瘍、グルカゴン腫、性腺芽腫、顆粒膜細胞腫、ヘアリーセル白血病、頭頸部癌、頭頸部癌、心臓癌、b-サラセミアや鎌状赤血球症（sickle cell disease、SCD）などのヘモグロビンパチー、血管芽腫、

10

20

30

40

50

血管周皮腫、血管肉腫、血液悪性腫瘍、肝細胞癌、肝脾性T細胞リンパ腫、遺伝性乳癌卵巣癌症候群、ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、視床下部グリオーマ、炎症性乳癌、眼内黒色腫、島細胞癌、島細胞腫瘍、若年性骨髄単球性白血病、カボジ肉腫、カボジ肉腫、腎臓癌、クラツキン腫瘍、クルーケンベルグ腫瘍、喉頭癌、悪性黒子、白血病、唇口腔癌、脂肪肉腫、肺癌、黄体腫、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ性白血病、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、悪性線維性組織球腫、骨悪性線維性組織球腫、悪性神経膠腫、悪性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性ラブドイド腫瘍、悪性トリトン腫瘍、MAL Tリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、肥満細胞白血病、肥満細胞症、乳腺胚細胞腫瘍、乳腺腫瘍、甲状腺髄質癌、髄芽腫、髄上皮腫、メラノーマ、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、中皮腫、潜伏性扁平上皮癌、転移性尿路上皮癌、混合ミューラー腫瘍、単球性白血病、口腔癌、ムチン質腫瘍、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉症、骨髄異形成症疾患骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、骨髄肉腫、骨髄増殖性疾患、粘液腫、鼻腔癌、上咽頭癌、上咽頭癌、新生物、神経鞘腫、神経芽腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非メラノーマ皮膚癌、非小細胞肺癌、眼科腫瘍、乏突起細胞腫、乏突起膠腫、視神経鞘髄膜腫、口腔癌、口腔癌、中咽頭癌、骨肉腫、骨肉腫卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、乳房パジェット病、パネコースト腫瘍、膵臓癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、血管周囲上皮細胞腫、咽頭癌、褐色細胞腫、中間分化松果体腫瘍、松果体芽細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、プラズマ細胞新生物、肺胚腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽細胞リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性胸水リンパ腫、原発性肝細胞癌、原発性肝癌、原発性腹膜癌、原始神経外胚葉性腫瘍、前立腺癌、腹膜偽粘液腫、直腸癌、腎細胞癌、染色体15上のNUT遺伝子が関与する呼吸器管癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒター変換、仙骨部奇形腫、唾液腺癌肉腫、シュワンノマトーシス、皮脂腺癌、二次性新生物、セミノーマ、漿液性腫瘍、セルトリーライディヒ細胞腫、性索-間質腫瘍、セザリー症候群、シグネットリング細胞腫、皮膚癌、小青色円形細胞腫、小細胞癌、小細胞肺癌、小細胞リンパ腫、小腸癌、軟部肉腫、ソマトスタチノーマ、スーティボ、脊髄腫瘍、脊髄腫瘍、脾臓辺縁帯リンパ腫、扁平上皮癌、胃癌、表在拡大型黒色腫、表在性原始神経外胚葉腫瘍、表面上皮間質腫瘍、滑膜肉腫、T細胞急性リンパ芽球白血病、T細胞大顆粒リンパ球白血病、T細胞白血病、T細胞リンパ腫、T細胞前リンパ球性白血病、奇形腫、末端リンパ管癌、精巣癌、肉腫、咽頭癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、腎盂尿管移行細胞癌、移行細胞癌、尿道癌、尿路新生物、子宮肉腫、ぶどう膜黒色腫、陰癌、バーナーモリソン症候群、疣贅癌、視覚路膠腫、外陰癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、ウィルムス腫瘍、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0474】

いくつかの実施形態では、当該方法は、腫瘍血管新生、慢性関節リウマチなどの慢性炎症性疾患、アテローム性動脈硬化症、炎症性腸疾患、乾癬、湿疹、および強皮症などの皮膚疾患、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢黄斑変性、血管腫、神経膠腫、黒色腫、カボジ肉腫、並びに卵巣癌、乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、結腸癌および類表皮癌からなる群から選択される疾患を治療するためのものである。

【0475】

他の実施形態では、当該方法は、乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、結腸癌、卵巣癌、子宮癌、または子宮頸癌から選択される疾患を治療するためのものである。いくつかの実施形態では、当該方法は、対象またはそれを必要とする対象に、本明細書に提供される結晶形態またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。

【0476】

他の実施形態において、当該方法は、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia、AML)、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリーセル白血病、骨髄異形成、骨髄増殖性疾患、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia、C

ML)、肥満細胞症、慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia、CLL)、多発性骨髄腫 (multiple myeloma、MM)、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome、MDS) または類表皮癌などの白血病から選択される疾患を治療するためのものである。

【0477】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、CDK活性の異常と関連する疾患または障害を治療するために使用される、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態であり、その使用は、式Iの化合物の結晶形態I~XIIII、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、医薬組成物、またはプロドラッグなどの、本明細書に提供される一つまたは複数の結晶形態の有効量を対象に投与することを含む。

10

【0478】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、CDK活性の異常に関連する疾患または障害の治療を行うために使用される、本明細書に記載の医薬組成物であり、その使用は、本明細書に記載される一つまたは複数の医薬組成物の有効量を対象に投与することを含む。

【0479】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、CDK活性の異常と関連する疾患または障害を治療する製剤の製造における、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態の使用であり、その使用は、式Iの化合物の結晶形態I~XIIII、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、医薬組成物、またはプロドラッグなどの、本明細書に提供される一つまたは複数の結晶形態の有効量を対象に投与することを含む。

20

【0480】

いくつかの実施形態では、対象またはそれを必要とする対象において、CDK活性の異常に関連する疾患または障害の治療するための、本明細書に記載の医薬組成物の使用であり、その使用は、本明細書に記載される一つまたは複数の医薬組成物の有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、CDK活性の異常に関連する疾患または障害は、結腸癌、乳癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、卵巣癌、前立腺癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、急性骨髄性白血病、または脾臓癌である。

30

【0481】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌を治療するために使用される、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態であり、その使用は、式Iの化合物の結晶形態I~XIIII、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、医薬組成物、またはプロドラッグなどの、本明細書に提供される一つまたは複数の結晶形態の有効量を対象に投与することを含む。

【0482】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌を治療するために使用される、本明細書に記載の医薬組成物であり、その使用は、本明細書に記載される一つまたは複数の医薬組成物の有効量を対象に投与することを含む。

40

【0483】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌を治療する製剤の製造における、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態の使用であり、その使用は、式Iの化合物の結晶形態I~XIIII、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、医薬組成物、またはプロドラッグなどの、本明細書に提供される一つまたは複数の結晶形態の有効量を対象に投与することを含む。

【0484】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌を治療するための、本明細書に記載の医薬組成物の使用であり、その使用は、本明細書に記載される一つまたは複数の医薬組成物の有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、癌は、結腸癌、乳癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、卵巣癌、前立腺癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、急性骨髄性白血病、または脾臓癌である。

【0485】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌または腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘発する方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠ、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載される医薬組成物などの、本明細書に提供される結晶形態の有効量を、癌細胞もしくは腫瘍細胞と接触させること、または対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌または腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘発する方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠ、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物などの、本明細書に提供される結晶形態の有効量を、癌細胞もしくは腫瘍細胞と接触させること、または対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘発する方法であり、本方法は、癌もしくは腫瘍細胞を、本明細書に記載される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、癌または腫瘍は、高レベルのMYC増幅および過剰発現を有する。いくつかの実施形態では、癌細胞または腫瘍は、悪性として特徴付けられる。いくつかの実施形態では、癌細胞または腫瘍は、血液癌細胞または腫瘍として特徴付けられる。いくつかの実施形態では、血液癌は、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、非ホジキンリンパ腫、肉腫、前立腺、アデノイド嚢胞性癌（ACC）、または非小細胞肺癌（NSCLC）である。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、固形腫瘍のものである。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、脾臓癌、胃および胃食道癌、NSCLC、または肉腫である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、腫瘍細胞を、標的療法などの追加の治療剤と接触させることをさらに含む。いくつかの実施形態では、標的療法は、本明細書に記載されるとおりである。いくつかの実施形態では、標的療法は、BCL2阻害剤である。いくつかの実施形態では、BCL2阻害剤は、ベネトクラクスである。いくつかの実施形態では、本方法は、完全な腫瘍退縮などの完全な応答を達成する。

【0486】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、有効量の結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘発するために使用される、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に提供される結晶形態である。

【0487】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、有効量の結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘発するための、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に提供される結晶形態の使用である。

【0488】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、有効量の結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫

10

20

30

40

50

瘍細胞におけるアポトーシスを誘発するための製剤の製造における、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に提供される結晶形態の使用である。

【0489】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、本明細書に記載される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘発するための使用における本明細書に記載の医薬組成物である。

【0490】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、本明細書に記載される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘発するための本明細書に記載の医薬組成物の使用である。

10

【0491】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、本明細書に記載される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘発するための製剤の製造における本明細書に記載の医薬組成物の使用である。

【0492】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるSer2RNAP2のリン酸化を阻害する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるSer2RNAP2のリン酸化を阻害する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、本明細書に記載される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるSer2RNAP2のリン酸化を阻害する方法である。いくつかの実施形態では、リン酸化は、少なくとも、または約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%阻害される。いくつかの実施形態では、癌または腫瘍は、高レベルのMYC増幅および過剰発現を有する。いくつかの実施形態では、癌細胞は悪性である。いくつかの実施形態では、癌細胞は、血液癌細胞である。いくつかの実施形態では、血液癌は、B細胞急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)、T細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、非ホジキンリンパ腫、肉腫、前立腺、アデノイド嚢胞性癌(ACC)、または非小細胞肺癌(NSCLC)である。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、固形腫瘍のものである。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、膵臓癌、胃および胃食道癌、NSCLC、または肉腫である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、腫瘍細胞を標的療法と接触させることをさらに含む。いくつかの実施形態では、標的療法は、本明細書に記載されるとおりである。いくつかの実施形態では、標的療法は、BCL2阻害剤である。いくつかの実施形態では、BCL2阻害剤は、ベネトクラクスである。いくつかの実施形態では、本方法は、完全な腫瘍退縮を達成する。

20

30

40

【0493】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、有効量の結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるSer2RNAP2のリン酸化を阻害するために使用される、式Ⅰの化合

50

物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に提供される結晶形態である。

【0494】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、有効量の結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるSer2RNAP2のリン酸化を阻害するための、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に提供される結晶形態の使用である。

【0495】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、有効量の結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるSer2RNAP2のリン酸化を阻害するための製剤の製造における、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に提供される結晶形態の使用である。

10

【0496】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるSer2RNAP2のリン酸化を阻害するために使用される医薬組成物である。

【0497】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるSer2RNAP2のリン酸化を阻害するための医薬組成物の使用である。

20

【0498】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるSer2RNAP2のリン酸化を阻害するための製剤の製造における医薬組成物の使用である。

【0499】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞における誘導骨髄性白血病細胞分化タンパク質Mcl-1 (MCL1) のレベルを低減させる方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌または腫瘍細胞を、本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌または腫瘍細胞における誘導骨髄性白血病細胞分化タンパク質Mcl-1 (MCL1) のレベルを低減する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌または腫瘍細胞を、本明細書に記載される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌または腫瘍細胞における誘導骨髄性白血病細胞分化タンパク質Mcl-1 (MCL1) のレベルを低減する方法である。いくつかの実施形態では、癌または腫瘍は、高レベルのMYC増幅および過剰発現を有する。いくつかの実施形態では、癌細胞は悪性である。いくつかの実施形態では、癌細胞は、血液癌細胞である。いくつかの実施形態では、血液癌は、B細胞急性リンパ芽球性白血病 (B-ALL)、T細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、非ホジキンリンパ腫、肉腫、前立腺、アデノイド嚢胞性癌 (ACC)、または非小細胞肺癌 (NSCLC) である。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、固形腫瘍のものである。いく

30

40

50

つかの実施形態では、固形腫瘍は、膵臓癌、胃および胃食道癌、NSCLC、または肉腫である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、腫瘍細胞を標的療法と接触させることをさらに含む。いくつかの実施形態では、標的療法は、本明細書に記載されるとおりである。いくつかの実施形態では、標的療法は、BCL2阻害剤である。いくつかの実施形態では、BCL2阻害剤は、ベネトクラクスである。いくつかの実施形態では、本方法は、完全な腫瘍退縮を達成する。

【0500】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞における誘導骨髄性白血病細胞分化タンパク質Mcl-1 (MCL1) のレベルを低減させるために使用される、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態である。いくつかの実施形態では、誘導骨髄性白血病細胞分化タンパク質Mcl-1 (MCL1) のレベルは、少なくとも、または約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%減少する。

10

【0501】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌または腫瘍細胞を、結晶形態またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌または腫瘍細胞における、誘導骨髄性白血病細胞分化タンパク質Mcl-1 (MCL1) のレベルを低減するための、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態の使用である。

20

【0502】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌または腫瘍細胞を、結晶形態またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌または腫瘍細胞における誘導骨髄性白血病細胞分化タンパク質Mcl-1 (MCL1) のレベルを低減するための製剤の製造において、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態の使用である。

【0503】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を有効量の医薬組成物と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞における誘導骨髄性白血病細胞分化タンパク質Mcl-1 (MCL1) のレベルを低減するために使用する医薬組成物である。

30

【0504】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を有効量の医薬組成物と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞における誘導骨髄性白血病細胞分化タンパク質Mcl-1 (MCL1) のレベルを低減するための医薬組成物の使用である。

【0505】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を有効量の医薬組成物と接触させること、または当該対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞における誘導骨髄性白血病細胞分化タンパク質Mcl-1 (MCL1) のレベルを低減するための製剤の製造における医薬組成物の使用である。

40

【0506】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIなどの本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを

50

含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるMYCタンパク質のレベルを低減する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるMYCタンパク質のレベルを低減する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、本明細書に記載される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるMYCタンパク質のレベルを低減する方法である。いくつかの実施形態では、癌または腫瘍は、高レベルのMYC増幅および過剰発現を有する。いくつかの実施形態では、癌細胞は悪性である。いくつかの実施形態では、癌細胞は、血液癌細胞である。いくつかの実施形態では、血液癌は、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、非ホジキンリンパ腫、肉腫、前立腺、アデノイド嚢胞性癌（ACC）、または非小細胞肺癌（NSCLC）である。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、固形腫瘍のものである。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、膵臓癌、胃および胃食道癌、NSCLC、または肉腫である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、腫瘍細胞を標的療法と接触させることをさらに含む。いくつかの実施形態では、標的療法は、本明細書に記載されるとおりである。いくつかの実施形態では、標的療法は、BCL2阻害剤である。いくつかの実施形態では、BCL2阻害剤は、ベネトクラクスである。いくつかの実施形態では、本方法は、完全な腫瘍退縮を達成する。いくつかの実施形態では、腫瘍は、少なくとも、または約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%退縮する。

10

20

【0507】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、有効量の結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるMYCタンパク質のレベルを低減するために使用される、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態である。

【0508】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、有効量の結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるMYCタンパク質のレベルを低減するための、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態の使用である。

30

【0509】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、有効量の結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるMYCタンパク質のレベルを低減するための製剤の製造における、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態の使用である。

40

【0510】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるMYCタンパク質のレベルを低減するために使用される医薬組成物である。

【0511】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるMYCタンパク質のレベルを低減するための医薬組成物の使用である。

50

【0512】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞におけるMYCタンパク質のレベルを低減するための製剤の製造における医薬組成物の使用である。

【0513】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞の増殖を阻害する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、本明細書に記載の本明細書に提供される結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞の増殖を阻害する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、本明細書に記載される医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞の増殖を阻害する方法である。いくつかの実施形態では、癌または腫瘍は、高レベルのMYC増幅および過剰発現を有する。いくつかの実施形態では、癌細胞は悪性である。いくつかの実施形態では、癌細胞は、血液癌細胞である。いくつかの実施形態では、血液癌は、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、非ホジキンリンパ腫、肉腫、前立腺、アデノイド嚢胞性癌（ACC）、または非小細胞肺癌（NSCLC）である。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、固形腫瘍のものである。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、膵臓癌、胃および胃食道癌、NSCLC、または肉腫である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、腫瘍細胞を標的療法と接触させることをさらに含む。いくつかの実施形態では、標的療法は、本明細書に記載されるとおりである。いくつかの実施形態では、標的療法は、BCL2阻害剤である。いくつかの実施形態では、BCL2阻害剤は、ベネトクラクスである。いくつかの実施形態では、本方法は、完全な腫瘍退縮を達成する。

【0514】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、有効量の結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞の増殖を阻害するために使用される、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態である。いくつかの実施形態では、増殖は、少なくとも、または約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%阻害される。

【0515】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、有効量の結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞の増殖を阻害するための、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態の使用である。

【0516】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、有効量の結晶形態、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞の増殖を阻害するための製剤の製造における、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態の使用である。

【0517】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞の増殖を阻害するために使用される医薬組成物である。

【0518】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞の増殖を阻害するための医薬組成物の使用である。

【0519】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるのは、対象またはそれを必要とする対象において、癌もしくは腫瘍細胞を、医薬組成物の有効量と接触させること、または対象に投与することを含む、癌もしくは腫瘍細胞の増殖を阻害するための製剤の製造における医薬組成物の使用である。

【0520】

本開示の式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの本明細書に提供される結晶形態、ならびにそれらを含む医薬組成物は、記載される疾患のいずれかを治療するために、単独で、または医学的療法と組み合わせて投与することができる。医学療法としては、例えば、手術および放射線療法（例えば、ガンマ線照射、中性子線放射線療法、電子線放射線療法、陽子線療法、近接照射療法、全身放射性同位体）が挙げられる。

【0521】

他の態様では、本開示の式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの本明細書に提供される結晶形態、ならびにそれらを含む医薬組成物は、記載される疾患のいずれかを治療するために、単独で、または一つまたは複数の他の薬剤と組み合わせて投与することができる。

【0522】

他の方法では、本開示の式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの本明細書に提供される結晶形態、ならびにそれらを含む医薬組成物は、核内受容体のアゴニストと組み合わせて投与することができる。

【0523】

他の方法では、本開示の式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの本明細書に提供される結晶形態、ならびにそれらを含む医薬組成物は、核内受容体のアンタゴニストと組み合わせて投与することができる。

【0524】

他の方法では、本開示の式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの本明細書に提供される結晶形態、ならびにそれらを含む医薬組成物は、抗増殖剤と組み合わせて投与することができる。

【0525】

併用療法

癌および他の増殖性疾患を治療するために、式Ⅰの化合物の結晶形態Ⅰ～ⅩⅠⅠⅠなどの、本明細書に提供される結晶形態は、化学療法剤、核内受容体のアゴニストもしくはアンタゴニスト、または他の抗増殖剤と組み合わせて使用することができる。本化合物はまた、外科手術または放射線療法、例えば、ガンマ線照射、中性子線放射線療法、電子線放射線療法、陽子線療法、近接照射療法、および全身放射性同位体などの薬物療法と組み合わせて使用することもできる。好適な化学療法剤の例としては、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、オールトランスレチノイン酸、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベンダムスチン、ペバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾンビ、ボルテゾミブ、ブスルファン静注、ブスルファン経口、カステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビ

10

20

30

40

50

ン、クロハラビン、シクロホスファミド、シカラビン、ダカルバジン、ダクチノミシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフティトックス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エキスメスタン、フェンタニルクエン酸塩、フィルグラスチム、フロクスリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゴセレリン酢酸塩、酢酸ヒスレリン、酢酸イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ2a、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドマイド、レプロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、マイトタン、ミトキサントロン、ナンドロロンフェンプロピオネート、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、パノビノスタット、パニツムマブ、ペガスパガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタットおよびゾレドロン酸のいずれかが挙げられる。

10

20

【0526】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIなどの本明細書に提供される結晶形態は、エビジェネティック制御因子を標的とする治療剤と組み合わせて使用することができる。エビジェネティック制御因子の例としては、プロモドメイン阻害剤、ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストンデメチラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ヒストンアセチラーゼ阻害剤、およびDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤が挙げられる。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤としては、例えば、ボリノスタットが挙げられる。ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ阻害剤としては、PRMT5、PRMT1およびPRMT4などのタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（PRMT）の阻害剤が挙げられる。DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤としては、DNMT1およびDNMT3の阻害剤が挙げられる。

30

【0527】

癌および他の増殖疾患を治療するために、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態は、JAKキナーゼ阻害剤（例えば、ルキソリチニブ）、PI3K-デルタ選択的および広域スペクトルPI3K阻害剤を含むPI3キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、CDK4/6阻害剤およびCDK9阻害剤を含むサイクリン依存性キナーゼ阻害剤、BRAF阻害剤、mTOR阻害剤、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ）、HDAC阻害剤（例えば、パノビノスタット、ボリノスタット）、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、デキサメタゾン、プロモおよびエキストラ末端ファミリーメンバー（BET）阻害剤、BTK阻害剤（例えば、イブルチニブ、アカラブルチニブ）、BCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、二重BCL2ファミリー阻害剤（例えば、BCL2/BCLxL）、PARP阻害剤、FLT3阻害剤、またはLSD1阻害剤を含む標的療法と組み合わせて使用することができる。

40

【0528】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1の阻害剤、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ（MK-3475としても知られる）、またはPDR001である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗

50

体は、ニボルマブまたはペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体は、ペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、またはBMS-935559である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA-4の阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブである。

【0529】

いくつかの実施形態では、薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド(CY)、メルファラン(MEL)、およびベンダムスチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、カルフィルゾミブである。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、デキサメタゾン(DEX)である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、レナリドマイド(LEN)またはボマリドミド(POM)である。

10

【0530】

自己免疫状態または炎症状態を治療するために、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態は、コルチコステロイド(例えば、トリアムシロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、コルチゾン、プレドニゾロン、またはフルメトロン)と組み合わせて投与することができる。

20

【0531】

自己免疫状態または炎症状態を治療するために、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態は、免疫抑制剤、例えば、フルオシノロンアセトニド(Retisert(登録商標))、リメキシロン(AL-2178、Vexol、Alcon)、またはシクロスポリン(Restasis(登録商標))と組み合わせて投与することができる。

【0532】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物の結晶形態I~XIIIなどの、本明細書に提供される結晶形態は、本明細書に提供される疾患、障害、または状態の予防(予防または防止)または予防法で使用される。いくつかの実施形態では、結晶形態は、本明細書に提供される状態または疾患の再発を防止するために使用される。

30

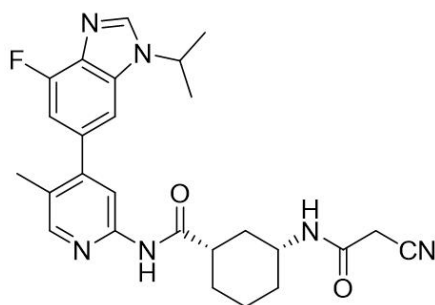
【0533】

本開示はまた、以下の態様を対象とする。

態様1.

