

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-537962

(P2017-537962A)

(43) 公表日 平成29年12月21日 (2017. 12. 21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 223/16 (2006.01)	C 0 7 D 223/16	C S P A 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 95 頁)		

(21) 出願番号 特願2017-532617 (P2017-532617)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月15日 (2015. 12. 15)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年8月1日 (2017. 8. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/065755
 (87) 国際公開番号 W02016/100302
 (87) 国際公開日 平成28年6月23日 (2016. 6. 23)
 (31) 優先権主張番号 62/092, 764
 (32) 優先日 平成26年12月16日 (2014. 12. 16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509307635
 セルジーン コーポレイション
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 901, サミット, モリス アベニュー
 86
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊
 (74) 代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 (1E, 4E) -2-アミノ-N, N-ジプロピル-8-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-3H-ベンゾ [b] アゼピン-4-カルボキサミドを含む固体形態、その組成物

(57) 【要約】

(1E, 4E)-2-アミノ-N,N-ジプロピル-8-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-3H-ベンゾ [b] アゼピン-4-カルボキサミド (「化合物A」) の結晶形を含む組成物、該結晶形を作製する方法、および疾患 (例えば、がんを含む) の治療のために該結晶形を使用する方法が、本明細書において提供される。式 (I) を有する化合物 ((1E, 4E)-2-アミノ-N,N-ジプロピル-8-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-3H-ベンゾ [b] アゼピン-4-カルボキサミド (「化合物A」)) の結晶形が、本明細書において提供される。結晶形は、式 (I) の化合物の非溶媒和または溶媒和結晶形であることができる。

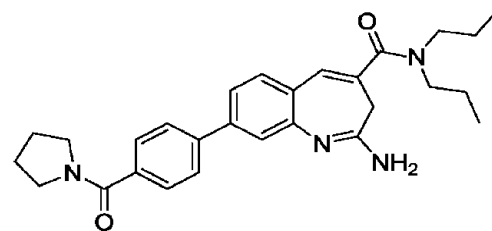
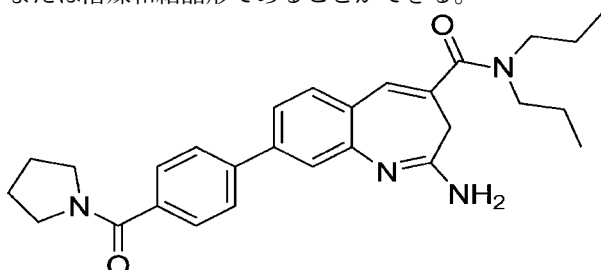


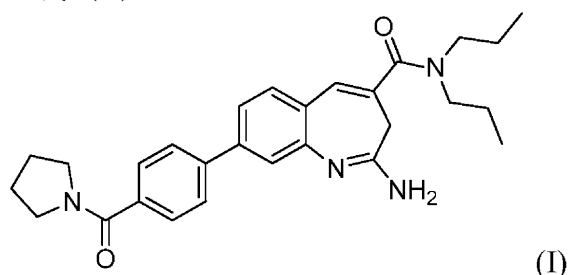
FIG. 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :



10

の化合物の結晶形。

【請求項 2】

非溶媒和結晶形を含む、請求項1に記載の化合物の結晶形。

【請求項 3】

溶媒和結晶形を含む、請求項1に記載の化合物の結晶形。

【請求項 4】

前記結晶形が、約 11.9 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 および 27.4 ± 0.2 に角度 2θ ピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられ、

20

該X線粉末回折スペクトルが、Cu K α 放射線源 ($1.54 \text{ \AA}$) を用いて得られる、
請求項1または2に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 5】

前記X線粉末回折パターンが、約 8.7 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.8 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 25.9 ± 0.2 、 26.3 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 、 27.0 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 、 28.9 ± 0.2 および 29.8 ± 0.2 に角度 2θ ピークをさらに含む、請求項4に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 6】

前記結晶形が、約 7.40 ± 0.2 、 5.40 ± 0.2 、 4.78 ± 0.2 、 4.24 ± 0.2 、 4.17 ± 0.2 、 4.09 ± 0.2 、 3.86 ± 0.2 、 3.77 ± 0.2 、 3.68 ± 0.2 および 3.25 ± 0.2 にd間隔を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられ、

30

該X線粉末回折スペクトルが、Cu K α 放射線源 ($1.54 \text{ \AA}$) を用いて得られる、
請求項1または2に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 7】

前記X線粉末回折パターンが、約 10.20 ± 0.2 、 9.58 ± 0.2 、 8.18 ± 0.2 、 5.98 ± 0.2 、 5.70 ± 0.2 、 5.01 ± 0.2 、 4.45 ± 0.2 、 4.34 ± 0.2 、 4.02 ± 0.2 、 3.97 ± 0.2 、 3.43 ± 0.2 、 3.38 ± 0.2 、 3.32 ± 0.2 、 3.29 ± 0.2 、 3.17 ± 0.2 、 3.08 ± 0.2 および 2.99 ± 0.2 にd間隔をさらに含む、請求項6に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 8】

40

示差走査熱量測定によって測定した場合に約 199°C および約 211°C のオンセット温度を有する吸熱事象を含む、請求項1、2、または4～7のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 9】

約 202°C の融点を有する、請求項1、2、または4～8のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 10】

約 25°C から約 180°C まで加熱されたときに約0.28%の質量減少を含む、請求項1、2、または4～9のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 11】

50

約0℃～約60℃で安定である、請求項1、2、または4～10のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項12】

前記結晶形が、約11.0 ± 0.2、14.9 ± 0.2、18.0 ± 0.2、19.1 ± 0.2、21.0 ± 0.2および22.8 ± 0.2に角度2θピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられ、

該X線粉末回折スペクトルが、Cu Kα放射線源(1.54 Å)を用いて得られる、請求項1または2に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項13】

前記X線粉末回折パターンが、約5.6 ± 0.2、8.9 ± 0.2、9.6 ± 0.2、10.6 ± 0.2、13.5 ± 0.2、14.4 ± 0.2、15.3 ± 0.2、16.1 ± 0.2、16.9 ± 0.2、17.2 ± 0.2、20.3 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.1 ± 0.2、23.5 ± 0.2、23.9 ± 0.2、24.7 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.3 ± 0.2および29.1 ± 0.2に角度2θピークをさらに含む、請求項12に記載の式(I)の化合物の結晶形。

10

【請求項14】

約8.05 ± 0.2、5.94 ± 0.2、4.91 ± 0.2、4.63 ± 0.2、4.22 ± 0.2および3.89 ± 0.2にd間隔を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1または2に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項15】

前記X線粉末回折パターンが、約15.71 ± 0.2、9.97 ± 0.2、9.22 ± 0.2、8.33 ± 0.2、6.55 ± 0.2、6.16 ± 0.2、5.77 ± 0.2、5.50 ± 0.2、5.25 ± 0.2、5.15 ± 0.2、4.36 ± 0.2、4.09 ± 0.2、4.01 ± 0.2、3.78 ± 0.2、3.71 ± 0.2、3.60 ± 0.2、3.32 ± 0.2、3.26 ± 0.2および3.07 ± 0.2にd間隔をさらに含む、請求項14に記載の式(I)の化合物の結晶形。

20

【請求項16】

約213℃の融点を有する、請求項1、2または12～15のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項17】

示差走査熱量測定によって決定した場合に約211℃のオンセット温度を有する吸熱事象を含む、請求項1、2または12～16のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項18】

約12.0 ± 0.2、13.4 ± 0.2、15.7 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.4 ± 0.2、19.5 ± 0.2、21.5 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.8 ± 0.2、23.5 ± 0.2および24.2 ± 0.2に角度2θピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1または2に記載の式(I)の化合物の結晶形。

30

【請求項19】

前記X線粉末回折パターンが、約9.4 ± 0.2、10.2 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.9 ± 0.2、14.7 ± 0.2、17.1 ± 0.2、17.7 ± 0.2、19.0 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.5 ± 0.2、21.8 ± 0.2、25.1 ± 0.2、25.9 ± 0.2、26.2 ± 0.2、28.7 ± 0.2、27.2 ± 0.2、28.5 ± 0.2、29.3 ± 0.2および33.8 ± 0.2に角度2θピークをさらに含む、請求項18に記載の式(I)の化合物の結晶形。

40

【請求項20】

約7.35 ± 0.2、6.61 ± 0.2、5.62 ± 0.2、5.38 ± 0.2、4.82 ± 0.2、4.54 ± 0.2、4.13 ± 0.2、3.95 ± 0.2、3.89 ± 0.2、3.78 ± 0.2および3.67 ± 0.2にd間隔を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1または2に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項21】

前記X線粉末回折パターンが、約9.44 ± 0.2、8.63 ± 0.2、7.79 ± 0.2、6.84 ± 0.2、6.01 ± 0.2、5.16 ± 0.2、5.01 ± 0.2、4.66 ± 0.2、4.41 ± 0.2、4.32 ± 0.2、4.06 ± 0.2、3.53 ± 0.2、3.43 ± 0.2、3.39 ± 0.2、3.34 ± 0.2、3.27 ± 0.2、3.12 ± 0.2、3.04 ± 0.2および2.64 ± 0.2にd間隔をさらに含む、請求項20に記載の式

50

(I) の化合物の結晶形。

【請求項 2 2】

約210℃の融点を有する、請求項1、2または18～21のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 2 3】

示差走査熱量測定によって決定した場合に約206℃のオンセット温度を有する吸熱事象を含む、請求項1、2または18～22のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 2 4】

約25℃から約115℃まで加熱されたときに約3.7%の質量減少を含む、請求項1、2または18～23のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

10

【請求項 2 5】

約11.0 ± 0.2、15.3 ± 0.2、15.6 ± 0.2、17.5 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.1 ± 0.2、22.1 ± 0.2、24.6 ± 0.2、25.1 ± 0.2および26.5 ± 0.2に角度2θピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1または2に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 2 6】

前記X線粉末回折パターンが、約6.3 ± 0.2、12.7 ± 0.2、15.9 ± 0.2、18.2 ± 0.2、18.6 ± 0.2、22.6 ± 0.2、23.2 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.7 ± 0.2、27.0 ± 0.2、27.5 ± 0.2、29.5 ± 0.2、29.9 ± 0.2、30.5 ± 0.2、31.5 ± 0.2、32.2 ± 0.2、34.6 ± 0.2、35.1 ± 0.2および35.6 ± 0.2に角度2θピークをさらに含む、請求項25に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

20

【請求項 2 7】

約8.03 ± 0.2、5.80 ± 0.2、5.69 ± 0.2、5.05 ± 0.2、4.69 ± 0.2、4.44 ± 0.2、4.21 ± 0.2、4.02 ± 0.2、3.61 ± 0.2、3.55 ± 0.2および3.35 ± 0.2にd間隔を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1または2に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 2 8】

前記X線粉末回折パターンが、約13.92 ± 0.2、6.96 ± 0.2、5.55 ± 0.2、4.87 ± 0.2、4.77 ± 0.2、3.93 ± 0.2、3.82 ± 0.2、3.67 ± 0.2、3.46 ± 0.2、3.29 ± 0.2、3.24 ± 0.2、3.02 ± 0.2、2.98 ± 0.2、2.92 ± 0.2、2.83 ± 0.2、2.77 ± 0.2、2.58 ± 0.2、2.55 ± 0.2および2.52 ± 0.2にd間隔をさらに含む、請求項27に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

30

【請求項 2 9】

約25℃から約180℃まで加熱されたときに約19.8%の質量減少を含む、請求項1、2または25～28のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 3 0】

約10.7 ± 0.2、15.2 ± 0.2、15.5 ± 0.2、17.5 ± 0.2、18.6 ± 0.2、19.7 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.8 ± 0.2、24.2 ± 0.2、24.7 ± 0.2および26.4 ± 0.2に角度2θピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1または3に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

40

【請求項 3 1】

前記X線粉末回折パターンが、約6.3 ± 0.2、12.5 ± 0.2、15.9 ± 0.2、16.6 ± 0.2、18.2 ± 0.2、18.9 ± 0.2、22.3 ± 0.2、22.7 ± 0.2、23.1 ± 0.2、24.9 ± 0.2、25.3 ± 0.2、26.0 ± 0.2、27.2 ± 0.2、29.4 ± 0.2、30.0 ± 0.2、30.9 ± 0.2、31.8 ± 0.2および35.4 ± 0.2に角度2θピークをさらに含む、請求項30に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 3 2】

約8.23 ± 0.2、5.80 ± 0.2、5.70 ± 0.2、5.06 ± 0.2、4.77 ± 0.2、4.50 ± 0.2、4.24 ± 0.2、4.10 ± 0.2、3.67 ± 0.2、3.59 ± 0.2、3.37 ± 0.2にd間隔を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1または3に記載の式 (I) の化合物

50

の結晶形。

【請求項 3 3】

前記X線粉末回折パターンが、約 14.10 ± 0.2 、 7.05 ± 0.2 、 5.58 ± 0.2 、 5.34 ± 0.2 、 4.88 ± 0.2 、 4.69 ± 0.2 、 3.99 ± 0.2 、 3.91 ± 0.2 、 3.85 ± 0.2 、 3.57 ± 0.2 、 3.51 ± 0.2 、 3.42 ± 0.2 、 3.27 ± 0.2 、 3.03 ± 0.2 、 2.97 ± 0.2 、 2.89 ± 0.2 、 2.80 ± 0.2 、 2.53 ± 0.2 にd間隔をさらに含む、請求項32に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 3 4】

約 200°C ～約 210°C の融点を有する、請求項1、3または30～33のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

10

【請求項 3 5】

約 204°C の融点を有する、請求項1、3または30～34のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 3 6】

示差走査熱量測定によって決定した場合に約 94°C および約 193°C のオンセット温度を有する吸熱事象を含む、請求項1、3または30～35のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 3 7】

約 80°C から約 140°C まで加熱されたときに約12%の質量減少を含む、請求項1、3または30～36のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

20

【請求項 3 8】

1,4-ジオキサン溶媒和物である、請求項1、3または30～37のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 3 9】

約 15.6 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 および 23.7 ± 0.2 に角度 2θ ピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1または3に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 4 0】

前記X線粉末回折パターンが、約 6.6 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 9.0 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 、 26.6 ± 0.2 、 27.6 ± 0.2 および 28.7 ± 0.2 に角度 2θ ピークをさらに含む、請求項39に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

30

【請求項 4 1】

約 5.66 ± 0.2 、 4.02 ± 0.2 および 3.75 ± 0.2 にd間隔を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1または3に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 4 2】

約 13.46 ± 0.2 、 11.38 ± 0.2 、 9.79 ± 0.2 、 8.37 ± 0.2 、 6.43 ± 0.2 、 6.02 ± 0.2 、 5.44 ± 0.2 、 5.18 ± 0.2 、 4.90 ± 0.2 、 4.86 ± 0.2 、 4.72 ± 0.2 、 4.64 ± 0.2 、 4.50 ± 0.2 、 4.29 ± 0.2 、 4.19 ± 0.2 、 3.94 ± 0.2 、 3.55 ± 0.2 、 3.34 ± 0.2 、 3.22 ± 0.2 および 3.10 ± 0.2 にd間隔を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項41に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

40

【請求項 4 3】

約 209°C の融点を有する、請求項1、3または39～42のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 4 4】

示差走査熱量測定によって決定した場合に約 205°C のオンセット温度を有する吸熱事象を含む、請求項1、3または39～43のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 4 5】

約 35°C から約 153°C まで加熱されたときに約13%の質量減少を含む、請求項1、3または39～44のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

50

【請求項 46】

ジクロロメタン溶媒和物である、請求項1、3または39～45のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 47】

約 8.8 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 および 21.4 ± 0.2 に角度 2θ ピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1または3に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 48】

前記X線粉末回折パターンが、約 5.4 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 、 26.2 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 、 27.8 ± 0.2 および 29.3 ± 0.2 に角度 2θ ピークをさらに含む、請求項47に記載の式 (I) の化合物の結晶形。 10

【請求項 49】

約 10.01 ± 0.2 、 4.99 ± 0.2 および 4.14 ± 0.2 にd間隔を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1または3に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 50】

前記X線粉末回折パターンが、約 16.41 ± 0.2 、 9.46 ± 0.2 、 7.30 ± 0.2 、 6.61 ± 0.2 、 6.40 ± 0.2 、 5.52 ± 0.2 、 5.38 ± 0.2 、 4.83 ± 0.2 、 4.67 ± 0.2 、 4.55 ± 0.2 、 3.99 ± 0.2 、 3.93 ± 0.2 、 3.87 ± 0.2 、 3.81 ± 0.2 、 3.77 ± 0.2 、 3.64 ± 0.2 、 3.40 ± 0.2 、 3.32 ± 0.2 および 3.04 ± 0.2 にd間隔をさらに含む、請求項49に記載の式 (I) の化合物の結晶形。 20

【請求項 51】

クロロベンゼン溶媒和物である、請求項1、3または47～50のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 52】

約 4.6 ± 0.2 、 4.8 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 および 22.9 ± 0.2 に角度 2θ ピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1または3に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 53】

前記X線粉末回折パターンが、約 7.3 ± 0.2 、 8.1 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 14.8 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 24.8 ± 0.2 、 25.2 ± 0.2 、 25.8 ± 0.2 、 27.5 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 および 31.9 ± 0.2 に角度 2θ ピークをさらに含む、請求項52に記載の式 (I) の化合物の結晶形。 30

【請求項 54】

約 19.27 ± 0.2 、 18.31 ± 0.2 、 5.77 ± 0.2 、 5.33 ± 0.2 、 4.65 ± 0.2 および 3.88 ± 0.2 にd間隔を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1または3に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 55】

前記X線粉末回折パターンが、約 12.06 ± 0.2 、 10.96 ± 0.2 、 9.11 ± 0.2 、 8.02 ± 0.2 、 7.22 ± 0.2 、 6.39 ± 0.2 、 5.98 ± 0.2 、 5.51 ± 0.2 、 5.07 ± 0.2 、 4.95 ± 0.2 、 4.78 ± 0.2 、 4.52 ± 0.2 、 4.39 ± 0.2 、 4.26 ± 0.2 、 4.12 ± 0.2 、 4.00 ± 0.2 、 3.80 ± 0.2 、 3.69 ± 0.2 、 3.61 ± 0.2 、 3.53 ± 0.2 、 3.45 ± 0.2 、 3.24 ± 0.2 、 3.19 ± 0.2 および 2.80 ± 0.2 にd間隔をさらに含む、請求項54に記載の式 (I) の化合物の結晶形。 40

【請求項 56】

約 209°C の融点を有する、請求項1、3または52～55のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の結晶形。

【請求項 57】

示差走査熱量測定によって決定した場合に約206℃のオンセット温度を有する吸熱事象を含む、請求項1、3または52～56のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項58】

約40℃から約170℃まで加熱されたときに約14%の質量減少を含む、請求項1、3または52～56のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項59】

トリフルオロエタノール溶媒和物である、請求項1、3または52～58のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項60】

約12.3 ± 0.2、14.8 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.5 ± 0.2、19.3 ± 0.2、19.6 ± 0.2、20.3 ± 0.2、21.1 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.5 ± 0.2、23.2 ± 0.2、24.1 ± 0.2、25.4 ± 0.2および28.2 ± 0.2に角度2θピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1または3に記載の式(I)の化合物の結晶形。 10

【請求項61】

前記X線粉末回折パターンが、約4.6 ± 0.2、8.7 ± 0.2、8.3 ± 0.2、9.1 ± 0.2、10.3 ± 0.2、11.0 ± 0.2、13.5 ± 0.2、14.0 ± 0.2、15.4 ± 0.2、17.1 ± 0.2、24.8 ± 0.2、27.2 ± 0.2、27.7 ± 0.2、29.4 ± 0.2、30.2 ± 0.2および37.2 ± 0.2に角度2θピークをさらに含む、請求項60に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項62】

約7.17 ± 0.2、5.96 ± 0.2、5.41 ± 0.2、4.79 ± 0.2、4.59 ± 0.2、4.51 ± 0.2、4.37 ± 0.2、4.21 ± 0.2、4.01 ± 0.2、3.95 ± 0.2、3.83 ± 0.2、3.68 ± 0.2、3.50 ± 0.2および3.15 ± 0.2にd間隔を含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1または3に記載の式(I)の化合物の結晶形。 20

【請求項63】

前記X線粉末回折パターンが、約19.19 ± 0.2、13.10 ± 0.2、10.69 ± 0.2、9.71 ± 0.2、8.54 ± 0.2、8.02 ± 0.2、6.54 ± 0.2、6.33 ± 0.2、5.75 ± 0.2、5.18 ± 0.2、3.58 ± 0.2、3.28 ± 0.2、3.22 ± 0.2、3.03 ± 0.2、2.95 ± 0.2および2.41 ± 0.2にd間隔をさらに含む、請求項62に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項64】

示差走査熱量測定によって決定した場合に約110℃のオンセット温度を有する吸熱事象を含む、請求項1、3または60～63のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の結晶形。 30

【請求項65】

約25℃から約180℃まで加熱されたときに20%の質量減少を含む、請求項1、3または60～64のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項66】

トリフルオロエタノール溶媒和物である、請求項1、3または60～65のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項67】

約200℃～約215℃の融点を有する、請求項1～66のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の結晶形。 40

【請求項68】

約200℃～約210℃の融点を有する、請求項1～66のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項69】

約202℃～約210℃の融点を有する、請求項1～66のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項70】

約200℃～約205℃の融点を有する、請求項1～66のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の結晶形。

【請求項71】

約208℃～約212℃の融点を有する、請求項1～66のいずれか一項に記載の式（I）の化合物の結晶形。

【請求項 7 2】

請求項1～71のいずれか一項に記載の式（I）の化合物の結晶形および薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 7 3】

Toll様受容体8（TLR8）を刺激する方法であって、TLR8と、請求項1～71のいずれか一項に記載の式（I）の化合物の結晶形または請求項72に記載の薬学的組成物の有効量とを接触させる段階を含み、該有効量が該TLR8を刺激する、前記方法。

【請求項 7 4】

前記TLR8が細胞内に存在する、請求項73に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記細胞が、骨髄系樹状細胞、単球細胞、またはナチュラルキラー細胞である、請求項74に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記細胞が生物の一部である、請求項74に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記生物がヒトである、請求項76に記載の方法。

【請求項 7 8】

がんを治療する方法であって、請求項1～71のいずれか一項に記載の式（I）の化合物の結晶形または請求項72に記載の薬学的組成物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与する段階を含み、それによって該がんが治療される、前記方法。

【請求項 7 9】

前記がんが固形腫瘍がんまたはリンパ腫である、請求項78に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記がんが、結腸がん、卵巣がん、乳がん、頭頸部がん、腎がん、膀胱がん、肝細胞がん、またはリンパ腫である、請求項78または79に記載の方法。

【請求項 8 1】

Toll様受容体8（TLR8）を刺激する方法における使用のための、請求項1～71のいずれか一項に記載の式（I）の化合物の結晶形または請求項72に記載の薬学的組成物であって、該方法が、TLR8と、該化合物または該薬学的組成物の有効量とを接触させる段階を含み、該有効量が該TLR8を刺激する、前記使用のための化合物または組成物。

【請求項 8 2】

前記TLR8が細胞内に存在する、請求項81に記載の使用のための化合物または組成物。

【請求項 8 3】

前記細胞が、骨髄系樹状細胞、単球細胞、またはナチュラルキラー細胞である、請求項82に記載の使用のための化合物または組成物。

【請求項 8 4】

前記細胞が生物の一部である、請求項83に記載の使用のための化合物または組成物。

【請求項 8 5】

前記生物がヒトである、請求項84に記載の使用のための化合物または組成物。

【請求項 8 6】

がんを治療する方法における使用のための、請求項1～71のいずれか一項に記載の式（I）の化合物の結晶形または請求項72に記載の薬学的組成物であって、該方法が、該化合物または該薬学的組成物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与する段階を含み、それによって該がんが治療される、前記使用のための化合物または組成物。

【請求項 8 7】

前記がんが固形腫瘍がんまたはリンパ腫である、請求項86に記載の使用のための化合物または組成物。

【請求項 8 8】

前記がんが、結腸がん、卵巣がん、乳がん、頭頸部がん、腎がん、膀胱がん、肝細胞がん、またはリンパ腫である、請求項86または87に記載の使用のための化合物または組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は2014年12月16日付で出願された米国仮特許出願第62/092,764号の恩典を主張するものであり、当該仮特許出願は参照によりその全体が全ての目的で本明細書に組み入れられる。

【0002】

分野

(1E, 4E)-2-アミノ-N,N-ジプロピル-8-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-3H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキサミド（「化合物A」）の結晶形の組成物、該結晶形を作製する方法、および疾患（例えば、がんを含む）の治療のために該結晶形を使用する方法が、本明細書において提供される。

【背景技術】

【0003】

背景

医学文献に詳細に記述されている膨大な種類のがんが存在する。例としては、肺、結腸、肝臓、腎臓、膀胱、卵巣、前立腺、乳房、頭頸部、脳、血液および腸のがんが挙げられる。一般集団が高齢化するにつれて、新しいがんが発生するにつれて、および感受性の高い集団（例えば、AIDSに感染した人々または日光に過剰曝露された人々）が増えるにつれて、がんの発生率は上昇し続ける。そのため、有効な抗がん治療のためのさらなる分子標的が当技術分野において必要である。

【0004】

種々の抗がん剤および化学療法剤が利用可能であるにもかかわらず、これらの治療法の多くは欠点を有する。Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998（非特許文献1）。例えば、多くの化学療法剤は毒性があり、化学療法は、深刻な吐き気、骨髄抑制、および免疫抑制を含む重大な、多くの場合には、急性の危険な副作用を引き起こす。実際、化学療法剤の組み合わせの投与でさえも、多くの腫瘍細胞がそのような化学療法剤に対して耐性であるか、または耐性を発現する。さらに、抗がん剤を含む治療剤の特定の多形性結晶形が有効である一方で、同じ化合物の他の形態は活性が低減されているか、またはほとんどもしくは全くない可能性があることはよく認識されている。したがって、多形形態の同定は、抗がん剤および化学療法剤の活性の改善をもたらす。

【0005】

がんの治療に利用できる選択肢は限られている。Toll様受容体（TLR）は、先天性免疫系の調節における関与が知られている重要な膜貫通タンパク質のクラスである。TLRはまた、多くのがんの発症および進行に関係している。TLRは、NFκBを含む特異的なシグナル伝達分子を調節し、がんの治療において抗がん剤の潜在的標的に相当する。それゆえ、がんを有する患者を治療するために使用できる新しい方法および組成物には、非常に大きな需要が存在している。当技術分野におけるこれらのおよびその他の問題に対する解決策が、本明細書に記載される。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】 Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998

【発明の概要】

【0007】

10

20

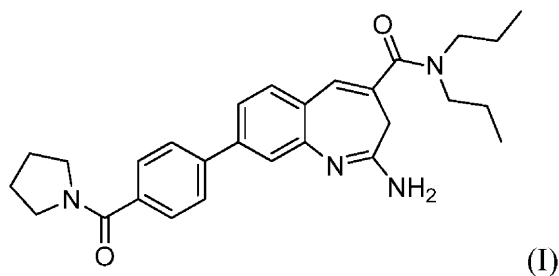
30

40

50

概要

式 (I)



10

((1E, 4E)-2-アミノ-N,N-ジプロピル-8-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-3H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキサミド (「化合物A」)) を有する化合物の結晶形が本明細書において提供される。当該結晶形は、式 (I) の化合物の非溶媒和または溶媒和結晶形であることができる。

【0008】

また、本明細書に記載される式 (I) の化合物の結晶形の組成物、該結晶形を作製する方法、および疾患（例えば、がんを含む）の治療のために該結晶形を使用する方法が、本明細書において提供される。

【0009】

本明細書に記載される式 (I) の化合物の結晶形を用いてToll様受容体を刺激する方法が、本明細書においてさらに提供される。一局面において、本方法は、TLR8と、TLR8を刺激する有効量の、本明細書に記載される式 (I) の化合物の結晶形とを接触させることにより、Toll様受容体 (TLR8) を刺激する段階を含む。

20

【0010】

また、本明細書に記載される式 (I) の化合物の結晶形を用いてがんを治療する方法が、本明細書において提供される。一局面において、本方法は、本明細書に記載される式 (I) の化合物の結晶形の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することによりがんを治療する段階を含み、それによってがんが治療される。さらに、式 (I) の化合物の結晶形およびそれを含む薬学的組成物は、がんを治療する方法に用いることができる。

【図面の簡単な説明】

30

【0011】

【図1】化合物Aの構造を示す。

【図2】出発材料のアッセイ測定の¹H NMRスペクトルを示す。内部標準は、ヒドロキノンジメチルエーテル (HQDE) である。

【図3】出発材料の顕微鏡観察写真を示す。バーは250 μmを示す。

【図4】化合物Aを用いてHPLCにより試験した7形態の5.78分時での重ね合わせを示す。下から上へ：ブランク、C2_1、A1_10、C3_1、C3_2、A1_5、A1_6およびA2_1（表1～3の実験番号に対応する）。

【図5】図5A：形態Aの種々のスクリーニングサンプルの1つの顕微鏡観察写真を示す。図5B：形態Aの種々のスクリーニングサンプルの別の顕微鏡観察写真を示す。図5C：形態Aの種々のスクリーニングサンプルの別の顕微鏡観察写真を示す。図5D：形態Aの種々のスクリーニングサンプルの別の顕微鏡観察写真を示す。全ての写真は、交差偏光フィルタを用いて撮影した。バーはおよそ250 μmを示す。

40

【図6】形態Aの¹H NMRを示す。

【図7】2つの融解吸熱：202°C（ピーク，形態A）および212°C（ピーク，おそらく形態G）を有する粗サンプル（形態A）のDSCを示す。

【図8】形態AのSDTA曲線を有するTGAを示し、第1の融解吸熱までおよそ0.28% w/wの重量減少を示している。

【図9】図9A：交差偏光フィルタを用いて撮られた形態B（表1の実験A1_10）の顕微鏡観察写真を示す。図9B：偏光なしで撮られた形態Bの顕微鏡観察写真を示す。バーはおよそ2

50

50 μm を示す。

【図 1 0】3.7 ppmにおける化合物由来の2つのプロトンおよびジオキサン由来の8つのプロトンを示す、形態B（表1の実験A1_10）の ^1H NMRを示す。

【図 1 1】2つの吸熱を有する形態B（表1の実験A1_10）のDSCを示す。約100℃の吸熱は、おそらくジオキサンの放出に対応する。

【図 1 2】形態B（表1の実験A1_10）のSDTA曲線を有するTGAを示し、100℃前後での約10% w/wの重量減少およびこの第1段階後の一定の重量減少を示している。

【図 1 3】ACNスラリー後（下部、約0.9当量）ならびにACN乾燥後（下部）および粗製物3乾燥後（上部）の材料の ^1H NMR重ね合わせを示す。

【図 1 4】単離された材料の重ね合わせを示す：上部：完全に乾燥したケーキ（形態C，粗製物3#1）、中央：穏やかに乾燥したケーキ（粗製物2#1）、および湿性ケーキ（下部，粗製物1#1）。10

【図 1 5】約100℃で吸熱を引き起こすおよそ0.9当量のACNを含有する形態C/J混合物（粗製物2#1）のDSCを示す。

【図 1 6】形態C（純粋）のDSCを示す。

【図 1 7】図17A：ヘッジホッグ様結晶凝集体を示す形態D（表2の実験B1_1）の、交差偏光フィルタを用いた顕微鏡観察写真を示す。図17B：ヘッジホッグ様結晶凝集体を示す形態D（表2の実験B1_1）の偏光を用いていない顕微鏡観察写真を示す。バーはおよそ250 μm を示す。20

【図 1 8】形態Dの ^1H NMRを示す。

【図 1 9】約140℃および約160℃（いずれも積分されていない）における2つの吸熱/発熱の組み合わせ、ならびに約209℃における融解吸熱（ピーク）を有する、形態D（表3の実験C3_2）のDSCを示す。

【図 2 0】形態D（表3の実験C3_2）のSDTA曲線を有するTGAを示し、150℃までに約13% w/wの重量減少を示している（一溶媒和物はおおよそ16% w/wに相当するであろう）。

【図 2 1】図21A：針状結晶を示す形態E（表1の実験A1_5）の、交差偏光フィルタを用いた顕微鏡観察写真を示す。図21B：針状結晶を示す形態E（表1の実験A1_5）の、偏光なしでの顕微鏡観察写真を示す。バーはおよそ250 μm を示す。

