

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-509457

(P2018-509457A)

(43) 公表日 平成30年4月5日 (2018. 4. 5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 (2006. 01)	C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 1 4 3	4 C 0 5 0
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9 (2006. 01)	C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 5 1 9	
A 6 1 P 3 5 / 0 2 (2006. 01)	A 6 1 P 3 5 / 0 0	
	A 6 1 P 3 5 / 0 2	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 118 頁)		

(21) 出願番号 特願2017-550541 (P2017-550541)
 (86) (22) 出願日 平成28年3月25日 (2016. 3. 25)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年11月24日 (2017. 11. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/024305
 (87) 国際公開番号 W02016/160598
 (87) 国際公開日 平成28年10月6日 (2016. 10. 6)
 (31) 優先権主張番号 62/139, 594
 (32) 優先日 平成27年3月27日 (2015. 3. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 515255733
 ファーマサイクリックス エルエルシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 085, サニーベイル, イースト アーク
 エス アベニュー 995
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 ゴールドマン, エリック
 アメリカ合衆国 94518 カリフォル
 ニア州 コンコード キース・ドライブ
 1137
 (72) 発明者 スミス, マーク, スティーブン
 アメリカ合衆国 94062 カリフォル
 ニア州 レッドウッド・シティ サマーセ
 ット・ストリート 162

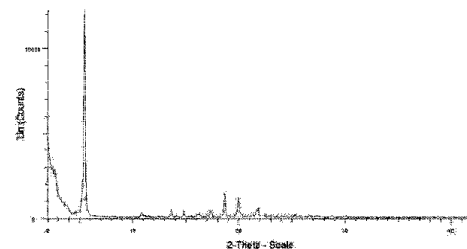
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プルトン型チロシンキナーゼ阻害剤の溶媒和形態

(57) 【要約】

結晶形態及びその薬学的に許容される塩を含むプルトン型チロシンキナーゼ (Btk) 阻害剤 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を本明細書で説明する。また、本溶媒和物を含む医薬組成物、ならびに自己免疫疾患または状態、異種免疫疾患または状態、リンパ腫を含むがん、及び炎症性疾患または状態の治療のために、本溶媒和物を単独でまたは他の治療薬と組み合わせて使用する方法も開示する。

Figure 1 - XRPD of Compound 1 Butyronitrile Solvate (Form 1)



【選択図】 図 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンが、ブチロニトリル、1 , 2 - ジメトキシエタン、ヘキサフルオロベンゼン、アセトフェノン、クロロベンゼン、ジメチルアセトアミド、酢酸ベンジル、もしくは 1 , 1 , 2 - トリクロロエタン、またはこれらの混合物と溶媒和される、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物。

【請求項 2】

10

結晶形態である、請求項 1 に記載の溶媒和物。

【請求項 3】

以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのブチロニトリル溶媒和物の結晶形態 (形態 1) :

- (a) 図 1 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (X R P D) パターン、
 - (b) $5 . 5 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータ、 $10 . 9 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータ、 $13 . 6 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータ、 $14 . 8 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータ、 $17 . 3 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータ、 $18 . 7 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータ、 $20 . 0 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータ、及び $21 . 8 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータでの特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つ、4 つ、6 つ、または全てを持つ粉末 X 線回折 (X R P D) パターン、
 - (c) 図 2 に示すものと実質的に同じ D S C サーモグラム、
 - (d) 約 100 ~ 125 にて吸熱事象を有する D S C サーモグラム、
 - (e) 図 2 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (T G A) サーモグラム、
- または
- (f) これらの組み合わせ。

20

【請求項 4】

前記結晶形態が、図 1 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを有する、請求項 3 に記載の結晶形態。

30

【請求項 5】

前記結晶形態が、 $5 . 5 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータ、 $10 . 9 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータ、 $13 . 6 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータ、 $14 . 8 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータ、 $17 . 3 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータ、 $18 . 7 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータ、 $20 . 0 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータ、及び $21 . 8 \pm 0 . 1 ^\circ$ 2 - シータでの特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを有する、請求項 3 に記載の結晶形態。

【請求項 6】

前記 D S C サーモグラムが、約 100 ~ 125 にて吸熱事象を有する、請求項 3 に記載の結晶形態。

【請求項 7】

40

前記結晶形態が、図 2 に示すものと実質的に同じ D S C サーモグラムを有する、請求項 3 に記載の結晶形態。

【請求項 8】

前記結晶形態が、図 2 に示すものと実質的に同じ T G A サーモグラムを有する、請求項 3 に記載の結晶形態。

【請求項 9】

特性 (a)、(b)、(c)、(d)、及び (e) を有することを特徴とする前記結晶形態である、請求項 3 に記載の結晶形態。

【請求項 10】

以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 -

50

(4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - オンの1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態(形態2):

(a) 図3に示すものと実質的に同じ粉末X線回折(XRPD)パターン、

(b) $6.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $13.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $22.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも2つ、4つ、6つ、または全てを持つ粉末X線回折(XRPD)パターン、

(c) 40 及び75%の相対湿度にて7日間保管した後に実質的に同じ粉末X線回折(XRPD)パターン、

(d) 図4に示すものと実質的に同じDSCサーモグラム、

(e) 吸熱が約89 で発生し、約101 でピークを迎えるDSCサーモグラム、

(f) 図4に示すものと実質的に同じ熱重量分析(TGA)サーモグラム、

または

(g) これらの組み合わせ。

10

【請求項11】

前記結晶形態が、図3に示すものと実質的に同じ粉末X線回折(XRPD)パターンを有する、請求項10に記載の結晶形態。

【請求項12】

前記結晶形態が、 $6.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $13.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $22.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも2つ、4つ、6つ、または全てを持つ粉末X線回折(XRPD)パターンを有する、請求項10に記載の結晶形態。

20

【請求項13】

前記結晶形態が、40 及び75%の相対湿度にて7日間保管した後に実質的に同じ粉末X線回折(XRPD)パターンを有する、請求項10に記載の結晶形態。

【請求項14】

前記DSCサーモグラムが、約89 で発生し、約101 でピークを迎える吸熱を有する、請求項10に記載の結晶形態。

30

【請求項15】

前記結晶形態が、図4に示すものと実質的に同じDSCサーモグラムを有する、請求項10に記載の結晶形態。

【請求項16】

前記結晶形態が、図4に示すものと実質的に同じTGAサーモグラムを有する、請求項10に記載の結晶形態。

【請求項17】

特性(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、及び(f)を有することを特徴とする前記結晶形態である、請求項10に記載の結晶形態。

【請求項18】

以下の特性のうちの少なくとも1つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - オンのヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態(形態3):

40

(a) 図5に示すものと実質的に同じ粉末X線回折(XRPD)パターン、

(b) $5.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $14.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $23.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも2つ、4つ、6つ、または全てを持つ粉末X線回折(XRPD)パターン、

(c) 図6に示すものと実質的に同じDSCサーモグラム、

50

(d) 吸熱が約 51 で発生する DSC サーマグラム、
または

(e) これらの組み合わせ。

【請求項 19】

前記結晶形態が、図 5 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する、請求項 18 に記載の結晶形態。

【請求項 20】

前記結晶形態が、 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $14.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $23.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する、請求項 18 に記載の結晶形態。

10

【請求項 21】

前記 DSC サーマグラムが、約 51 で発生する吸熱を有する、請求項 18 に記載の結晶形態。

【請求項 22】

前記結晶形態が、図 6 に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラムを有する、請求項 18 に記載の結晶形態。

【請求項 23】

特性 (a)、(b)、(c)、及び (d) を有することを特徴とする前記結晶形態である、請求項 18 に記載の結晶形態。

20

【請求項 24】

以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [4,4-d] ピリミジン - 1 - イル) ペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オンのヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 4) :

(a) 図 7 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

(b) $12.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $25.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $26.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つ、4 つ、または全てを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

30

(c) 図 8 に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラム、

(d) 吸熱が約 84 で発生し、約 100 でピークを迎える DSC サーマグラム、

(e) 図 8 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーマグラム、

または

(f) これらの組み合わせ。

【請求項 25】

前記結晶形態が、図 7 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する、請求項 24 に記載の結晶形態。

【請求項 26】

前記結晶形態が、 $12.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $25.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $26.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する、請求項 24 に記載の結晶形態。

40

【請求項 27】

前記 DSC サーマグラムが、約 84 で発生し、約 100 でピークを迎える吸熱を有する、請求項 24 に記載の結晶形態。

【請求項 28】

前記結晶形態が、図 8 に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラムを有する、請求項 24 に記載の結晶形態。

【請求項 29】

50

前記結晶形態が、図 8 に示すものと実質的に同じ T G A サーモグラムを有する、請求項 2 4 に記載の結晶形態。

【請求項 3 0】

特性 (a)、(b)、(c)、(d)、及び (e) を有することを特徴とする前記結晶形態である、請求項 2 4 に記載の結晶形態。

【請求項 3 1】

以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのアセトフェノン溶媒和物の結晶形態 (形態 5) :

- (a) 図 9 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (X R P D) パターン、
- (b) $7.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $24.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つ、4 つ、6 つ、または全てを持つ粉末 X 線回折 (X R P D) パターン、
- (c) 図 1 0 に示すものと実質的に同じ D S C サーモグラム、
- (d) 吸熱が約 8 9 で発生し、約 9 6 でピークを迎える D S C サーモグラム、
- (e) 図 1 0 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (T G A) サーモグラム、
- (f) 約 1 0 0 (2) K の温度にて以下とほぼ等しい単位格子パラメータ :

【表 1】

分子式	$C_{33}H_{32}N_6O_3$				
分子量	560.64				
結晶系	三斜晶系				
空間群	P 1	a	11.3552 (5) Å	α	79.657 (3) °
		b	11.7741 (4) Å	β	70.352 (4) °
		c	12.2064 (4) Å	γ	67.080 (4) °
V	1413.38 (11) Å ³				
Z	2				
密度 (計算値)	1.317 Mg/m ³				
吸収係数	0.699 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
F (000)	592				
T	100 (2) K				

または

(g) これらの組み合わせ。

【請求項 3 2】

前記結晶形態が、図 9 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを有する、請求項 3 1 に記載の結晶形態。

【請求項 3 3】

前記結晶形態が、 $7.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $24.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つ、4 つ、6 つ、または全てを持つ粉末 X 線回折 (X R P D) パターン、

° 2 - シータ、 21.3 ± 0.1 ° 2 - シータ、 21.8 ± 0.1 ° 2 - シータ、 24.3 ± 0.1 ° 2 - シータ、及び 24.8 ± 0.1 ° 2 - シータでの特徴的ピークのうちの少なくとも2つ、4つ、6つ、または全てを持つ粉末X線回折 (XRPD) パターンを有する、請求項31に記載の結晶形態。

【請求項34】

前記DSCサーモグラムが、約89 で発生し、約96 でピークを迎える吸熱を有する、請求項31に記載の結晶形態。

【請求項35】

前記結晶形態が、図10に示すものと実質的に同じDSCサーモグラムを有する、請求項31に記載の結晶形態。

10

【請求項36】

前記結晶形態が、図10に示すものと実質的に同じTGAサーモグラムを有する、請求項31に記載の結晶形態。

【請求項37】

前記単位格子パラメータが、約100 (2) Kの温度にて以下とほぼ等しい、請求項31に記載の結晶形態。

【表2】

分子式	$C_{33}H_{32}N_6O_3$				
分子量	560.64				
結晶系	三斜晶系				
空間群	P 1	a	11.3552 (5) Å	α	79.657 (3) °
		b	11.7741 (4) Å	β	70.352 (4) °
		c	12.2064 (4) Å	γ	67.080 (4) °
V	1413.38 (11) Å ³				
Z	2				
密度 (計算値)	1.317 Mg/m ³				
吸収係数	0.699 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
F (000)	592				
T	100 (2) K				

20

30

【請求項38】

特性 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、及び (f) を有することを特徴とする前記結晶形態である、請求項31に記載の結晶形態。

【請求項39】

以下の特性のうちの少なくとも1つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態6) :

40

(a) 図11に示すものと実質的に同じ粉末X線回折 (XRPD) パターン、

(b) 18.4 ± 0.1 ° 2 - シータ、 19.4 ± 0.1 ° 2 - シータ、 20.2 ± 0.1 ° 2 - シータ、 20.9 ± 0.1 ° 2 - シータ、 21.2 ± 0.1 ° 2 - シータ、 21.9 ± 0.1 ° 2 - シータ、及び 25.0 ± 0.1 ° 2 - シータでの特徴的ピークのうちの少なくとも2つ、4つ、または全てを持つ粉末X線回折 (XRPD) パターン、

(c) 40 及び75%の相対湿度にて7日間保管した後に実質的に同じ粉末X線回折

50

(X R P D) パターン、

(d) 図 1 2 に示すものと実質的に同じ D S C サーマグラム、

(e) 吸熱が約 9 2 で発生し、約 9 5 でピークを迎える D S C サーマグラム、

(f) 図 1 2 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (T G A) サーマグラム、

または

(g) これらの組み合わせ。

【請求項 4 0】

前記結晶形態が、図 1 1 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを有する、請求項 3 9 に記載の結晶形態。

10

【請求項 4 1】

前記結晶形態が、 $18.4 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $19.4 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $20.9 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $21.9 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、及び $25.0 \pm 0.1^\circ 2$ -シートでの特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを有する、請求項 3 9 に記載の結晶形態。

【請求項 4 2】

前記結晶形態が、4 0 及び 7 5 % の相対湿度にて 7 日間保管した後に実質的に同じ粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを有する、請求項 3 9 に記載の結晶形態。

【請求項 4 3】

前記 D S C サーマグラムが、約 9 2 で発生し、約 9 5 でピークを迎える吸熱を有する、請求項 3 9 に記載の結晶形態。

20

【請求項 4 4】

前記結晶形態が、図 1 2 に示すものと実質的に同じ D S C サーマグラムを有する、請求項 3 9 に記載の結晶形態。

【請求項 4 5】

前記結晶形態が、図 1 2 に示すものと実質的に同じ T G A サーマグラムを有する、請求項 3 9 に記載の結晶形態。

【請求項 4 6】

特性 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、及び (f) を有することを特徴とする前記結晶形態である、請求項 3 9 に記載の結晶形態。

30

【請求項 4 7】

以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オンのアセトフェノン溶媒和物の結晶形態 (形態 7) :

(a) 図 1 3 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (X R P D) パターン、

(b) $6.5 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $13.0 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $18.4 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $21.5 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、及び $23.9 \pm 0.1^\circ 2$ -シートでの特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つ、4 つ、6 つ、または全てを持つ粉末 X 線回折 (X R P D) パターン、

40

(c) 図 1 4 に示すものと実質的に同じ D S C サーマグラム、

(d) 吸熱が約 1 2 4 で発生し、約 1 2 7 でピークを迎える D S C サーマグラム、

(e) 図 1 4 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (T G A) サーマグラム、

または

(f) これらの組み合わせ。

【請求項 4 8】

前記結晶形態が、図 1 3 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを有する、請求項 4 7 に記載の結晶形態。

【請求項 4 9】

50

前記結晶形態が、 $6.5 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $13.0 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $18.4 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $21.5 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、及び $23.9 \pm 0.1^\circ 2$ -シートでの特徴的ピークを持つ粉末X線回折(XRPD)パターンを有する、請求項47に記載の結晶形態。

【請求項50】

前記DSCサーモグラムが、約124 で発生し、約127 でピークを迎える吸熱を有する、請求項47に記載の結晶形態。

【請求項51】

前記結晶形態が、図14に示すものと実質的に同じDSCサーモグラムを有する、請求項47に記載の結晶形態。

10

【請求項52】

前記結晶形態が、図14に示すものと実質的に同じTGAサーモグラムを有する、請求項47に記載の結晶形態。

【請求項53】

特性(a)、(b)、(c)、(d)、及び(e)を有することを特徴とする前記結晶形態である、請求項47に記載の結晶形態。

【請求項54】

以下の特性のうちの少なくとも1つを有する、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンのジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態(形態8)：

20

(a) 図15に示すものと実質的に同じ粉末X線回折(XRPD)パターン、

(b) $8.8 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $22.5 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $24.5 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、及び $25.3 \pm 0.1^\circ 2$ -シートでの特徴的ピークのうちの少なくとも2つ、4つ、または全てを持つ粉末X線回折(XRPD)パターン、

(c) 図16に示すものと実質的に同じDSCサーモグラム、

(d) 吸熱が約82 で発生し、約85 でピークを迎えるDSCサーモグラム、

(e) 図16に示すものと実質的に同じ熱重量分析(TGA)サーモグラム、

30

(f) 約100(2)Kの温度にて以下とほぼ等しい単位格子パラメータ：

【表 3】

分子式	$C_{29}H_{33}N_7O_3$				
分子量	527.62				
結晶系	三斜晶系				
空間群	P 1	a	9.3627 (3) Å	α	70.831 (3) °
		b	10.9543 (4) Å	β	76.034 (3) °
		c	14.7742 (5) Å	γ	70.721 (3) °
V	1335.88 (9) Å ³				
Z	2				
密度 (計算値)	1.312 Mg/m ³				
吸収係数	0.711 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
F (000)	560				
T	100 (2) K				

10

または

(g) これらの組み合わせ。

20

【請求項 55】

前記結晶形態が、図 15 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する、請求項 54 に記載の結晶形態。

【請求項 56】

前記結晶形態が、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $22.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $25.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する、請求項 54 に記載の結晶形態。

30

【請求項 57】

前記 DSC サーモグラムが、約 82 で発生し、約 85 でピークを迎える吸熱を有する、請求項 54 に記載の結晶形態。

【請求項 58】

前記結晶形態が、図 16 に示すものと実質的に同じ DSC サーモグラムを有する、請求項 54 に記載の結晶形態。

【請求項 59】

前記結晶形態が、図 16 に示すものと実質的に同じ TGA サーモグラムを有する、請求項 54 に記載の結晶形態。

【請求項 60】

前記単位格子パラメータが、約 100 (2) K の温度にて以下とほぼ等しい、請求項 54 に記載の結晶形態。

40

【表 4】

分子式	$C_{29}H_{33}N_7O_3$				
分子量	527.62				
結晶系	三斜晶系				
空間群	P 1	a	9.3627 (3) Å	α	70.831 (3) °
		b	10.9543 (4) Å	β	76.034 (3) °
		c	14.7742 (5) Å	γ	70.721 (3) °
V	1335.88 (9) Å ³				
Z	2				
密度 (計算値)	1.312 Mg/m ³				
吸収係数	0.711 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
F (000)	560				
T	100 (2) K				

10

20

【請求項 6 1】

特性 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、及び (f) を有することを特徴とする前記結晶形態である、請求項 5 4 に記載の結晶形態。

【請求項 6 2】

以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)プロプ - 2 - エン - 1 - オンの酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態 (形態 9) :

(a) 図 1 7 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

(b) $12.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $22.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つ、4 つ、または全てを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

30

(c) 図 1 8 に示すものと実質的に同じ DSC サーモグラム、

(d) 約 106 で発生し約 108 でピークを迎える吸熱、及び約 155 で発生し約 158 でピークを迎える吸熱を持つ DSC サーモグラム、

(e) 図 1 8 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーモグラム、

または

(f) これらの組み合わせ。

40

【請求項 6 3】

前記結晶形態が、図 1 7 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する、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、 $12.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $22.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する、請求項 6 2 に記載の結晶形態。

【請求項 6 5】

50

以下の特性のうちの少なくとも1つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの 1 , 1 , 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 10) :

- (a) 図 19 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (X R P D) パターン、
- (b) $5.4 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $18.6 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $20.1 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $20.8 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $21.3 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $21.7 \pm 0.1^\circ$ - シータ、及び $22.6 \pm 0.1^\circ$ - シータでの特徴的ピークのうちの少なくとも2つ、4つ、または全てを持つ粉末 X 線回折 (X R P D) パターン、
- (c) 図 20 に示すものと実質的に同じ D S C サーマグラム、
- (d) 吸熱が約 150 で発生し、約 154 でピークを迎える D S C サーマグラム、
- (e) 図 20 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (T G A) サーマグラム、
- または
- (f) これらの組み合わせ。

【請求項 66】

前記結晶形態が、図 19 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを有する、請求項 65 に記載の結晶形態。

【請求項 67】

前記結晶形態が、 $5.4 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $18.6 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $20.1 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $20.8 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $21.3 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $21.7 \pm 0.1^\circ$ - シータ、及び $22.6 \pm 0.1^\circ$ - シータでの特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを有する、請求項 65 に記載の結晶形態。

【請求項 68】

請求項 1 ~ 67 のいずれか一項に記載の結晶形態、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 69】

がんの治療を、それを必要とする哺乳動物において行う方法であって、請求項 68 に記載の医薬組成物を前記哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

【請求項 70】

前記がんが B 細胞悪性腫瘍である、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 71】

前記がんが、慢性リンパ性白血病 (C L L)、小リンパ球性リンパ腫 (S L L)、マントル細胞リンパ腫 (M C L)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L)、及び多発性骨髄腫から選択される B 細胞悪性腫瘍である、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 72】

前記がんが、リンパ腫、白血病、または固形腫瘍である、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 73】

前記がんが、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、B 細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫 / ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、脾辺縁帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔 (胸腺) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、パーキットリンパ腫 / 白血病、またはリンパ腫様肉芽腫症である、請求項 69 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、全体が参照により本明細書に組み込まれる、2015年3月27日出願の米国仮出願第 62 / 139 , 594 号の利益を主張する。

【0002】

結晶形態及び薬学的に許容される塩を含むブルトン型チロシンキナーゼ（Btk）阻害剤 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物、ならびに本 Btk 阻害剤を含む医薬組成物、及び本 Btk 阻害剤を、Btk 活性の阻害の恩恵を受け得る疾患または状態の治療に使用方法を本明細書で説明する。

【背景技術】

【0003】

非受容体チロシンキナーゼの Tec ファミリーのメンバーであるブルトン型チロシンキナーゼ（Btk）は、Tリンパ球及びナチュラルキラー細胞を除く全ての造血細胞型において発現される重要なシグナル伝達酵素である。Btk は、細胞表面 B 細胞受容体（BCR）刺激を下流細胞内応答に連結する B 細胞シグナル伝達経路において必須の役割を果たす。

10

【0004】

Btk は、B 細胞の発達、活性化、シグナル伝達、及び生存の重要な制御因子である。更に、Btk は、いくつかの他の造血細胞シグナル伝達経路、例えば、マクロファージにおける Toll 様受容体（TLR）及びサイトカイン受容体媒介性 TNF - α 産生、マスト細胞における IgE 受容体（FcγR）シグナル伝達、B 系統リンパ系細胞における Fas / Apo - 1 アポトーシス性シグナル伝達の阻害、ならびにコラーゲン誘導血小板凝集において役割を果たす。

20

【0005】

1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、1 - { (3R) - 3 - [4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル} プロブ - 2 - エン - 1 - オンまたは 2 - プロペン - 1 - オン、1 - [(3R) - 3 - [4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル] - 1 - ピペリジニル - というその IUPAC 名でも既知であり、イブルチニブという USAN 名が与えられている。イブルチニブに対して与えられた種々の名称は、本明細書において互換的に使用される。

30

【発明の概要】

【0006】

結晶形態及び薬学的に許容される多形体及び非晶相を含む Btk 阻害剤 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物、ならびにその使用方法を本明細書で説明する。薬学的に許容される多形体及び非晶相を含む溶媒和された Btk 阻害剤の薬学的に許容される塩、ならびにその使用方法も説明する。1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン及びその薬学的に許容される塩は、Btk 活性と関連付けられる疾患または状態を治療するための医薬品の製造に使用される。1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、不可逆的 Btk 阻害剤である。

40

【0007】

1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの結晶性溶媒和形態を調製するための方法も本明細書で説明する。溶媒和 Btk 阻害剤を含む医薬組成物、及び本溶媒和 Btk 阻害剤を疾患または状態（Btk の不可逆的阻害が疾患または状態を有する哺乳動物に治療的利益を提供する疾患または状態）の治療に

50

使用する方法を更に説明する。

【0008】

一態様では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物である。

【0009】

一実施形態では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンが、ブチロニトリル、1 , 2 - ジメトキシエタン、ヘキサフルオロベンゼン、アセトフェノン、クロロベンゼン、ジメチルアセトアミド、酢酸ベンジル、もしくは1 , 1 , 2 - トリクロロエタン、またはこれらの組み合わせによって溶媒和される、溶媒和物である。一実施形態では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンがブチロニトリルによって溶媒和される、溶媒和物である。一実施形態では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンが1 , 2 - ジメトキシエタンによって溶媒和される、溶媒和物である。一実施形態では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンがヘキサフルオロベンゼンによって溶媒和される、溶媒和物である。一実施形態では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンがアセトフェノンによって溶媒和される、溶媒和物である。一実施形態では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンがクロロベンゼンによって溶媒和される、溶媒和物である。一実施形態では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンがジメチルアセトアミドによって溶媒和される、溶媒和物である。一実施形態では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンが酢酸ベンジルによって溶媒和される、溶媒和物である。一実施形態では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンが1 , 1 , 2 - トリクロロエタンによって溶媒和される、溶媒和物である。

【0010】

更なる実施形態では、本溶媒和物は無水である。

【0011】

別の実施形態では、本溶媒和物は結晶質である。

【0012】

更に別の実施形態では、本溶媒和物是非晶質である。

【0013】

一態様では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのビス - ブチロニトリル溶媒和物を本明細書で説明する。一態様では、以下の特性のうちの少なくとも1つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのブチロニトリル溶媒和物の結晶形態 (形態 1) を本明細書で説明する：

(a) 図 1 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (X R P D) パターン、

(b) $5.5 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $10.9 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $13.6 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $14.8 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $17.3 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $20.0 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、及び $21.8 \pm 0.1^\circ 2$ - シータでの特徴的ピークのうちの少なくとも2つ、4つ、6つ、または全てを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

(c) 図2に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラム、

(d) 約 $100 \sim 125$ にて吸熱事象を有する DSC サーマグラム、

(e) 図2に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーマグラム、

または

(f) これらの組み合わせ。

10

【0014】

一部の実施形態では、化合物1のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態(形態1)は、図1に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物1のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態(形態1)は、 $5.5 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $10.9 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $13.6 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $14.8 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $17.3 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $20.0 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、及び $21.8 \pm 0.1^\circ 2$ - シータでの特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物1のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態(形態1)は、図2に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物1のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態(形態1)は、図2に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物1のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態(形態1)は、約 $100 \sim 125$ での吸熱を持つ DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、この吸熱事象は、約 110 で発生し、約 120 で第1のピークを迎え、約 121 で第2のピークを迎える。一部の実施形態では、この DSC サーマグラムは、吸熱が約 153 で発生し、約 156 でピークを迎える。一部の実施形態では、化合物1のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態(形態1)は、特性(a)、(b)、(c)、(d)、及び(e)を有することを特徴とする。

20

【0015】

一態様では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのヘミ - ジメトキシエタンを本明細書で説明する。別の態様では、以下の特性のうちの少なくとも2つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態(形態2)を本明細書で説明する：

30

(a) 図3に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

(b) $6.8 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $13.4 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $18.2 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、及び $22.2 \pm 0.1^\circ 2$ - シータでの特徴的ピークのうちの少なくとも2つ、4つ、6つ、または全てを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

40

(c) 40 及び 75% の相対湿度にて少なくとも1週間保管した後に実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

(d) 図4に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラム、

(e) 吸熱が約 89 で発生し、約 101 でピークを迎える DSC サーマグラム、

(f) 図4に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーマグラム、

または

(g) これらの組み合わせ。

【0016】

一部の実施形態では、化合物1の1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態(形態

50

2) は、図 3 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 2) は、 $6.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $13.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $22.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 2) は、40 及び 75 % の相対湿度にて少なくとも 1 週間保管した後で実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 2) は、図 4 に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 2) は、吸熱が約 89 で発生し、約 101 でピークを迎える DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 2) は、図 4 で示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 2) は、特性 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、及び (f) を有することを特徴とする。

10

20

30

40

50

【0017】

一態様では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのヘキサフルオロベンゼン溶媒和物を本明細書で説明する。別の態様では、以下の特性のうちの少なくとも 3 つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 2) を本明細書で説明する：

- (a) 図 5 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、
- (b) $5.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $14.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $23.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つ、4 つ、6 つ、または全てを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、
- (c) 図 6 に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラム、
- (d) 吸熱が約 51 で発生する DSC サーマグラム、
- または
- (e) これらの組み合わせ。

【0018】

一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 3) は、図 5 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 3) は、 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $14.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $23.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 3) は、図 6 に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 3) は、吸熱が約 51 で発生する DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、発熱は、約 75 でのピークを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 3) は、特性 (a)、(b)、(c)、及び (d) を有することを特徴とする。

【0019】

別の態様では、以下の特性のうちの少なくとも 4 つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン

- 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 2) を本明細書で説明する:

(a) 図 7 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

(b) $12.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $25.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $26.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つ、4 つ、または全てを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

(c) 図 8 に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラム、

(d) 吸熱が約 84 で発生し、約 100 でピークを迎える DSC サーマグラム、

(e) 図 8 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーマグラム、

または

(f) これらの組み合わせ。

10

【0020】

一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 4) は、図 7 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 4) は、 $12.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $25.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $26.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 4) は、図 8 に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 4) は、吸熱が約 84 で発生し、約 100 でピークを迎える DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 4) は、図 8 で示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 4) は、特性 (a)、(b)、(c)、(d)、及び (e) を有することを特徴とする。

20

【0021】

別の態様では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのアセトフェノン溶媒和物を本明細書で説明する。別の態様では、以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのアセトフェノン溶媒和物の結晶形態 (形態 5) を本明細書で説明する:

30

(a) 図 9 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

(b) $7.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $24.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つ、4 つ、6 つ、または全てを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

40

(c) 図 10 に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラム、

(d) 吸熱が約 89 で発生し、約 96 でピークを迎える DSC サーマグラム、

(e) 図 10 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーマグラム、

(f) 約 100 (2) K の温度にて以下とほぼ等しい単位格子パラメータ:

【0022】

【表 1】

分子式	$C_{33}H_{32}N_6O_3$				
分子量	560.64				
結晶系	三斜晶系				
空間群	P 1	a	11.3552 (5) Å	α	79.657 (3) °
		b	11.7741 (4) Å	β	70.352 (4) °
		c	12.2064 (4) Å	γ	67.080 (4) °
V	1413.38 (11) Å ³				
Z	2				
密度 (計算値)	1.317 Mg/m ³				
吸収係数	0.699 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
F (000)	592				
T	100 (2) K				

10

または

20

(g) これらの組み合わせ。

【0023】

一部の実施形態では、化合物1のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態(形態5)は、図9に示すものと実質的に同じ粉末X線回折(XRPD)パターンを有する。一部の実施形態では、化合物1のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態(形態5)は、7.6±0.1° 2-シート、8.8±0.1° 2-シート、15.2±0.1° 2-シート、17.6±0.1° 2-シート、18.9±0.1° 2-シート、19.5±0.1° 2-シート、20.4±0.1° 2-シート、21.0±0.1° 2-シート、21.3±0.1° 2-シート、21.8±0.1° 2-シート、24.3±0.1° 2-シート、及び24.8±0.1° 2-シートでの特徴的ピークを持つ粉末X線回折(XRPD)パターンを有する。一部の実施形態では、化合物1のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態(形態5)は、図10に示すものと実質的に同じDSCサーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物1のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態(形態5)は、吸熱が約89で発生し、約96でピークを迎えるDSCサーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物1のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態(形態5)は、図10で示すものと実質的に同じ熱重量分析(TGA)サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物1のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態(形態5)は、約100(2)Kの温度にて以下とほぼ等しい単位格子パラメータを有する：

30

【0024】

【表 2】

分子式	$C_{33}H_{32}N_6O_3$				
分子量	560.64				
結晶系	三斜晶系				
空間群	P 1	a	11.3552 (5) Å	α	79.657 (3)°
		b	11.7741 (4) Å	β	70.352 (4)°
		c	12.2064 (4) Å	γ	67.080 (4)°
V	1413.38 (11) Å ³				
Z	2				
密度 (計算値)	1.317 Mg/m ³				
吸収係数	0.699 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
F (000)	592				
T	100 (2) K				

10

20

【0025】

一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態 5）は、特性（a）、（b）、（c）、（d）、（e）、及び（f）を有することを特徴とする。

【0026】

別の態様では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)プロプ - 2 - エン - 1 - オンのクロロベンゼン溶媒和物を本明細書で説明する。別の態様では、以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)プロプ - 2 - エン - 1 - オンのクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 6）を本明細書で説明する：

30

- （a）図 11 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折（XRPD）パターン、
- （b）18.4 ± 0.1° 2 - シータ、19.4 ± 0.1° 2 - シータ、20.2 ± 0.1° 2 - シータ、20.9 ± 0.1° 2 - シータ、21.2 ± 0.1° 2 - シータ、21.9 ± 0.1° 2 - シータ、及び 25.0 ± 0.1° 2 - シータでの特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つ、4 つ、または全てを持つ粉末 X 線回折（XRPD）パターン、
- （c）40 及び 75 % の相対湿度にて少なくとも 1 週間保管した後に実質的に同じ粉末 X 線回折（XRPD）パターン、
- （d）図 12 に示すものと実質的に同じ DSC サーモグラム、
- （e）吸熱が約 92 で発生し、約 95 でピークを迎える DSC サーモグラム、
- （f）図 12 に示すものと実質的に同じ熱重量分析（TGA）サーモグラム、または
- （g）これらの組み合わせ。

40

【0027】

一部の実施形態では、化合物 1 のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 6）は、図 11 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折（XRPD）パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 6）は、18.4 ± 0.1° 2 - シータ、19.4 ± 0.1° 2 - シータ、20.2 ± 0.1° 2 - シータ、20.9 ± 0.1° 2 - シータ、21.2 ± 0.1° 2 - シータ、21.9 ± 0.1° 2 - シータ、及び 25.0 ± 0.1° 2 - シータでの特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折（XRPD）パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のクロロベンゼン溶媒和物の結晶

50

形態（形態６）は、４０及び７５％の相対湿度にて少なくとも１週間保管した後で実質的に同じ粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。一部の実施形態では、化合物１のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態６）は、図１２に示すものと実質的に同じＤＳＣサーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物１のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態６）は、吸熱が約９２で発生し、約９５でピークを迎えるＤＳＣサーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物１のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態６）は、図１２で示すものと実質的に同じ熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物１のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態６）は、特性（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、及び（ｆ）を有することを特徴とする。

【００２８】

別の態様では、１－（（Ｒ）－３－（４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オンのヘミ－アセトフェノン溶媒和物を本明細書で説明する。別の態様では、以下の特性のうちの少なくとも１つを有する、１－（（Ｒ）－３－（４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オンのアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態７）を本明細書で説明する：

- （ａ）図１３に示すものと実質的に同じ粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターン、
- （ｂ） $6.5 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、 $13.0 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、 $17.6 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、 $18.4 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、 $19.9 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、 $21.0 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、 $21.5 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、 $22.1 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、及び $23.9 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シートでの特徴的ピークのうちの少なくとも２つ、４つ、６つ、または全てを持つ粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターン、
- （ｃ）図１４に示すものと実質的に同じＤＳＣサーモグラム、
- （ｄ）吸熱が約１２４で発生し、約１２７でピークを迎えるＤＳＣサーモグラム、
- （ｅ）図１４に示すものと実質的に同じ熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラム、
- または
- （ｆ）これらの組み合わせ。

【００２９】

一部の実施形態では、化合物１のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態７）は、図１３に示すものと実質的に同じ粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。一部の実施形態では、化合物１のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態７）は、 $6.5 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、 $13.0 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、 $17.6 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、 $18.4 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、 $19.9 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、 $21.0 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、 $21.5 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、 $22.1 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シート、及び $23.9 \pm 0.1^{\circ} 2$ －シートでの特徴的ピークを持つ粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。一部の実施形態では、化合物１のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態７）は、図１４に示すものと実質的に同じＤＳＣサーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物１のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態７）は、吸熱が約１２４で発生し、約１２７でピークを迎えるＤＳＣサーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物１のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態７）は、図１４で示すものと実質的に同じ熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物１のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態７）は、特性（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、及び（ｅ）を有することを特徴とする。

【００３０】

別の態様では、１－（（Ｒ）－３－（４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オンのジメチルアセトアミド溶媒和物を本明細書で説明する。別の態様では、以下の特性のうちの少なくとも１つを有する、１－（（Ｒ）－３－（４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）

ピペリジン - 1 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - オンのジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態 (形態 8) を本明細書で説明する:

(a) 図 15 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

(b) $8.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $22.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $25.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つ、4 つ、または全てを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

(c) 図 16 に示すものと実質的に同じ DSC サーモグラム、

(d) 吸熱が約 82 で発生し、約 85 でピークを迎える DSC サーモグラム、

(e) 図 16 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーモグラム、

(f) 約 100 (2) K の温度にて以下とほぼ等しい単位格子パラメータ:

10

【0031】

【表 3】

分子式	$C_{29}H_{33}N_7O_3$				
分子量	527.62				
結晶系	三斜晶系				
空間群	P1	a	$9.3627(3) \text{ \AA}$	α	$70.831(3)^\circ$
		b	$10.9543(4) \text{ \AA}$	β	$76.034(3)^\circ$
		c	$14.7742(5) \text{ \AA}$	γ	$70.721(3)^\circ$
V	$1335.88(9) \text{ \AA}^3$				
Z	2				
密度 (計算値)	1.312 Mg/m^3				
吸収係数	0.711 mm^{-1}				
波長	$1.54178 \text{ \AA}$				
F (000)	560				
T	100 (2) K				

20

30

または

(g) これらの組み合わせ。

【0032】

一部の実施形態では、化合物 1 のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態 (形態 8) は、図 15 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態 (形態 8) は、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $22.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $25.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態 (形態 8) は、図 16 に示すものと実質的に同じ DSC サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態 (形態 8) は、吸熱が約 82 で発生し、約 85 でピークを迎える DSC サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態 (形態 8) は、図 16 で示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態 (形態 8) は、特性 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、及び (f) を有することを特徴とする。

40

【0033】

50

別の態様では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの酢酸ベンジル溶媒和物を本明細書で説明する。別の態様では、以下の特性のうちの少なくとも1つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態 (形態 9) を本明細書で説明する :

- (a) 図 1 7 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (X R P D) パターン、
- (b) $12.8 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $17.8 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $18.7 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $19.2 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $20.1 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $20.7 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $22.1 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、及び $22.9 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータでの特徴的ピークのうちの少なくとも2つ、4つ、または全てを持つ粉末 X 線回折 (X R P D) パターン、
- (c) 図 1 8 に示すものと実質的に同じ D S C サーマグラム、
- (d) 約 106 で発生し約 108 でピークを迎える吸熱、及び約 155 で発生し約 158 でピークを迎える吸熱を持つ D S C サーマグラム、
- (e) 図 1 8 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (T G A) サーマグラム、
- または
- (f) これらの組み合わせ。

【 0 0 3 4 】

一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態 (形態 9) は、図 1 7 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態 (形態 9) は、 $12.8 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $17.8 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $18.7 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $19.2 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $20.1 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $20.7 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $21.8 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $22.1 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、及び $22.9 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータでの特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態 (形態 9) は、図 1 8 に示すものと実質的に同じ D S C サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態 (形態 9) は、約 106 で発生し約 108 でピークを迎える吸熱、及び約 155 で発生し約 158 でピークを迎える吸熱を持つ D S C サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態 (形態 9) は、図 1 8 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (T G A) サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態 (形態 9) は、特性 (a)、(b)、(c)、(d)、及び (e) を有することを特徴とする。