式I

【化5】



40

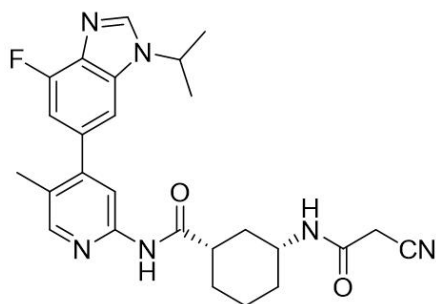
の式を有する化合物の結晶形態。

態様2.

式I

50

【化 6】



10

の式を有する化合物の結晶形態であって、形態 I である、結晶形態。

態様 3.

結晶形態 I が、約 7.2 ± 0.5 度 2θ 、約 8.0 ± 0.5 度 2θ 、約 10.1 ± 0.5 度 2θ 、約 11.3 ± 0.5 度 2θ 、約 13.0 ± 0.5 度 2θ 、約 14.4 ± 0.5 度 2θ 、約 15.3 ± 0.5 度 2θ 、約 16.8 ± 0.5 度 2θ 、約 18.2 ± 0.5 度 2θ 、約 20.9 ± 0.5 度 2θ 、約 21.6 ± 0.5 度 2θ 、約 22.2 ± 0.5 度 2θ 、および約 23.1 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 2 に記載の結晶形態。

態様 4.

結晶形態 I が、図 2 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 2 に記載の結晶形態。

20

態様 5.

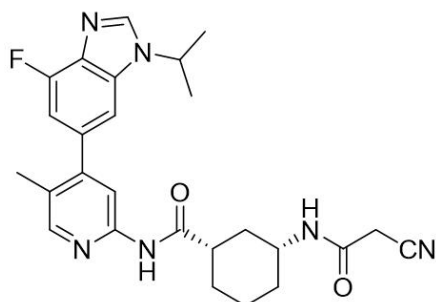
結晶形態 I が、約 12.3 ± 0.5 度オングストローム、約 11.0 ± 0.5 度オングストローム、約 8.7 ± 0.5 度オングストローム、約 7.8 ± 0.5 度オングストローム、約 6.8 ± 0.5 度オングストローム、約 6.2 ± 0.5 度オングストローム、約 5.8 ± 0.5 度オングストローム、約 5.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.1 ± 0.5 度オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度オングストローム、および約 3.8 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 2 に記載の結晶形態。

30

態様 6.

式 I

【化 7】



40

の式を有する化合物の結晶形態であって、形態 II である、結晶形態。

態様 7.

結晶形態 II が、約 7.3 ± 0.5 度 2θ 、約 8.1 ± 0.5 度 2θ 、約 10.3 ± 0.5 度 2θ 、約 11.5 ± 0.5 度 2θ 、約 13.1 ± 0.5 度 2θ 、約 15.4 ± 0.5 度 2θ 、約 16.1 ± 0.5 度 2θ 、約 17.0 ± 0.5 度 2θ 、約 18.3 ± 0.5 度 2θ 、約 19.2 ± 0.5 度 2θ 、約 21.0 ± 0.5 度 2θ 、約 21.7 ± 0.5 度 2θ 、約 22.3 ± 0.5 度 2θ 、および約 23.1 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 6 に記載の結晶形態。

50

態様 8 .

結晶形態ⅠⅠが、図 6 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 6 に記載の結晶形態。

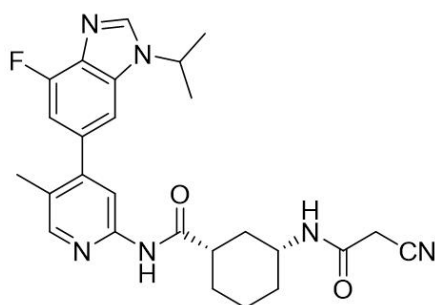
態様 9 .

結晶形態ⅠⅠが、約 12.1 ± 0.5 度オングストローム、約 10.9 ± 0.5 度オングストローム、約 8.6 ± 0.5 度オングストローム、約 7.7 ± 0.5 度オングストローム、約 6.8 ± 0.5 度オングストローム、約 5.7 ± 0.5 度オングストローム、約 5.5 ± 0.5 度オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.8 ± 0.5 度オングストローム、約 4.6 ± 0.5 度オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.1 ± 0.5 度オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度オングストローム、および約 3.8 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 6 に記載の結晶形態。

態様 10 .

式Ⅰ

【化 8】



の式を有する化合物と、コフォーマーと、を含む、結晶形態。

態様 11 .

コフォーマーが酸である、態様 10 に記載の結晶形態。

態様 12 .

酸が、薬学的に許容可能な酸である、態様 11 に記載の結晶形態。

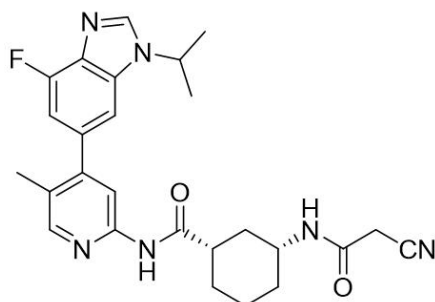
態様 13 .

薬学的に許容可能な酸が、コハク酸、アジピン酸、フマル酸、グルタル酸、ゲンチジン酸、塩酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、サリチル酸、シュウ酸、および D-(-)-酒石酸から選択される、態様 12 に記載の結晶形態。

態様 14 .

式Ⅰ

【化 9】



の式を有する化合物と、コハク酸と、を含む、結晶形態。

態様 15 .

式Ⅰの化合物とコハク酸とのモル比が、約 1 : 1 である、態様 14 に記載の結晶形態。

態様 16 .

結晶形態が、形態ⅠⅠⅠである、態様 15 に記載の結晶形態。

態様 17.

結晶形態ⅠⅠⅠが、約 5.8 ± 0.5 度 2θ 、約 8.8 ± 0.5 度 2θ 、約 10.5 ± 0.5 度 2θ 、約 12.4 ± 0.5 度 2θ 、約 14.4 ± 0.5 度 2θ 、約 17.5 ± 0.5 度 2θ 、約 17.9 ± 0.5 度 2θ 、約 18.5 ± 0.5 度 2θ 、約 19.5 ± 0.5 度 2θ 、約 20.0 ± 0.5 度 2θ 、約 20.7 ± 0.5 度 2θ 、約 21.4 ± 0.5 度 2θ 、約 22.4 ± 0.5 度 2θ 、約 22.7 ± 0.5 度 2θ 、約 23.6 ± 0.5 度 2θ 、約 24.0 ± 0.5 度 2θ 、約 24.7 ± 0.5 度 2θ 、約 25.9 ± 0.5 度 2θ 、約 26.4 ± 0.5 度 2θ 、約 27.6 ± 0.5 度 2θ 、約 29.0 ± 0.5 度 2θ 、約 31.6 ± 0.5 度 2θ 、および約 39.5 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様16に記載の結晶形態。

10

態様 18.

結晶形態ⅠⅠⅠが、図12に示されるように一つまたは複数のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様16に記載の結晶形態。

態様 19.

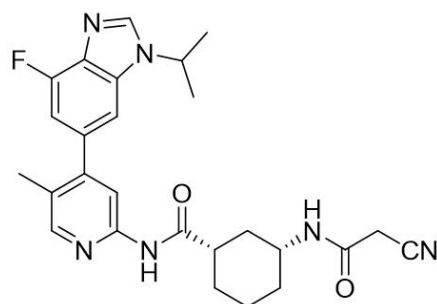
結晶形態ⅠⅠⅠが、約 15.1 ± 0.5 度オングストローム、約 10.0 ± 0.5 度オングストローム、約 8.4 ± 0.5 度オングストローム、約 7.1 ± 0.5 度オングストローム、約 6.2 ± 0.5 度オングストローム、約 5.1 ± 0.5 度オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度オングストローム、約 4.8 ± 0.5 度オングストローム、約 4.6 ± 0.5 度オングストローム、約 4.4 ± 0.5 度オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度オングストローム、約 3.9 ± 0.5 度オングストローム、約 3.8 ± 0.5 度オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、約 3.2 ± 0.5 度オングストローム、約 3.1 ± 0.5 度オングストローム、約 2.8 ± 0.5 度オングストローム、および約 2.3 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数のd-間隔値を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様16に記載の結晶形態。

20

態様 20.

式Ⅰ

【化10】



30

の式を有する化合物と、グルタル酸と、を含む、結晶形態。

態様 21.

40

式Ⅰの化合物とグルタル酸とのモル比が、約2:1である、態様20に記載の結晶形態。

態様 22.

結晶形態が、形態ⅠⅤである、態様21に記載の結晶形態。

態様 23.

結晶形態ⅠⅤが、約 4.5 ± 0.5 度 2θ 、約 6.0 ± 0.5 度 2θ 、約 8.9 ± 0.5 度 2θ 、約 11.1 ± 0.5 度 2θ 、約 11.7 ± 0.5 度 2θ 、約 13.2 ± 0.5 度 2θ 、約 16.3 ± 0.5 度 2θ 、約 17.1 ± 0.5 度 2θ 、約 17.6 ± 0.5 度 2θ 、約 18.4 ± 0.5 度 2θ 、約 19.7 ± 0.5 度 2θ 、約 20.5 ± 0.5 度 2θ 、約 21.0 ± 0.5 度 2θ 、約 21.9 ± 0.5 度 2θ 、約 24.0 ± 0.5 度 2θ

50

、約 24.7 ± 0.5 度 2θ 、約 25.0 ± 0.5 度 2θ 、約 26.2 ± 0.5 度 2θ 、および約 29.2 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 22 に記載の結晶形態。

態様 24.

結晶形態 I V が、図 18 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 22 に記載の結晶形態。

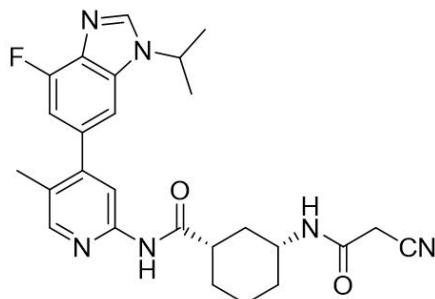
態様 25.

結晶形態 I V が、約 19.4 ± 0.5 度オングストローム、約 14.7 ± 0.5 度オングストローム、約 10.0 ± 0.5 度オングストローム、約 7.9 ± 0.5 度オングストローム、約 7.5 ± 0.5 度オングストローム、約 6.7 ± 0.5 度オングストローム、約 5.4 ± 0.5 度オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度オングストローム、約 5.0 ± 0.5 度オングストローム、約 4.8 ± 0.5 度オングストローム、約 4.5 ± 0.5 度オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.1 ± 0.5 度オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、および約 3.1 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 22 に記載の結晶形態。

態様 26.

式 I

【化 11】



の式を有する化合物と、アジピン酸と、を含む、結晶形態。

態様 27.

式 I の化合物とアジピン酸とのモル比が、約 1 : 1 である、態様 26 に記載の結晶形態。

態様 28.

結晶形態が、形態 V である、態様 27 に記載の結晶形態。

態様 29.

結晶形態 V が、約 4.7 ± 0.5 度 2θ 、約 7.4 ± 0.5 度 2θ 、約 9.2 ± 0.5 度 2θ 、約 11.2 ± 0.5 度 2θ 、約 13.8 ± 0.5 度 2θ 、約 17.2 ± 0.5 度 2θ 、約 18.1 ± 0.5 度 2θ 、約 18.9 ± 0.5 度 2θ 、約 25.1 ± 0.5 度 2θ 、および約 25.9 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 28 に記載の結晶形態。

態様 30.

結晶形態 V が、図 24 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 28 に記載の結晶形態。

態様 31.

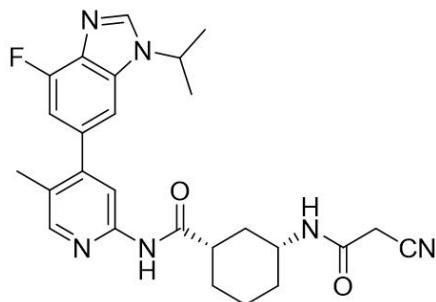
結晶形態 V が、約 18.8 ± 0.5 度オングストローム、約 11.9 ± 0.5 度オングストローム、約 9.6 ± 0.5 度オングストローム、約 7.9 ± 0.5 度オングストローム、約 6.4 ± 0.5 度オングストローム、約 5.1 ± 0.5 度オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度オングストローム、約 4.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5

． 5 度オングストローム、および約 3.4 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 28 に記載の結晶形態。

態様 32 .

式 I

【化 12】



10

の式を有する化合物と、ゲンチジン酸と、を含む、結晶形態。

態様 33 .

式 I の化合物とゲンチジン酸とのモル比が、約 2 : 1 である、態様 32 に記載の結晶形態。

態様 34 .

20

結晶形態が、形態 VI である、態様 33 に記載の結晶形態。

態様 35 .

結晶形態 VI が、約 7.4 ± 0.5 度 2θ、約 9.5 ± 0.5 度 2θ、約 13.6 ± 0.5 度 2θ、約 14.7 ± 0.5 度 2θ、約 15.5 ± 0.5 度 2θ、約 16.4 ± 0.5 度 2θ、約 17.2 ± 0.5 度 2θ、約 18.2 ± 0.5 度 2θ、約 19.4 ± 0.5 度 2θ、約 20.5 ± 0.5 度 2θ、約 21.5 ± 0.5 度 2θ、約 23.5 ± 0.5 度 2θ、約 24.8 ± 0.5 度 2θ、約 25.7 ± 0.5 度 2θ、約 26.9 ± 0.5 度 2θ、約 29.4 ± 0.5 度 2θ、および約 30.7 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 34 に記載の結晶形態。

態様 36 .

30

結晶形態 VI が、図 36 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 34 に記載の結晶形態。

態様 37 .

結晶形態 VI が、約 12.0 ± 0.5 度オングストローム、約 9.3 ± 0.5 度オングストローム、約 6.5 ± 0.5 度オングストローム、約 6.0 ± 0.5 度オングストローム、約 5.7 ± 0.5 度オングストローム、約 5.4 ± 0.5 度オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度オングストローム、約 4.6 ± 0.5 度オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.1 ± 0.5 度オングストローム、約 3.8 ± 0.5 度オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度オングストローム、約 3.5 ± 0.5 度オングストローム、約 3.3 ± 0.5 度オングストローム、約 3.0 ± 0.5 度オングストローム、および約 2.9 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 34 に記載の結晶形態。

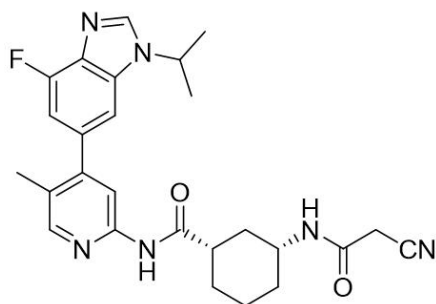
40

態様 38 .

式 I

50

【化 13】



10

の式を有する化合物と、フマル酸と、を含む、結晶形態。

態様 39.

式 I の化合物とフマル酸とのモル比が、約 2 : 1 である、態様 38 に記載の結晶形態。

態様 40.

結晶形態が、ギ酸である、態様 39 に記載の結晶形態。

態様 41.

結晶形態 V I I が、約 4.7 ± 0.5 度 2θ 、約 5.8 ± 0.5 度 2θ 、約 10.6 ± 0.5 度 2θ 、約 11.3 ± 0.5 度 2θ 、約 11.8 ± 0.5 度 2θ 、約 12.6 ± 0.5 度 2θ 、約 13.1 ± 0.5 度 2θ 、約 14.0 ± 0.5 度 2θ 、約 16.0 ± 0.5 度 2θ 、約 17.0 ± 0.5 度 2θ 、約 17.5 ± 0.5 度 2θ 、約 18.7 ± 0.5 度 2θ 、約 19.3 ± 0.5 度 2θ 、約 21.2 ± 0.5 度 2θ 、約 22.1 ± 0.5 度 2θ 、約 24.2 ± 0.5 度 2θ 、約 24.7 ± 0.5 度 2θ 、約 26.2 ± 0.5 度 2θ 、および約 27.4 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 40 に記載の結晶形態。

20

態様 42.

結晶形態 V I I が、図 30 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 40 に記載の結晶形態。

態様 43.

結晶形態 V I I が、約 18.9 ± 0.5 度 オングストローム、約 15.2 ± 0.5 度 オングストローム、約 8.4 ± 0.5 度 オングストローム、約 7.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 7.5 ± 0.5 度 オングストローム、約 7.0 ± 0.5 度 オングストローム、約 6.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 6.3 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.5 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度 オングストローム、約 5.1 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.8 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.6 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度 オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.6 ± 0.5 度 オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度 オングストローム、および約 3.2 ± 0.5 度 オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 40 に記載の結晶形態。

30

態様 44.

式 I の化合物とフマル酸とのモル比が、約 1 : 1 である、態様 38 に記載の結晶形態。

態様 45.

結晶形態が、形態 V I I I である、態様 39 に記載の結晶形態。

態様 46.

結晶形態 V I I I が、約 3.9 ± 0.5 度 2θ 、約 5.7 ± 0.5 度 2θ 、約 7.1 ± 0.5 度 2θ 、約 8.6 ± 0.5 度 2θ 、約 10.3 ± 0.5 度 2θ 、約 12.1 ± 0.5 度 2θ 、約 14.1 ± 0.5 度 2θ 、約 17.1 ± 0.5 度 2θ 、約 19.1 ± 0.5 度 2θ 、約 20.6 ± 0.5 度 2θ 、約 22.2 ± 0.5 度 2θ 、約 23.0 ± 0.5 度 2θ 、約 24.3 ± 0.5 度 2θ 、約 26.0 ± 0.5 度 2θ 、約 26.5 ± 0.5 度 2θ 、約 28.5 ± 0.5 度 2θ 、約 34.6 ± 0.5 度 2θ 、約 35.4 ± 0.5 度 2θ

50

、約 36.8 ± 0.5 度 2θ 、および約 39.5 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 45 に記載の結晶形態。

態様 47.

結晶形態 V I I I が、図 42 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 45 に記載の結晶形態。

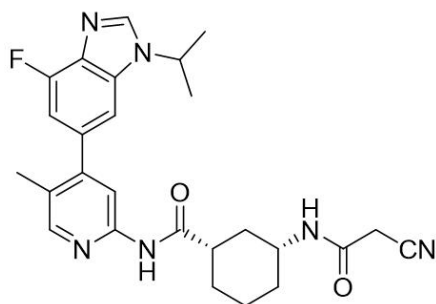
態様 48.