【図 2 2】図22A：凝固油の境界を示す形態F（表1の実験A1_6）の、交差偏光フィルタを用いた顕微鏡観察写真を示す。図22B：凝固油の境界を示す形態F（表1の実験A1_6）の、偏光なしでの顕微鏡観察写真を示す。バーはおよそ250 μm を示す。30

【図 2 3】形態Fの ^1H NMRを示す。

【図 2 4】約100℃（積分されていない）の位置に吸熱/発熱の組み合わせおよび約209℃の位置に融解吸熱（ピーク）を有する形態F（表1の実験A1_6）のDSCを示す。

【図 2 5】形態F（表1の実験A1_6）のSDTA曲線を有するTGAを示し、160℃までに約14% w/wの重量減少を示している（一溶媒和物はおおよそ18% w/wに相当するであろう）。

【図 2 6】図26A：ヘッジホッグ様結晶凝集体を示す形態G（表1の実験A2_1, A2_10）の、交差偏光フィルタを用いた顕微鏡観察写真を示す。図26B：針形成形態Gを示す形態Gの、交差偏光フィルタを用いた顕微鏡観察写真を示す。図26C：ヘッジホッグ様結晶凝集体を示す形態Gの、偏光なしでの顕微鏡観察写真を示す。赤色バーは約250 μm を示す。図26D：針形成形態Gを示す形態Gの、偏光なしでの顕微鏡観察写真を示す。40

【図 2 7】形態Gの ^1H NMRを示す。

【図 2 8】209.5℃前後に融解吸熱（ピーク）を有する形態G（表1の実験A2_1）のDSCを示す。

【図 2 9】形態G（表1の実験A2_1）のSDTA曲線を有するTGAを示し、120℃（18分）までに、サンプル中のイソプロパノールの予想量に相当する約3.7% w/wの重量減少を示している。

【図 3 0】図30A：両錐型の晶癖を有する結晶を示す形態H（表2の実験B2_2）の、交差偏光フィルタを用いた顕微鏡観察写真を示す。図30B：両錐型の晶癖を有する結晶を示す形態H（表2の実験B2_2）の、偏光なしでの顕微鏡観察写真を示す。バーは約250 μm を示す 50

。

【図 3 1】形態Gの¹H NMRを示す。

【図 3 2】図32A: (ブロックの破壊後に) 明確な晶癖を有しない結晶を示す形態Iの、交差偏光フィルタを用いた顕微鏡観察写真を示す。図32B: (ブロックの破壊後に) 明確な晶癖を有しない結晶を示す形態Iの、交差偏光フィルタを用いた偏光なしでの顕微鏡観察写真を示す。バーは約250 μmを示す。

【図 3 3】形態Iの¹H NMRを示す。

【図 3 4】19.8% w/wの重量減少に相当する110℃前後の吸熱を有する形態IのSDTA曲線を有するDSCを示す。

【図 3 5】形態JのXRPDを示す。

10

【図 3 6】形態JのDSCを示す。130℃前後の発熱形態変換および212℃の融点（ピーク）があり、後者はおそらく形態Gを表している。

【図 3 7】同定された4つの結晶形の形態略図を示す。イタリック体の変換は未検証の経路を示す。

【図 3 8】蒸発系列（Ax_y実験）のXRPDパターンを示す。9桁の数字は、表1に示すLIMS-サンプル/IDに対応する。

【図 3 9】冷却/析出系列（Bx_y実験）のXRPDパターンを示す。9桁の数字は、表2に示すLIMS-サンプル/IDに対応する。

【図 4 0】スラリー系列（Cx_y実験、第1部）のXRPDパターンを示す。9桁の数字は、表3に示すLIMS-サンプル/IDに対応する。

20

【図 4 1】スラリー系列（Cx_y実験、第1部）のXRPDパターンを示す。9桁の数字は、表3に示すLIMS-サンプル/IDに対応する。

【図 4 2】形態AのXRPDを示す。

【図 4 3】形態BのXRPDを示す。

【図 4 4】形態CのXRPDを示す。

【図 4 5】形態DのXRPDを示す。

【図 4 6】形態EのXRPDを示す。

【図 4 7】形態FのXRPDを示す。

【図 4 8】形態GのXRPDを示す。

【図 4 9】形態HのXRPDを示す。

30

【図 5 0】形態IのXRPDを示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

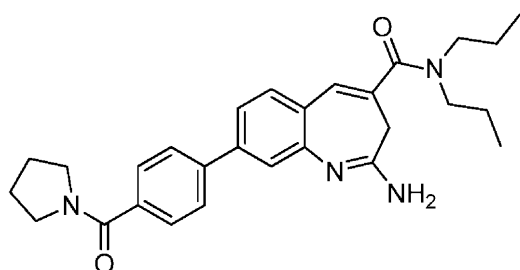
詳細な説明

全般的に、本明細書において用いられる命名法ならびに本明細書に記載される有機化学、医薬品化学、および薬理学における実験室手順は、当技術分野において周知とされ、一般的に使用されているものである。他に定義されない限り、本明細書において用いられる全ての技術的および科学的用語は、全般的に、本開示が属する技術分野における当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

【0013】

40

「(1E, 4E)-2-アミノ-N,N-ジプロピル-8-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-3H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキサミド」および「化合物A」という用語は、参照により全体が本明細書に組み入れられる米国特許出願第2012/0082658号に開示されているように、構造:



を有する化合物をいう。

【0014】

本明細書において用いられる場合、特別の定めのない限り、化合物、物質、修飾物、材料、成分、または生成物を記述するために用いられる場合、本明細書において用いられる用語「結晶性」およびその関連用語は、特別の定めのない限り、化合物、物質、修飾物、材料、成分、または生成物がX線回折によって決定された場合に実質的に結晶性であることを意味する。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005) ; The United States Pharmacopeia, 23rd ed., 1843-1844 (1995) を参照されたい。

【0015】

本明細書において用いられる場合、特別の定めのない限り、用語「結晶形 (crystal form)」、「結晶形 (crystalline form)」、および本明細書におけるその関連用語は、結晶性である固体形態をいう。結晶形は、単一成分結晶形および多成分結晶形を含み、多形、溶媒和物、水和物、および/または他の分子複合体を含むが、これらに限定されることはない。ある種の態様において、ある物質のある結晶形は、非晶質形および/または他の結晶形を実質的に含まなくてもよい。ある種の態様において、ある物質のある結晶形は、重量ベースで約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%未満の1つまたは複数の非晶質形および/または他の結晶形を含有してもよい。ある種の態様において、ある物質のある結晶形は、物理的および/または化学的に純粋でありうる。ある種の態様において、ある物質のある結晶形は、約99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%または90%物理的および/または化学的に純粋でありうる。

【0016】

本明細書において用いられる場合、特別の定めのない限り、用語「多形」、「多形形態」および本明細書におけるその関連用語は、同じ分子および/またはイオンから本質的になる2以上の結晶形をいう。異なる結晶形と同様に、異なる多形は、結晶格子中の分子および/またはイオンの配列または立体配座の結果として、異なる物理的特性（例えば、融解温度、融解熱、溶解性、溶解特性、および/または振動スペクトル）を有しうる。物理的特性の差異は、保存安定性、圧縮性、および密度（製剤化および製品の製造において重要）、ならびに溶解速度（生物学的利用能において重要な要因）等の薬学的パラメータに影響を与えうる。安定性の差異は、化学反応性の変化（例えば、ある投与形態がある多形を含む場合に、別の多形を含む場合よりも急速に退色するような、異なる酸化）もしくは機械的变化（例えば、動力学的に有利な多形が熱力学的にさらに安定な多形へと変換すると、貯蔵時に錠剤が崩壊する）またはその両方の変化（例えば、ある多形の錠剤は、高湿度での分解に対してさらに感受性が高い）に起因しうる。溶解性/溶解の差の結果として、一部の固体状態転移は効力の欠如をもたらす場合があり、または他の極端な場合には毒性をもたらす場合がある。さらに、物理的特性は、加工の際に重要でありうる（例えば、ある多形は、溶媒和物を形成する可能性がより高く、または不純物を除去する過程および洗浄が困難である可能性があり、粒子の形状およびサイズの分布は多形によって異なる可能性がある）。

【0017】

本明細書において用いられる場合、特別の定めのない限り、「溶媒和物」および「溶媒和（された）」という用語は、本明細書において提供される化合物への1つまたは複数の

溶媒分子の会合から形成される、物質の結晶形をいう。「溶媒和物」という用語は、「水和物」（例えば、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物など、溶媒が水を含む本明細書に記載される化合物）を含む。水和物は、非共有結合分子間力によって結合された化学量論量または非化学量論量の水をさらに含む、本明細書において提供される化合物またはその塩を含む。「溶媒和物の多形」は、特定の溶媒和物組成に対する2以上の結晶形の存在をいう。同様に「水和物の多形」は、特定の水和物組成に対する2以上の結晶形の存在をいう。本明細書において用いられる「脱溶媒和された溶媒和物」という用語は、溶媒和物から溶媒を除去することによって調製されうる、物質の結晶形をいう。

【0018】

本明細書において用いられる場合、特別の定めのない限り、用語「非晶質」および「非晶質形」ならびに本明細書において用いられる関連用語は、当該物質、成分、または生成物がX線回折によって決定された場合に実質的に結晶性ではないことをいう。「非晶質形」という用語は、不規則な固体形態、すなわち、長距離に達する結晶性秩序を欠く固体形態を記述する。態様において、物質の非晶質形は、他の非晶質形および/または結晶形を実質的に含まなくてもよい。態様において、物質の非晶質形は、重量ベースで約1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%未満の1つまたは複数の他の非晶質形および/または結晶形を含有してもよい。態様において、物質の非晶質形は、物理的および/または化学的に純粋でありうる。態様において、物質の非晶質形は、約99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%または90%物理的および/または化学的に純粋である。

【0019】

結晶形および非晶質形を特徴付けるための技法には、限定されるものではないが、熱重量分析（TGA）、示差走査熱量測定（DSC）、X線粉末回折（XRPD）、単結晶X線回折、振動分光法、例えば、赤外線（IR）およびラマン分光法、固体状態および溶液核磁気共鳴（NMR）分光法、光学顕微鏡法、ホットステージ光学顕微鏡法、走査電子顕微鏡法（SEM）、電子結晶解析法および定量分析、粒径分析（PSA）、表面積分析、溶解度測定、溶解測定、元素分析、ならびにカルフィッシャー分析等の、当技術分野において知られ記述されているものが含まれる。特徴的な単位格子パラメータは、限定されるものではないが、単結晶回折および粉末回折を含む、X線回折および中性子回折等の1種または複数種の技法を用いて決定されうる。粉末回折データを分析するのに有用な技法には、例えば、2以上の固相を含むサンプル中での単相に関連する回折ピークを分析するために用いられうる、リートベルト精密化等のプロファイル精密化が含まれる。粉末回折データを分析するのに有用な他の方法には、当業者が、結晶性粉末を含むサンプルから単位格子パラメータを決定することを可能にする単位格子の指標付けが含まれる。

【0020】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載される化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的無毒性の酸または塩基で調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含む場合、塩基付加塩は、そのような化合物の中性形態を純粋または適当な不活性溶媒中で、十分な量の所望の塩基と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、および亜鉛から作られた金属塩；または、リジン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、およびプロカインから作られた有機塩が挙げられる。適当な無毒性の酸には、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロイック酸、ガラクトロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、およびp-トルエンスルホン酸等の無機酸および

有機酸が含まれるが、これらに限定されることはない。特定の無毒性の酸には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、およびメタンスルホン酸が含まれる。したがって、特定の塩の例としては、塩酸塩およびメシル酸塩が挙げられる。

【0021】

「薬学的に許容される賦形剤」は、活性薬剤の対象への投与を補助するか、または対象による投与時の吸収を調整する物質を含む。薬学的に許容される賦形剤は、典型的には、患者に有意な負の毒物学的影響を及ぼさない。薬学的に許容される賦形剤の例としては、水、NaCl（塩溶液を含む）、通常の生理食塩水溶液、スクロース、グルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング、甘味剤、香味剤、アルコール、油、ゼラチン、ラクトース、アミロースまたはデンプン等の炭水化物、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン、および着色剤などが挙げられるが、これらに限定されることはない。当業者は、当技術分野において公知の他の薬学的賦形剤が本発明において有用であることを認識するであろう。

10

【0022】

本明細書において用いられる場合、「投与する」または「投与」は、体外に存在する物質を患者へ物理的に送達する行為をいう。投与には、経口、局所、粘膜、注射、皮内、静脈内、筋肉内送達、または本明細書に記載のもしくは当技術分野において公知の他の物理的送達方法（例えば、対象への小型浸透圧ポンプ等の持続放出装置の移植；リボソーム製剤；口腔；舌下；口蓋；歯肉；鼻；膣；直腸；小動脈内；腹腔内；脳室内；頭蓋内；または経皮）を含むが、これらに限定されない、治療剤を送達するための当技術分野において公知の全ての形態が含まれる。疾患、障害、もしくは状態、またはその症状が治療される場合、物質の投与は、典型的には、疾患、障害、もしくは状態、またはその症状の発症後に行われる。疾患、障害、もしくは状態、またはその症状が予防される場合、物質の投与は、典型的には、疾患、障害、もしくは状態、またはその症状の発症前に行われる。

20

【0023】

本明細書において用いられる場合、「治療する」、「治療すること」および「治療」という用語は、患者が特定の疾患または障害に苦しんでいる間に行われ、それによって疾患もしくは障害の重症度もしくは症状を低減するか、または疾患もしくは障害の進行もしくは症状を遅延もしくは緩徐化する行為を企図する。

【0024】

「患者」、「対象」、「それを必要とする患者」および「それを必要とする対象」という用語は、本明細書において互換的に用いられ、本明細書に記載される組成物の投与によって治療できる疾患または状態に罹患しているかまたはその傾向がある生物をいう。生物の非限定的な例としては、ヒト、他の哺乳動物、ウシ、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ、シカ、および他の非哺乳類動物が挙げられる。特定の態様において、患者はヒトである。

30

【0025】

「がん」という用語は、その平易な普通の意味にしたがって用いられ、哺乳動物に見出される全てのタイプの新生物および悪性または良性腫瘍をいう。本明細書において用いられる「がん」は、白血病、がん腫および肉腫をいう。例示的ながんとしては、急性骨髄性白血病（「AML」）、慢性骨髄性白血病（「CML」）、ならびに脳腫瘍、乳がん、膵臓がん、結腸がん、肝臓がん、腎臓がん、肺がん、非小細胞肺がん、黒色腫、卵巣がん、肉腫、および前立腺がんが挙げられる。さらなる例としては、子宮頸がん、胃がん、頭頸部がん、子宮がん、中皮腫、転移性骨がん、髄芽腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、横紋筋肉腫、原発性血小板血症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、がん、悪性膵臓インスリノーマ、悪性カルチノイド、膀胱がん、前悪性皮膚病変、精巣がん、リンパ腫、甲状腺がん、神経芽細胞腫、食道がん、泌尿生殖器がん、悪性高カルシウム血症、子宮内膜がん、副腎皮質がん、ならびに膵内分泌腺および膵外内分泌腺の新生物が挙げられる。好ましい態様において、がんは、結腸がん、卵巣がん、乳がん、頭頸部がん、腎がん、膀胱がん、肝細胞がん、またはリンパ腫である。

40

50

【0026】

「抗がん剤」は、その平易な普通の意味にしたがって用いられ、細胞の成長または増殖を阻害する組成物（例えば、化学療法剤）をいう。抗がん剤は、がんを治療するために、FDAまたは米国以外の国の同様の規制当局によって承認された薬剤でありうる。

【0027】

「有効量」は、記載された目的を達成するのに（例えば、それが投与されることの効果を達成するのに、疾患を治療、治療、管理、もしくは予防するのに、酵素活性を低下させるのに、酵素活性を増強するのに、または疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状を低減させるのに）十分な量である。化合物の「治療有効量」という用語は、投与されると、治療される疾患、障害、または状態の1種または複数種の症状を治療、管理、または予防するのに十分な化合物の量をいう。この用語はまた、研究者、獣医師、医師、または臨床医が探索している、生物学的分子（例えば、タンパク質、酵素、RNA、またはDNA）、細胞、組織、系、動物、またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発するのに十分な化合物の量をもいう。この用語は、全般的な治療を改善させ、疾患、障害、もしくは状態の症状もしくは原因を低減もしくは回避させるか、または別の治療剤の治療効果を増強する化合物の量を包含する。

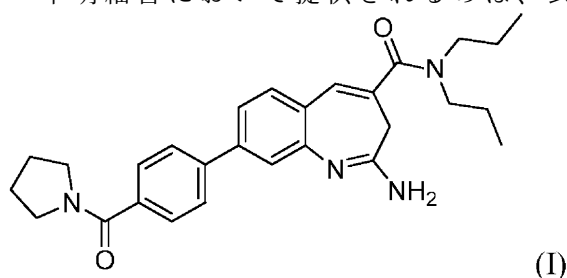
10

【0028】

結晶形：

本明細書において提供されるのは、式

20



を有する化合物の結晶形である。

【0029】

結晶形は、非溶媒和結晶形（例えば、実質的に溶媒を含まない結晶形）または溶媒和結晶形であることができる。式（I）の化合物の結晶形は、蒸発スクリーニング、冷却および析出スクリーニング、またはスラリースクリーニングを含むがこれらに限定されない、当技術分野において公知の技法を用いて得ることができる。式（I）の化合物の結晶形の結晶は、例えば、表1、表2、または表3に記載の溶媒および技法から得ることができる。結晶形は、非溶媒和結晶形であることができる。結晶形は、溶媒和形態であることができる。結晶形は、以下に示す実施例において本明細書に記載される形態（例えば、形態A、形態B、形態C、形態D、形態E、形態F、形態G、形態H、形態I、または形態J）を含むことができる。したがって、態様において、本明細書に記載される結晶形は、その現在の溶媒和状態（すなわち、溶媒和もしくは非溶媒和）、その英数字形態名、またはそれらの組み合わせによって言及することができる。結晶形は、態様において、形態A、形態C、形態G、または形態Hに対応する非溶媒和結晶形であることができる。結晶形は、態様において、形態B、形態D、形態E、形態F、または形態Iに対応する溶媒和結晶形であることができる。

30

40

【0030】

式（I）の化合物の結晶形は、X線粉末回折（XRPD）によって特徴付けることができる。式（I）の化合物の結晶形は、約 11.9 ± 0.3 、 16.4 ± 0.3 、 18.5 ± 0.3 、 20.9 ± 0.3 、 21.2 ± 0.3 、 21.6 ± 0.3 、 23.0 ± 0.3 、 23.5 ± 0.3 、 24.2 ± 0.3 、および 27.4 ± 0.3 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含むXRPDパターンによって特徴付けることができる。本明細書に記載される角度 2θ ピークの全ての値（例えば、形態A、形態B、形態C、形態D、形態E、形態F、形態G、形態H、形態I、または形態Jの角度 2θ 値）は、Cu K α 放

50

射線源 (1.54 Å) を用いることによって得られる。さらに、本明細書に記載される角度 2θ 値は、X線回折分光法に関連するばらつきを含むと理解すべきである。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 8.7 ± 0.3 、 9.2 ± 0.3 、 10.8 ± 0.3 、 14.8 ± 0.3 、 15.5 ± 0.3 、 17.7 ± 0.3 、 19.9 ± 0.3 、 20.4 ± 0.3 、 22.0 ± 0.3 、 22.4 ± 0.3 、 25.9 ± 0.3 、 26.3 ± 0.3 、 26.8 ± 0.3 、 27.0 ± 0.3 、 28.0 ± 0.3 、 28.9 ± 0.3 、および 29.8 ± 0.3 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

【0031】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 8.7 ± 0.3 、 9.2 ± 0.3 、 10.8 ± 0.3 、 11.9 ± 0.3 、 14.8 ± 0.3 、 15.5 ± 0.3 、 16.4 ± 0.3 、 17.7 ± 0.3 、 18.5 ± 0.3 、 19.9 ± 0.3 、 20.4 ± 0.3 、 20.9 ± 0.3 、 21.2 ± 0.3 、 21.6 ± 0.3 、 22.0 ± 0.3 、 22.4 ± 0.3 、 23.0 ± 0.3 、 23.5 ± 0.3 、 24.2 ± 0.3 、 25.9 ± 0.3 、 26.3 ± 0.3 、 26.8 ± 0.3 、 27.0 ± 0.3 、 27.4 ± 0.3 、 28.0 ± 0.3 、 28.9 ± 0.3 、および 29.8 ± 0.3 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

10

【0032】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 11.9 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、および 27.4 ± 0.2 に角度 2θ ピーク (すなわち、 $2\theta^\circ$) を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 8.7 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.8 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 25.9 ± 0.2 、 26.3 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 、 27.0 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 、 28.9 ± 0.2 、および 29.8 ± 0.2 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

20

【0033】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 8.7 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 14.8 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、 25.9 ± 0.2 、 26.3 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 、 27.0 ± 0.2 、 27.4 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 、 28.9 ± 0.2 、および 29.8 ± 0.2 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0034】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 11.9 ± 0.1 、 16.4 ± 0.1 、 18.5 ± 0.1 、 20.9 ± 0.1 、 21.2 ± 0.1 、 21.6 ± 0.1 、 23.0 ± 0.1 、 23.5 ± 0.1 、 24.2 ± 0.1 、および 27.4 ± 0.1 に角度 2θ ピーク (すなわち、 $2\theta^\circ$) を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 8.7 ± 0.1 、 9.2 ± 0.1 、 10.8 ± 0.1 、 14.8 ± 0.1 、 15.5 ± 0.1 、 17.7 ± 0.1 、 19.9 ± 0.1 、 20.4 ± 0.1 、 22.0 ± 0.1 、 22.4 ± 0.1 、 25.9 ± 0.1 、 26.3 ± 0.1 、 26.8 ± 0.1 、 27.0 ± 0.1 、 28.0 ± 0.1 、 28.9 ± 0.1 、および 29.8 ± 0.1 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

30

【0035】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 8.7 ± 0.1 、 9.2 ± 0.1 、 10.8 ± 0.1 、 11.9 ± 0.1 、 14.8 ± 0.1 、 15.5 ± 0.1 、 16.4 ± 0.1 、 17.7 ± 0.1 、 18.5 ± 0.1 、 19.9 ± 0.1 、 20.4 ± 0.1 、 20.9 ± 0.1 、 21.2 ± 0.1 、 21.6 ± 0.1 、 22.0 ± 0.1 、 22.4 ± 0.1 、 23.0 ± 0.1 、 23.5 ± 0.1 、 24.2 ± 0.1 、 25.9 ± 0.1 、 26.3 ± 0.1 、 26.8 ± 0.1 、 27.0 ± 0.1 、 27.4 ± 0.1 、 28.0 ± 0.1 、 28.9 ± 0.1 、および 29.8 ± 0.1 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

40

【0036】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 11.9 、 16.4 、 18.5 、 20.9 、 21.2 、 21.6 、 23.0 、 23.5 、 24.2 、および 27.4 に角度 2θ ピーク (すなわち、 $2\theta^\circ$) を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 8.7 、 9.2 、 10.8 、 14.8 、 15.5 、 17.7 、 19.9 、 20.4 、 22.0 、 22.4 、 25.9 、 26.3 、 26.8 、 27.0 、

50

28.0、28.9、および29.8に角度2θピークをさらに含むことができる。

【0037】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約8.7、9.2、10.8、11.9、14.8、15.5、16.4、17.7、18.5、19.9、20.4、20.9、21.2、21.6、22.0、22.4、23.0、23.5、24.2、25.9、26.3、26.8、27.0、27.4、28.0、28.9、および29.8に角度2θピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0038】

ある種の態様において、式(I)の化合物の結晶形は、実質的に図42に対応するXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0039】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約7.40 ± 0.3、5.40 ± 0.3、4.78 ± 0.3、4.24 ± 0.3、4.17 ± 0.3、4.09 ± 0.3、3.86 ± 0.3、3.77 ± 0.3、3.68 ± 0.3、3.25 ± 0.3にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。本明細書に記載されるd間隔値は、X線回折分光法に関連するばらつきを含むと理解すべきである。本明細書に記載されるd間隔（例えば、形態A、形態B、形態C、形態D、形態E、形態F、形態G、形態H、形態I、または形態Jのd間隔）の全ての値は、Cu Kα放射線源（1.54 Å）を用いることによって得られる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約10.20 ± 0.3、9.58 ± 0.3、8.18 ± 0.3、5.98 ± 0.3、5.70 ± 0.3、5.01 ± 0.3、4.45 ± 0.3、4.34 ± 0.3、4.02 ± 0.3、3.97 ± 0.3、3.43 ± 0.3、3.38 ± 0.3、3.32 ± 0.3、3.29 ± 0.3、3.17 ± 0.3、3.08 ± 0.3、および2.99 ± 0.3にd間隔をさらに含むことができる。

【0040】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約10.20 ± 0.3、7.40 ± 0.3、9.58 ± 0.3、8.18 ± 0.3、5.98 ± 0.3、5.70 ± 0.3、5.40 ± 0.3、5.01 ± 0.3、4.78 ± 0.3、4.45 ± 0.3、4.34 ± 0.3、4.24 ± 0.3、4.17 ± 0.3、4.09 ± 0.3、4.02 ± 0.3、3.97 ± 0.3、3.86 ± 0.3、3.77 ± 0.3、3.68 ± 0.3、3.43 ± 0.3、3.38 ± 0.3、3.32 ± 0.3、3.29 ± 0.3、3.25 ± 0.3、3.17 ± 0.3、3.08 ± 0.3、および2.99 ± 0.3にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0041】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約7.40 ± 0.2、5.40 ± 0.2、4.78 ± 0.2、4.24 ± 0.2、4.17 ± 0.2、4.09 ± 0.2、3.86 ± 0.2、3.77 ± 0.2、3.68 ± 0.2、3.25 ± 0.2にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約10.20 ± 0.2、9.58 ± 0.2、8.18 ± 0.2、5.98 ± 0.2、5.70 ± 0.2、5.01 ± 0.2、4.45 ± 0.2、4.34 ± 0.2、4.02 ± 0.2、3.97 ± 0.2、3.43 ± 0.2、3.38 ± 0.2、3.32 ± 0.2、3.29 ± 0.2、3.17 ± 0.2、3.08 ± 0.2、および2.99 ± 0.2にd間隔をさらに含むことができる。

【0042】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約10.20 ± 0.2、7.40 ± 0.2、9.58 ± 0.2、8.18 ± 0.2、5.98 ± 0.2、5.70 ± 0.2、5.40 ± 0.2、5.01 ± 0.2、4.78 ± 0.2、4.45 ± 0.2、4.34 ± 0.2、4.24 ± 0.2、4.17 ± 0.2、4.09 ± 0.2、4.02 ± 0.2、3.97 ± 0.2、3.86 ± 0.2、3.77 ± 0.2、3.68 ± 0.2、3.43 ± 0.2、3.38 ± 0.2、3.32 ± 0.2、3.29 ± 0.2、3.25 ± 0.2、3.17 ± 0.2、3.08 ± 0.2、および2.99 ± 0.2にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0043】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約7.40 ± 0.1、5.40 ± 0.1、4.78 ± 0.1、4.24 ± 0.1、4.17 ± 0.1、4.09 ± 0.1、3.86 ± 0.1、3.77 ± 0.1、3.68 ± 0.1、3.25 ± 0.1にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約10.20 ± 0.1、9.58 ± 0.1、8.18 ± 0.1、5.98 ± 0.1、5.70 ± 0.1、5.01 ± 0.1、4.45 ± 0.1、4.34 ± 0.1、4.02 ± 0.1、3.97 ± 0.1、3.43 ± 0.1、3.38 ± 0.1、3.32 ± 0.1、3.29 ± 0.1、3.17 ± 0.1、3.08 ±

0.1、および 2.99 ± 0.1 にd間隔をさらに含むことができる。

【0044】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 10.20 ± 0.1 、 7.40 ± 0.1 、 9.58 ± 0.1 、 8.18 ± 0.1 、 5.98 ± 0.1 、 5.70 ± 0.1 、 5.40 ± 0.1 、 5.01 ± 0.1 、 4.78 ± 0.1 、 4.45 ± 0.1 、 4.34 ± 0.1 、 4.24 ± 0.1 、 4.17 ± 0.1 、 4.09 ± 0.1 、 4.02 ± 0.1 、 3.97 ± 0.1 、 3.86 ± 0.1 、 3.77 ± 0.1 、 3.68 ± 0.1 、 3.43 ± 0.1 、 3.38 ± 0.1 、 3.32 ± 0.1 、 3.29 ± 0.1 、 3.25 ± 0.1 、 3.17 ± 0.1 、 3.08 ± 0.1 、および 2.99 ± 0.1 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0045】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 7.40 、 5.40 、 4.78 、 4.24 、 4.17 、 4.09 、 3.86 、 3.77 、 3.68 、 3.25 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 10.20 、 9.58 、 8.18 、 5.98 、 5.70 、 5.01 、 4.45 、 4.34 、 4.02 、 3.97 、 3.43 、 3.38 、 3.32 、 3.29 、 3.17 、 3.08 、および 2.99 にd間隔をさらに含むことができる。

【0046】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 10.20 、 7.40 、 9.58 、 8.18 、 5.98 、 5.70 、 5.40 、 5.01 、 4.78 、 4.45 、 4.34 、 4.24 、 4.17 、 4.09 、 4.02 、 3.97 、 3.86 、 3.77 、 3.68 、 3.43 、 3.38 、 3.32 、 3.29 、 3.25 、 3.17 、 3.08 、および 2.99 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0047】

式(I)の化合物の結晶形は形態Aであることができ、ここで形態Aは、上記のXRPDパターンによってまたは実質的に図42に対応するXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0048】

本明細書に記載される融点は、DSCを用いて測定され、ピークとして報告される。式(I)の化合物の本明細書に記載される結晶形は、約 200°C ～約 215°C の融点を有することができる。式(I)の化合物の本明細書に記載される結晶形は、約 200°C ～約 210°C の融点を有することができる。式(I)の化合物の本明細書に記載される結晶形は、約 200°C ～約 205°C の融点を有することができる。式(I)の化合物の本明細書に記載される結晶形は、約 200°C ～約 204°C の融点を有することができる。式(I)の化合物の本明細書に記載される結晶形は、約 200°C ～約 203°C の融点を有することができる。式(I)の化合物の本明細書に記載される結晶形は、約 200°C ～約 202°C の融点を有することができる。式(I)の化合物の本明細書に記載される結晶形は、約 202°C ～約 215°C の融点を有することができる。式(I)の化合物の本明細書に記載される結晶形は、約 202°C ～約 210°C の融点を有することができる。式(I)の化合物の本明細書に記載される結晶形は、約 202°C ～約 205°C の融点を有することができる。式(I)の化合物の本明細書に記載される結晶形は、約 205°C ～約 215°C の融点を有することができる。式(I)の化合物の本明細書に記載される結晶形は、約 205°C ～約 210°C の融点を有することができる。式(I)の化合物の本明細書に記載される結晶形は、約 208°C ～約 212°C の融点を有することができる。

【0049】

式(I)の化合物の結晶形(例えば、形態A)は、示差走査熱量測定(DSC)によって測定した場合に約 199°C および約 211°C のオンセット温度を有する吸熱事象を含むことができる。式(I)の化合物の結晶形(例えば、形態A)は、図7に示されるDSCプロットによって特徴付けることができる。式(I)の化合物の結晶形は約 202°C の融点を有することができる。式(I)の化合物の結晶形は形態Aであることができ、ここで形態Aは約 202°C の融点を有する。

【0050】

本明細書に記載される式(I)の化合物の結晶形は、本明細書に記載されるTGAによってさらに特徴付けることができる。態様において、式(I)の化合物の結晶形(例えば、形態A)は、約 25°C から約 180°C まで加熱されたときのTGAによって測定した場合の質量減少が約 0.28% であることができる。式(I)の化合物の結晶形は、約 0°C ～約 60°C で安定であ

ることができる。形態Aは、約0℃～約60℃で安定であることができる。

【0051】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 10.7 ± 0.3 、 15.2 ± 0.3 、 15.5 ± 0.3 、 17.5 ± 0.3 、 18.6 ± 0.3 、 19.7 ± 0.3 、 20.9 ± 0.3 、 21.8 ± 0.3 、 24.2 ± 0.3 、 24.7 ± 0.3 、および 26.4 ± 0.3 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 6.3 ± 0.3 、 12.5 ± 0.3 、 15.9 ± 0.3 、 16.6 ± 0.3 、 18.2 ± 0.3 、 18.9 ± 0.3 、 22.3 ± 0.3 、 22.7 ± 0.3 、 23.1 ± 0.3 、 24.9 ± 0.3 、 25.3 ± 0.3 、 26.0 ± 0.3 、 27.2 ± 0.3 、 29.4 ± 0.3 、 30.0 ± 0.3 、 30.9 ± 0.3 、 31.8 ± 0.3 、および 35.4 ± 0.3 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