【 0 0 3 5 】

別の態様では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの 1 , 1 , 2 - トリクロロエタン溶媒和物を本明細書で説明する。別の態様では、以下の特性のうちの少なくとも1つを有する、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの 1 , 1 , 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 10) を本明細書で説明する :

- (a) 図 1 9 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (X R P D) パターン、
- (b) $5.4 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $18.6 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $20.1 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $20.8 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $21.3 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、 $21.7 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータ、及び $22.6 \pm 0.1^{\circ} 2$ - シータでの特徴的ピークのうちの少なくとも2つ、4つ、または全てを持つ粉末 X 線回折 (X R P D) パターン、
- (c) 図 2 0 に示すものと実質的に同じ D S C サーマグラム、
- (d) 吸熱が約 150 で発生し、約 154 でピークを迎える D S C サーマグラム、

(e) 図 20 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーモグラム、
または

(f) これらの組み合わせ。

【 0036 】

一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 10) は、図 19 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 10) は、 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $22.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 10) は、図 20 に示すものと実質的に同じ DSC サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 10) は、吸熱が約 150 で発生し、約 154 でピークを迎える DSC サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 10) は、図 20 で示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 10) は、特性 (a)、(b)、(c)、(d)、及び (e) を有することを特徴とする。

10

【 0037 】

20

別の態様では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの薬学的に許容される塩を本明細書で説明し、この薬学的に許容される塩は酸付加塩である。一部の実施形態では、本薬学的に許容される塩は非晶質である。一部の実施形態では、本薬学的に許容される塩は結晶質である。

【 0038 】

更なる態様では、本明細書に記載の 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物、ならびに薬学的に許容される担体、希釈剤、及び賦形剤から選択される少なくとも 1 つの更なる成分を含む、医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、医薬組成物は、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのブチロニトリル溶媒和物の結晶形態を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのアセトフェノン溶媒和物の結晶形態を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1

30

40

50

-イル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オンの酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オンの1,1,2-トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、哺乳動物への経口投与に好適な形態である。一部の実施形態では、医薬組成物は経口固形剤形である。一部の実施形態では、医薬組成物は、約0.5mg~約1000mgの1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン溶媒和物を含む。

【0039】

10

別の態様では、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オンの溶媒和物を投与することによる患者の治療方法を本明細書で提供する。一部の実施形態では、治療有効量の1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オンの溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物において、Btk等のチロシンキナーゼ(複数可)の活性を阻害するか、またはBtk等のチロシンキナーゼ(複数可)の阻害の恩恵を受け得る疾患、障害、もしくは状態を治療する方法を本明細書で提供する。

【0040】

20

別の態様では、ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)活性を阻害するか、またはブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)活性の阻害による恩恵を受け得る疾患、障害、もしくは状態を治療するための1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オンの溶媒和物の使用を本明細書で提供する。

【0041】

一部の実施形態では、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)の溶媒和物は経口投与される。

【0042】

30

他の実施形態では、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オンの溶媒和物は、チロシンキナーゼ活性阻害用の医薬品の製剤化に使用される。一部の他の実施形態では、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オンの溶媒和物は、ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)活性阻害用の医薬品の製剤化に使用される。

【0043】

別の態様では、哺乳動物においてがんを治療する方法を本明細書で提供し、本方法は、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オンの溶媒和物を含む本明細書に記載の医薬組成物を哺乳動物に投与する工程を含む。一部の実施形態では、がんはB細胞悪性腫瘍である。一部の実施形態では、がんは、慢性リンパ性白血病(CLL)/小リンパ球性リンパ腫(SLL)、マンツル細胞リンパ腫(MCL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、及び多発性骨髄腫から選択される、B細胞悪性腫瘍である。一部の実施形態では、がんは、リンパ腫、白血病、または固形腫瘍である。一部の実施形態では、がんは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫/ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、脾辺縁帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リ

40

50

ンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、パーキットリンパ腫／白血病、またはリンパ腫様肉芽腫症である。対象ががんを患っている一部の実施形態では、対象に、上記の化合物のうちの1つに加えて抗がん剤を投与する。一実施形態では、抗がん剤は、マイトジェンによって活性化されたタンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤である。

【0044】

別の態様では、哺乳動物において炎症性または自己免疫疾患を治療する方法を本明細書で提供し、本方法は、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を含む本明細書に記載の医薬組成物を哺乳動物に投与する工程を含む。一部の実施形態では、炎症性疾患は、喘息、虫垂炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、腭炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、または外陰炎である。一部の実施形態では、自己免疫疾患は、炎症性腸疾患、関節炎、狼瘡、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、スチル病、若年性関節炎、糖尿病、重症筋無力症、橋本病、O r d ' s 甲状腺炎、グレーブス病シェーグレン症候群、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、眼球クローヌス・ミオクローヌス運動失調、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、セリアック病、グッドパスチャー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、視神経炎、強皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、自己免疫性溶血性貧血、温式自己免疫性溶血性貧血、冷式溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症、乾癬、汎発性脱毛症、ベーチェット病、慢性疲労、自律神経障害、子宮内膜症、間質性膀胱炎、神経筋強直症、強皮症、または外陰部痛に罹患している。

10

20

【0045】

一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物及び方法を使用して、移植、心臓発作、脳卒中等によって引き起こされる虚血／再灌流傷害等の虚血／再灌流傷害を治療することができる。

30

【0046】

包装材、包装材内の1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物、及び1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物がB t k等のチロシンキナーゼ（複数可）の活性を阻害するために使用されることを示すラベルを含む製造品を提供する。

【0047】

更なる態様では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における自己免疫疾患の治療方法を本明細書で提供する。

40

【0048】

更なる態様では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における異種免疫疾患または状態の治療方法を本明細書で提供する。

【0049】

更なる態様では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル)

50

- 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ
- 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における炎症性疾患の治療方法を本明細書で提供する。

【 0 0 5 0 】

更なる態様では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル)
- 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ
- 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるがんの治療方法を本明細書で提供する。

【 0 0 5 1 】

更なる態様では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル)
- 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ
- 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における血栓塞栓性障害の治療方法を本明細書で提供する。血栓塞栓性疾患障害としては、心筋梗塞、狭心症、血管形成術後の再閉塞、血管形成術後の再狭窄、大動脈冠動脈バイパス術後の再閉塞、大動脈冠動脈バイパス術後の再狭窄、脳卒中、一過性虚血、末梢動脈閉塞性疾患、肺塞栓症、または深部静脈血栓症が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 2 】

別の態様では、哺乳動物における B t k または他のチロシンキナーゼの活性の不可逆的阻害を含む調節方法であり、これらの他のチロシンキナーゼは、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物と共有結合を形成することができるシステイン残基 (C y s 4 8 1 残基を含む) を有することによって B t k と相同性を共有し、本方法は、哺乳動物に有効量の 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を少なくとも 1 回投与する工程を含む。別の態様では、哺乳動物における B t k の活性の不可逆的阻害を含む調節方法であり、本方法は、哺乳動物に有効量の 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を少なくとも 1 回投与する工程を含む。別の態様では、B t k 依存性または B t k 媒介性状態または疾患を治療するための方法であり、本方法は、哺乳動物に有効量の 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を少なくとも 1 回投与する工程を含む。

【 0 0 5 3 】

別の態様では、炎症を治療するための方法であり、本方法は、哺乳動物に有効量の 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を少なくとも 1 回投与する工程を含む。

【 0 0 5 4 】

更なる態様は、がんの治療方法であり、本方法は、哺乳動物に有効量の 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を少なくとも 1 回投与する工程を含む。がんの種類には、膵臓がん及び他の固形または血液系腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 5 】

別の態様では、呼吸器系疾患を治療するための方法であり、本方法は、哺乳動物に有効量の 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を少なくとも 1 回投与する工程を含む。この態様の更なる実施形態では

10

20

30

40

50

、呼吸器系疾患は喘息である。この態様の更なる実施形態では、呼吸器系疾患には、成人呼吸窮迫症候群及びアレルギー性（外因性）喘息、非アレルギー性（内因性）喘息、急性重症喘息、慢性喘息、臨床喘息、夜間喘息、アレルギー誘導性喘息、アスピリン感受性喘息、運動誘導性喘息、等炭酸ガス性過呼吸、小児発症喘息、成人発症喘息、咳型喘息、職業性喘息、ステロイド耐性喘息、季節性喘息が含まれるが、これらに限定されない。

【0056】

別の態様では、リウマチ性関節炎及び／または変形性関節症を防止するための方法であり、本方法は、哺乳動物に有効量の 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を少なくとも 1 回投与する工程を含む。

10

【0057】

別の態様では、皮膚の炎症反応を治療するための方法であり、本方法は、哺乳動物に有効量の 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を少なくとも 1 回投与する工程を含む。かかる皮膚の炎症反応としては、例として、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、酒さ、及び瘢痕化が挙げられる。別の態様では、皮膚、関節、または他の組織もしくは器官における乾癬病巣を減少させるための方法であり、本方法は、哺乳動物に有効量の 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物を投与する工程を含む。

20

【0058】

別の態様では、動物における炎症性疾患または状態を治療するための医薬品の製造における 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物の使用であり、この疾患または状態とは、Btk または他のチロシンキナーゼの活性が（これらの他のチロシンキナーゼは、少なくとも 1 つの不可逆的阻害剤と共有結合を形成することができるシステイン残基（Cys 481 残基を含む）を有することによって Btk と相同性を共有する）、その疾患または状態の病理及び／または症状に寄与するものである。この態様の一実施形態では、チロシンキナーゼタンパク質は Btk である。この態様の別の実施形態または更なる実施形態では、炎症性疾患または状態は、呼吸器系、心臓血管系、または増殖性疾患である。

30

【0059】

前述の態様のうちのいずれかでは、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物が、(a) 哺乳動物に全身投与される；(b) 哺乳動物に経口投与される；(c) 哺乳動物に静脈内投与される；(d) 吸引によって投与される；(e) 経鼻投与によって投与される；または (f) 哺乳動物に注射によって投与される；(g) 哺乳動物に局所（皮膚）的に投与される；(h) 眼投与によって投与される；または (i) 哺乳動物に経直腸投与される、更なる実施形態である。

【0060】

前述の態様のうちのいずれかでは、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物の単回投与を含む更なる実施形態である、これは、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物が、(i) 1 回；(ii) 1 日にわたって複数回；(iii) 継続的に頻繁に、または (iv) 途切れなく継続的に投与される、更なる実施形態を含む。

40

【0061】

前述の態様のうちのいずれかでは、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェ

50

ノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物の複数回投与を含む更なる実施形態であり、これは、(i) 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物が、単回投薬で投与される；(i i) 複数回投与間の時間が6時間ごとである；(i i i) 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物が8時間ごとに哺乳動物に投与される、更なる実施形態を含む。更なる実施形態または代替的な実施形態では、本方法は、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物の投与が一時的に休止されるか、または投与される1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物の用量が一時的に低減される休薬期間を含み、この休薬期間の終了時に、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物の投薬が再開される。休薬期間の長さは、2日から1年で変動し得る。

10

【 0 0 6 2 】

一部の実施形態では、本明細書に開示の実施形態（方法、使用、製剤化、併用療法等を含む）のうちのいずれかにおいては、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物は、光学的に純粋（即ち、HPLCにより、99%超のキラル純度）である。一部の実施形態では、本明細書に開示の実施形態（方法、使用、製剤化、併用療法等を含む）のうちのいずれかにおいては、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物は、a) より低いキラル純度の1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物、b) 任意の光学純度の1 - ((S) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物、またはc) 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのラセミ溶媒和物で置き換えられる。

20

30

【 0 0 6 3 】

本明細書に開示の実施形態（方法、使用、製剤化、併用療法等を含む）のうちのいずれかにおいては、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物の非晶質形態が使用される。本明細書に開示の実施形態（方法、使用、製剤化、併用療法等を含む）のうちのいずれかにおいては、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物の結晶形態が使用される。

40

【 0 0 6 4 】

本明細書に開示の実施形態（方法、使用、製剤化、併用療法等を含む）のうちのいずれかにおいては、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのブチロニトリル溶媒和物の結晶形態が使用される。本明細書に開示の実施形態（方法、使用、製剤化、併用療法等を含む）のうちのいずれかにおいては、1 -

50

((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの 1 , 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態が使用される。本明細書に開示の実施形態 (方法、使用、製剤化、併用療法等を含む) のうちのいずれかにおいては、 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態が使用される。本明細書に開示の実施形態 (方法、使用、製剤化、併用療法等を含む) のうちのいずれかにおいては、 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのアセトフェノン溶媒和物の結晶形態が使用される。本明細書に開示の実施形態 (方法、使用、製剤化、併用療法等を含む) のうちのいずれかにおいては、 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態が使用される。本明細書に開示の実施形態 (方法、使用、製剤化、併用療法等を含む) のうちのいずれかにおいては、 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態が使用される。本明細書に開示の実施形態 (方法、使用、製剤化、併用療法等を含む) のうちのいずれかにおいては、 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態が使用される。本明細書に開示の実施形態 (方法、使用、製剤化、併用療法等を含む) のうちのいずれかにおいては、 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの 1 , 1 , 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態が使用される。

【 0 0 6 5 】

一部の実施形態では、本明細書に開示の実施形態 (方法、使用、製剤化、併用療法等を含む) のうちのいずれかにおいて、 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物またはその薬学的に許容される塩は、 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの活性代謝産物で置き換えられる。一部の実施形態では、活性代謝産物は結晶形態である。一部の実施形態では、活性代謝産物は非晶相である。更なる実施形態では、代謝産物は単離される。一部の実施形態では、本明細書に開示の実施形態 (方法、使用、製剤化、併用療法等を含む) のうちのいずれかにおいて、 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物またはその薬学的に許容される塩は、 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンのプロドラッグ、もしくは 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの重水素化類似体、またはその薬学的に許容される塩で置き換えられる。

【 0 0 6 6 】

本明細書に記載の方法及び組成物の他の目的、特徴、及び利点は、以下の発明を実施するための形態から明らかとなる。しかしながら、発明を実施するための形態及び特定の実施例は、特定の実施形態を示すものの、本開示の趣旨及び範囲内である種々の変化及び改変がこの発明を実施するための形態から当業者には明らかとなるため、単に解説として付

10

20

30

40

50

与されることを理解されたい。本明細書で使用される節見出しは、単に構成目的のものであり、記載の主題を制限するものとして解釈されるものではない。特許、特許出願、記事、書籍、マニュアル、及び論文が挙げられるがこれらに限定されない、本出願に引用される全ての文書、または文書の一部は、あらゆる目的のため、参照によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる。

【0067】

参照による組み込み

本明細書で言及する全ての出版物及び特許は、適用可能かつ関連性のある範囲で参照により本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

10

【0068】

【図1】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 1) のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態の粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを解説する。

【図2】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 1) のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態の D S C サーマグラム及び熱重量分析 (T G A) サーマグラムを解説する。

【図3】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 2) の 1 , 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態の粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを解説する。

20

【図4】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 2) の 1 , 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態の D S C サーマグラム及び熱重量分析 (T G A) サーマグラムを解説する。

【図5】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 3) のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態の粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを解説する。

30

【図6】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 3) のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態の D S C サーマグラムを解説する。

【図7】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 4) のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態の粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを解説する。

【図8】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 4) のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態の D S C サーマグラム及び熱重量分析 (T G A) サーマグラムを解説する。

40

【図9】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 5) のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態の粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを解説する。

【図10】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 5) のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態の D S C サーマグラム及び

50

熱重量分析 (TGA) サーマグラムを解説する。

【図 1 1】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 6) のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを解説する。

【図 1 2】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 6) のクロロベンゼン溶媒和物の DSC サーマグラム及び熱重量分析 (TGA) サーマグラムを解説する。

【図 1 3】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 7) のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを解説する。

【図 1 4】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 7) のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態の DSC サーマグラム及び熱重量分析 (TGA) サーマグラムを解説する。

【図 1 5】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 8) のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを解説する。

【図 1 6】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 8) のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態の DSC サーマグラム及び熱重量分析 (TGA) サーマグラムを解説する。

【図 1 7】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 9) の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを解説する。

【図 1 8】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 9) の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶の DSC サーマグラム及び熱重量分析 (TGA) サーマグラムを解説する。

【図 1 9】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 10) の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを解説する。

【図 2 0】1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (形態 10) の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態の DSC サーマグラム及び熱重量分析 (TGA) サーマグラムを解説する。

【発明を実施するための形態】

【0069】

種々の造血細胞機能において Btk シグナル伝達が果たす多様な役割、例えば、B 細胞受容体活性化は、化合物 1 等の小分子 Btk 阻害剤が、例えば、自己免疫疾患、異種免疫性状態または疾患、炎症性疾患、がん (例えば、B 細胞増殖性障害)、及び血栓塞栓性障害を含む、造血系統の多くの細胞型によって発症している、またはそれらに影響する様々な疾患のリスクを低減させるか、またはそれらを治療するのに有用であることを示す。更に、化合物 1 等の不可逆的 Btk 阻害剤化合物を使用して、不可逆的阻害剤と共有結合を形成することができる不可逆的システイン残基 (Cys 481 残基を含む) を有するこ

10

20

30

40

50

とによって B t k と相同性を共有するごく一部の他のチロシンキナーゼを阻害することができる。

【 0 0 7 0 】

一部の実施形態では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ビペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和物 (化合物 1) は、哺乳動物における自己免疫疾患の治療に使用することができ、自己免疫疾患には、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、変形性関節症、スチル病、若年性関節炎、狼瘡、糖尿病、重症筋無力症、橋本病、O r d ' s 甲状腺炎、グレーブス病シェーグレン症候群、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、眼球クローヌス・ミオクローヌス運動失調、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、セリアック病、グッドパスチャー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、視神経炎、強皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症、乾癬、汎発性脱毛症、ベーチェット病、慢性疲労、自律神経障害、子宮内膜症、間質性膀胱炎、神経性筋強直症、強皮症、及び外陰部痛が含まれるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 7 1 】

一部の実施形態では、化合物 1 の溶媒和物は、哺乳動物における異種免疫疾患または状態の治療に使用することができ、異種免疫疾患には、移植片対宿主病、移植、輸血、アナフィラキシー、アレルギー (例えば、植物花粉、ラテックス、薬物、食物、昆虫毒、獣毛、動物の鱗屑、イエダニ、またはゴキブリ屑 (c o c k r o a c h c a l y x) に対するアレルギー) 、I 型過敏症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、及びアトピー性皮膚炎が含まれるが、これらに限定されない。

20

【 0 0 7 2 】

一部の実施形態では、化合物 1 の溶媒和物は、哺乳動物における炎症性疾患の治療に使用することができ、炎症性疾患には、喘息、炎症性腸疾患、虫垂炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、腭炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、ブドウ膜炎、腔炎、血管炎、及び外陰炎が含まれるが、これらに限定されない。

30

【 0 0 7 3 】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物 1 の溶媒和物を使用して、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T 細胞悪性腫瘍、または B 細胞悪性腫瘍等であるがこれらに限定されない血液悪性腫瘍を治療することができる。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、未治療血液悪性腫瘍である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、再発性または難治性血液悪性腫瘍である。

40

【 0 0 7 4 】

更に他の実施形態では、本明細書に記載の方法を使用して、がん、例えば、B 細胞増殖性障害を治療することができ、これには、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、B 細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫 / ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、脾辺縁帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔 (胸腺) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、縦隔原発性 B 細胞リンパ腫 (P M B L) 、リンパ形質細胞性リンパ腫、B 細胞前リンパ球性白血病、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、パーキットリンパ腫 / 白血病、及びリンパ腫様肉芽腫症が含まれるが、これらに限定されない。

50

【 0 0 7 5 】

更なる実施形態では、本明細書に記載の方法を使用して、血栓塞栓性障害を治療することができ、血栓塞栓性障害には、心筋梗塞、狭心症（不安定狭心症を含む）、血管形成術もしくは大動脈冠動脈バイパス術後の再閉塞または再狭窄、脳卒中、一時的虚血、末梢動脈閉塞性障害、肺塞栓症、及び深部静脈血栓症が含まれるが、これらに限定されない。

【0076】

血液悪性腫瘍

血液悪性腫瘍の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物1の溶媒和物を投与する工程を含む。

【0077】

一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は非ホジキンリンパ腫（NHL）である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、または非CLL/SLLリンパ腫である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫（MM）、辺縁帯リンパ腫、パーキットリンパ腫、非パーキット高悪性度B細胞リンパ腫、または節外性辺縁帯B細胞リンパ腫である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、急性もしくは慢性骨髄性（または骨髄の）白血病、骨髄異形成症候群、急性リンパ芽球性白血病、または前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、慢性リンパ性白血病（CLL）である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、マントル細胞リンパ腫（MCL）である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、ABCサブタイプである。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、GCBサブタイプである。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、多発性骨髄腫（MM）である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、パーキットリンパ腫である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、濾胞性リンパ腫（FL）である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、形質転換した濾胞性リンパ腫である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、辺縁帯リンパ腫である。

【0078】

一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、再発性または難治性非ホジキンリンパ腫（NHL）である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、再発性または難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、再発性または難治性マントル細胞リンパ腫（MCL）、再発性または難治性濾胞性リンパ腫（FL）、再発性または難治性CLL、再発性または難治性SLL、再発性または難治性多発性骨髄腫、再発性または難治性ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、再発性または難治性多発性骨髄腫（MM）、再発性または難治性辺縁帯リンパ腫、再発性または難治性パーキットリンパ腫、再発性または難治性非パーキット高悪性度B細胞リンパ腫、再発性または難治性節外性辺縁帯B細胞リンパ腫である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、再発性もしくは難治性急性もしくは慢性骨髄性（または骨髄の）白血病、再発性もしくは難治性骨髄異形成症候群、再発性もしくは難治性急性リンパ芽球性白血病、または再発性もしくは難治性前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、再発性または難治性慢性リンパ性白血病（CLL）である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、再発性または難治性マントル細胞リンパ腫（MCL）である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、再発性または難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、再発性または難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、ABCサブタイプである。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、再発性または難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、GCBサブタイプである。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、再発性または難治性ワルデンシュトレームマクログロブリン

10

20

30

40

50

ン血症（WM）である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、再発性または難治性多発性骨髄腫（MM）である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、再発性または難治性バークットリンパ腫である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、再発性または難治性濾胞性リンパ腫（FL）である。

【0079】

一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、高リスクとして分類される血液悪性腫瘍である。一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、高リスクCLLまたは高リスクSLLである。

【0080】

一部の実施形態では、血液悪性腫瘍は、T細胞悪性腫瘍である。一部の実施形態では、T細胞悪性腫瘍は、特定不能な末梢T細胞リンパ腫（PTCL-NOS）、未分化大細胞リンパ腫、血管免疫芽球性リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病/リンパ腫（ATLL）、芽球性NK細胞リンパ腫、腸症型T細胞リンパ腫、肝脾ガンマ-デルタT細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、鼻型NK/T細胞リンパ腫、または治療関連T細胞リンパ腫である。一部の実施形態では、T細胞悪性腫瘍は、再発性または難治性T細胞悪性腫瘍である。一部の実施形態では、T細胞悪性腫瘍は、未治療T細胞悪性腫瘍である。

10

【0081】

B細胞リンパ増殖性障害（BCLD）は、血液の新生物であり、特に、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、及び白血病を包含する。BCLDは、リンパ組織（リンパ腫の場合）または骨髄（白血病及び骨髄腫の場合）のいずれかにおいて生じ得、それらは全て、リンパ球または白血球細胞の無制御成長と関連している。BCLDの多くのサブタイプ、例えば、慢性リンパ球性白血病（CLL）及び非ホジキンリンパ腫（NHL）が存在する。BCLDの疾患経過及び治療は、BCLDサブタイプによって決まるが、しかしながら、各サブタイプ内であっても、臨床像、形態的外観、及び療法への応答は、不均一である。

20

【0082】

悪性リンパ腫は、リンパ様組織内に優勢的に存在する細胞の新生物性転化である。悪性リンパ腫の2つの群は、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫（NHL）である。両種類のリンパ腫は、細網内細胞組織に浸潤する。しかしながら、それらは、新生物性の起始細胞、疾患の部位、全身性症状の存在、及び治療への応答において異なる（Freedman et al., "Non-Hodgkin's Lymphomas" Chapter 134, Cancer Medicine, (American Cancer Society, B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003の承認された刊行物）。

30

【0083】

非ホジキンリンパ腫

非ホジキンリンパ腫の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物1の溶媒和物を投与する工程を含む。

【0084】

再発性または難治性非ホジキンリンパ腫の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で更に開示され、本方法は、個体に治療有効量の化合物1の溶媒和物を投与する工程を含む。一部の実施形態では、非ホジキンリンパ腫は、再発性もしくは難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、再発性もしくは難治性マントル細胞リンパ腫、再発性もしくは難治性濾胞性リンパ腫、または再発性もしくは難治性CLLである。

40

【0085】

非ホジキンリンパ腫（NHL）は、優勢的にB細胞由来のものである悪性腫瘍の多様な集団である。NHLは、脾臓、リンパ節、または扁桃等のリンパ系に関連付けられる任意の臓器において発達し得、いかなる年齢でも発症し得る。NHLは、しばしば、肥大したリンパ節、発熱、及び体重減少によって特徴付けられる。NHLは、B細胞NHLまたは

50

T細胞NHLのいずれかとして分類される。骨髄または幹細胞移植後のリンパ増殖性障害に関するリンパ腫は、通常、B細胞NHLである。Working Formulation製剤分類スキームにおいて、NHLは、それらの自然経過によって低悪性度、中悪性度、及び高悪性度カテゴリーに分けられている(“The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project,” Cancer 49(1982): 2112-2135を参照されたい)。低悪性度リンパ腫は、無痛性であり、5~10年間の生存期間中央値を有する(Hornig and Rosenberg(1984) N. Engl. J. Med. 311: 1471-1475)。化学療法は、無痛性リンパ腫の過半数において寛解を誘導することができるが、治癒することは稀であり、ほとんどの患者は、最終的に再発し、更なる療法を必要とする。中悪性度及び高悪性度リンパ腫は、より侵襲性の腫瘍であるが、それらは、化学療法を用いた治癒のより大きな可能性を有する。しかしながら、これらの患者のかなりの割合が、再発し、更なる治療を必要とするであろう。

【0086】

B細胞NHLの非限定的なリストには、バーキットリンパ腫(例えば、地域性バーキットリンパ腫及び散発性バーキットリンパ腫)、皮膚B細胞リンパ腫、皮膚辺縁帯リンパ腫(MZL)、びまん性大細胞型リンパ腫(DLBCL)、びまん性混合型小細胞及び大細胞型リンパ腫、びまん性小切れ込み核細胞、びまん性小リンパ球性リンパ腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性小切れ込み核細胞(グレード1)、濾胞性混合型小切れ込み核細胞及び大細胞(グレード2)、濾胞性大細胞(グレード3)、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、血管内リンパ腫、大細胞型免疫芽球性リンパ腫、大細胞型リンパ腫(LCL)、リンパ芽球性リンパ腫、MALTLリンパ腫、マントル細胞リンパ腫(MCL)、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、慢性リンパ球性白血病(CLL)/小リンパ球性リンパ腫(SLL)、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫-粘膜内リンパ組織(MALT)リンパ腫、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾臓周辺帯B細胞リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性(lymphoplasmacytic)リンパ腫、有毛細胞白血病、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ならびに原発性中枢神経系(CNS)リンパ腫が含まれる。更なる非ホジキンリンパ腫が本発明の範囲内で検討され、当業者には明らかである。

【0087】

DLBCL

DLCLの治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物1の溶媒和物を投与する工程を含む。再発性または難治性DLCLの治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で更に開示され、本方法は、個体に治療有効量の化合物1の溶媒和物を投与する工程を含む。

【0088】

本明細書で使用される場合、「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)」という用語は、びまん性成長パターン及び高~中度の増殖指数を有する胚中心Bリンパ球の新生物を指す。DLBCLは、全てのリンパ腫の約30%に相当し、中心芽細胞性、免疫芽細胞性、T細胞/組織球富化、未分化、及び形質芽細胞性サブタイプを含むいくつかの形態学的亜型を呈し得る。遺伝試験は、DLBCLの異なるサブタイプが存在することを示した。一部の実施形態では、DLBCLは、活性化B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(ABC-DLBCL)、胚中心びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(GCB DLBCL)、及び二重適合(DH)DLBCLというサブタイプに更に分けられる。一部の実施形態では、ABC-DLBCLは、CD79B突然変異を特徴とする。一部の実施形態では、ABC-DLBCLは、CD79A突然変異を特徴とする。一部の実施形態では、ABC-DLBCLは、MyD88、A20、またはこれらの組み合わせにおける突然変異を特徴とする。これらのサブタイプは、異なる見通し(予後)及び治療への応答を有する

ように見える。DLBCLは、いかなる年齢群にも影響し得るが、多くの場合、高齢者において発症する（平均年齢は、60代半ばである）。

【0089】

ある特定の実施形態では、活性化B細胞様サブタイプのびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）の治療を、それを必要とする個体において行う方法が、本明細書で開示され、本方法は、不可逆的Btk阻害剤を300mg/日から1000mg/日以下の量で個体に投与する工程を含む。ABCサブタイプのびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）は、血漿分化中に停止した後胚中心B細胞から生じると考えられる。ABCサブタイプのDLBCL（ABC-DLBCL）は、全DLBCL診断の約30%を占める。それは、最も治療しにくいDLBCL分子サブタイプと考えられ、したがって、ABC-DLBCLと診断された患者は、典型的には、他のタイプのDLCLを有する個体と比較して、著しく低減した生存率を示す。ABC-DLBCLは、最も一般的に、胚中心主要制御因子BCL6を制御解除する染色体転座、ならびに形質細胞分化に必要な転写性リプレッサーをコードするPRDM1遺伝子を不活性化する突然変異と関連付けられる。

10

【0090】

ABC-DLBCLの病態形成において特に関係するシグナル伝達経路は、核内因子（NF）-κB転写複合体によって媒介されるものである。NF-κBファミリーは、ホモ及びヘテロダイマーを形成し、様々な増殖、アポトーシス、炎症、及び免疫応答を媒介する転写性因子として機能し、正常なB細胞発達及び生存に極めて重要である5つのメンバー（p50、p52、p65、c-rel、及びRelB）を含む。NF-κBは、細胞増殖及び細胞生存を制御する遺伝子の制御因子として、真核細胞によって広く使用される。したがって、多くの異なるタイプのヒト腫瘍は、誤制御されたNF-κBを有する。つまり、NF-κBが恒常的に活性である。活性NF-κBは、細胞増殖を保ち、さもないければアポトーシスを介して死滅するであろう状態から細胞を保護する遺伝子の発現を刺激する。

20

【0091】

ABC-DLBCLのNF-κBへの依存は、CARD11、BCL10、及びMALT1（CBM複合体）からなる、シグナル伝達経路上流のIKKキナーゼに左右される。CBM経路への干渉は、ABC-DLBCL細胞におけるNF-κBシグナル伝達を消失させ、アポトーシスを誘導する。NF-κB経路の恒常的活性に関する分子的機序が現在の調査の主題であるが、ABC-DLBCLのゲノムに対するいくつかの体性変化は、この経路を明らかに呼び起こす。例えば、DLBCLにおけるCARD11のコイルドコイルドメインの体性突然変異は、このシグナル伝達足場タンパク質が自発的に、MALT1及びBCL10とのタンパク質-タンパク質相互作用の核になることを可能にし、IKK活性及びNF-κB活性化を引き起こす。B細胞受容体シグナル伝達経路の恒常的活性は、野生型CARD11を有するABC-DLBCLにおけるNF-κBの活性化に関与しており、これは、B細胞受容体サブユニットCD79A及びCD79Bの細胞質側末端内の突然変異に関連付けられる。シグナル伝達アダプターMYD88における発がん性活性化突然変異は、NF-κBを活性化し、ABC-DLBCL細胞の生存を存続させているB細胞受容体シグナル伝達と協同する。更に、NF-κB経路の負制御因子であるA20における不活性化突然変異は、ほぼABC-DLBCLのみにおいて生じる。

30

40

【0092】

実際に、NF-κBシグナル伝達経路の複数の構成成分に影響する遺伝変化は、近年、50%を超えるABC-DLBCL患者において識別され、これらの損傷は、恒常的なNF-κB活性化を促進し、それによりリンパ腫成長に寄与する。これらには、BCRシグナロソームを（MALT1及びBCL10と一緒に）形成するリンパ球特異的細胞質足場タンパク質、CARD11の突然変異（症例の約10%）を含み、これは、抗原受容体からNF-κB活性化の下流媒介物質にシグナルを中継する。症例の更に多くの割合（約30%）は、負のNF-κB制御因子A20を活性化する二対立遺伝子の遺伝損傷を保

50

有する。更に、NF- κ B 標的遺伝子の高レベルの発現が、ABC-DLBCL 腫瘍試料において観察された。例えば、U. Klein et al., (2008), Nature Reviews Immunology 8:22-23、R. E. Davis et al., (2001), Journal of Experimental Medicine 194:1861-1874、G. Lentz et al., (2008), Science 319:1676-1679、M. Compagno et al., (2009), Nature 459:712-721、及び L. Srinivasan et al., (2009), Cell 139:573-586) を参照されたい。

【0093】

OCL-Ly10 等の ABC サブタイプの DLBCL 細胞は、慢性的に活性な BCR シグナル伝達を有し、本明細書に記載される Btk 阻害剤に極めて感度が高い。本明細書に記載される不可逆 Btk 阻害剤は、OCL-Ly10 の成長を強く且つ不可逆的に阻害する (EC₅₀ 連続曝露 = 10 nM、EC₅₀ 1 時間パルス = 50 nM)。更に、Annexin-V フローサイトメトリーにおけるカスパーゼ活性化及びサブ-G0 画分の増加によって示されるように、OCL-Ly10 においてアポトーシスの誘導が観察された。感受性及び抵抗性細胞の両方が同様のレベルで Btk を発現し、蛍光標識親和性プローブを使用して示されるように、Btk の活性部位は、両方において阻害剤で完全に占領される。OCL-Ly10 細胞は、本明細書に記載される Btk 阻害剤によって用量依存的に阻害される慢性的に活性な NF- κ B への BCR シグナル伝達を有することを示す。また、本明細書で研究される細胞株中の Btk 阻害剤の活性は、BCR 刺激の有無にかかわらず、シグナル伝達プロファイル (Btk、PLC γ 、ERK、NF- κ B、AKT)、サイトカイン分泌プロファイル、及び mRNA 発現プロファイルを比較することによって特徴付けられ、これらのプロファイルにおいて観察された著しい違いが、Btk 阻害剤治療に対して最も感受性の高い患者集団を識別する臨床的バイオマーカーを導く。米国特許第 7,711,492 号及び Staudt et al., Nature, Vol. 463, Jan. 7, 2010, pp. 88-92 を参照されたく、それら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。

【0094】

濾胞性リンパ腫

濾胞性リンパ腫の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。再発性または難治性濾胞性リンパ腫の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で更に開示され、本方法は、個体に治療有効量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。

【0095】

本明細書で使用される場合、「濾胞性リンパ腫」という用語は、リンパ腫の細胞が小結節または濾胞内にクラスター化する、いくつかのタイプの非ホジキンリンパ腫のうちのいずれかを指す。濾胞性という用語は、細胞がリンパ節において環状または結節状パターンで成長する傾向があるため、使用される。このリンパ腫を有する人々の平均年齢は、約 60 歳である。

【0096】

CLL/SLL

CLL または SLL の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。再発性または難治性 CLL または SLL の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で更に開示され、本方法は、個体に治療有効量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。

【0097】

慢性リンパ球性白血病及び小リンパ球性リンパ腫 (CLL/SLL) は、一般的に、若

10

20

30

40

50

干異なる症状発現を有する同じ疾患と考えられる。どこにがん性細胞が集まるかで、ＣＬＬまたはＳＬＬのどちらで称されるかを決定する。がん細胞が主に、リンパ系（主に身体で発見される小血管の系）のアオイマメ状構造であるリンパ節内で発見される場合は、それはＳＬＬと称される。ＳＬＬは、全リンパ腫の約５％～１０％を占める。がん細胞のほとんどが血流及び骨髄中にある場合、それはＣＬＬと称される。

【００９８】

ＣＬＬ及びＳＬＬの両方は、増殖遅延型の疾患であるが、はるかに一般的であるＣＬＬは、より遅く成長する傾向がある。ＣＬＬ及びＳＬＬは、同じ方法で治療される。それらは、通常、標準的治療では治癒可能であると考えられないが、疾患の段階及び成長速度に応じて、ほとんどの患者は、１０年を超えて生きる。時折、経時的に、これらの増殖遅延型リンパ腫は、より侵襲性タイプのリンパ腫に転換し得る。

10

【００９９】

慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）は、最も一般的なタイプの白血病である。米国において１００，７６０人の人々が、ＣＬＬに罹患しているか、またはそこから寛解していると推測される。ＣＬＬと新たに診断されたほとんど（７５％超）の人々の年齢は、５０歳を超える。現在、ＣＬＬ治療は、完全な治癒ではなく、疾患及びその症状を制御することに焦点を当てている。ＣＬＬは、化学療法、放射線療法、生物学的療法、または骨髄移植によって治療される。症状は、外科的に（肥大した脾臓の脾摘出）、または放射線療法（膨張したリンパ節の「減量術」）によって、治療されることもある。ほとんどの症例において、ＣＬＬはゆっくりと進行するが、概して、不治であると考えられる。ある特定のＣＬ

20

【０１００】

ＣＬＬ治療は、典型的には、患者の臨床症状または血球数が、疾患が患者の生活の質に影響し得る点まで進行していることを示すときに、施される。

【０１０１】

小リンパ球性白血病（ＳＬＬ）は、上に記載されたＣＬＬと酷似しており、またＢ細胞のがんでもある。ＳＬＬでは、異常なリンパ球は、主にリンパ節に影響する。しかしながら、ＣＬＬでは、異常な細胞は、血液及び骨髄に影響する。脾臓は、両方の状態で影響され得る。ＳＬＬは、非ホジキンリンパ腫の全症例のうち約２５分の１を占める。青年期から高齢までいかなる時点でも生じ得るが、５０歳未満は稀である。ＳＬＬは、無痛性リンパ腫と考えられる。これは、疾患が非常にゆっくり進行し、患者が診断後、長い年数生きる傾向があることを意味する。しかしながら、ほとんどの患者は進行した疾患と診断され、ＳＬＬは様々な化学療法薬物によく応答するにもかかわらず、概して不治であると考えられる。いくつかのがんは、どちらかの性別においてより頻繁に生じる傾向があるが、ＳＬＬの症例及びそれを原因とする死亡は、男性及び女性の間で等分に分かれる。診断時の平均年齢は、６０歳である。

30

【０１０２】

ＳＬＬは無痛性であるが、持続的に進行する。この疾患の通常のパターンは、疾患寛解時期の放射線療法及び／または化学療法に対する高奏効率のうちの１つである。これは、不可避の再発まで数か月間または数年間続く。再治療は、再び応答をもたらすが、しかし再び、疾患は再発するであろう。これは、ＳＬＬの短期的予後が非常に良好であっても、経時的に、多くの患者は、致命的な複雑さの再発疾患を発症することを意味する。ＣＬＬ及びＳＬＬと診断される個体の年齢を考慮して、典型的には、当該技術分野における患者の生活の質を妨げない最小限の副作用を有する単純で効果的な疾患の治療の必要性が存在する。本発明は、当該技術分野における長期にわたる必要性を果たす。

40

【０１０３】

マントル細胞リンパ腫

50

濾胞性リンパ腫の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。再発性または難治性濾胞性リンパ腫の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で更に開示され、本方法は、個体に治療有効量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。