結晶形態 V I I I が、約 22.5 ± 0.5 度オングストローム、約 15.5 ± 0.5 度オングストローム、約 12.5 ± 0.5 度オングストローム、約 10.3 ± 0.5 度オングストローム、約 8.6 ± 0.5 度オングストローム、約 7.3 ± 0.5 度オングストローム、約 6.3 ± 0.5 度オングストローム、約 5.2 ± 0.5 度オングストローム、約 4.7 ± 0.5 度オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.0 ± 0.5 度オングストローム、約 3.9 ± 0.5 度オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、約 3.1 ± 0.5 度オングストローム、約 2.6 ± 0.5 度オングストローム、約 2.5 ± 0.5 度オングストローム、約 2.4 ± 0.5 度オングストローム、および約 2.3 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 45 に記載の結晶形態。

態様 49.

式 I

【化 14】



の式を有する化合物と、D-(−)-酒石酸と、を含む、結晶形態。

態様 50.

式 I の化合物と D-(−)-酒石酸とのモル比が、約 1 : 1 である、態様 49 に記載の結晶形態。

態様 51.

結晶形態が、形態 I X である、態様 50 に記載の結晶形態。

態様 52.

結晶形態 I X が、約 5.3 ± 0.5 度 2θ 、約 6.8 ± 0.5 度 2θ 、約 9.0 ± 0.5 度 2θ 、約 10.0 ± 0.5 度 2θ 、約 15.5 ± 0.5 度 2θ 、約 17.3 ± 0.5 度 2θ 、約 18.2 ± 0.5 度 2θ 、約 18.8 ± 0.5 度 2θ 、約 19.9 ± 0.5 度 2θ 、約 20.9 ± 0.5 度 2θ 、約 21.3 ± 0.5 度 2θ 、約 22.7 ± 0.5 度 2θ 、約 23.6 ± 0.5 度 2θ 、約 24.3 ± 0.5 度 2θ 、約 25.5 ± 0.5 度 2θ 、約 26.0 ± 0.5 度 2θ 、約 27.1 ± 0.5 度 2θ 、約 28.0 ± 0.5 度 2θ 、約 28.8 ± 0.5 度 2θ 、約 29.8 ± 0.5 度 2θ 、約 33.4 ± 0.5 度 2θ 、約 34.2 ± 0.5 度 2θ 、約 36.3 ± 0.5 度 2θ 、約 38.6 ± 0.5 度 2θ 、および約 39.1 ± 0.5 度 2θ の一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 51 に記載の結晶形態。

態様 53.

結晶形態 I X が、図 46 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 51 に記載の結晶形態。

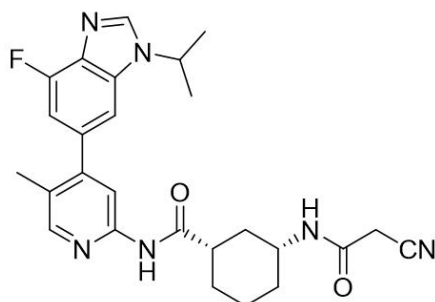
態様 54.

結晶形態 I X が、約 16.7 ± 0.5 度オングストローム、約 12.9 ± 0.5 度オングストローム、約 9.8 ± 0.5 度オングストローム、約 8.8 ± 0.5 度オングストローム、約 5.7 ± 0.5 度オングストローム、約 5.1 ± 0.5 度オングストローム、約 4.9 ± 0.5 度オングストローム、約 4.7 ± 0.5 度オングストローム、約 4.5 ± 0.5 度オングストローム、約 4.3 ± 0.5 度オングストローム、約 4.2 ± 0.5 度オングストローム、約 3.9 ± 0.5 度オングストローム、約 3.8 ± 0.5 度オングストローム、約 3.7 ± 0.5 度オングストローム、約 3.5 ± 0.5 度オングストローム、約 3.4 ± 0.5 度オングストローム、約 3.3 ± 0.5 度オングストローム、約 3.2 ± 0.5 度オングストローム、約 3.1 ± 0.5 度オングストローム、約 3.0 ± 0.5 度オングストローム、約 2.7 ± 0.5 度オングストローム、約 2.6 ± 0.5 度オングストローム、約 2.5 ± 0.5 度オングストローム、約 2.3 ± 0.5 度オングストローム、および約 2.3 ± 0.5 度オングストロームの一つまたは複数の d-間隔値を含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 5 1 に記載の結晶形態。

態様 5 5 .

式 I

【化 1 5】



の式を有する化合物と、塩酸と、を含む、結晶形態。

態様 5 6 .

結晶形態が、形態 X である、態様 5 5 に記載の結晶形態。

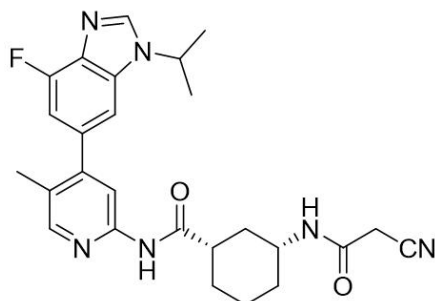
態様 5 7 .

結晶形態 X が、図 5 0 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 5 6 に記載の結晶形態。

態様 5 8 .

式 I

【化 1 6】



の式を有する化合物と、サリチル酸と、を含む、結晶形態。

態様 5 9 .

式 I の化合物とサリチル酸とのモル比が、約 2 : 1 である、態様 5 8 に記載の結晶形態。

。態様 6 0 .

結晶形態が、形態 X I である、態様 5 9 に記載の結晶形態。

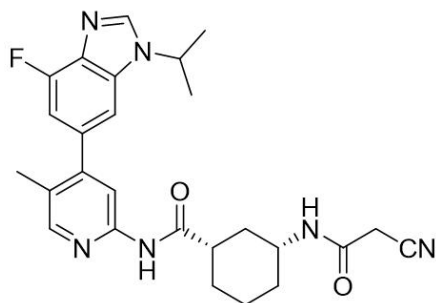
態様 6 1 .

結晶形態 X I が、図 5 2 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 6 0 に記載の結晶形態。

態様 6 2 .

式 I

【化 1 7】



10

の式を有する化合物と、シュウ酸と、を含む、結晶形態。

態様 6 3 .

式 I の化合物とシュウ酸とのモル比が、約 1 : 1 である、態様 6 2 に記載の結晶形態。

態様 6 4 .

結晶形態が、形態 X I I である、態様 6 3 に記載の結晶形態。

態様 6 5 .

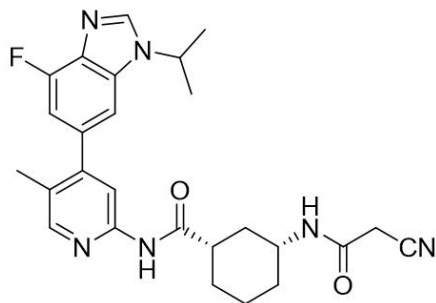
結晶形態 X I I が、図 5 4 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 6 4 に記載の結晶形態。

20

態様 6 6 .

式 I

【化 1 8】



30

の式を有する化合物と、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸と、を含む、結晶形態。

態様 6 7 .

結晶形態が、形態 X I I I である、態様 6 6 に記載の結晶形態。

態様 6 8 .

結晶形態 X I I I が、図 5 9 に示されるように一つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、態様 6 7 に記載の結晶形態。

40

態様 6 9 .

態様 1 ~ 6 8 のいずれか一つに記載の結晶形態を含む、医薬組成物。

態様 7 0 .

態様 2 ~ 5 のいずれか一つに記載の結晶形態 I を含む、医薬組成物。

態様 7 1 .

態様 6 ~ 9 のいずれか一つに記載の結晶形態 I I を含む、医薬組成物。

態様 7 2 .

態様 1 6 ~ 1 9 のいずれか一つに記載の結晶形態 I I I を含む、医薬組成物。

態様 7 3 .

態様 2 2 ~ 2 5 のいずれか一つに記載の結晶形態 I V を含む、医薬組成物。

50

態様 7 4 .

態様 2 8 ～ 3 1 のいずれか一つに記載の結晶形態 V を含む、医薬組成物。

態様 7 5 .

態様 3 4 ～ 3 7 のいずれか一つに記載の結晶形態 V I を含む、医薬組成物。

態様 7 6 .

態様 4 0 ～ 4 3 のいずれか一つに記載の結晶形態 V I I を含む、医薬組成物。

態様 7 7 .

態様 4 5 ～ 4 8 のいずれか一つに記載の結晶形態 V I I I を含む、医薬組成物。

態様 7 8 .

態様 5 1 ～ 5 4 のいずれか一つに記載の結晶形態 I X を含む、医薬組成物。

10

態様 7 9 .

態様 5 6 ～ 5 7 のいずれか一つに記載の結晶形態 X を含む、医薬組成物。

態様 8 0 .

態様 6 0 ～ 6 1 のいずれか一つに記載の結晶形態 X I を含む、医薬組成物。

態様 8 1 .

態様 6 4 ～ 6 5 のいずれか一つに記載の結晶形態 X I I を含む、医薬組成物。

態様 8 2 .

態様 6 7 ～ 6 8 のいずれか一つに記載の結晶形態 X I I I を含む、医薬組成物。

態様 8 3 .

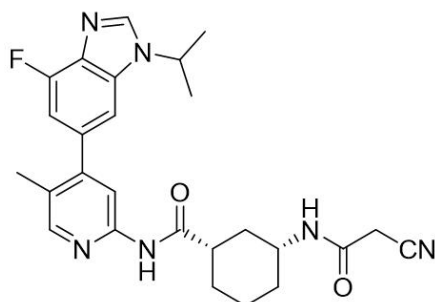
薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む、態様 6 9 ～ 8 2 のいずれか一つに記載の医薬組成物。

20

態様 8 4 .

式 I

【化 1 9】



30

の化合物を結晶化して結晶形態を形成すること、および任意選択で結晶形態を単離することを含む、態様 1 ～ 6 8 のいずれか一つに記載の結晶形態を調製するための方法。

態様 8 5 .

結晶化が、式 I の化合物を有機溶媒中に溶解することと、式 I の化合物を結晶化して、結晶形態 I または形態 I I をそこから形成することと、を含む、態様 8 4 に記載の方法。

態様 8 6 .

結晶化が、式 I の化合物を有機溶媒中に薬学的に許容可能な酸と溶解することと、式 I の化合物を結晶化して、結晶形態 I I I ～ 形態 X I I I のいずれか一つをそこから形成することと、を含む、態様 8 4 に記載の方法。

40

態様 8 7 .

薬学的に許容可能な酸が、コハク酸、アジピン酸、フマル酸、グルタル酸、ゲンチジン酸、塩酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、サリチル酸、シュウ酸、および D-(-)-酒石酸から選択される、態様 8 6 に記載の方法。

態様 8 8 .

結晶化が、式 I の化合物を有機溶媒中にコハク酸と溶解することと、式 I の化合物を結晶化して、結晶形態 I I I をそこから形成することと、を含む、態様 8 4 に記載の方法。

態様 8 9 .

50

有機溶媒が、アセトニトリル、*n*-ブタノール、メチルエチルケトン、メタノール、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、2-プロパノール、エタノール、酢酸イソプロピル、トルエン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、 H_2O 、ニトロメタン、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、1-プロパノール、酢酸メチル、エチルエーテル、オクタン、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、態様85～88のいずれか一つに記載の方法。

態様90.

溶媒がアセトニトリルである、態様85に記載の方法。

態様91.

溶媒が酢酸エチルである、態様88に記載の方法。

態様92.

C D K 酵素を阻害する方法であって、C D K 酵素を、態様1～68のいずれか一つに記載の結晶形態、態様69～83のいずれか一つに記載の医薬組成物、または態様84～91のいずれか一つに記載の方法に従って調製された結晶形態の有効量と接触させることを含む、方法。

態様93.

C D K 酵素がC D K 9である、態様92に記載の方法。

態様94.

対象またはそれを必要とする対象における異常なC D K 活性に関連する疾患または障害を治療する方法であって、当該対象に、態様1～68のいずれか一つに記載の結晶形態、態様69～83のいずれか一つに記載の医薬組成物、または態様84～91のいずれか一つに記載の方法に従って調製された結晶形態を投与することを含む、方法。

態様95.

C D K 活性の異常に関連する疾患または障害が、結腸癌、乳癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、卵巣癌、前立腺癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、急性骨髄性白血病、または脾臓癌である、態様94に記載の方法。

態様96.

対象またはそれを必要とする対象における癌を治療する方法であって、当該対象に、態様1～68のいずれか一つに記載の結晶形態、態様69～83のいずれか一つに記載の医薬組成物、または態様84～91のいずれか一つに記載の方法に従って調製された結晶形態を投与することを含む、方法。

態様97.

癌が、結腸癌、乳癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、卵巣癌、前立腺癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、急性骨髄性白血病、または脾臓癌である、態様96に記載の方法。

態様98.

対象またはそれを必要とする対象において癌または腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘発する方法であって、態様1～68のいずれか一つに記載の結晶形態、態様69～83のいずれか一つに記載の医薬組成物、または態様84～91のいずれか一つに記載の方法に従って調製された結晶形態の有効量を、当該癌または腫瘍細胞と接触させること、または当該対象に投与することを含む、方法。

態様99.

対象またはそれを必要とする対象における癌もしくは腫瘍細胞におけるS e r 2 R N A P 2 のリン酸化を阻害する方法であって、態様1～68のいずれか一つに記載の結晶形態、態様69～83のいずれか一つに記載の医薬組成物、または態様84～91のいずれか一つに記載の方法に従って調製された結晶形態の有効量を、当該癌もしくは腫瘍細胞と接触させること、または当該対象に投与することを含む、方法。

態様100.

対象またはそれを必要とする対象における癌もしくは腫瘍細胞における誘導骨髄性白血病細胞分化タンパク質M c l - 1 (M C L 1) のレベルを低減する方法であって、有効量

10

20

30

40

50

の態様 1～68 のいずれか一つに記載の結晶形態、態様 69～83 のいずれか一つに記載の医薬組成物、または態様 84～91 のいずれか一つに記載の方法に従って調製された結晶形態を、当該癌もしくは腫瘍細胞と接触させること、または当該対象に投与することを含む、方法。

態様 101.

対象またはそれを必要とする対象における癌もしくは腫瘍細胞における MYC タンパク質のレベルを低減する方法であって、態様 1～68 のいずれか一つに記載の結晶形態、態様 69～83 のいずれか一つに記載の医薬組成物、または態様 84～91 のいずれか一つに記載の方法に従って調製された結晶形態の有効量を、当該癌もしくは腫瘍細胞と接触させること、または当該対象に投与することを含む、方法。

10

態様 102.

対象またはそれを必要とする対象における癌もしくは腫瘍細胞の増殖を阻害する方法であって、態様 1～68 のいずれか一つに記載の結晶形態、態様 69～83 のいずれか一つに記載の医薬組成物、または態様 84～91 のいずれか一つに記載の方法に従って調製された結晶形態の有効量を、当該癌もしくは腫瘍細胞と接触させること、または当該対象に投与することを含む、方法。

態様 103.

癌または腫瘍が、高レベルの MYC 増幅および過剰発現を有する、態様 98～102 のいずれか一つに記載の方法。

態様 104.

20

癌細胞が悪性である、態様 98～103 のいずれか一つに記載の方法。

態様 105.

癌細胞が血液癌細胞である、態様 98～103 のいずれか一つに記載の方法。

態様 106.

血液癌が、B 細胞急性リンパ芽球性白血病 (B-ALL)、T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、非ホジキンリンパ腫、肉腫、前立腺、アデノイド嚢胞性癌 (ACC)、または非小細胞肺癌 (NSCLC) である、態様 105 に記載の方法。

態様 107.

腫瘍細胞が、固形腫瘍のものである、態様 98～102 のいずれか一つに記載の方法。

30

態様 108.

固形腫瘍が、膵臓癌、胃および胃食道癌、NSCLC、または肉腫である、態様 106 に記載の方法。

態様 109.

腫瘍細胞を標的療法と接触させることをさらに含む、態様 107 または 108 に記載の方法。

態様 110.

標的療法が、BCL2 阻害剤である、態様 109 に記載の方法。

態様 111.

BCL2 阻害剤が、ベネトクラクスである、態様 110 に記載の方法。

40

態様 112.

完全な腫瘍退縮が達成される、態様 109～111 のいずれか一つに記載の方法。

【0534】

以下の実施例は、本明細書に記載の方法、結晶形態、および医薬組成物の例示であるが、これらに限定されない。本明細書に開示される療法、合成、および他の実施形態で通常遭遇する様々な条件およびパラメータの他の適切な修正および適応は、実施形態の趣旨および範囲内である。

【実施例】

【0535】

実施例 1

50

式 I の化合物の結晶形態 I の調製

式 I の化合物の結晶形態 I を、本明細書に記載の手順に従って調製した。式 I の化合物の単結晶形態 I を、以下の手順によって得た。

【表 1】

工程	操作	注
1	1 3 9 0 m g (2 . 9 1 7 m m o l) の式 I の非晶質化合物を 2 0 m L のバイアルに添加する	
2	5 . 5 m L のアセトニトリルを添加した	
3	8 1 ° C で 3 時間攪拌した	スラリー
4	6 5 ° C で 5 時間攪拌した	スラリー
5	室温まで冷却し、一晚攪拌した	スラリー
6	濾過し、5 m L のアセトニトリルで洗浄した	
7		
8	ケーキを真空下で 4 8 ~ 5 0 ° C で 4 8 時間乾燥させて、生成物を得た サンプル I D : 非晶質 (0 . 7 3 0 g 、 5 2 . 5 2 %)	
9	母液と洗浄した液体を混合した	
1 0	総体積が約 1 . 8 m L になるまで、いくらかの溶媒を除去した	
1 1	一晚攪拌してスラリーを得た	
1 2	濾過し、3 m L のアセトニトリル / M T B E (1 : 1) で洗浄した	
	ケーキを真空下で 4 8 ~ 5 0 ° C で 8 時間乾燥させて、4 6 m g の結晶形態 I を得た	

10

20

【 0 5 3 6 】

このサンプルの D S C 分析は、図 3 に示すように約 1 6 5 ° C で融解開始を示す。結晶形態 I の T G A 分析は、図 4 に示すように、1 7 6 ° C 以降で分解発生を示す。T G A 分析は、1 0 0 ° C ~ 1 2 5 ° C で分解が開始することを示す。図 5 は、¹ H N M R) 分析により、結晶形態 I が式 I の化合物のみを含み、結晶形態 I が H P L C 分析に基づいて 9 9 % 超純粋であることを確認することを示す。図 1 は、式 I の化合物の非晶質の X 線粉末回折パターンを示す。

30

【 0 5 3 7 】

実施例 2

式 I の化合物の結晶形態 I の調製

式 I の化合物の結晶形態 I も、本明細書に記載の手順に従って調製した。式 I の化合物の単結晶形態 I を、以下の手順によって得た。

40

50

【表 2】

工程	操作	注
1	磁気攪拌、熱電対、および凝縮器を備えた清潔で乾燥した 50 mL の RBF 反応器を組み立て、式 I の非晶質化合物 7.1 g (0.015 mol) を充填した	
2	26 mL のアセトニトリルを充填し、攪拌した	透明な溶液
3	82℃で2時間攪拌した	スラリー
4	72℃で一晩攪拌した	スラリー
5	50℃に冷却し、60分間攪拌した	スラリー
6	濾過し、8 mL の冷却したアセトニトリルで洗浄した	
7	ケーキを真空下で 48～50℃で 30 時間乾燥させて、式 I の化合物の結晶形態 I (3.80 g、53.55%) を得た	

10

【0538】

図 10 は、 ^1H NMR 分析により、結晶形態 I が式 I の化合物のみを含み、結晶形態 I が HPLC 分析に基づいて 99% 超純粋であることを確認することを示す。図 11 は、結晶形態 I の X 線粉末回折パターンを示し、これは図 2 に示す回折パターンと一致する。図 11 は、結晶形態 I の X 線粉末回折パターンを示す。結晶形態 I のピーク位置を表 1 に提供する。

20

【表 3】

表 1

角度 (2θ)	d 値 (オングストローム)	角度 (2θ)	d 値 (オングストローム)
4.04	21.8522	23.12	3.8438
7.16	12.3359	24.3	3.6597
8.002	11.0401	25.261	3.5227
9.019	9.7966	25.941	3.4319
10.12	8.7335	27.378	3.2549
11.28	7.8377	28.061	3.1772
12.96	6.8255	29.141	3.0619
14.361	6.1626	30.042	2.9721
15.3	5.7865	31.421	2.8447
16	5.5346	33.279	2.69
16.78	5.279	34.04	2.6316
18.16	4.8809	36.3	2.4728
18.982	4.6715	37.219	2.4138
19.619	4.5211	38.44	2.3399
20.881	4.2508	39.899	2.2576
21.559	4.1184	43.72	2.0687
22.199	4.0011		

30

40

【0539】

実施例 3

式 I の化合物の結晶形態 II の調製

式 I の化合物の結晶形態 II を、本明細書に記載の手順に従って調製した。式 I の化合

50

物の単結晶形態ⅠⅠを、以下の手順によって得た。

【表 4】

工程	操作	注
1	169mg (0.355mmol) の式Ⅰの非晶質化合物を添加する	
2	0.5mLのアセトニトリルを添加し、攪拌した	
3	83℃で2時間攪拌した	スラリー
4	60℃で5時間攪拌した	スラリー
5	室温まで冷却し、一晩攪拌した	スラリー
6	1.0mLの酢酸エチルを添加し、攪拌した	
7	濾過し、1.0mLの酢酸エチルで洗浄した	
8	ケーキを真空下で48～50℃で48時間乾燥させて、式Ⅰの化合物の結晶形態ⅠⅠ(90mg、53.25%)を得た	