10

【0052】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 6.3 ± 0.3 、 10.7 ± 0.3 、 15.2 ± 0.3 、 15.5 ± 0.3 、 12.5 ± 0.3 、 15.9 ± 0.3 、 16.6 ± 0.3 、 17.5 ± 0.3 、 18.2 ± 0.3 、 18.6 ± 0.3 、 18.9 ± 0.3 、 19.7 ± 0.3 、 20.9 ± 0.3 、 21.8 ± 0.3 、 22.3 ± 0.3 、 22.7 ± 0.3 、 23.1 ± 0.3 、 24.2 ± 0.3 、 24.7 ± 0.3 、 24.9 ± 0.3 、 25.3 ± 0.3 、 26.0 ± 0.3 、 26.4 ± 0.3 、 27.2 ± 0.3 、 29.4 ± 0.3 、 30.0 ± 0.3 、 30.9 ± 0.3 、 31.8 ± 0.3 、および 35.4 ± 0.3 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0053】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 10.7 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、および 26.4 ± 0.2 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 6.3 ± 0.2 、 12.5 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 、 25.3 ± 0.2 、 26.0 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 29.4 ± 0.2 、 30.0 ± 0.2 、 30.9 ± 0.2 、 31.8 ± 0.2 、および 35.4 ± 0.2 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

20

【0054】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 6.3 ± 0.2 、 10.7 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 12.5 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 、 25.3 ± 0.2 、 26.0 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 29.4 ± 0.2 、 30.0 ± 0.2 、 30.9 ± 0.2 、 31.8 ± 0.2 、および 35.4 ± 0.2 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

30

【0055】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 10.7 ± 0.1 、 15.2 ± 0.1 、 15.5 ± 0.1 、 17.5 ± 0.1 、 18.6 ± 0.1 、 19.7 ± 0.1 、 20.9 ± 0.1 、 21.8 ± 0.1 、 24.2 ± 0.1 、 24.7 ± 0.1 、および 26.4 ± 0.1 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 6.3 ± 0.1 、 12.5 ± 0.1 、 15.9 ± 0.1 、 16.6 ± 0.1 、 18.2 ± 0.1 、 18.9 ± 0.1 、 22.3 ± 0.1 、 22.7 ± 0.1 、 23.1 ± 0.1 、 24.9 ± 0.1 、 25.3 ± 0.1 、 26.0 ± 0.1 、 27.2 ± 0.1 、 29.4 ± 0.1 、 30.0 ± 0.1 、 30.9 ± 0.1 、 31.8 ± 0.1 、および 35.4 ± 0.2 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

40

【0056】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 6.3 ± 0.1 、 10.7 ± 0.1 、 15.2 ± 0.1 、 15.5 ± 0.1 、 12.5 ± 0.1 、 15.9 ± 0.1 、 16.6 ± 0.1 、 17.5 ± 0.1 、 18.2 ± 0.1 、 18.6 ± 0.1 、 18.9 ± 0.1 、 19.7 ± 0.1 、 20.9 ± 0.1 、 21.8 ± 0.1 、 22.3 ± 0.1 、 22.7 ± 0.1 、 23.1 ± 0.1 、 24.2 ± 0.1 、 24.7 ± 0.1 、 24.9 ± 0.1 、 25.3 ± 0.1 、 26.0 ± 0.1 、 26.4 ± 0.1 、 27.2 ± 0.1 、 29.4 ± 0.1 、 30.0 ± 0.1 、 30.9 ± 0.1 、 31.8 ± 0.1 、および 35.4 ± 0.2 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

50

0.1、 31.8 ± 0.1 、および 35.4 ± 0.1 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0057】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約10.7、15.2、15.5、17.5、18.6、19.7、20.9、21.8、24.2、24.7、および26.4に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約6.3、12.5、15.9、16.6、18.2、18.9、22.3、22.7、23.1、24.9、25.3、26.0、27.2、29.4、30.0、30.9、31.8、および35.4に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

【0058】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約6.3、10.7、15.2、15.5、12.5、15.9、16.6、17.5、18.2、18.6、18.9、19.7、20.9、21.8、22.3、22.7、23.1、24.2、24.7、24.9、25.3、26.0、26.4、27.2、29.4、30.0、30.9、31.8、および35.4に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0059】

ある種の態様において、式(I)の化合物の結晶形は、実質的に図43に対応するXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0060】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 8.23 ± 0.3 、 5.80 ± 0.3 、 5.70 ± 0.3 、 5.06 ± 0.3 、 4.77 ± 0.3 、 4.50 ± 0.3 、 4.24 ± 0.3 、 4.10 ± 0.3 、 3.67 ± 0.3 、 3.59 ± 0.3 、および 3.37 ± 0.3 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 14.10 ± 0.3 、 7.05 ± 0.3 、 5.58 ± 0.3 、 5.34 ± 0.3 、 4.88 ± 0.3 、 4.69 ± 0.3 、 3.99 ± 0.3 、 3.91 ± 0.3 、 3.85 ± 0.3 、 3.57 ± 0.3 、 3.51 ± 0.3 、 3.42 ± 0.3 、 3.27 ± 0.3 、 3.03 ± 0.3 、 2.97 ± 0.3 、 2.89 ± 0.3 、 2.80 ± 0.3 、および 2.53 ± 0.3 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0061】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 14.10 ± 0.3 、 8.23 ± 0.3 、 7.05 ± 0.3 、 5.80 ± 0.3 、 5.70 ± 0.3 、 5.58 ± 0.3 、 5.34 ± 0.3 、 5.06 ± 0.3 、 4.88 ± 0.3 、 4.77 ± 0.3 、 4.69 ± 0.3 、 4.50 ± 0.3 、 4.24 ± 0.3 、 4.10 ± 0.3 、 3.99 ± 0.3 、 3.91 ± 0.3 、 3.85 ± 0.3 、 3.67 ± 0.3 、 3.59 ± 0.3 、 3.57 ± 0.3 、 3.51 ± 0.3 、 3.42 ± 0.3 、 3.37 ± 0.3 、 3.27 ± 0.3 、 3.03 ± 0.3 、 2.97 ± 0.3 、 2.89 ± 0.3 、 2.80 ± 0.3 、および 2.53 ± 0.3 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0062】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 8.23 ± 0.2 、 5.80 ± 0.2 、 5.70 ± 0.2 、 5.06 ± 0.2 、 4.77 ± 0.2 、 4.50 ± 0.2 、 4.24 ± 0.2 、 4.10 ± 0.2 、 3.67 ± 0.2 、 3.59 ± 0.2 、および 3.37 ± 0.2 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 14.10 ± 0.2 、 7.05 ± 0.2 、 5.58 ± 0.2 、 5.34 ± 0.2 、 4.88 ± 0.2 、 4.69 ± 0.2 、 3.99 ± 0.2 、 3.91 ± 0.2 、 3.85 ± 0.2 、 3.57 ± 0.2 、 3.51 ± 0.2 、 3.42 ± 0.2 、 3.27 ± 0.2 、 3.03 ± 0.2 、 2.97 ± 0.2 、 2.89 ± 0.2 、 2.80 ± 0.2 、および 2.53 ± 0.2 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0063】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 14.10 ± 0.2 、 8.23 ± 0.2 、 7.05 ± 0.2 、 5.80 ± 0.2 、 5.70 ± 0.2 、 5.58 ± 0.2 、 5.34 ± 0.2 、 5.06 ± 0.2 、 4.88 ± 0.2 、 4.77 ± 0.2 、 4.69 ± 0.2 、 4.50 ± 0.2 、 4.24 ± 0.2 、 4.10 ± 0.2 、 3.99 ± 0.2 、 3.91 ± 0.2 、 3.85 ± 0.2 、 3.67 ± 0.2 、 3.59 ± 0.2 、 3.57 ± 0.2 、 3.51 ± 0.2 、 3.42 ± 0.2 、 3.37 ± 0.2 、 3.27 ± 0.2 、 3.03 ± 0.2 、 2.97 ± 0.2 、 2.89 ± 0.2 、 2.80 ± 0.2 、および 2.53 ± 0.2 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

10

20

30

40

50

【0064】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 8.23 ± 0.1 、 5.80 ± 0.1 、 5.70 ± 0.1 、 5.06 ± 0.1 、 4.77 ± 0.1 、 4.50 ± 0.1 、 4.24 ± 0.1 、 4.10 ± 0.1 、 3.67 ± 0.1 、 3.59 ± 0.1 、および 3.37 ± 0.1 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 14.10 ± 0.1 、 7.05 ± 0.1 、 5.58 ± 0.1 、 5.34 ± 0.1 、 4.88 ± 0.1 、 4.69 ± 0.1 、 3.99 ± 0.1 、 3.91 ± 0.1 、 3.85 ± 0.1 、 3.57 ± 0.1 、 3.51 ± 0.1 、 3.42 ± 0.1 、 3.27 ± 0.1 、 3.03 ± 0.1 、 2.97 ± 0.1 、 2.89 ± 0.1 、 2.80 ± 0.1 、および 2.53 ± 0.1 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0065】

10

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 14.10 ± 0.1 、 8.23 ± 0.1 、 7.05 ± 0.1 、 5.80 ± 0.1 、 5.70 ± 0.1 、 5.58 ± 0.1 、 5.34 ± 0.1 、 5.06 ± 0.1 、 4.88 ± 0.1 、 4.77 ± 0.1 、 4.69 ± 0.1 、 4.50 ± 0.1 、 4.24 ± 0.1 、 4.10 ± 0.1 、 3.99 ± 0.1 、 3.91 ± 0.1 、 3.85 ± 0.1 、 3.67 ± 0.1 、 3.59 ± 0.1 、 3.57 ± 0.1 、 3.51 ± 0.1 、 3.42 ± 0.1 、 3.37 ± 0.1 、 3.27 ± 0.1 、 3.03 ± 0.1 、 2.97 ± 0.1 、 2.89 ± 0.1 、 2.80 ± 0.1 、および 2.53 ± 0.1 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0066】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 8.23 、 5.80 、 5.70 、 5.06 、 4.77 、 4.50 、 4.24 、 4.10 、 3.67 、 3.59 、および 3.37 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 14.10 、 7.05 、 5.58 、 5.34 、 4.88 、 4.69 、 3.99 、 3.91 、 3.85 、 3.57 、 3.51 、 3.42 、 3.27 、 3.03 、 2.97 、 2.89 、 2.80 、および 2.53 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

20

【0067】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 14.10 、 8.23 、 7.05 、 5.80 、 5.70 、 5.58 、 5.34 、 5.06 、 4.88 、 4.77 、 4.69 、 4.50 、 4.24 、 4.10 、 3.99 、 3.91 、 3.85 、 3.67 、 3.59 、 3.57 、 3.51 、 3.42 、 3.37 、 3.27 、 3.03 、 2.97 、 2.89 、 2.80 、および 2.53 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0068】

式(I)の化合物の結晶形は形態Bであることができ、ここで形態Bは上記のXRPDパターンまたは図43によって特徴付けられる。

30

【0069】

式(I)の化合物の結晶形(例えば、形態B)は、DSCによって決定した場合に約 94°C および約 193°C のオンセット温度を有する吸熱事象を含むことができる。式(I)の化合物の結晶形(例えば、形態B)は、図11に示されるDSCプロットによって特徴付けることができる。式(I)の化合物の結晶形は約 204°C の融点を有することができる。式(I)の化合物の結晶形は形態Bであることができ、ここで形態Bは約 204°C の融点を有する。

【0070】

形態Bは、約 80°C から約 140°C まで加熱されたときの質量減少が約12%であることができる。形態Bは溶媒和結晶形であってもよく、ここで形態Bは1,4-ジオキサン溶媒和物である。

40

【0071】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 11.0 ± 0.3 、 14.9 ± 0.3 、 18.0 ± 0.3 、 19.1 ± 0.3 、 21.0 ± 0.3 、および 22.8 ± 0.3 に角度 2θ ピーク(すなわち、 $2\theta^{\circ}$)を含む。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 5.6 ± 0.3 、 8.9 ± 0.3 、 9.6 ± 0.3 、 10.6 ± 0.3 、 13.5 ± 0.3 、 14.4 ± 0.3 、 15.3 ± 0.3 、 16.1 ± 0.3 、 16.9 ± 0.3 、 17.2 ± 0.3 、 20.3 ± 0.3 、 21.7 ± 0.3 、 22.1 ± 0.3 、 23.5 ± 0.3 、 23.9 ± 0.3 、 24.7 ± 0.3 、 26.8 ± 0.3 、 27.3 ± 0.3 、および 29.1 ± 0.3 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

【0072】

50

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 5.6 ± 0.3 、 8.9 ± 0.3 、 9.6 ± 0.3 、 10.6 ± 0.3 、 11.0 ± 0.3 、 13.5 ± 0.3 、 14.4 ± 0.3 、 14.9 ± 0.3 、 15.3 ± 0.3 、 16.1 ± 0.3 、 16.9 ± 0.3 、 17.2 ± 0.3 、 18.0 ± 0.3 、 19.1 ± 0.3 、 20.3 ± 0.3 、 21.0 ± 0.3 、 21.7 ± 0.3 、 22.1 ± 0.3 、 22.8 ± 0.3 、 23.5 ± 0.3 、 23.9 ± 0.3 、 24.7 ± 0.3 、 26.8 ± 0.3 、 27.3 ± 0.3 、および 29.1 ± 0.3 に角度 2θ ピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

【0073】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 11.0 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、および 22.8 ± 0.2 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含む。式 (I) の化合物の結晶形の XRPD パターンは、約 5.6 ± 0.2 、 8.9 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 、 27.3 ± 0.2 、および 29.1 ± 0.2 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

10

【0074】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 5.6 ± 0.2 、 8.9 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 、 27.3 ± 0.2 、および 29.1 ± 0.2 に角度 2θ ピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

20

【0075】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 11.0 ± 0.1 、 14.9 ± 0.1 、 18.0 ± 0.1 、 19.1 ± 0.1 、 21.0 ± 0.1 、および 22.8 ± 0.1 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含む。式 (I) の化合物の結晶形の XRPD パターンは、約 5.6 ± 0.1 、 8.9 ± 0.1 、 9.6 ± 0.1 、 10.6 ± 0.1 、 13.5 ± 0.1 、 14.4 ± 0.1 、 15.3 ± 0.1 、 16.1 ± 0.1 、 16.9 ± 0.1 、 17.2 ± 0.1 、 20.3 ± 0.1 、 21.7 ± 0.1 、 22.1 ± 0.1 、 23.5 ± 0.1 、 23.9 ± 0.1 、 24.7 ± 0.1 、 26.8 ± 0.1 、 27.3 ± 0.1 、および 29.1 ± 0.1 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

【0076】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 5.6 ± 0.1 、 8.9 ± 0.1 、 9.6 ± 0.1 、 10.6 ± 0.1 、 11.0 ± 0.1 、 13.5 ± 0.1 、 14.4 ± 0.1 、 14.9 ± 0.1 、 15.3 ± 0.1 、 16.1 ± 0.1 、 16.9 ± 0.1 、 17.2 ± 0.1 、 18.0 ± 0.1 、 19.1 ± 0.1 、 20.3 ± 0.1 、 21.0 ± 0.1 、 21.7 ± 0.1 、 22.1 ± 0.1 、 22.8 ± 0.1 、 23.5 ± 0.1 、 23.9 ± 0.1 、 24.7 ± 0.1 、 26.8 ± 0.1 、 27.3 ± 0.1 、および 29.1 ± 0.1 に角度 2θ ピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

30

【0077】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 11.0 、 14.9 、 18.0 、 19.1 、 21.0 、および 22.8 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含む。式 (I) の化合物の結晶形の XRPD パターンは、約 5.6 、 8.9 、 9.6 、 10.6 、 13.5 、 14.4 、 15.3 、 16.1 、 16.9 、 17.2 、 20.3 、 21.7 、 22.1 、 23.5 、 23.9 、 24.7 、 26.8 、 27.3 、および 29.1 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

40

【0078】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 5.6 、 8.9 、 9.6 、 10.6 、 11.0 、 13.5 、 14.4 、 14.9 、 15.3 、 16.1 、 16.9 、 17.2 、 18.0 、 19.1 、 20.3 、 21.0 、 21.7 、 22.1 、 22.8 、 23.5 、 23.9 、 24.7 、 26.8 、 27.3 、および 29 に角度 2θ ピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

【0079】

ある種の態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、実質的に図44に対応する XRPD パターンによって特徴付けられる。

50

【0080】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 8.05 ± 0.3 、 5.94 ± 0.3 、 4.91 ± 0.3 、 4.63 ± 0.3 、 4.22 ± 0.3 、および 3.89 ± 0.3 に d 間隔を含む XRPD パターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形の XRPD パターンは、約 15.71 ± 0.3 、 9.97 ± 0.3 、 9.22 ± 0.3 、 8.33 ± 0.3 、 6.55 ± 0.3 、 6.16 ± 0.3 、 5.77 ± 0.3 、 5.50 ± 0.3 、 5.25 ± 0.3 、 5.15 ± 0.3 、 4.36 ± 0.3 、 4.09 ± 0.3 、 4.01 ± 0.3 、 3.78 ± 0.3 、 3.71 ± 0.3 、 3.60 ± 0.3 、 3.32 ± 0.3 、 3.26 ± 0.3 、および 3.07 ± 0.3 における d 間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0081】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 15.71 ± 0.3 、 9.97 ± 0.3 、 9.22 ± 0.3 、 8.33 ± 0.3 、 8.05 ± 0.3 、 6.55 ± 0.3 、 6.16 ± 0.3 、 5.94 ± 0.3 、 5.77 ± 0.3 、 5.50 ± 0.3 、 5.25 ± 0.3 、 5.15 ± 0.3 、 4.91 ± 0.3 、 4.63 ± 0.3 、 4.36 ± 0.3 、 4.22 ± 0.3 、 4.09 ± 0.3 、 4.01 ± 0.3 、 3.89 ± 0.3 、 3.78 ± 0.3 、 3.71 ± 0.3 、 3.60 ± 0.3 、 3.32 ± 0.3 、 3.26 ± 0.3 、および 3.07 ± 0.3 に d 間隔を含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

10

【0082】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 8.05 ± 0.2 、 5.94 ± 0.2 、 4.91 ± 0.2 、 4.63 ± 0.2 、 4.22 ± 0.2 、および 3.89 ± 0.2 に d 間隔を含む XRPD パターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形の XRPD パターンは、約 15.71 ± 0.2 、 9.97 ± 0.2 、 9.22 ± 0.2 、 8.33 ± 0.2 、 6.55 ± 0.2 、 6.16 ± 0.2 、 5.77 ± 0.2 、 5.50 ± 0.2 、 5.25 ± 0.2 、 5.15 ± 0.2 、 4.36 ± 0.2 、 4.09 ± 0.2 、 4.01 ± 0.2 、 3.78 ± 0.2 、 3.71 ± 0.2 、 3.60 ± 0.2 、 3.32 ± 0.2 、 3.26 ± 0.2 、および 3.07 ± 0.2 における d 間隔によってさらに特徴付けることができる。

20

【0083】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 15.71 ± 0.2 、 9.97 ± 0.2 、 9.22 ± 0.2 、 8.33 ± 0.2 、 8.05 ± 0.2 、 6.55 ± 0.2 、 6.16 ± 0.2 、 5.94 ± 0.2 、 5.77 ± 0.2 、 5.50 ± 0.2 、 5.25 ± 0.2 、 5.15 ± 0.2 、 4.91 ± 0.2 、 4.63 ± 0.2 、 4.36 ± 0.2 、 4.22 ± 0.2 、 4.09 ± 0.2 、 4.01 ± 0.2 、 3.89 ± 0.2 、 3.78 ± 0.2 、 3.71 ± 0.2 、 3.60 ± 0.2 、 3.32 ± 0.2 、 3.26 ± 0.2 、および 3.07 ± 0.2 に d 間隔を含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

30

【0084】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 8.05 ± 0.1 、 5.94 ± 0.1 、 4.91 ± 0.1 、 4.63 ± 0.1 、 4.22 ± 0.1 、および 3.89 ± 0.1 に d 間隔を含む XRPD パターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形の XRPD パターンは、約 15.71 ± 0.1 、 9.97 ± 0.1 、 9.22 ± 0.1 、 8.33 ± 0.1 、 6.55 ± 0.1 、 6.16 ± 0.1 、 5.77 ± 0.1 、 5.50 ± 0.1 、 5.25 ± 0.1 、 5.15 ± 0.1 、 4.36 ± 0.1 、 4.09 ± 0.1 、 4.01 ± 0.1 、 3.78 ± 0.1 、 3.71 ± 0.1 、 3.60 ± 0.1 、 3.32 ± 0.1 、 3.26 ± 0.1 、および 3.07 ± 0.1 における d 間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0085】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 15.71 ± 0.1 、 9.97 ± 0.1 、 9.22 ± 0.1 、 8.33 ± 0.1 、 8.05 ± 0.1 、 6.55 ± 0.1 、 6.16 ± 0.1 、 5.94 ± 0.1 、 5.77 ± 0.1 、 5.50 ± 0.1 、 5.25 ± 0.1 、 5.15 ± 0.1 、 4.91 ± 0.1 、 4.63 ± 0.1 、 4.36 ± 0.1 、 4.22 ± 0.1 、 4.09 ± 0.1 、 4.01 ± 0.1 、 3.89 ± 0.1 、 3.78 ± 0.1 、 3.71 ± 0.1 、 3.60 ± 0.1 、 3.32 ± 0.1 、 3.26 ± 0.1 、および 3.07 ± 0.1 に d 間隔を含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

40

【0086】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 8.05 、 5.94 、 4.91 、 4.63 、 4.22 、および 3.89 に d 間隔を含む XRPD パターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形の XRPD パターンは、約 15.71 、 9.97 、 9.22 、 8.33 、 6.55 、 6.16 、 5.77 、 5.50 、 5.25 、 5.15 、 4.36 、 4.09 、 4.01 、 3.78 、 3.71 、 3.60 、 3.32 、 3.26 、および 3.07 における d 間隔

50

によってさらに特徴付けることができる。

【0087】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 15.71 ± 0.2 、 9.97 ± 0.2 、 9.22 ± 0.2 、 8.33 ± 0.2 、 8.05 ± 0.2 、 6.55 ± 0.2 、 6.16 ± 0.2 、 5.94 ± 0.2 、 5.77 ± 0.2 、 5.50 ± 0.2 、 5.25 ± 0.2 、 5.15 ± 0.2 、 4.91 ± 0.2 、 4.63 ± 0.2 、 4.36 ± 0.2 、 4.22 ± 0.2 、 4.09 ± 0.2 、 4.01 ± 0.2 、 3.89 ± 0.2 、 3.78 ± 0.2 、 3.71 ± 0.2 、 3.60 ± 0.2 、 3.32 ± 0.2 、 3.26 ± 0.2 、および 3.07 ± 0.2 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0088】

式(I)の化合物の結晶形は形態Cであることができ、ここで形態Cは上記のXRPDパターンまたは図44によって特徴付けられる。

10

【0089】

式(I)の化合物の結晶形(例えば、形態C)は、DSCによって決定した場合に約 211°C の温度での吸熱事象を含むことができる。式(I)の化合物の結晶形(例えば、形態C)は、図16に示されるDSCプロットによって特徴付けることができる。式(I)の化合物の結晶形は約 213°C の融点を有することができる。式(I)の化合物の結晶形は形態Cであることができ、ここで形態Cは約 213°C の融点を有する。

【0090】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 15.6 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、および 23.7 ± 0.2 に角度 2θ ピーク(すなわち、 $2\theta^{\circ}$)を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 6.6 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 9.0 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 、 26.6 ± 0.2 、 27.6 ± 0.2 、および 28.7 ± 0.2 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

20

【0091】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 6.6 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 9.0 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 、 26.6 ± 0.2 、 27.6 ± 0.2 、および 28.7 ± 0.2 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

30

【0092】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 15.6 ± 0.1 、 22.0 ± 0.1 、および 23.7 ± 0.1 に角度 2θ ピーク(すなわち、 $2\theta^{\circ}$)を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 6.6 ± 0.1 、 7.8 ± 0.1 、 9.0 ± 0.1 、 10.6 ± 0.1 、 13.7 ± 0.1 、 14.7 ± 0.1 、 16.3 ± 0.1 、 17.1 ± 0.1 、 18.1 ± 0.1 、 18.2 ± 0.1 、 18.8 ± 0.1 、 19.1 ± 0.1 、 19.7 ± 0.1 、 20.7 ± 0.1 、 21.2 ± 0.1 、 22.5 ± 0.1 、 25.0 ± 0.1 、 26.6 ± 0.1 、 27.6 ± 0.1 、および 28.7 ± 0.1 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

40

【0093】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 6.6 ± 0.1 、 7.8 ± 0.1 、 9.0 ± 0.1 、 10.6 ± 0.1 、 13.7 ± 0.1 、 14.7 ± 0.1 、 15.6 ± 0.1 、 16.3 ± 0.1 、 17.1 ± 0.1 、 18.1 ± 0.1 、 18.2 ± 0.1 、 18.8 ± 0.1 、 19.1 ± 0.1 、 19.7 ± 0.1 、 20.7 ± 0.1 、 21.2 ± 0.1 、 22.0 ± 0.1 、 22.5 ± 0.1 、 23.7 ± 0.1 、 25.0 ± 0.1 、 26.6 ± 0.1 、 27.6 ± 0.1 、および 28.7 ± 0.1 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0094】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 15.6 、 22.0 、および 23.7 に角度 2θ ピーク(すなわち、 $2\theta^{\circ}$)を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)

50

）の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約6.6、7.8、9.0、10.6、13.7、14.7、16.3、17.1、18.1、18.2、18.8、19.1、19.7、20.7、21.2、22.5、25.0、26.6、27.6、および28.7に角度2θピークをさらに含むことができる。

【0095】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約6.6、7.8、9.0、10.6、13.7、14.7、15.6、16.3、17.1、18.1、18.2、18.8、19.1、19.7、20.7、21.2、22.0、22.5、23.7、25.0、26.6、27.6、および28.7に角度2θピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0096】

ある種の態様において、式（I）の化合物の結晶形は、実質的に図45に対応するXRPDパターンによって特徴付けられる。

10

【0097】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約 5.66 ± 0.3 、 4.02 ± 0.3 、および 3.75 ± 0.3 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式（I）の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 13.46 ± 0.3 、 11.38 ± 0.3 、 9.79 ± 0.3 、 8.37 ± 0.3 、 6.43 ± 0.3 、 6.02 ± 0.3 、 5.44 ± 0.3 、 5.18 ± 0.3 、 4.90 ± 0.3 、 4.86 ± 0.3 、 4.72 ± 0.3 、 4.64 ± 0.3 、 4.50 ± 0.3 、 4.29 ± 0.3 、 4.19 ± 0.3 、 3.94 ± 0.3 、 3.55 ± 0.3 、 3.34 ± 0.3 、 3.22 ± 0.3 、および 3.10 ± 0.3 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0098】

20

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約 13.46 ± 0.3 、 11.38 ± 0.3 、 9.79 ± 0.3 、 8.37 ± 0.3 、 6.43 ± 0.3 、 6.02 ± 0.3 、 5.66 ± 0.3 、 5.44 ± 0.3 、 5.18 ± 0.3 、 4.90 ± 0.3 、 4.86 ± 0.3 、 4.72 ± 0.3 、 4.64 ± 0.3 、 4.50 ± 0.3 、 4.29 ± 0.3 、 4.19 ± 0.3 、 4.02 ± 0.3 、 3.94 ± 0.3 、 3.75 ± 0.3 、 3.55 ± 0.3 、 3.34 ± 0.3 、 3.22 ± 0.3 、および 3.10 ± 0.3 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0099】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約 5.66 ± 0.2 、 4.02 ± 0.2 、および 3.75 ± 0.2 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式（I）の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 13.46 ± 0.2 、 11.38 ± 0.2 、 9.79 ± 0.2 、 8.37 ± 0.2 、 6.43 ± 0.2 、 6.02 ± 0.2 、 5.44 ± 0.2 、 5.18 ± 0.2 、 4.90 ± 0.2 、 4.86 ± 0.2 、 4.72 ± 0.2 、 4.64 ± 0.2 、 4.50 ± 0.2 、 4.29 ± 0.2 、 4.19 ± 0.2 、 3.94 ± 0.2 、 3.55 ± 0.2 、 3.34 ± 0.2 、 3.22 ± 0.2 、および 3.10 ± 0.2 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

30

【0100】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約 13.46 ± 0.2 、 11.38 ± 0.2 、 9.79 ± 0.2 、 8.37 ± 0.2 、 6.43 ± 0.2 、 6.02 ± 0.2 、 5.66 ± 0.2 、 5.44 ± 0.2 、 5.18 ± 0.2 、 4.90 ± 0.2 、 4.86 ± 0.2 、 4.72 ± 0.2 、 4.64 ± 0.2 、 4.50 ± 0.2 、 4.29 ± 0.2 、 4.19 ± 0.2 、 4.02 ± 0.2 、 3.94 ± 0.2 、 3.75 ± 0.2 、 3.55 ± 0.2 、 3.34 ± 0.2 、 3.22 ± 0.2 、および 3.10 ± 0.2 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

40

【0101】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約 5.66 ± 0.1 、 4.02 ± 0.1 、および 3.75 ± 0.1 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式（I）の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 13.46 ± 0.1 、 11.38 ± 0.1 、 9.79 ± 0.1 、 8.37 ± 0.1 、 6.43 ± 0.1 、 6.02 ± 0.1 、 5.44 ± 0.1 、 5.18 ± 0.1 、 4.90 ± 0.1 、 4.86 ± 0.1 、 4.72 ± 0.1 、 4.64 ± 0.1 、 4.50 ± 0.1 、 4.29 ± 0.1 、 4.19 ± 0.1 、 3.94 ± 0.1 、 3.55 ± 0.1 、 3.34 ± 0.1 、 3.22 ± 0.1 、および 3.10 ± 0.1 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0102】

50

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約13.46 ± 0.1、11.38 ± 0.1、9.79 ± 0.1、8.37 ± 0.1、6.43 ± 0.1、6.02 ± 0.1、5.66 ± 0.1、5.44 ± 0.1、5.18 ± 0.1、4.90 ± 0.1、4.86 ± 0.1、4.72 ± 0.1、4.64 ± 0.1、4.50 ± 0.1、4.29 ± 0.1、4.19 ± 0.1、4.02 ± 0.1、3.94 ± 0.1、3.75 ± 0.1、3.55 ± 0.1、3.34 ± 0.1、3.22 ± 0.1、および3.10 ± 0.1にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0103】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約5.66、4.02、および3.75にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約13.46、11.38、9.79、8.37、6.43、6.02、5.44、5.18、4.90、4.86、4.72、4.64、4.50、4.29、4.19、3.94、3.55、3.34、3.22、および3.10におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

10

【0104】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約13.46、11.38、9.79、8.37、6.43、6.02、5.66、5.44、5.18、4.90、4.86、4.72、4.64、4.50、4.29、4.19、4.02、3.94、3.75、3.55、3.34、3.22、および3.10にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0105】

式 (I) の化合物の結晶形は形態Dであることができ、ここで形態Dは上記のXRPDパターンまたは図45によって特徴付けられる。

20

【0106】

式 (I) の化合物の結晶形（例えば、形態D）は、DSCによって決定した場合に約205℃のオンセット温度を有する吸熱事象を含むことができる。式 (I) の化合物の結晶形は、図19に示されるDSCプロットによって特徴付けることができる。式 (I) の化合物の結晶形は約209℃の融点を有することができる。式 (I) の化合物の結晶形は形態Dであることができ、ここで形態Dは約209℃の融点を有する。

【0107】

式 (I) の化合物の結晶形（例えば、形態D）は、約35℃から約153℃まで加熱されたときの質量減少が約13%であることができる。形態Dは溶媒和結晶形であってもよく、ここで形態Dはジクロロメタン溶媒和物である。