【0104】

本明細書で使用される場合、「マントル細胞リンパ腫」という用語は、正常胚中心濾胞を囲む外套帯内における CD 5 陽性抗原ナイーブ後胚中心 B 細胞を原因とする B 細胞リンパ腫のサブタイプを指す。MCL 細胞は、概して、DNA における t (1 1 : 1 4) 染色体転座によって、サイクリン D 1 を過剰発現する。より具体的には、転座は、t (1 1 ; 1 4) (q 1 3 ; q 3 2) にある。リンパ腫の約 5 % のみが、このタイプのものである。細胞は、小～中くらいの大きさである。ほとんどの場合、男性に発症する。患者の平均年齢は、60 代前半である。リンパ腫は、通常、診断時に、リンパ節、骨髄、及び非常に多くの場合、脾臓を含む広範囲に及んでいる。マントル細胞リンパ腫は、非常に速く増殖するリンパ腫ではないが、治療するのは困難である。

10

【0105】

辺縁帯 B 細胞リンパ腫

辺縁帯 B 細胞リンパ腫の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。再発性または難治性辺縁帯 B 細胞リンパ腫の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で更に開示され、本方法は、個体に治療有効量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。

20

【0106】

本明細書で使用される場合、「辺縁帯 B 細胞リンパ腫」という用語は、濾胞外套帯の外側にある亢進領域である辺縁帯のリンパ様組織に関連する関連 B 細胞新生物の一群を指す。辺縁帯リンパ腫は、リンパ腫の約 5 % ~ 10 % を占める。これらのリンパ腫の細胞は、顕微鏡下で小さく見える。節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、及び脾臓辺縁帯リンパ腫を含む辺縁帯リンパ腫の 3 つの主要タイプが存在する。

【0107】

MALT

MALT の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。再発性または難治性 MALT の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で更に開示され、本方法は、個体に治療有効量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。

30

【0108】

本明細書で使用される場合、「粘膜内リンパ様組織 (MALT) リンパ腫」という用語は、辺縁帯リンパ腫の節外性の出現を指す。小数は、初めに中悪性度非ホジキンリンパ腫 (NHL) として現れるか、または低悪性度形態から進化するが、ほとんどの MALT リンパ腫は、低悪性度である。MALT リンパ腫のうちのほとんどは、胃で生じ、胃の MALT リンパ腫のおよそ 70 % は、ヘリコバクターピロリ感染症に関連付けられる。いくつかの細胞遺伝学的異常が識別されており、最も一般的には、トリソミー 3 または t (1 1 ; 1 8) である。また、これらの他の MALT リンパ腫の多くは、細菌及びウイルスにより感染症とも関係している。MALT リンパ腫を有する患者の平均年齢は、約 60 歳である。

40

【0109】

節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫

節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。再発性または難治性節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫の治療

50

を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で更に開示され、本方法は、個体に治療有効量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。

【0110】

「節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫」という用語は、多くの場合リンパ節で発見される無痛性 B 細胞リンパ腫を指す。疾患は稀であり、全非ホジキンリンパ腫 (NHL) の 1 % しか占めない。高齢の患者において最も一般的に診断され、男性よりも女性が罹患しやすい。疾患は、突然変異が B 細胞の辺縁帯において生じることから、辺縁帯リンパ腫として分類される。リンパ節におけるその限局性から、この疾患は、結節性にも分類される。

【0111】

10

脾臓辺縁帯 B 細胞リンパ腫

脾臓辺縁帯 B 細胞リンパ腫の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。再発性または難治性脾臓辺縁帯 B 細胞リンパ腫の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で更に開示され、本方法は、個体に治療有効量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。

【0112】

「脾臓辺縁帯 B 細胞リンパ腫」という用語は、特定の低悪性度小 B 細胞リンパ腫を指し、世界保健機関の分類に組み込まれる。特徴は、脾腫、絨毛形態を有する中度のリンパ球増加症、種々の臓器、特に骨髄の類洞内パターンの併発、及び比較的無痛性の経過である。芽細胞性形態及び攻撃行動の増加を伴う腫瘍進行が、少数の患者において観察される。分子研究及び細胞遺伝研究は、恐らく標準化された診断基準の欠如を原因とする異質の結果を示した。

20

【0113】

バーキットリンパ腫

バーキットリンパ腫の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。再発性または難治性バーキットリンパ腫の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で更に開示され、本方法は、個体に治療有効量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。

30

【0114】

「バーキットリンパ腫」という用語は、一般的に子供に影響する非ホジキンリンパ腫 (NHL) のタイプを指す。高侵襲性タイプの B 細胞リンパ腫であり、しばしば、リンパ節以外の身体部位で始まり、そこにかかわる。その早い成長性質にもかかわらず、バーキットリンパ腫は、しばしば、現代の集中的療法によって治癒可能である。散発性及び地域性種という 2 つの大きなタイプのバーキットリンパ腫が存在する。

【0115】

地域性バーキットリンパ腫：本疾患は、成人よりもはるかに多くの子供に關与し、95 % の症例においてエプスタインバーウイルス (EBV) 感染症に関連する。主に、赤道アフリカで発症し、ここでは、全小児がんの約半数がバーキットリンパ腫である。顎骨に關与する高い可能性を特徴的に有し、散発性バーキットにおいては稀な、かなり特徴的な特性である。また、一般的に腹部にも關与する。

40

【0116】

散発性バーキットリンパ腫：ヨーロッパ及びアメリカを含む世界のその他の地域に影響するバーキットリンパ腫のタイプは、散発性タイプである。ここでも、これは主に子供における疾患である。5 人の患者のうち 1 人に EBV 感染症の直接的証拠が存在するが、エプスタインバーウイルス (EBV) との関連性は、地域性種よりも強力ではない。リンパ節への關与よりも、90 % を超える子供において、腹部で特に発症する。骨髄への關与は、散発性種よりも一般的である。

50

【 0 1 1 7 】

ワルデンシュトレームマクログロブリン血症

ワルデンシュトレームマクログロブリン血症の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。再発性または難治性ワルデンシュトレームマクログロブリン血症の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で更に開示され、本方法は、個体に治療有効量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。

【 0 1 1 8 】

リンパ形質細胞性リンパ腫としても既知である「ワルデンシュトレームマクログロブリン血症」という用語は、リンパ球と称される白血球細胞のサブタイプに關与するがんである。それは、最終分化される B リンパ球の無制御のクローン増殖によって特徴付けられる。また、免疫グロブリン M (I g M) と称される抗体を作製するリンパ腫細胞によっても特徴付けられる。I g M 抗体は、大量に血液中を循環し、血液の液体部分をシロップのように濃厚にする。これは、多くの臓器に血流の減少を引き起こす可能性があり、視覚の問題（目の後ろの血管の循環不良による）ならびに脳内の血流不良によって引き起こされる神経学的問題（頭痛、眩暈、及び混乱等）を引き起こし得る。他の症状としては、疲労感及び脱力感ならびに易出血傾向が挙げられる。根本的な病因は完全に理解されていないが、染色体 6 上の遺伝子座 6 p 2 1 . 3 を含む、いくつかの危険因子が確認されている。自己抗体を有する自己免疫疾患の病歴を有する人々においては、WM を発症する危険性が 2 ~ 3 倍増加し、肝炎、ヒト免疫不全ウイルス、及びリケッチア症に関連する人々は、特に増加した危険性を有する。

10

20

【 0 1 1 9 】

多発性骨髄腫

骨髄腫の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。再発性または難治性骨髄腫の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で更に開示され、本方法は、個体に治療有効量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。

30

【 0 1 2 0 】

MM、骨髄腫、形質細胞骨髄腫、またはカーレル病 (O t t o K a h l e r に因む) としても知られる多発性骨髄腫は、形質細胞として既知の白血球細胞のがんである。B 細胞のタイプである形質細胞は、ヒト及び他の脊椎動物における抗体の産生に關与する免疫系の極めて重要な部分である。それらは、骨髄中で生成され、リンパ系を通して運搬される。

【 0 1 2 1 】

白血病

白血病の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。再発性または難治性白血病の治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で更に開示され、本方法は、個体に治療有効量の化合物 1 の溶媒和物を投与する工程を含む。

40

【 0 1 2 2 】

白血病は、血液細胞、通常、白血球 (白血球細胞) の異常な増加によって特徴付けられる血液または骨髄のがんである。白血病は、様々な疾患を網羅する広義の用語である。最初の区分は、その急性型と慢性型との間である。(i) 急性白血病は、未熟血液細胞の急速な増加によって特徴付けられる。この密集は、骨髄が、健常な血液細胞を生成することをできなくする。急速な進行及び悪性細胞の蓄積、次いで、血流に波及し、身体の他の臓器に広がることから、緊急治療が急性白血病において必須である。白血病の急性型は、子供における白血病の最も一般的な型である。(i i) 慢性白血病は、比較的成熟している

50

が、異常な白血球細胞の過度の増加によって区別される。典型的には、進行には数か月または数年かかり、細胞は、正常な細胞よりもはるかに速い速度で生成され、血液中に多くの異常白血球細胞をもたらす。慢性白血病は、ほとんどの場合、高齢の人々に生じるが、理論的には、いかなる年齢群にも生じ得る。更に、疾患は、どの種類の血液細胞が影響されるかに従って、細分類される。この分割は、白血病をリンパ芽球性またはリンパ球性白血病、及び骨髄もしくは骨髄性白血病に分ける。(i)リンパ芽球性もしくはリンパ球性白血病、がん性変化は、正常に次に感染と戦う免疫系細胞であるリンパ球を形成する種類の骨髄細胞において生じる。(ii)骨髄もしくは骨髄性白血病、がん性変化は、正常に次に赤血球細胞、いくつかの他の種類の白血球細胞、及び血小板を形成する種類の骨髄細胞で生じる。

10

【0123】

これらの主要なカテゴリー内において、急性リンパ性白血病(ALL)、前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病(前駆B-ALL、前駆Bリンパ芽球性白血病とも呼ばれる)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、及び有毛細胞白血病(HCL)を含むが、これらに限定されないいくつかのサブカテゴリーが存在する。したがって、急性リンパ性白血病(ALL)、前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病(前駆B-ALL、前駆Bリンパ芽球性白血病とも呼ばれる)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、または有毛細胞白血病(HCL)の治療を、それを必要とする個体において行う方法が、本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物1の溶媒和物を投与する工程を含む。一部の実施形態では、白血病は、再発性または難治性白血病である。一部の実施形態では、白血病は、再発性もしくは難治性急性リンパ性白血病(ALL)、再発性もしくは難治性前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病(前駆B-ALL、前駆Bリンパ芽球性白血病とも呼ばれる)、再発性もしくは難治性急性骨髄性白血病(AML)、再発性もしくは難治性慢性骨髄性白血病(CML)、または再発性もしくは難治性有毛細胞白血病(HCL)である。

20

【0124】

上述の病状の各々に対する症状、診断検査、及び予後検査は、既知である。例えば、Harri-son's Principles of Internal Medicine (copyright), "16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al. (2006), Cytojournal 3(24)、及び"Revised European American Lymphoma"(REAL)分類システムを参照されたい(例えば、National Cancer Instituteによって管理されているウェブサイト参照されたい)。

30

【0125】

いくつかの動物モデルは、前述の疾患のうちのいずれかを治療するための化合物1の溶媒和物等の不可逆的Btk阻害剤化合物の治療的な有効用量の範囲を確立するために有用である。

【0126】

前述の疾患のうちのいずれか1つに対する化合物1の溶媒和物の治療有効性は、一連の治療の間に最適化することができる。例えば、治療される対象は、疾患の症状または病理の軽減を、所与の用量の溶媒和形態にある化合物1を投与することによって実現されたインビボBtk活性の阻害と関連させるための診断評価を受ける場合がある。当該技術分野で既知の細胞アッセイを使用して、不可逆的Btk阻害剤の存在下または不在下におけるBtkのインビボ活性を決定することができる。例えば、活性化Btkは、チロシン223(Y223)及びチロシン551(Y551)でリン酸化されるため、P-Y223またはP-Y551-陽性細胞のリン酸特異的免疫細胞化学的染色を使用して、細胞集団におけるBtkの活性化を検出または定量化することができる(例えば、染色細胞対非染色細胞のFACS分析による)。例えば、Nisitani et al. (1999), Proc. Natl. Acad. Sci, USA 96: 2221-2226を参照され

40

50

たい。このため、対象に投与される B t k 阻害剤化合物の量は、対象の疾患状態を治療するのに最適な B t k 阻害のレベルを維持するように、必要に応じて増加または減少され得る。

【 0 1 2 7 】

化合物 1 は、B t k を不可逆的に阻害することができ、がん、自己免疫疾患、及び他の炎症性疾患を含むが、これらに限定されないブルトン型チロシンキナーゼ依存性もしくはブルトン型チロシンキナーゼ媒介性の病状または疾患に罹患している哺乳動物を治療するために使用することができる。化合物 1 は、本明細書に記載の多種多様な疾患及び病状における有効性を示した。

【 0 1 2 8 】

一部の実施形態では、化合物 1 の溶媒和物は、前述の病状（例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー障害、B 細胞増殖性障害、または血栓塞栓性障害）のうちのいずれかを治療するための薬剤の製造に使用される。

【 0 1 2 9 】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物 1 の溶媒和物を使用して、固形腫瘍を治療することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物 1 の溶媒和物は、脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、胃、胃腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、膣、頸部、精巣、尿生殖路、食道、喉頭、皮膚、骨、もしくは甲状腺のがん腫、肉腫、膠芽腫、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫、消化管がん、特に結腸がん腫もしくは結腸直腸腺腫、頭頸部の腫瘍、表皮過剰増殖、乾癬、前立腺肥大、新生物、上皮性腫瘍 (e p i t h e l i a l c h a r a c t e r) の新生物、腺腫、腺がん、角化棘細胞腫、表皮がん腫、大細胞がん腫、非小細胞肺がん腫、リンパ腫、ホジキン及び非ホジキン病、乳がん腫、濾胞腺がん腫、未分化がん腫、乳頭がん腫、精上皮腫、黒色腫、または無痛性多発性骨髄腫のくすり型を治療するために使用することができる。

【 0 1 3 0 】

一部の実施形態では、本組成物は、非上皮性悪性腫瘍または上皮性悪性腫瘍の治療における使用のためである。一部の実施形態では、本組成物は、非上皮性悪性腫瘍の治療における使用のためである。一部の実施形態では、本組成物は、上皮性悪性腫瘍の治療における使用のためである。一部の実施形態では、非上皮性悪性腫瘍は、胞巣型横紋筋肉腫；胞巣型軟部肉腫；エナメル上皮腫；血管肉腫；軟骨肉腫；脊索腫；軟組織の明細胞肉腫；脱分化した脂肪肉腫；類腱腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；胎児型横紋筋肉腫；類上皮線維肉腫；類上皮型血管内皮腫；類上皮肉腫；鼻腔神経芽細胞腫；ユーイング肉腫；腎外性ラブドイド腫瘍；骨外性粘液型軟骨肉腫；骨外性骨肉腫；線維肉腫；巨細胞腫；血管周囲細胞腫；乳児型線維肉腫；炎症性筋線維芽細胞腫瘍；カボジ肉腫；骨の平滑筋肉腫；脂肪肉腫；骨の脂肪肉腫；悪性線維性組織球腫 (M F H) ；骨の悪性線維性組織球腫 (M F H) ；悪性間葉腫；悪性末梢神経鞘腫瘍；間葉性軟骨肉腫；粘液線維肉腫；粘液性脂肪肉腫；粘液炎症性線維芽細胞肉腫；血管周囲上皮様細胞分化を伴う新生物；骨膜性骨肉腫；多形型脂肪肉腫；多形型横紋筋肉腫；P N E T / 骨外性ユーイング腫瘍；横紋筋肉腫；円形細胞型脂肪肉腫；小細胞骨肉腫；孤立性線維性腫瘍；滑膜肉腫；血管拡張性骨肉腫から選択される。一部の実施形態では、上皮性悪性腫瘍は、腺がん、腺がん、扁平上皮がん、腺扁平上皮がん、未分化がん、大細胞がん、または小細胞がんから選択される。一部の実施形態では、固形腫瘍は、肛門がん；虫垂がん；胆管がん（即ち、胆管がん腫 (c h o l a n g i o c a r c i n o m a) ）；膀胱がん；脳腫瘍；乳がん；H E R 2 増幅乳がん；子宮頸がん；結腸がん；原発不明がん (C U P) ；食道がん；眼がん；卵管がん；腎臓がん；腎細胞がん腫；肝臓がん；肺がん；髄芽腫；黒色腫；口腔がん；卵巣がん；膵臓がん；膵管がん；上皮小体疾患；陰茎がん；下垂体腫瘍；前立腺がん；直腸がん；皮膚がん；胃がん；精巣がん；咽頭がん；甲状腺がん；子宮がん；膣がん；または外陰がんから選択される。一部の実施形態では、上皮性悪性腫瘍は、乳がんである。一部の実施形態では、乳がんは、浸潤性乳管がん、非浸潤性乳管がん、浸潤性小葉がん腫、または上皮内小葉がんである。一部の実施形態では、上皮性悪性腫瘍は、膵臓がんである。一部の実施形態では、

10

20

30

40

50

膵臓がんは、腺がん、または島細胞がん腫である。一部の実施形態では、上皮性悪性腫瘍は、大腸がんである。一部の実施形態では、大腸がんは、腺がんである。一部の実施形態では、固形腫瘍は、結腸ポリープである。一部の実施形態では、結腸ポリープは、家族性腺腫性ポリポシスと関連付けられる。一部の実施形態では、上皮性悪性腫瘍は、膀胱がんである。一部の実施形態では、膀胱がんは、移行上皮膀胱がん、扁平上皮膀胱がん、または腺がんである。一部の実施形態では、上皮性悪性腫瘍は、肺がんである。一部の実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がんである。一部の実施形態では、非小細胞肺がんは、腺がん、扁平上皮肺がん腫、または大細胞肺がん腫である。一部の実施形態では、非小細胞肺がんは、大細胞肺がんである。一部の実施形態では、肺がんは、小細胞肺がんである。一部の実施形態では、上皮性悪性腫瘍は、前立腺がんである。一部の実施形態では、前立腺がんは、腺がん、または小細胞がん腫である。一部の実施形態では、上皮性悪性腫瘍は、卵巣がんである。一部の実施形態では、卵巣がんは、上皮性卵巣がんである。一部の実施形態では、上皮性悪性腫瘍は、胆管がんである。一部の実施形態では、胆管がんは、近位胆管がん腫または遠位胆管がん腫である。

10

【0131】

一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物及び方法を使用して、肥満細胞症を治療することができる。

【0132】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物1の溶媒和物を使用して、中枢神経系(CNS)悪性腫瘍を治療することができる。一部の実施形態では、CNS悪性腫瘍は、原発性CNSリンパ腫である。一部の実施形態では、原発性CNSリンパ腫は、神経膠腫である。一部の実施形態では、神経膠腫は、星状細胞腫、上衣腫、乏突起膠腫である。一部の実施形態では、CNS悪性腫瘍は、若年性毛様細胞性、上衣下、高分化もしくは中分化の未分化星状細胞腫；未分化星状細胞腫；多形性膠芽腫；粘液乳頭状及び高分化上衣腫、未分化上衣腫、上衣芽腫等の上衣腫瘍；高分化乏突起膠腫及び未分化乏突起膠腫を含む乏突起膠腫；混合星状細胞腫 - 上衣腫、混合星状細胞腫 - 乏突起膠腫、混合星状細胞腫上衣腫 - 乏突起膠腫等の混合腫瘍；または髄芽腫等の星細胞腫瘍である。

20

【0133】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物1の溶媒和物を使用して、線維症を治療することができる。一部の実施形態では、線維症は、移植片対宿主病(GVHD)と関連付けられない。一部の実施形態では、線維症は、硬化性GVHD、肺慢性GVHD、または肝臓慢性GVHDと関連付けられない。一部の実施形態では、線維症は、肝臓、肺、膵臓、腎臓、骨髄、心臓、皮膚、腸、または間接の線維症である。一部の実施形態では、線維症は、肝臓の線維症である。一部の実施形態では、線維症は、肺の線維症である。一部の実施形態では、線維症は、膵臓の線維症である。一部の実施形態では、患者は、肝硬変、慢性肝炎、または嚢胞性線維症を有する。

30

【0134】

化合物1及びその薬学的に許容される塩

本明細書に記載されるBtk阻害剤化合物(即ち、化合物1)は、Btkと、Btk中のシステイン481のアミノ酸配列位置と相同であるチロシンキナーゼのアミノ酸配列位置においてシステイン残基を有するキナーゼとに対して選択的である。Btk阻害剤化合物は、BtkのCys481と共有結合を形成することができる(例えば、マイケル反応によって)。

40

【0135】

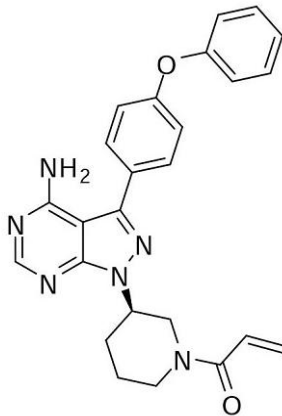
「化合物1」もしくは「1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)プロプ - 2 - エン - 1 - オン」もしくは「1 - {(3R) - 3 - [4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 1 - イル]ピペリジン - 1 - イル}プロプ - 2 - エン - 1 - オン」もしくは「2 - プロペン - 1 - オン、1 - [(3R) - 3 - [4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 1 - イル]ピペリジン - 1 - イル]プロプ - 2 - エン - 1 - オン」

50

3, 4-d]ピリミジン-1-イル]-1-ピペリジニル-」もしくはイブルチニブ、または任意の他の好適な名称は、以下の構造を有する化合物を指す：

【0136】

【化1】



10

【0137】

多種多様な薬学的に許容される塩が化合物1から形成され、

- 化合物1と、脂肪族モノ及びジカルボン酸、フェニル置換アルカノン酸、ヒドロキシアルカノン酸、アルカンジオール酸 (alkanedioic acid)、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸、アミノ酸等、ならびに例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マイレン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等を含む有機酸と、を反応させることによって形成される酸付加塩、

20

- 化合物1と、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸等を含む無機酸とを反応させることによって形成される酸付加塩を含む。

【0138】

化合物1に関連する「薬学的に許容される塩」という用語は、それが投与される哺乳動物に有意な炎症を引き起こさず、化合物の生物学的活性及び特性を実質的に抑止しない化合物1の塩を指す。

30

【0139】

溶媒和化合物は、化学量論量または非化学量論量のいずれかの溶媒を含有し、水、エタノール、メタノール、メチルtert-ブチルエーテル (MTBE)、ジイソプロピルエーテル (DIPE)、エチルアセテート、イソプロピルアセテート、イソプロピルアルコール、メチルイソブチルケトン (MIBK)、メチルエチルケトン (MEK)、アセトン、ニトロメタン、テトラヒドロフラン (THF)、ジクロロメタン (DCM)、ジオキサン、ヘプタン、トルエン、アニソール、アセトニトリル、アセトフェノン、酢酸ベンジル、ブチロニトリル、クロロベンゼン、1, 2-ジメトキシエタン、ジメチルアセトアミド、ヘキサフルオロベンゼン、1, 1, 2-トリクロロエタン、及び同様のもの等の薬学的に許容される溶媒を用いて、生成物形成または単離のプロセス中に形成される。一態様では、溶媒和物は、限定されないが、クラス3の溶媒 (複数可) を使用して形成される。溶媒のカテゴリーは、例えば、International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C (R3), (November 2005) において定義されている。溶媒が水である場合、水和物が形成され、または溶媒

40

50

がアルコールである場合、アルコラートが形成される。一部の実施形態では、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセスによって調製または形成される。一部の実施形態では、化合物 1 の溶媒和物は、無水物である。薬学的に許容される塩への言及は、溶媒付加形態（溶媒和化合物）を含むことが理解されるべきである。

【0140】

更に他の実施形態では、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩の溶媒和物は、非晶質相、結晶形状、粉碎された形態、及びナノ粒子形態を含むが、これらに限定されない種々の形態で調製される。一部の実施形態では、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩の溶媒和物は、非晶質である。一部の実施形態では、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩の溶媒和物は、結晶質である。一部の実施形態では、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩の溶媒和物は、結晶質であり、無水物である。一部の実施形態では、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩の溶媒和物は、改善した可溶性及び/または生物学的利用能を提供することが企図される。一部の実施形態では、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩の溶媒和物は、安定性である。一部の実施形態では、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩の溶媒和物は、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のより安定した形態に変換され、化合物 1、あるいは化合物 1 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のより安定した結晶形態の精製等の調製に有用であり得る。

10

20

【0141】

一部の実施形態では、化合物 1 は、米国特許第 7,514,444 号（参照により組み込まれる）に概説されるように調製される。

【0142】

化合物 1 のブチロニトリル溶媒和物、結晶形態 1

一部の実施形態では、化合物 1 は、ブチロニトリル溶媒和物である。一部の実施形態では、化合物 1 のブチロニトリル溶媒和物は、結晶形態 1 である。化合物 1 のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態（形態 1）は、以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有することを特徴とする。

30

(a) 図 1 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、
(b) $2.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $5.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $10.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $13.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $14.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $21.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

(c) 図 2 に示すものと実質的に同じ DSC サーモグラム、

(d) 約 $100 \sim 125$ にて吸熱事象を有する DSC サーモグラム、

(e) 図 2 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーモグラム、

または

(f) これらの組み合わせ。

40

【0143】

一部の実施形態では、化合物 1 のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態（形態 1）は、(a) ~ (e) から選択される特性のうちの少なくとも 2 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態（形態 1）は、(a) ~ (e) から選択される特性のうちの少なくとも 3 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態（形態 1）は、(a) ~ (e) から選択される特性のうちの少なくとも 4 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態（形態 1）は、特性 (a) ~ (e) を有することを特徴とする。

【0144】

50

一部の実施形態では、化合物 1 のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態（形態 1）は、図 1 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折（XRPD）パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態（形態 1）は、 $2.7 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $5.5 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $10.9 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $13.6 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $14.8 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $17.3 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $18.7 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $20.0 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、及び $21.8 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータでの特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折（XRPD）パターンを有する。

【0145】

一部の実施形態では、化合物 1 のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態（形態 1）は、図 2 に示すものと実質的に同じ DSC サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態（形態 1）は、約 $100 \sim 125$ での吸熱を持つ DSC サーモグラムを有する。一部の実施形態では、この吸熱事象は、約 110 で発生し、約 120 で第 1 のピークを迎え、約 121 で第 2 のピークを迎える。一部の実施形態では、この DSC サーモグラムは、吸熱が約 153 で発生し、約 156 でピークを迎える。一部の実施形態では、化合物 1 のブチロニトリル溶媒和物の結晶形態（形態 1）は、図 2 に示すものと実質的に同じ熱重量分析（TGA）サーモグラムを有する。

【0146】

化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物、結晶形態 2

一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物が提供される。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物は、結晶形態 2 である。化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態（形態 2）は、以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有することを特徴とする。

（a）図 3 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折（XRPD）パターン、

（b） $6.8 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $13.4 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $17.6 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $18.2 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $20.2 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $21.2 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、及び $22.2 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータでの特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つを持つ粉末 X 線回折（XRPD）パターン、

（c）40 及び 75 % の相対湿度にて少なくとも 1 週間保管した後に実質的に同じ粉末 X 線回折（XRPD）パターン、

（d）図 4 に示すものと実質的に同じ DSC サーモグラム、

（e）吸熱が約 89 で発生し、約 101 でピークを迎える DSC サーモグラム、

（f）図 4 に示すものと実質的に同じ熱重量分析（TGA）サーモグラム、

または

（g）これらの組み合わせ。

【0147】

一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態（形態 2）は、（a）～（f）から選択される特性のうちの少なくとも 2 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態（形態 2）は、（a）～（f）から選択される特性のうちの少なくとも 3 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態（形態 2）は、（a）～（f）から選択される特性のうちの少なくとも 4 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態（形態 2）は、（a）～（f）から選択される特性のうちの少なくとも 5 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態（形態 2）は、特性（a）～（f）を有することを特徴とする。

【0148】

一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態（形態 2）は、図 3 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折（XRPD）パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態（形態 2）は、 $6.8 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $13.4 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $17.6 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $18.2 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $20.2 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $21.2 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、及び $22.2 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータでの特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折（XRPD）パターンを有する。

2 - シータ、 $18.2 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $20.2 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $21.2 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、及び $22.2 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータでの特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 2) は、40 及び 75 % の相対湿度にて少なくとも 1 週間保管した後で実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。

【0149】

一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 2) は、図 4 に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 2) は、吸熱が約 89 で発生し、約 101 でピークを迎える DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物の結晶形態 (形態 2) は、図 4 で示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーマグラムを有する。

10

【0150】

化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物、結晶形態 3

一部の実施形態では、化合物 1 ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物が提供される。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物は、結晶形態 3 である。化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 3) は、以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有することを特徴とする。

(a) 図 5 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

(b) $5.4 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $14.0 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $16.1 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $18.6 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $19.3 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $22.4 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、及び $23.6 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータでの特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

20

(c) 図 6 に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラム、

(d) 吸熱が約 51 で発生する DSC サーマグラム、

または

(e) これらの組み合わせ。

【0151】

一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 3) は、(a) ~ (d) から選択される特性のうちの少なくとも 2 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 3) は、(a) ~ (d) から選択される特性のうちの少なくとも 3 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 3) は、特性 (a) ~ (d) を有することを特徴とする。

30

【0152】

一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 3) は、図 5 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 3) は、 $5.4 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $14.0 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $16.1 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $18.6 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $19.3 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $22.4 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、及び $23.6 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータでの特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。

40

【0153】

一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 3) は、図 6 に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態 (形態 3) は、吸熱が約 51 で発生する DSC サーマグラムを有する。

【0154】

化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物、結晶形態 4

一部の実施形態では、化合物 1 ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物が提供される。一部の

50

実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物は、結晶形態 4 である。化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 4）は、以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有することを特徴とする。

（a）図 7 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折（XRPD）パターン、

（b） $12.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $25.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $26.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つを持つ粉末 X 線回折（XRPD）パターン、

（c）図 8 に示すものと実質的に同じ DSC サーモグラム、

（d）吸熱が約 84 で発生し、約 100 でピークを迎える DSC サーモグラム、

（e）図 8 に示すものと実質的に同じ熱重量分析（TGA）サーモグラム、

または

（f）これらの組み合わせ。

【0155】

一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 4）は、（a）～（e）から選択される特性のうちの少なくとも 2 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 4）は、（a）～（e）から選択される特性のうちの少なくとも 3 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 4）は、（a）～（e）から選択される特性のうちの少なくとも 4 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 4）は、特性（a）～（e）を有することを特徴とする。

【0156】

一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 4）は、図 7 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折（XRPD）パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 4）は、 $12.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $15.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $25.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $26.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折（XRPD）パターンを有する。

【0157】

一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 4）は、図 8 に示すものと実質的に同じ DSC サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 4）は、吸熱が約 84 で発生し、約 100 でピークを迎える DSC サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のヘキサフルオロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 4）は、図 8 で示すものと実質的に同じ熱重量分析（TGA）サーモグラムを有する。

【0158】

化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物、結晶形態 5

一部の実施形態では、化合物 1 アセトフェノン溶媒和物が提供される。一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物は、結晶形態 5 である。一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態 5）は、以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有することを特徴とする。

（a）図 9 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折（XRPD）パターン、

（b） $7.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $24.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つを持つ粉末 X 線回折（XRPD）パターン、

- (c) 図 10 に示すものと実質的に同じ DSC サーモグラム、
 (d) 吸熱が約 89 °C で発生し、約 96 °C でピークを迎える DSC サーモグラム、
 (e) 図 10 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーモグラム、
 (f) 約 100 (2) K の温度にて以下とほぼ等しい単位格子パラメータ：

【0159】

【表 4】

分子式	$C_{33}H_{32}N_6O_3$				
分子量	560.64				
結晶系	三斜晶系				
空間群	P 1	a	11.3552 (5) Å	α	79.657 (3) °
		b	11.7741 (4) Å	β	70.352 (4) °
		c	12.2064 (4) Å	γ	67.080 (4) °
V	1413.38 (11) Å ³				
Z	2				
密度 (計算値)	1.317 Mg/m ³				
吸収係数	0.699 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
F (000)	592				
T	100 (2) K				

10

20

または

- (g) これらの組み合わせ。

【0160】

一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態 (形態 5) は、(a) ~ (f) から選択される特性のうちの少なくとも 2 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態 (形態 5) は、(a) ~ (f) から選択される特性のうちの少なくとも 3 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態 (形態 5) は、(a) ~ (f) から選択される特性のうちの少なくとも 4 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態 (形態 5) は、(a) ~ (f) から選択される特性のうちの少なくとも 5 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態 (形態 5) は、特性 (a) ~ (f) を有することを特徴とする。

30

【0161】

一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態 (形態 5) は、図 9 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態 (形態 5) は、7.6 ± 0.1 ° 2 - シータ、8.8 ± 0.1 ° 2 - シータ、15.2 ± 0.1 ° 2 - シータ、17.6 ± 0.1 ° 2 - シータ、18.9 ± 0.1 ° 2 - シータ、19.5 ± 0.1 ° 2 - シータ、20.4 ± 0.1 ° 2 - シータ、21.0 ± 0.1 ° 2 - シータ、21.3 ± 0.1 ° 2 - シータ、21.8 ± 0.1 ° 2 - シータ、24.3 ± 0.1 ° 2 - シータ、及び 24.8 ± 0.1 ° 2 - シータでの特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する。

40

【0162】

一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態 (形態 5) は、図

50

10に示すものと実質的に同じDSCサーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物1のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態5）は、吸熱が約89で発生し、約96でピークを迎えるDSCサーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物1のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態5）の吸熱事象は、約50～110である。一部の実施形態では、化合物1のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態5）は、図10で示すものと実質的に同じ熱重量分析（TGA）サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物1のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態5）は、約100（2）Kの温度にて以下とほぼ等しい単位格子パラメータを有する：

【0163】

【表5】

10

分子式	$C_{33}H_{32}N_6O_3$				
分子量	560.64				
結晶系	三斜晶系				
空間群	P1	a	11.3552 (5) Å	α	79.657 (3) °
		b	11.7741 (4) Å	β	70.352 (4) °
		c	12.2064 (4) Å	γ	67.080 (4) °
V	1413.38 (11) Å ³				
Z	2				
密度（計算値）	1.317 Mg/m ³				
吸収係数	0.699 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
F（000）	592				
T	100（2）K				

20

【0164】

30

化合物1のクロロベンゼン溶媒和物、結晶形態6

一部の実施形態では、化合物1クロロベンゼン溶媒和物が提供される。一部の実施形態では、化合物1のクロロベンゼン溶媒和物は、結晶形態6である。一部の実施形態では、化合物1のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態6）は、以下の特性のうちの少なくとも1つを有することを特徴とする。

（a）図11に示すものと実質的に同じ粉末X線回折（XRPD）パターン、

（b）18.4±0.1°2-シート、19.4±0.1°2-シート、20.2±0.1°2-シート、20.9±0.1°2-シート、21.2±0.1°2-シート、21.9±0.1°2-シート、及び25.0±0.1°2-シートでの特徴的ピークのうちの少なくとも2つを持つ粉末X線回折（XRPD）パターン、

40

（c）40及び75%の相対湿度にて7日間保管した後に実質的に同じ粉末X線回折（XRPD）パターン、

（d）図12に示すものと実質的に同じDSCサーモグラム、

（e）吸熱が約92で発生し、約95でピークを迎えるDSCサーモグラム、

（f）図12に示すものと実質的に同じ熱重量分析（TGA）サーモグラム、

または

（g）これらの組み合わせ。

【0165】

一部の実施形態では、化合物1のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態6）は、（a）～（f）から選択される特性のうちの少なくとも2つを有することを特徴とする。一

50

部の実施形態では、化合物 1 のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 6）は、（a）～（f）から選択される特性のうちの少なくとも 3 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 6）は、（a）～（f）から選択される特性のうちの少なくとも 4 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 6）は、（a）～（f）から選択される特性のうちの少なくとも 5 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 6）は、特性（a）～（f）を有することを特徴とする。

【0166】

一部の実施形態では、化合物 1 のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 6）は、図 11 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折（XRPD）パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 6）は、 $18.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $19.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $20.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $21.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、及び $25.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ での特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折（XRPD）パターンを有する。

10

【0167】

一部の実施形態では、化合物 1 のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 6）は、図 12 に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 6）は、吸熱が約 92°C で発生し、約 95°C でピークを迎える DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 のクロロベンゼン溶媒和物の結晶形態（形態 6）は、図 12 で示すものと実質的に同じ熱重量分析（TGA）サーマグラムを有する。

20

【0168】

化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物、結晶形態 7

一部の実施形態では、化合物 1 アセトフェノン溶媒和物が提供される。一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物は、結晶形態 7 である。一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態 7）は、以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有することを特徴とする。

- （a）図 13 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折（XRPD）パターン、
- （b） $6.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $13.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $17.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $18.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $21.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $23.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、及び $23.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つを持つ粉末 X 線回折（XRPD）パターン、
- （c）図 14 に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラム、
- （d）吸熱が約 124°C で発生し、約 127°C でピークを迎える DSC サーマグラム、
- （e）図 14 に示すものと実質的に同じ熱重量分析（TGA）サーマグラム、
- または
- （f）これらの組み合わせ。

30

40

【0169】

一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態 7）は、（a）～（e）から選択される特性のうちの少なくとも 2 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態 7）は、（a）～（e）から選択される特性のうちの少なくとも 3 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態 7）は、（a）～（e）から選択される特性のうちの少なくとも 4 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態（形態 7）は、特性（a）～（

50

e) を有することを特徴とする。

【0170】

一部の実施形態では、化合物1のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態(形態7)は、図13に示すものと実質的に同じ粉末X線回折(XRPD)パターンを有する。一部の実施形態では、化合物1のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態(形態7)は、 $6.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $13.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $23.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $23.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークを持つ粉末X線回折(XRPD)パターンを有する。

10

【0171】

一部の実施形態では、化合物1のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態(形態7)は、図14に示すものと実質的に同じDSCサーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物1のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態(形態7)は、吸熱が約124で発生し、約127でピークを迎えるDSCサーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物1のアセトフェノン溶媒和物の結晶形態(形態7)は、図14で示すものと実質的に同じ熱重量分析(TGA)サーモグラムを有する。

【0172】

化合物1のジメチルアセトアミド溶媒和物、結晶形態8

一部の実施形態では、化合物1ジメチルアセトアミド溶媒和物が提供される。一部の実施形態では、化合物1のジメチルアセトアミド溶媒和物は、結晶形態8である。一部の実施形態では、化合物1のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態(形態8)は、以下の特性のうちの少なくとも1つを有することを特徴とする。

20

(a) 図15に示すものと実質的に同じ粉末X線回折(XRPD)パターン、

(b) $8.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $22.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $25.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも2つを持つ粉末X線回折(XRPD)パターン、

(c) 図16に示すものと実質的に同じDSCサーモグラム、

(d) 吸熱が約82で発生し、約85でピークを迎えるDSCサーモグラム、

30

(e) 図16に示すものと実質的に同じ熱重量分析(TGA)サーモグラム、

(f) 約100(2)Kの温度にて以下とほぼ等しい単位格子パラメータ：

【0173】

【表 6】

分子式	$C_{29}H_{33}N_7O_3$				
分子量	527.62				
結晶系	三斜晶系				
空間群	P 1	a	9.3627 (3) Å	α	70.831 (3) °
		b	10.9543 (4) Å	β	76.034 (3) °
		c	14.7742 (5) Å	γ	70.721 (3) °
V	1335.88 (9) Å ³				
Z	2				
密度 (計算値)	1.312 Mg/m ³				
吸収係数	0.711 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
F (000)	560				
T	100 (2) K				