10

【0540】

このサンプルのDSC分析は、図7に示すように約175℃で融解開始を示す。結晶形態ⅠⅠのTGA分析は、図8に示すように、176℃以降で分解発生を示す。TGA分析は、120℃～140℃で分解が開始することを示す。図9は、¹H NMR) 分析により、結晶形態ⅠⅠが式Ⅰの化合物のみを含み、結晶形態ⅠⅠがHPLC分析に基づいて99%超純粋であることを確認することを示す。図6は、結晶形態ⅠⅠのX線粉末回折パターンを示す。結晶形態ⅠⅠのピーク位置を表2に提供する。

20

【表 5】

表2

角度 (2θ)	d値 (オングストローム)	角度 (2θ)	d値 (オングストローム)
7.3	12.0988	25.341	3.5118
8.141	10.8517	26.039	3.4191
9.101	9.709	27.459	3.2455
10.279	8.5984	28.239	3.1576
11.459	7.7155	29.139	3.0621
13.079	6.7633	30.82	2.8988
14.46	6.1205	31.597	2.8292
15.4	5.7491	32.924	2.7182
16.12	5.4939	33.419	2.6791
16.98	5.2173	34.14	2.6241
18.341	4.8331	36.34	2.4701
19.159	4.6287	37.302	2.4086
21.02	4.2229	38.479	2.3376
21.679	4.0959	39.4	2.285
22.297	3.9838	40.754	2.2122
23.099	3.8472	43.841	2.0633
24.56	3.6216		

30

40

【0541】

実施例 4

50

式 I の化合物の塩スクリーニング

式 I の化合物とコフォーマーとの塩スクリーニングを、本明細書に記載される手順を通して行った。表 3 に示すように、薬学的に許容可能な酸（HCl、H₂SO₄、HBr、H₃PO₄ を含む）を塩スクリーニングに使用した。表 3 に示すように、式 I の化合物の結晶固体を、それぞれコハク酸塩、アジピン酸、フマル酸、グルタル酸、ゲンチジン酸、塩酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、サリチル酸、シュウ酸、および D-（-）-酒石酸と、遊離塩基（23.8 mg）中の式 I の化合物 0.05 mmol を、それぞれ 1.05 ~ 1.10 当量の酸と混合することによって得た。

【表 6】

表 3

酸	結果	酸	結果
(+) - (1S) - CSA	溶液	L - (+) - 乳酸	いくつかの固体
1-ヒドロキシ-2-ナフト酸	結晶塩	L - (+) - 酒石酸	粘着性固体
1-ナフタレンスルホン酸	いくつかの固体	L-ピログルタミン酸	粘着性固体
アジピン酸	結晶塩	L-酒石酸	溶液
アスコルビン酸	粘着性固体	マレイン酸	溶液
ベンゼンスルホン酸	溶液	リンゴ酸	溶液
安息香酸	溶液	マロン酸	溶液
クエン酸	溶液	メタンスルホン酸	粘着性固体
D-酒石酸	結晶塩	N-アセチル-L-グルタミン酸	粘着性固体
エタン-1, 2-ジスルホン酸	いくつかの固体	ニコチン酸	いくつかの固体
エタンスルホン酸	溶液	シュウ酸	結晶塩
エチルスルホン酸	粘着性固体	リン酸	溶液
フマル酸	結晶塩	R - (-) - マンデル酸	粘着性固体
ゲンチジン酸	結晶塩	S - (+) - マンデル酸	粘着性固体
グルコン酸	溶液	サッカリン	粘着性固体
グルタル酸	結晶塩	サリチル酸	結晶塩
グリコール酸	溶液	コハク酸	結晶塩
HBr	溶液	硫酸	溶液
馬尿酸	溶液	トルエンスルホン酸水和物	溶液
塩酸	結晶塩		

【0542】

実施例 5

式 I の化合物と薬学的に許容可能な塩を結晶化するための溶媒選択

表 4 に示されるように、式 I の化合物と薬学的に許容可能な酸との塩形成について、十の溶媒を試験した。表 4 に示す式 I の化合物およびそれぞれの酸の混合物を、表 4 に列挙される溶媒のリストに対して個別にスクリーニングし、結果を表 4 に示す。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 4

溶媒	式 I の化合物 およびコ ハク酸	式 I の化合物 およびフマル 酸	式 I の化合物 およびアジピ ン酸	式 I の化合物 およびゲ ンチジン酸	式 I の化合物 およびグルタ ル酸
n-ブタノール (n-BuOH)	結晶固体	結晶固体	ゲル様固体	溶液	ゲル様固体
メチルエチルケトン (MEK)	結晶固体	ゲル様固体	ゲル様固体	溶液	ゲル様固体
メタノール	溶液	溶液	溶液	溶液	溶液
酢酸エチル (EtOAc)	結晶固体	ゲル様固体	ゲル様固体	溶液	ゲル様固体
アセトン	結晶固体	ゲル様固体	ゲル様固体	溶液	ゲル様固体
テトラヒドロフラン (THF)	溶液	溶液	溶液	溶液	溶液
酢酸イソプロピル (IPAc)	結晶固体	ゲル様固体	ゲル様固体	いくつかの 固体	ゲル様固体
エタノール (EtOH)	結晶固体	結晶固体	結晶固体	溶液	結晶固体
アセトニトリル (MeCN)	結晶固体	ゲル様固体	結晶固体	結晶固体	結晶固体
2-プロパノール (IPA)	結晶固体	結晶固体	ゲル様固体	溶液	ゲル様固体

【0543】

実施例 6

式 I の化合物およびコハク酸の結晶形態 III の調製

式 I の化合物およびコハク酸の結晶形態 III を、以下の手順に従って得た。

【表 8】

工程	操作
1	遊離塩基 (0.25 mmol、1.0 当量) 中の式 I の化合物 119.5 mg を添加した
2	4.0 mL の EtOAc を添加し、2 分間攪拌した
3	32.5 mg (0.275 mmol、1.1 当量) のコハク酸を添加した
4	連続的に一晩攪拌した
5	スラリーを濾過して固体を得た
6	ケーキ (40℃、真空下、一晩) を乾燥させて、結晶形態 III (130.3 mg、収率 87.4%) を得た

【0544】

結晶形態 III の結晶性を、図 12 に示すように、XPRD で確認した。その DSC および TGA をそれぞれ図 13 および図 14 に示す。塩の HPLC 純度は、99.2% (図 15) であり、その ¹H NMR スペクトル (図 16) および式 I の化合物の ¹H NMR との比較 (図 17) によって支持された。式 I の化合物の NMR (図 17) は、約 10.5 ppm でピリジン環に結合した NH の明確なピークを示す。式 I の化合物に対するコハク酸の化学量論比を決定するために、約 2.4 ppm (コハク酸の CH₂)、約 12.

1 p p m (コハク酸の C O O H))、および約 10.5 p p m (式 I の化合物のピリジン環に結合した、N H) の N M R シグナルを使用する。塩の定量的 ^1H N M R スペクトル (図 16) は、式 I の化合物とコハク酸との化学量論比が 1 : 1 であることを示した。図 12 は、結晶形態 I I I の X 線粉末回折パターンを示す。結晶形態 I I I のピーク位置を表 5 に提供する。

【表 9】

表 5

角度 (2θ)	d 値 (オングストローム)	角度 (2θ)	d 値 (オングストローム)
5.84	15.1206	23.96	3.7109
8.8	10.0397	24.7	3.6014
10.54	8.3864	25.92	3.4346
12.38	7.1437	26.441	3.3681
14.38	6.1542	27.581	3.2315
17.54	5.0519	28.959	3.0807
17.94	4.9403	29.42	3.0335
18.501	4.7917	31.56	2.8325
19.46	4.5577	33.542	2.6695
19.98	4.4402	34.44	2.602
20.739	4.2795	35.419	2.5322
21.359	4.1566	36.177	2.4809
22.36	3.9727	37.716	2.3831
22.7	3.9139	39.498	2.2796
23.559	3.7732	40.182	2.2424

10

20

【0545】

実施例 7

式 I の化合物およびグルタル酸の結晶形態 I V の調製

30

式 I の化合物およびグルタル酸の結晶形態 I V を、以下の手順に従って得た。

【表 10】

工程	操作
1	遊離塩基 (0.25 mmol、1.0 当量) 中の式 I の化合物 119.9 mg を添加した
2	4.0 mL の E t O A c を添加し、2 分間攪拌した
3	36.3 mg (0.275 mmol、1.1 当量) のグルタル酸を添加した
4	連続的に一晚攪拌した
5	スラリーを濾過して固体を得た
6	ケーキ (40℃、真空下、一晚) を乾燥させて、結晶形態 I V (120.7 mg、収率 88.4%) を得た

40

【0546】

結晶形態 I V の結晶性を、図 18 に示すように、X P R D で確認した。その D S C および T G A をそれぞれ図 19 および図 20 に示す。塩の H P L C 純度は、99.0% (図 21) であり、その ^1H N M R スペクトル (図 22) および式 I の化合物の ^1H N M R との比較 (図 23) によって支持された。式 I の化合物の N M R (図 23) は、約 10.5 p p m でピリジン環に結合した N H の明確なピークを示す。式 I の化合物に対するグル

50

タル酸の化学量論比を決定するために、約 12.1 ppm (グルタル酸の COOH)、および約 10.5 ppm (式 I の化合物のピリジン環に結合した、NH) の NMR シグナルを使用する。塩の定量的 ¹H NMR スペクトル (図 22) は、式 I の化合物とグルタル酸との化学量論比が 2 : 1 であることを示した。図 18 は、結晶形態 I V の X 線粉末回折パターンを示す。結晶形態 I V のピーク位置を表 6 に提供する。

【表 11】

表 6

角度 (2θ)	d 値 (オングストローム)	角度 (2θ)	d 値 (オングストローム)
4.54	19.4471	19.66	4.5118
6	14.7189	20.479	4.3331
7.14	12.3697	21.02	4.2229
8.86	9.9721	21.88	4.0587
11.139	7.9367	24.04	3.6987
11.739	7.5321	24.68	3.6043
13.22	6.6917	24.96	3.5645
14.321	6.1796	25.461	3.4955
15.423	5.7403	26.16	3.4036
16.281	5.4399	26.981	3.3019
17.119	5.1755	27.72	3.2155
17.58	5.0408	29.16	3.0599
18.381	4.8228	36.459	2.4623

10

20

【0547】

実施例 8

式 I の化合物およびアジピン酸の結晶形態 V の調製

式 I の化合物およびアジピン酸の結晶形態 V を、以下の手順に従って得た。

【表 12】

工程	操作
1	遊離塩基 (0.25 mmol、1.0 当量) 中の式 I の化合物 120.0 mg を添加した
2	4.0 mL の EtOH を添加し、2 分間攪拌した
3	40.2 mg (0.275 mmol、1.1 当量) のアジピン酸を添加した
4	連続的に一晚攪拌した
5	スラリーを濾過して固体を得た
6	ケーキ (40℃、真空下、一晚) を乾燥させて、結晶形態 V (116.3 mg、収率 74.2%) を得た

30

40

【0548】

結晶形態 V の結晶性を、図 24 に示すように、XPRD で確認した。その DSC および TGA をそれぞれ図 25 および図 26 に示す。塩の HPLC 純度は、99.2% (図 27) であり、その ¹H NMR スペクトル (図 28) および式 I の化合物の ¹H NMR との比較 (図 29) によって支持された。式 I の化合物の NMR (図 29) は、約 10.5 ppm でピリジン環に結合した NH の明確なピークを示す。式 I の化合物に対するアジピン酸の化学量論比を決定するために、約 12.0 ppm (アジピン酸の COOH)、および約 10.5 ppm (式 I の化合物のピリジン環に結合した、NH) の NMR シグナルを

50

使用する。塩の定量的¹H NMRスペクトル（図28）は、式Iの化合物とアジピン酸との化学量論比が1：1であることを示した。図24は、結晶形態VのX線粉末回折パターンを示す。結晶形態Vのピーク位置を表7に提供する。

【表13】

表7

角度 (2θ)	d値 (オングストローム)	角度 (2θ)	d値 (オングストローム)
4.70	18.80	17.22	5.15
7.40	11.93	18.10	4.90
9.16	9.65	18.90	4.69
11.16	7.92	25.06	3.55
13.80	6.41	25.92	3.43

10

【0549】

実施例9

式Iの化合物およびゲンチジン酸の結晶形態VIの調製

式Iの化合物およびゲンチジン酸の結晶形態VIを、以下の手順に従って得た。

【表14】

工程	操作
1	遊離塩基（0.25mmol、1.0当量）中の式Iの化合物119.7mgを添加した
2	4.0mLのアセトニトリルを添加し、2分間攪拌した
3	42.4mg（0.275mmol、1.1当量）のゲンチジン酸を添加した
4	連続的に一晚攪拌した
5	スラリーを濾過して固体を得た
6	ケーキ（40℃、真空下、一晚）を乾燥させて、結晶形態VI（125.8mg、収率79.2%）を得た

20

30

【0550】

結晶形態VIの結晶性を、図30に示すように、XPRDで確認した。そのDSCおよびTGAをそれぞれ図31および図32に示す。塩のHPLC純度は、99.4%（図33）であり、その¹H NMRスペクトル（図34）および式Iの化合物の¹H NMRとの比較（図35）によって支持された。式Iの化合物のNMR（図34）は、約10.5ppmでピリジン環に結合したNHの明確なピークを示す。式Iの化合物に対するフマル酸の化学量論比を決定するために、約6.8、6.9、7.2ppm（フマル酸のフェニル環上の三つの水素）、および約10.5ppm（式Iの化合物のピリジン環に結合した、NH）のNMRシグナルを使用する。塩の定量的¹H NMRスペクトル（図34）は、式Iの化合物とゲンチジン酸との化学量論比が1：1であることを示した。図30は、結晶形態VIのX線粉末回折パターンを示す。結晶形態VIのピーク位置を表8に提供する。

40

50

【表 15】

表 8

角度 (2θ)	d 値 (オングストローム)	角度 (2θ)	d 値 (オングストローム)
3.98	22.17	23.54	3.78
7.36	12.00	24.82	3.58
9.52	9.28	25.70	3.46
10.96	8.07	26.88	3.31
13.56	6.52	28.12	3.17
14.66	6.04	29.36	3.04
15.52	5.70	30.72	2.91
16.36	5.41	31.32	2.85
17.20	5.15	32.82	2.73
18.18	4.88	35.68	2.51
18.76	4.73	37.46	2.40
19.40	4.57	38.86	2.32
20.48	4.33	40.00	2.25
21.54	4.12	43.24	2.09

10

20

【0551】

実施例 10

式 I の化合物およびフマル酸の 2 : 1 のモル比での結晶形態 V I I の調製

式 I の化合物およびフマル酸の結晶形態 V I I を、以下の手順に従って得た。

【表 16】

工程	操作
1	遊離塩基 (0.25 mmol、1.0 当量) 中の式 I の化合物 119.5 mg を添加した
2	4.0 mL の IPA を添加し、2 分間攪拌した
3	32.0 mg (0.275 mmol、1.1 当量) のフマル酸を添加した
4	連続的に一晚攪拌した
5	スラリーを濾過して固体を得た
6	ケーキ (40℃、真空下、一晚) を乾燥させて、結晶形態 V I I (96.3 mg、収率 71.7%) を得た

30

【0552】

結晶形態 V I I の結晶性を、図 36 に示すように、XPRD で確認した。その DSC および TGA をそれぞれ図 37 および図 38 に示す。塩の HPLC 純度は、98.6% (図 39) であり、その ^1H NMR スペクトル (図 40) および式 I の化合物の ^1H NMR との比較 (図 41) によって支持された。式 I の化合物の NMR (図 40) は、約 10.5 ppm でピリジン環に結合した NH の明確なピークを示す。式 I の化合物に対するフマル酸の化学量論比を決定するために、約 13.1 ppm (フマル酸の COOH)、および約 10.5 ppm (式 I の化合物のピリジン環に結合した、NH) の NMR シグナルを使用する。塩の定量的 ^1H NMR スペクトル (図 40) は、式 I の化合物とフマル酸との化学量論 / モル比が 2 : 1 であった。図 36 は、結晶形態 V I I の X 線粉末回折パターンを示す。結晶形態 V I I のピーク位置を表 9 に提供する。

40

50

【表 17】

表 9

角度 (2θ)	d 値 (オングストローム)	角度 (2θ)	d 値 (オングストローム)
4. 6 8	1 8. 8 7	1 7. 5 0	5. 0 6
5. 8 2	1 5. 1 7	1 8. 6 6	4. 7 5
1 0. 5 8	8. 3 6	1 9. 3 4	4. 5 9
1 1. 3 0	7. 8 2	2 1. 1 6	4. 2 0
1 1. 7 8	7. 5 1	2 2. 0 6	4. 0 3
1 2. 5 8	7. 0 3	2 4. 1 8	3. 6 8
1 3. 0 6	6. 7 7	2 4. 6 6	3. 6 1
1 4. 0 2	6. 3 1	2 6. 2 0	3. 4 0
1 6. 0 0	5. 5 3	2 7. 4 4	3. 2 5
1 6. 9 6	5. 2 2		

10

【0553】

実施例 11

式 I の化合物およびフマル酸の 1 : 1 のモル比での結晶形態 V I I I の調製

20

式 I の化合物およびフマル酸の結晶形態 V I I I を、以下の手順に従って得た。

【表 18】

工程	操作	注
1	遊離塩基 (0. 2 4 8 mmol) 中の式 I の化合物 1 1 8. 4 0 mg を添加した	
2	1. 2 mL の IPA を添加し、攪拌して、透明な溶液を得た。	
3	フマル酸 (3 8. 2 0 mg、9 9. 0 %、1. 3 1 当量) を加え、攪拌した。	スラリー
4	6 5 °C で 3 分間攪拌した	スラリー
5	6 5 °C で 5. 0 時間攪拌した	
6	室温まで冷却し、一晚攪拌した	
7	2. 0 mL の MTBE を添加し、2 分間攪拌した	
8	濾過した	
9	ケーキを真空下で 4 8 ~ 5 0 °C で 2 4 時間乾燥させて、結晶形態 V I I I (9 5. 2 mg、6 4. 6 6 %) を得た。	

30

【0554】

40

結晶形態 V I I I の結晶性は、図 4 2 に示すように XPRD によって確認され、2 1 1 . 7 °C の開始温度および 2 1 5 . 8 °C のピークを有する塩を示す DSC (図 4 3)、および TGA (図 4 4) によってさらに支持された。遊離塩基中の式 I の化合物とフマル酸との間の結晶形態 V I I I の化学量論 / モル比を、 ^1H NMR によって 1 : 1 と決定した (図 4 5)。塩の HPLC 純度は、その ^1H NMR スペクトルによって支持される以下に示すように 9 8 . 2 % であった (図 4 5)。式 I の化合物に対するフマル酸の化学量論比を決定するために、約 6 . 6 3 ppm (フマル酸の CH)、および約 1 0 . 5 ppm (式 I の化合物のピリジン環に結合した、NH) の NMR シグナルを使用する。

50

【表 19】

信号 1 : VWD1 A、波長=254nm

ピーク 番号	RetTime [分]	タイプ	幅 [分]	エリア		高さ	エリア %
				mAU	*s	[mAU]	
1	6.525	MM	0.0505	1.68496		5.56085e-1	0.0340
2	7.569	MM	0.0476	1.07964		3.78251e-1	0.0218
3	8.169	MM	0.0518	4.30856		1.38676	0.0869
4	8.338	VV	0.0467	11.07680		3.60742	0.2234
5	8.539	VV	0.0565	4866.46826		1332.11731	98.1614
6	8.748	VV	0.0622	63.36488		14.63613	1.2781
7	9.144	MM	0.0820	1.94441		3.95072e-1	0.0392
8	9.712	MM	0.0730	6.35691		1.45100	0.1282
9	9.901	MM	0.0615	1.33512		3.62108e-1	0.0269
合計:				4957.61954		1354.89013	

塩の定量的¹H NMRスペクトル(図45)は、式Iの化合物とフマル酸との化学量論比が1:1であることを示した。図42は、結晶形態VIIIIのX線粉末回折パターンを示す。結晶形態VIIIIのピーク位置を表10に提供する。

【表 20】

表 10

角度 (2θ)	d値 (オングストローム)	角度 (2θ)	d値 (オングストローム)
3.92	22.52	22.20	4.00
5.70	15.49	23.00	3.86
7.08	12.48	24.30	3.66
8.58	10.30	26.02	3.42
10.26	8.61	26.52	3.36
12.14	7.28	28.50	3.13
14.08	6.29	34.62	2.59
17.14	5.17	35.38	2.53
19.06	4.65	36.76	2.44
20.58	4.31	39.52	2.28