30

【0108】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約8.8 ± 0.3、17.7 ± 0.3、および21.4 ± 0.3に角度2θピーク（すなわち、2θ°）を含むXRPDパターンによって特徴付けることができる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約5.4 ± 0.3、9.3 ± 0.3、12.1 ± 0.3、13.4 ± 0.3、13.8 ± 0.3、18.0 ± 0.3、16.5 ± 0.3、18.3 ± 0.3、18.9 ± 0.3、19.5 ± 0.3、22.2 ± 0.3、22.6 ± 0.3、22.9 ± 0.3、23.3 ± 0.3、23.5 ± 0.3、24.4 ± 0.3、26.2 ± 0.3、26.8 ± 0.3、27.8 ± 0.3、および29.3 ± 0.3に角度2θピークをさらに含むことができる。

【0109】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約5.4 ± 0.3、8.8 ± 0.3、9.3 ± 0.3、12.1 ± 0.3、13.4 ± 0.3、13.8 ± 0.3、17.7 ± 0.3、18.0 ± 0.3、16.5 ± 0.3、18.3 ± 0.3、18.9 ± 0.3、19.5 ± 0.3、21.4 ± 0.3、22.2 ± 0.3、22.6 ± 0.3、22.9 ± 0.3、23.3 ± 0.3、23.5 ± 0.3、24.4 ± 0.3、26.2 ± 0.3、26.8 ± 0.3、27.8 ± 0.3、および29.3 ± 0.3に角度2θピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

40

【0110】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約8.8 ± 0.2、17.7 ± 0.2、および21.4 ± 0.2に角度2θピーク（すなわち、2θ°）を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約5.4 ± 0.2、9.3 ± 0.2、12.1 ± 0.2、13.4 ± 0.2、13.8 ± 0.2、18.0 ± 0.2、16.5 ± 0.2、18.3 ± 0.2、

50

18.9 ± 0.2、19.5 ± 0.2、22.2 ± 0.2、22.6 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、23.5 ± 0.2、24.4 ± 0.2、26.2 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.8 ± 0.2、および29.3 ± 0.2に角度2θピークをさらに含むことができる。

【0111】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約5.4 ± 0.2、8.8 ± 0.2、9.3 ± 0.2、12.1 ± 0.2、13.4 ± 0.2、13.8 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.0 ± 0.2、16.5 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.9 ± 0.2、19.5 ± 0.2、21.4 ± 0.2、22.2 ± 0.2、22.6 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、23.5 ± 0.2、24.4 ± 0.2、26.2 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.8 ± 0.2、および29.3 ± 0.2に角度2θピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

10

【0112】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約8.8 ± 0.1、17.7 ± 0.1、および21.4 ± 0.1に角度2θピーク(すなわち、2θ°)を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約5.4 ± 0.1、9.3 ± 0.1、12.1 ± 0.1、13.4 ± 0.1、13.8 ± 0.1、18.0 ± 0.1、16.5 ± 0.1、18.3 ± 0.1、18.9 ± 0.1、19.5 ± 0.1、22.2 ± 0.1、22.6 ± 0.1、22.9 ± 0.1、23.3 ± 0.1、23.5 ± 0.1、24.4 ± 0.1、26.2 ± 0.1、26.8 ± 0.1、27.8 ± 0.1、および29.3 ± 0.1に角度2θピークをさらに含むことができる。

【0113】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約5.4 ± 0.1、8.8 ± 0.1、9.3 ± 0.1、12.1 ± 0.1、13.4 ± 0.1、13.8 ± 0.1、17.7 ± 0.1、18.0 ± 0.1、16.5 ± 0.1、18.3 ± 0.1、18.9 ± 0.1、19.5 ± 0.1、21.4 ± 0.1、22.2 ± 0.1、22.6 ± 0.1、22.9 ± 0.1、23.3 ± 0.1、23.5 ± 0.1、24.4 ± 0.1、26.2 ± 0.1、26.8 ± 0.1、27.8 ± 0.1、および29.3 ± 0.1に角度2θピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

20

【0114】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約8.8、17.7、および21.4に角度2θピーク(すなわち、2θ°)を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約5.4、9.3、12.1、13.4、13.8、18.0、16.5、18.3、18.9、19.5、22.2、22.6、22.9、23.3、23.5、24.4、26.2、26.8、27.8、および29.3に角度2θピークをさらに含むことができる。

30

【0115】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約5.4、8.8、9.3、12.1、13.4、13.8、17.7、18.0、16.5、18.3、18.9、19.5、21.4、22.2、22.6、22.9、23.3、23.5、24.4、26.2、26.8、27.8、および29.3に角度2θピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0116】

ある種の態様において、式(I)の化合物の結晶形は、実質的に図46に対応するXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0117】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約10.01 ± 0.3、4.99 ± 0.3、および4.14 ± 0.3にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約16.41 ± 0.3、9.46 ± 0.3、7.30 ± 0.3、6.61 ± 0.3、6.40 ± 0.3、5.52 ± 0.3、5.38 ± 0.3、4.83 ± 0.3、4.67 ± 0.3、4.55 ± 0.3、3.99 ± 0.3、3.93 ± 0.3、3.87 ± 0.3、3.81 ± 0.3、3.77 ± 0.3、3.64 ± 0.3、3.40 ± 0.3、3.32 ± 0.3、および3.04 ± 0.3におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

40

【0118】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約16.41 ± 0.3、10.01 ± 0.3、9.46 ± 0.3、7.30 ± 0.3、6.61 ± 0.3、6.40 ± 0.3、5.52 ± 0.3、5.38 ± 0.3

50

、 4.99 ± 0.3 、 4.83 ± 0.3 、 4.67 ± 0.3 、 4.55 ± 0.3 、 4.14 ± 0.3 、 3.99 ± 0.3 、 3.93 、 ± 0.3 3.87 ± 0.3 、 3.81 ± 0.3 、 3.77 ± 0.3 、 3.64 ± 0.3 、 3.40 ± 0.3 、 3.32 ± 0.3 、および 3.04 ± 0.3 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0119】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 10.01 ± 0.2 、 4.99 ± 0.2 、および 4.14 ± 0.2 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 16.41 ± 0.2 、 9.46 ± 0.2 、 7.30 ± 0.2 、 6.61 ± 0.2 、 6.40 ± 0.2 、 5.52 ± 0.2 、 5.38 ± 0.2 、 4.83 ± 0.2 、 4.67 ± 0.2 、 4.55 ± 0.2 、 3.99 ± 0.2 、 3.93 、 ± 0.2 3.87 ± 0.2 、 3.81 ± 0.2 、 3.77 ± 0.2 、 3.64 ± 0.2 、 3.40 ± 0.2 、 3.32 ± 0.2 、および 3.04 ± 0.2 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

10

【0120】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 16.41 ± 0.2 、 10.01 ± 0.2 、 9.46 ± 0.2 、 7.30 ± 0.2 、 6.61 ± 0.2 、 6.40 ± 0.2 、 5.52 ± 0.2 、 5.38 ± 0.2 、 4.99 ± 0.2 、 4.83 ± 0.2 、 4.67 ± 0.2 、 4.55 ± 0.2 、 4.14 ± 0.2 、 3.99 ± 0.2 、 3.93 、 ± 0.2 3.87 ± 0.2 、 3.81 ± 0.2 、 3.77 ± 0.2 、 3.64 ± 0.2 、 3.40 ± 0.2 、 3.32 ± 0.2 、および 3.04 ± 0.2 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0121】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 10.01 ± 0.1 、 4.99 ± 0.1 、および 4.14 ± 0.1 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 16.41 ± 0.1 、 9.46 ± 0.1 、 7.30 ± 0.1 、 6.61 ± 0.1 、 6.40 ± 0.1 、 5.52 ± 0.1 、 5.38 ± 0.1 、 4.83 ± 0.1 、 4.67 ± 0.1 、 4.55 ± 0.1 、 3.99 ± 0.1 、 3.93 、 ± 0.1 3.87 ± 0.1 、 3.81 ± 0.1 、 3.77 ± 0.1 、 3.64 ± 0.1 、 3.40 ± 0.1 、 3.32 ± 0.1 、および 3.04 ± 0.1 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

20

【0122】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 16.41 ± 0.1 、 10.01 ± 0.1 、 9.46 ± 0.1 、 7.30 ± 0.1 、 6.61 ± 0.1 、 6.40 ± 0.1 、 5.52 ± 0.1 、 5.38 ± 0.1 、 4.99 ± 0.1 、 4.83 ± 0.1 、 4.67 ± 0.1 、 4.55 ± 0.1 、 4.14 ± 0.1 、 3.99 ± 0.1 、 3.93 、 ± 0.1 3.87 ± 0.1 、 3.81 ± 0.1 、 3.77 ± 0.1 、 3.64 ± 0.1 、 3.40 ± 0.1 、 3.32 ± 0.1 、および 3.04 ± 0.1 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

30

【0123】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 10.01 、 4.99 、および 4.14 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 16.41 、 9.46 、 7.30 、 6.61 、 6.40 、 5.52 、 5.38 、 4.83 、 4.67 、 4.55 、 3.99 、 3.93 、 3.87 、 3.81 、 3.77 、 3.64 、 3.40 、 3.32 、および 3.04 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0124】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 16.41 、 10.01 、 9.46 、 7.30 、 6.61 、 6.40 、 5.52 、 5.38 、 4.99 、 4.83 、 4.67 、 4.55 、 4.14 、 3.99 、 3.93 、 3.87 、 3.81 、 3.77 、 3.64 、 3.40 、 3.32 、および 3.04 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

40

【0125】

式(I)の化合物の結晶形は形態Eであることができ、ここで形態Eは上記のXRPDパターンまたは図46によって特徴付けられる。

【0126】

形態Eは溶媒和結晶形であってもよく、ここで形態Eはクロロベンゼン溶媒和物である。

【0127】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 4.6 ± 0.3 、 4.8 ± 0.3 、 15.3 ± 0.3 、 16.6 ± 0.3 、 18.1 ± 0.3 、および 22.9 ± 0.3 に角度 2θ ピーク（すなわち

50

、 $2\theta^\circ$)を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 7.3 ± 0.3 、 8.1 ± 0.3 、 9.7 ± 0.3 、 11.0 ± 0.3 、 12.2 ± 0.3 、 13.8 ± 0.3 、 14.8 ± 0.3 、 16.1 ± 0.3 、 17.5 ± 0.3 、 17.9 ± 0.3 、 18.5 ± 0.3 、 19.8 ± 0.3 、 20.2 ± 0.3 、 20.8 ± 0.3 、 21.5 ± 0.3 、 22.2 ± 0.3 、 23.4 ± 0.3 、 24.0 ± 0.3 、 24.8 ± 0.3 、 25.2 ± 0.3 、 25.8 ± 0.3 、 27.5 ± 0.3 、 27.9 ± 0.3 、および 31.9 ± 0.3 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

【0128】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 4.6 ± 0.3 、 4.8 ± 0.3 、 7.3 ± 0.3 、 8.1 ± 0.3 、 9.7 ± 0.3 、 11.0 ± 0.3 、 12.2 ± 0.3 、 13.8 ± 0.3 、 14.8 ± 0.3 、 15.3 ± 0.3 、 16.1 ± 0.3 、 16.6 ± 0.3 、 17.5 ± 0.3 、 17.9 ± 0.3 、 18.1 ± 0.3 、 18.5 ± 0.3 、 19.8 ± 0.3 、 20.2 ± 0.3 、 20.8 ± 0.3 、 21.5 ± 0.3 、 22.2 ± 0.3 、 22.9 ± 0.3 、 23.4 ± 0.3 、 24.0 ± 0.3 、 24.8 ± 0.3 、 25.2 ± 0.3 、 25.8 ± 0.3 、 27.5 ± 0.3 、 27.9 ± 0.3 、および 31.9 ± 0.3 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

10

【0129】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 4.6 ± 0.2 、 4.8 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、および 22.9 ± 0.2 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 7.3 ± 0.2 、 8.1 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 14.8 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 24.8 ± 0.2 、 25.2 ± 0.2 、 25.8 ± 0.2 、 27.5 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 、および 31.9 ± 0.2 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

20

【0130】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 4.6 ± 0.2 、 4.8 ± 0.2 、 7.3 ± 0.2 、 8.1 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 14.8 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 24.8 ± 0.2 、 25.2 ± 0.2 、 25.8 ± 0.2 、 27.5 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 、および 31.9 ± 0.2 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

30

【0131】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 4.6 ± 0.1 、 4.8 ± 0.1 、 15.3 ± 0.1 、 16.6 ± 0.1 、 18.1 ± 0.1 、および 22.9 ± 0.1 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 7.3 ± 0.1 、 8.1 ± 0.1 、 9.7 ± 0.1 、 11.0 ± 0.1 、 12.2 ± 0.1 、 13.8 ± 0.1 、 14.8 ± 0.1 、 16.1 ± 0.1 、 17.5 ± 0.1 、 17.9 ± 0.1 、 18.5 ± 0.1 、 19.8 ± 0.1 、 20.2 ± 0.1 、 20.8 ± 0.1 、 21.5 ± 0.1 、 22.2 ± 0.1 、 23.4 ± 0.1 、 24.0 ± 0.1 、 24.8 ± 0.1 、 25.2 ± 0.1 、 25.8 ± 0.1 、 27.5 ± 0.1 、 27.9 ± 0.1 、および 31.9 ± 0.1 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

40

【0132】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 4.6 ± 0.1 、 4.8 ± 0.1 、 7.3 ± 0.1 、 8.1 ± 0.1 、 9.7 ± 0.1 、 11.0 ± 0.1 、 12.2 ± 0.1 、 13.8 ± 0.1 、 14.8 ± 0.1 、 15.3 ± 0.1 、 16.1 ± 0.1 、 16.6 ± 0.1 、 17.5 ± 0.1 、 17.9 ± 0.1 、 18.1 ± 0.1 、 18.5 ± 0.1 、 19.8 ± 0.1 、 20.2 ± 0.1 、 20.8 ± 0.1 、 21.5 ± 0.1 、 22.2 ± 0.1 、 22.9 ± 0.1 、 23.4 ± 0.1 、 24.0 ± 0.1 、 24.8 ± 0.1 、 25.2 ± 0.1 、 25.8 ± 0.1 、 27.5 ± 0.1 、 27.9 ± 0.1 、および 31.9 ± 0.1 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0133】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 4.6 、 4.8 、 15.3 、 16.6 、 18.1 、

50

1、および22.9に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式（I）の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約7.3、8.1、9.7、11.0、12.2、13.8、14.8、16.1、17.5、17.9、18.5、19.8、20.2、20.8、21.5、22.2、23.4、24.0、24.8、25.2、25.8、27.5、27.9、および31.9に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

【0134】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約 4.6 ± 0.2 、 4.8 ± 0.2 、 7.3 ± 0.2 、 8.1 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 14.8 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 24.8 ± 0.2 、 25.2 ± 0.2 、 25.8 ± 0.2 、 27.5 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 、および 31.9 ± 0.2 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

10

【0135】

ある種の態様において、式（I）の化合物の結晶形は、実質的に図47に対応するXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0136】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約 19.27 ± 0.3 、 18.31 ± 0.3 、 5.77 ± 0.3 、 5.33 ± 0.3 、 4.65 ± 0.3 、および 3.88 ± 0.3 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式（I）の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 12.06 ± 0.3 、 10.96 ± 0.3 、 9.11 ± 0.3 、 8.02 ± 0.3 、 7.22 ± 0.3 、 6.39 ± 0.3 、 5.98 ± 0.3 、 5.51 ± 0.3 、 5.07 ± 0.3 、 4.95 ± 0.3 、 4.78 ± 0.3 、 4.52 ± 0.3 、 4.39 ± 0.3 、 4.26 ± 0.3 、 4.12 ± 0.3 、 4.00 ± 0.3 、 3.80 ± 0.3 、 3.69 ± 0.3 、 3.61 ± 0.3 、 3.53 ± 0.3 、 3.45 ± 0.3 、 3.24 ± 0.3 、 3.19 ± 0.3 、および 2.80 ± 0.3 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

20

【0137】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約 19.27 ± 0.3 、 18.31 ± 0.3 、 12.06 ± 0.3 、 10.96 ± 0.3 、 9.11 ± 0.3 、 8.02 ± 0.3 、 7.22 ± 0.3 、 6.39 ± 0.3 、 5.98 ± 0.3 、 5.77 ± 0.3 、 5.51 ± 0.3 、 5.33 ± 0.3 、 5.07 ± 0.3 、 4.95 ± 0.3 、 4.78 ± 0.3 、 4.65 ± 0.3 、 4.52 ± 0.3 、 4.39 ± 0.3 、 4.26 ± 0.3 、 4.12 ± 0.3 、 4.00 ± 0.3 、 3.88 ± 0.3 、 3.80 ± 0.3 、 3.69 ± 0.3 、 3.61 ± 0.3 、 3.53 ± 0.3 、 3.45 ± 0.3 、 3.24 ± 0.3 、 3.19 ± 0.3 、および 2.80 ± 0.3 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

30

【0138】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約 19.27 ± 0.2 、 18.31 ± 0.2 、 5.77 ± 0.2 、 5.33 ± 0.2 、 4.65 ± 0.2 、および 3.88 ± 0.2 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式（I）の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 12.06 ± 0.2 、 10.96 ± 0.2 、 9.11 ± 0.2 、 8.02 ± 0.2 、 7.22 ± 0.2 、 6.39 ± 0.2 、 5.98 ± 0.2 、 5.51 ± 0.2 、 5.07 ± 0.2 、 4.95 ± 0.2 、 4.78 ± 0.2 、 4.52 ± 0.2 、 4.39 ± 0.2 、 4.26 ± 0.2 、 4.12 ± 0.2 、 4.00 ± 0.2 、 3.80 ± 0.2 、 3.69 ± 0.2 、 3.61 ± 0.2 、 3.53 ± 0.2 、 3.45 ± 0.2 、 3.24 ± 0.2 、 3.19 ± 0.2 、および 2.80 ± 0.2 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

40

【0139】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約 19.27 ± 0.2 、 18.31 ± 0.2 、 12.06 ± 0.2 、 10.96 ± 0.2 、 9.11 ± 0.2 、 8.02 ± 0.2 、 7.22 ± 0.2 、 6.39 ± 0.2 、 5.98 ± 0.2 、 5.77 ± 0.2 、 5.51 ± 0.2 、 5.33 ± 0.2 、 5.07 ± 0.2 、 4.95 ± 0.2 、 4.78 ± 0.2 、 4.65 ± 0.2 、 4.52 ± 0.2 、 4.39 ± 0.2 、 4.26 ± 0.2 、 4.12 ± 0.2 、 4.00 ± 0.2 、 3.88 ± 0.2 、 3.80 ± 0.2 、 3.69 ± 0.2 、 3.61 ± 0.2 、 3.53 ± 0.2 、 3.45 ± 0.2 、 3.24 ± 0.2 、 3.19 ± 0.2 、および 2.80 ± 0.2 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0140】

50

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 19.27 ± 0.1 、 18.31 ± 0.1 、 5.77 ± 0.1 、 5.33 ± 0.1 、 4.65 ± 0.1 、および 3.88 ± 0.1 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 12.06 ± 0.1 、 10.96 ± 0.1 、 9.11 ± 0.1 、 8.02 ± 0.1 、 7.22 ± 0.1 、 6.39 ± 0.1 、 5.98 ± 0.1 、 5.51 ± 0.1 、 5.07 ± 0.1 、 4.95 ± 0.1 、 4.78 ± 0.1 、 4.52 ± 0.1 、 4.39 ± 0.1 、 4.26 ± 0.1 、 4.12 ± 0.1 、 4.00 ± 0.1 、 3.80 ± 0.1 、 3.69 ± 0.1 、 3.61 ± 0.1 、 3.53 ± 0.1 、 3.45 ± 0.1 、 3.24 ± 0.1 、 3.19 ± 0.1 、および 2.80 ± 0.1 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0141】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 19.27 ± 0.1 、 18.31 ± 0.1 、 12.06 ± 0.1 、 10.96 ± 0.1 、 9.11 ± 0.1 、 8.02 ± 0.1 、 7.22 ± 0.1 、 6.39 ± 0.1 、 5.98 ± 0.1 、 5.77 ± 0.1 、 5.51 ± 0.1 、 5.33 ± 0.1 、 5.07 ± 0.1 、 4.95 ± 0.1 、 4.78 ± 0.1 、 4.65 ± 0.1 、 4.52 ± 0.1 、 4.39 ± 0.1 、 4.26 ± 0.1 、 4.12 ± 0.1 、 4.00 ± 0.1 、 3.88 ± 0.1 、 3.80 ± 0.1 、 3.69 ± 0.1 、 3.61 ± 0.1 、 3.53 ± 0.1 、 3.45 ± 0.1 、 3.24 ± 0.1 、 3.19 ± 0.1 、および 2.80 ± 0.1 におけるd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

10

【0142】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 19.27 、 18.31 、 5.77 、 5.33 、 4.65 、および 3.88 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 12.06 、 10.96 、 9.11 、 8.02 、 7.22 、 6.39 、 5.98 、 5.51 、 5.07 、 4.95 、 4.78 、 4.52 、 4.39 、 4.26 、 4.12 、 4.00 、 3.80 、 3.69 、 3.61 、 3.53 、 3.45 、 3.24 、 3.19 、および 2.80 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

20

【0143】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 19.27 、 18.31 、 12.06 、 10.96 、 9.11 、 8.02 、 7.22 、 6.39 、 5.98 、 5.77 、 5.51 、 5.33 、 5.07 、 4.95 、 4.78 、 4.65 、 4.52 、 4.39 、 4.26 、 4.12 、 4.00 、 3.88 、 3.80 、 3.69 、 3.61 、 3.53 、 3.45 、 3.24 、 3.19 、および 2.80 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0144】

式 (I) の化合物の結晶形は形態Fであることができ、ここで形態Fは上記のXRPDパターンまたは図47によって特徴付けられる。

30

【0145】

式 (I) の化合物の結晶形（例えば、形態F）は、DSCによって決定した場合に約 206°C のオンセット温度を有する吸熱事象を含むことができる。式 (I) の化合物の結晶形は、図44に示されるDSCプロットによって特徴付けることができる。式 (I) の化合物の結晶形は約 209°C の融点を有することができる。式 (I) の化合物の結晶形は形態Fであることができ、ここで形態Fは約 209°C の融点を有する。

【0146】

式 (I) の化合物の結晶形（例えば、形態F）は、約 40°C から約 170°C まで加熱されたときの質量減少が約14%であることができる。形態Fは溶媒和結晶形であってもよく、ここで形態Fはトリフルオロエタノール溶媒和物である。

40

【0147】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 12.0 ± 0.3 、 13.4 ± 0.3 、 15.7 ± 0.3 、 16.4 ± 0.3 、 18.4 ± 0.3 、 19.5 ± 0.3 、 21.5 ± 0.3 、 22.4 ± 0.3 、 22.8 ± 0.3 、 23.5 ± 0.3 、および 24.2 ± 0.3 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^{\circ}$ ）を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 9.4 ± 0.3 、 10.2 ± 0.3 、 11.3 ± 0.3 、 12.9 ± 0.3 、 14.7 ± 0.3 、 17.1 ± 0.3 、 17.7 ± 0.3 、 19.0 ± 0.3 、 20.1 ± 0.3 、 20.5 ± 0.3 、 21.8 ± 0.3 、 25.1 ± 0.3 、 25.9 ± 0.3 、 26.2 ± 0.3 、 28.7 ± 0.3 、 27.2 ± 0.3 、 28.5 ± 0.3 、 29.3 ± 0.3 、および 33.8 ± 0.3 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

【0148】

50

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 9.4 ± 0.3 、 10.2 ± 0.3 、 11.3 ± 0.3 、 12.0 ± 0.3 、 12.9 ± 0.3 、 13.4 ± 0.3 、 14.7 ± 0.3 、 15.7 ± 0.3 、 16.4 ± 0.3 、 17.1 ± 0.3 、 17.7 ± 0.3 、 18.4 ± 0.3 、 19.0 ± 0.3 、 19.5 ± 0.3 、 20.1 ± 0.3 、 20.5 ± 0.3 、 21.5 ± 0.3 、 21.8 ± 0.3 、 25.1 ± 0.3 、 22.4 ± 0.3 、 22.8 ± 0.3 、 23.5 ± 0.3 、 24.2 ± 0.3 、 25.9 ± 0.3 、 26.2 ± 0.3 、 28.7 ± 0.3 、 27.2 ± 0.3 、 28.5 ± 0.3 、 29.3 ± 0.3 、および 33.8 ± 0.3 に角度 2θ ピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

【0149】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 12.0 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、および 24.2 ± 0.2 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含む XRPD パターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形の XRPD パターンは、約 9.4 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 25.9 ± 0.2 、 26.2 ± 0.2 、 28.7 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 28.5 ± 0.2 、 29.3 ± 0.2 、および 33.8 ± 0.2 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

10

【0150】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 9.4 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、 25.9 ± 0.2 、 26.2 ± 0.2 、 28.7 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 28.5 ± 0.2 、 29.3 ± 0.2 、および 33.8 ± 0.2 に角度 2θ ピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

20

【0151】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 12.0 ± 0.1 、 13.4 ± 0.1 、 15.7 ± 0.1 、 16.4 ± 0.1 、 18.4 ± 0.1 、 19.5 ± 0.1 、 21.5 ± 0.1 、 22.4 ± 0.1 、 22.8 ± 0.1 、 23.5 ± 0.1 、および 24.2 ± 0.1 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含む XRPD パターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形の XRPD パターンは、約 9.4 ± 0.1 、 10.2 ± 0.1 、 11.3 ± 0.1 、 12.9 ± 0.1 、 14.7 ± 0.1 、 17.1 ± 0.1 、 17.7 ± 0.1 、 19.0 ± 0.1 、 20.1 ± 0.1 、 20.5 ± 0.1 、 21.8 ± 0.1 、 25.1 ± 0.1 、 25.9 ± 0.1 、 26.2 ± 0.1 、 28.7 ± 0.1 、 27.2 ± 0.1 、 28.5 ± 0.1 、 29.3 ± 0.1 、および 33.8 ± 0.1 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

30

【0152】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 9.4 ± 0.1 、 10.2 ± 0.1 、 11.3 ± 0.1 、 12.0 ± 0.1 、 12.9 ± 0.1 、 13.4 ± 0.1 、 14.7 ± 0.1 、 15.7 ± 0.1 、 16.4 ± 0.1 、 17.1 ± 0.1 、 17.7 ± 0.1 、 18.4 ± 0.1 、 19.0 ± 0.1 、 19.5 ± 0.1 、 20.1 ± 0.1 、 20.5 ± 0.1 、 21.5 ± 0.1 、 21.8 ± 0.1 、 25.1 ± 0.1 、 22.4 ± 0.1 、 22.8 ± 0.1 、 23.5 ± 0.1 、 24.2 ± 0.1 、 25.9 ± 0.1 、 26.2 ± 0.1 、 28.7 ± 0.1 、 27.2 ± 0.1 、 28.5 ± 0.1 、 29.3 ± 0.1 、および 33.8 ± 0.1 に角度 2θ ピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

40

【0153】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 12.0 、 13.4 、 15.7 、 16.4 、 18.4 、 19.5 、 21.5 、 22.4 、 22.8 、 23.5 、および 24.2 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含む XRPD パターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形の XRPD パターンは、約 9.4 、 10.2 、 11.3 、 12.9 、 14.7 、 17.1 、 17.7 、 19.0 、 20.1 、 20.5 、 21.8 、 25.1 、 25.9 、 26.2 、 28.7 、 27.2 、 28.5 、 29.3 、および 33.8 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

【0154】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 9.4 、 10.2 、 11.3 、 12.0 、 12

50

.9、13.4、14.7、15.7、16.4、17.1、17.7、18.4、19.0、19.5、20.1、20.5、21.5、21.8、25.1、22.4、22.8、23.5、24.2、25.9、26.2、28.7、27.2、28.5、29.3、および33.8に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0155】

ある種の態様において、式(I)の化合物の結晶形は、実質的に図48に対応するXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0156】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 7.35 ± 0.3 、 6.61 ± 0.3 、 5.62 ± 0.3 、 5.38 ± 0.3 、 4.82 ± 0.3 、 4.54 ± 0.3 、 4.13 ± 0.3 、 3.95 ± 0.3 、 3.89 ± 0.3 、 3.78 ± 0.3 、および 3.67 ± 0.3 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 9.44 ± 0.3 、 8.63 ± 0.3 、 7.79 ± 0.3 、 6.84 ± 0.3 、 6.01 ± 0.3 、 5.16 ± 0.3 、 5.01 ± 0.3 、 4.66 ± 0.3 、 4.41 ± 0.3 、 4.32 ± 0.3 、 4.06 ± 0.3 、 3.53 ± 0.3 、 3.43 ± 0.3 、 3.39 ± 0.3 、 3.34 ± 0.3 、 3.27 ± 0.3 、 3.12 ± 0.3 、 3.04 ± 0.3 、および 2.64 ± 0.3 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

10

【0157】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 9.44 ± 0.3 、 8.63 ± 0.3 、 7.79 ± 0.3 、 7.35 ± 0.3 、 6.84 ± 0.3 、 6.61 ± 0.3 、 6.01 ± 0.3 、 5.62 ± 0.3 、 5.38 ± 0.3 、 5.16 ± 0.3 、 5.01 ± 0.3 、 4.82 ± 0.3 、 4.66 ± 0.3 、 4.54 ± 0.3 、 4.41 ± 0.3 、 4.32 ± 0.3 、 4.13 ± 0.3 、 4.06 ± 0.3 、 3.95 ± 0.3 、 3.89 ± 0.3 、 3.78 ± 0.3 、 3.67 ± 0.3 、 3.53 ± 0.3 、 3.43 ± 0.3 、 3.39 ± 0.3 、 3.34 ± 0.3 、 3.27 ± 0.3 、 3.12 ± 0.3 、 3.04 ± 0.3 、および 2.64 ± 0.3 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

20

【0158】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 7.35 ± 0.2 、 6.61 ± 0.2 、 5.62 ± 0.2 、 5.38 ± 0.2 、 4.82 ± 0.2 、 4.54 ± 0.2 、 4.13 ± 0.2 、 3.95 ± 0.2 、 3.89 ± 0.2 、 3.78 ± 0.2 、および 3.67 ± 0.2 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 9.44 ± 0.2 、 8.63 ± 0.2 、 7.79 ± 0.2 、 6.84 ± 0.2 、 6.01 ± 0.2 、 5.16 ± 0.2 、 5.01 ± 0.2 、 4.66 ± 0.2 、 4.41 ± 0.2 、 4.32 ± 0.2 、 4.06 ± 0.2 、 3.53 ± 0.2 、 3.43 ± 0.2 、 3.39 ± 0.2 、 3.34 ± 0.2 、 3.27 ± 0.2 、 3.12 ± 0.2 、 3.04 ± 0.2 、および 2.64 ± 0.2 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

30

【0159】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 9.44 ± 0.2 、 8.63 ± 0.2 、 7.79 ± 0.2 、 7.35 ± 0.2 、 6.84 ± 0.2 、 6.61 ± 0.2 、 6.01 ± 0.2 、 5.62 ± 0.2 、 5.38 ± 0.2 、 5.16 ± 0.2 、 5.01 ± 0.2 、 4.82 ± 0.2 、 4.66 ± 0.2 、 4.54 ± 0.2 、 4.41 ± 0.2 、 4.32 ± 0.2 、 4.13 ± 0.2 、 4.06 ± 0.2 、 3.95 ± 0.2 、 3.89 ± 0.2 、 3.78 ± 0.2 、 3.67 ± 0.2 、 3.53 ± 0.2 、 3.43 ± 0.2 、 3.39 ± 0.2 、 3.34 ± 0.2 、 3.27 ± 0.2 、 3.12 ± 0.2 、 3.04 ± 0.2 、および 2.64 ± 0.2 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

40

【0160】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 7.35 ± 0.1 、 6.61 ± 0.1 、 5.62 ± 0.1 、 5.38 ± 0.1 、 4.82 ± 0.1 、 4.54 ± 0.1 、 4.13 ± 0.1 、 3.95 ± 0.1 、 3.89 ± 0.1 、 3.78 ± 0.1 、および 3.67 ± 0.1 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 9.44 ± 0.1 、 8.63 ± 0.1 、 7.79 ± 0.1 、 6.84 ± 0.1 、 6.01 ± 0.1 、 5.16 ± 0.1 、 5.01 ± 0.1 、 4.66 ± 0.1 、 4.41 ± 0.1 、 4.32 ± 0.1 、 4.06 ± 0.1 、 3.53 ± 0.1 、 3.43 ± 0.1 、 3.39 ± 0.1 、 3.34 ± 0.1 、 3.27 ± 0.1 、 3.12 ± 0.1 、 3.04 ± 0.1 、および 2.64 ± 0.1 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0161】