10

20

または

(g) これらの組み合わせ。

【0174】

一部の実施形態では、化合物1のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態(形態8)は、(a)~(f)から選択される特性のうちの少なくとも2つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物1のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態(形態8)は、(a)~(f)から選択される特性のうちの少なくとも3つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物1のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態(形態8)は、(a)~(f)から選択される特性のうちの少なくとも4つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物1のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態(形態8)は、(a)~(f)から選択される特性のうちの少なくとも5つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物1のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態(形態8)は、特性(a)~(f)を有することを特徴とする。

30

【0175】

一部の実施形態では、化合物1のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態(形態8)は、図15に示すものと実質的に同じ粉末X線回折(XRPD)パターンを有する。一部の実施形態では、化合物1のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態(形態8)は、8.8±0.1°2-シータ、19.2±0.1°2-シータ、19.9±0.1°2-シータ、22.5±0.1°2-シータ、24.5±0.1°2-シータ、及び25.3±0.1°2-シータでの特徴的ピークを持つ粉末X線回折(XRPD)パターンを有する。

40

【0176】

一部の実施形態では、化合物1のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態(形態8)は、図16に示すものと実質的に同じDSCサーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物1のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態(形態8)は、吸熱が約82で発生し、約85でピークを迎えるDSCサーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物1のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態(形態8)は、図16で示すものと実質的に同じ熱重量分析(TGA)サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物1のジメチルアセトアミド溶媒和物の結晶形態(形態8)は、約100(2)Kの温度にて以下とほぼ等しい単位格子パラメータを有する：

50

【 0 1 7 7 】

【 表 7 】

分子式	$C_{29}H_{33}N_7O_3$				
分子量	527.62				
結晶系	三斜晶系				
空間群	P 1	a	9.3627 (3) Å	α	70.831 (3) °
		b	10.9543 (4) Å	β	76.034 (3) °
		c	14.7742 (5) Å	γ	70.721 (3) °
V	1335.88 (9) Å ³				
Z	2				
密度 (計算値)	1.312 Mg/m ³				
吸収係数	0.711 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
F (000)	560				
T	100 (2) K				

10

20

【 0 1 7 8 】

化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物、結晶形態 9

一部の実施形態では、化合物 1 酢酸ベンジル溶媒和物が提供される。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物は、結晶形態 9 である。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態 (形態 9) は、以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有することを特徴とする。

(a) 図 17 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

(b) $12.8 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $17.8 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $18.7 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $19.2 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $20.1 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $20.7 \pm 0.1^\circ$ - シータ、 $22.1 \pm 0.1^\circ$ - シータ、及び $22.9 \pm 0.1^\circ$ - シータでの特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つを持つ粉末 X 線回折 (XRPD) パターン、

30

(c) 図 18 に示すものと実質的に同じ DSC サーモグラム、

(d) 約 106 で発生し約 108 でピークを迎える吸熱、及び約 155 で発生し約 158 でピークを迎える吸熱を持つ DSC サーモグラム、

(e) 図 18 に示すものと実質的に同じ熱重量分析 (TGA) サーモグラム、

または

(f) これらの組み合わせ。

【 0 1 7 9 】

一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態 (形態 9) は、(a) ~ (e) から選択される特性のうちの少なくとも 2 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態 (形態 9) は、(a) ~ (e) から選択される特性のうちの少なくとも 3 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態 (形態 9) は、(a) ~ (e) から選択される特性のうちの少なくとも 4 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態 (形態 9) は、(a) ~ (e) から選択される特性のうちの少なくとも 5 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態 (形態 9) は、特性 (a) ~ (e) を有することを特徴とする。

40

【 0 1 8 0 】

50

一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態（形態 9）は、図 1 7 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折（XRPD）パターンを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態（形態 9）は、 $12.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $22.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折（XRPD）パターンを有する。

【0181】

一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態（形態 9）は、図 1 8 に示すものと実質的に同じ DSC サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態（形態 9）は、約 106 で発生し約 108 でピークを迎える吸熱、及び約 155 で発生し約 158 でピークを迎える吸熱を持つ DSC サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態（形態 9）は、図 1 8 に示すものと実質的に同じ熱重量分析（TGA）サーモグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物の結晶形態は、40 及び 75 % の相対湿度にて保管した後に変化しない。一部の実施形態では、化合物 1 の酢酸ベンジル溶媒和物（形態 9）は、半溶媒和物である。

【0182】

化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物、結晶形態 10

一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物が提供される。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物は、結晶形態 10 である。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態（形態 10）は、以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有することを特徴とする。

- （a）図 1 9 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折（XRPD）パターン、
- （b） $5.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $22.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的ピークのうちの少なくとも 2 つを持つ粉末 X 線回折（XRPD）パターン、
- （c）図 2 0 に示すものと実質的に同じ DSC サーモグラム、
- （d）約 64 で発生し約 80 でピークを迎える吸熱、及び約 150 で発生し約 154 でピークを迎える吸熱を持つ DSC サーモグラム、
- （e）図 2 0 に示すものと実質的に同じ熱重量分析（TGA）サーモグラム、
- または
- （f）これらの組み合わせ。

【0183】

一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態（形態 10）は、（a）～（e）から選択される特性のうちの少なくとも 2 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態（形態 10）は、（a）～（e）から選択される特性のうちの少なくとも 3 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態（形態 10）は、（a）～（e）から選択される特性のうちの少なくとも 4 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態（形態 10）は、（a）～（e）から選択される特性のうちの少なくとも 5 つを有することを特徴とする。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態（形態 10）は、特性（a）～（e）を有することを特徴とする。

【0184】

一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態（形態 10）は、図 1 9 に示すものと実質的に同じ粉末 X 線回折（XRPD）パターンを有

する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態（形態 10）は、 $5.4 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $20.1 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $20.8 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、 $21.7 \pm 0.1^\circ 2$ - シータ、及び $22.6 \pm 0.1^\circ 2$ - シータでの特徴的ピークを持つ粉末 X 線回折（XRPD）パターンを有する。

【0185】

一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態（形態 10）は、図 20 に示すものと実質的に同じ DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態（形態 10）は、約 64 で発生し約 80 でピークを迎える吸熱、及び約 150 で発生し約 154 でピークを迎える吸熱を持つ DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態（形態 10）は、図 20 に示すものと実質的に同じ熱重量分析（TGA）サーマグラムを有する。一部の実施形態では、化合物 1 の 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物の結晶形態は、40 及び 75 % の相対湿度にて保管した後で形態 A に変化する。一部の実施形態では、結晶形態の 1, 1, 2 - トリクロロエタン及び化合物 1 のモル比は、約 0.3 ~ 0.4、例えば、約 0.34 である。

【0186】

結晶形態の調製

一部の実施形態では、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)プロプ - 2 - エン - 1 - オンの溶媒和結晶形態は、実施例に概説されるように調製される。本明細書に提示の溶媒、温度、及び他の反応条件は異なり得ることに留意する。

【0187】

好適な溶媒

ヒト等の哺乳動物に投与可能な治療薬は、以下の規制ガイドラインに従うことによって調製する必要がある。かかる政府によって規制されているガイドラインは、Good Manufacturing Practice (GMP) と称される。GMP ガイドラインは、例えば、最終製品における残留溶媒の量等の活性治療薬の許容可能な汚染レベルをまとめている。好ましい溶媒は、GMP 施設における使用に好適であり、産業安全上の関心に沿うものである。溶媒のカテゴリーは、例えば、International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C (R3)", (November 2005) において定義されている。

【0188】

溶媒は、3 つのクラスに分類される。クラス 1 は、有毒であり、回避すべきものである。クラス 2 溶媒は、治療薬の製造中の使用に限定されるべき溶媒である。クラス 3 溶媒は、有毒である可能性が低く、ヒトの健康へのリスクがより低い溶媒である。クラス 3 溶媒に関するデータは、これらが、急性または短期的試験においてより毒性が低く、遺伝毒性試験においては陰性であることを示す。

【0189】

回避すべきクラス 1 溶媒としては、ベンゼン、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン、1, 1 - ジクロロエテン、及び 1, 1, 1 - トリクロロエタンが挙げられる。

【0190】

クラス 2 溶媒の例は、アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1, 2 - ジクロロエテン、ジクロロメタン、1, 2 - ジメトキシエタン、N, N - ジメチルアセトアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、1, 4 - ジオキサン、2 - エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、2 - メトキ

シエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N - メチルピロリジン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラヒドロフラン、テトラリン、トルエン、1, 1, 2 - トリクロロエテン、及びキシレンである。

【0191】

低い毒性を保有するクラス3溶媒としては、酢酸、アセトン、アセトン、アニソール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、酢酸ブチル、tert - ブチルメチルエーテル (MTBE)、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3 - メチル - 1 - ブタノール、エチルメチルケトン、メチルイソブチルケトン、2 - メチル - 1 - プロパノール、ペンタン、1 - ペンタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、及び酢酸プロピルが挙げられる。

10

【0192】

医薬品有効成分 (API) 中の残留溶媒は、APIの製造から生じる。一部の溶媒は、実務的製造技法によって完全には除去されない。APIの合成のための溶媒の適切な選択により、収率が向上するか、または結晶形態、純度、及び可溶性等の特徴が決定され得る。したがって、溶媒は、合成プロセスにおける重要なパラメータである。

【0193】

一部の実施形態では、化合物1を含む組成物は、有機溶媒 (複数可) を含む。一部の実施形態では、化合物1を含む組成物は、残余量の有機溶媒 (複数可) を含む。一部の実施形態では、化合物1を含む組成物は、残余量のクラス2溶媒を含む。一部の実施形態では、化合物1を含む組成物は、残余量のクラス3溶媒を含む。一部の実施形態では、有機溶媒は、クラス3溶媒である。一部の実施形態では、クラス3溶媒は、酢酸、アセトン、アニソール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、酢酸ブチル、tert - ブチルメチルエーテル、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3 - メチル - 1 - ブタノール、エチルメチルケトン、メチルイソブチルケトン、2 - メチル - 1 - プロパノール、ペンタン、1 - ペンタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、酢酸プロピル、及びテトラヒドロフランからなる群から選択される。一部の実施形態では、クラス3溶媒は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、tert - ブチルメチルエーテル、ヘプタン、イソプロパノール、及びエタノールから選択される。

20

30

【0194】

他の溶媒としては、アセトフェノン、ベンゾニトリル、酢酸ベンジル、ベンジルアルコール、t - ブタノール、ブチロニトリル、クロロベンゾトリフルオリド、シクロペンチルメチルエーテル、シクロヘキサノン、1, 2 - ジクロロベンゼン、エチレングリコール、グリセロール、炭酸ジメチル、ヘキサフルオロベンゼン、メチル - THF、N - メチルピロリドン、ペルフルオロヘキサン、プロピオニトリル、1, 1, 2 - トリクロロエタン、トリフルオロエタノール、及びトリフルオロトルエンが挙げられる。

【0195】

特定の用語

別途定義のない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、特許請求される主題の属する技術分野の者により一般に理解される意味と同様の意味を持つ。前述の一般的な記述及び以降の詳細な記載は例示的なものであり、単に説明的なものであり、特許請求されるあらゆる主題を制限するものではないことは理解されるであろう。別途特に記載のない限り、本出願では、単数形の使用には、複数形が包含される。本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用するとき、単数冠詞「a」、「an」、及び「the」には、文脈上明記されない限り複数形も含む。別途記載のない限り、本出願では、「または」の使用は、「及び/または」を意味する。更に、「含むこと」という用語の使用、ならびに「含む (include)」、「含む (includes)」、及び「含まれる」等の他の形態は、制限するものではない。

40

【0196】

50

本明細書で使用される節見出しは、単に構成目的のものであり、記載の主題を制限するものとして解釈されるものではない。特許、特許出願、記事、書籍、マニュアル、及び論文が挙げられるがこれらに限定されない、本出願に引用される全ての文書、または文書の一部は、あらゆる目的のため、参照によりその全体が明示的に本明細書に組み込まれる。

【0197】

製剤、組成物、または成分に関して、本明細書で使用される場合、「許容される」または「薬学的に許容される」という用語は、治療される対象の一般的な健康に対する持続する有害な影響を有しないこと、または化合物の生物学的活性もしくは特性を抑止せず、比較的毒性がないことを意味する。

【0198】

本明細書で使用される場合、「作動薬」という用語は、例えば B t k 等のタンパク質のための天然のリガンドの存在から生じる生物学的活性と同じタンパク質の生物学的活性をもたらす化合物を指す。

【0199】

本明細書で使用される場合、「部分作動薬」という用語は、タンパク質のため天然のリガンドの存在から生じるものと同じタイプであるが、より程度が低い、タンパク質の生物学的活性をもたらす化合物を指す。

【0200】

本明細書で使用される場合、「拮抗薬」という用語は、タンパク質の生物学的活性の程度を減少させる化合物を指す。ある特定の実施形態では、拮抗薬の存在により、例えば B t k 等のタンパク質の生物学的活性が完全阻害される。ある特定の実施形態では、拮抗薬は阻害剤である。

【0201】

本明細書で使用される場合、特定の化合物または医薬組成物の投与による特定の疾患、障害、または状態の症状の「緩和」は、その化合物または組成物の投与に起因し得るか、またはそれと関連付けられ得る、永久的か一時的か、または持続性か一過性かにかかわらず任意の重症度の軽減、発症の遅延、進行の減速、または期間の短縮を指す。

【0202】

「生物学的利用能」とは、研究される動物またはヒトの全身循環中に送達される投薬された化合物 1 の割合を指す。静脈内に投与された場合の薬物の総曝露量 ($AUC_{(0-\infty)}$) が、通常、100%生物学的に利用可能である ($F\%$) と定義される。「経口生物学的利用能」は、医薬組成物が静脈内注射と比較して経口で摂取される場合の化合物 1 が全身循環中に吸収される範囲を指す。

【0203】

「血漿濃度」は、対象の血液の血漿構成成分中の化合物 1 の濃度を指す。化合物 1 の血漿濃度は、代謝に関連する変動性及び/または他の治療薬との起こり得る相互作用により、対象間で著しく異なり得ることが理解される。本明細書に開示の一実施形態に従って、化合物 1 の血漿濃度は、対象によって異なり得る。同様に、最大血漿濃度 (C_{max}) もしくは最大血漿濃度に達するまでの時間 (T_{max}) 等の値、または血漿濃度時間曲線下総面積 ($AUC_{(0-\infty)}$) は、対象によって異なり得る。この変動性のため、化合物 1 の「治療有効量」を構成するために必要な量は、対象によって異なり得る。

【0204】

「ブルトン型チロシンキナーゼ」という用語は、本明細書で使用される場合、例えば、米国特許第 6,326,469 号で開示されているような、ホモサピエンス由来のブルトン型チロシンキナーゼ (GenBank 受託番号 NP_000052) を指す。

【0205】

「ブルトン型チロシンキナーゼ相同体」という用語は、本明細書で使用される場合、ブルトン型チロシンキナーゼのオルソログ、例えば、マウス (GenBank 受託番号 AAB47246)、イヌ (GenBank 受託番号 XP_549139)、ラット (GenBank 受託番号 NP_001007799)、ニワトリ (GenBank 受託番号 NP

10

20

30

40

50

__ 9 8 9 5 6 4)、またはゼブラフィッシュ (G e n B a n k 受託番号 X P __ 6 9 8 1 1 7) からのオルソログ、及び1つ以上のブルトン型チロシンキナーゼの基質 (例えば、アミノ酸配列「A V L E S E E E L Y S S A R Q」を有するペプチド基質) に対してキナーゼ活性を呈する前述のもののうちのいずれかの融合タンパク質を指す。

【 0 2 0 6 】

本明細書で使用される場合、「共投与」等の用語は、選択される治療薬の単一患者への投与を包含することを意味し、同じもしくは異なる投与経路によって、または同じもしくは異なる時間で薬剤が投与される治療レジメンを含むことが意図される。

【 0 2 0 7 】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、疾患の症状または治療される状態のうちの1つ以上をある程度緩和するであろう投与される薬物または化合物の十分な量を指す。結果は、疾患の徴候、症状、もしくは原因の低減及び/または軽減、または生物系の任意の他の所望の変化であり得る。例えば、治療的使用における「有効量」は、過度の有害な副作用を伴わずに疾患症状における臨床的有意な減少を提供するために必要とされる本明細書に開示される化合物を含む組成物の量である。任意の個々の症例における適切な「有効量」は、用量漸増試験等の技術を使用して決定することができる。「治療有効量」という用語は、例えば、予防的な有効量を含む。本明細書に開示される化合物の「有効量」は、過度の有害な副作用を伴わずに所望の薬理作用効果または治療的改善を実現するのに有効な量である。「効果量」または「治療有効量」は、対象の化合物1の代謝、年齢、重量、全身状態の変動、治療される病状、治療される病状の重症度、及び処方医師の判断により、対象によって異なり得ることが理解される。ほんの一例として、治療有効量は、用量漸増臨床試験を含むがこれに限定されない常用実験法によって決定され得る。

10

20

【 0 2 0 8 】

「強化する」または「強化すること」という用語は、所望の効果の効力または持続時間のいずれかを増加させるか、または延長することを意味する一例として、治療薬の効果を「強化すること」は、疾患、障害、または状態の治療の間、治療薬の効果の効力もしくは持続時間のいずれかを増加させるか、または延長する能力を指す。本明細書で使用される場合、「強化有効量」とは、疾患、障害、または病状の治療における治療薬の効果を強化するのに十分な量を指す。患者において使用される場合、本使用のために有効な量は、疾患、障害、または病状の重症度及び経過、以前の療法、患者の健康状態及び薬物への応答、ならびに治療担当医師の判断によって左右されるであろう。

30

【 0 2 0 9 】

「相同システイン」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書で定義されるブルトン型チロシンキナーゼのシステイン 4 8 1 のものと相同である配列位置内で見出されるシステイン残基を指す。例えば、システイン 4 8 2 は、ブルトン型チロシンキナーゼのラットオルソログの相同システインであり、システイン 4 7 9 は、ニワトリオルソログの相同システインであり、システイン 4 8 1 は、ゼブラフィッシュオルソログにおける相同システインである。別の例では、ブルトン型チロシンに關係する T e c キナーゼファミリーメンバーである T X K の相同システインは、C y s 3 5 0 である。相同システインを有するキナーゼの他の例を図 1 に示す。k i n a s e . c o m / h u m a n / k i n o m e / p h y l o g e n y . h t m l にてワールドワイドウェブ上で公開されているチロシンキナーゼ (T K) の配列アラインメントも参照されたい。

40

【 0 2 1 0 】

「実質的に同じ」という用語は、図を定義するために本明細書で使用される場合、その図が、当該技術分野で許容可能な偏差を考慮して当業者によって参照図と同じであるとみなされることを意味する。かかる偏差は、当該技術分野で既知の計器、操作条件、及び人的要因等に関する要因によって引き起こされ得る。例えば、当業者であれば、示差走査熱量測定 (D S C) によって測定される吸熱の発生及びピーク温度が実験ごとに著しく異なり得ることを理解することができる。一部の実施形態では、2つの図の特徴的ピークの位

50

置が $\pm 5\%$ または $\pm 1\%$ を超えて異なる場合に、2つの数字が実質的に同じであるとみなされる。例えば、当業者であれば、2つのX線回折パターンまたは2つのDSCサーモグラムが実質的に同じであるかどうかを容易に特定することができる。一部の実施形態では、2つのX線回折パターンの特徴的ピークが $\pm 0.2^\circ 2\text{-}$ シートまたは $\pm 0.1^\circ 2\text{-}$ シートを超えて異なる場合、X線回折パターンは実質的に同じであるとみなされる。「特徴的ピーク」という用語は、基線ノイズから区別可能なピークを指す。一部の実施形態では、「特徴的ピーク」は、それぞれ、最大面積、高さ、または強度を有するピークの少なくとも 30% 、少なくとも 25% 、または少なくとも 20% である面積、高さ、または強度を有するピークを指す。「約 (about)」または「 $\sim$ 」という用語は、数値の前に使用される場合、その値が、述べられる値の $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、または $\pm 1\%$ 以内等、妥当な範囲内で変動し得ることを示す。

10

【0211】

キナーゼを「阻害する」、キナーゼを「阻害すること」、またはキナーゼの「阻害剤」という用語は、本明細書で使用される場合、リン酸転移酵素活性を指す。

【0212】

「不可逆的阻害剤」という用語は、本明細書で使用される場合、標的タンパク質（例えば、キナーゼ）との接触時に、タンパク質と、またはタンパク質内で、新たな共有結合の形成を引き起こし、それにより標的タンパク質の生物学的活性（例えば、リン酸転移酵素活性）のうちの1つ以上を、続く不可逆的阻害剤の存否にかかわらず減退または消失させる化合物を指す。

20

【0213】

「不可逆的Btk阻害剤」という用語は、本明細書で使用される場合、Btkのアミノ酸残基と共有結合を形成することができるBtkの阻害剤を指す。一実施形態では、Btkの不可逆的阻害剤は、BtkのCys残基と共有結合を形成することができ、特定の実施形態では、本不可逆的阻害剤は、BtkのCys 481残基（もしくはその相同体）、または別のチロシンキナーゼの相同的な対応する位置にあるシステイン残基と共有結合を形成することができる。

【0214】

「単離された」という用語は、本明細書で使用される場合、目的とする構成要素を目的としない構成要素から分離し除去することを指す。単離された物質は、乾燥状態もしくは半乾燥状態であるか、または水溶液を含むがこれに限定されない溶液中にあり得る。単離された構成要素は、均質な状態であり得るか、あるいは単離された構成要素は、更なる薬学的に許容される担体及び/または賦形剤を含む医薬組成物の一部であり得る。ほんの一例として、核酸またはタンパク質は、かかる核酸またはタンパク質が、それが自然の状態に関連するか、またはその核酸もしくはタンパク質がそのインビボもしくはインビトロ産生の濃度を超えるレベルに濃縮されている細胞成分の少なくとも一部を含まないときに「単離される」。また、例として、遺伝子は、その遺伝子の上下流に隣接し、目的とする遺伝子以外のタンパク質をコードするオープンリーディングフレームから分離されるときに、単離される。

30

【0215】

「調節する」という用語は、本明細書で使用される場合、直接的または間接的のいずれかで標的と相互作用して、その結果、ほんの一例として、標的の活性を強化すること、標的の活性を阻害すること、標的の活性を制限すること、または標的の活性を延長することを含む、標的の活性の改善を行うことを意味する。

40

【0216】

本明細書で使用される場合、「調節因子」という用語は、分子の活性を改変する化合物を指す。例えば、調節因子は、調節因子の非存在下での活性の程度と比較した、分子のある特定の活性の程度の増加または減少を引き起こし得る。ある特定の実施形態では、調節因子は、分子の1つ以上の活性の程度を減少させる阻害剤である。ある特定の実施形態では、阻害剤は、分子の1つ以上の活性を完全に防止する。ある特定の実施形態では、調節

50

因子は、分子の少なくとも1つの活性の程度を減少させる活性化剤である。ある特定の実施形態では、調節因子の存在により、調節剤の非存在下では生じない活性がもたらされる。

【0217】

「予防有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、治療される疾患、状態、または障害の症状のうちの1つ以上をある程度緩和することになる、患者に適用される組成物の量を指す。かかる予防的用途では、かかる量は、患者の健康状態、体重等に応じ得る。かかる予防有効量を、用量漸増臨床試験を含むがこれに限定されない日常的な実験によって決定することは、十分に当該技術の範囲内であるとみなされる。

【0218】

「対象」という用語は、本明細書で使用される場合、治療、観察、または実験の対象物である動物を指す。ほんの一例として、対象は、限定されないがヒトを含む哺乳動物であり得るが、これに限定されない。

【0219】

本明細書で使用される場合、「標的活性」という用語は、選択的調節因子によって調節される能力がある生物学的活性を指す。ある特定の例示的な標的活性としては、結合親和性、シグナル変換、酵素活性、腫瘍成長、炎症または炎症関連プロセス、及び疾患または状態と関連付けられる1つ以上の症状の緩和が挙げられるが、これらに限定されない。

【0220】

本明細書で使用される場合、「標的タンパク質」という用語は、選択的に結合する化合物によって結合される能力があるタンパク質の分子または一部を指す。ある特定の実施形態では、標的タンパク質はBtkである。

【0221】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、または「治療」という用語は、疾患もしくは病状の症状を軽減する、和らげる、または改善する、更なる症状を予防する、症状の潜在的な代謝原因を改善する、または予防する、疾患もしくは病状を阻害する、例えば、疾患もしくは病状の発達を阻止する、疾患もしくは病状を緩和する、疾患もしくは病状の退化をもたらす、疾患もしくは病状によって生じる病状を緩和する、または疾患もしくは病状の症状を停止させることを含む。「治療する」、「治療すること」、または「治療」という用語は、予防的及び/または治療的処置を含むが、これらに限定されない。

【0222】

本明細書で使用される場合、 IC_{50} とは、そのような応答を測定するアッセイにおいてBtkの阻害等の最大応答の50%の阻害を実現する特定の試験化合物の量、濃度、または投薬量を指す。

【0223】

本明細書で使用される場合、 IC_{50} は、その特定の試験化合物によって誘導される、誘発される、または増強される特定の応答の最大発現の50%で用量依存性応答を引き出す特定の試験化合物の投薬量、濃度、または量を指す。

【0224】

医薬組成物 / 製剤

医薬組成物は、活性化合物の薬学的に使用することができる調製物への処理を促進する賦形剤及び助剤を含む、1つ以上の生理学的に許容される担体を使用して、従来の方法で製剤化され得る。適切な製剤は、選択される投与経路による。周知の技術、担体、及び賦形剤のうちのいずれかが、好適なもの及び当該技術分野では明らかなものとして使用され得る。本明細書に記載される医薬組成物の要約は、例えば、Remington: The

Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.,

10

20

30

40

50

Easton, Pennsylvania 1975、Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980、及び Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)において見ることができ、これらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0225】

医薬組成物または薬学的製剤は、本明細書で使用される場合、溶媒和化合物1と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、及び/または賦形剤等の他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、哺乳動物への化合物の投与を促進する。本明細書に提供される治療方法または使用方法の実践において、治療有効量の化合物1は、医薬組成物中で、治療される疾患、障害、または状態を有する哺乳動物に投与される。好ましくは、哺乳動物はヒトである。治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢及び相対的健康、使用される化合物の効力、ならびに他の因子に応じて大きく異なり得る。化合物は、単独で、または混合物の構成要素として1つ以上の治療薬と組み合わせて使用することができる。本明細書に記載の化合物1の溶媒和物は、米国特許第7,514,444号に記載の医薬組成物中で投与することができる。

10

【0226】

「医薬組成物」という用語は、本明細書で使用される場合、1つ超の活性成分を混合するかまたは組み合わせることから生まれる産出物を意味し、活性成分の固定された組み合わせ及び固定されていない組み合わせを含む。「固定された組み合わせ」という用語は、活性成分、例えば、溶媒和化合物1と、共同薬剤とが、単一体の形態または剤形において両方同時に患者に投与されることを指す。「固定されていない組み合わせ」という用語は、活性成分、例えば、溶媒和化合物1及び共同薬剤が、特定の介入する時間制限を伴わずに、別々の実体または剤形として、同時に、並列して、または順次に投与されることを意味し、かかる投与は、患者の身体に2つの化合物の有効なレベルを提供する。後者は、カクテル療法、例えば、3つ以上の活性成分の投与にも適用される。本明細書に記載の化合物1の溶媒和物は、米国特許第7,514,444号に記載の薬学的組み合わせにおいて投与することができる。

20

30

【0227】

一部の実施形態では、化合物1の溶媒和物は、医薬組成物中に組み込まれて、固体経口剤形を提供する。他の実施形態では、化合物1の溶媒和物は、固体経口剤形以外の医薬組成物を調製するために使用される。本明細書に記載の薬学的製剤は、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内）、鼻腔内、頬側、局所、直腸、または経皮投与経路が挙げられるが、これらに限定されない複数の投与経路によって対象に投与することができる。本明細書に記載の薬学的製剤としては、水性分散液、自己乳化型分散剤、固溶体、リボソーマル分散剤、エアロゾル、固体剤形、粉末剤、即時放出製剤、制御放出製剤、急速融解製剤、錠剤、カプセル、丸剤、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多粒子剤形、ならびに即時放出及び制御放出混合製剤が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、薬学的に許容される担体及び本明細書で提供される溶媒和物を含む医薬組成物は、固体形態または液体賦形剤中の懸濁液である。一部の実施形態では、本医薬組成物は、溶液形態であり、薬学的に許容される担体を含み、本明細書で提供される溶媒和物から調製される。

40

【0228】

本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物は、ほんの一例として、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製作、湿式粉碎、乳化、カプセル化、封入、または圧縮処理等によって、従来の方法で製造され得る。

【0229】

剤形

50

本明細書に記載される医薬組成物は、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内）、頬側、鼻腔内、直腸、または経皮投与経路が挙げられるが、これらに限定されない任意の従来の手法を介した哺乳動物への投与に対して製剤化することができる。本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、動物、好ましくは、ヒトまたは非ヒトを含む哺乳動物を意味するように使用される。患者及び対象という用語は、互換的に使用され得る。

【0230】

更に、化合物1の溶媒和物を含む本明細書に記載の医薬組成物は、固形経口剤形、制御放出製剤、急速融解製剤、発泡性製剤、錠剤、粉末、丸剤、カプセル、遅延放出製剤、長時間放出製剤、パルス放出製剤、多粒子状製剤、ならびに混合された即時放出及び制御放出製剤を含むが、これらに限定されない任意の好適な剤形に製剤化することができる。

10

【0231】

経口使用のための薬学的調製物は、1つ以上の固体賦形剤を、本明細書に記載の化合物のうちの1つ以上と混合すること、ならびに任意に結果として得られる混合物を挽いて粉末状にし、所望の場合は好適な補助剤を添加した後で顆粒の混合物を加工して、錠剤または糖衣錠のコアを得ることによって、得ることができる。好適な賦形剤としては、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、もしくはソルビトールを含む糖等の充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース；あるいはポリビニルピロリドン（PVPもしくはポビドン）またはリン酸カルシウム等の他のものが挙げられる。所望の場合、崩壊剤、例えば、架橋されたクロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウム等のその塩を添加してもよい。

20

【0232】

経口で使用できる薬学的調製物としては、ゼラチンで作製される押し込み型カプセル、ならびにゼラチン及び可塑剤で作製される密封された軟カプセル、例えば、グリセロールまたはソルビトールが挙げられるが、これらに限定されない。押し込み型カプセルは、ラクトース等の充填剤、デンプン等の結合剤、及び/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤、及び任意に安定剤と混合した活性成分を含むことができる。軟カプセルにおいては、活性化合物を、脂肪油、流動パラフィン、または流動ポリエチレングリコール等の好適な液体中に溶解または懸濁させてもよい。更に、安定剤を添加してもよい。全ての経口投与用製剤は、かかる投与に好適な剤形であるべきである。

30

【0233】

一部の実施形態では、本明細書に開示の固体剤形は、錠剤（懸濁用錠剤、急速融解錠剤、噛み砕き用錠剤、急速崩壊性錠剤、発泡錠、またはカプレットを含む）、丸剤、粉末剤（無菌包装された粉末、分配可能な粉末剤、または発泡粉末を含む）、カプセル（軟カプセルまたは硬カプセル（例えば、動物性のゼラチンまたは植物性のHPMCから作製されるカプセル、あるいは「スプリンクルカプセル」の両方を含む）、あるいは、「スプリンクルカプセル」の両方を含む）、固体分散体、固溶体、生体内分解性剤形、制御放出製剤、パルス放出製剤、多粒子剤形、ペレット剤、顆粒剤、またはエアロゾルの形態であり得る。他の実施形態では、薬学的製剤は、粉末剤の形態である。更に他の実施形態では、薬学的製剤は、急速融解錠剤が挙げられるがこれに限定されない錠剤の形態である。更に、本明細書に記載の薬学的製剤は、単一のカプセルとして、または複数のカプセル形で投与され得る。一部の実施形態では、薬学的製剤は、2つ、または3つ、または4つのカプセルまたは錠剤中で投与される。

40

【0234】

一部の実施形態では、固体剤形、例えば、錠剤、発泡錠、及びカプセルは、化合物1の溶媒和物の粒子を1つ以上の薬学的賦形剤と混合して、バルク混成組成物を形成することによって調製される。これらのバルク混成組成物を均質と言う場合、これは、化合物1の

50

溶媒和物の粒子が組成物全体に均一に分散しているために、組成物が錠剤、丸剤、及びカプセル等の効果が等しい単位剤形へと容易に分割され得ることを意味する。個々の単位剤形はまた、フィルムコーティング、経口摂取時または希釈剤との接触時に分解するフィルムコーティングを含んでもよい。これらの剤形は、従来の製薬技法によって製造することができる。

【0235】

従来の薬理学的技術には、例えば、(1)乾燥混合、(2)直接圧縮、(3)粉碎、(4)乾燥もしくは非水性造粒、(5)湿式造粒、または(6)溶解方法の1つまたは組み合わせを含む。例えば、Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986)を参照されたい。他の方法には、例えば、噴霧乾燥、パンコーティング、融解造粒、造粒、流動床噴霧乾燥もしくはコーティング(例えば、ウースターコーティング)、接線コーティング、トップスプレー、錠剤化、押出加工等が挙げられる。

10

【0236】

本明細書に記載の薬学的剤形は、化合物1の溶媒和物と、適合担体、結合剤、充填剤、懸濁剤、香味料、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、加湿剤、可塑剤、安定剤、透過増強剤、湿潤剤、消泡剤、抗酸化剤、防腐剤、またはそれらの1つ以上の組み合わせ等の1つ以上の薬学的に許容される添加剤とを含み得る。更に他の態様では、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載されているもの等の標準的コーティング手順を使用して、フィルムコーティングが、化合物1の溶媒和物の製剤の周りに提供される。一実施形態では、化合物1の溶媒和物の粒子の一部または全てがコーティングされる。別の実施形態では、化合物1の溶媒和物の一部または全てがマイクロカプセル化される。更に別の実施形態では、化合物1の溶媒和物の粒子は、マイクロカプセル化されず、コーティングされない。

20

【0237】

本明細書に記載の固体剤形中で使用するのに好適な担体としては、アカシアゴム、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼイン酸ナトリウム、大豆レシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ステアロイル乳酸ナトリウム、カラギーナン、モノグリセリド、ジグリセリド、事前ゼラチン化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、スクロース、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトール等が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0238】

本明細書に記載の固体剤形中で使用するのに好適な充填剤としては、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、ブドウ糖、デキストレート(dextrate)、デキストラン、デンプン、事前ゼラチン化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(hydroxypropylmethylcellulose)(HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート(HPMCAS)、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコール等が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0239】

固体剤形からの化合物1を固体剤形からできるだけ効率的に放出するため、特に剤形が結合剤と共に圧縮される場合に、崩壊剤が製剤中で使用されることが多い。崩壊剤は、湿気が剤形に吸収されるときに、膨潤または毛管作用によって剤形マトリックスを断裂させるのを助ける。本明細書に記載の固体剤形中で使用するのに好適な崩壊剤としては、天然デンプン、例えば、コーンスターチもしくはジャガイモデンプン、事前ゼラチン化デンプ

50

ン、例えば、National 1551もしくはAmijel（登録商標）、またはデンプングリコール酸ナトリウム、例えば、Promogel（登録商標）もしくはExploTAB（登録商標）、セルロース、例えば、木製品、メチル結晶セルロース、例えば、Avicel（登録商標）、Avicel（登録商標）PH101、Avicel（登録商標）PH102、Avicel（登録商標）PH105、Elcema（登録商標）P100、Emcocel（登録商標）、Vivacel（登録商標）、Ming Tia（登録商標）、及びSolka-Floc（登録商標）、メチルセルロース、クロスカルメロース、または架橋されたセルロース、例えば、架橋されたカルボキシメチルセルロースナトリウム（Ac-Di-Sol（登録商標））、架橋されたカルボキシメチルセルロース、または架橋されたクロスカルメロース、架橋されたデンプン、例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋されたポリマー、例えば、クロスボイドン、架橋されたポリビニルピロリドン、アルギン酸塩、例えば、アルギン酸またはアルギン酸の塩、例えば、アルギン酸ナトリウム、粘土、例えば、Veegum（登録商標）Hv（ケイ酸アルミニウムマグネシウム）、ゴム、例えば、寒天、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン、またはトラガカント、デンプングリコール酸ナトリウム、海綿、界面活性剤、樹脂、例えば、陽イオン交換樹脂、シトラスパルプ、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプンと組み合わせたラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で提供する一部の実施形態では、崩壊剤は、天然デンプン、事前ゼラチン化、デンプン、デンプンナトリウム、メチル結晶セルロース、メチルセルロース、クロスカルメロース、クロスカルメロースナトリウム、架橋されたカルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋されたカルボキシメチルセルロース、架橋されたクロスカルメロース、架橋されたデンプン、例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋されたポリマー、例えば、クロスボイドン、架橋されたポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、粘土、またはゴムからなる群から選択される。本明細書で提供される一部の実施形態では、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。

【0240】

結合剤は、固形経口剤形製剤に凝集性を授ける。粉末剤を充填したカプセルについては、これらは、軟カプセルまたは硬カプセルに充填することができる栓形成を支援し、錠剤形成については、これらは、錠剤が圧縮後に無傷のままであることを確実にし、圧縮または充填ステップの前に混合均一性を確保するのを助ける。本明細書に記載の固形剤形中で結合剤として使用するのに好適な物質としては、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えば、Methocel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、Hyprumellose USP Pharmaccoat-603、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート（Aqoate HS-LF及びHS）、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、Klucel（登録商標））、エチルセルロース（例えば、Ethocel（登録商標））、及び微結晶性セルロース（例えば、Avicel（登録商標））、微結晶性ブドウ糖、アミロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、酸性多糖類、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー、クロスボイドン、ボイドン、デンプン、事前ゼラチン化デンプン、トラガカント、デキストリン、糖、例えば、スクロース（例えば、Dipac（登録商標））、グルコース、ブドウ糖、液糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えば、Xylitab（登録商標））、ラクトース、天然または合成ゴム、例えば、アカシアゴム、トラガカント、ガティガム、イサポール（isapol）皮の粘液、デンプン、ポリビニルピロリドン（例えば、ボイドン（登録商標）CL、Kollidon（登録商標）CL、Polyp lasdone（登録商標）XL-10、及びボイドン（登録商標）K-12）、カラマツアラボガラクタン（larch arabogalactan）、Veegum（登録商標）、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウム等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0241】

一般に、20～70%の結合剤レベルが粉末剤を充填したゼラチンカプセル製剤中で使

用される。錠剤製剤中の結合剤使用レベルは、直接圧縮、湿式造粒法、ローラー圧縮、または自身が中程度の結合剤として作用することができる充填剤などの他の賦形剤の使用に応じて異なる。当該技術分野の調剤者であれば、製剤に対する結合剤レベルを決定することができるが、錠剤製剤中最大70%の使用レベルが一般的である。

【0242】

本明細書に記載の固体剤形中で使用するための好適な潤滑剤または流動促進剤としては、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、ステアリルフメレートナトリウム(sodium stearyl fumarate)、アルカリ金属及びアルカリ土類金属塩、例えば、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ワックス、Stearowet(登録商標)、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール、またはメトキシポリエチレングリコール、例えば、Carbowax(商標)、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000、プロピレングリコール、オレイン酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリン、安息香酸グリセリル、ラウリル硫酸マグネシウムもしくはラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で提供される一部の実施形態では、潤滑剤は、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、ステアリルフメレートナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、及びワックスからなる群から選択される。本明細書で提供される一部の実施形態では、潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。

10

20

【0243】

本明細書に記載の固体剤形中で使用するのに好適な希釈剤としては、糖(ラクトース、スクロース、及びブドウ糖を含む)、多糖(デキストレート及びマルトデキストリンを含む)、ポリオール(マンニトール、キシリトール、及びソルビトールを含む)、シクロデキストリン等が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で提供される一部の実施形態では、希釈剤は、ラクトース、スクロース、ブドウ糖、デキストレート、マルトデキストリン、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、シクロデキストリン、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンプン、修飾デンプン、微結晶性セルロース、微小マイクロセルロース、及びタルクからなる群から選択される。本明細書で提供される一部の実施形態では、希釈剤は微結晶性セルロースである。