【0555】

実施例 12

式Iの化合物およびD-(−)-酒石酸の結晶形態IXの調製

式Iの化合物およびD-(−)-酒石酸の結晶形態IXを、以下の手順に従って得た。

【表 2 1】

工程	操作	注
1	遊離塩基 (0.231 mmol、1.0 当量) 中の式 I の化合物 1 10.14 mg を添加した	
2	1.2 mL の IPA を添加し、50℃で5分間攪拌して、透明な溶液を得た。	
3	D-(-)-酒石酸を50℃で添加した (41.63 mg、99.0%、1.20 当量、Sigma-Aldrich)	
4	55℃で10分間攪拌して薄いスラリーを得、12分間攪拌してクリームを得た。	
5	60℃で20分間攪拌して、スラリーを得た。	スラリー
6	75℃で6時間攪拌した	スラリー
7	40℃で一晩攪拌した	スラリー
8	室温まで冷却した	
9	濾過し、MTBE (8.0 mL) で洗浄した	
10	ケーキを真空下で、48~50℃で3日間乾燥させて、結晶形態 I X (138 mg、95.29%) を得た	

10

20

【0556】

結晶形態 I X の結晶性は、図 46 に示すように XPRD によって確認され、133.3℃の開始温度および139.8℃のピークを有する塩を示す DSC (図 47)、および TGA (図 48) によってさらに支持された。

【表 2 2】

信号 1: VWD1 A、波長=254nm

ピーク 番号	RetTime [分]	タイプ	幅 [分]	エリア mAU	高さ [mAU]	エリア %
				*s		
1	6.473	MM	0.0483	2.58089	8.90366e-1	0.0682
2	7.560	MM	0.0522	1.13896	3.63844e-1	0.0301
3	8.197	MM	0.0556	1.76595	5.29404e-1	0.0467
4	8.383	BV	0.0482	7.02981	2.24502	0.1858
5	8.596	MF	0.0613	3737.65210	1015.62982	98.7960
6	8.817	MF	0.0693	27.99952	6.73454	0.7401
7	9.036	FM	0.0736	2.51551	5.69869e-1	0.0665
8	9.752	MM	0.0761	2.51770	5.51062e-1	0.0665

30

合計:

3783.20044 1027.51393

40

遊離塩基中の式 I の化合物と D-(-)-酒石酸との間の結晶形態 I X の化学量論比を、¹H NMR によって 1:1 と決定した (図 49)。塩の HPLC 純度は、その ¹H NMR スペクトルによって支持される以下に示すように 98.8% であった (図 49)。式 I の化合物に対するフマル酸の化学量論比を決定するために、約 6.63 ppm (フマル酸の CH)、および約 10.5 ppm (式 I の化合物のピリジン環に結合した、NH) の NMR シグナルを使用する。塩の定量的 ¹H NMR スペクトル (図 49) は、式 I の化合物とフマル酸との化学量論比が 1:1 であることを示した。図 46 は、結晶形態 I X の X 線粉末回折パターンを示す。結晶形態 I X のピーク位置を表 11 に提供する。

50

【表 2 3】

表 1 1

角度 (2θ)	d 値 (オングストローム)	角度 (2θ)	d 値 (オングストローム)
5. 3 0	1 6. 6 6	2 5. 9 8	3. 4 3
6. 8 2	1 2. 9 5	2 7. 0 6	3. 2 9
9. 0 0	9. 8 2	2 8. 0 4	3. 1 8
1 0. 0 4	8. 8 0	2 8. 7 8	3. 1 0
1 5. 4 6	5. 7 3	2 9. 8 4	2. 9 9
1 6. 4 0	5. 4 0	3 0. 9 4	2. 8 9
1 7. 2 6	5. 1 3	3 3. 4 4	2. 6 8
1 8. 1 8	4. 8 8	3 4. 1 6	2. 6 2
1 8. 8 2	4. 7 1	3 4. 8 2	2. 5 7
1 9. 9 2	4. 4 5	3 6. 3 0	2. 4 7
2 0. 8 6	4. 2 6	3 7. 8 0	2. 3 8
2 1. 3 2	4. 1 6	3 8. 5 6	2. 3 3
2 2. 7 2	3. 9 1	3 9. 1 2	2. 3 0
2 3. 5 6	3. 7 7	4 1. 0 4	2. 2 0
2 4. 3 1	3. 6 6	4 1. 7 0	2. 1 6
2 5. 5 0	3. 4 9		

10

20

【0 5 5 7】

実施例 1 3

式 I の化合物および塩酸の結晶形態 X の調製

式 I の化合物および塩酸の結晶形態 X を、本明細書に記載の手順に従って得た。式 I の化合物を、*n*-プロパノール、2-ブタノン（MEK、メチルエチルケトン）、および *n*-ブタノール中の塩酸とそれぞれ混合して、約 3 0 % の収率で結晶形態 X を得た。結晶形態 X の結晶性は、図 5 0 に示すように XPRD によって確認され、1 6 0 . 5 7 °C の開始温度および 1 7 6 . 9 9 °C のピークを有する塩を示した DSC（図 5 1）によってさらに支持された。塩の HPLC 純度は、以下に示すように 9 8 . 2 % であった。

30

【表 2 4】

信号 1 : VWD1 A、波長=254nm

ピーク 番号	RetTime [分]	タイプ	幅 [分]	エリア mAU	*s	高さ [mAU]	エリア %
1	6.520	BB	0.0505	17.14051		5.14774	0.4499
2	8.223	MM	0.0530	2.80121		8.81093e-1	0.0735
3	8.404	VV	0.0505	11.47131		3.44867	0.3011
4	8.617	VV	0.0566	3742.54614		1021.93909	98.2343
5	8.835	VV	0.0622	35.85658		8.27807	0.9412

40

合計：

3809.81575 1039.69466

【0 5 5 8】

実施例 1 4

式 I の化合物およびサリチル酸の結晶形態 X I の調製

50

【表 2 5】

信号 1 : VWD1 A、波長=254nm

ピーク 番号	RetTime [分]	タイプ	幅 [分]	エリア mAU *s	高さ [mAU]	エリア %
1	6.473	MM	0.0483	2.58089	8.90366e-1	0.0682
2	7.560	MM	0.0522	1.13896	3.63844e-1	0.0301
3	8.197	MM	0.0556	1.76595	5.29404e-1	0.0467
4	8.383	BV	0.0482	7.02981	2.24502	0.1858
5	8.596	MF	0.0613	3737.65210	1015.62982	98.7960
6	8.817	MF	0.0693	27.99952	6.73454	0.7401
7	9.036	FM	0.0736	2.51551	5.69869e-1	0.0665
8	9.752	MM	0.0761	2.51770	5.51062e-1	0.0665

合計 :

3783.20044 1027.51393

式 I の化合物およびサリチル酸の結晶形態 X I を、本明細書に記載される手順に従って得た。式 I の化合物を、2-プロパノール中のサリチル酸と反応させて、結晶形態 X I を得た。結晶形態 X I の結晶性を、図 5 2 に示すように、X P R D で確認した。式 I の化合物に対するフマル酸の化学量論比を決定するために、図 5 3 に示すように、約 7 . 8 p p m の N M R シグナル（サリチル酸のフェニル環上の C H）を使用する。塩の定量的 ^1H N M R スペクトル（図 5 3）は、式 I の化合物とサリチル酸との化学量論比が 2 : 1 であることを示した。

【0559】

実施例 1 5

式 I の化合物およびシュウ酸の結晶形態 X I I の調製

式 I の化合物およびシュウ酸の結晶形態 X I I を、本明細書に記載される手順に従って得た。式 I の化合物を、2-ブタノン（M E K）中のシュウ酸と反応させて、結晶形態 X I I を約 7 0 % の収率で得た。結晶形態 X I I の結晶性は、図 5 4 に示すように X P R D によって確認され、1 4 4 . 6 ° C の開始温度および 1 5 7 . 7 ° C のピークを有する塩を示す D S C（図 5 5）によってさらに支持された。構造は、 ^1H N M R（図 5 7）および ^{13}C N M R（図 5 8）によって特徴付けられ、純度は H P L C によって分析された（図 5 6）。式 I の化合物のシュウ酸に対する化学量論比を決定するために、元素分析を使用した。元素分析の結果は、結晶形態 X I I がモノオキサレート水和物であることが示された：元素分析：C₂₈H₃₁FN₆O₆・H₂O についての計算値：C、5 7 . 5 3 ; H、5 . 6 9 ; N、1 4 . 3 8。実測値：C、5 7 . 3 2 ; H、5 . 4 1 ; N、1 3 . 7 7。この結果は、結晶形態 X I I における式 I の化合物のシュウ酸に対する化学量論比が 1 : 1 であることを示した。

【0560】

実施例 1 6

式 I の化合物および 1-ヒドロキシ-2-ナフト酸の結晶形態 X I I I の調製

式 I の化合物および 1-ヒドロキシ-2-ナフト酸の結晶形態 X I I I を、本明細書に記載される手順に従って得た。式 I の化合物をメタノール中の 1-ヒドロキシ-2-ナフト酸と反応させて、結晶形態 X I I I を得た。結晶形態 X I I I の結晶性を、図 5 9 に示すように、X P R D で確認した。

【0561】

実施例 1 7

X R P D 分析

X線粉末回折（XRPD）測定を、R i g a k u M i n i F l e x X線粉末回折計（XRPD）機器を用いて行った。XRPDの一般的な実験手順は以下のとおりであった。（１）Kフィルターを用いて銅から1.54056 ÅのX線を放射、（２）30KV、15mAでX線を出力、および（３）試料粉末をゼロバックグラウンドの試料ホルダー上に分散させた。XRPDの一般的な測定条件は以下のとおりであった。開始角度3度、停止角度45度、サンプリング0.02度、およびスキャン速度2度／分。

【0562】

実施例18

示差走査熱量分析（DSC）

式Iの化合物の結晶形態を、示差走査熱量測定を使用して分析した。DSC測定示差走査熱量測定（DSC）を、オートサンプラーを備えたT A I n s t r u m e n t sの示差走査熱量測定、モデルQ200で実施した。DSC機器の条件は以下のとおりであった。10℃／分で20～300℃、T z e r oアルミニウムサンプルパンおよび蓋、ならびに50mL／分で窒素ガス流。

10

【0563】

実施例19

熱重量分析（TGA）サーモグラム

式Iの化合物の結晶形態を、オートサンプラーを備えたT A I n s t r u m e n t sの熱重量分析装置、T G A Q 5 0 0を使用して分析した。TGAの一般的な実験条件は、25℃～600℃まで20℃／分で昇温、窒素パージ、ガス流25mL／分、白金サンプルパンであった。

20

【0564】

実施例20

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

式Iの化合物の結晶形態を、それらの純度について高速液体クロマトグラフィーで分析した。HPLCの一般的な実験条件は以下の通りである。

【表26】

機器	A g i l e n t 1100
カラム	Z o r b a x S B - C 1 8、3.5 μm、4.6×150mm
カラム温度	40℃
移動相A	水中0.05%TFA
移動相B	アセトニトリル中0.05%TFA
流量	1mL／分
注入量	5 μL
合計実行時間	20分
UV検出器波長	254nm

30

40

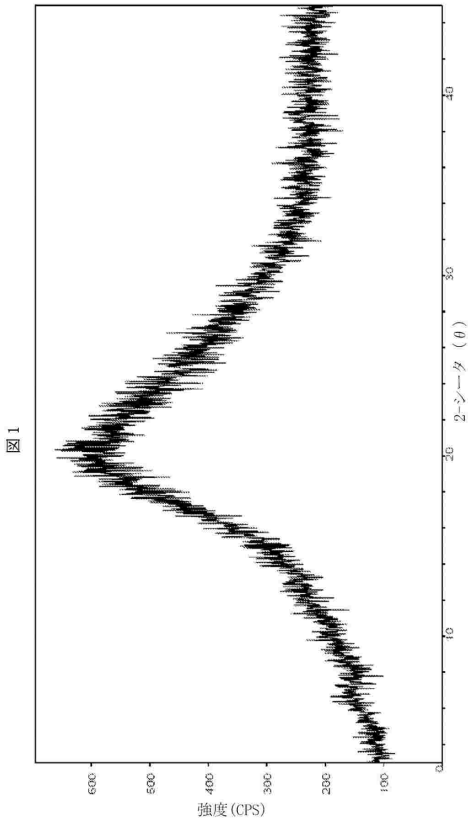
【表27】

勾配表

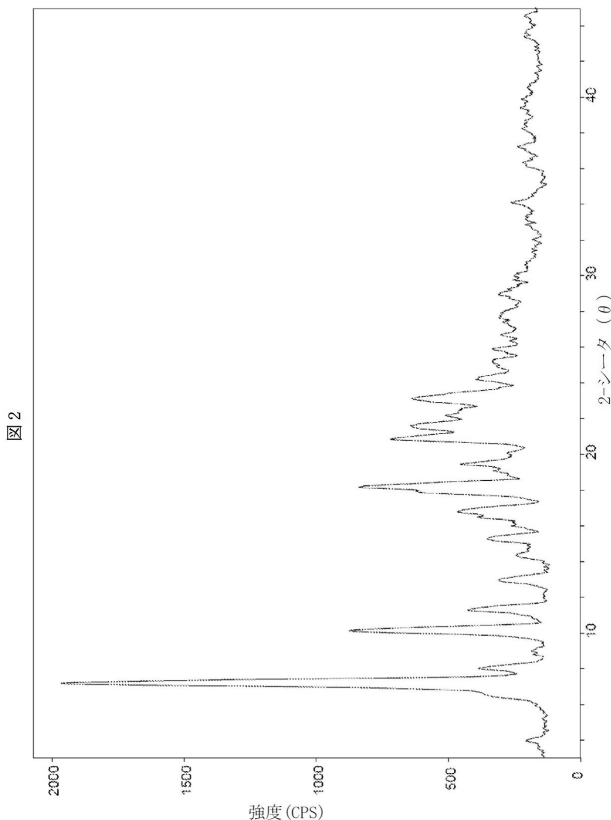
時間（分）	移動相A	移動相B
0	95	5
20	5	95

50

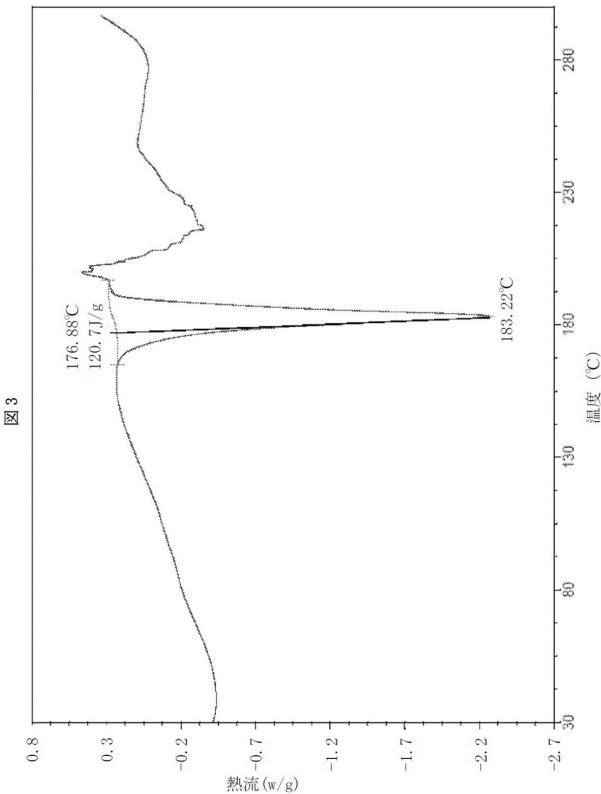
【図面】
【図 1】



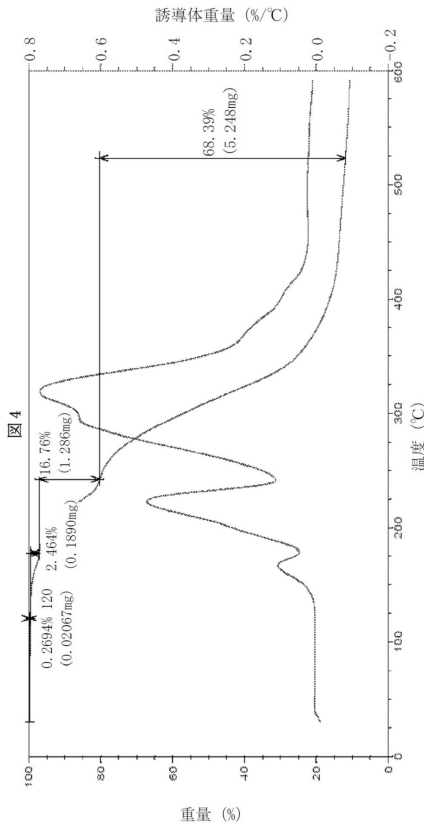
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

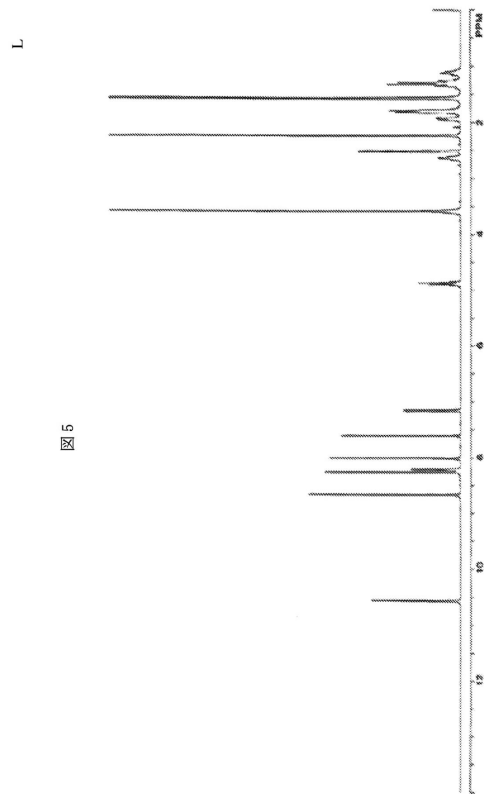
20

30

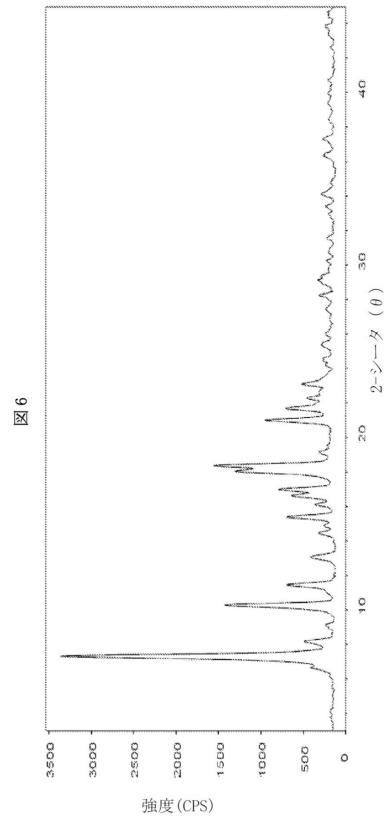
40

50

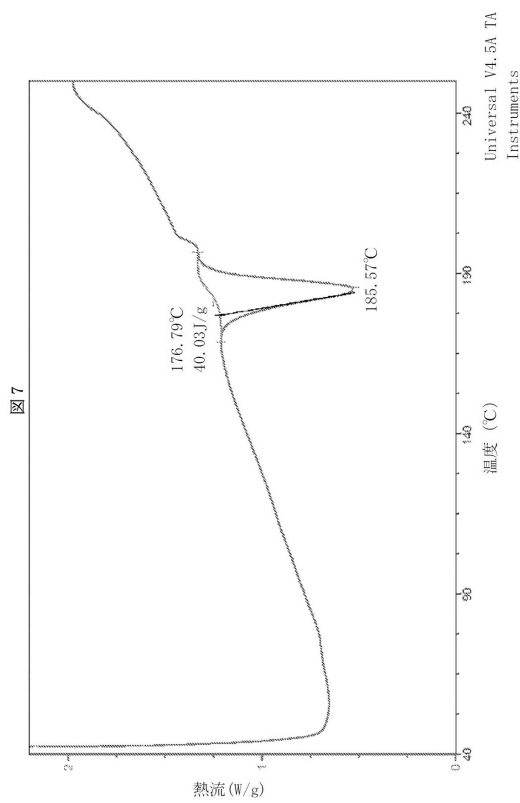
【図 5】



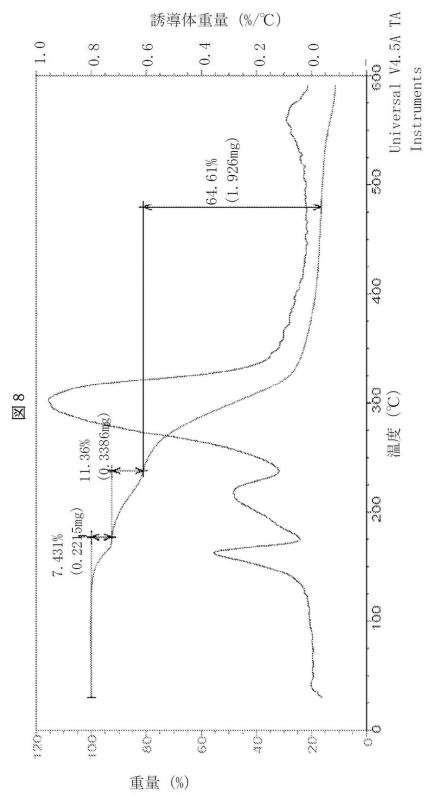
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