50

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 9.44 ± 0.1 、 8.63 ± 0.1 、 7.79 ± 0.1 、 7.35 ± 0.1 、 6.84 ± 0.1 、 6.61 ± 0.1 、 6.01 ± 0.1 、 5.62 ± 0.1 、 5.38 ± 0.1 、 5.16 ± 0.1 、 5.01 ± 0.1 、 4.82 ± 0.1 、 4.66 ± 0.1 、 4.54 ± 0.1 、 4.41 ± 0.1 、 4.32 ± 0.1 、 4.13 ± 0.1 、 4.06 ± 0.1 、 3.95 ± 0.1 、 3.89 ± 0.1 、 3.78 ± 0.1 、 3.67 ± 0.1 、 3.53 ± 0.1 、 3.43 ± 0.1 、 3.39 ± 0.1 、 3.34 ± 0.1 、 3.27 ± 0.1 、 3.12 ± 0.1 、 3.04 ± 0.1 、および 2.64 ± 0.1 に d 間隔を含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

【0162】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 7.35 、 6.61 、 5.62 、 5.38 、 4.82 、 4.54 、 4.13 、 3.95 、 3.89 、 3.78 、および 3.67 に d 間隔を含む XRPD パターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形の XRPD パターンは、約 9.44 、 8.63 、 7.79 、 6.84 、 6.01 、 5.16 、 5.01 、 4.66 、 4.41 、 4.32 、 4.06 、 3.53 、 3.43 、 3.39 、 3.34 、 3.27 、 3.12 、 3.04 、および 2.64 における d 間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0163】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 9.44 、 8.63 、 7.79 、 7.35 、 6.84 、 6.61 、 6.01 、 5.62 、 5.38 、 5.16 、 5.01 、 4.82 、 4.66 、 4.54 、 4.41 、 4.32 、 4.13 、 4.06 、 3.95 、 3.89 、 3.78 、 3.67 、 3.53 、 3.43 、 3.39 、 3.34 、 3.27 、 3.12 、 3.04 、および 2.64 に d 間隔を含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

【0164】

式 (I) の化合物の結晶形は形態 G であることができ、ここで形態 G は上記の XRPD パターンまたは図 48 によって特徴付けられる。

【0165】

式 (I) の化合物の結晶形（例えば、形態 G）は、DSC によって決定した場合に約 206°C のオンセット温度を有する吸熱事象を含むことができる。式 (I) の化合物の結晶形は、図 28 に示される DSC プロットによって特徴付けることができる。式 (I) の化合物の結晶形は約 210°C の融点を有することができる。式 (I) の化合物の結晶形は、形態 G であることができ、ここで形態 G は、約 210°C の融点を有する。

【0166】

式 (I) の化合物の結晶形（例えば、形態 G）は、約 25°C から約 115°C まで加熱されたときの質量減少が約 3.7% であることができる。

【0167】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 11.0 ± 0.3 、 15.3 ± 0.3 、 15.6 ± 0.3 、 17.5 ± 0.3 、 18.9 ± 0.3 、 20.0 ± 0.3 、 21.1 ± 0.3 、 22.1 ± 0.3 、 24.6 ± 0.3 、 25.1 ± 0.3 、および 26.5 ± 0.3 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^{\circ}$ ）を含む XRPD パターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形の XRPD パターンは、約 6.3 ± 0.3 、 12.7 ± 0.3 、 15.9 ± 0.3 、 18.2 ± 0.3 、 18.6 ± 0.3 、 22.6 ± 0.3 、 23.2 ± 0.3 、 24.2 ± 0.3 、 25.7 ± 0.3 、 27.0 ± 0.3 、 27.5 ± 0.3 、 29.5 ± 0.3 、 29.9 ± 0.3 、 30.5 ± 0.3 、 31.5 ± 0.3 、 32.2 ± 0.3 、 34.6 ± 0.3 、 35.1 ± 0.3 、および 35.6 ± 0.3 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

【0168】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 6.3 ± 0.3 、 11.0 ± 0.3 、 12.7 ± 0.3 、 15.3 ± 0.3 、 15.6 ± 0.3 、 15.9 ± 0.3 、 17.5 ± 0.3 、 18.2 ± 0.3 、 18.6 ± 0.3 、 18.9 ± 0.3 、 20.0 ± 0.3 、 21.1 ± 0.3 、 22.1 ± 0.3 、 22.6 ± 0.3 、 23.2 ± 0.3 、 24.2 ± 0.3 、 24.6 ± 0.3 、 25.1 ± 0.3 、 25.7 ± 0.3 、 26.5 ± 0.3 、 27.0 ± 0.3 、 27.5 ± 0.3 、 29.5 ± 0.3 、 29.9 ± 0.3 、 30.5 ± 0.3 、 31.5 ± 0.3 、 32.2 ± 0.3 、 34.6 ± 0.3 、 35.1 ± 0.3 、および 35.6 ± 0.3 に角度 2θ ピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。

【0169】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 11.0 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、

10

20

30

40

50

24.6 ± 0.2、25.1 ± 0.2、および26.5 ± 0.2に角度2θピーク（すなわち、2θ°）を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式（I）の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約6.3 ± 0.2、12.7 ± 0.2、15.9 ± 0.2、18.2 ± 0.2、18.6 ± 0.2、22.6 ± 0.2、23.2 ± 0.2、24.2 ± 0.2、25.7 ± 0.2、27.0 ± 0.2、27.5 ± 0.2、29.5 ± 0.2、29.9 ± 0.2、30.5 ± 0.2、31.5 ± 0.2、32.2 ± 0.2、34.6 ± 0.2、35.1 ± 0.2、および35.6 ± 0.2に角度2θピークをさらに含むことができる。

【0170】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約6.3 ± 0.2、11.0 ± 0.2、12.7 ± 0.2、15.3 ± 0.2、15.6 ± 0.2、15.9 ± 0.2、17.5 ± 0.2、18.2 ± 0.2、18.6 ± 0.2、18.9 ± 0.2、20.0 ± 0.2、21.1 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.6 ± 0.2、23.2 ± 0.2、24.2 ± 0.2、24.6 ± 0.2、25.1 ± 0.2、25.7 ± 0.2、26.5 ± 0.2、27.0 ± 0.2、27.5 ± 0.2、29.5 ± 0.2、29.9 ± 0.2、30.5 ± 0.2、31.5 ± 0.2、32.2 ± 0.2、34.6 ± 0.2、35.1 ± 0.2、および35.6 ± 0.2に角度2θピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

10

【0171】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約11.0 ± 0.1、15.3 ± 0.1、15.6 ± 0.1、17.5 ± 0.1、18.9 ± 0.1、20.0 ± 0.1、21.1 ± 0.1、22.1 ± 0.1、24.6 ± 0.1、25.1 ± 0.1、および26.5 ± 0.1に角度2θピーク（すなわち、2θ°）を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式（I）の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約6.3 ± 0.1、12.7 ± 0.1、15.9 ± 0.1、18.2 ± 0.1、18.6 ± 0.1、22.6 ± 0.1、23.2 ± 0.1、24.2 ± 0.1、25.7 ± 0.1、27.0 ± 0.1、27.5 ± 0.1、29.5 ± 0.1、29.9 ± 0.1、30.5 ± 0.1、31.5 ± 0.1、32.2 ± 0.1、34.6 ± 0.1、35.1 ± 0.1、および35.6 ± 0.1に角度2θピークをさらに含むことができる。

20

【0172】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約6.3 ± 0.1、11.0 ± 0.1、12.7 ± 0.1、15.3 ± 0.1、15.6 ± 0.1、15.9 ± 0.1、17.5 ± 0.1、18.2 ± 0.1、18.6 ± 0.1、18.9 ± 0.1、20.0 ± 0.1、21.1 ± 0.1、22.1 ± 0.1、22.6 ± 0.1、23.2 ± 0.1、24.2 ± 0.1、24.6 ± 0.1、25.1 ± 0.1、25.7 ± 0.1、26.5 ± 0.1、27.0 ± 0.1、27.5 ± 0.1、29.5 ± 0.1、29.9 ± 0.1、30.5 ± 0.1、31.5 ± 0.1、32.2 ± 0.1、34.6 ± 0.1、35.1 ± 0.1、および35.6 ± 0.1に角度2θピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

30

【0173】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約11.0、15.3、15.6、17.5、18.9、20.0、21.1、22.1、24.6、25.1、および26.5に角度2θピーク（すなわち、2θ°）を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式（I）の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約6.3、12.7、15.9、18.2、18.6、22.6、23.2、24.2、25.7、27.0、27.5、29.5、29.9、30.5、31.5、32.2、34.6、35.1、および35.6に角度2θピークをさらに含むことができる。

【0174】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約6.3、11.0、12.7、15.3、15.6、15.9、17.5、18.2、18.6、18.9、20.0、21.1、22.1、22.6、23.2、24.2、24.6、25.1、25.7、26.5、27.0、27.5、29.5、29.9、30.5、31.5、32.2、34.6、35.1、および35.6に角度2θピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

40

【0175】

ある種の態様において、式（I）の化合物の結晶形は、実質的に図49に対応するXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0176】

いくつかの態様において、式（I）の化合物の結晶形は、約8.03 ± 0.3、5.80 ± 0.3、5.69 ± 0.3、5.05 ± 0.3、4.69 ± 0.3、4.44 ± 0.3、4.21 ± 0.3、4.02 ± 0.3、3.61 ± 0.3、3.55 ± 0.3、および3.35 ± 0.3にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴

50

付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 13.92 ± 0.3 、 6.96 ± 0.3 、 5.55 ± 0.3 、 4.87 ± 0.3 、 4.77 ± 0.3 、 3.93 ± 0.3 、 3.82 ± 0.3 、 3.67 ± 0.3 、 3.46 ± 0.3 、 3.29 ± 0.3 、 3.24 ± 0.3 、 3.02 ± 0.3 、 2.98 ± 0.3 、 2.92 ± 0.3 、 2.83 ± 0.3 、 2.77 ± 0.3 、 2.58 ± 0.3 、 2.55 ± 0.3 、および 2.52 ± 0.3 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0177】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 13.92 ± 0.3 、 8.03 ± 0.3 、 6.96 ± 0.3 、 5.80 ± 0.3 、 5.69 ± 0.3 、 5.55 ± 0.3 、 5.05 ± 0.3 、 4.87 ± 0.3 、 4.77 ± 0.3 、 4.69 ± 0.3 、 4.44 ± 0.3 、 4.21 ± 0.3 、 4.02 ± 0.3 、 3.93 ± 0.3 、 3.82 ± 0.3 、 3.67 ± 0.3 、 3.61 ± 0.3 、 3.55 ± 0.3 、 3.46 ± 0.3 、 3.35 ± 0.3 、 3.29 ± 0.3 、 3.24 ± 0.3 、 3.02 ± 0.3 、 2.98 ± 0.3 、 2.92 ± 0.3 、 2.83 ± 0.3 、 2.77 ± 0.3 、 2.58 ± 0.3 、 2.55 ± 0.3 、および 2.52 ± 0.3 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0178】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 8.03 ± 0.2 、 5.80 ± 0.2 、 5.69 ± 0.2 、 5.05 ± 0.2 、 4.69 ± 0.2 、 4.44 ± 0.2 、 4.21 ± 0.2 、 4.02 ± 0.2 、 3.61 ± 0.2 、 3.55 ± 0.2 、および 3.35 ± 0.2 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 13.92 ± 0.2 、 6.96 ± 0.2 、 5.55 ± 0.2 、 4.87 ± 0.2 、 4.77 ± 0.2 、 3.93 ± 0.2 、 3.82 ± 0.2 、 3.67 ± 0.2 、 3.46 ± 0.2 、 3.29 ± 0.2 、 3.24 ± 0.2 、 3.02 ± 0.2 、 2.98 ± 0.2 、 2.92 ± 0.2 、 2.83 ± 0.2 、 2.77 ± 0.2 、 2.58 ± 0.2 、 2.55 ± 0.2 、および 2.52 ± 0.2 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0179】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 13.92 ± 0.2 、 8.03 ± 0.2 、 6.96 ± 0.2 、 5.80 ± 0.2 、 5.69 ± 0.2 、 5.55 ± 0.2 、 5.05 ± 0.2 、 4.87 ± 0.2 、 4.77 ± 0.2 、 4.69 ± 0.2 、 4.44 ± 0.2 、 4.21 ± 0.2 、 4.02 ± 0.2 、 3.93 ± 0.2 、 3.82 ± 0.2 、 3.67 ± 0.2 、 3.61 ± 0.2 、 3.55 ± 0.2 、 3.46 ± 0.2 、 3.35 ± 0.2 、 3.29 ± 0.2 、 3.24 ± 0.2 、 3.02 ± 0.2 、 2.98 ± 0.2 、 2.92 ± 0.2 、 2.83 ± 0.2 、 2.77 ± 0.2 、 2.58 ± 0.2 、 2.55 ± 0.2 、および 2.52 ± 0.2 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0180】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 8.03 ± 0.1 、 5.80 ± 0.1 、 5.69 ± 0.1 、 5.05 ± 0.1 、 4.69 ± 0.1 、 4.44 ± 0.1 、 4.21 ± 0.1 、 4.02 ± 0.1 、 3.61 ± 0.1 、 3.55 ± 0.1 、および 3.35 ± 0.1 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 13.92 ± 0.1 、 6.96 ± 0.1 、 5.55 ± 0.1 、 4.87 ± 0.1 、 4.77 ± 0.1 、 3.93 ± 0.1 、 3.82 ± 0.1 、 3.67 ± 0.1 、 3.46 ± 0.1 、 3.29 ± 0.1 、 3.24 ± 0.1 、 3.02 ± 0.1 、 2.98 ± 0.1 、 2.92 ± 0.1 、 2.83 ± 0.1 、 2.77 ± 0.1 、 2.58 ± 0.1 、 2.55 ± 0.1 、および 2.52 ± 0.1 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0181】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 13.92 ± 0.1 、 8.03 ± 0.1 、 6.96 ± 0.1 、 5.80 ± 0.1 、 5.69 ± 0.1 、 5.55 ± 0.1 、 5.05 ± 0.1 、 4.87 ± 0.1 、 4.77 ± 0.1 、 4.69 ± 0.1 、 4.44 ± 0.1 、 4.21 ± 0.1 、 4.02 ± 0.1 、 3.93 ± 0.1 、 3.82 ± 0.1 、 3.67 ± 0.1 、 3.61 ± 0.1 、 3.55 ± 0.1 、 3.46 ± 0.1 、 3.35 ± 0.1 、 3.29 ± 0.1 、 3.24 ± 0.1 、 3.02 ± 0.1 、 2.98 ± 0.1 、 2.92 ± 0.1 、 2.83 ± 0.1 、 2.77 ± 0.1 、 2.58 ± 0.1 、 2.55 ± 0.1 、および 2.52 ± 0.1 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0182】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 8.03 、 5.80 、 5.69 、 5.05 、 4.69 、 4.44 、 4.21 、 4.02 、 3.61 、 3.55 、および 3.35 にd間隔を含むXRPDパターンによって特

徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約13.92、6.96、5.55、4.87、4.77、3.93、3.82、3.67、3.46、3.29、3.24、3.02、2.98、2.92、2.83、2.77、2.58、2.55、および2.52におけるd間隔によってさらに特徴付けられる。

【0183】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約13.92、8.03、6.96、5.80、5.69、5.55、5.05、4.87、4.77、4.69、4.44、4.21、4.02、3.93、3.82、3.67、3.61、3.55、3.46、3.35、3.29、3.24、3.02、2.98、2.92、2.83、2.77、2.58、2.55、および2.52にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0184】

式 (I) の化合物の結晶形は形態Hであることができ、ここで形態Hは上記のXRPDパターンまたは図49によって特徴付けられる。

10

【0185】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 12.3 ± 0.3 、 14.8 ± 0.3 、 16.4 ± 0.3 、 18.5 ± 0.3 、 19.3 ± 0.3 、 19.6 ± 0.3 、 20.3 ± 0.3 、 21.1 ± 0.3 、 22.1 ± 0.3 、 22.5 ± 0.3 、 23.2 ± 0.3 、 24.1 ± 0.3 、 25.4 ± 0.3 、および 28.2 ± 0.3 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 4.6 ± 0.3 、 8.7 ± 0.3 、 8.3 ± 0.3 、 9.1 ± 0.3 、 10.3 ± 0.3 、 11.0 ± 0.3 、 13.5 ± 0.3 、 14.0 ± 0.3 、 15.4 ± 0.3 、 17.1 ± 0.3 、 24.8 ± 0.3 、 27.2 ± 0.3 、 27.7 ± 0.3 、 29.4 ± 0.3 、 30.2 ± 0.3 、および 37.2 ± 0.3 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

20

【0186】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 4.6 ± 0.3 、 8.7 ± 0.3 、 8.3 ± 0.3 、 9.1 ± 0.3 、 10.3 ± 0.3 、 11.0 ± 0.3 、 12.3 ± 0.3 、 13.5 ± 0.3 、 14.0 ± 0.3 、 14.8 ± 0.3 、 15.4 ± 0.3 、 16.4 ± 0.3 、 17.1 ± 0.3 、 18.5 ± 0.3 、 19.3 ± 0.3 、 19.6 ± 0.3 、 20.3 ± 0.3 、 21.1 ± 0.3 、 22.1 ± 0.3 、 22.5 ± 0.3 、 23.2 ± 0.3 、 24.1 ± 0.3 、 24.8 ± 0.3 、 25.4 ± 0.3 、 27.2 ± 0.3 、 27.7 ± 0.3 、 28.2 ± 0.3 、 29.4 ± 0.3 、 30.2 ± 0.3 、および 37.2 ± 0.3 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0187】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 12.3 ± 0.2 、 14.8 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 24.1 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、および 28.2 ± 0.2 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式 (I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 4.6 ± 0.2 、 8.7 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 9.1 ± 0.2 、 10.3 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 24.8 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 27.7 ± 0.2 、 29.4 ± 0.2 、 30.2 ± 0.2 、および 37.2 ± 0.2 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

30

【0188】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 4.6 ± 0.2 、 8.7 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 9.1 ± 0.2 、 10.3 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.8 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 24.1 ± 0.2 、 24.8 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 27.7 ± 0.2 、 28.2 ± 0.2 、 29.4 ± 0.2 、 30.2 ± 0.2 、および 37.2 ± 0.2 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

40

【0189】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物の結晶形は、約 12.3 ± 0.1 、 14.8 ± 0.1 、 16.4 ± 0.1 、 18.5 ± 0.1 、 19.3 ± 0.1 、 19.6 ± 0.1 、 20.3 ± 0.1 、 21.1 ± 0.1 、 22.1 ± 0.1 、 22.5 ± 0.1 、 23.2 ± 0.1 、 24.1 ± 0.1 、 25.4 ± 0.1 、および 28.2 ± 0.1 に角度 2θ ピーク（すなわち、 $2\theta^\circ$ ）を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式

50

(I) の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 4.6 ± 0.1 、 8.7 ± 0.1 、 8.3 ± 0.1 、 9.1 ± 0.1 、 10.3 ± 0.1 、 11.0 ± 0.1 、 13.5 ± 0.1 、 14.0 ± 0.1 、 15.4 ± 0.1 、 17.1 ± 0.1 、 24.8 ± 0.1 、 27.2 ± 0.1 、 27.7 ± 0.1 、 29.4 ± 0.1 、 30.2 ± 0.1 、および 37.2 ± 0.1 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

【0190】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 4.6 ± 0.1 、 8.7 ± 0.1 、 8.3 ± 0.1 、 9.1 ± 0.1 、 10.3 ± 0.1 、 11.0 ± 0.1 、 12.3 ± 0.1 、 13.5 ± 0.1 、 14.0 ± 0.1 、 14.8 ± 0.1 、 15.4 ± 0.1 、 16.4 ± 0.1 、 17.1 ± 0.1 、 18.5 ± 0.1 、 19.3 ± 0.1 、 19.6 ± 0.1 、 20.3 ± 0.1 、 21.1 ± 0.1 、 22.1 ± 0.1 、 22.5 ± 0.1 、 23.2 ± 0.1 、 24.1 ± 0.1 、 24.8 ± 0.1 、 25.4 ± 0.1 、 27.2 ± 0.1 、 27.7 ± 0.1 、 28.2 ± 0.1 、 29.4 ± 0.1 、 30.2 ± 0.1 、および 37.2 ± 0.1 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

10

【0191】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 12.3 、 14.8 、 16.4 、 18.5 、 19.3 、 19.6 、 20.3 、 21.1 、 22.1 、 22.5 、 23.2 、 24.1 、 25.4 、および 28.2 に角度 2θ ピーク(すなわち、 $2\theta^\circ$)を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 4.6 、 8.7 、 8.3 、 9.1 、 10.3 、 11.0 、 13.5 、 14.0 、 15.4 、 17.1 、 24.8 、 27.2 、 27.7 、 29.4 、 30.2 、および 37.2 に角度 2θ ピークをさらに含むことができる。

【0192】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 4.6 、 8.7 、 8.3 、 9.1 、 10.3 、 11.0 、 12.3 、 13.5 、 14.0 、 14.8 、 15.4 、 16.4 、 17.1 、 18.5 、 19.3 、 19.6 、 20.3 、 21.1 、 22.1 、 22.5 、 23.2 、 24.1 、 24.8 、 25.4 、 27.2 、 27.7 、 28.2 、 29.4 、 30.2 、および 37.2 に角度 2θ ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

20

【0193】

ある種の態様において、式(I)の化合物の結晶形は、実質的に図50に対応するXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0194】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 7.17 ± 0.3 、 5.96 ± 0.3 、 5.41 ± 0.3 、 4.79 ± 0.3 、 4.59 ± 0.3 、 4.51 ± 0.3 、 4.37 ± 0.3 、 4.21 ± 0.3 、 4.01 ± 0.3 、 3.95 ± 0.3 、 3.83 ± 0.3 、 3.68 ± 0.3 、 3.50 ± 0.3 、および 3.15 ± 0.3 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 19.19 ± 0.3 、 13.10 ± 0.3 、 10.69 ± 0.3 、 9.71 ± 0.3 、 8.54 ± 0.3 、 8.02 ± 0.3 、 6.54 ± 0.3 、 6.33 ± 0.3 、 5.75 ± 0.3 、 5.18 ± 0.3 、 3.58 ± 0.3 、 3.28 ± 0.3 、 3.22 ± 0.3 、 3.03 ± 0.3 、 2.95 ± 0.3 、および 2.41 ± 0.3 におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

30

【0195】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 19.19 ± 0.3 、 13.10 ± 0.3 、 10.69 ± 0.3 、 9.71 ± 0.3 、 8.54 ± 0.3 、 8.02 ± 0.3 、 7.17 ± 0.3 、 6.54 ± 0.3 、 6.33 ± 0.3 、 5.96 ± 0.3 、 5.75 ± 0.3 、 5.41 ± 0.3 、 5.18 ± 0.3 、 4.79 ± 0.3 、 4.59 ± 0.3 、 4.51 ± 0.3 、 4.37 ± 0.3 、 4.21 ± 0.3 、 4.01 ± 0.3 、 3.95 ± 0.3 、 3.83 ± 0.3 、 3.68 ± 0.3 、 3.58 ± 0.3 、 3.50 ± 0.3 、 3.28 ± 0.3 、 3.22 ± 0.3 、 3.15 ± 0.3 、 3.03 ± 0.3 、 2.95 ± 0.3 、 2.41 ± 0.3 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

40

【0196】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約 7.17 ± 0.2 、 5.96 ± 0.2 、 5.41 ± 0.2 、 4.79 ± 0.2 、 4.59 ± 0.2 、 4.51 ± 0.2 、 4.37 ± 0.2 、 4.21 ± 0.2 、 4.01 ± 0.2 、 3.95 ± 0.2 、 3.83 ± 0.2 、 3.68 ± 0.2 、 3.50 ± 0.2 、および 3.15 ± 0.2 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約 19.19 ± 0.2 、 13.10 ± 0.2 、 10.69 ± 0.2 、 9.71 ± 0.2 、 8.54 ± 0.2 、 8.02 ± 0.2 、 6.54 ± 0.2 、 6.33 ± 0.2 、 5.75 ± 0.2 、 5.18 ± 0.2 、 3.58 ± 0.2 、 3.28 ± 0.2 、 3.22 ± 0.2 、 3.03 ± 0.2 、 2.95 ± 0.2 、 2.41 ± 0.2 にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

50

3.28 ± 0.2、3.22 ± 0.2、3.03 ± 0.2、2.95 ± 0.2、および2.41 ± 0.2におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0197】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約19.19 ± 0.2、13.10 ± 0.2、10.69 ± 0.2、9.71 ± 0.2、8.54 ± 0.2、8.02 ± 0.2、7.17 ± 0.2、6.54 ± 0.2、6.33 ± 0.2、5.96 ± 0.2、5.75 ± 0.2、5.41 ± 0.2、5.18 ± 0.2、4.79 ± 0.2、4.59 ± 0.2、4.51 ± 0.2、4.37 ± 0.2、4.21 ± 0.2、4.01 ± 0.2、3.95 ± 0.2、3.83 ± 0.2、3.68 ± 0.2、3.58 ± 0.2、3.50 ± 0.2、3.28 ± 0.2、3.22 ± 0.2、3.15 ± 0.2、3.03 ± 0.2、2.95 ± 0.2、2.41 ± 0.2にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

10

【0198】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約7.17 ± 0.1、5.96 ± 0.1、5.41 ± 0.1、4.79 ± 0.1、4.59 ± 0.1、4.51 ± 0.1、4.37 ± 0.1、4.21 ± 0.1、4.01 ± 0.1、3.95 ± 0.1、3.83 ± 0.1、3.68 ± 0.1、3.50 ± 0.1、および3.15 ± 0.1にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約19.19 ± 0.1、13.10 ± 0.1、10.69 ± 0.1、9.71 ± 0.1、8.54 ± 0.1、8.02 ± 0.1、6.54 ± 0.1、6.33 ± 0.1、5.75 ± 0.1、5.18 ± 0.1、3.58 ± 0.1、3.28 ± 0.1、3.22 ± 0.1、3.03 ± 0.1、2.95 ± 0.1、および2.41 ± 0.1におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

【0199】

20

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約19.19 ± 0.1、13.10 ± 0.1、10.69 ± 0.1、9.71 ± 0.1、8.54 ± 0.1、8.02 ± 0.1、7.17 ± 0.1、6.54 ± 0.1、6.33 ± 0.1、5.96 ± 0.1、5.75 ± 0.1、5.41 ± 0.1、5.18 ± 0.1、4.79 ± 0.1、4.59 ± 0.1、4.51 ± 0.1、4.37 ± 0.1、4.21 ± 0.1、4.01 ± 0.1、3.95 ± 0.1、3.83 ± 0.1、3.68 ± 0.1、3.58 ± 0.1、3.50 ± 0.1、3.28 ± 0.1、3.22 ± 0.1、3.15 ± 0.1、3.03 ± 0.1、2.95 ± 0.1、2.41 ± 0.1にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0200】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約7.17、5.96、5.41、4.79、4.59、4.51、4.37、4.21、4.01、3.95、3.83、3.68、3.50、および3.15にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。式(I)の化合物の結晶形のXRPDパターンは、約19.19、13.10、10.69、9.71、8.54、8.02、6.54、6.33、5.75、5.18、3.58、3.28、3.22、3.03、2.95、および2.41におけるd間隔によってさらに特徴付けることができる。

30

【0201】

いくつかの態様において、式(I)の化合物の結晶形は、約19.19、13.10、10.69、9.71、8.54、8.02、7.17、6.54、6.33、5.96、5.75、5.41、5.18、4.79、4.59、4.51、4.37、4.21、4.01、3.95、3.83、3.68、3.58、3.50、3.28、3.22、3.15、3.03、2.95、2.41にd間隔を含むXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0202】

式(I)の化合物の結晶形は形態Iであることができ、ここで形態Iは上記のXRPDパターンまたは図50によって特徴付けられる。

40

【0203】

式(I)の化合物の結晶形(例えば、形態I)は、DSCによって決定した場合に約110℃のオンセット温度を有する吸熱事象を含むことができる。式(I)の化合物の結晶形(例えば、形態I)は、図34に示されるDSCプロットによって特徴付けることができる。

【0204】

式(I)の化合物の結晶形(例えば、形態I)は、約25℃から約180℃まで加熱されたときの質量減少が20%であることができる。形態Iは溶媒和結晶形であってもよく、ここで形態Iはトリフルオロエタノール溶媒和物である。

【0205】

50

式 (I) の化合物の結晶形 (例えば、形態J) は、DSCによって決定した場合に約130℃のオンセット温度を有する発熱事象を含むことができる。式 (I) の化合物の結晶形 (例えば、形態I) は、図36に示されるDSCプロットによって特徴付けることができる。

【0206】

式 (I) の化合物の結晶形は、約25℃から約180℃まで加熱されたときの質量減少が約19.8%であることができる。式 (I) の化合物の結晶形は形態Jであることができ、形態Jが約25℃から約180℃まで加熱されたときの損失は約19.8%である。

【0207】

式 (I) の化合物の結晶形は形態Jであることができ、ここで形態Jは上記のXRPDパターンまたは図35によって特徴付けられる。

10

【0208】

本明細書に記載されるもの (例えば、形態A、B、C、D、E、F、G、H、IまたはJ) を含む、式 (I) の化合物の結晶形は相互変換することができる。ある種の態様において、本明細書に記載される式 (I) の化合物の結晶形は形態Aに変換し、ここで形態Aは本明細書に記載される通りである。結晶形は、図37に示されるように相互変換することができる。

【0209】

TLRの刺激方法

Toll様受容体と、TLRを刺激する有効量の、本明細書に記載される式 (I) の化合物の結晶形とを接触させることにより、Toll様受容体 (TLR) を刺激する方法が本明細書においてさらに提供される。TLRは、Toll様受容体8 (TLR8) であることができる。TLRは、細胞が免疫応答細胞である細胞内に存在することができる。細胞は、骨髄系樹状細胞、単球細胞、またはナチュラルキラー細胞であることができる。細胞は、骨髄系樹状細胞であることができる。細胞は、単球細胞であることができる。細胞はナチュラルキラー細胞であることができる。細胞は、生物 (例えば、哺乳動物) の一部であることができる。生物はヒトであることができる。結晶形は、例えば静脈内投与を通じた投与による用量の一部として溶解状態であることができる。

20

【0210】

また、疾患 (例えば、がん) に関連するタンパク質のレベル、活性、または機能を調節する方法も本明細書において提供される。本方法は、タンパク質 (例えばTLR) を、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量と接触させる段階を含む。

30

【0211】

治療方法

本明細書に記載される式 (I) の化合物の結晶形を用いてがんを治療する方法が、本明細書において提供される。一局面において、本方法は、本明細書に記載される式 (I) の化合物の結晶形の治療有効量を、それを必要とする対象に投与し、それによってがんを治療することによりがんを治療する段階を含む。がんは、本明細書に記載される固形腫瘍がんまたはリンパ腫であることができる。がんは、結腸がん、卵巣がん、乳がん、頭頸部がん、腎がん、膀胱がん、肝細胞がん、またはリンパ腫であることができる。がんは結腸がんであることができる。がんは卵巣がんであることができる。がんは乳がんであることができる。がんは頭頸部がんであることができる。がんは腎がんであることができる。がんは膀胱がんであることができる。がんは肝細胞がんであることができる。がんはリンパ腫であることができる。がんは、本明細書に記載されるTLR (例えば、TLR8) を刺激することによって治療することができる。がんを治療する方法は、本明細書に記載される抗がん剤を同時投与する段階をさらに含むことができる。

40

【0212】

治療されるがんおよび対象の状態 (例えば年齢、現在の症状、現在の健康状態) に応じて、本明細書に記載される化合物 (例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩) は、経口、非経口 (例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、CIV、囊内の注射もしくは注入、皮下注射またはインプラント)、吸入、経鼻、経膈、直腸、舌下、または局所 (例えば、

50

経皮もしくは局部）投与経路によって投与されうる。

【0213】

本明細書に記載される化合物（例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩）は、本明細書に記載される所望の投与経路に適した薬学的に許容される賦形剤、担体、アジュバント、および媒体との適当な投与単位として、単独でまたは組み合わせで、製剤化されうる。