30

【0244】

「非水溶性希釈剤」という用語は、薬品の製剤化に典型的に使用される化合物、例えば、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンプン、修飾デンプン及び微結晶性セルロース、ならびに微小セルロース(例えば、約0.45 g/cm³の密度を有するもの、例えば、粉末セルロースであるAvicel)、ならびにタルクを表す。

【0245】

本明細書に記載の固体剤形中で使用するのに好適な湿潤剤としては、例えば、オレイン酸、モノステアリン酸グリセロール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、第4級アンモニウム化合物(例えば、Polyquat 10(登録商標))、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ドキュセートナトリウム、トリアセチン、ビタミンE、TPGS等が挙げられる。

40

【0246】

本明細書に記載の固体剤形中で使用するのに好適な界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポラキソマー(polaxomer)、胆汁塩、モノステアリン酸グリセロール、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドのコポリマー、例えば、Pluronic(登録商標)(BASF)等が挙げられる。一部の実施形態では、界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオ

50

キシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポラキソマー、胆汁塩、モノステアリン酸グリセロール、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドのコポリマーからなる群から選択される。本明細書で提供される一部の実施形態では、界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムである。

【0247】

本明細書に記載の固体剤形中で使用するのに好適な懸濁剤としては、ポリビニルピロリドン、例えば、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、またはポリビニルピロリドンK30、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは、約300～約6000、または約3350～約4000、または約7000～約5400の分子量を有し得る）、ビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー（S630）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシ-プロピルメチルセルロース、ポリソルベート-80、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、例えば、トラガカントゴム及びアカシアゴム、グアーガム、キサンタンガムを含むキサンタンガム等のゴム、糖、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等のセルロース誘導体、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化モノラウリン酸ソルビタン、ポリエトキシ化モノラウリン酸ソルビタン、ポビドン等が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0248】

本明細書に記載の固体剤形中で使用するのに好適な酸化防止剤としては、例えば、例えば、ブチル化ヒドロキシルエン（BHT）、アスコルビン酸ナトリウム、及びトコフェロールが挙げられる。

20

【0249】

本明細書に記載の固体剤形中で使用される添加剤間には相当の重複があることを理解されたい。そのため、上で列挙した添加剤は、本明細書に記載の固体剤形に含まれ得る添加剤の種類の非限定的な単なる例として理解されるべきである。かかる添加剤の量は、当業者であれば所望される特定の特性に従って容易に決定することができる。

【0250】

他の実施形態では、薬学的製剤の1つ以上の層が可塑化される。例示的に、可塑剤は、一般に、高沸点固体または液体である。好適な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量%～約50重量%（w/w）で添加することができる。可塑剤としては、フタル酸ジエチル、クエン酸エステルポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール（stearyl）、ステアリン酸塩、及びヒマシ油が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0251】

圧縮錠剤は、上記の製剤のバルク混成物を圧縮することによって調製される固形剤形である。種々の実施形態では、口内で溶解するように設計される圧縮錠剤は、1つ以上の風味剤を含むことになる。他の実施形態では、圧縮錠剤は、最終圧縮錠剤を包むフィルムを含むことになる。一部の実施形態では、フィルムコーティングにより、化合物1の溶媒和物の製剤からの遅延放出を提供することができる。他の実施形態では、フィルムコーティングは、患者の服用順守を助ける（例えば、Opadry（登録商標）コーティングまたは糖衣）。Opadry（登録商標）を含むフィルムコーティングは、典型的には、錠剤重量の約1%～約3%の範囲である。他の実施形態では、圧縮錠剤は、1つ以上の賦形剤を含む。

40

【0252】

カプセルは、例えば、溶媒和化合物1の製剤のバルク混成物をカプセルの中に入れることによって調製され得る。一部の実施形態では、製剤（非水性懸濁剤及び溶液）を軟質のゼラチンカプセルの中に入れる。他の実施形態では、製剤を、標準的なゼラチンカプセル

50

、またはH P M Cを含むカプセル等の非ゼラチンカプセルの中に入れる。他の実施形態では、製剤を、スプリंकルカプセルの中に入れ、このカプセル一体を飲み込んでもよく、あるいはこの花王セルを開けて、中身を食品の上に食べる前に振りかけてもよい。一部の実施形態では、治療用量を複数（例えば、2つ、3つ、または4つ）のカプセルに分けてもよい。一部の実施形態では、製剤の全用量がカプセル形態で送達される。

【0253】

種々の実施形態では、化合物1の溶媒和物の粒子と1つ以上の賦形剤とを乾式混成し、経口投与後約30分未満、約35分未満、約40分未満、約45分未満、約50分未満、約55分未満、または約60分未満の間に実質的に分解して製剤を胃腸液に放出する医薬組成物を提供するのに十分な硬度を有する錠剤等の塊に圧縮する。

10

【0254】

別の態様では、剤形は、マイクロカプセル化した製剤を含んでもよい。一部の実施形態では、1つ以上の他の互換性のある材料がマイクロカプセル化材料中に存在する。例示的な材料としては、pH調整剤、浸食促進剤、消泡剤、酸化防止剤、風味剤、ならびに結合剤、懸濁剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤、及び希釈剤等の担体材料が挙げられるが、これらに限定されない。

【0255】

本明細書に記載のマイクロカプセル化に有用な材料としては、溶媒和化合物1を他の非互換性賦形剤から十分に単離する、化合物1の溶媒和物と互換性のある材料が挙げられる。化合物1の溶媒和物と互換性のある材料は、溶媒和化合物1の化合物のインビボの放出を遅延させるものである。

20

【0256】

本明細書に記載の化合物を含む製剤の放出を遅延させるのに有用な例示的なマイクロカプセル化材料としては、ヒドロキシプロピルセルロースエーテル（HPC）、例えば、Klucel（登録商標）またはNisso HPC、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースエーテル（L-HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル（HPMC）、例えば、Seppifilm-LC、Pharmacoat（登録商標）、Metolose SR、Methocel（登録商標）-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824、及びBenecel MP843、メチルセルロースポリマー、例えば、Methocel（登録商標）-A、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレートAqoat（HF-LS、HF-LG、HF-MS）、及びMetolose（登録商標）、エチルセルロース（EC）及びそれらの混合物、例えば、E461、Ethocel（登録商標）、Aqualon（登録商標）-EC、Surelease（登録商標）、Polyvinyl alcohol（PVA）、例えば、Opadry AMB、ヒドロキシエチルセルロース、例えば、Natrosol（登録商標）、カルボキシメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース（CMC）の塩、例えば、Aqualon（登録商標）-CMC、ポリビニルアルコール及びポリエチレングリコールのコポリマー、例えば、Kollicoat IR（登録商標）、モノグリセリド（Myverol）、トリグリセリド（KLX）、ポリエチレングリコール、修飾食品用デンプン、アクリルポリマー及びアクリルポリマーとセルロースエーテルとの混合物、例えば、Eudragit（登録商標）EPO、Eudragit（登録商標）L30D-55、Eudragit（登録商標）FS 30D、Eudragit（登録商標）L100-55、Eudragit（登録商標）L100、Eudragit（登録商標）S100、Eudragit（登録商標）RD100、Eudragit（登録商標）E100、Eudragit（登録商標）L12.5、Eudragit（登録商標）S12.5、Eudragit（登録商標）NE30D、及びEudragit（登録商標）NE 40D、酢酸フタル酸セルロース、セピフィルム（seppifilm）、例えば、HPMC及びステアリン酸の混合物、シクロデキストリン、ならびにこれらの材料の混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0257】

50

更に他の実施形態では、ポリエチレングリコール等の可塑剤、例えば、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350、及びPEG 800、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、ならびにトリアセチンが、マイクロカプセル化材料に組み込まれる。他の実施形態では、医薬組成物の放出を遅延させるのに有用なマイクロカプセル化材料は、USPまたはNational Formulary (NF) 製である。更に他の実施形態では、マイクロカプセル化材料はKlucelである。また他の実施形態では、マイクロカプセル化材料はメトセルである。

【0258】

マイクロカプセル化した溶媒和化合物1は、当業者に既知の方法によって製剤化され得る。かかる既知の方法としては、例えば、噴霧乾燥プロセス、スピニングディスク溶媒プロセス、ホットメルトプロセス、噴霧冷却法、流動床、静電沈着、遠心分離押出し、回転式懸濁液分離、液気または固気界面での重合、圧力押出し、または噴霧溶媒押出し槽が挙げられる。これらに加えて、いくつかの化学的技法、例えば、複合コアセルベーション、溶媒蒸発、ポリマー間不適合、液体媒体における界面重合、インサイツ重合、液体内部乾燥、及び液体媒体中の脱溶媒和も使用し得る。更に、他の方法、例えば、ローラー圧縮、押出し/球形化、コアセルベーション、またはナノ粒子コーティングを使用してもよい。

【0259】

一実施形態では、化合物1の溶媒和物の粒子は、上記の形態のうちの1つへと製剤化される前にマイクロカプセル化される。更に別の実施形態では、粒子の一部またはほとんどは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000) に記載されているもの等の標準的なコーティング手順を使用することによって更に製剤化される前にコーティングされる。

【0260】

他の実施形態では、溶媒和化合物1の固体剤形製剤は、1つ以上の層によって可塑化(コーティング)される。例示的に、可塑剤は、一般に、高沸点固体または液体である。好適な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量%~約50重量%(w/w)で添加することができる。可塑剤としては、フタル酸ジエチル、クエン酸エステルポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール(stearol)、ステアリン酸塩、及びヒマシ油が挙げられるが、これらに限定されない。

【0261】

他の実施形態では、化合物1の溶媒和物を用いた製剤を含む粉末剤は、1つ以上の薬学的賦形剤及び風味を含むように製剤化され得る。かかる粉末剤は、例えば、製剤と任意の薬学的賦形剤とを混合してバルク混成組成物を形成することによって調製され得る。更なる実施形態は、懸濁剤及び/または湿潤剤も含む。このバルク混成物は、単位用量パッケージまたは複数用量パッケージ単位に均一に分割される。

【0262】

更に他の実施形態では、発泡性粉末も本開示に従って調製される。発泡塩は、経口投与用に薬剤を水に分散させるために使用されている。発泡塩は、乾式混合物中に薬剤を含有し、通常は重炭酸ナトリウム、クエン酸、及び/または酒石酸で構成される顆粒または粗粉末である。本明細書に記載の組成物の塩が水に添加されると、酸と塩基とが反応して二酸化炭素ガスを放出し、それにより「発泡」が生じる。発泡塩の例としては、例えば、以下の成分が挙げられる：重炭酸ナトリウム、または重炭酸ナトリウムと、炭酸ナトリウム、クエン酸、及び/もしくは酒石酸との混合物。成分が薬学的使用に好適であり、約6.0以上のpHにつながる限り、二酸化炭素の放出をもたらすいずれの酸-塩基の組み合わせも重炭酸ナトリウムとクエン酸及び酒石酸との組み合わせの代わりに使用することができる。

【0263】

一部の実施形態では、本明細書に記載の固体剤形は、腸溶コーティングされた遅延放出

10

20

30

40

50

性経口剤形、即ち、腸溶コーティングを利用して消化管の小腸における放出に影響する本明細書に記載の医薬組成物の経口剤形として製剤化され得る。腸溶コーティングされた剤形は、活性成分及び/または他の組成物構成要素の顆粒、粉末、ペレット、ビーズ、または粒子（それら自体がコーティングされているかまたはコーティングされていない）を含む、圧縮または成形または押出し錠剤/型（コーティングされているかまたはコーティングされていない）であってもよい。腸溶コーティングされた経口剤形はまた、固体担体または組成物のペレット、ビーズ、または顆粒（それら自体がコーティングされているかまたはコーティングされていない）を含む、カプセル（コーティングされているかまたはコーティングされていない）であってもよい。

【0264】

「遅延放出」という用語は、本明細書で使用される場合、遅延放出の改変がなされていない場合に達成されるであろう位置よりも遠位にある、腸管における一般的に予測可能な位置にて放出が達成され得るような送達を指す。一部の実施形態では、放出を遅延させるための方法は、コーティングである。いずれのコーティングも、コーティング全体が約5を下回るpHの胃腸液中には溶解しないが、約5以上のpHでは溶解するのに足りる厚さに適用される。消化管下部への送達を達成するために、pH依存型の可溶性プロファイルを呈する任意の陰イオン性ポリマーを本明細書に記載の方法及び組成物中で腸溶コーティングとして使用し得ることが予期される。一部の実施形態では、本明細書に記載のポリマーは、陰イオン性カルボン酸ポリマーである。他の実施形態では、本ポリマー及びその相溶性混合物、ならびにこれらが持つ特性の一部としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0265】

昆虫の樹脂性分泌物から得られる精製品である、精製したラックとも呼ばれるシェラック。このコーティングはpH7超の媒体中に溶解される。

【0266】

アクリルポリマー。アクリルポリマーの性能（主に、体液におけるその可溶性）は、置換の程度及び種類に基づいて変化し得る。好適なアクリルポリマーの例としては、メタクリル酸コポリマー及びメタクリル酸アンモニウムコポリマーが挙げられる。EudragitシリーズE、L、S、RL、RS、及びNE（Roehm Pharma）は、有機溶媒中で可溶化されたもの、水性分散剤、または乾式粉末として利用可能である。EudragitシリーズRL、NE、及びRSは、消化管中では不溶性であるが、浸透性であり、主に結腸標的化に使用される。EudragitシリーズEは、胃で溶解する。EudragitシリーズL、L-30D、及びSは、胃で不溶性であり、腸で溶解する。

【0267】

セルロース誘導体。好適なセルロース誘導体の例は、エチルセルロース；セルロースの部分的酢酸エステルと無水フタル酸との反応混合物である。性能は、置換の程度及び種類に基づいて変化し得る。酢酸フタル酸セルロース（CAP）は、pH6超において溶解する。Aquateric（FMC）は、水ベースの系であり、粒子が1µm未満である噴霧乾燥させたCAP偽ラテックス（psuedolatex）である。Aquateric中の他の成分としては、pluronic、Tween、及びアセチル化モノグリセリドが挙げられる。他の好適なセルロース誘導体としては、セルロースアセテートトリメリテート（Eastman）；メチルセルロース（Pharmacoat、Methocel）；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）；ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート（HPMCS）；及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（例えば、AQOAT（Shin Etsu））が挙げられる。性能は、置換の程度及び種類に基づいて変化し得る。例えば、HPMCP、例えば、HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55Fグレードが好適である。性能は、置換の程度及び種類に基づいて変化し得る。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートの好適なグレードとしては、pH5で溶解するAS-LG（LF）、pH5.5で溶解するAS-MG（MF）、及びより高いpHで溶解するAS-

10

20

30

40

50

H G (H F) が挙げられるが、これらに限定されない。これらのポリマーは、顆粒として提供されるか、または水性分散剤のための微細粉末として提供される (ポリ酢酸フタル酸ビニル (P V A P)) 。 P V A P は、 p H 5 超において溶解し、水蒸気及び胃液に対してほとんど浸透性がない。

【 0 2 6 8 】

一部の実施形態では、コーティングは、当該技術分野で周知の可塑剤及びおそらく他のコーティング賦形剤、例えば、顔料、タルク、及び / またはステアリン酸マグネシウムを含み得、かつ通常は含む。好適な可塑剤としては、クエン酸トリエチル (C i t r o f l e x 2) 、 トリアセチン (グリセリルトリアセテート) 、 クエン酸アセチルトリエチル (C i t r o f l e c A 2) 、 C a r b o w a x 4 0 0 (ポリエチレングリコール 4 0 0) 、 フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、アセチル化モノグリセリド、グリセロール、脂肪酸エステル、プロピレングリコール、及びフタル酸ジブチルが挙げられる。特に、陰イオン性カルボキシルアクリルポリマーは、通常、10 ~ 25 重量 % の可塑剤、特にフタル酸ジブチル、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、及びトリアセチンを含む。噴霧またはパンコーティングのような従来のコーティング技法がコーティングを適用するために用いられる。コーティングの厚みは、経口剤形が腸管内の局所送達の所望の部位に到達するまで無傷のままであることを確実にするのに十分でなければならない。

10

【 0 2 6 9 】

着色料、抗接着剤、界面活性剤、消泡剤、潤滑剤 (例えば、カルヌバ (c a r n u b a) ワックスまたは P E G) を、可塑剤の他にコーティングに添加して、コーティング材料を可溶化または分散し得、コーティング性能及びコーティングされた産出物を改善し得る。

20

【 0 2 7 0 】

他の実施形態では、化合物 1 の溶媒和物を含む本明細書に記載の製剤は、パルス剤形を使用して送達される。パルス剤形は、1 つ以上の即時放出パルスを、制御された時間差を置いた後の所定の時点、または特定の部位にて提供することができる。多くの他の種類の制御放出系が、当業者には既知であり、本明細書に記載の製剤と併せた使用に好適である。かかる送達系の例としては、例えば、ポリマーベースの系、例えば、ポリ乳酸及びポリグリコール酸、ポリ無水物、ならびにポリカプロラクトン ; ステロールを含む脂質、例えば、コレステロール、コレステロールエステル、及び脂肪酸、または中性脂肪、例えば、モノ、ジ、及びトリグリセリド ; ヒドロゲル放出系である、ポリマーベースではない系である多孔質母材 ; シラスティック系 ; ペプチドベースの系 ; ワックスコーティング、生体内分解性剤形、従来の結合剤を使用する圧縮錠剤等が挙げられる。例えば、L i b e r m a n e t a l . , P h a r m a c e u t i c a l D o s a g e F o r m s , 2 E d . , V o l . 1 , p p . 2 0 9 - 2 1 4 (1 9 9 0) 、 S i n g h e t a l . , E n c y c l o p e d i a o f P h a r m a c e u t i c a l T e c h n o l o g y , 2 n d E d . , p p . 7 5 1 - 7 5 3 (2 0 0 2) 、 米国特許第 4 , 3 2 7 , 7 2 5 号、第 4 , 6 2 4 , 8 4 8 号、第 4 , 9 6 8 , 5 0 9 号、第 5 , 4 6 1 , 1 4 0 号、第 5 , 4 5 6 , 9 2 3 号、第 5 , 5 1 6 , 5 2 7 号、第 5 , 6 2 2 , 7 2 1 号、第 5 , 6 8 6 , 1 0 5 号、第 5 , 7 0 0 , 4 1 0 号、第 5 , 9 7 7 , 1 7 5 号、第 6 , 4 6 5 , 0 1 4 号、及び第 6 , 9 3 2 , 9 8 3 号を参照されたい。これらの各々は、参照により具体的に組み込まれる。

30

40

【 0 2 7 1 】

一部の実施形態では、化合物 1 の溶媒和物の粒子と、対象への経口投与のために少なくとも 1 つの分散剤または懸濁剤とを含む医薬組成物が提供される。製剤は、懸濁用の粉末及び / または顆粒であってもよく、水と混合すると実質的に均一な懸濁液が得られる。

【 0 2 7 2 】

本明細書に記載の水性分散剤または懸濁剤中で使用される上で列挙した添加剤間には重複があることが理解されるべきであり、これは、所与の添加剤が、多くの場合に、異なる当業者によって異なって分類されるため、またはいくつかの異なる機能のうちのいずれか

50

に対して一般に使用されるためである。そのため、上で列挙した添加剤は、本明細書に記載の製剤に含まれ得る添加剤の種類の非限定的な単なる例として理解されるべきである。かかる添加剤の量は、当業者であれば所望される特定の特性に従って容易に決定することができる。

【0273】

投薬及び治療レジメン

一部の実施形態では、化合物1の溶媒和物は、哺乳動物に、その哺乳動物に本明細書に記載の量の化合物1を送達する量で投与される。一部の実施形態では、化合物1の量は、300mg/日から1000mg/日以下である。一部の実施形態では、哺乳動物に投与される化合物1の溶媒和物の量は、420mg/日から840mg/日以下である。一部の実施形態では、哺乳動物に投与される化合物1の溶媒和物の量は、約420mg/日、約560mg/日、または約840mg/日の量の化合物1を送達する。一部の実施形態では、化合物1の量は、約420mg/日である。一部の実施形態では、化合物1の量は、約560mg/日である。一部の実施形態では、化合物1のAUC₀₋₂₄は、約150~約3500ng・h/mLである。一部の実施形態では、化合物1のAUC₀₋₂₄は、約500~約1100ng・h/mLである。一部の実施形態では、化合物1の溶媒和物は、経口投与される。一部の実施形態では、化合物1の溶媒和物は、1日1回、1日2回、または1日3回投与される。一部の実施形態では、化合物1の溶媒和物は、毎日投与される。一部の実施形態では、化合物1の溶媒和物は、1日1回投与される。一部の実施形態では、化合物1の溶媒和物は、隔日で投与される。一部の実施形態では、化合物1の溶媒和物は、維持療法である。

10

20

【0274】

化合物1の溶媒和は、Btkもしくはその相同体の阻害用、または血液悪性腫瘍を患うと診断された対象を含むBtkもしくはその相同体の阻害の恩恵を少なくとも部分的に受け得る疾患または状態の治療用の医薬品の調製に使用され得る。更に、本明細書に記載の疾患または状態のうちのいずれかの治療を、かかる治療を必要とする対象において行うための方法は、化合物1の溶媒和物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるN-オキシド、薬学的に活性な代謝産物、薬学的に許容されるプロドラッグ、もしくは薬学的に許容される溶媒和物を含有する医薬組成物を、治療有効量で該対象に投与することを伴う。

30

【0275】

化合物1の溶媒和物を含有する組成物は、予防、療法、または維持治療のために投与され得る。一部の実施形態では、化合物1の溶媒和物を含有する組成物は、治療用途で投与される（例えば、血液悪性腫瘍を患うと診断された対象に投与される）。一部の実施形態では、化合物1の溶媒和物を含有する組成物は、予防用途で投与される（例えば、血液悪性腫瘍に感受性であるか、あるいはそれを発症する危険にある対象に投与される）。一部の実施形態では、化合物1の溶媒和物を含有する組成物は、維持療法として寛解期の患者に投与される。

【0276】

溶媒和化合物1の量は、使用（例えば、治療用、予防用、または維持用）によることになる。化合物1の溶媒和物の量は、疾患または状態の重症度及び経過、以前の療法、患者の健康状態、体重、及び薬物への応答、ならびに治療担当医師の判断によることになる。かかる治療有効量を日常的な実験（用量漸増臨床試験を含むがこれに限定されない）によって決定することは、十分に当該技術の範囲内であるとみなされる。一部の実施形態では、化合物1の溶媒和物の量は、300mg/日から1000mg/日以下の化合物1を提供する。一部の実施形態では、化合物1の量は、420mg/日から840mg/日以下である。一部の実施形態では、化合物1の量は、400mg/日から860mg/日以下である。一部の実施形態では、化合物1の量は、約360mg/日である。一部の実施形態では、化合物1の量は、約420mg/日である。一部の実施形態では、化合物1の量は、約560mg/日である。一部の実施形態では、化合物1の量は、約840mg/日

40

50

である。一部の実施形態では、化合物 1 の量は、 $2 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ から $13 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ 以下である。一部の実施形態では、化合物 1 の量は、 $2.5 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ から $8 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ 以下である。一部の実施形態では、化合物 1 の量は、 $2.5 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ から $6 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ 以下である。一部の実施形態では、化合物 1 の量は、 $2.5 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ から $4 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ 以下である。一部の実施形態では、化合物 1 の量は、約 $2.5 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ である。一部の実施形態では、化合物 1 の量は、約 $8 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ である。

【0277】

一部の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、約 140 mg の化合物 1 を含む。一部の実施形態では、カプセル製剤は、約 140 mg の化合物 1 を含むように調製される。一部の実施形態では、2、3、4、または 5 個のカプセル製剤が毎日投与される。一部の実施形態では、3 または 4 個のカプセルが毎日投与される。一部の実施形態では、3 個の 140 mg のカプセルが 1 日 1 回投与される。一部の実施形態では、4 個の 140 mg のカプセルが 1 日 1 回投与される。一部の実施形態では、カプセルは 1 日 1 回投与される。他の実施形態では、カプセルは 1 日複数回投与される。

10

【0278】

一部の実施形態では、化合物 1 の溶媒和物は、毎日投与される。一部の実施形態では、化合物 1 の溶媒和物は、隔日で投与される。

【0279】

一部の実施形態では、化合物 1 の溶媒和物は、1 日 1 回投与される。一部の実施形態では、化合物 1 の溶媒和物は、1 日 2 回投与される。一部の実施形態では、化合物 1 の溶媒和物は、1 日 3 回投与される。一部の実施形態では、化合物 1 の溶媒和物は、1 日 4 回投与される。

20

【0280】

一部の実施形態では、化合物 1 の溶媒和物は、疾患進行、許容されない毒性、または個人の選択が生じるまで投与される。一部の実施形態では、化合物 1 の溶媒和物は、疾患進行、許容されない毒性、または個人の選択が生じるまで、毎日投与される。一部の実施形態では、化合物 1 の溶媒和物は、疾患進行、許容されない毒性、または個人の選択が生じるまで、隔日で投与される。

【0281】

患者の状態が改善する症例では、医師の指示に応じて、化合物の投与は、継続して与えられてもよく、あるいは、投与される薬物の用量は、ある特定の期間、一時的に低減されるか、または一時的に停止されてもよい（即ち、「休薬期間」）。休薬期間の長さは、ほんの一例として、2 日間、3 日間、4 日間、5 日間、6 日間、7 日間、10 日間、12 日間、15 日間、20 日間、28 日間、35 日間、50 日間、70 日間、100 日間、120 日間、150 日間、180 日間、200 日間、250 日間、280 日間、300 日間、320 日間、350 日間、または 365 日間を含む、2 日間から 1 年間の間で異なり得る。休薬期間中の用量低減は、ほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または 100% を含む、10% ~ 100% であり得る。

30

40

【0282】

患者の病状の改善が起こると、必要に応じて、維持用量が投与される。その後、投薬量もしくは投与の頻度、またはその両方は、症状に応じて、改善された疾患、障害、または病状が保持されるレベルまで低減されてもよい。しかしながら、患者は、症状の任意の再発に応じて、長期的に断続的な治療を必要とし得る。

【0283】

そのような量に一致する所与の薬剤の量は、特定の化合物、疾患の重症度、対象の固有性（例えば、重量）、または治療を必要とする宿主等の要因によって変化するであろうが、それにもかかわらず、例えば、投与される特定の薬剤、投与経路、及び治療される対象または宿主を含む症例を取り巻く特定の環境に従って、当該技術分野で既知の様式で、規

50

定通りに決定することができる。しかしながら、概して、成人ヒト治療のために用いられる用量は、典型的には、1日当たり0.02～5000mgまたは1日当たり約1～1500mgの範囲であろう。所望の用量は、単回用量で、または同時に（もしくは短期間にわたって）もしくは適切な間隔で、例えば、1日当たり2、3、4以上の垂用量で投与される分割用量で、好都合に提示され得る。

【0284】

本明細書に記載の医薬組成物は、精密な投薬量の単回投与に好適な単位剤形であり得る。単位剤形において、製剤は、1つ以上の化合物の適切な量を含む単位用量に分割される。単位投薬量は、製剤の分離量を含むパッケージの形態であり得る。非限定的な例は、パッケージ化された錠剤またはカプセル、及びバイアル瓶もしくはアンプル中の粉末である。水性懸濁液組成物は、単回用量非再閉鎖可能容器にパッケージ化することができる。あるいは、組成物中に防腐剤を含むことが典型的である場合に、複数可用量非再閉鎖可能容器が使用されてもよい。ほんの一例として、非経口注射用の製剤は、アンプルを含むが、これに限定されない単位剤形で、または追加の防腐剤を含む複数回用量容器で提示され得る。一部の実施形態では、各単位剤形は、140mgの化合物1を含む。一部の実施形態では、個体は、1日あたり1単位剤形を投与される。一部の実施形態では、個体は、1日あたり2単位剤形を投与される。一部の実施形態では、個体は、1日あたり3単位剤形を投与される。一部の実施形態では、個体は、1日あたり4単位剤形を投与される。

10

【0285】

前述の範囲は、個体治療管理に関する変数の数が大きく、これらの推奨される値からの相当の偏位が珍しくないという、示唆的なものに過ぎない。かかる投薬量は、いくつかの変数、限定されないが、使用される化合物の活性、治療される疾患もしくは病状、投与の様式、個々の対象の必要量、治療される疾患もしくは病状の重症度、及び医師の判断に応じて、変更され得る。

20

【0286】

かかる治療的レジメンの毒性及び治療有効性は、LD₅₀（集団の50%まで致死する用量）及びED₅₀（集団の50%に治療効果のある用量）の決定を含むが、これらに限定されない、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定することができる。毒性と治療効果との用量比は、治療指数であり、LD₅₀とED₅₀との比率として表現することができる。高い治療指数を呈する化合物が好ましい。細胞培養アッセイ及び動物研究から得られるデータは、ヒトにおける使用のために投薬量の範囲の定式化において使用することができる。かかる化合物の投薬量は、好ましくは、最小毒性のED₅₀を含む循環濃度の範囲内に収まる。投薬量は、用いられる剤形及び利用される投与経路によって、この範囲内で異なり得る。

30

【0287】

併用療法

ある特定の事例では、化合物1の溶媒和物を別の治療薬と組み合わせて投与することが適切である。

【0288】

一実施形態では、本明細書に記載の組成物及び方法は、また、治療される状態に対する特定の有用性のために選択される他の治療用試薬と併用される。一般に、本明細書に記載の組成物、及び併用療法が用いられる実施形態における他の試薬は、同じ医薬組成物中で投与される必要はなく、異なる物理的特性及び化学的特性を理由に異なる経路で投与される。一実施形態では、最初の投与は、確立されたプロトコルに従って行われ、次いで、観察される効果、投薬量、投与の様式、及び投与の時間に応じて、更に修正される。

40

【0289】

種々の実施形態では、本化合物は、疾患の性質、患者の状態、及び使用される化合物の実際の選択に応じて、並行して（例えば、同時に、本質的に同時に、もしくは同じ治療プロトコル内で）または順次に投与される。ある特定の実施形態では、投与の順番の決定、

50

治療プロトコルの間の各治療薬の投与の繰り返しの数は、治療される疾患及び患者の状態の評価に基づく。

【0290】

本明細書に記載の併用療法について、共投与される化合物の用量は、用いられる共薬の種類、用いられる特定の薬物、治療される疾患または状態等に応じて異なる。

【0291】

かかる組み合わせの個々の化合物は、個別のまたは組み合わせた薬学的製剤中で連続してまたは同時に投与される。一実施形態では、個々の化合物は、組み合わせた薬学的製剤中で同時に投与されることになる。既知の治療薬の適切な用量は、当業者には明らかとなる。

10

【0292】

本明細書で言及される組み合わせは、薬学的に許容される希釈剤（複数可）または担体（複数可）と共に医薬組成物の形態で使用するために簡便に提示される。

【0293】

がんの治療を、それを必要とする個体において行うための方法が、ある特定の実施形態において本明細書で開示され、本方法は、個体に一定量の化合物1の溶媒和物を投与する工程を含む。一部の実施形態では、本方法は、第2のがん治療レジメンを施すことを更に含む。

【0294】

一部の実施形態では、第2のがん治療レジメンの前にBtk阻害剤を投与することは、その第2のがん治療レジメンに対する免疫媒介性反応を低減させる。一部の実施形態では、オフアツムマブの前に化合物1の溶媒和物を投与することは、オフアツムマブに対する免疫媒介性反応を低減させる。

20

【0295】

一部の実施形態では、第2のがん治療レジメンは、化学治療薬、ステロイド、免疫治療薬、標的療法、またはそれらの組み合わせである。一部の実施形態では、第2のがん治療レジメンは、B細胞受容体経路阻害剤を含む。一部の実施形態では、B細胞受容体経路阻害剤は、CD79A阻害剤、CD79B阻害剤、CD19阻害剤、Lyn阻害剤、Syk阻害剤、PI3K阻害剤、Blnk阻害剤、PLCy阻害剤、PKCβ阻害剤、LYN阻害剤、JAK阻害剤、MAK阻害剤、MEK阻害剤、もしくはNFκB阻害剤、またはこれらの組み合わせである。一部の実施形態では、第2のがん治療レジメンは、抗体、B細胞受容体シグナル伝達阻害剤、PI3K阻害剤、IAP阻害剤、mTOR阻害剤、放射免疫治療薬、DNA損傷剤、プロテオソーム阻害剤、Cyp3A4阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、タンパク質キナーゼ阻害剤、ヘッジホッグ阻害剤、Hsp90阻害剤、テロメラゼ阻害剤、Jak1/2阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、PKC阻害剤、PARP阻害剤、またはそれらの組み合わせを含む。

30

【0296】

一部の実施形態では、第2のがん治療レジメンは、クロラムブシル、イホスファミド（ifosfamide）、ドキソルビシン、メサラジン、サリドマイド、レナリドマイド、テムシロリムス、エベロリムス、フルダラビン、ホスタマチニブ（fostamatinib）、パクリタキセル、ドセタキセル、オフアツムマブ、リツキシマブ、デキサメタゾン、プレドニゾン、CAL-101、イブリツモマブ、トシツモマブ、ボルテゾミブ、ペントスタチン、エンドスタチン、またはそれらの組み合わせを更に含む。

40

【0297】

一部の実施形態では、第2のがん治療レジメンは、シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン、ならびに任意に、リツキシマブを含む。

【0298】

一部の実施形態では、第2のがん治療レジメンは、ベンダムスチン及びリツキシマブを含む。

50

【 0 2 9 9 】

一部の実施形態では、第 2 のがん治療レジメンは、フルダラビン、シクロホスファミド、及びリツキシマブを更に含む。

【 0 3 0 0 】

一部の実施形態では、第 2 のがん治療レジメンは、シクロホスファミド、ビンクリスチン、及びプレドニゾン、ならびに任意にリツキシマブを更に含む。

【 0 3 0 1 】

一部の実施形態では、第 2 のがん治療レジメンは、エトボシド、ドキソルビシン、ビンクリスチン (vinorelbine)、シクロホスファミド、プレドニゾン、及び任意に、リツキシマブを含む。

10

【 0 3 0 2 】

一部の実施形態では、第 2 のがん治療レジメンは、デキサメタゾン及びレナリドマイドを含む。

【 0 3 0 3 】

一部の実施形態では、第 2 のがん治療は、プロテアソーム阻害剤を含む。一部の実施形態では、第 2 の治療は、ボルテゾミブを含む。一部の実施形態では、第 2 のがん治療は、エポキシケトンを含む。一部の実施形態では、第 2 のがん治療は、エポキシオミシンを含む。一部の実施形態では、第 2 のがん治療は、テトラペプチドエポキシケトンを含む。一部の実施形態では、第 2 のがん治療は、カルフィルゾミブを含む。一部の実施形態では、第 2 のがん治療は、ジスルフラム、エピガロカテキン - 3 - 没食子酸塩、サリノスポラミド A、ONX 0912m CEP - 18770、MLN9708、またはMG132を含む。

20

【 0 3 0 4 】

一部の実施形態では、第 2 のがん治療は、Cyp3A4 阻害剤を含む。一部の実施形態では、第 2 のがん治療は、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ネファゾドンを含む。一部の実施形態では、第 2 のがん治療は、ケトコナゾールを含む。

【 0 3 0 5 】

一部の実施形態では、第 2 のがん治療は、ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤を含む。一部の実施形態では、第 2 の治療は、レスタウルチニブ、トファシチニブ、ルキシロチニブ、CYT387、パリシチニブ、またはバクリチニブを含む。

30

【 0 3 0 6 】

一部の実施形態では、第 2 のがん治療は、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDAC 阻害剤、HDI) を含む。一部の実施形態では、第 2 のがん治療は、ヒドロキサム酸 (またはヒドロキサム酸塩)、例えば、トリコスタチン A、ボリノスタット (SAHA)、ベリノスタット (PXD101)、LAQ824、及びパノビノスタット (LBH589)、環状テトラペプチド、例えば、トラボキシニン B、デブシペプチド、ベンズアミド、例えば、エンチノスタット (MS-275)、CI994、及びモセチノスタット (MGC0103)、求電子性ケトン、または脂肪酸化合物、例えば、フェニルブチレート及びバルプロ酸を含む。

40

【 0 3 0 7 】

更なるがん治療レジメンとしては、例えば、ベンダムスチン、クロラムブシル、クロルメチン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、プレドニムスチン、トロホスファミド等のナイトロジェンマスタード；ブスルファン、マンノスルファン、トレオスルファンのようなスルホン酸アルキル；カルボコン、チオテバ、トリアジコンのようなエチレンイミン；カルムスチン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンのようなニトロソウレア；例えば、エトグルシド等のエポキシド；例えば、ダカルバジン、ミトブロニトール、ピボプロマン、テモゾロミド等の他のアルキル化剤；例えば、メトトレキサート、ペルメトレキセド (permetrexed)、プララトレキサート、ラルチトレキセド等の葉酸類似体；例えば、クラドリビン

50

、クロファラビン、フルダラビン、メルカプトプリン、ネララビン、チオグアニン等のプリン類似体；例えば、アザシチジン、カペシタビン、カルモフル、シタラビン、デシタビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、テガフル等のピリミジン類似体；例えば、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ピンフルニン、ビノレルビン等のピンカルカロイド；例えば、エトボシド、テニボシド等のボドフィロトキシン誘導体；例えば、デメコルチン等のコルヒチン誘導体；例えば、ドセタキセル、パクリタキセル、パクリタキセルポリグルメックス等のタキサン；例えば、トラベクテジン等の他の植物アルカロイド及び天然産物；例えば、ダクチノマイシン等のアクチノマイシン；例えば、アクラルピシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、ピラルピシン、バルルピシン、ゾルピンシン（*zorubicin*）等のアントラサイクリン；例えばブレオマイシン、イクサベピロン、マイトマイシン、プリカマイシン等の他の細胞毒性抗生物質；例えば、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン等の白金化合物；例えばプロカルバジン等のメチルヒドラジン；例えば、アミノレブリン酸、エファプロキシラル、アミノレブリン酸メチル、ボルフィマーナトリウム、テモボルフィン等の感作物質；例えば、ダサチニブ、エルロチニブ、エベロリムス、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾナニブ（*pazopanib*）、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムス等のタンパク質キナーゼ阻害剤；例えば、アリトレチノイン、アルトレタミン、アムザクリン（*amzacrine*）、アナグレリド、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、ベキサロテン、ボルテゾミブ、セレコキシブ、デニロイキンジフチトクス、エストラムスチン、ヒドロキシカルバミド、イリノテカン、ロニダミン、マソプロコール、ミルテホセイン（*miltefosine*）、ミトグアゾン、ミトタン、オブリメルセン、ペグアスパルガーゼ、ペントスタチン、ロミデプシン、シチマジンセラデノベック、チアゾフリン、トポテカン、トレチノイン、ポリノスタット等の他の抗新生物剤；例えば、ジエチルスチルベノール（*diethylstilbeneol*）、エチニルエストラジオール、ホスフェストロール、リン酸ポリエストラジオール等のエストロゲン；例えば、ゲストノロン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール等のプロゲステロゲン；例えば、ブセレリン、ゴセレリン、リュープロレリン、トリプトレリン等のゴナドトロピン放出ホルモン類似体；例えば、フルベストラント、タモキシフェン、トレミフェン等の抗エストロゲン薬；例えば、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酵素阻害剤、アミノグルテチミド、アナストロゾール、エキセメスタン、ホルメスタン、レトロゾール、ボロゾール等の抗アンドロゲン薬；例えば、アバレリックス、デガレリクス等の他のホルモンアンタゴニスト；例えば、ヒスタミン二塩酸塩、ミファムルチド、ピドチモド、プレリキサホル、ロキニメックス、チモペンチン等の免疫賦活薬；例えば、エベロリムス、グスペリムス、レフルノミド、ミコフェノール酸、シロリムス等の免疫抑制薬；例えば、シクロスポリン、タクロリムス等のカルシニューリン阻害剤；例えば、アザチオプリン、レナリドマイド、メトトレキサート、サリドマイド等の他の免疫抑制薬；ならびに例えば、ヨーベングアン（*Iobenguanine*）等の放射線医薬品が挙げられる。