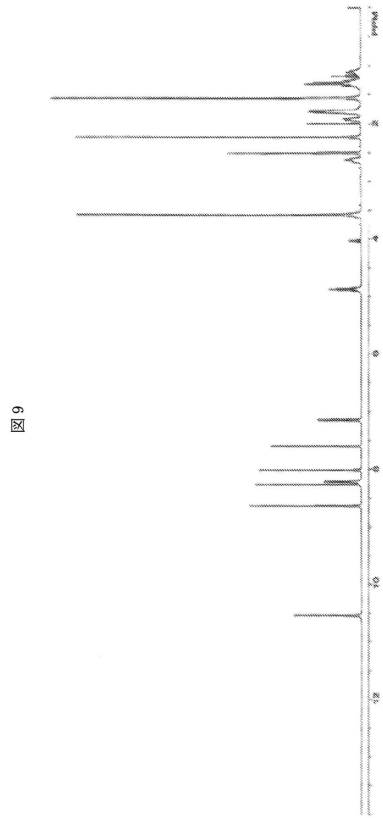
20

30

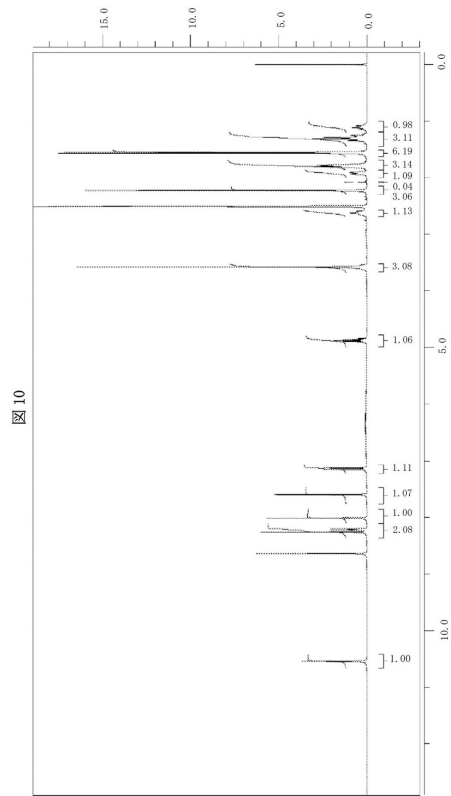
40

50

【図 9】



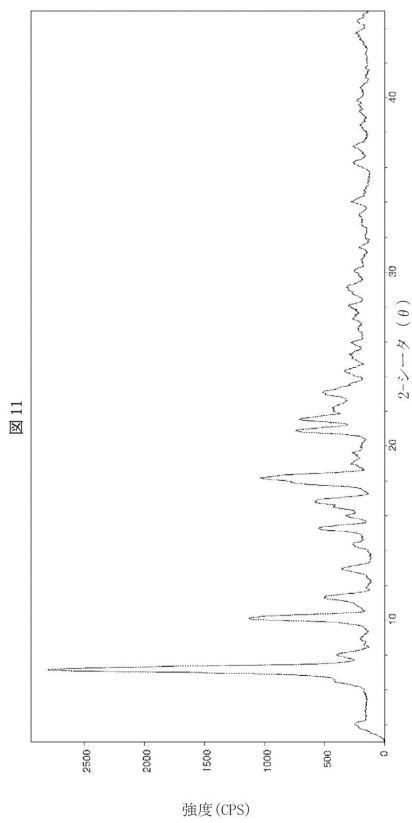
【図 10】



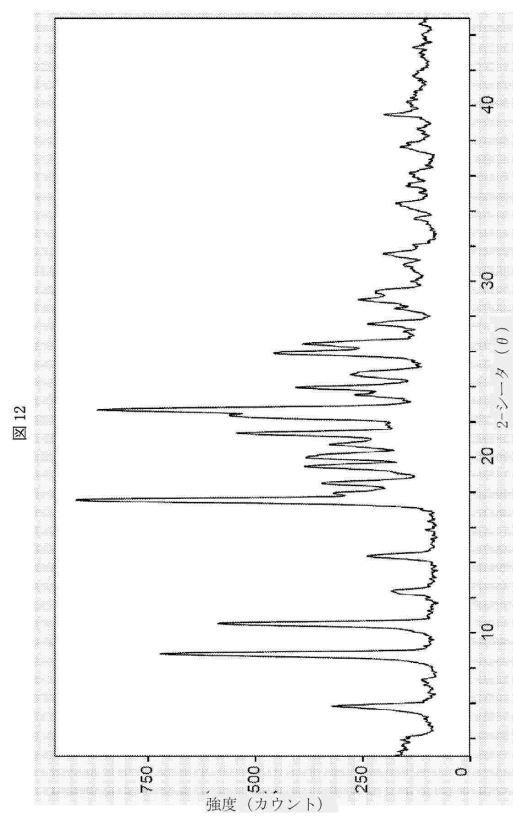
10

20

【図 11】



【図 12】

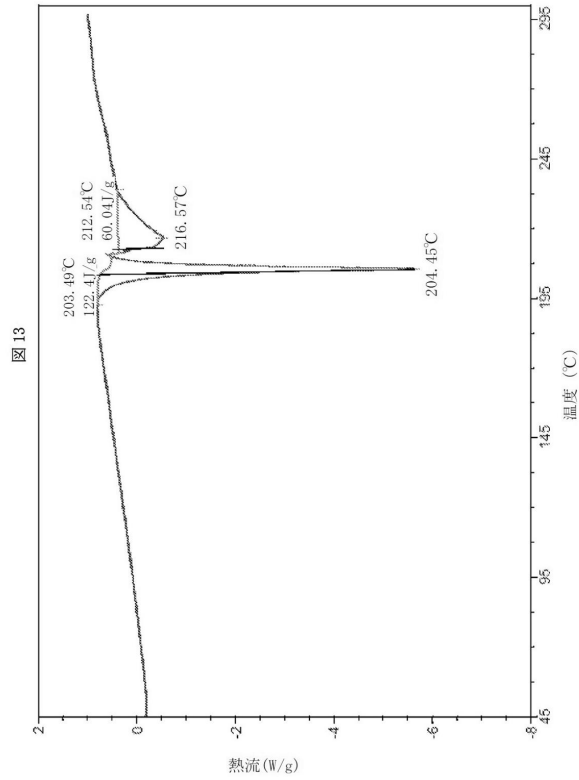


30

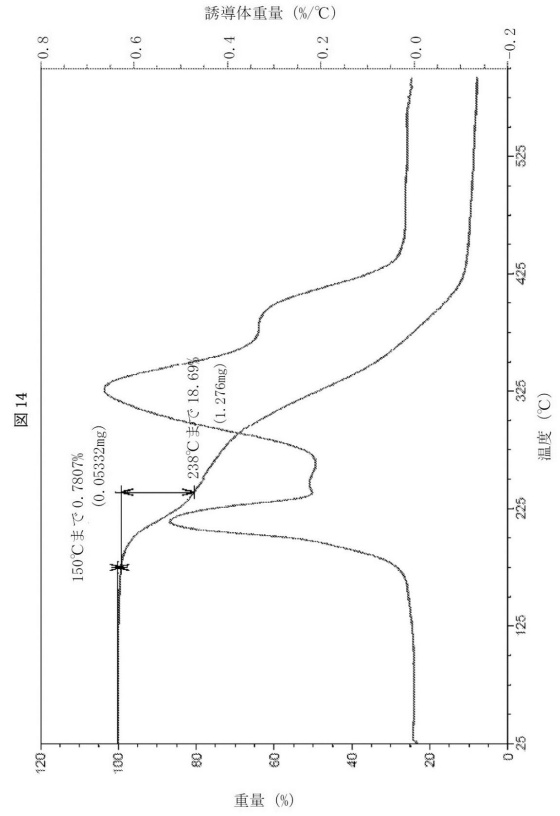
40

50

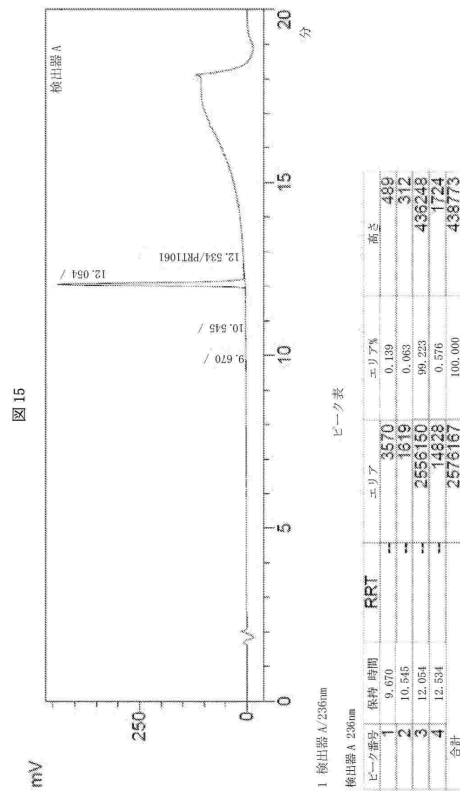
【図 1 3】



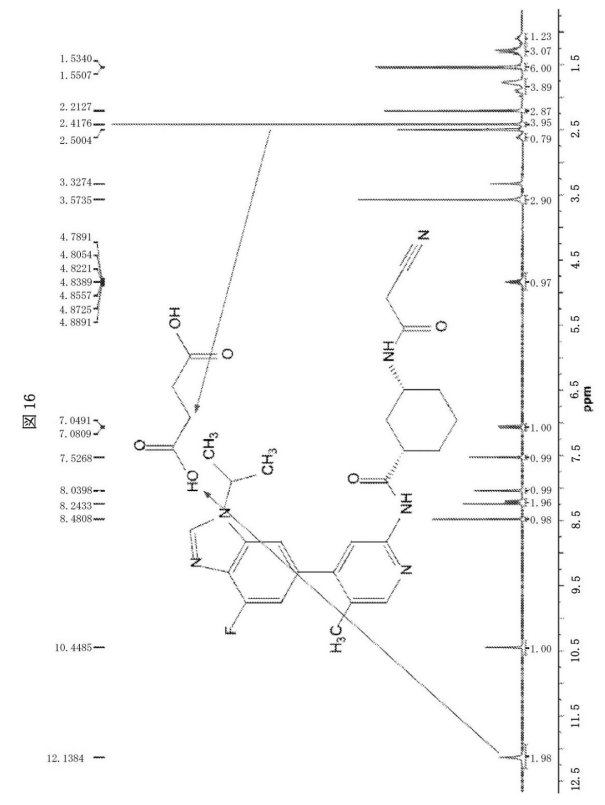
【図 1 4】



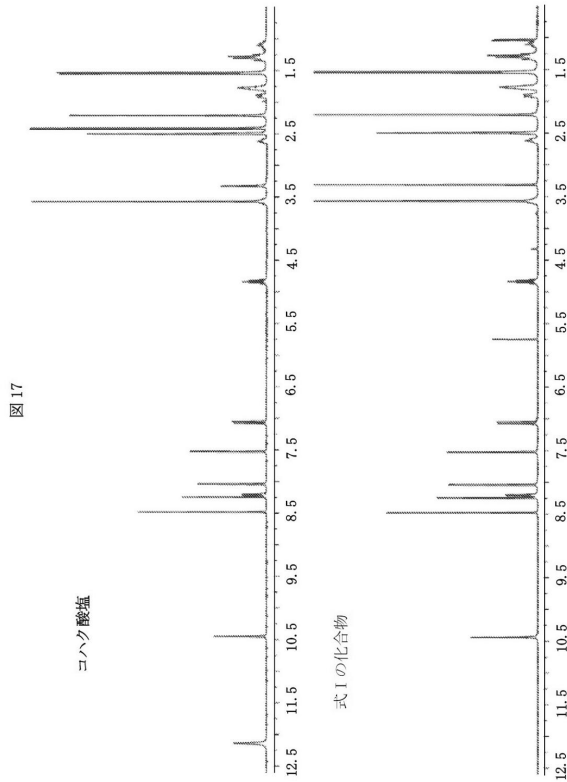
【図 1 5】



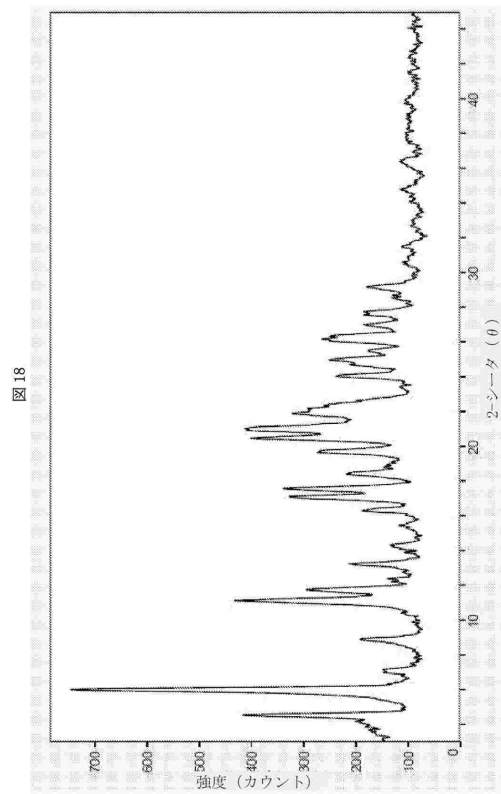
【図 1 6】



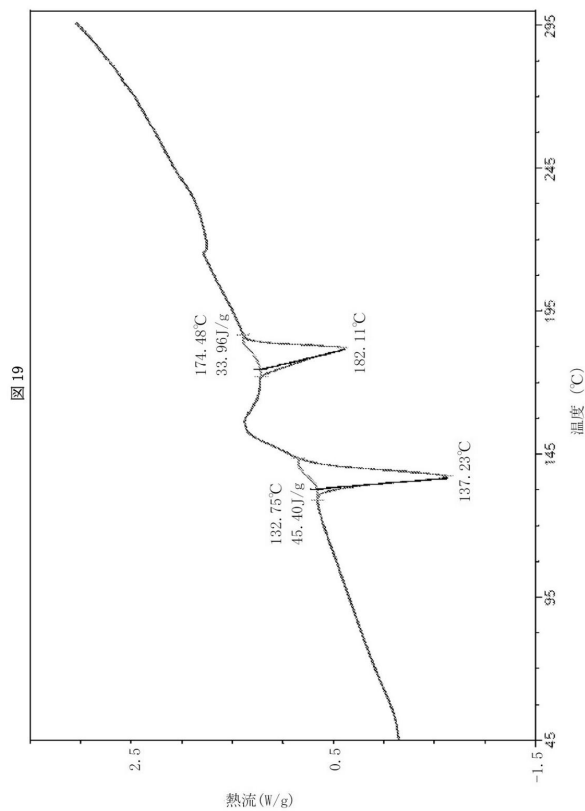
【図 17】



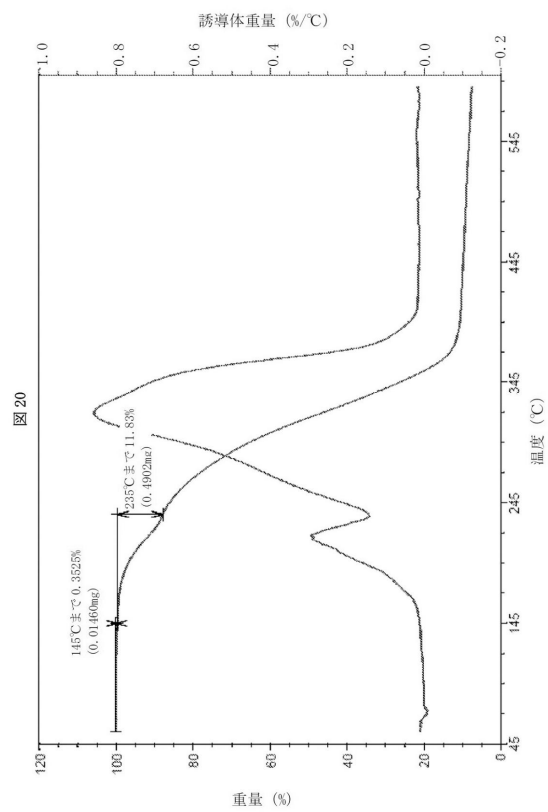
【図 18】



【図 19】



【図 20】



10

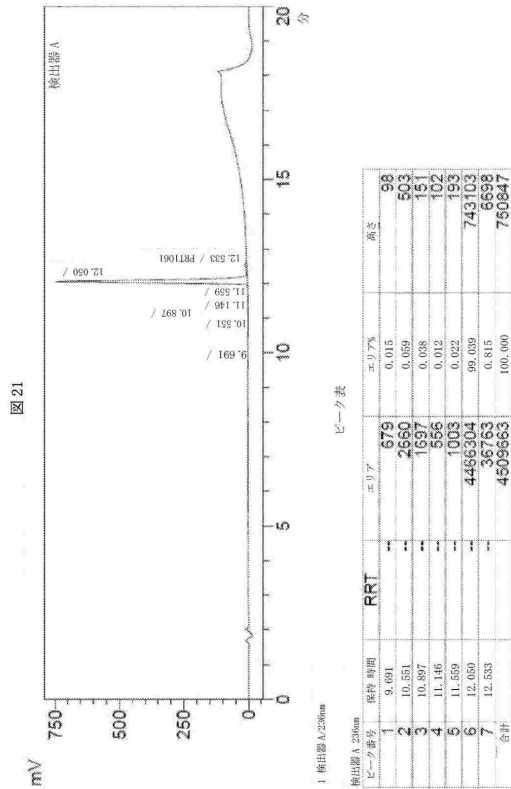
20

30

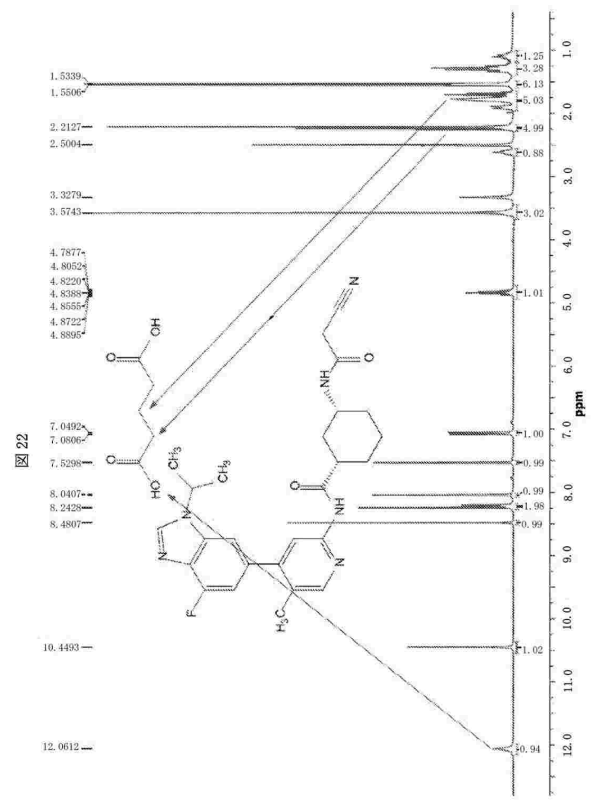
40

50

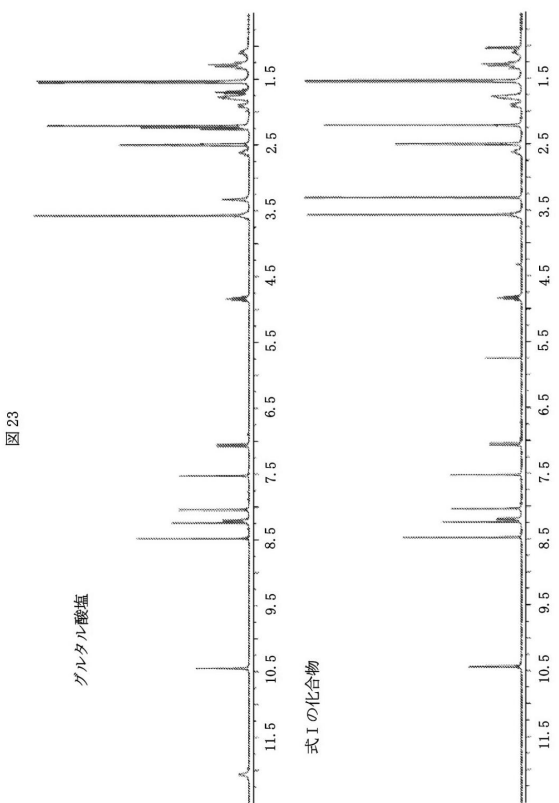
【図 2 1】



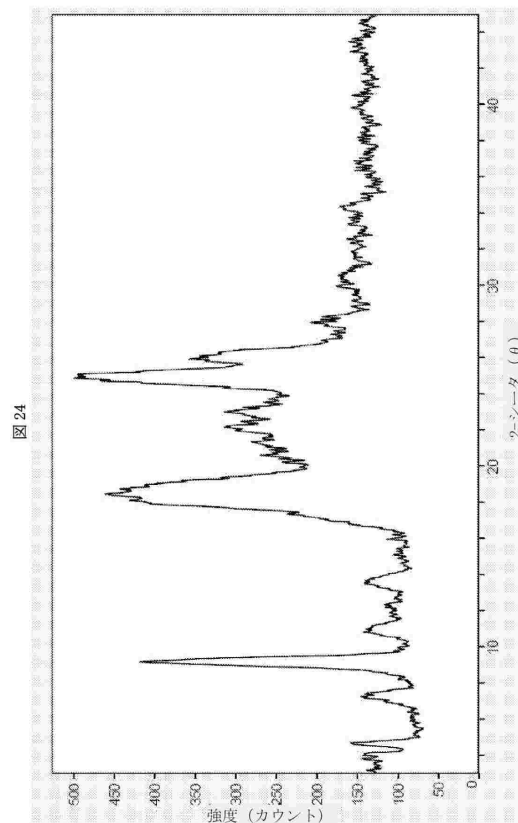
【図 2 2】



【図 2 3】



【図 2 4】



10

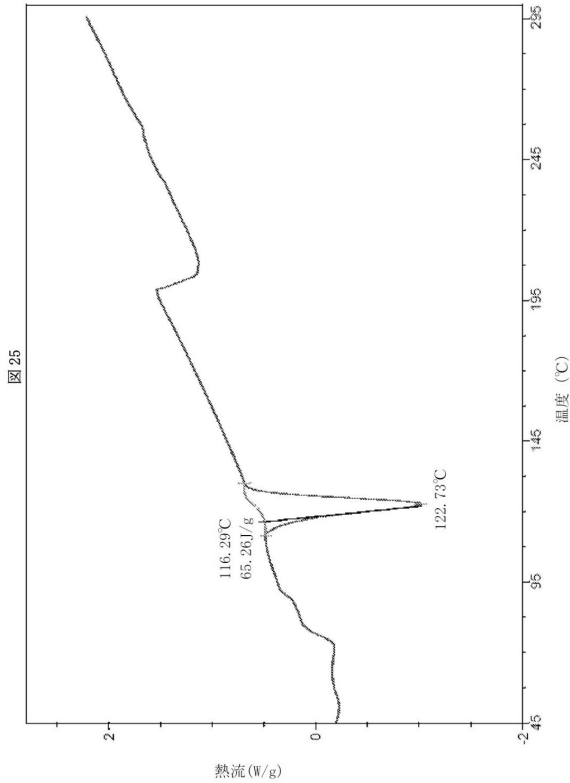
20

30

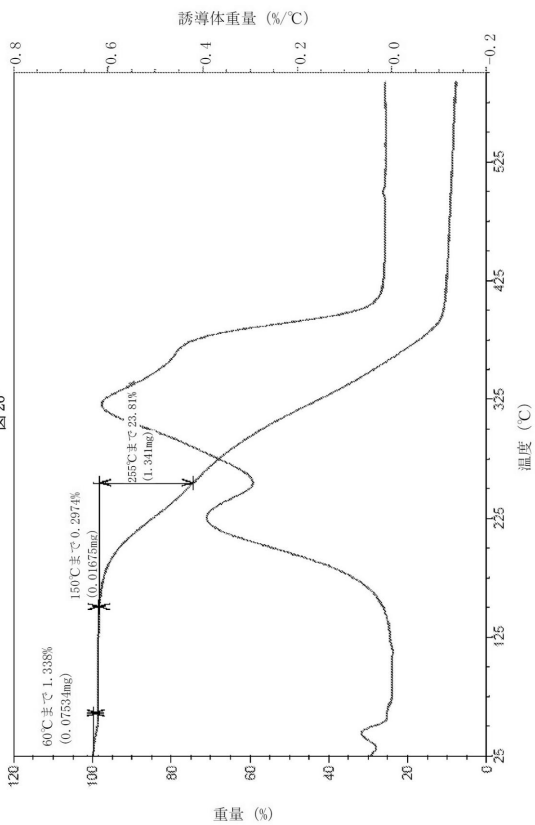
40

50

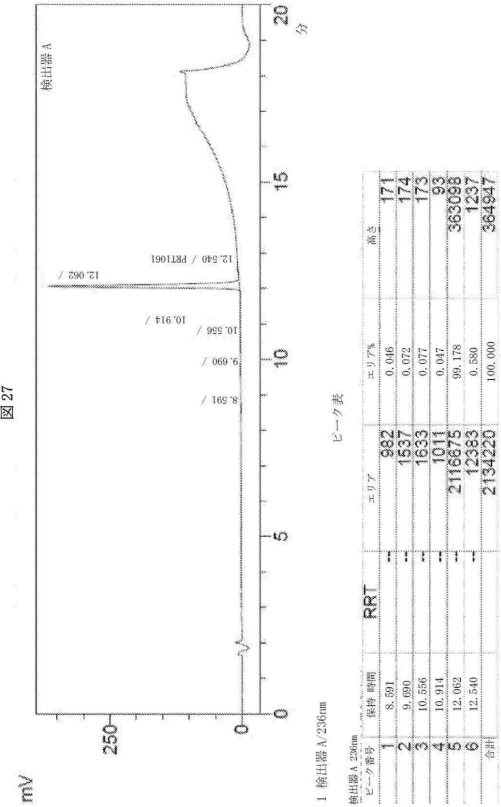
【図 2 5】



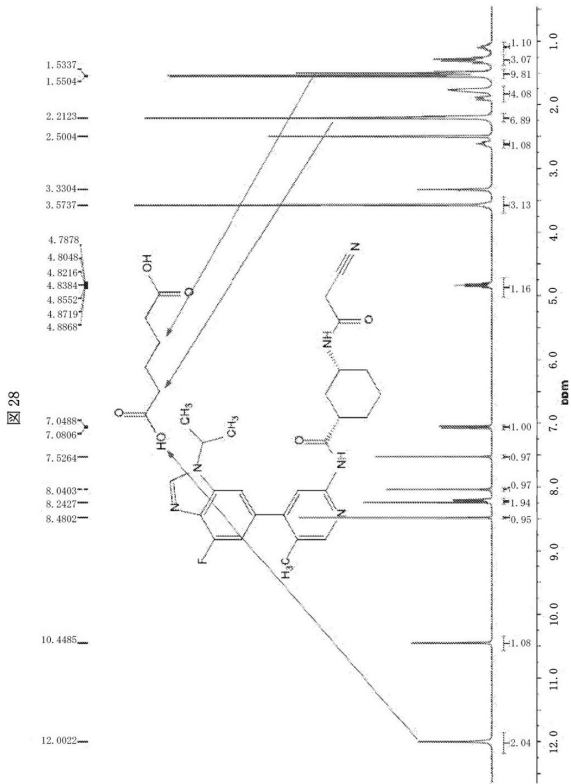
【図 2 6】



【図 2 7】



【図 2 8】



10

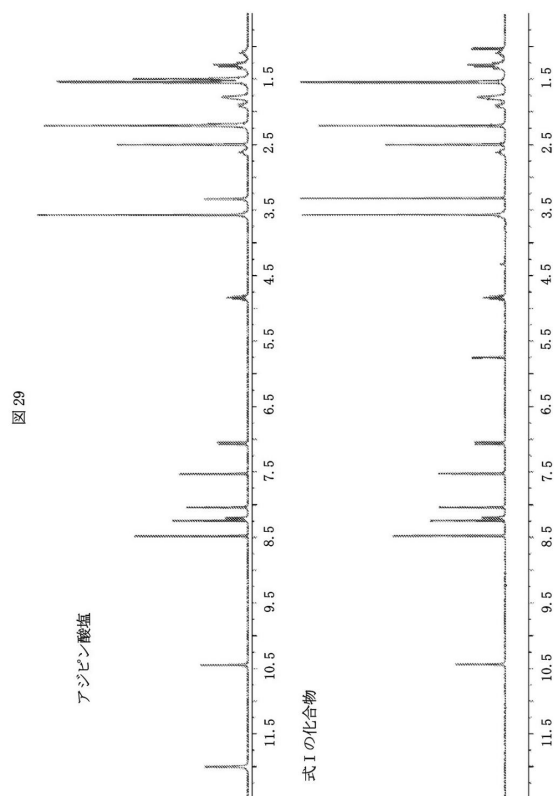
20

30

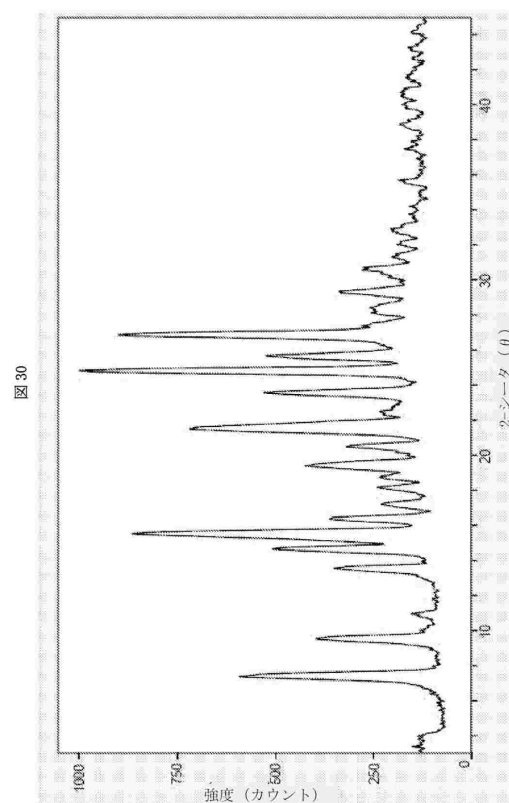
40

50

【図 29】



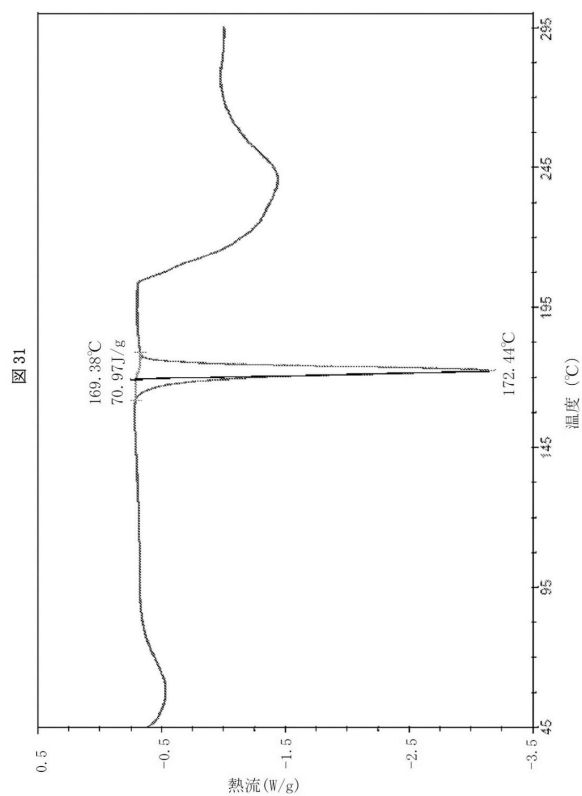
【図 30】



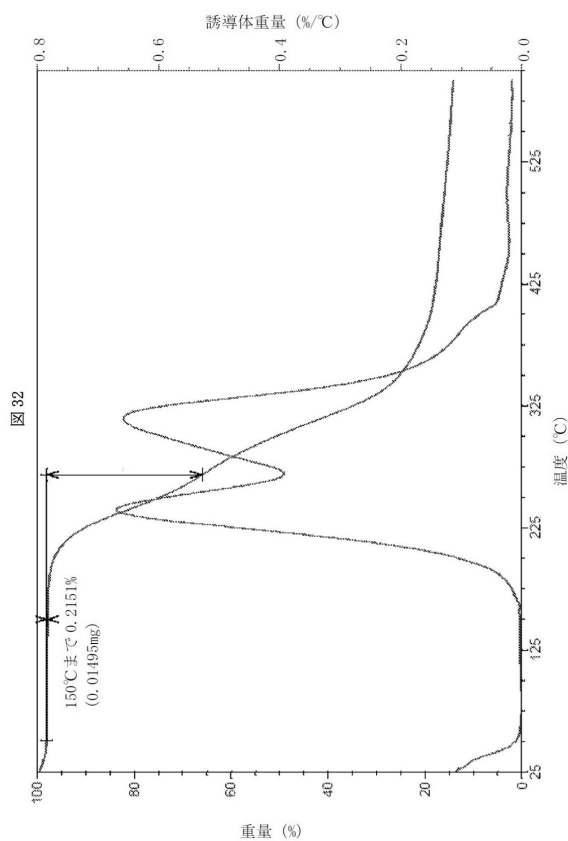
10

20

【図 31】



【図 32】

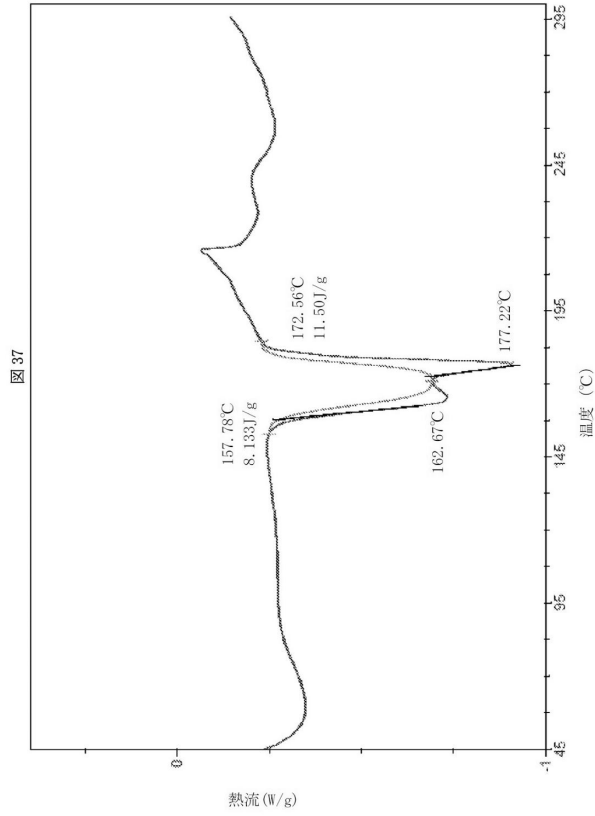


30

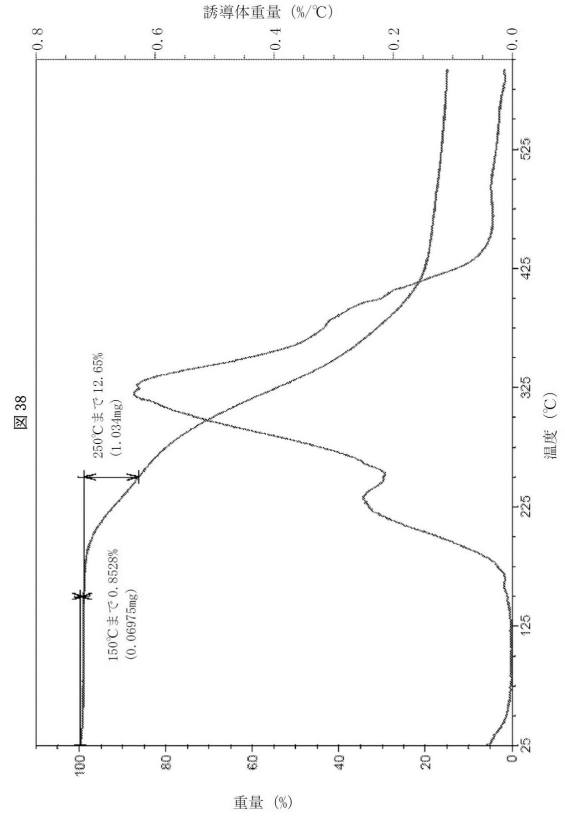
40

50

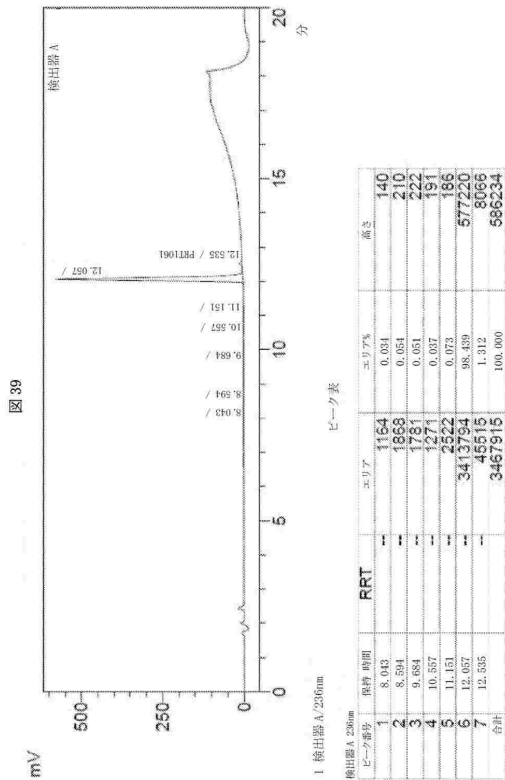