【0214】

ある種の態様において、本明細書に記載される化合物（例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩）は、注射（例えば、静脈内、皮下、筋肉内など）による投与のために調製される。態様において、薬学的組成物は、静脈内投与のために調製される。ある種の態様において、薬学的組成物は、本明細書に記載される薬学的に許容される賦形剤を含み、水等の水溶液、またはハンクス溶液、リンゲル溶液、もしくは生理食塩水緩衝液等の生理学的に適合する緩衝液中で製剤化される。ある種の態様において、他の成分（例えば、溶解性を補助する成分、または保存剤として働く成分）が含まれる。ある種の態様において、適切な液体担体、懸濁化剤などを用いて注射可能な懸濁液が調製される。ある種の注射用薬学的組成物は、単位投与形態、例えばアンプル中で、または複数回投与用容器中で提供される。ある種の注射用薬学的組成物は、油性または水性媒体中の、懸濁液、溶液、または乳濁液であり、懸濁化剤、安定化剤、および/または分散剤等の製剤用剤を含有しうる。注射用薬学的組成物で用いるのに適したある種の溶媒には、親油性溶媒、および脂肪油、例えばゴマ油、合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチルまたはトリグリセリド、ならびにリポソームが含まれるが、これらに限定されることはない。水性注射懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストラン等の懸濁液の粘度を増加させる物質を含有しうる。任意で、そのような懸濁液はまた、高濃度の溶液の調製を可能にするために医薬品の溶解性を高める適当な安定剤または薬剤を含有してもよい。

【0215】

賦形剤は液体または固体であってよく、計画された投与方法を念頭に置いて、本明細書において企図される薬学的組成物を製剤化するうえで本明細書に記載される化合物と組み合わせた場合、所望のバルク、粘度などを提供するように選択される。ある種の態様において、組成物は、本明細書に記載される化合物の治療有効量を含む単回投与量で患者に投与することができる。化合物は、本明細書に記載される形態Aを有する結晶化合物であることができる。

【0216】

いくつかの態様において、組成物は、本明細書に記載される化合物（例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩）の治療有効量を含む複数回投与で患者に投与することができる。

【0217】

いくつかの態様において、組成物は、1日1回、単一の1日用の投与形態で患者に投与することができる。他の態様において、組成物は、1日に2回もしくはそれ以上（すなわち、2回、3回、4回もしくはそれ以上）、または必要に応じて患者の医師がデザインした特定の治療計画にしたがって、患者に投与することができる。

【0218】

治療期間の全体にわたって毎回投与される組成物の量は同じであってもよい。あるいは、治療期間中に毎回投与される量は変化してもよい（例えば、所与の時点で投与される量は、以前に投与された量より多くてもまたは少なくともよい）。例えば、治療において後に投与される用量は、治療の急性期（すなわち、初期段階）において投与される用量よりも少なくすることができる。特定の状況に応じた適切な服薬スケジュールは、当業者には明らかであろう。

【0219】

治療が複数回投与を含む他の態様において、治療全体の間に投与される用量は全て等し

い（すなわち、各用量において同じ濃度の化合物が投与される）。ある種の態様において、治療の間に投与される用量は、全てが同じ量ではない（例えば、その量は治療の間に増加または減少することができる）。ある種のそのような態様において、用量は経時的に増加する。ある種の態様において、用量は経時的に減少する。治療過程にわたって用量を増加させることは、いくつかの態様において、望ましくない副作用を緩和することができる。

【0220】

ある種の態様において、用量、投与頻度、および期間は、対象において本明細書に記載される化合物の治療有効濃度をもたらすように調整される。ある種の態様において、最小有効濃度（MEC）より高い血漿濃度が維持される。ある種の態様において、本明細書に記載される化合物（例えば、薬学的組成物中）は、時間の10～90%の間、時間の30～90%の間または時間の50～90%の間、MECより高い濃度を維持するようにデザインされた投与計画（すなわち、1種または複数種の所望の効果を達成するようにデザインされた用量の組み合わせ）で投与される。

10

【0221】

ある種の態様において、誘導期の用量、投与頻度、および期間は、特定の期間内に所望の効果、例えば治療効果を達成するように選択されうる。ある種の態様において、可能な限り迅速に所望の効果を達成することが望ましい。そのような態様において、本明細書に記載される化合物の高用量および/または高投与頻度での投与による早期介入が望ましい場合がある。

20

【0222】

ある種の態様において、望ましくない副作用を緩和することが望ましい。ある種の態様において、低用量および/または低投与頻度および/または長期間の投与による早期介入が望ましい場合がある。態様において、低用量および/または低投与頻度および/または長期間での投与による早期介入は、望ましくない副作用を緩和する。例えば、比較的低用量での投与による早期介入は、医薬品の、より良好な耐容性をもたらす。そのような態様は、経時的な用量の漸増を含みうる。

【0223】

ある種の態様において、誘導期の用量、投与頻度、および期間は、許容される安全性プロファイルを達成するように選択されうる。例えば、ある種の態様において、そのような変量は、薬学的組成物の毒性を緩和するように選択されうる。ある種のそのような態様において、用量は経時的に増加する。

30

【0224】

ある種の態様において、治療には、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20用量または20超用量の投与が含まれる。

【0225】

ある種の態様において、対象は効果（治療効果および/または毒性効果）についてモニタリングされ、そのようなモニタリングの結果に基づいて、用量、投与頻度、および/または治療期間が調整されうる。用量、投与頻度、および治療期間は、所望の効果を達成するために独立して操作されうる。当業者によって認識されるであろう。

40

【0226】

併用療法

さらなる活性成分（例えば、本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または抗がん剤）等の1種または複数種のさらなる治療法を組み合わせることができる。ある種の態様において、本明細書に記載される1種または複数種のさらなる抗がん剤は、本明細書に記載される化合物（例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩）と組み合わせる用いられる。

【0227】

抗がん剤には、アブラキサン； ace-11； アシビシン； アクルルビシン； 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；

50

酢酸アメタントロン；アムルビシン；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；バチマスタット；ベンゾデバ；ビカルタミド；塩酸ビスアントレン；ジメシル酸ビスナフィド；ビゼレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナールナトリウム；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；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルビシン；カルゼレシン；セデフィンゴール；セレコキシブ（COX-2阻害剤）；クロラムブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリビン；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；ダクチノマイシン；塩酸ダウノルビシン；デシタビン；デキソルマプラチン；デザグアニン；メシル酸デザグアニン；ジアジコン；ドセタキセル；ドキソルビシン；塩酸ドキソルビシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン；エダトレキセート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；塩酸エピルビシン；エルプロゾール；塩酸エソルビシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；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；フルロシタビン；ホスキドン；ホストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ハーセプチン；ヒドロキシ尿素；塩酸イダルビシン；イホスファミド；イルモホシン；イプロプラチン；イリノテカン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；ラパチニブ；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール；ロメトレキソールナトリウム；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；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキセート；メトトレキセートナトリウム；メトプリン；メツレデバ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリン；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスベル；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；パクリタキセル；ペガスバルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルホスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン；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；ピューロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；ロミデプシン；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；スパルホセートナトリウム；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；PDA-001等の幹細胞治療；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガラナトリウム；タキソテール；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；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；リン酸トリシリピン；トリメトレキセート；グルクロン酸トリメトレキセート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデバ；バブレオチド；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；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシネート；硫酸ビンロイロシン；酒石酸ビノレルビン；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；および塩酸ゾルビシンが含まれるが、これらに限定されることはない。

【0228】

他の抗がん薬には、20-エピ-1,25ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アピラテロン；アクラルビシン；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；ALL-TKアンタゴニスト；アルトレタミン；アムバムスチン；アミドクス；アミホスチン；アミノレプリン酸；アムルビシン；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；アンタレリクス；抗背方化形態形成タンパク質-1；抗アンドロゲン、前立腺がん薬；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；グリシン酸アフ

10

20

30

40

50

イディオコリン; アポトーシス遺伝子モジュレータ; アポトーシス調節因子; アプリン酸;
 ara-CDP-DL-PTBA; アルギニンデアミナーゼ; アスラクリン; 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; バッカチンIII誘導体; パラノール; パチマスタット; BCR/A
 BL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; ベタクラマイシンB; ベツリニン酸; b-FGF阻害剤; ビカルタミド; ビサン
 トレン; ビスアジリジニルスベルミン; ビスナフィド; ビストラテンA; ビゼレシン; ブ
 レフレート; プロピリミン; ブドチタン; ブチオニンスルホキシイミン; カルシポトリオ
 ール; カルホスチンC; カンプトテシン誘導体; 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; CARN 700; 軟骨由来阻害剤;
 カルゼレシン; 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;
 セトロレリクス; クロリン; クロロキノキサリンスルホンアミド; シカプロスト; cis-ポ
 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
 ラムベスジジン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A; シクロペンタントラキノン; シクロプラタム; シペマイシン; シタラビンオ
 クホスフェート; 細胞溶解因子; サイトスタチン; ダクリキシマブ; 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
 ン; デクスベラパミル; ジアジコン; ジデムニンB; ジドックス; ジエチルノルスベルミ
 ン; ジヒドロ-5-アザシチジン; ジヒドロタキソール、9-; ジオキサマイシン; ジフェニ
 ルスピロムスチン; ドセタキセル; ドコサノール; ドラセトロン; ドキシフルリジン; ド
 キソルピシン; ドロロキシフェン; ドロナビノール; デュオカルマイシンSA; エブセレン
 ; エコムスチン; エデルホシン; エドレコロマブ; エフロルニチン; エレメン; エミテフ
 ール; エピルピシン; 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; 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; ホルフェニメクス; ホルメスタン; ホストリエシン; 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; 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; イルモホシン; イロマスタット; イマチニブ (例えば、GLEEVEC (登録商
 標))、イミキモド; 免疫刺激ペプチド; インスリン様成長因子-1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; イオベングアン; ヨード
 ドキソルピシン; イボメアノール、4-; イロプラクト; 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B; イタセトロン; ジャスプラキノリド; カハラリドF; 三酢
 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; ロイプ
 ロリド+エストロゲン+プロゲステロン; ロイプロレリン; レバミソール; リアロゾール
 ; 直鎖状ポリアミン類似体; 親油性二糖ペプチド; 親油性白金化合物; リソクリンアミド
 7; ロバプラチン; ロムブリシン; ロメトレキソール; ロニダミン; ロソキサントロン;
 ロキソリピン; ラルトテカン; ルテチウムテキサフィリン; リソフィリン; 溶解性ペプチ
 ド; メイタンシン; 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
 トリライシン阻害剤; マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤; メノガリル; メルバロ
 ン; メテレリン; メチオニナーゼ; メトクロプラミド; MIF阻害剤; ミフェプリストン;
 ミルテホシン; ミリモスチム; 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; マイトトキシ線維芽細胞成長因子-サボリン; ミトキサントロン; モフ
 アロテン; モルグラモスチム; エルビタックス、ヒト絨毛性ゴナドトロピン; モノホスホ
 リル脂質A+マイコバクテリア細胞壁sk; モピダモール; マスタード抗がん剤; マイカペ
 ルオキシドB; マイコバクテリア細胞壁抽出物; ミリアボロン; N-アセチルジナリン; N-

置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスチブ；ナロキソン＋ペンタゾシン；ナパビン；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルビシン；ネリドロロン酸；ニルタミド；ニサマイシン；酸化窒素モジュレータ；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン；オブリメルセン（GENASENSE（登録商標））；O₆-ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；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物質；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；バクリタキセル；バクリタキセル類似体；バクリタキセル誘導体；パラウアミン；パルミトイルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプチン；ペガスパルガーゼ；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；ペルフルブロン；ペルホスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；酢酸フェニル；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニル；塩酸ピロカルピン；ピラルビシン；ピリトレキシム；ブラセチンA；ブラセチンB；プラスミノー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；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；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J2；プロテアソーム阻害剤；プロテインAに基づく免疫モジュレータ；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；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；ブルブリン；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抱合体；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；ras-GAP阻害剤；脱メチル化レテリプチン；レニウムRe 186エチドロネート；リゾキシシン；リボザイム；RIIレチナミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビギノンB1；ルボキシル；サフィンゴール；サイントピン；SarCNU；サルコフィトールA；サルグラモスチム；Sdi 1模倣薬；セムスチン；老化由来阻害因子1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シゾフラン；ソブゾキサシン；ナトリウムボロカプテート；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルホス酸；スピカマイシンD；スピロムスチン；スプレノベンチン；スポンギスタチン1；スクアラミン；スチピアミド；ストロメリシン阻害剤；スルフィノシン；過剰活性型血管作用性腸ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガラナトリウム；テガフル；テルラピリリウム；テロメラゼ阻害剤；テモボルフィン；テニボシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン；トロンボポイエチン；トロンボポイエチン模倣薬；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；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプルブリン；チラパザミン；二塩化チタノセン；トブセンチン；トレミフェン；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；トリメトレキセート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；UBC阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞由来成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンB；ベラレソル；ベラミン；ベルジン；ベルテボルフィン；ビノレルビン；ビンキサルチン；ビタキシシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；およびジノスタチンスチマラーが含まれるが、これらに限定されることはない。

10

20

30

40

【0229】

具体的なさらなる活性薬剤には、オブリメルセン（GENASENSE（登録商標））、レミケード、ドセタキセル、セレコキシブ、メルファラン、デキサメタゾン（DECADRON（登録商標））、ステロイド、ゲムシタビン、シスプラチン、テモゾロミド、エトボシド、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキセート、ARISA（登録商標）、タキソール、タキソテール、フルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカン、ゼローダ、CPT-11、インターフェロンα、peg化インターフェロンα（例えば、PEG INTRON-A）、カペシタビン、シスプラチン、チオテパ、フルダラビン、カルボプラチン、リボソームダウノルビシン、シタラビン

50

、ドキセタキソール、パシリタキセル (pacilitaxel)、ビンブラスチン、IL-2、GM-CSF、ダカルバジン、ビノレルビン、ゾレドロン酸、パルミトロネート (palmitronate)、ピアキシン、ブスルファン、プレドニゾン、ビスホスホネート、亜ヒ酸、ビンクリスチン、ドキシソルピシン (DOXIL (登録商標))、パクリタキセル、ガンシクロビル、アドリアマイシン、エストラムスチンリン酸ナトリウム (EMCYT)、スリンダク、およびエトポシドが含まれるが、これらに限定されることはない。

【0230】

ある種の態様において、さらなる活性薬剤は、タキソール、ゲムシタビン、またはシスプラチン (例えば、カルボプラチンもしくはオキサリプラチン等のシスプラチン誘導体を含む) である。他の態様において、さらなる活性薬剤は、エトポシド、タモキシフェン、タキソテル、またはシタラビンである。さらに他の態様において、さらなる活性薬剤は、パクリタキセル、タモキシフェン、またはタキソールである。別の態様において、さらなる活性薬剤は、ダウノルビシン、プレジソン、ドキシソルピシン、またはアドリアマイシンである。

【0231】

本明細書において用いられる場合、「組み合わせる」とおよび「同時投与」という用語は互換的に用いられ、2以上の治療法 (例えば、1種または複数種の予防剤および/または治療剤) の使用を含む。しかしながら、この用語の使用は、疾患または障害を有する患者に治療法 (例えば、本明細書に記載される化合物および抗がん剤) が施される順序を制限するものではない。第1の治療法 (例えば、本明細書に記載される化合物、その薬学的に許容される塩を含む) は、第2の治療法 (例えば、抗がん剤) を施すより前 (例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間もしくは12週間前)、同時、または後 (例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間もしくは12週間後) に対象に施されることができる。3剤併用療法も本明細書において企図される (例えば、本明細書に記載される化合物および本明細書に記載される2種の抗がん剤)。

【0232】

抗がん剤は、本明細書に記載される化合物 (例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩) の投与の前、同時、または後に投与することができる。本明細書において提供される化合物の1種または複数種および1種または複数種の第2の活性薬剤の患者への投与は、同じまたは異なる投与経路によって同時にまたは連続的に行うことができる。特定の活性薬剤に利用される特定の投与経路の適合性は、活性薬剤自体 (例えば、血流に入る前に分解されることなく経口投与できるかどうか) および治療されるがん依存するであろう。

【0233】

本明細書において提供される化合物の投与経路は、第2の治療法の投与経路とは無関係であることができる。一態様において、本明細書において提供される化合物は経口的に投与される。別の態様において、本明細書において提供される化合物は静脈内に投与される。したがって、これらの態様によれば、本明細書において提供される化合物は、経口的にまたは静脈内に投与することができ、第2の治療法は、経口的に、非経口的に、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮的に、舌下に、筋肉内に、直腸に、経頬的に、鼻腔内に、リポソームにより、吸入により、腔内に、眼内に、カテーテルもしくはステントによる局所送達により、皮下に、脂肪内に、関節内に、くも膜下腔内に、または持続放出性投与形態で投与することができる。ある種の態様において、本明細書において提供される化合物および第2の治療法は、同じ投与様式により、例えば、経口的にまたはIVにより投与される。別の態様において、本明細書において提供される化合物は、ある投与様式 (例えば、IV) により投与される一方で、第2の薬剤 (例えば、抗がん剤) は、別の投与様式により (例えば、経口的に) 投与される。

【0234】

一態様において、第2の活性薬剤は、静脈内にまたは皮下に、約1～約1000 mg、約5～約500 mg、約10～約350 mg、または約50～約200 mgの量で1日1回または2回投与される。第2の活性薬剤の具体的な量は、用いられる特定の薬剤、治療または管理される疾患のタイプ、疾患の重篤度および病期、ならびに患者に同時に投与される第1の活性薬剤およびいずれかの任意のさらなる活性薬剤の量に依存するであろう。ある種の態様において、第2の活性薬剤は、オブリメルセン（GENASENSE（登録商標））、GM-CSF、G-CSF、SCF、EPO、タキソテール、イリノテカン、ダカルバジン、トランスレチノイン酸、トポテカン、ペントキシフィリン、シプロフロキサシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、COX-2阻害剤、IL2、IL8、IL18、IFN、Ara-C、ビノレルビン、またはそれらの組み合わせである。

10

【0235】

ある種の態様において、GM-CSF、G-CSF、SCF、またはEPOは、約1～約750 mg/m²/日、約25～約500 mg/m²/日、約50～約250 mg/m²/日、または約50～約200 mg/m²/日に及ぶ量で、4週間または6週間の周期で約5日間、皮下投与される。ある種の態様において、GM-CSFは、2時間にわたり静脈内に約60～約500 mcg/m²、または皮下に約5～約12 mcg/m²/日の量で投与されうる。ある種の態様において、G-CSFは、最初に約1 mcg/kg/日の量で皮下に投与されてもよく、全顆粒球数の上昇に応じて調整することができる。G-CSFの維持用量は、約300（より小さな患者において）または480 mcgの量で皮下に投与されうる。ある種の態様において、EPOは週に3回、10,000単位の量で皮下に投与されうる。

20

【0236】

ある種の態様において、本明細書において提供される化合物（例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩）は、局所進行性または転移性の移行上皮膀胱がんを有する患者に、ゲムシタビンおよびシスプラチンとともに投与される。

【0237】

ある種の態様において、本明細書において提供される化合物（例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩）は、転移性乳がんを有する患者に、メトトレキセート、シクロホスファミド、タキサン、アブラキサン、ラパチニブ、ハーセプチン、アロマターゼ阻害剤、選択的エストロゲンモジュレーター、エストロゲン受容体アンタゴニスト、および/またはPLX3397（Plexxikon）とともに投与される。

30

【0238】

ある種の態様において、本明細書において提供される化合物（例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩）は、再発性または転移性の頭頸部がんを有する患者に、ゲムシタビンとともに投与される。

【0239】

ある種の態様において、本明細書において提供される化合物（例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩）は、結腸がんを有する患者に、ARISA（登録商標）、アバスタチン、タキソール、および/またはタキソテールと組み合わせて投与される。

【0240】

ある種の態様において、本明細書において提供される化合物（例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩）は、難治性結腸直腸がんを有する患者、または結腸もしくは直腸腺がんにおいて一次治療に失敗したもしくは成績不良な患者に、カペシタビンおよび/またはPLX4032（Plexxikon）とともに投与される。

40

【0241】

ある種の態様において、本明細書において提供される化合物（例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩）は、Dukes C & D結腸直腸がんを有する患者に、または転移性結腸直腸がんについて以前に治療された患者に、フルオロウラシル、ロイコボリン、およびイリノテカンと組み合わせて投与される。

【0242】

ある種の態様において、本明細書において提供される化合物（例えば、化合物Aまたは

50

その薬学的に許容される塩)は、難治性結腸直腸がんを有する患者に、カペシタビン、ゼローダ、および/またはCPT-11と組み合わせて投与される。

【0243】

ある種の態様において、本明細書において提供される化合物(例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩)は、難治性結腸直腸がんを有する患者に、または切除不能なもしくは転移性の結腸直腸がんを有する患者に、カペシタビンおよびイリノテカンとともに投与される。

【0244】

ある種の態様において、本明細書において提供される化合物(例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩)は、切除不能なまたは転移性の肝細胞がんを有する患者に単独でまたはインターフェロンαもしくはカペシタビンと組み合わせて投与されるか;あるいは原発性または転移性肝臓がんを有する患者にシスプラチンおよびチオテパとともに投与される。

10

【0245】

ある種の態様において、本明細書において提供される化合物(例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩)は、リンパ腫および他の血液がんを有する患者に、ABT-737 (Abbott Laboratories) および/またはオパトクラックス (GX15-070) と組み合わせて投与される。

【0246】

ある種の態様において、本明細書において提供される化合物(例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩)は、単独でまたはビンブラスチンもしくはフルダラビン等の第2の活性成分と組み合わせて、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫または再発性もしくは難治性の低悪性度濾胞性リンパ腫を含むが、これらに限定されない、様々なタイプのリンパ腫を有する患者に投与される。

20

【0247】

ある種の態様において、本明細書において提供される化合物(例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩)は、タキソール、カルボプラチン、ドキシソルビシン、ゲムシタビン、シスプラチン、ゼローダ、パクリタキセル、デキサメタゾン、またはそれらの組み合わせと組み合わせて、腹膜がん、漿液性乳頭状がん、難治性卵巣がんまたは再発性卵巣がん等の様々なタイプまたは病期の卵巣がんを有する患者に投与される。

30

【0248】

ある種の態様において、本明細書において提供される化合物(例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩)は、カペシタビン、IFN、タモキシフェン、IL-2、GM-CSF、Celebrex (登録商標)、またはそれらの組み合わせと組み合わせて、様々なタイプまたは病期の腎細胞がんを有する患者に投与される。

【0249】

ある種の態様において、本明細書において提供される化合物(例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩)は、セレブレックス、エトポシド、シクロホスファミド、ドセタキセル、アペシタビン、IFN、タモキシフェン、IL-2、GM-CSF、またはそれらの組み合わせと組み合わせて、様々なタイプまたは病期の固形腫瘍を有する患者に投与される。

40

【0250】

そのような態様において、本明細書に記載される化合物(例えば、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩)は、静脈内に投与される。

【0251】

本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩を患者(例えば、ヒト)に投与する段階を含む、患者に安全かつ効果的に投与できる抗がん薬または抗がん剤の投与量を増加させる方法も本明細書に包含される。本方法により恩恵を受けることができる患者は、乳房の特定のがんを治療するための抗がん薬に関連する有害作用を患う可能性が高い患者である。態様において、本明細書において提供される化合物またはその薬

50

学的に許容される塩の投与は、普通であれば抗がん薬の量を制限するような重度のものである有害作用を、緩和または低減する。

【0252】

一態様において、本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩は、患者への抗がん薬の投与に関連する有害作用の発生前、発生中または発生後に、約0.1～約150 mg、約1～約50 mg、または約2～約25 mgに及ぶ量で毎日、経口投与される。一態様において、本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩は、患者への抗がん薬の投与に関連する有害作用の発生前、発生中または発生後に、約0.1～約50 mg、または約2～約50 mgに及ぶ量で毎日、経口投与される。一態様において、本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩は、患者への抗がん薬の投与に関連する有害作用の発生前、発生中または発生後に、約1～約50 mg、または約2～約50 mgに及ぶ量で毎日、経口投与される。一態様において、本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩は、患者への抗がん薬の投与に関連する有害作用の発生前、発生中または発生後に、約0.1～約25 mgに及ぶ量で毎日、経口投与される。一態様において、本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩は、患者への抗がん薬の投与に関連する有害作用の発生前、発生中または発生後に、約1～約25 mgに及ぶ量で毎日、経口投与される。ある種の態様において、1種または複数種の本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩は、限定されるものではないが、好中球減少症または血小板減少症等の、抗がん薬に関連する有害作用を回避するために、ヘパリン、アスピリン、クマディン、またはG-CSF等の特定の薬剤と組み合わせて投与される。

10

20

【0253】

別の態様において、外科手術、免疫療法、生物学的療法、放射線療法、またはがんを治療、予防、もしくは管理するために現在使用されている他の非薬物療法を含むが、これらに限定されない従来の治療法と併せて（例えばその前に、その間に、またはその後に）、1種または複数種の本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することにより、がんを治療、予防、および/または管理する方法が本明細書に包含される。本明細書において提供される化合物および従来の治療法の併用は、ある種の患者において意外にも有効な独自の治療計画を提供しうる。理論によって限定されるものではないが、本明細書において提供される化合物は、従来の治療法と同時に与えられた場合、相加効果または相乗効果を提供しうると考えられる。

30

【0254】

本明細書の他の箇所で論じられるように、外科手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、生物学的療法、および免疫療法を含むが、これらに限定されない従来の治療法に関連する有害なまたは望ましくない作用を低減、治療、および/または予防する方法が本明細書に包含される。本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩および他の活性成分は、従来の治療法に関連する有害作用の発生前、発生中または発生後に患者に投与することができる。

【0255】

ある種の態様において、本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩は、患者に周期的に投与される。サイクリング療法は、一定期間の活性薬剤の投与、続いて一定期間の休止、およびこの連続投与の反復を伴う。サイクリング療法は、1つもしくは複数の治療法に対する耐性の発現を低減させ、治療法のうちの1つの副作用を回避もしくは低減させることができ、かつ/または治療の有効性を改善する。

40

【0256】

その結果として、ある種の態様において、1種または複数種の本明細書において提供される化合物は、例えば、約1週間または2週間の休止期間を有する4～6週間の周期において、単回用量または分割用量で毎日投与される。サイクリング法は、投与周期の頻度、数、および長さをさらに増加させる。したがって、ある種の態様において、単独で投与される場合に典型的であるよりも多くの周期にわたる、本明細書において提供される化合物また

50

はその薬学的に許容される塩の投与が本明細書に包含される。ある種の態様において、本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩は、第2の活性成分が投与されていない患者において用量制限毒性を典型的に引き起こすものと考えられる、より多くの周期にわたって投与される。

【0257】

一態様において、本明細書において提供される化合物は約0.1～約150 mg/日の用量で約3週間または4週間、毎日かつ継続的に投与され、続いて1週間または2週間の中断が行われる。一態様において、本明細書において提供される化合物は約1～約150 mg/日の用量で約3週間または4週間、毎日かつ継続的に投与され、続いて1週間または2週間の中断が行われる。一態様において、本明細書において提供される化合物は約0.1～約50 mg/日の用量で約3週間または4週間、毎日かつ継続的に投与され、続いて1週間または2週間の中断が行われる。一態様において、本明細書において提供される化合物は約1～約50 mg/日の用量で約3週間または4週間、毎日かつ継続的に投与され、続いて1週間または2週間の中断が行われる。

10

【0258】

別の態様において、本明細書において提供される化合物および第2の活性成分が4～6週間の周期において経口投与され、ここで本明細書において提供される化合物の投与は第2の活性成分の30～60分前に行われる。ある種の態様において、本明細書において提供される化合物および第2の活性成分の組み合わせは、周期ごとに約90分にわたって静脈内注入により投与される。ある種の態様において、1周期には、3～4週間毎日、本明細書において提供される化合物の約0.1～約150 mg/日および第2の活性成分の約50～約200 mg/m²/日の投与、その後、1週間または2週間の休止が含まれる。ある種の態様において、患者に組み合わせ処置が施される周期の数は、約1～約24周期、約2～約16周期、または約4～約3周期の範囲である。

20

【0259】

本明細書において提供される単一の単位投与形態は、患者への経口投与、粘膜投与（例えば、鼻腔投与、舌下投与、膈投与、口腔投与もしくは直腸投与）、非経口投与（例えば、皮下投与、静脈内投与、ボラス注射、筋肉内投与もしくは動脈内投与）、局所投与（例えば、点眼薬もしくは他の眼科調製物）、経皮（transdermal）投与、または経皮（transcutaneous）投与に適している。投与形態の例としては、錠剤；カプレット；軟弾性ゼラチンカプセル等のカプセル；カシェ剤；トローチ剤；舐剤；分散剤；坐剤；粉末；エアロゾル（例えば、鼻腔スプレーまたは吸入器）；ゲル；懸濁液（例えば、水性または非水性液体懸濁液、水中油型乳濁液、または油中水液体型乳濁液）、溶液、およびエリキシル剤を含む、患者への経口投与または粘膜投与に適した液体投与形態；患者への非経口投与に適した液体投与形態；局所投与に適した点眼薬または他の眼科調製物；ならびに患者への非経口投与に適した液体投与形態を提供するために再構成できる滅菌固体（例えば、結晶性固体または非晶質固体）が挙げられるが、これらに限定されることはない。

30

【0260】

本明細書において提供される投与形態の組成、形状、およびタイプは、その用途に応じて変化する。例えば、疾患の急性治療において用いられる投与形態は、同じ疾患の慢性治療において用いられる投与形態よりも多くの量の1種または複数種の活性成分を含有する。同様に、非経口投与形態は、同じ疾患を治療するのに用いられる経口投与形態よりも少ない量の1種または複数種の活性成分を含有する。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) を参照されたい。

40

【0261】

特定の賦形剤が、本明細書において提供される薬学的組成物または投与形態への組み込みに適しているかどうかは、投与経路を含むが、これに限定されない種々の要因に依存する。例えば、錠剤等の経口投与形態は、非経口投与形態で用いるのに適していない賦形剤を含みうる。特定の賦形剤の適合性は、投与形態中の特定の活性成分にも依存する。例えば、いくつかの活性成分の分解は、ラクトース等のいくつかの賦形剤により、または水

50

への曝露時に加速されうる。第1級または第2級アミンを含む活性成分は、そのような加速的分解を特に受けやすい。その結果として、たとえあったとしてもごくわずかのラクトースを含有する薬学的組成物および投与形態が本明細書に包含される。本明細書において用いられる場合、「ラクトースを含まない」という用語は、たとえあったとしても、存在するラクトースの量が、活性成分の分解速度を実質的に増加させるには不十分であることを意味する。

【0262】

本明細書において提供されるラクトースを含まない組成物は、例えば、米国薬局方 (USP) 25 NF20 (2002) に記載されている賦形剤を含むことができる。ある種の態様において、ラクトースを含まない組成物は、活性成分、結合剤/充填剤、および滑沢剤を薬学的に適合されかつ薬学的に許容される量で含む。ある種の態様において、ラクトースを含まない投与形態は、活性成分、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、およびステアリン酸マグネシウムを含む。

10

【0263】

活性成分が分解される速度を低減させる1種または複数種の化合物を含む薬学的組成物および投与形態が、本明細書に包含される。本明細書において「安定剤」といわれる、そのような化合物には、アスコルビン酸、pH緩衝液、または塩緩衝液等の抗酸化剤が含まれるが、これらに限定されることはない。

【0264】

賦形剤の量およびタイプと同様に、投与形態中の活性成分の量および特定のタイプは、限定されるものではないが、それが患者に投与されるべき経路等の要因に応じて異なりうる。ある種の態様において、本明細書において提供される投与形態は、約0.10～約1000 mg、約0.10～約500 mg、約0.10～約200 mg、約0.10～約150 mg、約0.10～約100 mg、または約0.10～約50 mgに及ぶ量の、1種または複数種の本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。ある種の態様において、本明細書において提供される投与形態は、約0.1、約1、約2、約5、約7.5、約10、約12.5、約15、約17.5、約20、約25、約50、約100、約150、または約200 mgの量の、1種または複数種の本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

20

【0265】

ある種の態様において、経口投与に適した本明細書において提供される薬学的組成物は、個別の投与形態として製剤化され、この例としては、錠剤（例えば、チュアブル錠）、カプレット、カプセル、および液体（例えば、風味付けされたシロップ）が挙げられるが、これらに限定されることはない。そのような投与形態は、所定量の活性成分を含有し、いくつかの公知の薬学的方法によって調製されうる。一般的には、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) を参照されたい。