【0308】

更なるがん治療レジメンとしては、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子、成長因子等が挙げられる。

【0309】

更なるがん治療レジメンとしては、例えば、アンセスチム、フィルグラスチム、レノグラスチム、モルグラモスチム、ペグフィルグラスチム、サルグラモスチム等の免疫賦活薬；例えば、インターフェロン α 天然型、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、インターフェロン α con-1、インターフェロン α -n1、インターフェロン β 天然型、インターフェロン β -1a、インターフェロン β -1b、インターフェロン γ 、ペグインターフェロン α -2a、ペグインターフェロン α -2b等のインターフェロン；例えば、アルデスロイキン、オブレルベキン等のインターロイキン；例えば、BCGワクチン、グラチラマー酢酸塩、ヒスタミン二塩酸塩、イムノシアニン、レンチナン、メラ

10

20

30

40

50

ノーマワクチン、ミファムルチド、ペガデマーズ、ピドチモド、プレリキサホル、ポリ I : C、ポリ I C L C、ロキニメックス、タソネルミン、チモペンチン等の他の免疫賦活薬；例えば、アバタセプト、アベチムス (a b e t i m u s)、アレファセプト、抗リンパ球免疫グロブリン (ウマ)、抗胸腺細胞免疫グロブリン (ウサギ)、エクリズマブ、エファリズマブ、エベロリムス、グスベリムス、レフルノミド、ムロマブ (m u r o m a b) - C D 3、ミコフェノール酸、ナタリズマブ、シロリムス等の免疫抑制薬；例えば、アダリムマブ、アフエリモマブ、セルトリズマブペゴル、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ等の T N F α 阻害剤；例えば、アナキンラ、バシリキシマブ、カナキヌマブ、ダクリズマブ、メボリズマブ、リロナセプト、トシリズマブ、ウステキヌマブ等のインターロイキン阻害剤；例えば、シクロスポリン、タクロリムス等のカルシニューリン阻害剤；例えば、アザチオプリン、レナリドマイド、メトトレキサート、サリドマイド等の他の免疫抑制薬が挙げられる。

10

【 0 3 1 0 】

更なるがん治療レジメンとしては、アダリムマブ、アレムツズマブ、バシリキシマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、イブリットモマブチウキセタン、インフリキシマブ、ムロモナブ - C D 3、ナタリズマブ、パニツムマブ、ラニビズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ等、またはこれらの組み合わせが挙げられる。

【 0 3 1 1 】

更なるがん治療レジメンとしては、例えば、アレムツズマブ、ベバシズマブ、カツマキソマブ、セツキシマブ、エドレコロマブ、ゲムツズマブ、オフアツムマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トラスツズマブ、免疫抑制薬、エクリズマブ、エファリズマブ、ムロマブ (m u r o m a b) - C D 3、ナタリズマブ等のモノクローナル抗体；例えば、アダリムマブ、アフエリモマブ、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ、インフリキシマブ、インターロイキン阻害剤、バシリキシマブ、カナキヌマブ、ダクリズマブ、メボリズマブ、トシリズマブ、ウステキヌマブ、放射線医薬品、イブリットモマブチウキセタン (t i u x e t a n)、トシツモマブ等の T N F α 阻害剤；例えば、アバゴボマブ (a b a g o v o m a b)、アデカツムマブ (a d e c a t u m u m a b)、アレムツズマブ、抗 C D 3 0 モノクローナル抗体 X m a b 2 5 1 3、抗 M E T モノクローナル抗体 M e t M a b、アボリズマブ、アポマブ (a p o m a b)、アルシツモマブ、バシリキシマブ、二重特異性抗体 2 B 1、ブリナツモマブ、ブレンツキシマブベドチン、カプロマブペンデチド、シクスツムマブ (c i x u t u m u m a b)、クラウドキシマブ (c l a u d i x i m a b)、コナツムマブ、ダセツズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エブラツズマブ、エブラツズマブ、エルツマキソマブ (e r t u m a x o m a b)、エタラシズマブ、フィギツムマブ、フレソリムマブ (f r e s o l i m u m a b)、ガリキシマブ、ゲニツマブ (g a n i t u m a b)、ゲムツズマブオゾガマイシン、グレムバツムマブ (g l e m b a t u m u m a b)、イブリットモマブ、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、レクサツムマブ、リンツズマブ、リンツズマブ、ルカツムマブ (l u c a t u m u m a b)、マバツズマブ、マツズマブ、ミラツズマブ、モノクローナル抗体 C C 4 9、ネシツムマブ、ニモツズマブ、オフアツムマブ、オレゴボマブ、ベルツズマブ、ラマクリマブ (r a m a c u r i m a b)、ラニビズマブ、シプリズマブ、ソネブシズマブ (s o n e p c i z u m a b)、タネズマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレメリムマブ、ツコズツマブ (T u c o t u z u m a b) セルモロイキン、ベルツズマブ、ビジリズマブ、ボロシキシマブ、ザルツムマブ等の他のモノクローナル抗体が挙げられる。

20

30

40

【 0 3 1 2 】

更なるがん治療レジメンは、細胞シグナル伝達ネットワーク (例えば、B 細胞受容体及び I g E 受容体からのシグナル伝達であるホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ (P I 3 K) シグナル伝達経路) 等の腫瘍微小環境に影響する薬剤を含む。一部の実施形態では、第 2 の薬剤は、P I 3 K シグナル伝達阻害剤または s y c キナーゼ阻害剤である。一実施形態では、s y k 阻害剤は、R 7 8 8 である。別の実施形態では、ほんの一例として

50

、エンザスタウリン等のPKC γ 阻害剤がある。

【0313】

腫瘍微小環境に影響する薬剤の例としては、PI3Kシグナル伝達阻害剤、sykキナーゼ阻害剤、例えば、ダサチニブ、エルロチニブ、エベロリムス、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾナニブ(pazopanib)、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムス等のタンパク質キナーゼ阻害剤；例えば、GT-111、JI-101、R1530等の他の血管新生阻害剤；例えば、AC220、AC480、ACE-041、AMG900、AP24534、Arry-614、AT7519、AT9283、AV-951、アキシチニブ、AZD1152、AZD7762、AZD8055、AZD8931、bafetinib、BAY73-4506、BGJ398、BGT226、BI811283、BI6727、BIBF1120、BIBW2992、BMS-690154、BMS-777607、BMS-863233、BSK-461364、CAL-101、CEP-11981、CYC116、DCC-2036、dinaciclib、乳酸ドビチニブ、E7050、EMD1214063、ENMD-2076、ホスタマチニブ(fostamatinib)ニナトリウム、GSK2256098、GSK690693、INCB18424、INNO-406、JNJ-26483327、JX-594、KX2-391、リニファニブ、LY2603618、MGCD265、MK-0457、MK1496、MLN8054、MLN8237、MP470、NMS-1116354、NMS-1286937、ON01919.Na、OSI-027、OSI-930、Btk阻害剤、PF-00562271、PF-02341066、PF-03814735、PF-04217903、PF-04554878、PF-04691502、PF-3758309、PHA-739358、PLC3397、progenipointin、R547、R763、ラムシルマブ、レゴラフェニブ、RO5185426、SAR103168、SCH727965、SGI-1176、SGX523、SNS-314、TAK-593、TAK-901、TKI258、TLN-232、TTP607、XL147、XL228、XL281RO5126766、XL418、XL765等の他のキナーゼ阻害剤が挙げられる。

10

20

【0314】

Btk阻害剤化合物と組み合わせて使用するための抗がん剤の更なる例としては、マイトジェン-活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤、例えば、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、ワートマニン、またはLY294002；Syk阻害剤；mTOR阻害剤；及び抗体（例えば、リツキサン）が挙げられる。

30

【0315】

Btk阻害剤化合物と組み合わせて用いることができる他の抗がん剤としては、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、プレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシピシン；アクリラルピシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン(ambomycin)；アメタントロンアセテート；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン(azotomycin)；パチマスタット；ベンゾデパ；ピカルタミド；塩酸ビスアントレン；ジメシル酸ビスナフィド；ピセレシン；硫酸プレオマイシン；プレキナルナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチメマー(carbetimer)；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルピシン；カルゼルシン；セダフィンゴール；クロラムブシル；シロレマイシン(cirrolemycin)；クラドリピン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；塩酸ダウノルピシン；デシタビン；デキソマブラチン(dexormaplatin)；デアザグアニン；メシル酸デアザグアニン；ジアジクオン；ドキソルピシン；塩酸ドキソルピシン；ドロロキシフェン；ドロロキシフェンシトレート；プロピオン酸ドロモスタ

40

50

ノロン；デュアゾマイシン；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン(enl opl at in)；エンプロマト；エピプロビジン；塩酸エビルピシン；エルプロゾール；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；エストラムスチンリン酸ナトリウム；エタニダゾール；エトボシド；リン酸エトボシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタピン；ホスキドン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタピン；塩酸ゲムシタピン；ヒドロキシウレア；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イイモフォシン(i im of os in e)；インターロイキンI l (組換えインターロイキンI Iもしくはr l l 2を含む)、インターフェロン α -2 a；インターフェロン α -2 b；インターフェロン α -n 1；インターフェロン α -n 3；インターフェロン β -l a；インターフェロン γ -l b；イプロプラチン(i pr opl at in)；塩酸イリノテカン；ランレオチドアセテート；レトロゾール；リユープロリドアセテート；塩酸リアロゾール；ロメトレキサールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；メイタンシン；塩酸メクロレタミン；メゲストロールアセテート；メレンゲストロールアセテート；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン(m it o ca r c in)；ミトクロミン(m it o cr o m in)；ミトギリ；ミトマルシン(m it o m al c in)；マイトマイシン；ミトスペル(m it o s pe r)；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；ペグアスパルガーゼ；ペリオマイシン(p el i o m y c in)；ペントムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルフォスファミド(per f os f a m i d e)；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン(p i r o x a n t r o n e)；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；塩酸プロカルバジン；プロマイシン；塩酸プロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン(r i b o pr in e)；ログレチミド；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；シムトラゼン(s im t r a z e n e)；スパルフォセートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌール(s ul of en u r)；タリソマイシン(t al i s o m y c in)；テコガラナ(t ec o ga l a n)ナトリウム；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモボルフィン；テニボシド；テロキシロン(t e r o x i r o n e)；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン(t r e s t o l o n e)；リン酸トリシリピン(t r i c i r i b in e)；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール(t ub ul o z o l e)；ウラシルマスタード；ウレデパ；バプレオチド；ベルテボルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ビンクリスチン；硫酸ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネビジン；硫酸ビングリシナート；硫酸ビンレウロシン；酒石酸ビノレルピン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルピシンが挙げられる。

【0316】

B t k 阻害剤化合物と組み合わせて用いることができる他の抗がん剤としては、20 - e p i - 1、25ジヒドロキシビタミンD 3；5 - エチニルウラシル；アピラテロン；アクラルピシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；A L L - T Kアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレブリン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管新生阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリックス(a n t a r e l i x)；抗背方化形態形成タンパク質-1；抗アンドロゲン薬、前立腺がん；抗エストロゲン薬；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィディコリングリシネート；アポト-シス遺伝子修飾物質；アポト-シス制御因子；アプリン酸；a r a - C D P - D L - P T B A；アルギニンデアミナーゼ；ア

10

20

30

40

50

スラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1；アキシナスタチン2
 ；アキシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バックチンII
 誘導体；パラノール；パチマスタット；BCR/ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリン
 ；ベンゾイルスタウロスポリン；βラクタム誘導体；β-アレチン；βクラマイシンB；
 ベツリン酸；bFGF阻害剤；ピカルタミド；ビスアントレン；ビスアジリジニルスベル
 ミン(bisaziridinyl spermine)；ビスナフィド(bisnafide)；ビストラテンA；ビセレシ
 ン；ブレフラート(breflate)；プロピリミ
 ン；ブドチタン；ブチオニンスルフォキシミン；カルシボトリオール；カルホスチンC；
 カンプトテシン誘導体；カナリア痘IL-2；カペシタビン；カルボキサミド-アミノ-
 トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；CaRest M3；CARN700；
 軟骨由来阻害剤；カルゼルシン；カゼインキナーゼ阻害剤(ICOS)；カスタノスベル
 ミン；セクロピンB；セトロレリックス；クロリン(chlorins)；クロロキノキ
 サリンスルホンアミド；シカプロスト；シス-ボルフィリン；クラドリピン；クロミフェ
 ン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンプレタスタチ
 ンA4；コンプレタスタチン類似体；コナゲニン；クランベスシジン(crambesci
 din)816；クリスナトール；クリプトフィシン8；クリプトフィシンA誘導体；
 クラシン(curacin)A；シクロペンタントラキノン(cyclopentant
 hraquinones)；シクロプラタム；シペマイシン(cypemycin)；シ
 タラビンオクフォスフェート；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダクリキシマブ(dac
 liximab)；デシタビン；デヒドロジデムニンB；デスロレリン；デキサメタゾン
 ；デキシホスファミド；デクスラゾキサナ；デクスベラパミル；ジアジクオン；ジデムニ
 ンB；ジドックス(didox)；ジエチルノルスベルミン；ジヒドロ-5-アザシチジ
 ン；9-ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドコサノール；ドラセトロン；
 ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；ジュオカルマイシンSA；エブ
 セレン；エコムスチン；エデルフォシン(edelfosine)；エドレコロマブ；エ
 フロルニチン；エレメン；エミテフル；エビルピシン；エプリステリド；エストラムス
 チン類似体；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；
 リン酸エトポシド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；
 フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン(flezele
 astine)；フルアステロン；フルダラビン；塩酸フルオロダウノルニシン；フォル
 フェニメクス(foffenime x)；ホルメスタン；フォストリエシン；ホテムスチ
 ン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニレリックス；ゼラ
 チナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム(hepsulf
 am)；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；
 イダルピシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモフォシン(ilmofo sine)
 ；イロマスタット；イミドアゾアクリドン(imidazoacridones)；
 イミキモド；免疫賦活薬ペプチド；例えば、成長因子-1等のインスリン受容体阻害剤；
 インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；ヨーベングアン(I
 obenguane)；ヨードドキソルピシン；イボメアノール，4-；イロブラクト
 (iroplact)；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンドリ
 ン(isohomohalicondrin)B；イタセトロン；ジャスブラキノリド；カハ
 ラリド(kahalalide)F；トリ酢酸ラメラリン-N；ランレオチド；レイナマ
 イシン；レノグラスチム；硫酸レンチナン；レプトールスタチン；レトロゾール；白血
 病阻害因子；白血球α-インターフェロン；リユープロリド+エストロゲン+プロゲステロ
 ン；リユープロレリン；レバミソール；リアロゾール；直鎖ポリアミン類似体；親油性二
 糖ペプチド；親油性白金化合物；リソクリナミド(lissoclinamide)7；
 ロバプラチン；ロンブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバ
 スタチン；ロキソリピン；ルルトテカン；ルテチウムテキサフィリン；リソフィリン；溶
 解ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；マス
 ピン；マトリリシン阻害剤；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害薬；メノガリル；メ

10

20

30

40

50

ルバロン (merbarone) ; メテレリン ; メチオニナーゼ ; メトクロブラミド ; M
 IF 阻害剤 ; ミフェプリストン ; ミルテフォシン ; ミリモスチム ; ミスマッチ二重鎖 R N
 A ; ミトグアゾン ; ミトラクトール ; マイトマイシン類似体 ; ミトナフィド (mitonafide)
 ; マイトトキシ線維芽成長因子 - サボリン ; ミトキサントロン ; モファロ
 テン ; モルグラモスチム ; モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン ; モノホスホ
 リルリピド A + ミオバクテリア細胞壁 s k ; モピダモール ; 多薬物抵抗性遺伝子阻害剤 ;
 多腫瘍抑制因子 1 に基づく療法 ; マスタード抗がん剤 ; ミカベルオキシド (mycaperoxide)
 B ; マイコバクテリア細胞壁抽出物 ; ミリアポロン (myriaporone) ; N - アセチルジナリン ; N - 置換ベンザミド ; ナファレリン ; ナグレスチップ (nagrestip)
 ; ナロキソン + ペンタゾシン ; ナバビン (napavin) ; ナフ 10
 テルピン ; ナルトグラスチム ; ネダブラチン ; ネモルピシン ; ネリドロ酸 ; 中性エンド
 ペプチダーゼ ; ニルタミド ; ニサマイシン (nisamyacin) ; 酸化窒素修飾物質 ;
 ニトロキシド抗酸化剤 ; ニトルリン (nitruillyn) ; O 6 - ベンジルグアニン ;
 オクトレオチド ; オキセノン (okicenone) ; オリゴヌクレオチド ; オナプリス
 トン ; オンダンセトロン ; オンダンセトロン ; オラシン ; 経口サイトカイン誘導因子 ; オ
 ルマブラチン ; オサテロン ; オキサリプラチン ; オキサウノマイシン (oxaunomy
 cin) ; パラウアミン ; パルミトイルリゾキシシン ; パミドロ酸 ; パナキシトリオール
 ; パノミフェン ; パラバクチン (parabactin) ; パゼリプチン (pazelliptine)
 ; ペグアスパルガーゼ ; ペルデシン ; ポリ硫酸ペントサンナトリウム ; ペ
 ントスタチン ; ペントロゾール (pentrozole) ; ペルフルブロン ; ペルフォス 20
 ファミド (perfosfamide) ; ペリリルアルコール ; フェナジノマイシン ; フェ
 ニルアセテート ; ホスファターゼ阻害剤 ; ピシバニル ; 塩酸ピロカルピン ; ビラルピシ
 ン ; ピリトレキシム ; プラセチン A ; プラセチン B ; プラスミノゲン活性化因子阻害剤
 ; 白金錯体 ; 白金化合物 ; 白金 - トリアミン錯体 ; ボルフィマーナトリウム ; ボルフィロ
 マイシン ; プレドニゾン ; プロピルビス - アクリドン ; プロスタグランジン J 2 ; プロテ
 アソーム阻害剤 ; タンパク質 A ベースの免疫修飾物質 ; タンパク質キナーゼ C 阻害剤 ; タ
 ンパク質キナーゼ C 阻害剤、微細藻類 ; タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤 ; プリ
 ンヌクレオチドホスホリラーゼ阻害剤 ; プルプリン ; ピラゾロアクリジン ; ピリドキシル
 化ヘモグロビンポリオキシエチレン複合体 ; raf アンタゴニスト ; ラルチトレキセド ;
 ラモセトロン ; ras ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤 ; ras 阻害剤 30
 ; ras - GAP 阻害剤 ; 脱メチル化レテリプチン (retelliptine) ; レニ
 ウム Re 1 8 6 エチドロネート ; リゾキシシン ; リボザイム ; R I I レチナミド ; ログレチ
 ミド ; ロヒツキン (rohikutine) ; ロムルチド ; ロキニメックス ; ルビギノン
 B 1 ; ルボキシル ; サフィンゴール ; サイントピン (saintopin) ; Sar C N
 U ; サルコフィトール A ; サルグラモスチム ; S d i 1 模擬体 ; セムスチン ; 老化由来阻
 害剤 1 ; センスオリゴヌクレオチド ; シグナル伝達阻害剤 ; シグナル伝達修飾物質 ; 一本
 鎖抗原 - 結合タンパク質 ; シゾフィラン ; ソブゾキサシン ; ナトリウムボロカブテート ; フ
 ェニル酢酸ナトリウム ; ソルベロール (solverol) ; ソマトメジン結合タンパク
 質 ; ソネルミン ; スパルフォス酸 ; スピカマイシン D ; スピロムスチン ; スプレノペンチ
 ン ; スポンジスタチン 1 ; スクアラミン (squalamine) ; 幹細胞阻害剤 ; 幹細胞 40
 分割阻害剤 ; スチピアミド (stipiamide) ; ストロメリシン阻害剤 ; スルフ
 イノシン ; 超活性血管作用性小腸ペプチドアンタゴニスト ; スラジスタ (suradis
 ta) ; スラミン ; スワインソニン ; 合成グリコサミノグリカン ; タリムスチン (tal
 limustine) ; タモキシフェンメチオジド ; タウロムスチン (tauromus
 tine) ; タザロテン ; テコガラ (tecogalan) ナトリウム ; テガフル ;
 テラピリリウム (tellurapyrylium) ; テロメラゼ阻害剤 ; テモボル
 フィン ; テモゾロミド ; テニボシド ; テトラクロロデカオキシド ; テトラゾミン (tet
 razomine) ; タリブラスチン (thaliblastine) ; チオコラリン (thiocoraline)
 ; トロンボポイエチン ; トロンボポイエチン模擬体 ; チマル
 ファシン ; チモポイエチン受容体アゴニスト ; チモトリナン (thymotrinan) 50

；甲状腺刺激ホルモン；錫エチルエチオブルプリン；チラバザミン；二塩化チタノセン；トプセンチン（*topsentin*）；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン（*tricciribine*）；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド（*turosteride*）；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；UBC阻害剤；ウベニメックス；泌尿生殖洞由来成長阻害性因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バブレオチド；バリオリンB；ベクター系、赤血球遺伝子療法；ベラレソール；ベラミン；ベルジン；ベルテボルフイン；ピノレルピン；ピンキサルチン；ピタキシン；ポロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；及びジノスタチンスチマラマーが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0317】

Btk阻害剤化合物と組み合わせて用いることができる更に他の抗がん剤としては、アルキル化剤、代謝拮抗薬、天然産物、またはホルモン、例えば、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロロエタミン（*mechloretamine*）、シクロホスファミド、クロラムブシル等）、スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムシチン（*lomustine*）等）、もしくはトリアゼン（デカルバジン（*decarbazine*）等）が挙げられる。代謝拮抗薬の例としては、葉酸類似体（例えば、メトトレキサート）、またはピリミジン類似体（例えば、シタラビン）、プリン類似体（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0318】

Btk阻害剤化合物と組み合わせて用いることができるアルキル化剤の例としては、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メイファラン（*meiphalan*）等）、エチレンイミン及びメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ）、スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムシチン（*lomustine*）、セムスチン、ストレプトゾシン等）、またはトリアゼン（デカルバジン（*decarbazine*）等）が挙げられるが、これらに限定されない。代謝拮抗薬の例としては、葉酸類似体（例えば、メトトレキサート）、またはピリミジン類似体（例えば、フルオロウラシル、フロクソウリジン（*flouxouridine*）、シタラビン）、プリン類似体（例

30

【0319】

安定化した微小管に起因するG2-M相における細胞の停止によって作用し、Btk阻害剤化合物と併用することができる抗がん剤の例としては、以下の市販されている薬物及び開発中の薬物が挙げられるが、これらに限定されない：*Erbulozole*（R-55104としても既知である）、*Dolastatin 10*（*DLS-10*及びNSC-376128としても既知である）、*Mivobulin isethionate*（*CI-980*としても既知である）、*Vincristine*、NSC-639829、*Discodermolide*（*NVP-XX-A-296*としても既知である）、*ABT-751*（*Abbott*、*E-7010*としても既知である）、*Altorthyrins*（*Altorthyrin A*及び*Altorthyrin C*等）、*Spongistatins*（*Spongistatin 1*、*Spongistatin 2*、*Spongistatin 3*、*Spongistatin 4*、*Spongistatin 5*、*Spongistatin 6*、*Spongistatin 7*、*Spongistatin 8*、及び*Spongistatin 9*等）、*Cemadotin hydrochloride*（*LU-103793*及びNSC-D-669356としても既知である）、*Epothilones*（*Epothilone A*、*Epothilone B*、*Epothilone C*等（デゾキシエポチロンAまたは*dEpoA*としても既知である）、*Epothilone D*（*KOS-862*、*dEpoB*、及びデゾキシエポチロンBとも称さ

40

50

れる)、Epothilone E、Epothilone F、Epothilone B N - 酸化物、Epothilone A N - 酸化物、16 - アザ - エポチロン B、21 - アミノエポチロン B (BMS - 310705としても既知である)、21 - ヒドロキシエポチロン D (Desoxyepothilone F及びdEpoFとしても既知である)、26 - フルオロエポチロン)、Auristatin PE (NSC - 654663としても既知である)、Soblidotin (TZT - 1027としても既知である)、LS - 4559 - P (Pharmacia、LS - 4577としても既知である)、LS - 4578 (Pharmacia、LS - 477 - Pとしても既知である)、LS - 4477 (Pharmacia)、LS - 4559 (Pharmacia)、RPR - 112378 (Aventis)、Vincristine sulfate、10
DZ - 3358 (Daiichi)、FR - 182877 (Fujisawa、WS - 9885Bとしても既知である)、GS - 164 (Takeda)、GS - 198 (Takeda)、KAR - 2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF - 223651 (BASF、ILX - 651、及びLU - 223651としても既知である)、SAH - 49960 (Lilly/Novartis)、SDZ - 268970 (Lilly/Novartis)、AM - 97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM - 132 (Armad)、AM - 138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN - 5005 (Indena)、Cryptophycin 52 (LY - 355703としても既知である)、AC - 7739 (Ajinomoto、AVE - 8063A及びCS - 39・HClとしても既知である)、AC - 7700 (Ajino 20
omoto、AVE - 8062、AVE - 8062A、CS - 39 - L - Ser・HCl、及びRPR - 258062Aとしても既知である)、Vitilevuamide、Tubulysin A、Canadensol、Centauroidin (NSC - 106969としても既知である)、T - 138067 (Tularik、T - 67、TL - 138067、及びTI - 138067としても既知である)、COBRA - 1 (Parker Hughes Institute、DDE - 261及びWHI - 261としても既知である)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、Oncocidin A1 (BTO - 956及びDIMEとしても既知である)、DDE - 313 (Parker Hughes Institute)、Fijianolide B、Laulimalide 30
de、SPA - 2 (Parker Hughes Institute)、SPA - 1 (Parker Hughes Institute、SPIKET - Pとしても既知である)、3 - IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine、MF - 569としても既知である)、Narcosine (NSC - 5366としても既知である)、Nascapine、D - 24851 (Asta Medica)、A - 105972 (Abbott)、Hemiasterlin、3 - BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine、MF - 191としても既知である)、TMPN (Arizona State University)、Vanadocene acetylacetonate、T - 138026 (Tularik)、Monsatrol、lnanocine 40
(NSC - 698666としても既知である)、3 - lAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A - 204197 (Abbott)、T - 607 (Tularik、T - 900607としても既知である)、RPR - 115781 (Aventis)、Eleutherobins (Desmethyleleutherobin、Desaetylleleutherobin、Isoeleutherobin A、及びZ - Eleutherobin等)、Caribaeoside、Caribaeolin、Halichondrin B、D - 64131 (Asta Medica)、D - 68144 (Asta Medica)、Diazonamide A、A - 293620 (Abbott)、NPI - 2350 (Nereus)、Taccalonolide A、TUB - 245 (Aventis)、50

A - 259754 (Abbott)、Diozostatin、(-) - Phenylahistin (NSCL - 96F037としても既知である)、D - 68838 (Asta Medica)、D - 68836 (Asta Medica)、Myoseverin B、D - 43411 (Zentaris、D - 81862としても既知である)、A - 289099 (Abbott)、A - 318315 (Abbott)、HTI - 286 (SPA - 110、トリフルオロ酢酸塩としても既知である) (Wyeth)、D - 82317 (Zentaris)、D - 82318 (Zentaris)、SC - 12983 (NCI)、リン酸レスベラスタチンナトリウム (resverastatin phosphate sodium)、BPR - OY - 007 (National Health Research Institutes)、ならびにSSR - 250411 (Sanofi)。

10

【0320】

一部の実施形態では、Bcl - 2阻害剤である更なる抗がん剤。

【0321】

一部の実施形態では、更なる抗がん剤は、免疫チェックポイント阻害剤である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、Programmed Death - Ligand 1 (B7 - H1、CD274としても知られる、PD - L1)、Programmed Death 1 (PD - 1)、CTLA - 4、PD - L2 (B7 - DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導型T細胞共刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を持つマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX - 40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはこれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD - L1、PD - 1、CTLA - 4、LAG3、またはTIM3の阻害剤である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD - L1の阻害剤である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD - 1の阻害剤である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA - 4の阻害剤である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD - L2の阻害剤である。

20

30

【0322】

一部の実施形態では、溶媒和物は、CD20阻害剤と組み合わせて投与される。例示的なCD20阻害剤としては、イブリットマブチウキセタン、オフアツムマブ、リツキシマブ、トシツマブ、及びオビヌツズマブが挙げられるが、これらに限定されない。

【0323】

一部の実施形態では、本明細書に記載の溶媒和物と併用される更なる抗がん剤としては、CDK4阻害剤 (例えば、パルボシクリブ) が挙げられる。

40

【0324】

一部の実施形態では、更なる抗がん剤は、プロテオソーム阻害剤である。一部の実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブまたはカルフィルゾミブから選択される。

【0325】

一部の実施形態では、本溶媒和物と組み合わせて投与することができる更なる抗がん剤は、HDAC阻害剤である。一部の実施形態では、HDAC阻害剤は、アベキシノスタットまたはその塩である。一部の実施形態では、アベキシノスタットまたはその塩は、アベキシノスタットHClである。一部の実施形態では、アベキシノスタットまたはその塩は、アベキシノスタットシル酸塩である。

50

【 0 3 2 6 】

一部の実施形態では、本溶媒和物と組み合わせて投与することができる更なる抗がん剤は、M A L T 1 阻害剤、M C L - 1 阻害剤、I D H 1 阻害剤、T L R 阻害剤、またはP I M 阻害剤である。

【 0 3 2 7 】

一部の実施形態では、本溶媒和物と組み合わせて投与することができる更なる抗がん剤は、免疫調節剤である。例示的な免疫調節剤としては、レナリドマイド、サリドマイド、及びボマリドマイドが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 3 2 8 】

一部の実施形態では、本溶媒和物は、イデラリシブ (G S - 1 1 0 1)、ペントスタチン、及びエトポシドから選択される更なる薬剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、本溶媒和物は、H y p e r C V A D レジメン (メトトレキサート及びシタラビンと交互にした、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン)、F C R レジメン (F C R (フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ)、R - C H O P レジメン (リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びブレドニゾン)、F C M R レジメン (フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン、リツキシマブ)、F M R レジメン (フルダラビン、ミトキサントロン、リツキシマブ)、P C R レジメン (ペントスタチン、シクロホスファミド、リツキシマブ)、P E P C レジメン (ブレドニゾン、エトポシド、プロカルバジン、シクロホスファミド)、自家幹細胞移植、^{9 0} Y - イブリットモマブチウキセタン、または^{1 3 1} I - トシットモマブを含む更なる治療薬と共に投与される。一部の実施形態では、H y p e r C V A D レジメンは、リツキシマブと組み合わせて投与される。

【 0 3 2 9 】

一部の実施形態では、本溶媒和物は、アセトアミノフェン等の鎮痛剤と共に使用されてもよい。

【 0 3 3 0 】

本溶媒和物は、血栓塞栓性障害 (例えば、脳卒中) を治療または防止するために、1 つ以上の他の抗血栓塞栓剤との任意の組み合わせで使用されてもよい。抗血栓塞栓剤の例としては、以下のうちのいずれかが挙げられるが、これらに限定されない：血栓溶解剤 (例えば、アルテプラゼ、アニストレプラゼ、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、または組織プラスミノゲン活性化因子)、ヘパリン、チンザバリン、ワルファリン、ダビガトラン (例えば、ダビガトランエテキシラート)、第 X a 因子阻害剤 (例えば、フォンダパリヌクス、ドラパリヌクス (d r a p a r i n u x)、リバロキサバン、D X - 9 0 6 5 a、オタミキサバン、L Y 5 1 7 7 1 7、または Y M 1 5 0)、チクロピジン、クロピドグレル、C S - 7 4 7 (プラスグレル、L Y 6 4 0 3 1 5)、キシメラガトラン、または B I B R 1 0 4 8。

【 0 3 3 1 】

個体が、自己免疫疾患、炎症性疾患、もしくはアレルギー性疾患を患っているか、またはその危険がある場合、化合物 1 の溶媒和物は、以下の治療薬のうちの 1 つ以上と共に、任意の組み合わせで使用することができる：免疫抑制薬 (例えば、タクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノール酸、もしくは F T Y 7 2 0)、グルココルチコイド (例えば、ブレドニゾン、コルチゾンアセテート、ブレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、フルドコルチゾンアセテート、デオキシコルチコステロンアセテート、アルドステロン)、非ステロイド性抗炎症薬 (例えば、サリチル酸、アリールアルカノン酸、2 アリールプロピオン酸、N - アリールアントラニル酸、オキシカム、コキシブ、もしくはスルホンアニリド (s u l p h o n a n i l i d e))、C o x - 2 - 特異的阻害剤 (例えば、バルデコキシブ、セレコキシブ、もしくはロフェコキシブ)、レフルノミド、金チオゲルコース、金チオリンゴ酸、アウロフィン (a u r o f i n)、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキニー

10

20

30

40

50

ネ、ミノサイクリン、TNF- α 結合タンパク質（例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト、もしくはアダリムマブ）、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、インターロイキン-2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、ベータ作動薬、テオフェリン、または抗コリン薬。

【0332】

キット／製品

本明細書に記載の治療的使用方法に使用するため、キット及び製品も本明細書に記載される。かかるキットは、担体、パッケージ、またはバイアル瓶、管等の1つ以上の容器を受容するように区分化された容器を含み、容器（複数可）の各々は、本明細書に記載の方法において使用される別々の要素のうちの1つを含む、好適な容器には、例えば、ボトル、バイアル瓶、注射器、及び試験管が含まれる。一実施形態では、容器は、ガラスまたはプラスチック等の様々な材料から形成される。

10

【0333】

本明細書に提供される製品は、パッケージ化材料を含有する。薬学的製品のパッケージ化に使用するためのパッケージ化材料としては、例えば、米国特許第5,323,907号（参照により組み込まれる）が挙げられる。薬学的パッケージ化材料の例としては、プリスターバック、ボトル、管、バッグ、容器、ボトル、ならびに選択される製剤ならびに意図される投与及び治療の様式に適した任意のパッケージ化材料が挙げられるが、これらに限定されない。

【0334】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物1または組成物の溶媒和物は、活性成分を含有する1つ以上の単位剤形を含有してもよいパッケージまたはディスペンサー装置内で提示される。本明細書に記載の化合物1または組成物の溶媒和物は、単独でパッケージ化されるか、あるいは別の化合物または別の成分もしくは添加剤と共にパッケージ化される。一部の実施形態では、パッケージは、医薬組成物の成分のうちの1つ以上を充填した1つ以上の容器を含む。一部の実施形態では、パッケージは、プリスターバック等の金属またはプラスチック箔を含む。一部の実施形態では、パッケージまたはディスペンサー装置は、投与についての指示、例えば、腫瘍性疾患を治療するための化合物1または組成物の溶媒和物の投与についての指示が添付される。一部の実施形態では、パッケージまたはディスペンサーは、医薬品の製造、使用、及び販売を取り締まる政府機関が定める様式で容器に関する通知が添付され、その通知は、その機関による、ヒトまたは獣医学的投与のための薬物の形態の認可を反映する。一部の実施形態では、かかる通知は、例えば、処方薬物に関する米国食品医薬品局によって認可された標識、または認可された製品添付物である。一部の実施形態では、組成物は、適合する薬学的担体中で製剤化される本明細書に記載の化合物1の溶媒和物を含み、示される状態の治療のために調製され、適切な容器に入れられ、標識される。

20

30

【0335】

例えば、容器（複数可）は、任意に組成物中に、または本明細書に開示されるように別の薬剤と組み合わせて、化合物1の溶媒和物を含む。かかるキットは、任意に、識別用の説明もしくは標識または本明細書に記載される方法におけるその使用に関する説明書を含む。

40

【0336】

キットは、典型的には、内容物を列挙した標識及び／または使用のための説明書、ならびに使用のための説明書を有する添付文書を含む。また1組の説明書が、典型的には含まれることになる。

【0337】

一実施形態では、標識は、容器上にあるか、または容器に付随している。一実施形態では、標識は、標識を形成する文字、数字、または他の記号が、容器自体に付着される、成形される、またはそこに刻まれる場合、容器上に存在する。標識は、共に容器を構成するレセプタクルまたは担体内に存在する場合、例えば、添付文書として、容器に付随する。

50

一実施形態では、標識を使用して、その内容物が、特定の治療用途のために使用されるものであることを示すことができる。標識はまた、本明細書に記載の方法におけるもの等の、内容物の使用のための指示を示す。

【0338】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に提供される化合物1の溶媒和物を含有する1つ以上の単位剤形を含むパックまたはディスペンサー装置内に存在する。パックは、例えば、ブリストパック等の金属またはプラスチック箱を含む。一実施形態では、パックまたはディスペンサー装置は、投与のための説明書が添付される。一実施形態では、パックまたはディスペンサーはまた、医薬品の製造、使用、及び販売を取り締まる政府機関が定める様式で容器に関する通知が添付され、その通知は、その機関による、ヒトまたは獣医学的投与のための薬物の形態の認可を反映する。かかる通知は、例えば、処方薬物に関する米国食品医薬品局によって認可された標識、または認可された製品添付物である。一実施形態では、また、適合する薬学的担体中に製剤化される本明細書に提供される化合物を含有する組成物が、示される病状の治療のために調製され、適切な容器に入れられ、標識される。

【実施例】

【0339】

本明細書に開示される方法を実践するための以下の成分、製剤、処理、及び手順は、上に記載されたものに対応する。

【0340】

実施例1：非晶質1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン(化合物1)の調製

化合物1をDCM(20体積)中に溶解させ、濾過して、残留しているあらゆる固体粒子を除去した。次に、溶媒を真空下で除去した(30、200mmHg)。生成された個体をXRPDによって分析した。

【0341】

実施例2a：化合物1溶媒和物の結晶形態の調製 - 成熟法

非晶質化合物1(30mg)と、28個の別々の溶媒(150μLの酢酸、アセトフェノン、ベンゾニトリル、ベンジルアルコール、1 - ブタノール、t - ブタノール、ブチロニトリル、クロロベンゼン、クロロベンゾトリフルオリド、クロロホルム、シクロペンチルメチルエーテル、シクロヘキサン、シクロヘキサノン、1,2 - ジクロロベンゼン、1,2 - ジクロロエタン、1,2 - ジメトキシエタン、ジメチルアセトアミド、エチレングリコール、グリセロール、ヘキサフルオロベンゼン、炭酸ジメチル、メチル - THF、N - メチルピロリドン、ペルフルオロヘキサン、プロピオニトリル、トリフルオロエタノール、トリフルオロトルエン、またはキシレン]のうちの1つを含む28個のバイアルを一晚5で撹拌した。懸濁液を含むバイアルを濾過し、収集した固体をXRPDによって分析した。溶液を含むバイアルを室温でゆっくりと蒸発させ、残留している固体をXRPDによって分析した。この手順を使用して、以下の結晶質化合物1溶媒和物を得た：化合物1ブチロニトリル溶媒和物(形態1)、化合物11,2 - ジメトキシエタン溶媒和物(形態2)、化合物1ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物(形態3)、化合物1アセトフェノン溶媒和物(形態5)、及び化合物1クロロベンゼン溶媒和物(形態6)。