【図 3 7】



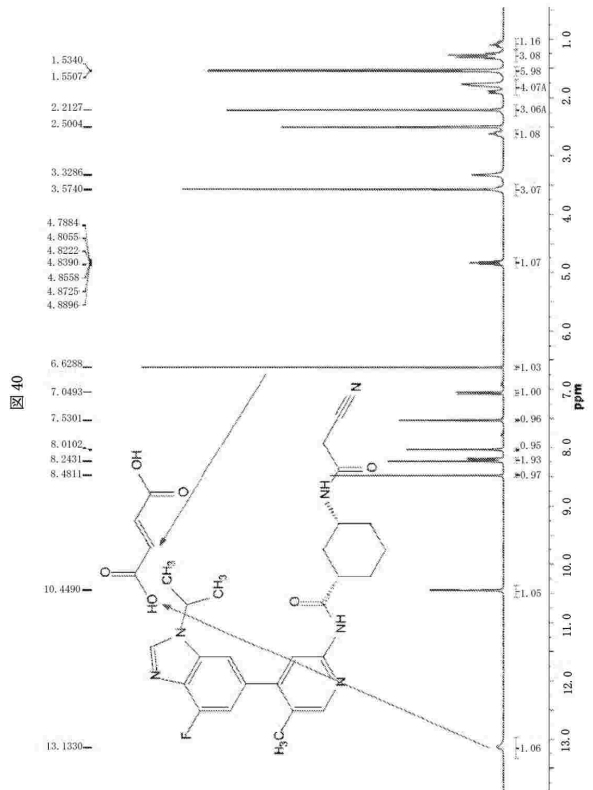
【図 3 8】



【図 3 9】



【図 4 0】



10

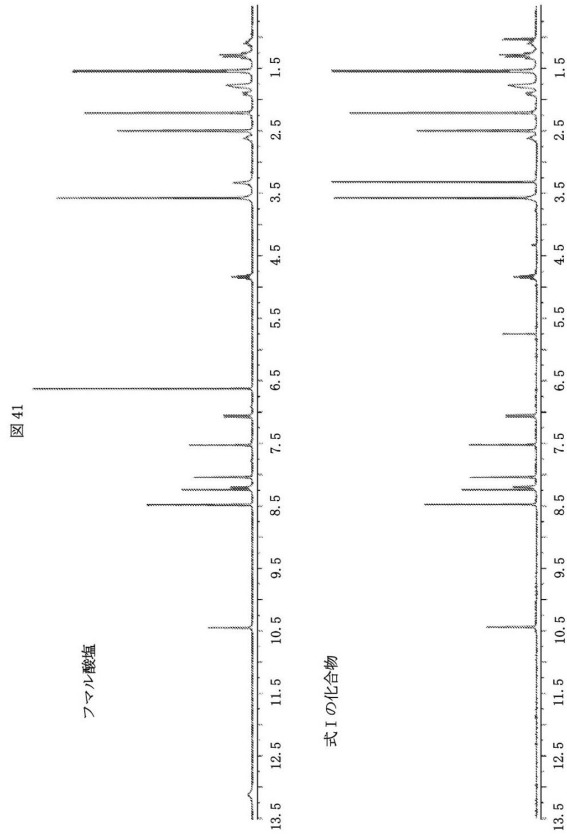
20

30

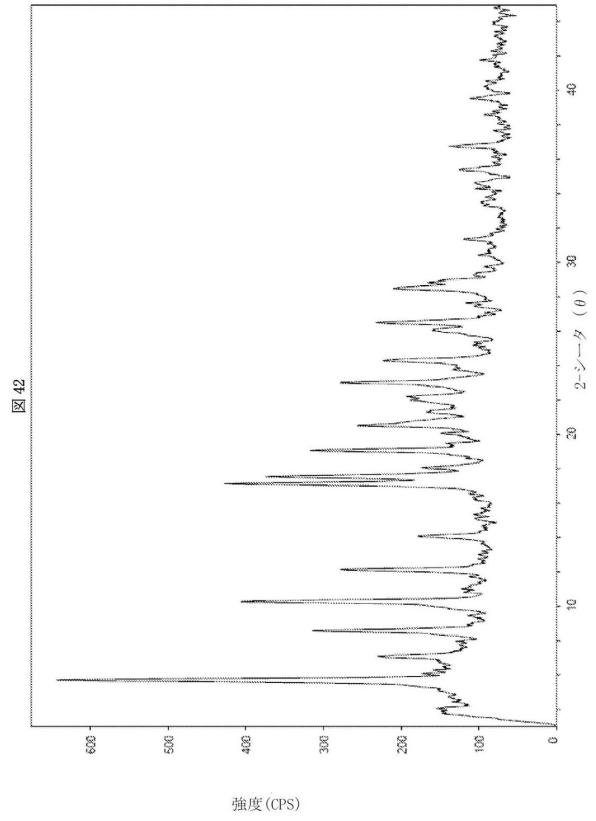
40

50

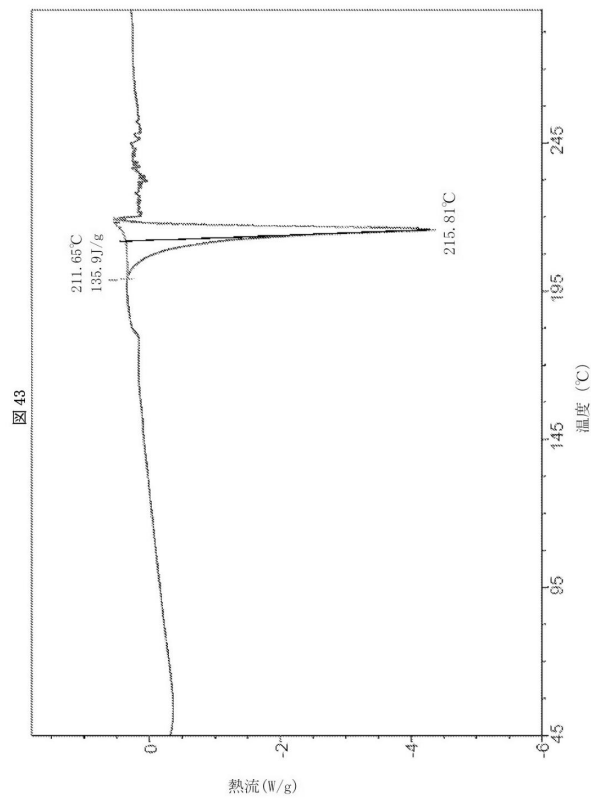
【図 4 1】



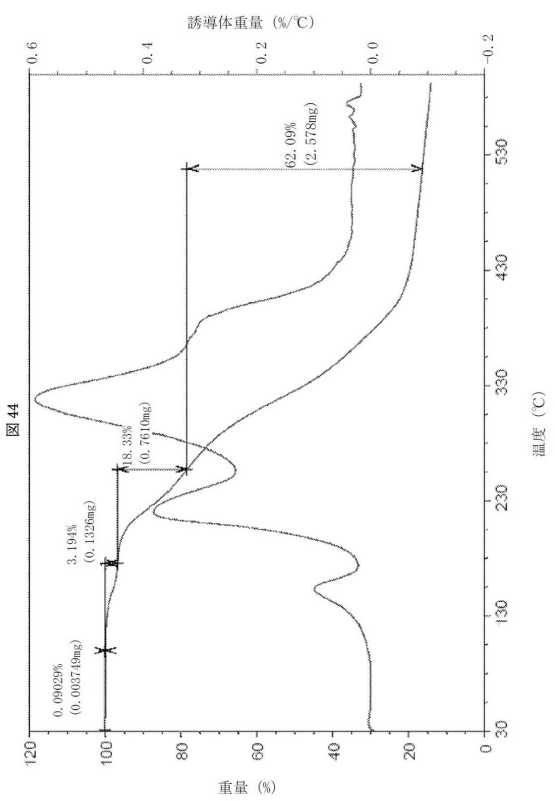
【図 4 2】



【図 4 3】



【図 4 4】



10

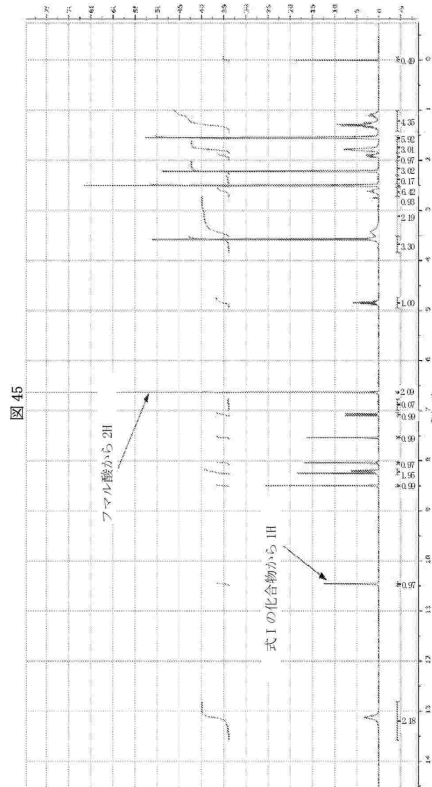
20

30

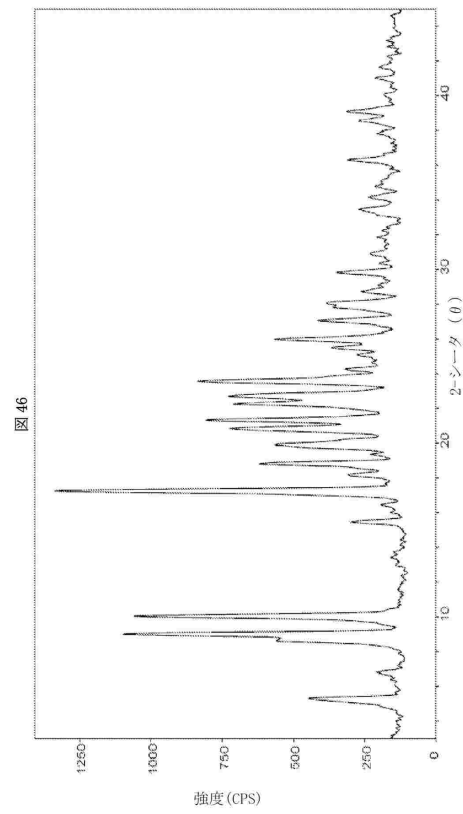
40

50

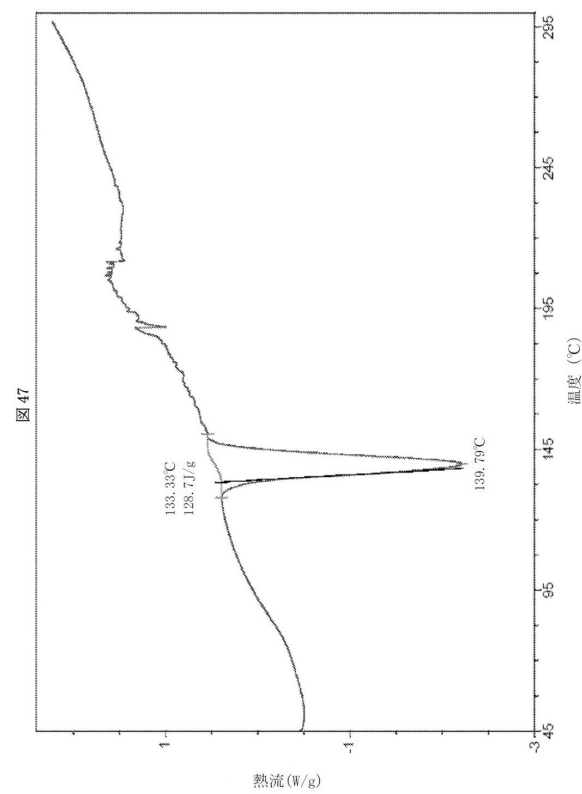
【図 4 5】



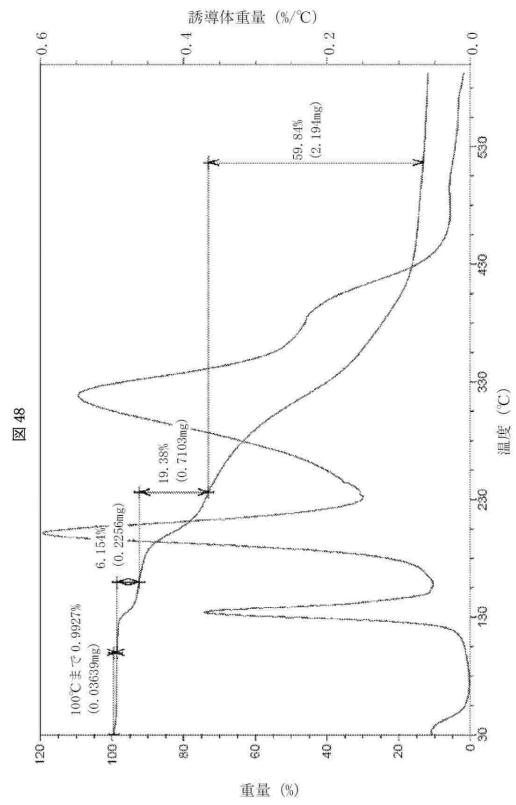
【図 4 6】



【図 4 7】



【図 4 8】



10

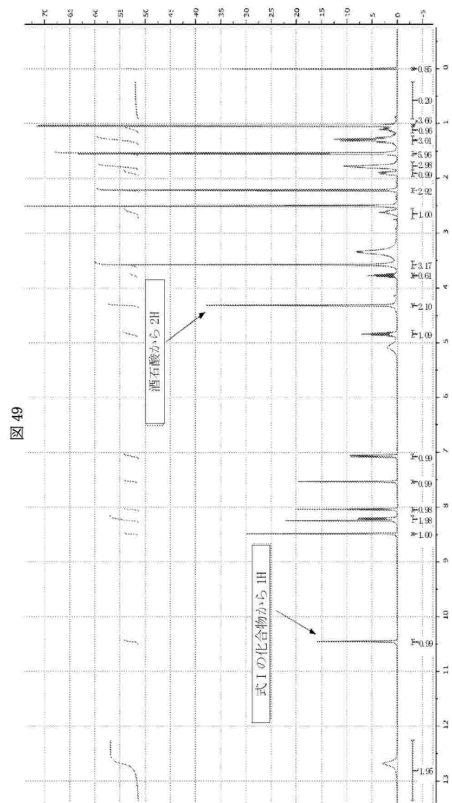
20

30

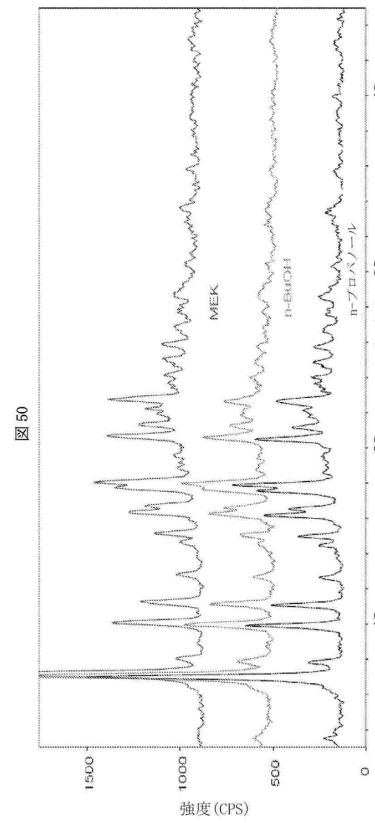
40

50

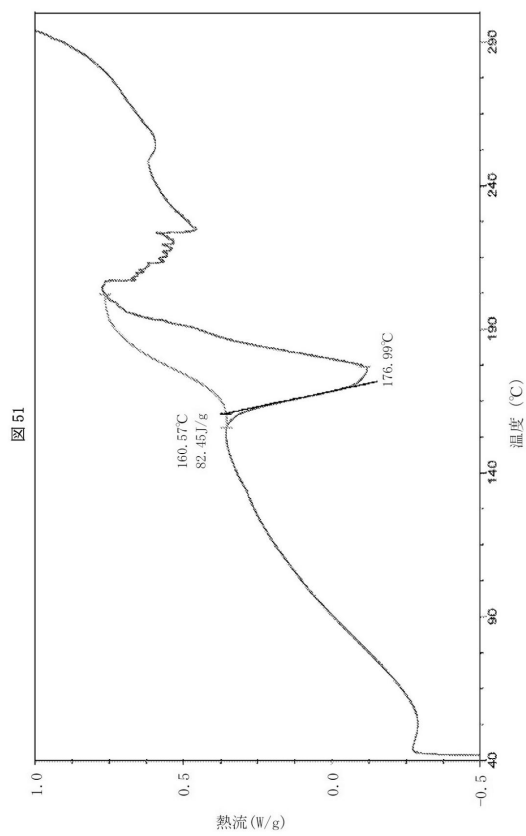
【図 49】



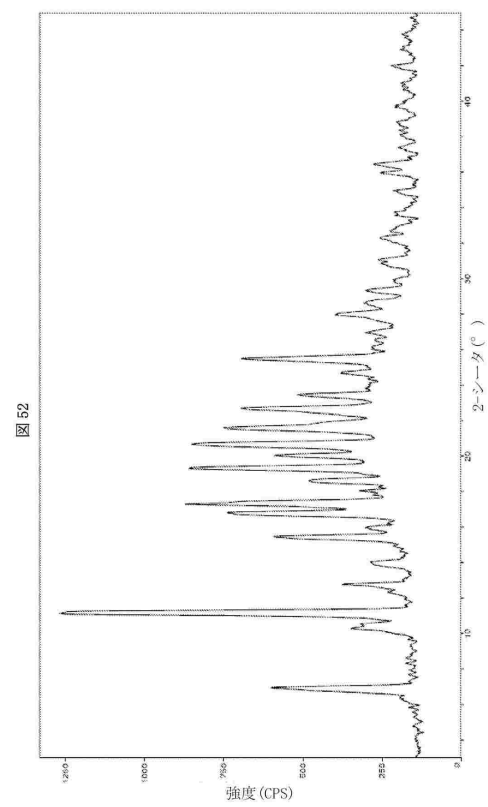
【図 50】



【図 51】



【図 52】



10

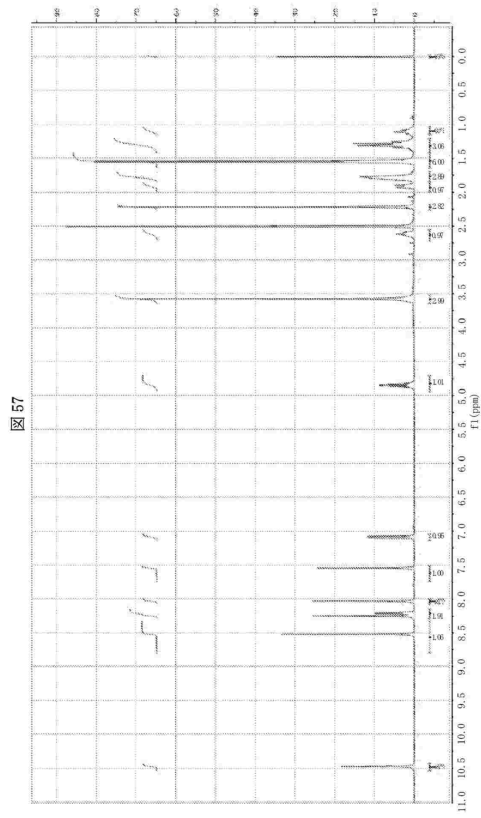
20

30

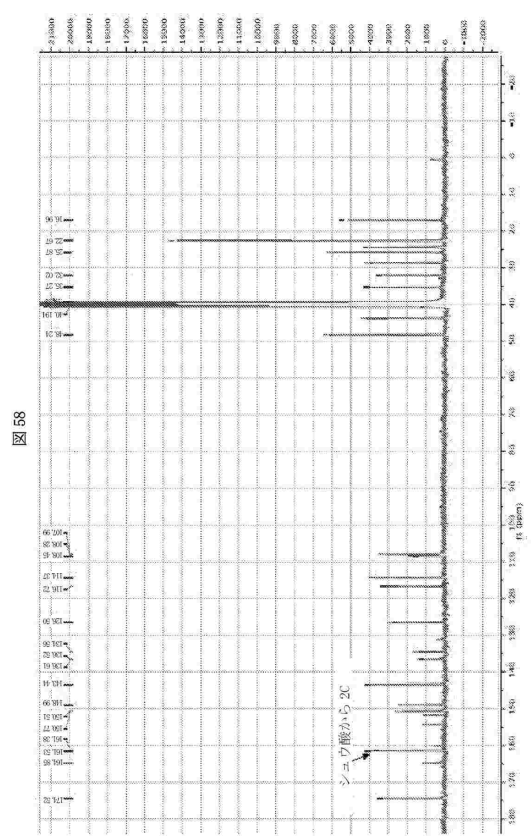
40

50

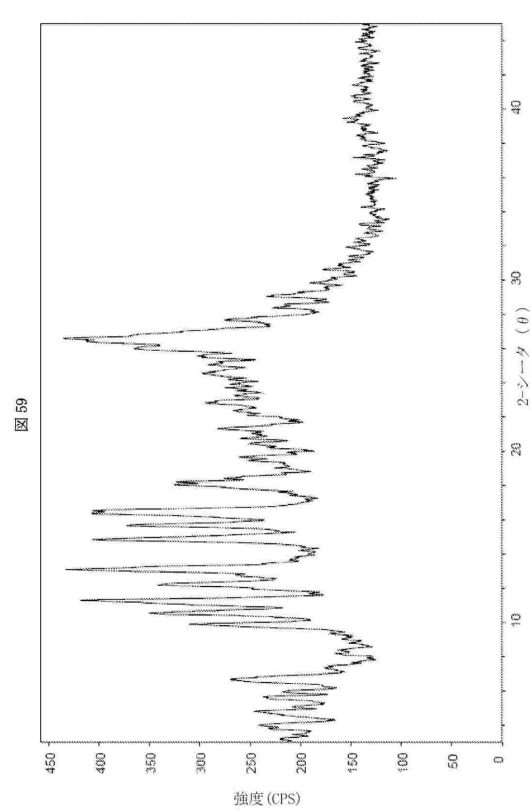
【図 5 7】



【図 5 8】



【図 5 9】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/078143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/04 A61P35/00 A61K31/4439 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/050824 A1 (PRELUDE THERAPEUTICS INC [US]) 18 March 2021 (2021-03-18) cited in the application examples page 235; example 80 claims ----- -/--	1-112
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 December 2022		Date of mailing of the international search report 15/12/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Stix-Malaun, Elke