30

【0266】

ある種の態様において、本明細書において提供される経口投与形態は従来の薬学的配合技法に従って、活性成分を少なくとも1種の賦形剤との均質な混合物として混ぜ合わせるにより調製される。賦形剤は、投与のために所望される調製物の形態に応じて多種多様な形態を取ることができる。例えば、液体またはエアロゾルの経口投与形態で用いるのに適した賦形剤には、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、および着色剤が含まれるが、これらに限定されることはない。固体の経口投与形態（例えば、粉末、錠剤、カプセル、およびカプレット）で用いるのに適した賦形剤の例としては、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、および崩壊剤が挙げられるが、これらに限定されることはない。

40

【0267】

錠剤およびカプセルは、その投与の容易さのため、最も有利な経口単位投与形態に相当し、その場合には、固体賦形剤が利用される。所望の場合、錠剤は、標準的な水性または非水性技法によってコーティングすることができる。そのような投与形態は、いくつかの公知の薬学的方法によって調製されうる。ある種の態様において、薬学的組成物および投

50

与形態は、活性成分を液体担体、微粉化した固体担体、またはその両方と均一かつ均質に混合し、その後、必要に応じて生成物を所望の体裁に成形することによって調製される。

【0268】

ある種の態様において、錠剤は、圧縮または成形によって調製される。ある種の態様において、圧縮錠剤は、自由流動性形態（例えば、粉末または顆粒）中の活性成分（任意で賦形剤と混合されてもよい）を適当な機械の中で圧縮することによって調製される。ある種の態様において、成形錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適当な機械の中で成形することによって作製される。

【0269】

本明細書において提供される経口投与形態で用いることができる賦形剤の例としては、結合剤、充填剤、崩壊剤、および滑沢剤が挙げられるが、これらに限定されることはない。本明細書において提供される薬学的組成物および投与形態で用いるのに適した結合剤には、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンまたは他のデンプン、ゼラチン、アラビアゴム等の天然および合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、粉末化トラガカント、グアーガム、セルロースおよびその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、番号2208、2906、2910）、微結晶性セルロース、ならびにそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されることはない。

【0270】

微結晶性セルロースの適当な形態には、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA）、およびそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されることはない。具体的な結合剤は、微結晶性セルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロースの混合物（例えば、AVICEL RC-581）である。適当な無水または低水分の賦形剤または添加剤には、AVICEL-PH-103（商標）およびStarch 1500 LMが含まれる。

【0271】

本明細書において提供される薬学的組成物および投与形態で用いるのに適した充填剤の例としては、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、微結晶性セルロース、粉末化セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されることはない。ある種の態様において、本明細書において提供される薬学的組成物中の結合剤または充填剤は、薬学的組成物または投与形態の約50～約99重量パーセントで存在する。

【0272】

崩壊剤は、水性環境に曝露された場合に崩壊する能力を錠剤に提供するために、本明細書において提供される組成物で用いられる。崩壊剤の含有量が多すぎる錠剤は貯蔵中に崩壊することがあるが、崩壊剤の含有量が少なすぎる錠剤は所望の速度でまたは所望の条件下で崩壊しないことがある。したがって、活性成分の放出を有害に変化させるほど崩壊剤の含有量が多すぎることも少なすぎることもない十分な量の崩壊剤を用いて、本明細書において提供される固体の経口投与形態を形成させなければならない。使用される崩壊剤の量は、製剤のタイプに基づいて変化する。ある種の態様において、本明細書において提供される薬学的組成物は、約0.5～約15重量パーセントまたは約1～約5重量パーセントの崩壊剤を含む。

【0273】

本明細書において提供される薬学的組成物および投与形態で用いるのに適した崩壊剤には、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、他のデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ゴム、およびそれらの混合物が含まれる

が、これらに限定されることはない。

【0274】

本明細書において提供される薬学的組成物および投与形態で用いるのに適した滑沢剤には、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽鉱油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、および大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、およびそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されることはない。さらなる滑沢剤には、シロイドシリカゲル（AEROSIL200, W. R. Grace Co., Baltimore, MD）、合成シリカの凝固エアロゾル（Degussa Co. of Plano, TX）、CAB-O-SIL（発熱性二酸化ケイ素, Boston, MAのCabot社）、およびそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されることはない。ある種の態様において、使用されるとしても、滑沢剤は、それらが組み込まれる薬学的組成物または投与形態の約1重量パーセント未満の量で使用される。

10

【0275】

ある種の態様において、1種または複数種の本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩；ならびに無水ラクトース、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、コロイド状無水シリカ、およびゼラチンから選択される1種または複数種の賦形剤を含む、固体の経口投与形態が本明細書において提供される。

【0276】

ある種の態様において、1種または複数種の本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩；ならびに無水ラクトース、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、コロイド状無水シリカ、およびゼラチンを含む、固体の経口投与形態が本明細書において提供される。

20

【0277】

ある種の態様において、本明細書において提供される活性成分は、制御放出手段によりまたは送達装置により投与される。例としては、米国特許第3,845,770号；同第3,916,899号；同第3,536,809号；同第3,598,123号；同第4,008,719号、同第5,674,533号、同第5,059,595号、同第5,591,767号、同第5,120,548号、同第5,073,543号、同第5,639,476号、同第5,354,556号、および同第5,733,566号に記述されているものが挙げられるが、これらに限定されることはなく、それらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。ある種の態様において、そのような投与形態を用いて、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他の重合体マトリックス、ゲル、透過性膜、浸透圧システム、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、またはそれらの組み合わせを用いて1種または複数種の活性成分の持続放出または制御放出をもたらす、様々な割合での所望の放出プロファイルをもたらす。制御放出に適している錠剤、カプセル、ゲルキャップ、およびカプレットを含むが、これらに限定されない、経口投与に適した単一の単位投与形態が本明細書に包含される。

30

【0278】

制御放出型の医薬品は全て、その非制御型の対応医薬品によって達成されるものよりも薬物療法を改善させるという共通の目標を有する。理想的には、医学的処置において最適にデザインされた制御放出調製物の使用は、最低限の時間で状態を治癒または制御するために利用される最小限の原薬によって特徴付けられる。制御放出製剤の利点には、薬物活性の延長、投与頻度の低減、および患者コンプライアンスの向上が含まれる。さらに、制御放出製剤を用いて、作用の発現時間または薬物の血中レベル等の他の特徴に影響を及ぼすことができ、したがって、副作用（例えば、有害作用）の発生に影響を及ぼすことができる。

40

【0279】

ほとんどの制御放出製剤は、所望の治療効果を速やかに生じる薬物（活性成分）量を最初に放出し、他の薬物量を徐々にかつ持続的に放出して、長期間にわたりこのレベルの治

50

療効果または予防効果を維持するようにデザインされる。この一定の薬物レベルを体内で維持するために、薬物は、代謝されて身体から排泄される薬物の量を補う速度で投与形態から放出されなければならない。活性成分の制御放出は、pH、温度、酵素、水、または他の生理的条件もしくは化合物を含むが、これらに限定されない、様々な条件によって刺激することができる。

【0280】

非経口投与形態は、皮下、静脈内（ボラス注射を含む）、筋肉内、および動脈内を含むが、これらに限定されない、様々な経路によって患者に投与することができる。それらの投与は、典型的には、混入物質に対する患者の自然防御を回避するため、非経口投与形態は、好ましくは、無菌であるか、または患者への投与の前に滅菌されうる。非経口投与形態の例としては、すぐに注射可能な溶液、薬学的に許容される注射用媒体中にすぐに溶解または懸濁可能な乾燥製品、すぐに注射可能な懸濁液、および乳濁液が挙げられるが、これらに限定されることはない。

10

【0281】

本明細書において提供される非経口投与形態を提供するために使用できるいくつかの適当な媒体には、注射用水USP；限定されるものではないが、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロースおよび塩化ナトリウム注射液、および乳酸加リンゲル注射液等の水性媒体；限定されるものではないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール等の水混和性媒体；ならびに限定されるものではないが、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、および安息香酸ベンジル等の非水性媒体；が含まれるが、これらに限定されることはない。

20

【0282】

本明細書において提供される局所および粘膜投与形態には、スプレー、エアロゾル、溶液、乳濁液、懸濁液、点眼薬もしくは他の眼科調製物、または当業者に公知の他の形態が含まれるが、これらに限定されることはない。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990)；およびIntroduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)を参照されたい。口腔内の粘膜組織を処置するのに適した投与形態は、口腔洗浄剤または口腔用ゲルとして製剤化することができる。

30

【0283】

本明細書に包含される局所および粘膜投与形態を提供するために使用できる適当な賦形剤（例えば、担体および希釈剤）ならびに他の材料は、所与の薬学的組成物または投与形態が適用される特定の組織に依存する。その事実を念頭に置いて、ある種の態様において、賦形剤には、溶液、乳濁液、またはゲルを形成するための、毒性がなく薬学的に許容される水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、およびそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されることはない。所望の場合、湿潤剤または保湿剤を薬学的組成物および投与形態に添加することもできる。そのような成分のさらなる例は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990)のなかで見出すことができる。

40

【実施例】

【0284】

実施例1：化学的性質および技法の概要

DSCによる融点。DSCシステム（DSC 822e - Mettler Toledo）/分析用マイクロ天秤を用いて、入力補償型の示差走査熱量測定を行った。正確に秤量した量のサンプル（典型的には1~5 mg）を、清潔で乾燥したアルミニウムるつぼに入れ、孔を有するアルミニウムキャップで閉じた。第2のるつぼを基準るつぼとした。

【0285】

条件：開始温度：20℃；加熱速度：10℃/分 最終温度：300℃；雰囲気：N₂（流速20 mL

50

/分)

【0286】

TGA揮発性成分。オープン、オープン温度センサー、およびサンプル温度センサー/酸化アルミニウムパン/分析用マイクロ天秤を含めたTGA 851e機器を用いて、熱重量分析を行った。空の酸化アルミニウムパンを用いてバックグラウンド曲線を収集し、その後、正確に秤量した量のサンプル (10 mg) を清潔で乾燥したパンに入れた。測定は上記のように行った。

【0287】

条件: 開始温度: 25°C; 加熱速度: 5°C/分 最終温度: 300°C; 雰囲気: N₂ (流速50 mL/分)

10

【0288】

¹H NMRは、溶媒としてDMSO-D₆またはCDCl₃を用い、内部標準としてテトラメチルシラン (TMS) または溶媒ピークのいずれかを用い、Bruker AVANCE 400 MHzを使用して行った。デカップリングは、逆ゲートデカップリングを用いて行った。アッセイは、ACD/Spec Manager 9ソフトウェア式を用い化合物の積分面積を内部標準 (典型的にはヒドロキノンジメチルエーテル) のものと比較することによって決定された。

【0289】

ホットステージ付光学顕微鏡法は、Di-Li 5MPカメラおよびgrab & measureソフトウェアを備えたOlympus BX41を用いて行った。FP 82加熱テーブルを備えたHotstage Mettler Toledo FP90を使用した。ブラシを用いて対象物ホルダ上にてサンプルを調製した。40倍、100倍、200倍、または400倍の倍率で2つの偏光フィルタを用い偏光または非偏光を使用して観察を行った。画像はソフトウェアで撮影し、JPEGとしてエクスポートした (スケールは近似にすぎず、検証されていない)。

20

【0290】

X線粉末回折は、シリコン低バックグラウンドサンプルホルダ (直径24 mm、ピット0.2 mm) およびCu, $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$, 15 kV管を用いて、Rigaku CorporationによるMiniFlexで行った。サンプルは、十分な量が単離された場合に乳鉢および乳棒で粉砕された。これは一貫した結果、あまり好ましくない配向および巨大な粒径を有する材料のより良好な取扱いをもたらす。固体を、グリースで調製したサンプルホルダ上に配置し、ガラスディスクで平らにした。

30

【0291】

方法: 角度: $2\theta = 2^\circ \sim 2\theta = 40^\circ$; サンプリング幅: $0.02 [2\theta]$; 測定時間: 75分間。

【0292】

純度の推定および溶液中の溶解度の決定のため、一般的な組織内HPLC法を用いた。HPLCを、Phenomenex Luna 3 μm C18 (50×4.6 mm) カラムを用いて行い、DAD検出器で検出し、214 nmで記録した。

【0293】

希釈剤: ACN / H₂O 1:1 + 1% TFA中0.5 mg/mL

【0294】

溶離液: A = 「H₂O + 0.05% CF₃COOH」; B = 「CH₃CN + 0.05% CF₃COOH」

40

【0295】

方法: 注入: 5 μL ; 流速: 1.0 mL/分

分	溶離液
0.00	%A = 70.0 %B = 30.0
0.10	%A = 70.0 %B = 30.0
15.1	%A = 5.0 %B = 95.0
16.1	%A = 5.0 %B = 95.0
17.1	%A = 70.0 %B = 30.0
12.1	%A = 70.0 %B = 30.0

10

【0296】

実施例2: スクリーニング技法

多形スクリーニングは、動力学的に好ましい多形、および熱力学的に好ましい（言い換えれば、より安定な）多形を見出す手法を用いて行った。動力学的に好ましい多形を、蒸発および冷却による結晶化を用いて試験した。熱力学的に好ましい多形を、スラリー型実験を用いて試験した。

【0297】

20

本明細書に記載される形態は、一連の大文字（例えば、A、B、C...）に割り当てられる。スクリーニングに用いた出発材料は、淡黄色からベージュ色の固体であった。当該材料は、NMRアッセイによって95.6% w/wであることが分かり、HPLCによって99.07% a/aが示された。当該材料は、顕微鏡観察（図3）によって結晶性のように見え、XRPDによって形態AおよびGの混合物が示された。

【0298】

DSCは、202℃前後の融点を示し、211℃前後に第2の融解事象を有した。SDTA曲線を有するTGAから、吸熱事象に至るまで0.2% w/w前後の重量減少、および分解の開始が原因だと思われる溶解/形態変換中のさらなる重量減少が示された。

【0299】

30

スクリーニング。スクリーニングは3つの系列：A－蒸発、B－急冷、およびC－スラリーで行った。実験の取り消し線は、これらの実験が、出発材料の溶解度が低いために行われなかったことを示す。各表に実験名が示されている。

【0300】

蒸発スクリーニング。蒸発実験のため、出発材料およそ40 mgを、表1で列記した各溶媒（4 mLまで）に懸濁/溶解させた。溶媒は、ICHのガイドラインにしたがって、（例えば、極性、プロトン性/非プロトン性、受容性について）高い多様性を有するように選択した。

【0301】

室温で溶解が起こらなかった実験では最大60℃まで加熱し、それでも溶解が起こらなかった場合には高温でろ過して、より濃縮された出発溶液を得た。溶液を乾燥オープン中、25℃および850 mbarから始めて、一定の窒素流を保ちつつ3日後750 mbarに減圧させ、蒸発させた。5日後、残存する溶液を、窒素流を用いて濃縮した。得られた固体を目視検査し、十分な量の固体が得られた場合には、X線粉末回折を行った。

40

【0302】

（表1）蒸発実験

実験番号 ¹	溶媒	加熱後に 溶解	視覚的印象	コメント	形態	LIMS- タスク/ID	LIMS- サンプル/ID
A1_1	1-ヘプタン	--	--	--	--		
A1_2	メチル シクロヘキサン	いいえ	フィルム	--	--		
A1_3	トルエン	いいえ	フィルム/スポット	極めて少ない	--		
A1_4	THF	はい	黄色	--	A G	305062099	200664726
A1_5	クロロベンゼン	いいえ	黄色	--	E	305062101	200664727
A1_6	トリフルオロエタノール	はい	オイル→ワックス	--	F	305062103	200664728
A1_7	アセトン	いいえ	ベージュ色	--	A	305062105	200664729
A1_8	MEK	いいえ	オイル/スポット	--	Am ² A	305062107	200664730
A1_9	MIBK	いいえ	フィルム	--	--		
A1_10	ジオキサン	いいえ	ベージュ色	--	B	305062109	200664731
A2_1	2-プロパノール	いいえ	ベージュ色	--	G	305062111	200664732
A2_2	1-プロパノール	いいえ	ベージュ色	--	G	305062113	200664733
A2_3	エタノール	いいえ	フィルム/スポット	--	A	305062115	200664734
A2_4	メタノール	はい	ベージュ色	--	A G	305062117	200664735
A2_5	酢酸メチル	いいえ	フィルム/スポット	--	Am ² X ³	305062119	200664736

実験番号 ¹	溶媒	加熱後に 溶解	視覚的印象	コメント	形態	LIMS- タスク/ID	LIMS- サンプル/ID
A2_6	酢酸エチル	いいえ	フィルム	--	--		
A2_7	酢酸イソプロピル	いいえ	フィルム	--	--		
¹ A2_8	1,2-ジエチルエーテル	--	--	--	--		
AS_9	TBME	いいえ	フィルム	--	--		
AS_10	2-Me-THF	いいえ	黄色	--	G	305062121	200664737
A3_1	ACN	いいえ	結晶	--	A C	305062123	200664738
A3_2	DCM	はい	フィルム/スポット	--	A	305062125	200664739
A3_3	DMSO	はい	黄色	--	A	305063649	200664904
¹ A3_4	¹ NMP	いいえ	--	--	--		
A3_5	EtOAc 湿性	いいえ	フィルム/スポット	--	Am ²	305062127	200664740
A3_6	アセトン/水 1/2	いいえ	ベージュ色	--	A	305062129	200664741
A3_7	EtOH/水 1/1	はい	褐色	--	A X ³	305062131	200664742
A3_8	EtOH/水 3/1	はい	ベージュ色	--	A	305062133	200664743
A3_9	IPA/水 3/1	はい	フィルム/スポット	--	A	305062135	200664744
A3_10	HOAc/水 1/1	はい	オイル	--	--		
A4_1	水	いいえ	フィルム	極めて少ない	--		

¹ 溶解度が低いために実験が行われなかった。形態Xは、観察された他のどの形態にも対応しないさらなる反射を示す。

² Amは非晶質を示す。³ Xは、観察された他の形態に対応しないさらなる反射を示す。

10

20

30

40

50

【 0 3 0 3 】

(表 2) 冷却/析出実験。T_{max} °C 単位

実験番号	溶媒	体積 (mL)	T _{max} [°C]/ 溶液?	貧溶媒	体積 (mL)	視覚的印象	形態	LIMS- タスク/ID	LIMS-サンプル/ ID
B1_1	DCM	0.5	60/はい	MCH	3	固体	D	305073328	200666054
B1_2	IPA/水 3/1	1	60/はい	なし	--	固体	A	305073330	200666055
B1_3	EtOH/水 3/1	1	60/はい	なし	--	固体	A	305073332	200666056
B1_4	IPA	2	60/はい	なし	--	固体	A	305073334	200666057
B1_5	IPA +/- ACN	0.5/0.5	60/はい	なし	--	固体	A	305073336	200666058
B1_6	MeOH	0.5	60/はい	なし	--	固体	A	305073338	200666059
B1_7	DCM + TBME	0.5	60/はい	TBME	4	固体	G	305073340	200666060
B1_8	1-プロパノール	0.5/0.5	60/はい	なし	--	固体	H	305073342	200666061
B1_9	1-プロパノール+TBME	1	60/はい	TBME	2	固体	A	305073344	200666062
B1_10	1-プロパノール + ヘプタン	1	60/はい	ヘプタン	2	固体	A	305073346	200666063
B2_1	1-プロパノール + 水	1	60/はい	水	2	固体	A	305073348	200666064
B2_2	THF	4	60/はい	なし	--	固体	H	305073350	200666065
B2_3	MEK	4	60/いいえ	なし	--	溶液	-		
B2_4	アセトン	4	60/いいえ	なし	--	固体	A	305073353	200666066
B2_5	DCM/MeOH + TBME	0.2/ 0.25	r.t./はい	TBME	3.5	固体	A G	305073355	200666067
B2_6	MeOH + 水	0.5	60/はい	水	2	固体	A	305073357	200666068

10

20

30

40

50

実験番号	溶媒	体積 (mL)	Tmax[°C]/ 溶液?	貧溶媒	体積 (mL)	視覚的印象	形態	LIMS- タスク/ID	LIMSサンプル/ ID
B2_7	EtOAc (湿性)	4	60/いいえ	なし	--	溶液	-		
B2_8	MEK (湿性)	0.9	60/はい	なし	--	固体	A	305073361	200666070
B2_9	ACN/MeOH + ACN	0.2/0.2	60/はい	ACN	2	溶液	-		
B2_10	Tol/MeOH 7/3+ヘプタン	0.2	60/はい	ヘプタン	2	固体	A	305073365	200666072
B3_1	DMSO + 水	0.4	60/はい	水	0.75	固体	A	305074841	200666266
B3_2	DMSO + TBME	0.4	60/はい	TBME	3	固体	A	305074843	200666269
B3_3	NMP + TBME	0.4	60/はい	TBME	3.5	固体	A	305074845	200666270
B3_4	NMP + 水	0.4	60/はい	水	2	固体	A	305074843	200666271
B3_5	THF + 水	0.5/0.1	60/はい	水	1.5	オイル>固体	A	305074849	200666272

- は、形態が観察されなかったことを示す。

【0304】

10

20

30

40

50

(表3) スラリースクリーニング。* HPLCによって決定された溶解度。

実験番号	溶媒	溶液?	視覚的印象	mg/mL	HPLC ML (% a/a)	形態	LIMS- タスク/ID	LIMS- サンプル/ID
C1_1	ヘプタン	いいえ	ベージュ色	0.02	100.00	A G	305054045	200663995
C1_2	MCH	いいえ	ベージュ色	0.08	100.00	A G	305054047	200663996
C1_3	トルエン	いいえ	ベージュ色	0.45	87.28	A G	305054049	200663997
C1_4	THF	いいえ	ベージュ色	5.71	94.83	A	305054051	200663998
C1_5	クロロベンゼン	いいえ	ベージュ色	1.81	92.35	A	305054053	200663999
C1_6	トリフルオロエタノール	はい	溶液	> 130	96.33	--		
C1_7	アセトン	いいえ	ベージュ色	1.37	81.66	A	305054055	200664000
C1_8	MEK	いいえ	ベージュ色	3.67	92.40	A	305054057	200664001
C1_9	MIBK	いいえ	ベージュ色	0.79	87.53	A G	305054059	200664002
C1_10	ジオキサン	いいえ	ベージュ色	5.10	95.50	B A	305054061	200664003
C2_1	2-プロパノール	いいえ	ベージュ色	6.86	97.18	A	305054063	200664004
C2_2	1-プロパノール	いいえ	ベージュ色	12.00	95.28	A	305054065	200664005
C2_3	エタノール	いいえ	ベージュ色	11.60	94.59	A	305054067	200664006
C2_4	メタノール	いいえ	ベージュ色	29.84	97.52	A	305054069	200664007
C2_5	酢酸メチル	いいえ	ベージュ色	0.94	85.37	A	305054071	200664008
C2_6	酢酸エチル	いいえ	ベージュ色	0.57	77.59	A	305054073	200664009

10

20

30

40

実験番号	溶媒	溶液?	視覚的印象	mg/mL	HPLC ML (% a/a)	形態	LIMS- タスク/ID	LIMS- サンプル/ID
C2_7	iPrOAc	いいえ	ベージュ色	0.60	86.13	A G	305054075	200664010
C2_8	ジエチルエーテル	いいえ	ベージュ色	0.02	70.74	A	305054077	200664011
C2_9	TBME	いいえ	ベージュ色	0.16	86.76	A G	305054079	200664012
C2_10	2-Me-THF	いいえ	ベージュ色	1.03	88.83	A	305054081	200664013
C3_1	ACN	いいえ	ベージュ色	0.81	84.74	C J	305054083	200664014
C3_2	DCM	いいえ	ベージュ色	> 70	98.32	D	305054085	200664015
C3_3	DMSO	いいえ	黄色	28.82	95.03	A	305054087	200664016
C3_4	NMP	いいえ	黄色	52.32	94.79	A Am ¹	305054089	200664017
C3_5	EtOAc 湿性	いいえ	ベージュ色	2.69	84.49	A	305054091	200664018
C3_6	ac/水 1/2	いいえ	ベージュ色	0.48	74.20	A	305054093	200664019
C3_7	EtOH/水 1/1	いいえ	ベージュ色	3.22	86.64	A	305054095	200664020
C3_8	EtOH/水 3/1	いいえ	ベージュ色	20.96	96.08	A	305054097	200664021
C3_9	IPA/水 3/1	いいえ	ベージュ色	16.88	96.20	A	305054099	200664022
C3_10	HOAc/水 1/1	はい	溶液	> 100	98.11	--		
C4_1	水	いいえ	ベージュ色	0.04	89.74	A G	305054101	200664023

¹Amは非晶質を示す。--は、形態が観察されなかったことを示す。小数点以下2桁は、低可溶化溶媒中での最小量を示すために提供される。イタリック体の数字は、濃度が高過ぎて線形性を上回ったことを示す。

10

20

30

40

50

【0305】

スラリースクリーニング。スラリー実験は、出発材料およそ40 mgをとり、表3に詳述されている各溶媒混合物中で磁気攪拌棒を用いてスラリー化することにより行った。記載されているように、高い多様性（例えば、極性、プロトン性/非プロトン性）を有するように溶媒を選択した。溶媒は、ICHのガイドラインに関して薬学的適合性のために必ずしも選択されなかった。200 μ Lから始めて最大2 mLまで、材料をスラリー化/懸濁させるのに必要な量だけの溶媒または混合物を用いた。スラリーを5日間攪拌した。懸濁液をろ過し、フィルタケーキをわずかに乾燥させて、潜在的な溶媒和物を破壊せずに、XRPDに供した。懸濁液がフィルタを通過し始めたときに、懸濁液を、窒素気流を用いて乾燥させた。溶媒中での溶解度を試験したときに、蒸発した溶媒は、懸濁された材料と比較して少量の固体をもたらす（すなわち、スラリー形態が依然として優勢なはずである）。

10

【0306】

スクリーニング結果および次段階への昇進。スクリーニング段階中にXRPDごとに異なる形態が同定された後、個々の形態を顕微鏡観察により調べた（蒸発および冷却スクリーニング）。同一性を確認するためおよび純度を知るために、1つの形態につき1回HPLCを行った。NMRを行って、残存溶媒を調べ、同一性を確認した。十分な材料が残っている場合、DSCおよびTGAも行って、NMR残存溶媒の結果の安定性を確認した。この第1の特徴付け段階の後、さらにスケールアップ実験を行った。

【0307】

スケールアップおよびさらに詳細な形態特徴付け。全6つの形態をHPLCにより試験して、形態のいずれも偽陽性（例えば分解）ではないことを確認した。クロマトグラムの重ね合わせを図4に示す。全てのサンプルは出発材料と比較して、新たな不純物（溶媒、例えば、クロロベンゼンを除く）がなく、HPLCにより少なくとも96% a/aを示した。スクリーニング段階後に同定された形態Jを、NMRによって検証し、同一性を確認した。

20

【0308】

実施例3: 形態特徴付け

形態A。形態Aは、スクリーニングに用いた出発材料中に存在し、ほぼ全てのスクリーニング実験で生じた。形態Aは最も頻繁に得られる形態であり、形態Aはおそらく0~60℃において熱力学的に最も安定な形態である。

【0309】

形態Aの結晶晶癖は、細針（ブラシ状）、不定形（石刃形）、棒状針、またはほぼ立方体の結晶と、非常に多様な凝集体のようであった（図5A、5B、5Cおよび5D）。XRPD（図42）は、おそらく良好な結晶性を有するよく分離されたパターンを示す。¹H NMR（図6）は、定量化に適さない水シグナルを除いて、形態Aの残存溶媒を全く示さない。

30

【0310】

熱分析は、形態Aについて201℃（ピーク）および208℃（ピーク）の位置に2つの融解事象を示した（図7）が、後者はおそらく形態Gの融点に対応する。

【0311】

SDTA曲線を有するTGA（図8）は、2回の吸熱を伴うDSCと同様の曲線を示し、最初の融解吸熱までは0.28% w/wの重量減少しか示していない。融点前後での重量減少の増加から、熱劣化が示された。

40

【0312】

スケールアップ手順。溶媒和物の除去には、所与の手順の反復が必要とされうる。出発材料200 mgをアセトン（1 mL）に懸濁し、懸濁液を48時間攪拌した。懸濁液をろ過し、固体を真空中で乾燥させた。

【0313】

形態B。形態Bは、試験されたスクリーニング実験より、1,4-ジオキサン中のスラリーより、および1,4-ジオキサンからの蒸発より得られた。形態Bは、NMR（図10）が1当量の1,4-ジオキサンを示すことによって確認されたように、1,4-ジオキサン溶媒和物である。

【0314】

50

形態Bは、顕微鏡下では結晶性が良好であった（図9Aおよび9B）が、澄明な結晶晶癖を有するようには見えない。形態BのXRPD（図43）は、少なくとも部分的には良好な結晶性材料に由来する良好な反射強度を示す。NMRは、蒸発実験から単離された固体中およそ1当量のジオキサンを示した（表1, A1_10）。

【0315】

DSC（図11）により、ジオキサンの蒸発に対応する100℃前後での吸熱が示された。対応する重量の低下を、TGA（図12）で観察することができる。DSCにおける近くの第2の吸熱は、TGAにおける事象に対応するようには見えない。1当量のジオキサン（約16% w/w）に必要な重量減少は180℃前後に達したのみであったが、SDTA曲線は、DSCで観察されるよりも低い吸熱も高い吸熱も示していない。任意の特定の理論に拘束されるわけではないが、第2の吸熱は、部分的に脱溶媒和された固体の融解中に放出される残存溶媒に対応する。

10

【0316】

スケールアップ手順。出発材料80 mgを65℃で1,4-ジオキサン（12 mL）に溶解した。溶液を25℃に冷却し、溶媒を、乾燥固体が得られるまでゆっくりと（約6時間）一定の窒素気流で蒸発させた。

【0317】

形態C。最初に、形態Cは、実験C3_1において、おそらく純粋な形態で存在することが分かった。このパターンを示す材料からアセトニトリルを乾燥させた後（図13: 2.02 ppmのACN; 2.10 ppmの位置にシグナルが予想されることから、ACNをスパイクすることにより確認された）、多くの反射（形態Jにおいて存在する反射）がほとんど消失した新しいパターンを観察することができた。

20

【0318】

形態Cを生成するためのいくつかの試みが行われた。ACN中のスラリー（5日まで）は形態Aをもたらした。長時間のスラリー（2週間）は、形態CおよびJの混合物を与えた。

【0319】

スクリーニングおよびスケールアップ実験からの材料は、固体中にACNを含有したが（図13）、周囲温度にて真空中で乾燥させることができた。XRPDにより、湿性ケーキ（ペースト: 粗製物1#1）、穏やかに乾燥したケーキ（粗製物2#1）および完全に乾燥したケーキ（粗製物3#1）も調べた（図14）: 形態Jの反射は消滅している（例えば、7.5 2θ位を参照）。スクリーニングサンプルA3_1（アセトニトリルからの蒸発）は乾燥中に形態Aに変換した。

30

【0320】

形態C/J混合物を乾燥させる前のDSC（図15）は、ACN放出および形態変換に対応する100℃前後での吸熱を示し、形態C（図16）を示す乾燥形態混合物は形態Jと非常に類似していた。

【0321】

スケールアップ手順。以下の手法を用いて形態Cを生成した。出発材料（形態A/G混合物）200 mgをACN中に懸濁させ、15日間激しく攪拌した。懸濁液をろ過し、固体を真空中で乾燥させて（最大真空、周囲温度）、形態Cを得た。

40

【0322】

形態D。形態Dは、溶媒としてジクロロメタンを用い、スクリーニング実験から単離された。蒸発実験ではなくスラリーおよび急冷実験により形態Dが生じた。したがって、乾燥中の弱い真空により完全な脱溶媒和が生じたため、形態Dはおそらく（弱い）溶媒和物であった。形態DのXRPD（図45）は、比較的広い反射を有し、あまり分離されていない。さらに、非晶質のハロが存在するよう見えるか、またはサンプル量が少ないために、測定は高いバックグラウンドノイズを示す。

【0323】

NMR（図18）は、5.3 ppmの位置に1当量のジクロロメタンを示した。重量減少および関連した吸熱に関しては、DSC（図19）およびTGA（図20）が対応する。DSCに組み込まれて

50

いないが、第1の吸熱事象の前に一定の吸熱を観察することができる。第1の吸熱/発熱後、もっと小さい第2の吸熱/発熱を観察することができ、おそらく形態Gに対応する融点に至る。