【0342】

実施例2b：化合物1溶媒和物の結晶形態の調製 - 成熟法

非晶質化合物1(30mg)と、28個の別々の溶媒(150μLの酢酸、アセトフェノン、ベンゾニトリル、ベンジルアルコール、1 - ブタノール、t - ブタノール、ブチロニトリル、クロロベンゼン、クロロベンゾトリフルオリド、クロロホルム、シクロペンチルメチルエーテル、シクロヘキサン、シクロヘキサノン、1,2 - ジクロロベンゼン、1,2 - ジクロロエタン、1,2 - ジメトキシエタン、ジメチルアセトアミド、エチレングリコール、グリセロール、ヘキサフルオロベンゼン、炭酸ジメチル、メチル - THF、N

- メチルピロリドン、ペルフルオロヘキサン、プロピオニトリル、トリフルオロエタノール、トリフルオロトルエン、またはキシレン]のうちの1つを含む28個のバイアルを一晚25℃で撹拌した。懸濁液を含むバイアルを濾過し、収集した固体をXRPDによって分析した。溶液を含むバイアルを室温で蒸発させ、残留している固体をXRPDによって分析した。この手順を使用して、以下の結晶質化合物1溶媒和物を得た：化合物1ブチロニトリル溶媒和物（形態1）、化合物1 1, 2-ジメトキシエタン溶媒和物（形態2）、化合物1ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物（形態4）、化合物1アセトフェノン溶媒和物（形態5）、及び化合物1 ジメチルアセトアミド溶媒和物（形態8）。

【0343】

実施例2c：化合物1溶媒和物の結晶形態の調製 - 成熟法

10

非晶質化合物1（30mg）と、28個の別々の溶媒（150μLの酢酸、アセトフェノン、ベンゾニトリル、ベンジルアルコール、1-ブタノール、t-ブタノール、ブチロニトリル、クロロベンゼン、クロロベンゾトリフルオリド、クロロホルム、シクロペンチルメチルエーテル、シクロヘキサン、シクロヘキサノン、1, 2-ジクロロベンゼン、1, 2-ジクロロエタン、1, 2-ジメトキシエタン、ジメチルアセトアミド、エチレングリコール、グリセロール、ヘキサフルオロベンゼン、炭酸ジメチル、メチル-THF、N-メチルピロリドン、ペルフルオロヘキサン、プロピオニトリル、トリフルオロエタノール、トリフルオロトルエン、またはキシレン]のうちの1つを含む28個のバイアルを一晚50℃で撹拌した。懸濁液を含むバイアルを濾過し、収集した固体をXRPDによって分析した。溶液を含むバイアルを50℃で蒸発させ、残留している固体をXRPDによって分析した。この手順を使用して、化合物1アセトフェノン溶媒和物（形態5）を得た。

20

【0344】

実施例3：結晶質化合物1ブチロニトリル溶媒和物（形態1）の大規模調製

ブチロニトリル（0.5mL）中の非晶質化合物1（109mg）の溶液に、実施例2aから得た化合物1ブチロニトリル溶媒和物（形態1）を播種した。結果として得られた懸濁液を10分間5℃で撹拌した。固体を濾過によって収集し、ブチロニトリル（0.5mL）で洗浄して、化合物1ブチロニトリル溶媒和物（形態1）（1.8当量のブチロニトリル）を得た。

【0345】

実施例4：結晶質化合物1 1, 2-ジメトキシエタン溶媒和物（形態2）の大規模調製

30

1, 2-ジメトキシエタン（0.5mL）中の非晶質化合物1（99mg）の溶液に、実施例2bから得た化合物1 1, 2-ジメトキシエタン溶媒和物（形態2）を播種した。結果として得られた懸濁液を10分間5℃で撹拌した。濃厚な懸濁液を1, 2-ジメトキシエタン（0.5mL）で希釈した。固体を濾過によって収集し、1, 2-ジメトキシエタン（0.5mL）で洗浄して、化合物1 1, 2-ジメトキシエタン溶媒和物（形態2）（0.6当量の1, 2-ジメトキシエタン）を得た。

【0346】

実施例5：結晶質化合物1ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物（形態4）の大規模調製

ヘキサフルオロベンゼン（0.5mL）中の非晶質化合物1（103mg）の懸濁液に、実施例2bから得た化合物1ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物（形態4）を播種した。濃厚な懸濁液を周囲温度で蒸発させて、化合物1ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物（形態4）を得た。

40

【0347】

実施例6a：結晶質化合物1アセトフェノン溶媒和物（形態5）の大規模調製

アセトフェノン（0.5mL）中の非晶質化合物1（110mg）の溶液に、実施例2aから得た化合物1アセトフェノン溶媒和物（形態5）を播種した。結果として得られた懸濁液を1時間5℃で撹拌した。固体を濾過によって収集し、アセトフェノン（0.5mL）で洗浄して、化合物1アセトフェノン溶媒和物（形態5）（1.8当量のアセトフェノン）を得た。

【0348】

50

実施例 6 b : 結晶質化合物 1 アセトフェノン溶媒和物 (形態 5) の大規模調製

非晶質化合物 1 (2 . 0 0 5 g) をアセトフェノン (8 m L) に溶解させることで得たスラリーに、実施例 2 a から得た化合物 1 アセトフェノン溶媒和物 (形態 5) を播種した。結果として得られた懸濁液を 1 0 分間室温で、その後 2 時間 5 で攪拌した。固体を濾過によって収集し、ヘプタン (2 × 5 m L) で洗浄して、化合物 1 アセトフェノン溶媒和物 (形態 5) を得た。

【 0 3 4 9 】

実施例 7 a : 結晶質化合物 1 クロロベンゼン溶媒和物 (形態 6) の大規模調製

クロロベンゼン (0 . 5 m L) 中の非晶質化合物 1 (1 1 0 m g) の溶液に、実施例 2 a から得た化合物 1 クロロベンゼン溶媒和物 (形態 6) を播種した。結果として得られた懸濁液を 1 時間 5 で攪拌した。固体を濾過によって収集し、クロロベンゼン (0 . 5 m L) で洗浄して、化合物 1 クロロベンゼン溶媒和物 (形態 6) (0 . 9 当量のクロロベンゼン) を得た。

10

【 0 3 5 0 】

実施例 7 b : 結晶質化合物 1 クロロベンゼン溶媒和物 (形態 6) の大規模調製

クロロベンゼン (1 . 2 m L) 中の非晶質化合物 1 (2 5 0 m g) の懸濁液に、実施例 2 a から得た化合物 1 クロロベンゼン溶媒和物 (形態 6) を播種した。結果として得られた懸濁液を 1 時間 5 で攪拌した。固体を濾過によって収集して、化合物 1 クロロベンゼン溶媒和物 (形態 6) を得た。

20

【 0 3 5 1 】

実施例 7 c : 結晶質化合物 1 クロロベンゼン溶媒和物 (形態 6) の大規模調製

クロロベンゼン (5 m L) 中の非晶質化合物 1 (1 . 0 0 2 m g) の懸濁液に、実施例 2 a から得た化合物 1 クロロベンゼン溶媒和物 (形態 6) を播種した。結果として得られた懸濁液を 1 0 分間室温で攪拌した後、2 時間 5 で攪拌した。固体を濾過によって収集し、クロロベンゼン (2 m L) で洗浄して、化合物 1 クロロベンゼン溶媒和物 (形態 6) を得た。

【 0 3 5 2 】

実施例 8 : 結晶質化合物 1 アセトフェノン溶媒和物 (形態 7) の大規模調製

ヘプタン (3 m L) 中の実施例 6 b (3 0 0 m g) から得た化合物 1 アセトフェノン溶媒和物 (形態 5) の懸濁液を 2 0 分間室温で超音波処理した。固体を濾過によって収集し、ヘプタン (3 m L) で洗浄した。固体をヘプタン中に再懸濁し、7 2 時間室温で攪拌した。固体を濾過によって収集して、化合物 1 アセトフェノン溶媒和物 (形態 7) (0 . 4 6 当量のアセトフェノン) を得た。

30

【 0 3 5 3 】

実施例 9 : 結晶質化合物 1 ジメチルアセトアミド溶媒和物 (形態 8) の大規模調製

ジメチルアセトアミド (0 . 3 m L) 中の非晶質化合物 1 (2 5 0 m g) の懸濁液を 5 0 で攪拌した。溶液 (開口したバイアル) を室温で一晩攪拌した。周囲条件下で 4 8 時間乾燥させた後、固体を一晩 (約 1 6 時間) 2 5 の真空下に置いた。化合物 1 ジメチルアセトアミド溶媒和物 (形態 8) を得た。

【 0 3 5 4 】

実施例 1 0 : 結晶質化合物 1 酢酸ベンジル溶媒和物 (形態 9) の調製

非晶質化合物 1 (約 4 0 m g) を酢酸ベンジル (8 0 0 μ L 、 2 0 体積) 中に懸濁させ、結果として得られた混合物を 2 5 で一晩攪拌させた。結果として得られた懸濁液を濾過し、化合物 1 酢酸ベンジル溶媒和物 (形態 9) (0 . 5 当量の酢酸ベンジル) を得た。

40

【 0 3 5 5 】

実施例 1 1 : 結晶質化合物 1 1 , 1 , 2 - トリクロレタン (t r i c h l o r e t h a n e) 溶媒和物 (形態 1 0) の調製

化合物 1 (1 4 4 m g) を 5 0 の 1 , 1 , 2 - トリクロレタン (7 2 0 μ L) 中に溶解させ、ヘプタン (3 m L) で処理した。結果として得られた懸濁液はゲルとなり、この二相性混合物を 3 0 分間の 5 の冷蔵庫に置いた。固体を濾過し、1 0 分間空気乾燥させ

50

て、化合物 1, 1, 2 - トリクロレタン溶媒和物 (形態 10) (124.8 mg、収率約 87%) (0.34 当量の 1, 1, 2 - トリクロレタン、0.11 当量のヘプタン) を得た。

【0356】

実施例 12: 粉末 X 線回折 (XRPD)

粉末 X 線回折パターンを、Bruker AXS C2 GADDS または Bruker AXS D8 回折計において収集した。

【0357】

Bruker AXS C2 GADDS

粉末 X 線回折パターンを、Cu K α 照射 (40 kV、40 mA) m、自動 XYZ ステージ、自動試料位置決定のためのレーザービデオ顕微鏡、及び HiStar 2 次元面積検出器を使用して、Bruker AXS C2 GADDS 回折計において収集した。X 線光学は、0.3 mm のピンホールコリメータと連結した 1 つの Gobel 多層膜鏡で構成される。認定されている基準 NIST 1976 Corundum (平板) を使用して、機能確認を毎週行う。ビーム広がり、即ち、試料上の X 線ビームの有効サイズは、約 4 mm であった。 θ - θ 連続スキャンモードを 20 cm の試料検出器間距離で用い、これは、3.2° ~ 29.7° の有効 2 θ 範囲を提供する。典型的には、試料を 120 秒間 X 線ビームに露出させる。データ収集に使用したソフトウェアは XP/2000 4.1.43 のための GADDS であり、データは、Diffrac Plus EVA v15.0.0.0 を使用して分析及び提示した。

10

20

【0358】

周囲条件

周囲条件に通した試料を、粉末をすりつぶさずに入手したままで使用して、平板標本として調製した。約 1 ~ 2 mg の試料をガラススライド上で軽く押して、平坦な表面を得た。

【0359】

非周囲条件

非周囲条件に通した試料を、熱伝導流化合物を伴うシリコンウエハ上にのせた。次に試料を 10 / 分で (別途記載のない限り) 適温に加熱し、続いて 1 分間等温で保った後、データ収集を開始した。

30

【0360】

Bruker AXS D8 Advance

粉末 X 線回折パターンを、Cu K α 照射 (40 kV、40 mA)、 θ - 2 θ ギオメーター、ならびに V4 の分散及び受光スリットを使用する Bruker D8 回折計、Ge モノクロメーター、及び Lynxeye 検出器において収集した。計器は、認定されている Corundum 基準 (NIST 1976) を使用して機能確認する。データ収集に使用したソフトウェアは Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1 であり、データは、Diffrac Plus EVA v15.0.0.0 を使用して分析及び提示した。試料を、粉末を入手したままで使用して、平板標本として周囲条件に通した。試料をゼロバックグラウンド (510) シリコンウエハに開けた空洞に優しく詰めた。試料を分析中それ自体と同一面内で回転させた。データ収集の詳細は、以下の通りである。

40

- 角度範囲: 2 ~ 42° 2 θ
- ステップサイズ: 0.05° 2 θ
- 収集時間: 0.5 秒 / ステップ

【0361】

化合物 1 ブチロニトリル溶媒和物 (形態 1) の XRPD

化合物 1 ブチロニトリル溶媒和物 (形態 1) についての粉末 X 線回折を図 1 に示す。特徴的ピークには、2.7 ± 0.1° 2 - シータ、5.5 ± 0.1° 2 - シータ、10.9 ± 0.1° 2 - シータ、13.6 ± 0.1° 2 - シータ、14.8 ± 0.1° 2 - シータ

50

、 $17.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $21.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ が含まれる。一例では、化合物 1 ブチロニトリル溶媒和物についての粉末 X 線回折は、表 1 のピークを有する。

【 0 3 6 2 】

【表 8】

表 1

角 2-シータ°	強度%
2. 6 9	2 4. 8
5. 4 5	1 0 0. 0
1 0. 8 6	3. 9
1 3. 5 7	4. 7
1 4. 8 3	3. 6
1 7. 3 3	3. 9
1 8. 6 6	1 2. 1
1 9. 9 8	1 0. 1
2 1. 8 0	5. 4

10

20

【 0 3 6 3 】

化合物 1 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物 (形態 2) の X R P D

化合物 1 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物 (形態 2) についての粉末 X 線回折を図 3 に示す。特徴的ピークには、 $6.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $13.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $22.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ が含まれる。一例では、化合物 1 ジメトキシエタン溶媒和物についての粉末 X 線回折は、表 2 のピークを有する。

【 0 3 6 4 】

30

【表 9】

表 2

角 2 - シータ°	強度%	角 2 - シータ°	強度%
6. 7 5	1 0 0. 0	2 1. 1 8	3 8. 4
1 0. 3 0	5. 5	2 1. 4 5	2 4. 3
1 0. 7 0	9. 2	2 1. 7 0	7. 0
1 3. 4 1	7 4. 6	2 2. 1 5	5 3. 5
1 5. 4 9	1 2. 7	2 3. 1 3	7. 1
1 6. 7 8	6. 2	2 3. 3 7	2 2. 4
1 7. 3 5	1 8. 6	2 3. 5 8	1 7. 3
1 7. 6 2	3 5. 0	2 7. 0 1	1 7. 5
1 8. 2 3	3 7. 0	2 9. 7 4	1 5. 9
1 8. 6 0	6. 4	3 0. 0 4	8. 5
1 8. 9 2	2 8. 3	3 0. 7 0	6. 2
2 0. 1 8	3 4. 2	3 4. 0 0	6. 2
2 0. 5 2	2 9. 0		

10

20

【 0 3 6 5 】

結晶化度は、4 0 / 7 5 %の相対湿度にて1週間保管した後で影響を受けなかった。

【 0 3 6 6 】

化合物 1 ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物（形態 3）の X R P D

化合物 1 ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物（形態 3）についての粉末 X 線回折を図 5 に示す。特徴的ピークには、 $5.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $14.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $23.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ が含まれる。一例では、化合物 1 ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物についての粉末 X 線回折は、表 3 のピークを有する。

30

【 0 3 6 7 】

【表 10】

表 3

角 2 - シータ°	強度%
5. 3 7	1 0 0. 0
7. 6 6	2 1. 7
9. 7 8	2 0. 1
1 0. 6 9	1 5. 4
1 3. 9 8	4 0. 1
1 6. 0 7	5 7. 4
1 7. 6 9	2 3. 7
1 8. 5 7	3 3. 5
1 9. 2 5	3 9. 3
2 0. 0 6	2 1. 4
2 2. 4 2	4 7. 3
2 3. 5 5	3 2. 8

10

20

【 0 3 6 8 】

化合物 1 ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物（形態 4）の X R P D

化合物 1 ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物（形態 4）についての粉末 X 線回折を図 7 に示す。特徴的ピークには、 $12.6 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $15.4 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $17.7 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $24.9 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $25.4 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、及び $26.9 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータが含まれる。一例では、化合物 1 ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物についての粉末 X 線回折は、表 4 のピークを有する。

【 0 3 6 9 】

【表 1 1】

表 4

角 2 - シータ°	強度%	角 2 - シータ°	強度%
5. 2 5	7. 1	1 9. 3 2	9. 2
6. 8 1	7. 2	1 9. 9 5	9. 6
8. 7 5	9. 7	2 0. 4 3	1 8. 4
1 0. 1 6	9. 2	2 0. 8 5	1 0. 1
1 2. 5 8	3 7. 8	2 1. 1 1	1 1. 4
1 3. 3 8	1 4. 4	2 2. 6 7	1 4. 2
1 4. 7 0	2 0. 2	2 2. 9 6	1 2. 5
1 5. 3 6	7 5. 5	2 3. 8 9	2 0. 4
1 6. 2 5	1 2. 8	2 4. 8 6	2 7. 5
1 6. 7 0	7. 3	2 5. 4 4	1 0 0. 0
1 7. 1 8	8. 6	2 6. 3 7	2 3. 5
1 7. 6 5	2 5. 6	2 6. 9 2	3 2. 5
1 7. 8 8	2 0. 4	2 8. 6 8	8. 0
1 8. 2 5	6. 9	2 9. 2 5	8. 3
1 8. 8 0	1 2. 0	2 9. 6 0	1 4. 9

10

20

【 0 3 7 0 】

化合物 1 アセトフェノン溶媒和物（形態 5）の X R P D

化合物 1 アセトフェノン溶媒和物（形態 5）についての粉末 X 線回折を図 9 に示す。特徴的ピークには、 $7.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $15.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $24.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ が含まれる。一例では、化合物 1 アセトフェノン溶媒和物についての粉末 X 線回折は、表 5 のピークを有する。

30

【 0 3 7 1 】

【表 1 2】

角 2 - シータ°	強度%
7. 6 0	4 6. 6
8. 0 1	9. 5
8. 7 6	2 3. 4
1 0. 1 7	1 4. 6
1 3. 0 8	1 2. 2
1 4. 0 3	6. 6
1 4. 8 6	9. 1
1 5. 1 7	4 7. 0
1 5. 4 1	2 0. 7
1 5. 8 0	9. 4
1 6. 5 5	1 7. 3
1 7. 1 4	8. 0
1 7. 5 9	2 4. 5
1 8. 3 8	2 0. 2
1 8. 8 5	9 9. 8
1 9. 3 0	1 8. 1
1 9. 4 9	5 0. 1
2 0. 4 3	1 0 0. 0

表 5

角 2 - シータ°	強度%
2 0. 9 7	5 4. 7
2 1. 2 5	4 0. 5
2 1. 8 2	4 6. 1
2 2. 6 5	2 2. 1
2 3. 5 6	1 0. 7
2 4. 3 1	6 6. 0
2 4. 8 2	3 0. 1
2 5. 8 0	1 0. 9
2 6. 0 4	9. 4
2 6. 5 9	9. 4
2 7. 6 6	1 6. 2
2 8. 2 6	1 0. 0
2 8. 7 0	9. 9
2 9. 0 6	1 5. 1
2 9. 5 4	9. 9
3 0. 8 2	1 0. 8
3 2. 8 2	8. 7
3 3. 6 2	1 0. 4

10

20

【 0 3 7 2 】

化合物 1 クロロベンゼン溶媒和物（形態 6）の X R P D

30

化合物 1 クロロベンゼン溶媒和物（形態 6）についての粉末 X 線回折を図 1 1 に示す。特徴的ピークには、 $18.4 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $19.4 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $20.2 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $20.9 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $21.2 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $21.9 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、及び $25.0 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータが含まれる。一例では、化合物 1 クロロベンゼン溶媒和物についての粉末 X 線回折は、表 6 のピークを有する。

【 0 3 7 3 】

【表 13】

表 6

角 2 - シータ°	強度%	角 2 - シータ°	強度%
7. 6 4	2 1. 6	2 0. 9 2	4 4. 1
7. 9 1	5. 8	2 1. 2 0	3 1. 8
8. 8 6	1 5. 8	2 1. 5 2	2 7. 8
1 0. 5 5	9. 4	2 1. 8 5	3 6. 9
1 2. 9 9	8. 6	2 2. 5 7	2 0. 4
1 3. 7 7	5. 9	2 4. 0 2	1 8. 9
1 5. 0 1	6. 3	2 4. 4 5	8. 1
1 5. 2 9	1 5. 8	2 4. 8 0	1 5. 4
1 5. 7 3	2 1. 3	2 5. 0 4	3 9. 2
1 6. 8 9	7. 5	2 5. 5 9	1 2. 3
1 7. 7 3	2 3. 7	2 5. 8 4	9. 6
1 8. 1 3	1 0. 4	2 6. 7 0	8. 7
1 8. 4 3	3 8. 8	2 7. 8 2	1 4. 1
1 9. 3 9	1 0 0. 0	2 8. 4 6	1 0. 1
2 0. 2 3	3 6. 0	2 8. 9 8	1 2. 1

10

20

【0374】

結晶化度は、40 / 75 %の相対湿度にて1週間保管した後で影響を受けなかった。

【0375】

化合物1アセトフェノン溶媒和物（形態7）のXRPD

化合物1アセトフェノン溶媒和物（形態7）についての粉末X線回折を図13に示す。

特徴的ピークには、 $6.5 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $13.0 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $18.4 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $21.5 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、及び $23.9 \pm 0.1^\circ 2$ -シートが含まれる。一例では、化合物1アセトフェノン溶媒和物についての粉末X線回折は、表7のピークを有する。

30

【0376】

【表 1 4】

表 7

角 2 - シータ°	強度%
6. 4 9	2 9. 3
9. 5 8	2 4. 7
1 0. 0 5	7. 4
1 0. 4 1	2 2. 8
1 2. 3 7	1 4. 1
1 2. 9 5	3 9. 8
1 4. 2 3	2 1. 2
1 6. 9 6	2 0. 6
1 7. 6 2	8 1. 7
1 7. 8 7	3 5. 3
1 8. 3 6	7 3. 5
1 9. 2 7	2 6. 7
1 9. 9 1	1 0 0. 0
2 0. 2 5	2 2. 4
2 0. 9 5	7 4. 3

角 2 - シータ°	強度%
2 1. 4 8	5 1. 5
2 2. 0 9	4 4. 5
2 3. 2 6	3 1. 3
2 3. 8 7	4 2. 1
2 5. 2 3	2 1. 8
2 5. 8 5	2 8. 4
2 7. 3 6	2 6. 4
2 8. 1 0	9. 4
2 8. 3 4	1 6. 1
2 8. 7 9	2 8. 1
2 9. 6 6	1 0. 9
3 0. 4 4	8. 9
3 1. 1 1	9. 4
3 1. 9 1	9. 5
3 2. 3 7	7. 8
4 1. 5 0	8. 8

10

20

【 0 3 7 7 】

化合物 1 ジメチルアセトアミド溶媒和物（形態 8）の X R P D

化合物 1 ジメチルアセトアミド溶媒和物（形態 8）についての粉末 X 線回折を図 1 5 に示す。特徴的ピークには、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2 - \text{シータ}$ 、 $19.2 \pm 0.1^\circ 2 - \text{シータ}$ 、 $19.9 \pm 0.1^\circ 2 - \text{シータ}$ 、 $22.5 \pm 0.1^\circ 2 - \text{シータ}$ 、 $24.5 \pm 0.1^\circ 2 - \text{シータ}$ 、及び $25.3 \pm 0.1^\circ 2 - \text{シータ}$ が含まれる。一例では、化合物 1 ジメチルアセトアミド溶媒和物についての粉末 X 線回折は、表 8 のピークを有する。

30

【 0 3 7 8 】

【表 15】

表 8

角 2 - シータ°	強度%	角 2 - シータ°	強度%
6. 3 7	6. 1	2 0. 1 1	1 6. 7
8. 8 0	3 2. 9	2 1. 4 0	7. 1
9. 3 6	2 0. 4	2 1. 7 9	2 6. 1
9. 8 8	1 2. 5	2 2. 5 0	7 2. 8
1 0. 8 4	9. 4	2 2. 9 9	1 9. 5
1 1. 3 8	1 4. 1	2 3. 8 3	1 5. 1
1 2. 6 5	1 4. 5	2 4. 2 5	1 6. 9
1 5. 8 9	5. 7	2 4. 4 8	2 6. 6
1 6. 5 6	1 7. 6	2 5. 3 0	3 0. 0
1 7. 3 8	2 3. 4	2 6. 2 3	1 1. 0
1 7. 6 4	2 5. 0	2 6. 6 6	7. 7
1 8. 4 1	2 4. 0	2 7. 3 4	1 1. 2
1 9. 1 5	5 5. 2	2 8. 4 1	1 2. 4
1 9. 8 7	1 0 0. 0	2 9. 0 6	7. 3
		3 0. 0 5	9. 6

10

20

【0379】

化合物 1 酢酸ベンジル溶媒和物（形態 9）の X R P D

化合物 1 酢酸ベンジル溶媒和物（形態 9）についての粉末 X 線回折を図 17 に示す。特徴的ピークには、 $12.8 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $17.8 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $18.7 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $19.2 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $20.7 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $22.1 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、及び $22.9 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータが含まれる。一例では、化合物 1 酢酸ベンジル溶媒和物についての粉末 X 線回折は、表 9 のピークを有する。

30

【0380】

【表 16】

表 9

角 2 - シータ°	強度%	角 2 - シータ°	強度%
6. 3	26. 8	22. 1	48. 5
9. 7	14. 7	22. 9	43. 4
10. 0	18. 2	23. 5	14. 2
12. 5	21. 1	24. 4	12. 2
12. 8	66. 1	25. 0	10. 3
13. 4	10. 6	26. 1	18. 5
17. 2	15. 4	26. 7	12. 6
17. 3	24. 8	27. 5	22. 6
17. 8	43. 2	27. 7	20. 6
18. 7	86. 5	28. 6	6. 6
19. 2	100. 0	29. 6	7. 6
19. 5	14. 3	30. 2	11. 5
20. 1	67. 7	30. 6	9. 1
20. 4	14. 2	32. 1	6. 7
20. 7	47. 1	33. 7	4. 8
21. 8	39. 3	34. 7	5. 3

10

20

【0381】

化合物 1 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物 (形態 10) の XRPD

化合物 1 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物 (形態 10) についての粉末 X 線回折を図 19 に示す。特徴的ピークには、 $5.4 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $18.6 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $20.8 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $21.3 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、 $21.7 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータ、及び $22.6 \pm 0.1^\circ$ 2 - シータが含まれる。一例では、化合物 1 1, 1, 2 - トリクロロエタン溶媒和物についての粉末 X 線回折は、表 10 のピークを有する。

30

【0382】

【表 17】

表 10

角 2 - シータ°	強度%	角 2 - シータ°	強度%
5. 4	83. 8	19. 2	30. 6
10. 5	30. 7	19. 6	34. 8
10. 8	24. 2	20. 1	70. 8
11. 9	15. 4	20. 8	40. 4
12. 5	15. 4	21. 3	100. 0
13. 3	22. 4	21. 7	59. 3
15. 0	31. 8	22. 6	41. 9
15. 7	37. 2	24. 4	26. 4
16. 1	24. 5	25. 8	28. 9
17. 3	33. 3	26. 3	29. 6
18. 6	66. 7	28. 9	19. 8

10

【0383】

20

実施例 13：化合物 1 アセトフェノン溶媒和物（形態 5）の単結晶 X 線回折
単結晶 X 線回折データを収集し、以下のように処理した。

【0384】

【表 18】

回折計	SuperNova、デュアル、ゼロにてCu、Atlas	
放射線源	SuperNova (Cu) X線源、CuK α	
データ収集方法	Omegasキャン	
データ収集のためのシータ範囲	3.851~76.274°	
屈折率範囲	-14 $\leq h \leq 12$ 、-14 $\leq k \leq 14$ 、-15 $\leq l \leq 15$	10
収集した反射	29536	
独立の反射	10931 [R(int)=0.0358]	
独立の反射の範囲	100.0%	
チェック反射の変動	N/A	
吸収補正	等価物からの半経験	
最大及び最小の透過	1.00000及び0.53806	
構造解技法	直接法	20
構造解プログラム	SHELXTL (Sheldrick, 2013)	
精密化技法	F ² に対する完全行列最小二乗	
精密化プログラム	SHELXTL (Sheldrick, 2013)	
最小化した関数	$\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2$	
データ/拘束/パラメータ	10931/3/858	
F ² に対する適合度	1.044	30
Δ/σ 最大	0.000	
最終R屈折率		
10485データ; I > 2 σ (I)	R1=0.0454、wR2=0.1175	
全データ	R1=0.0476、wR2=0.1208	
重み付けスキーム	w=1/[$\sigma^2 (F_o^2) + (0.0716 P)^2 + 0.3711 P$] 式中、P=(F _o ² +2F _c ²)/3	
絶対構造パラメータ	0.05 (9)	40
消衰係数	n/a	
最大回折ピーク及びホール	0.354及び-0.286 e Å ⁻³	

【0385】

化合物1アセトフェノン溶媒和物(形態5)は、単位格子パラメータが、約100(2) Kの温度にて以下とほぼ等しいことを特徴とする。

【0386】

【表 19】

分子式	$C_{33}H_{32}N_6O_3$				
分子量	560.64				
結晶系	三斜晶系				
空間群	P 1	a	11.3552 (5) Å	α	79.657 (3) °
		b	11.7741 (4) Å	β	70.352 (4) °
		c	12.2064 (4) Å	γ	67.080 (4) °
V	1413.38 (11) Å ³				
Z	2				
密度 (計算値)	1.317 Mg/m ³				
吸収係数	0.699 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
F (000)	592				
T	100 (2) K				

10

20

【0387】

実施例 14：化合物 1 ジメチルアセトアミド溶媒和物（形態 8）の単結晶 X 線回折
単結晶 X 線回折データを収集し、以下のように処理した。

【0388】

【表 2 0】

回折計	SuperNova、デュアル、ゼロにてCu、Atlas	
放射線源	SuperNova (Cu) X線源、CuK α	
データ収集方法	Omega スキャン	
データ収集のためのシータ範囲	8.913~74.496°	
屈折率範囲	-11 $\leq h \leq 11$ 、-13 $\leq k \leq 12$ 、-18 $\leq l \leq 18$	10
収集した反射	26862	
独立の反射	10221 [R (int) = 0.0297]	
独立の反射の範囲	99.6%	
チェック反射の変動	n/a	
吸収補正	等価物からの半経験	
最大及び最小の透過	1.00000及び0.47869	
構造解技法	直接法	
構造解プログラム	SHELXTL (Sheldrick, 2013)	20
精密化技法	F ² に対する完全行列最小二乗	
精密化プログラム	SHELXTL (Sheldrick, 2013)	
最小化した関数	$\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)$	
データ／拘束／パラメータ	10221／3／783	
F ² に対する適合度	1.029	
Δ / σ 最大	0.000	30
最終R屈折率		
9847データ；I > 2 σ (I)	R1=0.0342、wR2=0.0861	
全データ	R1=0.0361、wR2=0.0881	
重み付けスキーム	$w = 1 / [\sigma^2 (F_o^2) + (0.0486P)^2 + 0.2940P]$ 式中、P = (F _o ² + 2F _c ²) / 3	
絶対構造パラメータ	0.01 (7)	
消衰係数	n/a	40
最大回折ピーク及びホール	0.629及び-0.281 e Å ⁻³	

【0389】

化合物 1 ジメチルアセトアミド溶媒和物（形態 8）は、単位格子パラメータが、約 100 (2) K の温度にて以下とほぼ等しいことを特徴とする。

【0390】

【表 2 1】

分子式	$C_{29}H_{33}N_7O_3$				
分子量	527.62				
結晶系	三斜晶系				
空間群	P 1	a	9.3627 (3) Å	α	70.831 (3) °
		b	10.9543 (4) Å	β	76.034 (3) °
		c	14.7742 (5) Å	γ	70.721 (3) °
V	1335.88 (9) Å ³				
Z	2				
密度 (計算値)	1.312 Mg/m ³				
吸収係数	0.711 mm ⁻¹				
波長	1.54178 Å				
F (000)	560				
T	100 (2) K				

10

【0391】

20

実施例 15 : 示差走査熱量測定 (DSC) 及び熱重量分析 (TGA)

DSC データを、50 位置オートサンプラを備え付けた TA Instruments Q2000 において収集した。熱容量の較正を、サファイアを使用して行い、エネルギー及び温度の較正を、認定されたインジウムを使用して行った。典型的には、ピンホールを開けたアルミニウムパン中の 0.5 ~ 3 mg の各試料を 10 / 分で 25 から 300 に加熱した。別途記述のない限り、50 mL / 分での乾燥窒素のパーズを試料上で維持した。温度を調節した DSC を、2 / 分の下層加熱速度、及び 60 秒ごと (周期) の ± 0.636 (振幅) の温度調節パラメータを使用して行った。この計器制御ソフトウェアは、Q Series v2.8.0.394 及び Thermal Advantage v5.5.3 のための Advantage であり、データは、Universal Analysis v4.5A を使用して分析した。

30

【0392】

TGA データを、16 位置オートサンプラを備え付けた TA Instruments Q500 TGA において収集した。この計器は、認定されたアルメル及びニッケルを使用して温度較正した。典型的には、5 ~ 10 mg の各試料を、事前に風袋の重量を測定したアルミニウム製 DSC パンに充填し、10 / 分で周囲温度から 350 に加熱した。別途記述のない限り、60 mL / 分での窒素パーズを試料上で維持した。この計器制御ソフトウェアは、Q Series v2.5.0.256 及び Thermal Advantage v4.8.3 のための Advantage であり、データは、Universal Analysis v4.5A を使用して分析した。

40

【0393】

化合物 1 ブチロニトリル溶媒和物 (形態 1)

化合物 1 ブチロニトリル溶媒和物 (形態 1) についての DSC 及び TGA サーモグラムを図 2 に示す。

【0394】

約 25 ~ 80 で約 14.4 % w / w の損失。約 100 ~ 140 で約 3.7 % w / w の損失。

【0395】

DSC (加熱速度 : 10 / 分または 20 / 分) では、約 25 ~ 80 の広域吸熱、約 100 ~ 125 の別の吸熱が観察された。DSC は、約 153 で発生し約 156

50

でピークを迎える吸熱を更に有する。

【0396】

化合物1 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物 (形態2)

化合物1 1, 2 - ジメトキシエタン溶媒和物 (形態2) についてのDSC及びTGAサーモグラムを図4に示す。

【0397】

約60 ~ 110 で約4.0% w/wの損失。

【0398】

DSC (加熱速度: 10 /分または20 /分) では、吸熱は約89 (例えば、89 ~ 93) で発生し、約101 でピークを迎える。

10

【0399】

化合物1 ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物 (形態3)

化合物1 ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物 (形態3) についてのDSCサーモグラムを図6に示す。

【0400】

DSC (加熱速度: 10 /分または20 /分) では、約51 ~ 100 の広域二重吸熱があり、約152 で小さい吸熱が発生する。

【0401】

化合物1 ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物 (形態4)

化合物1 ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物 (形態4) についてのDSC及びTGAサーモグラムを図8に示す。

20

【0402】

約84 ~ 110 で約20.6% w/wの損失。

【0403】

DSC (加熱速度: 10 /分または20 /分) では、吸熱が約84 で発生し約100 でピークを迎える、約84 ~ 110 の広域吸熱。

【0404】

化合物1 アセトフェノン溶媒和物 (形態5)

化合物1 アセトフェノン溶媒和物 (形態5) についてのDSC及びTGAサーモグラムを図10に示す。

30

【0405】

約22.6% w/wの重量損失が約80 ~ 190 で観察された。

【0406】

DSC (加熱速度: 10 /分または20 /分) では、吸熱は、約89 で発生し、約96 でピークを迎える。吸熱は約50 ~ 110 であり得る。

【0407】

化合物1 クロロベンゼン溶媒和物 (形態6)

化合物1 アセトフェノン溶媒和物 (形態5) についてのDSC及びTGAサーモグラムを図12に示す。

【0408】

約3.9% w/wの重量損失が約75 ~ 95 で観察された。

40

【0409】

DSC (加熱速度: 10 /分または20 /分) では、吸熱は約92 で発生し、約95 でピークを迎える。

【0410】

化合物1 アセトフェノン溶媒和物 (形態7)

化合物1 アセトフェノン溶媒和物 (形態7) についてのDSC及びTGAサーモグラムを図14に示す。

【0411】

約11.5% w/wの重量損失が約100 ~ 300 で観察された。

50

【 0 4 1 2 】

D S C (加熱速度 : 1 0 / 分または 2 0 / 分) では、吸熱は約 1 2 4 で発生し、約 1 2 7 でピークを迎える。

【 0 4 1 3 】

化合物 1 ジメチルアセトアミド溶媒和物 (形態 8)

化合物 1 ジメチルアセトアミド溶媒和物 (形態 8) についての D S C 及び T G A サーマグラムを図 1 6 に示す。

【 0 4 1 4 】

約 1 6 . 3 % w / w の重量損失が約 5 0 ~ 3 0 0 で観察された。

【 0 4 1 5 】

D S C (加熱速度 : 1 0 / 分または 2 0 / 分) では、吸熱は約 8 2 で発生し、約 8 5 でピークを迎える。

【 0 4 1 6 】

化合物 1 酢酸ベンジル溶媒和物 (形態 9)

化合物 1 酢酸ベンジル溶媒和物 (形態 9) についての D S C 及び T G A サーマグラムを図 1 8 に示す。

【 0 4 1 7 】

2 5 ~ 1 4 0 での約 1 1 . 2 % の重量損失、及び 1 4 0 ~ 1 7 0 での約 1 . 4 % w / w の重量損失。

【 0 4 1 8 】

D S C (加熱速度 : 1 0 / 分または 2 0 / 分) では、吸熱は約 1 0 5 . 7 で発生し、約 1 5 5 . 1 で融解 (発生) する。

【 0 4 1 9 】

化合物 1 1 , 1 , 2 - トリクロロエタン溶媒和物 (形態 1 0)

化合物 1 1 , 1 , 2 - トリクロロエタン溶媒和物 (形態 1 0) についての D S C 及び T G A サーマグラムを図 2 0 に示す。

【 0 4 2 0 】

2 5 ~ 1 0 5 で約 6 . 8 % w / w の重量損失。

【 0 4 2 1 】

D S C (加熱速度 : 1 0 / 分または 2 0 / 分) では、約 5 5 ~ 1 0 0 の広域吸熱であり、1 5 0 . 3 で融解 (発生) する。

【 0 4 2 2 】

実施例 1 6 : 慢性リンパ性白血病における化合物 1 溶媒和物の安全性及び忍容性研究

目的 : 本研究の目的は、B 細胞慢性リンパ球性白血病 / 小リンパ球性リンパ腫 / びまん性分化型リンパ球性リンパ腫を患う患者における経口投与される化合物 1 溶媒和物 (4 2 0 m g / 日の化合物 1 を含む量で投与されることになる) の安全性及び最適用量を確立することである。

【 0 4 2 3 】

主要転帰尺度 : 化合物 1 溶媒和物の安全性及び忍容性 (有害事象の頻度、重症度、及び関連性) 。

【 0 4 2 4 】

副次転帰尺度 : 薬物動態 / 薬力学評価。C L L 及び S L L (B 細胞リンパ腫) の最近のガイドラインによって定義される腫瘍応答 - 全体応答率ならびに応答の持続時間。