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/078143

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26] page 165, last paragraph - page 166, paragraph 1 Chapter 3.1 -----	1-112

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/078143

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021050824 A1	18-03-2021	AU 2020345950 A1	31-03-2022
		BR 112022004327 A2	31-05-2022
		CA 3153531 A1	18-03-2021
		CN 114786673 A	22-07-2022
		EP 4028005 A1	20-07-2022
		IL 291191 A	01-05-2022
		JP 2022548568 A	21-11-2022
		KR 20220079851 A	14-06-2022
		US 2021070761 A1	11-03-2021
		US 2022324830 A1	13-10-2022
		WO 2021050824 A1	18-03-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. プルロニック
2. TWEEN
3. TRITON
4. BRIJ

イン10

(72)発明者 ルー, リアン

アメリカ合衆国19805デラウェア州ウィルミントン、イノベーション・ブルバード175、
プレリウド・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 コームズ, アンドリュー

アメリカ合衆国19348ペンシルベニア州ケネット・スクエア、ワワセット・ロード939

(72)発明者 リー, チュン

アメリカ合衆国19702デラウェア州ニューアーク、レイク・ドライブ229エイ、ウィルミン
トン・ファーマ・テック・カンパニー・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内

(72)発明者 ジャン, ファピン

アメリカ合衆国19702デラウェア州ニューアーク、レイク・ドライブ229エイ、ウィルミン
トン・ファーマ・テック・カンパニー・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内

F ターム (参考) 4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC201 ZC411 ZC412 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC39 CB05 GA07 GA08 GA14 GA15
MA01 MA02 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC20 ZC41 ZC75