【 0 4 2 5 】

適格性 : 1 8 歳以上、男女共に適格である。

【 0 4 2 6 】

組み入れ基準 : 1 . 未治療群のみについて : N C I または I n t e r n a t i o n a l W o r k i n g G r o u p ガイドライン 1 1 ~ 1 4 による治療を必要とする C L L / S L L の確定した診断を有する、6 5 歳以上の男性及び女性。2 . 再発性 / 難治性群のみについて : 療法に非応答性である再発性 / 難治性 C L L / S L L の確定した診断を有する

10

20

30

40

50

、18歳以上の男性及び女性（即ち、CLL/SLLに対する2つ以上の以前の治療に失敗し、少なくとも1つのレジメンが、CLLを有する対象に関してプリン類似体〔例えば、フルダラビン〕を有していなければならなかった）。3．体重40kg以上。4．2以下のECOGパフォーマンスステータス。5．性的に活発であり、出産能力を有する場合、研究中及び研究薬物の最終投薬後30日間の避妊の使用に対する同意。6．難なくカプセルを嚥下することを含む、本研究プロトコルにおける全ての必要な評価及び手順に参加する意思及び能力がある。7．本研究の目的及び危険性を理解し、署名及び日付を記載したインフォームドコンセントならびに（国と地方自治体の対象者プライバシー規制に従う）保護された健康情報の使用に対する承諾を提供することができる能力がある。

【0427】

除外基準：1．研究者の意見において、対象の安全性を脅かし得る、化合物1溶媒和物POの吸収もしくは代謝を妨げ得る、または研究結果を過度の危険に曝し得る、生命にかかわる疾病、医学的状態、または臓器系機能障害。2．研究薬物の最初の投薬前4週間以内のあらゆる免疫療法、化学療法、放射線療法、または実験療法（疾患に関連する症状に対する副腎皮質ホルモンは容認されたが、研究薬物投与前1週間の休薬を必要とする）。3．リンパ腫による中枢神経系（CNS）併発。4．研究薬物の最初の投薬前4週間以内の大手術。5．1．5×制度上の正常上限（ULN）を超えるクレアチニン、（ギルバート病によるものでない限り）1．5×ULNを超える総ビリルビン、及び疾患に関連するものでない限り、2．5×ULNを超えるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）またはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）。6．QT延長または倒錯性心室頻拍を引き起こすことが知られている薬剤の同時使用。7．左脚ブロック、第2AVブロック2型、第3ブロック、徐脈、及び470msecを超えるQTcを含む、心電図（ECG）異常の重要なスクリーニング。8．授乳または妊娠。

【0428】

実施例17：再発性/難治性マントル細胞リンパ腫（MCL）を有する対象における化合物1溶媒和物の安全性及び有効性

本試験の第1の目的は、マントル細胞リンパ腫（MCL）を有する再発性/難治性対象における化合物1溶媒和物の有効性を評価することである。第2の目的は、この集団における化合物1溶媒和物の決まった毎日の投薬レジメン（カプセル形態で560mg/日の化合物1を含む量で投与されることになる）の安全性を評価することである。

【0429】

主要転帰尺度：化合物1溶媒和物に対する応答を有する参加者の数を測定すること。

【0430】

副次転帰尺度：安全性及び忍容性の尺度として有害事象を有する参加者の数を測定すること。どのように身体が研究薬物に反応するかを決定を補助するために、薬物動態を測定すること。患者報告結果（健康に関係する生活の質の決定における結果を報告する参加者の数を測定するため）。

【0431】

適格性：18歳以上、男女共に適格である。

【0432】

組み入れ基準：男性及び女性、18歳以上。2以下のECOGパフォーマンスステータス。サイクリンD1またはt（11；14）のいずれかの過剰発現の証拠文書を有する病理学的に確定したMCL、及び2cm以上の最長直径であり、垂直な2次元で測定可能な、断面撮像において測定可能な疾患。最も直近の治療レジメンにおける、少なくとも部分的な応答（PR）を実現することへの実証された失敗、または最も直近の治療レジメン後の実証された疾患進行疾患。少なくとも1つ、5つ以下のMCLに対する以前の治療レジメン（注記：単一薬剤として、または組み合わせ療法レジメンの一部として、ボルテゾミブを用いた2サイクル以上の以前の治療を受けた対象は、ボルテゾミブに曝露されたと考えられるであろう。）。難なくカプセルを嚥下することを含む、本研究プロトコルにおける全ての必要な評価及び手順に参加する意思及び能力がある。本研究の目的及び危険性を

10

20

30

40

50

理解し、署名及び日付を記載したインフォームドコンセントならびに（国と地方自治体の対象者プライバシー規制に従う）保護された健康情報の使用に対する承諾を提供することができる能力がある。

【0433】

主要除外基準：研究薬物の最初の投薬の、3週間以内の以前の化学療法、6週間以内のニトロソウレア、4週間以内の治療的抗がん抗体、10週間以内の放射もしくは毒素免疫複合体、3週間以内の放射線療法、または2週間以内の大手術。研究者の意見において、対象の安全性を脅かし得る、化合物1溶媒和物カプセルの吸収もしくは代謝を妨げ得る、または研究結果を過度の危険に曝し得る、あらゆる生命にかかわる疾病、医学的状態、または臓器系機能障害。スクリーニングの6カ月以内の無制御もしくは症候性不整脈、うっ血性心不全、または心筋梗塞等の臨床的有意な心臓血管疾患、またはNew York Heart Association Functional Classificationによって定義されるクラス3もしくは4のあらゆる心臓病。吸収不良症候群、胃腸機能に著しく影響する疾患、または胃もしくは小腸の切除または潰瘍性大腸炎、症候性炎症性腸疾患、または部分的もしくは完全な腸閉塞。以下の検査所見の異常のうちのいずれか：1．実証された骨髄併発がない限り、 750 細胞/mm^3 ($0.75 \times 10^9 / \text{L}$) 未満の絶対好中球数 (ANC)。2．実証された骨髄併発がない限り、輸血サポートとは無関係の $50,000 \text{ 細胞/mm}^3$ ($50 \times 10^9 / \text{L}$) 未満の血小板数。3． $3.0 \times$ 正常上限 (ULN) 以上の血清アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST/SGOT) またはアラニントランスアミナーゼ (ALT/SGPT)。4． $2.0 \times \text{ULN}$ を超えるクレアチニン。

10

20

【0434】

実施例18：高リスク慢性リンパ球性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者における化合物1溶媒和物とリツキシマブとの組み合わせの2相研究

目的：本臨床研究の目的は、リツキシマブと組み合わせた化合物1の溶媒和物が、慢性リンパ球性白血病 (CLL) 及び小リンパ球性リンパ腫 (SLL) の制御を補助することができるかを知ることである。この組み合わせの安全性も研究されることになる。

【0435】

リツキシマブ (375 mg/m^2) を1日目、8日目、15日目、及び22日目に静脈内 (IV) で与えた後、2～6周期の間、4週間に1回、1日目のみに継続することになる。化合物1溶媒和物を、1周期の2日目に、 420 mg の化合物1 (140 mg のカプセル3個) の用量で毎日経口で開始し、毎日継続する。

30

【0436】

主要転帰尺度：無進行生存 (PFS) [期限：3カ月] - 治療から進行性疾患または死亡のいずれか早く生じたものまでの時間間隔として定義される無進行生存。完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR)、または安定疾患 (SD) の患者は全て、無進行であると数えられる。Kaplan-Meier法を使用して推測される進行機能までの生存または時間。

【0437】

副次転帰尺度：毒性 [期限：3カ月] - 種類、頻度、及び重症度によって報告される毒性。選択される有害事象及び検査所見の測定値に関して一覽にされた患者1人当たりの最も悪い毒性度。ベータ (1, 1) に続く毒性の事前確率を仮定することにより、ベイズアンモデル (ベータ - 2項式) に基づいて監視される毒性 (3度または4度)。

40

【0438】

適格性：18歳以上、男女共に適格である。

【0439】

組み入れ基準：1．患者は、高リスクCLL/SLLの診断を有していなければならず、最大3次の以前の療法を用いて以前に治療されていなければならない。高リスクCLL及び高リスクSLLは、 17 p 欠損もしくは 11 q 欠損またはTP53突然変異の存在によって定義される。FCRレジメン等の以前の一次化学免疫療法後3年未満の短い寛解持

50

続時間を有するあらゆるCLL及びSLL患者もまた、細胞遺伝学的異常の有無にかかわらず、高リスクCLL/SLLの基準を満たす。2. 標準的な最初に行うべき化学免疫療法に対するCLL/SLL患者の不十分な結果を考えると、17p欠損またはTP53突然変異を有するCLL及びSLL患者は、任意の以前の療法を受けたことがある必要はなく、かかる患者は、治療されていないか、または最大3次までの以前の療法を受けたことがある場合、適格であろう。3. 患者は、2008 IWCLL Criteriaによる治療の指示を有していなければならない。4. インフォームドコンセントへの署名時点で18歳を超える患者。インフォームドコンセントを理解し、自主的に署名する。研究手順及び経過観察の検査に従うことができる。5. 0~1のECOG/WHOパフォーマンスステータス。6. 妊娠の可能性がある患者は、研究中及び研究薬物の最終投薬後30日間 10にわたって、高度に有効な受胎調節（例えば、コンドーム、インプラント、注射剤、複合経口避妊薬、いくつかの子宮内避妊具[IUD]、禁欲、またはパートナーの不妊化）を実践する意思がなければならない。妊娠の可能性がある女性には、初潮を経験しており、成功した外科的不妊手術（子宮摘出、両側卵管結紮術、もしくは両側卵巢摘出術）を受けたことがない、または閉経後ではない、あらゆる女性が含まれる。閉経後とは、以下の通り定義される：別の理由を伴わない連続12カ月以上の無月経及び実証された35mIU/mLを超える血清卵胞刺激ホルモン(FSH)レベル。妊娠の可能性がある男性とは、外科的に不妊化されていないあらゆる男性である。7. 以下の全てによって示される十分な腎機能及び肝機能：参加することが許容されるであろうギルバート病によるビリルビン上昇を有する患者を除く、1.5×制度上の正常上限(ULN)以下の総ビリルビン、202.5×ULN以下のALT、及び疾患に関連しない限り、Cockcroft-Gault方程式によって計算される30mL/分を超える推定クレアチニンクリアランス(CrCl)。8. 現在治療される、基底細胞、皮膚の扁平上皮細胞がん、または頸部もしくは胸部の上皮内がんを除いて、過去3年間悪性腫瘍がないこと。9. 妊娠の可能性がある女性に対して、尿妊娠検査(1日目から7日間以内)が必要とされる。

【0440】

除外基準：1. 妊娠または授乳中の女性。2. 化学療法、化学免疫療法、モノクローナル抗体療法、放射線療法、高用量副腎皮質ホルモン療法(1日60mg以上のプレドニゾン)、または本試験の登録もしくは協力前21日以内の免疫療法を含む、治療。3. 研究薬物の最初の投薬前30日以内に治験薬を受けたか、または以前に化合物1溶媒和物を受けたことがある。これより前に任意の治験薬を受けた場合、薬物関連毒性は、研究薬物の最初の投薬前にグレード1以下に回復していなければならない。4. 無制御の全身性の真菌性、細菌性、ウイルス性、または他の感染症(その感染症に関連する継続的な徴候/症状の発現、及び適切な抗生物質または他の治療にもかかわらず改善がないことによって定義される)。5. 無制御自己免疫性溶血性貧血(AIHA)または自己免疫性血小板減少症(ITP)を有する患者。6. 本プロトコルのスクリーニング時点において、500/マイクロ-L未満の絶対好中球数及び/または30,000/マイクロ-L未満の血小板数によって定義される重度の造血性機能不全を有する患者。7. あらゆる他の重度の併発症、または患者を、化合物1溶媒和物及びリツキシマブを用いた療法を受けることに対する過度の危険に曝し得る心臓、腎臓、肝臓、もしくは他の臓器系に關与する重篤な臓器不全または疾患の病歴を有する。8. スクリーニングの6カ月以内の未制御もしくは症候性不整脈、うっ血性心不全、または心筋梗塞等の著しい心臓血管疾患、またはNew York Heart Association Functional Classificationによって定義されるクラス3もしくは4のあらゆる心臓病。9. 左脚ブロック、第2AVブロック2型、第3ブロック、徐脈、及び470msecを超えるQTcを含む、ECG異常の重要なスクリーニング。10. 対象が研究に参加した場合、許容できない危険に曝すあらゆる重篤な健康状態、検査所見の異常、または精神疾病。11. 6か月以内の脳卒中または脳出血症の病歴。12. 出血性素因または凝血異常の証拠。13. 1日目の前28日以内の大きな外科手術、切開生検、または著しい外傷、予想される研究の過程における大きな外科手術の必要性。14. 1日目の前7日以内の簡単な外科手術 50

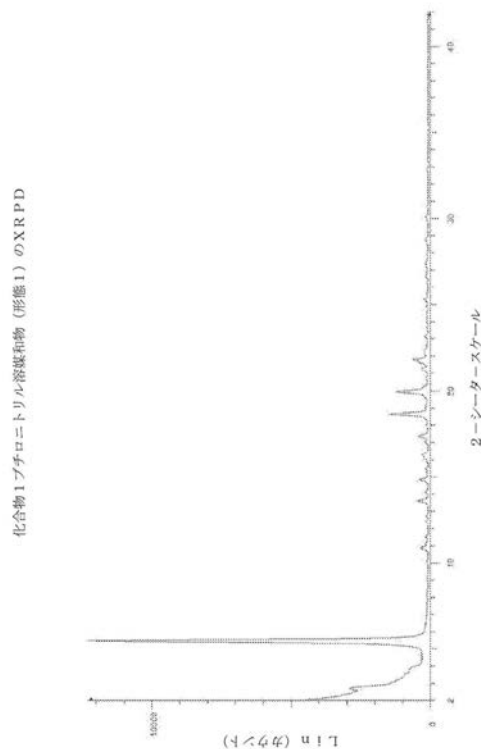
、穿刺吸引、またはコア生検。骨髓吸引及び／または生検は許容される。１５．重篤な、非治癒性の創傷、潰瘍、または骨折。１６．クマディンによる治療。クマディンを最近に受けた患者は、研究の開始前少なくとも７日間はクマディンを服用してはならない。１７．本研究の療法中、あらゆる化学療法（例えば、ベンダムスチン、シクロホスファミド、ペントスタチン、もしくはフルダラビン）、免疫療法（例えば、アレムツズマブ、もしくはオファツムマブ）、骨髓移植、実験療法、または放射線療法は禁止される。１８．ＱＴｃ間隔を延長することが知られている薬物または倒錯性心室頻拍に関連付けられ得る薬物の使用は、研究薬物の開始から７日間以内及び研究－薬物治療中禁止される。

【０４４１】

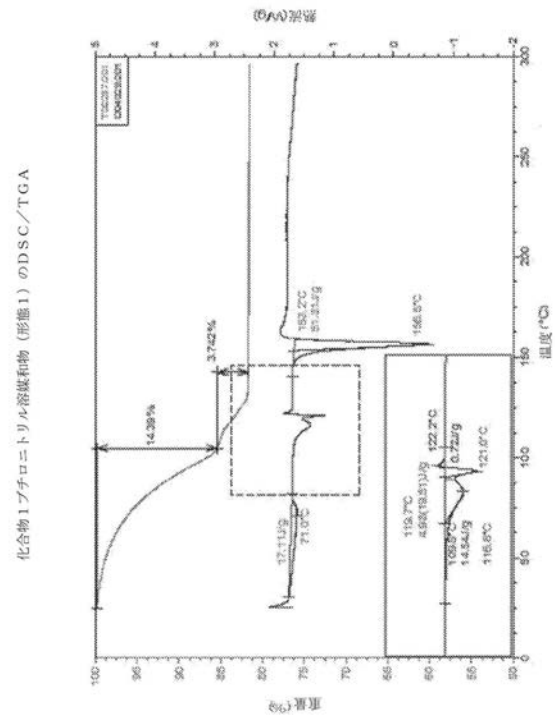
本明細書に記載の実施例及び実施形態は、例示的であり、当業者に対して示唆される種々の修正または変更は、本開示内に含まれる。当業者に理解されるように、上記実施例に列挙される特定の構成成分は、他の機能的に同等な構成成分、例えば、希釈剤、結合剤、滑沢剤、充填剤等で置き換えられてもよい。

10

【図１】

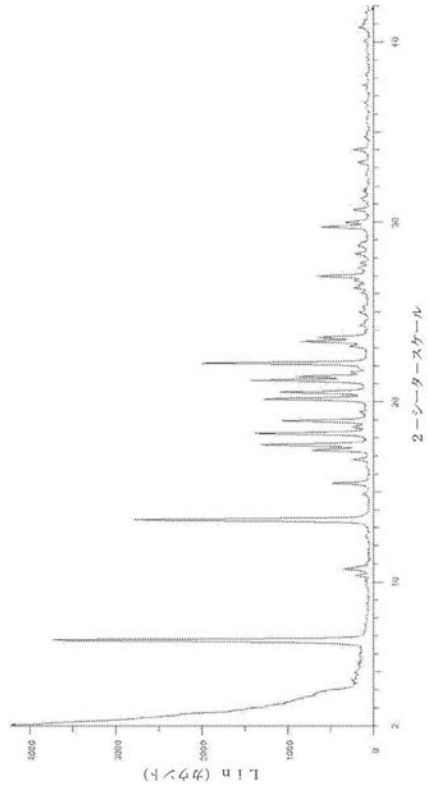


【図２】



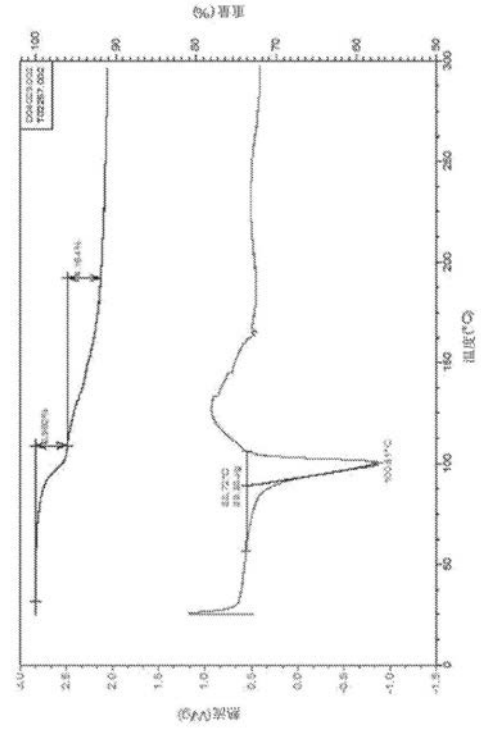
【図 3】

化合物 1 1, 2-ジメトキシエタン溶媒和物 (形態 2) の XRPD



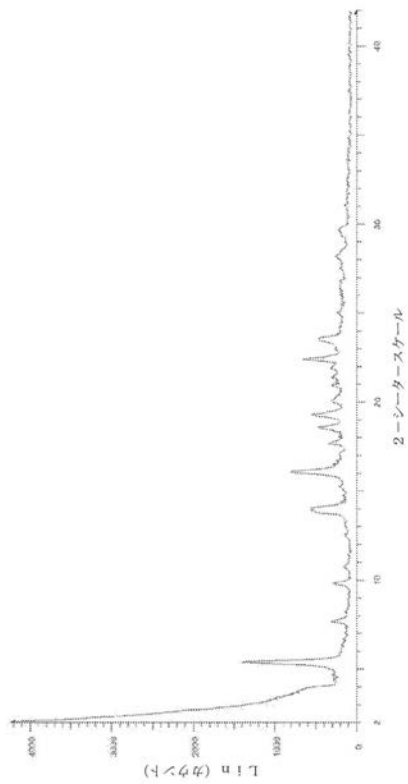
【図 4】

化合物 1 1, 2-ジメトキシエタン溶媒和物 (形態 2) の DSC/TGA



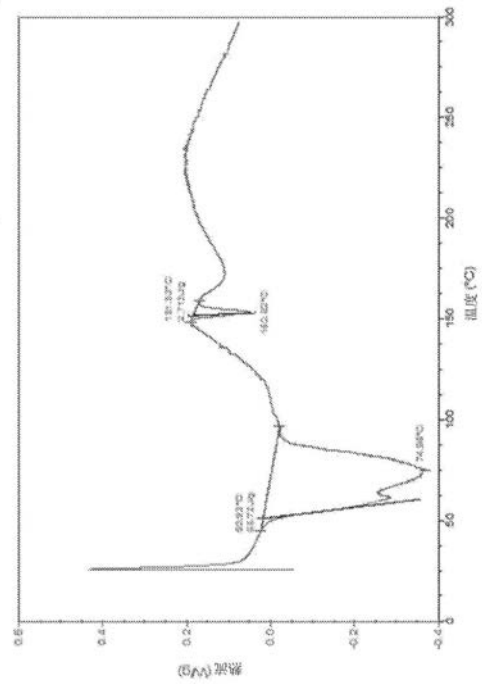
【図 5】

化合物 1 ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物 (形態 3) の XRPD



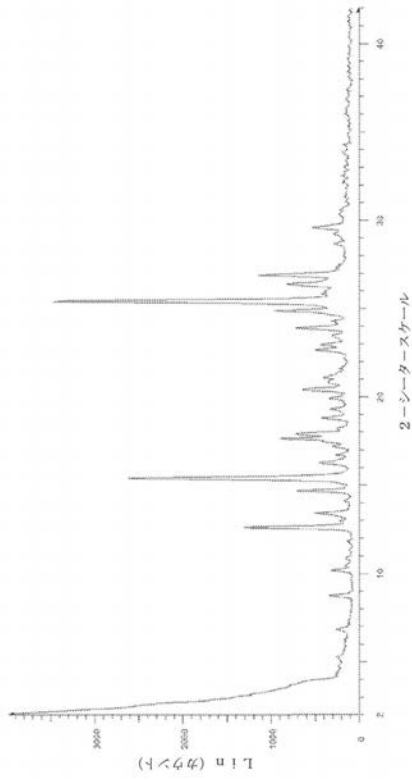
【図 6】

化合物 1 ヘキサフルオロベンゼン溶媒和物 (形態 3) の DSC



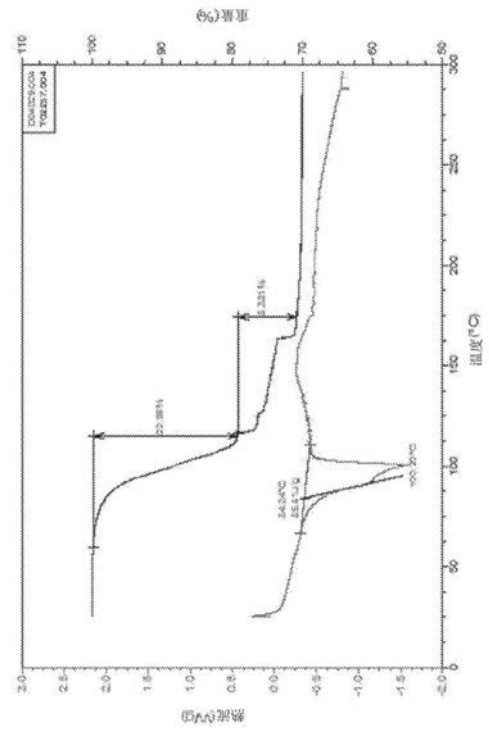
【図 7】

化合物 1 ヘキサフルオロベンゼン溶液和物 (形態 4) の XRPD



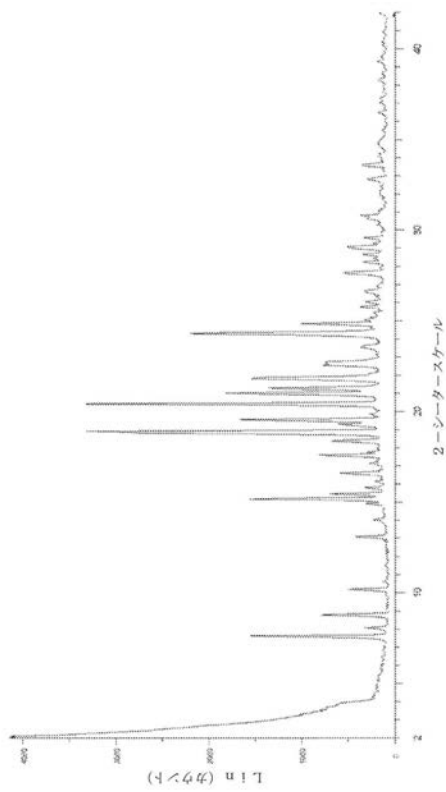
【図 8】

化合物 1 ヘキサフルオロベンゼン溶液和物 (形態 4) の DSC/TGA



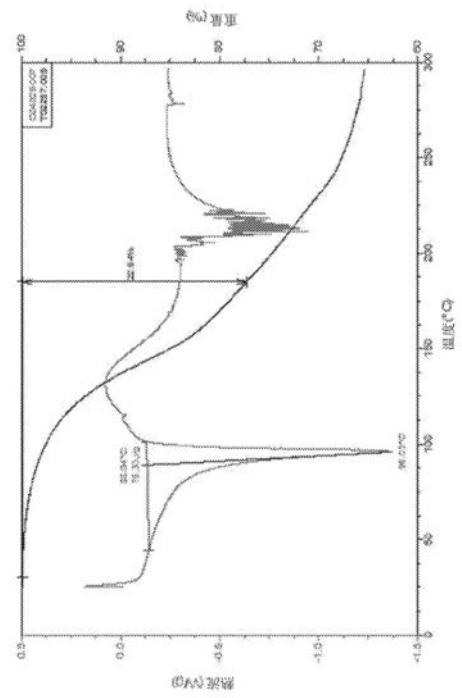
【図 9】

化合物 1 アセトフェノン溶液和物 (形態 5) の XRPD



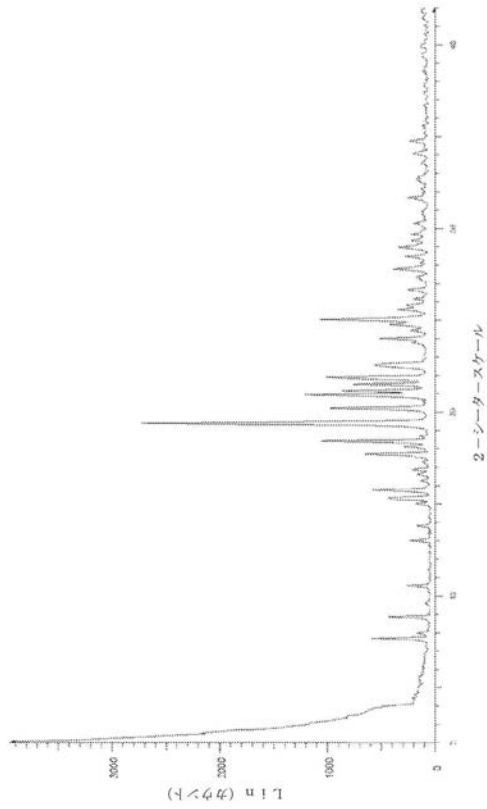
【図 10】

化合物 1 アセトフェノン溶液和物 (形態 5) の DSC/TGA



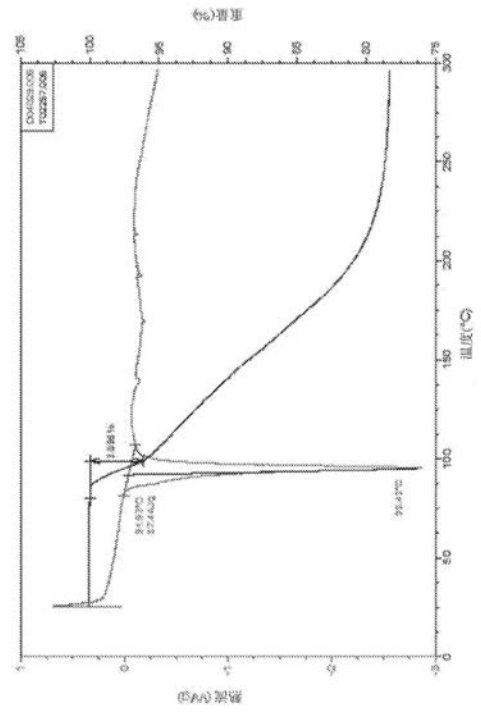
【図 1 1】

化合物1 クロロベンゼン溶液和物 (形態6) のXRPD



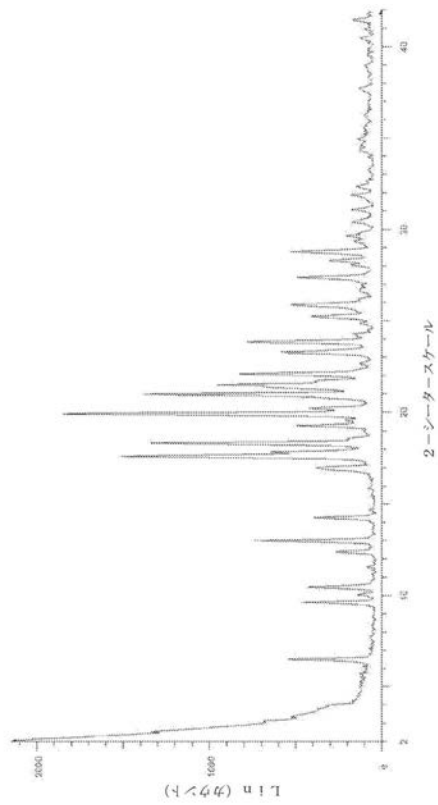
【図 1 2】

化合物1 クロロベンゼン溶液和物 (形態6) のDSC/TGA



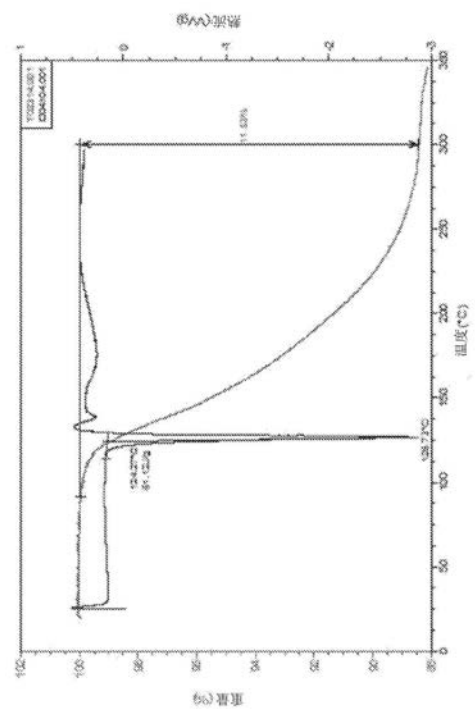
【図 1 3】

化合物1 アセトフェノン溶液和物 (形態7) のXRPD



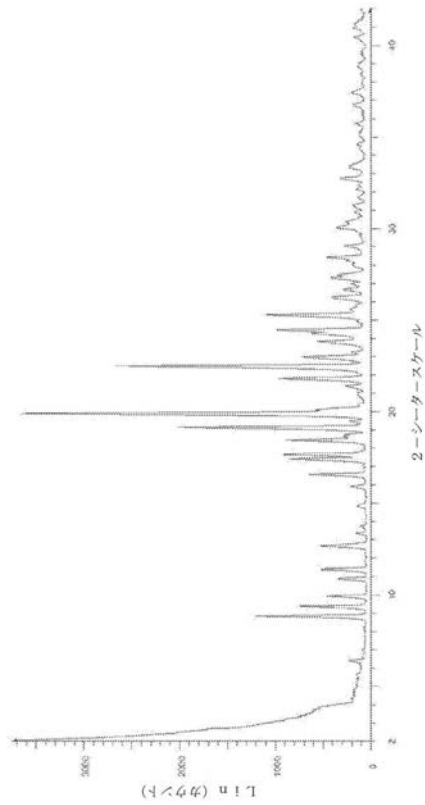
【図 1 4】

化合物1 アセトフェノン溶液和物 (形態7) のDSC/TGA



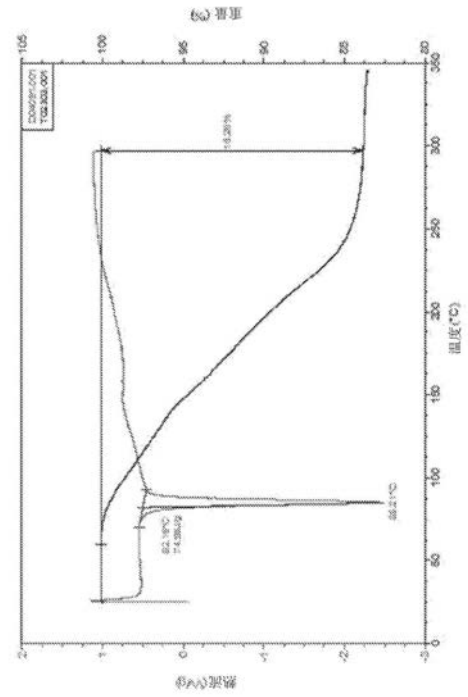
【図 15】

化合物1 ジメチルアセトアミド溶媒和物 (形態8) のXRPD



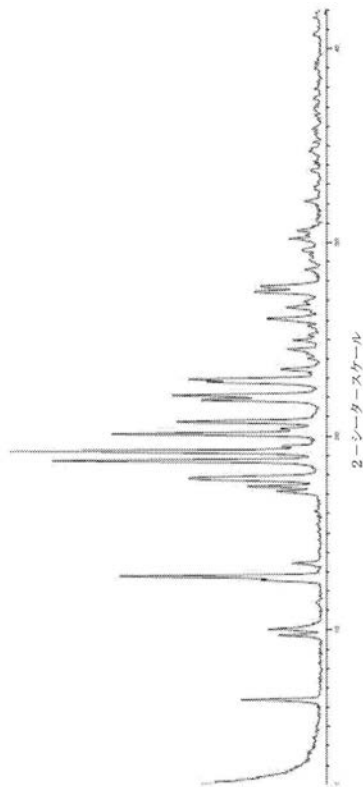
【図 16】

化合物1 ジメチルアセトアミド溶媒和物 (形態8) のDSC/TGA



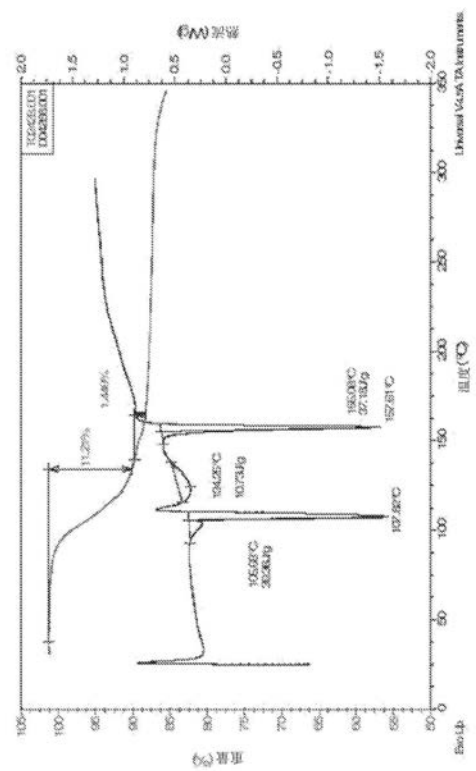
【図 17】

化合物1 酢酸ベンジル溶媒和物 (形態9) の高分解能XRPD



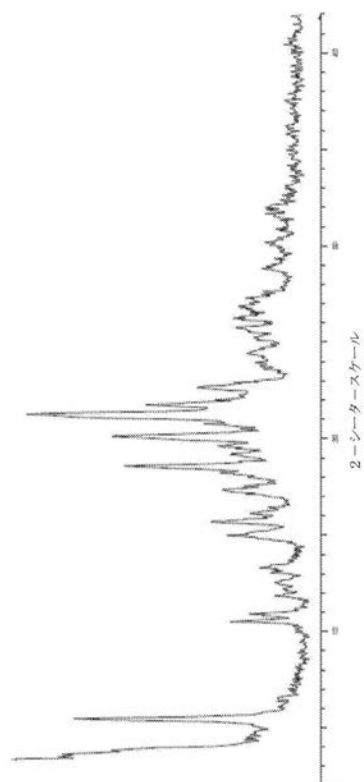
【図 18】

化合物1 酢酸ベンジル溶媒和物 (形態9) のDSC/TGA



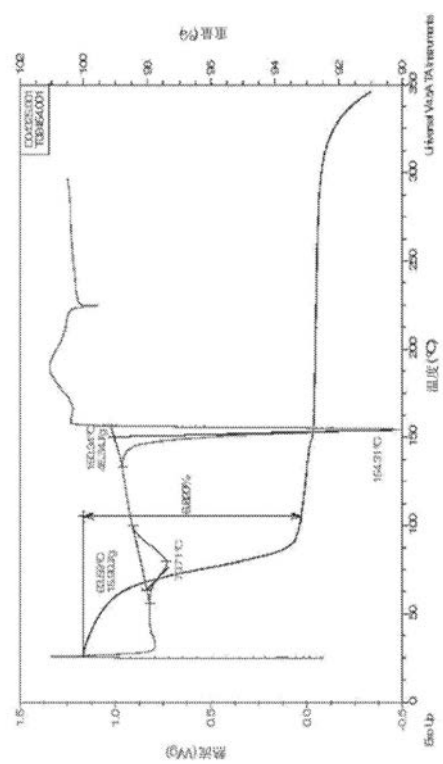
【図 19】

化合物 1 1, 1, 2-トリクロロエタン溶媒和物 (形態 10) の高分解能 XRPD



【図 20】

化合物 1 1, 1, 2-トリクロロエタン溶媒和物 (形態 10) の DSC/TGA



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/024305

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/519; A61P 35/00; C07D 487/04 (2016.01) CPC - A61K 31/519; C07D 487/04 (2016.02) 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) IPC(8) - A61K 31/519; A61P 35/00; C07D 487/04 (2016.01) CPC - A61K 31/519; C07D 487/04 (2016.02) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC (8) - A61K 31/519; A61P 35/00; C07D 487/04 (2016.01); CPC - A61K 31/519; C07D 487/04 (2016.02) (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Patents, Google Scholar Search terms used: ibrutinib Imbruvica solvate crystalline X-ray powder diffraction XRPD DSC TGA Butanenitrile Butyronitrile Dimethoxyethane Dioxahexane Hexafluorobenzene Perfluorobenzene Acetophenone Chlorobenzene Dimethylacetamide Acetdimethylamide DMA DMAc Benzyl acetate Trichloroethane cancer excludent B cell lymphoma leukemia		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2013/0338172 A1 (PHARMACYCLICS INC) 19 December 2013 (19.12.2013) entire document	1-73
Y	US 2003/0225144 A1 (WOODWARD et al) 04 December 2003 (04.12.2003) entire document	1-9, 39-46, 54-61, 65-73
Y	US 2012/0277177 A1 (AMPARO et al) 01 November 2012 (01.11.2012) entire document	10-30
Y	US 4,824,982 A (VAHLENSIECK et al) 25 April 1989 (25.04.1989) entire document	31-38, 47-53
Y	US 2012/0238733 A1 (VASUDEVAN et al) 20 September 2012 (20.09.2012) entire document	62-64
☐ 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 06 May 2016		Date of mailing of the international search report 27 JUN 2016
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenhaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

フロントページの続き

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

(72)発明者 ボノード, ティエリー
イギリス シービー4 0 ダブリュイー ケンブリッジ ミルトン・ロード ケンブリッジ・サイ
エンス・パーク 250

(72)発明者 ムニョス ガルシア, アルバート
イギリス シービー4 0 ダブリュイー ケンブリッジ ミルトン・ロード ケンブリッジ・サイ
エンス・パーク 250

(72)発明者 ウォラル, クリストファー, ピーター
イギリス シービー4 0 ダブリュイー ケンブリッジ ミルトン・ロード ケンブリッジ・サイ
エンス・パーク 250

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF05 GG04 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB06 GA15 MA01 MA04 NA14 ZB26
ZB27