【0324】

スケールアップ手順。出発材料50 mgをジクロロメタン (0.3 mL) に懸濁し、懸濁液を5日間攪拌した。懸濁液をろ過し、固体を真空中で穏やかに乾燥させた。

【0325】

形態E。形態Eは、クロロベンゼンからの蒸発より観察された。スケールアップ実験 (クロロベンゼンからの蒸発により形態Gが得られ、クロロベンゼン中のスラリーにより形態Aが得られた (湿性固体ではあったが)。クロロベンゼン中での種晶添加による結晶化 (形態Gを送達することを標的とした) により形態Gが得られ、形態Eの痕跡だけがあった。

10

【0326】

スクリーニングサンプルは液体形態のクロロベンゼンを含有していた (臭いと目視で確認された) ため、TGA/DSCとしての熱分析は行われなかった。また、残存溶媒と溶媒和クロロベンゼンを区別できなかったため、NMRデータは収集されなかった。形態Eは顕微鏡下で針状結晶を示し (図21Aおよび21B)、XRPDでは狭い反射を有する (図46)。

【0327】

残存するスクリーニングサンプルを真空中 (周囲温度) で乾燥させ、得られた固体をXRPDにより調べると、形態Gへの変換を示した。ゆえに、形態Eはクロロベンゼン溶媒和物である。

20

【0328】

形態F。形態Fは、トリフルオロエタノールからの蒸発より得られた。この材料は固化油を形成し、結晶晶癖を決定することができなかった (図22Aおよび22B)。NMR (図23) は約0.95当量のトリフルオロエタノール (3.95 ppm) を明らかにし、XRPD (図47) はよく分離されていない反射を伴う結晶性材料を示した。任意の特定の理論に拘束されるわけではないが、これは、材料中に残存非晶質/樹脂様残存物を有する油/樹脂からの理想的ではない結晶化より生じうる。

【0329】

DSC (図24) およびTGA (図25) から、形態Fが多量のトリフルオロエタノールを含有することが確認された。任意の特定の理論に拘束されるわけではないが、TGAから1当量未満 (約0.8当量) のトリフルオロエタノールが放出されたことが示されたが、これは、測定を始める前に部分的に脱溶媒和しているサンプルのため、または溶媒が融解物から完全に放出されるわけではないためでありうる。

30

【0330】

形態Fは、おそらく一トリフルオロエタノール溶媒和物である。また、トリフルオロエタノール溶液の蒸発により形態Iが得られる。

【0331】

形態G。形態Gは、スクリーニングに用いた出発材料中に存在していた。形態Gは、スクリーニング段階中の多くの実験で生じた。ほとんどの溶媒でのスラリースクリーニングにおける形態Aへの変換から、形態Gは25°Cにおいて形態Aと比べると不安定であることが示された。残存する形態A/G混合物から、形態変換を改善するにはある程度の溶解度が必要と思われることが示唆された。形態Gは、凝集体を形成する傾向が高い針状の晶癖を有する (図26A、26B、26Cおよび26D)。

40

【0332】

NMR (図27) から、およそ0.25当量のイソプロパノールが示されたが、形態Gはおそらくイソプロパノール溶媒和物ではない。形態Gは異なる溶媒からも単離された。イソプロパノールからのスケールアップ実験中に、カールフィッシャー滴定も行われ、0.5% w/wの水が見出された (およそ0.1当量)。

【0333】

XRPD (図47) はよく分離された反射を有するようには見えないが、非晶質ハロがより少

50

なく見えるパターンは観察されなかった。

【0334】

形態Gの熱分析は、DSC（図28）では1つの融点（ピーク：209.5℃）のみを示したが、TGAでは明らかに対応する溶媒損失を示さなかった（図29）。形態Gをわずかに大きなスケールで生成させるいくつかの試みが行われた。形態Gは、周囲温度でクロロベンゼン中の溶液を蒸発させることによって得られた。蒸発により、場合によっては、形態Gおよび形態Eの混合物が得られた。270 mgのスケールで、イソプロパノール中の溶液から、蒸発後に形態Aが得られた。イソプロパノールからの種晶添加による結晶化とそれに続く溶媒の蒸発により、わずかに大きなスケールで形態Gが得られた。

【0335】

スケールアップ手順。出発材料100 mgをイソプロパノール（4 mL）に65℃で溶解し、シリンジフィルタでろ過した。溶液を25℃に冷却し、溶媒をゆっくりと（約6時間）、乾燥固体が得られるまで一定の窒素気流で蒸発させた。

【0336】

形態H。形態Hは、溶媒としてTHFを含む冷却実験と、溶媒としてイソプロパノールを含む冷却実験で観察された。形態Fの結晶晶癖は、両錐型であるように見える（図30Aおよび30B）。形態Hは、THFからの種晶添加によるスケールアップ実験において形態Aとの混合物として得ることができる。残存するTHFを周囲温度で乾燥させると、純粋な形態Aが得られた。これは非溶媒和形態の別の形態への固体変換でもありうるが、形態Aは形態Hより安定である。形態A/H混合物の乾燥は、乾燥により形態移行が引き起こされるといけないため、迅速な形態移行に対応するスケールアップ実験5日後に行われた。

【0337】

純粋な形態Hは、THFスクリーニング実験（B2_2）から少量で得ることができた。収集されたNMRデータ（図31）から、およそ2.4当量のTHF含量が示された。形態Hは、イソプロパノールからも得られたので、THF溶媒和物ではありえない。検出されたTHFから、湿性固体が示され、または形態Hがイソプロパノールでも可能なチャンネル溶媒和物であることが示された。

【0338】

スケールアップ手順。出発材料50 mgをTHF 4 mLに65℃で溶解する。溶液を室温に冷却し、3日超の間850 mbarの一定の真空流で溶媒を蒸発させる。

【0339】

残存THFを乾燥させた後にXRPDによって形態Aおよび形態Hの混合物を試験し、形態Aのみ可視化された。任意の特定の理論に拘束されるわけではないが、これは、潜在的なチャンネル溶媒和物の脱溶媒和効果によって、または動的形態の安定な形態Aへの形態変換によって起こりうる。

【0340】

形態I。形態Iは、約1.1当量のトリフルオロエタノールを示すNMR（図33）によっておよびTGA（図34）によって示されるように、おそらく一トリフルオロエタノール溶媒和物である。材料が不十分なため、さらなる分析が妨げられた。

【0341】

形態J。DSCにおける発熱事象（図36）から、形態G（形態G自体は形態Aと鏡像異性の関係を有する）とのモノトロピックな関係が示された。ゆえに、形態Jは形態Aよりも安定性が低い。

【0342】

実施例4：形態安定性分析

形態の安定性。種々の形態の安定性の試験のため、溶媒和物は除外された。同定された溶媒和物は、

形態B（1,4-ジオキサン）

形態D（ジクロロメタン）

形態E（クロロベンゼン）

10

20

30

40

50

形態F（トリフルオロエタノール）

形態I（トリフルオロエタノール）

である。

【0343】

以下の形態は、潜在的な実際の形態とみなされたか、または実際の溶媒和物としては同定できなかった。

形態A（ほとんどのスクリーニング実験で得られた）

形態C（最初は、形態CはACN溶媒和物であるように見えた）

形態G（出発材料中に存在する）

形態H（潜在的にチャンネル溶媒和物）

形態J

10

【0344】

形態AおよびGの溶解度データを収集して、0～60℃の最も安定な形態を決定した。スクリーニング結果から、20℃では形態Gよりも形態Aの方が安定であることが確認された。最も安定な形態は最も低い溶解度も示すため、エタノールおよびMEK中で両方の形態のデータを収集した（溶媒/溶媒和効果を排除するために少なくとも2種の溶媒を選択した）。

【0345】

（表4）40分攪拌後の[mg/mL]単位での形態AおよびGの溶解度

°C	A / EtOH	G / EtOH	A / MEK	G / MEK
0	4.7	7.6	1.8	2.6
22	11.7	15.8	2.4	3.1
60	32.1	36.9	3.7	4.6

20

【0346】

形態変換は、より高温の60℃でより速く起こる傾向があるため、60℃で18時間、スクリーニングに用いた出発材料（A/G混合物）についてスラリーを実施した。どちらの単離サンプルも純粋な形態Aを示した。溶解度の差は0℃においてよりも60℃においてずっと小さく、高温の方が安定性の差が小さいかまたは形態変換が速いことを示している。

30

【0347】

形態J。形態Jおよび形態Cは潜在的な非溶媒和物として同定され、それらの安定性を調べた。一つには、DSC（図36）は140℃前後での発熱形態変換を示したため、形態Jは安定な形態として排除されることができた。これは210℃で融解する形態に至り、これはおそらく形態Gを表しており、それゆえモノトロピックな関係を表している。

【0348】

形態C。形態Cは、形態C/J混合物を乾燥することによって得られた。XRPDパターンは、形態Jの反射の痕跡を含むようであった。エタノールおよびアセトン中の形態A（15% w/w）を種結晶とした形態Cのスラリーを18時間実施した。得られた固体は純粋な形態Aであった。これによりまた、DSC（図16）において観察された発熱事象が確認され、DSCにおいて130℃前後で形成された形態とのモノトロピックな関係が示唆された（融点210℃、これは、本明細書に記載されるように、おそらく形態Gである）。

40

【0349】

形態Aの溶解度。形態Aの結晶化を進展させるため、一連の溶解度データ点を集めた（表5）。15 mgまでの量を150 μL中に懸濁させ、混合物を2日間攪拌した。次いで、溶液が観察された場合に、計算またはHPLCにより溶解度を決定した。

【0350】

（表5）20℃および40℃での形態Aの溶解度

エントリ	溶媒	溶解度 [mg/mL]		コメント
		20 °C	40 °C	
1	DMSO	21.6	50.9	--
2	DMSO / TBME 1 : 1 v/v	17.2	44.6	--
3	DMSO / EtOAc 1 : 1 v/v	15.0	36.9	--
4	THF	3.7	7.7	--
5	THF / H ₂ O 8 : 2 v/v	38.6	> 100	40℃では、溶媒混合物の10倍の体積の透明な溶液
6	THF / EtOH 8 : 2 v/v	13.4	27.8	--
7	2-PrOH	4.5	9.59	--
8	EtOH	8.50	24.0	--
9	トルエン / MeOH 7 : 3 v/v	> 100	> 100	溶媒混合物の10倍の体積の透明な溶液
10	トルエン / 2-PrOH 7 : 3 v/v	23.1	45.9	--

10

【 0 3 5 1 】

実施例5: 概要

スクリーニングにより10形態が成功裡に同定され、そのうち以下の5形態は溶媒和物として同定された。

形態B (1,4-ジオキサン)

20

形態D (ジクロロメタン)

形態E (クロロベンゼン)

形態F (トリフルオロエタノール)

形態I (トリフルオロエタノール)

【 0 3 5 2 】

溶解度および同時のスラリー実験により、0℃～60℃において形態Aが最も安定な形態であることが同定された。形態Gは、形態Aの鏡像異性形態である（形態Aよりも融点が高いが、少なくとも形態Aの融点よりも高い温度においては形態Aよりも安定）が、転移温度は分かっていない。

【 0 3 5 3 】

形態CおよびJは、形態AおよびGよりも安定性が低く、形態AおよびGとはモノトロピックな関係にある。

30

【 0 3 5 4 】

ある種の特定の態様の例が本明細書において提供されるが、様々な変更および修正がなされることが当業者には明らかであろう。そのような修正も、添付の特許請求の範囲に含まれるものと意図される。

【 0 3 5 5 】

(表 6) 形態AのXRPD

サンプル:	200672169	ファイル:	305130227_CLGR14	日付:14-8月-07 09:26:55 オペレータ BBO
コメント:	粗	メモ:	Si サンプルホルダ:	粉砕なし
方法:	2次微分	典型的な幅:	0.250°	最小の高さ: 150.00 cps

強度 (cps)

2θ (°)											
ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io	ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io
1	8.660	0.188	10.2023	441	13	16	22.360	0.212	3.9727	850	24
2	9.220	0.212	9.5838	798	23	17	22.980	0.235	3.8669	1130	32
3	10.800	0.188	8.1850	366	11	18	23.520	0.188	3.7794	1316	37
4	11.940	0.212	7.4060	2467	70	19	24.160	0.400	3.6807	1746	49
5	14.780	0.212	5.9887	615	18	20	25.880	0.212	3.4398	1062	30
6	15.520	0.188	5.7048	775	22	21	26.320	0.212	3.3833	512	15
7	16.380	0.259	5.4071	3573	100	22	26.820	0.141	3.3214	596	17
8	17.680	0.212	5.0124	617	18	23	27.000	0.212	3.2996	832	24
9	18.520	0.188	4.7869	1159	33	24	27.380	0.235	3.2547	1147	33
10	19.900	0.235	4.4579	324	10	25	28.040	0.259	3.1796	644	19
11	20.400	0.212	4.3498	826	24	26	28.900	0.212	3.0869	430	13
12	20.920	0.165	4.2428	1646	47	27	29.840	0.212	2.9917	363	11
13	21.240	0.188	4.1796	2303	65						
14	21.680	0.212	4.0958	1183	34						
15	22.040	0.141	4.0297	533	15						

【 0 3 5 6 】

(表 7) 形態BのXRPD

10

20

30

40

50

サンプル:	200664731	ファイル:	305062109_CLGR14	日付:14-6月-26 16:36:13	オペレータ:BBO
コメント:	粗	メモ:	Siサンプルホルダ:	わずかに粉砕	
方法:	2次微分	典型的な幅:	0.250°	最小の高さ: 150.00 cps	

強度 (cps)

2θ (°)											
ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io	ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io
1	6.260	0.188	14.1073	363	3	16	22.680	0.165	3.9174	428	3
2	10.740	0.188	8.2306	2449	15	17	23.080	0.212	3.8504	410	3
3	12.540	0.188	7.0530	394	3	18	24.220	0.188	3.6717	2377	14
4	15.240	0.165	5.8090	1061	7	19	24.740	0.188	3.5957	1053	7
5	15.520	0.235	5.7048	1876	12	20	24.920	0.141	3.5701	814	5
6	15.860	0.165	5.5832	745	5	21	25.320	0.188	3.5146	528	4
7	16.580	0.141	5.3424	357	3	22	25.960	0.212	3.4294	876	6
8	17.480	0.165	5.0693	17038	100	23	26.380	0.188	3.3757	1505	9
9	18.160	0.188	4.8810	605	4	24	27.180	0.282	3.2782	443	3
10	18.580	0.188	4.7716	1419	9	25	29.380	0.212	3.0375	650	4
11	18.900	0.141	4.6915	626	4	26	30.020	0.235	2.9742	444	3
12	19.700	0.188	4.5027	3186	19	27	30.880	0.188	2.8933	356	3
13	20.900	0.212	4.2468	1290	8	28	31.820	0.141	2.8099	422	3
14	21.820	0.212	4.1070	2602	16	29	35.400	0.188	2.5335	736	5
15	22.260	0.259	3.9904	521	4						

(表 8) 形態CのXRPD

サンプル:	200676519	ファイル:	305164001 CLGR14	日付:14-8月27 16:51:03	オペレータBBO
コメント:	粗	メモ:	Siサンプルホルダ:	わずかに粉砕	
方法:	2次微分	典型的な幅:	0.250°	最小の高さ: 150.00 cps	

強度 (cps)

		2θ (°)						
ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io	ピーク番号	2θ	Flex幅
1	5.620	0.329	15.7123	428	13	16	21.020	0.259
2	8.860	0.282	9.9724	990	31	17	21.680	0.212
3	9.580	0.212	9.2245	508	16	18	22.120	0.306
4	10.600	0.141	8.3390	542	17	19	22.800	0.282
5	10.980	0.353	8.0513	1002	31	20	23.480	0.259
6	13.500	0.471	6.5536	791	25	21	23.940	0.188
7	14.360	0.235	6.1829	664	21	22	24.700	0.238
8	14.880	0.282	5.9487	1101	34	23	26.760	0.141
9	15.340	0.282	5.7713	722	22	24	27.320	0.353
10	16.100	0.306	5.5006	769	24	25	29.060	0.212
11	16.860	0.188	5.2543	653	20			
12	17.200	0.306	5.1512	779	24			
13	18.020	0.235	4.9186	1283	39			
14	19.120	0.447	4.6380	1070	33			
15	20.320	0.282	4.3667	858	27			

10

20

30

40

50

【 0 3 5 8 】

(表 9) 形態DのXRPD

2θ (°)											
ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io	ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io
1	6.560	0.282	13.4628	342	23	16	21.180	0.165	4.1913	646	43
2	7.760	0.259	11.3834	752	50	17	22.040	0.353	4.0297	1521	100
3	9.020	0.329	9.7959	481	32	18	22.520	0.259	3.9449	842	56
4	10.560	0.235	8.3705	389	26	19	23.700	0.635	3.7511	1321	87
5	13.740	0.306	6.4396	437	29	20	25.000	0.141	3.5589	470	31
6	14.700	0.212	6.0211	379	25	21	26.640	0.235	8.3494	418	28
7	15.620	0.306	5.6685	1368	90	22	27.620	0.400	3.2269	439	29
8	16.280	0.165	5.4401	491	33	23	28.700	0.188	3.1079	409	27
9	17.100	0.329	5.1811	462	31						
10	18.060	0.141	4.9078	582	39						
11	18.220	0.494	4.8650	651	43						
12	18.780	0.188	4.7212	464	31						
13	19.080	0.141	4.6476	415	28						
14	19.680	0.471	4.5073	654	44						
15	20.680	0.188	4.2915	791	53						

【 0 3 5 9 】

(表 10) 形態EのXRPD

10

20

30

40

50

2θ (°)											
ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io	ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io
1	5.380	--	16.4127	316	14	16	22.920	0.141	3.8769	375	16
2	8.820	0.165	10.0176	2381	100	17	23.300	0.141	3.6145	405	18
3	9.340	0.165	9.4610	729	31	18	23.540	0.235	3.7762	352	15
4	12.100	--	7.3084	269	12	19	24.400	0.235	3.6450	761	32
5	13.380	0.188	6.6120	491	21	20	26.160	0.188	3.4036	270	12
6	13.820	--	6.4025	250	11	21	26.800	0.212	3.3238	554	24
7	18.020	0.165	6.5278	391	17	22	27.820	0.188	3.2042	278	12
8	16.480	0.165	5.3810	325	14	23	29.320	--	3.0436	150	7
9	17.740	0.188	4.9958	954	41						
10	18.320	0.306	4.8387	383	16						
11	18.860	0.188	4.6768	448	19						
12	19.480	0.188	4.5531	529	23						
13	21.440	0.165	4.1411	938	40						
14	22.240	0.188	3.9939	743	32						
15	22.600	0.235	3.8311	744	32						

【 0 3 6 0 】

(表 1 1) 形態FのXRPD

10

20

30

40

2θ (°)											
ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io	ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io
1	4.580	0.235	19.2776	3884	100	16	18.060	0.282	4.6525	1483	39
2	4.820	0.188	18.3182	3087	80	17	19.820	0.235	4.5209	709	19
3	7.320	0.250	12.0668	388	11	18	20.200	0.259	4.3924	630	17
4	8.060	--	10.9604	286	8	19	20.820	0.282	4.2830	631	17
5	9.700	0.308	9.1106	442	12	20	21.520	0.259	4.1259	613	14
6	11.020	--	8.0221	306	8	21	22.180	0.212	4.0048	488	13
7	12.240	--	7.2251	383	10	22	22.880	0.353	3.8838	1372	38
8	13.840	0.282	6.3933	437	12	23	23.380	0.282	3.8017	774	21
9	14.800	0.212	5.9806	505	14	24	24.040	0.308	3.6968	443	12
10	15.320	0.353	5.7788	1158	30	25	24.840	0.282	3.6100	732	19
11	16.060	0.329	5.5142	896	24	26	25.160	0.259	3.5366	554	15
12	16.600	0.424	5.3360	1290	34	27	25.800	0.400	3.4503	555	15
13	17.460	0.282	5.0750	553	15	28	27.460	0.212	3.2454	418	11
14	17.900	0.165	4.9513	473	13	29	27.880	0.259	3.1974	452	12
15	18.520	0.259	4.7889	681	18	30	31.880	0.235	2.8048	427	12

【 0 3 6 1 】

(表 1 2) 形態GのXRPD

10

20

30

40

2θ (°)											
ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io	ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io
1	9.360	0.212	9.4408	673	23	16	20.520	0.212	4.3248	706	24
2	10.240	0.235	8.6314	387	13	17	21.460	0.235	4.1373	1378	48
3	11.340	0.308	7.7965	606	20	18	21.840	0.165	4.0681	592	20
4	12.020	0.259	7.3569	1071	38	19	22.440	0.308	3.9588	2180	73
5	12.920	0.212	6.8464	564	20	20	22.800	0.235	3.8971	1455	48
6	13.380	0.235	6.6120	1097	37	21	23.460	0.329	3.7889	1954	65
7	14.720	0.259	6.0130	822	31	22	24.200	0.212	3.6747	1123	37
8	15.740	0.235	5.6255	1178	39	23	25.140	0.353	3.5994	947	32
9	16.440	0.259	5.3875	3038	100	24	25.880	0.212	3.4398	558	19
10	17.140	0.212	5.1691	591	20	25	26.220	0.282	3.3960	932	31
11	17.660	0.168	6.0180	739	25	26	28.660	0.165	3.3409	640	22
12	18.360	0.235	4.8282	2105	70	27	27.240	0.141	3.2711	507	17
13	19.000	0.235	4.6670	951	32	28	28.540	0.212	3.1250	402	14
14	19.520	0.235	4.5439	1152	38	29	29.300	0.282	3.0456	542	18
15	20.100	0.235	4.4140	739	25	30	33.820	0.259	2.6408	420	14

【 0 3 6 2 】

(表 1 3) 形態HのXRPD

10

20

30

40

2θ (°)											
ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io	ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io
1	6.340	0.188	13.9295	465	8	16	24.180	0.165	3.6777	538	9
2	11.000	0.188	8.0387	6647	100	17	24.620	0.188	3.6129	3194	49
3	12.700	0.212	6.9645	589	9	18	25.060	0.235	3.6505	1521	23
4	15.260	0.165	5.8014	1720	26	19	25.660	0.259	3.4688	541	9
5	15.560	0.188	5.6902	2914	44	20	26.520	0.188	3.3582	1249	19
6	15.940	0.188	5.5554	728	11	21	27.040	0.188	3.2948	647	9
7	17.540	0.212	5.0521	3708	56	22	27.460	0.212	3.2454	600	10
8	18.200	0.165	4.8703	724	11	23	29.480	0.235	3.0274	417	7
9	18.560	0.165	4.7718	804	13	24	29.880	0.188	2.9878	887	14
10	18.880	0.188	4.8964	1852	28	25	30.500	0.188	2.9285	758	12
11	19.960	0.212	4.4447	5860	89	26	31.480	0.212	2.8395	449	7
12	21.080	0.141	4.2110	1011	16	27	32.180	0.188	2.7793	417	7
13	22.080	0.188	4.0225	4809	73	28	34.620	0.188	2.5888	427	7
14	22.580	0.141	3.9345	546	9	29	35.120	0.235	2.5531	381	6
15	23.220	0.212	3.8275	594	9	30	35.580	0.212	2.5211	548	9

【 0 3 6 3 】

(表 1 4) 形態IのXRPD

10

20

30

40

2θ (°)											
ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io	ピーク番号	2θ	Flex幅	d値	強度	I/Io
1	4.600	0.188	19.1938	447	8	16	19.640	0.259	4.5164	1823	30
2	8.740	0.165	13.1037	562	9	17	20.300	0.212	4.3710	1849	32
3	8.260	0.259	10.6954	433	7	18	21.080	0.212	4.2110	2742	44
4	9.100	0.212	9.7100	890	15	19	22.140	0.188	4.0117	3426	65
5	10.340	0.212	8.5481	804	13	20	22.480	0.212	3.9518	6302	85
6	11.020	0.188	8.0221	881	11	21	23.160	0.212	3.8373	3911	63
7	12.320	0.212	7.1784	1278	21	22	24.100	0.212	3.6897	2407	39
8	13.520	0.235	6.5438	528	9	23	24.840	0.329	3.5814	945	16
9	13.980	0.235	6.3388	930	15	24	25.380	0.235	3.5064	1097	18
10	14.840	0.235	5.9646	1117	19	25	27.160	0.235	3.2805	692	12
11	15.380	0.212	5.7564	923	15	26	27.660	0.353	3.2224	902	15
12	16.360	0.212	5.4137	6268	100	27	28.240	0.212	3.1575	1030	17
13	17.080	0.235	5.1871	924	16	28	29.360	0.259	3.0395	708	12
14	18.500	0.212	4.7920	2791	45	29	30.180	0.165	2.9588	707	12
15	19.300	0.188	4.5952	1816	29	30	37.180	--	2.4162	673	10

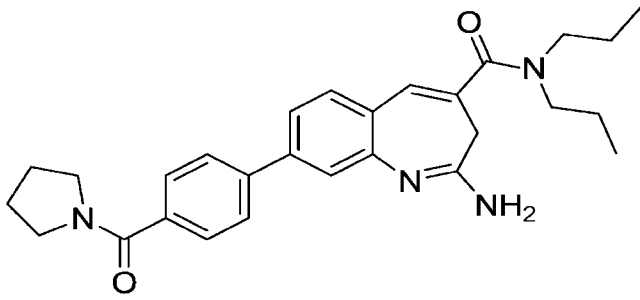
10

20

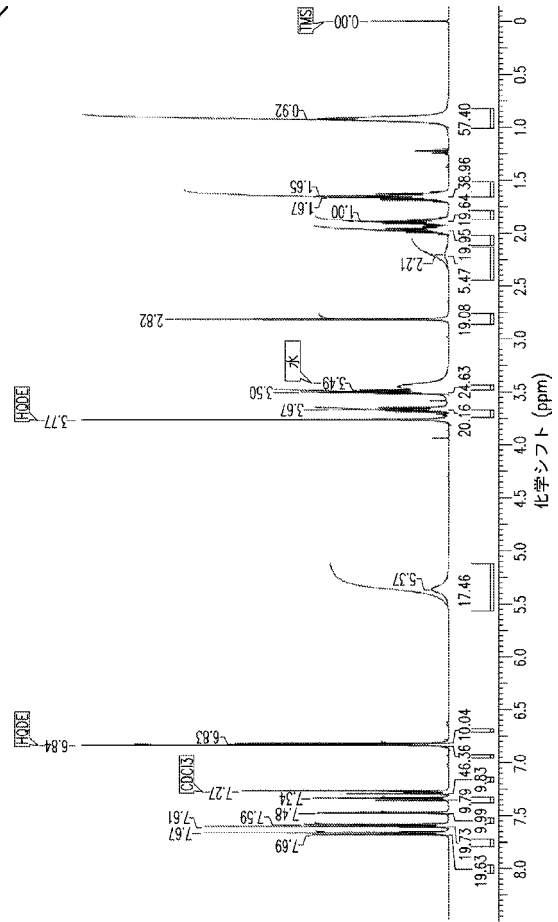
30

40

【図 1】



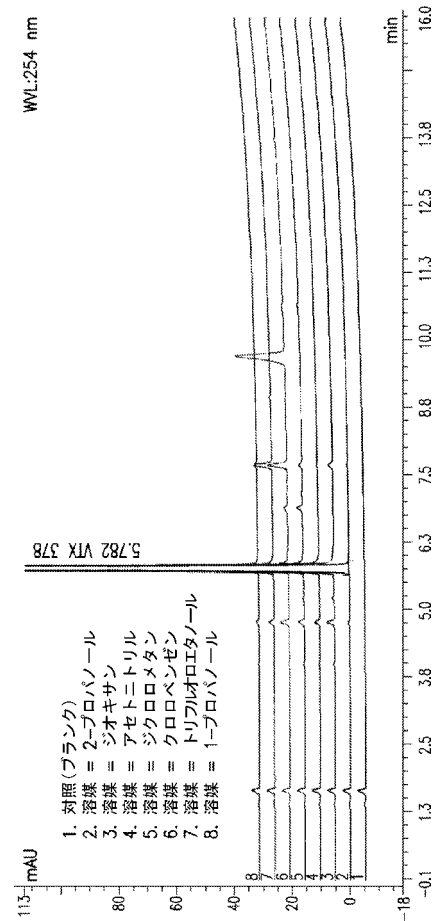
【図 2】



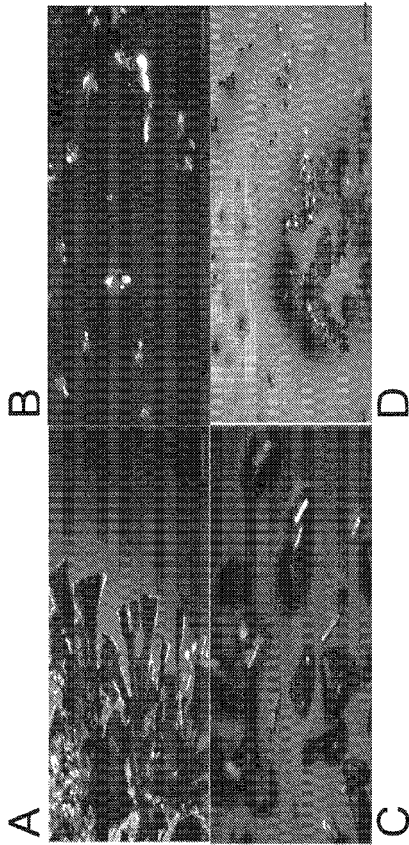
【図 3】



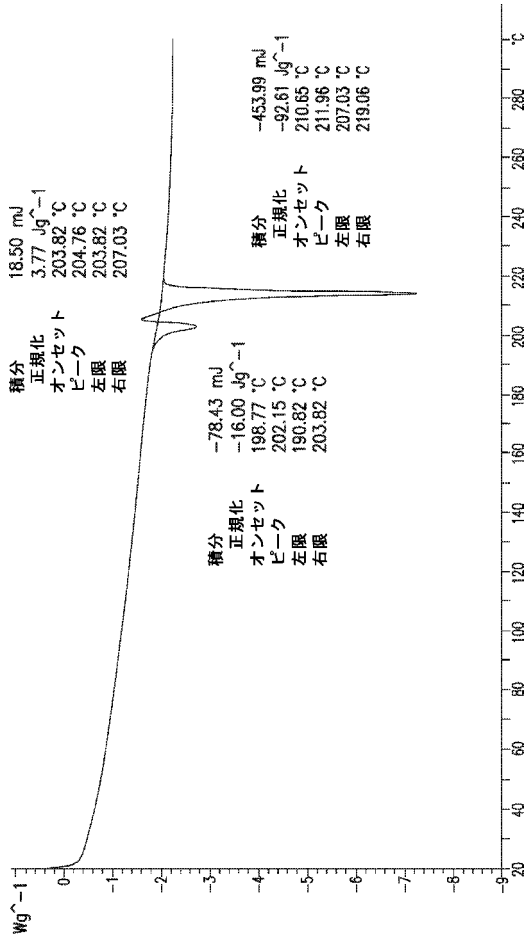
【図 4】



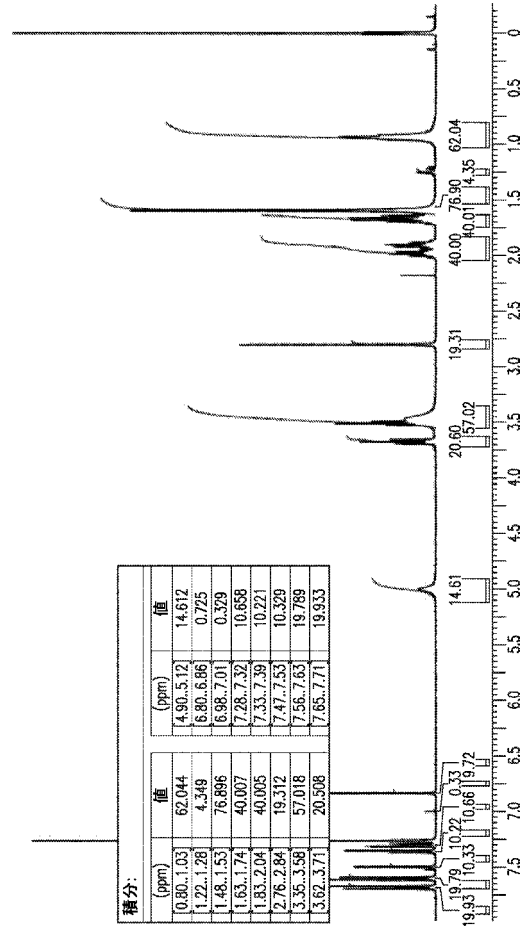
【図 5】



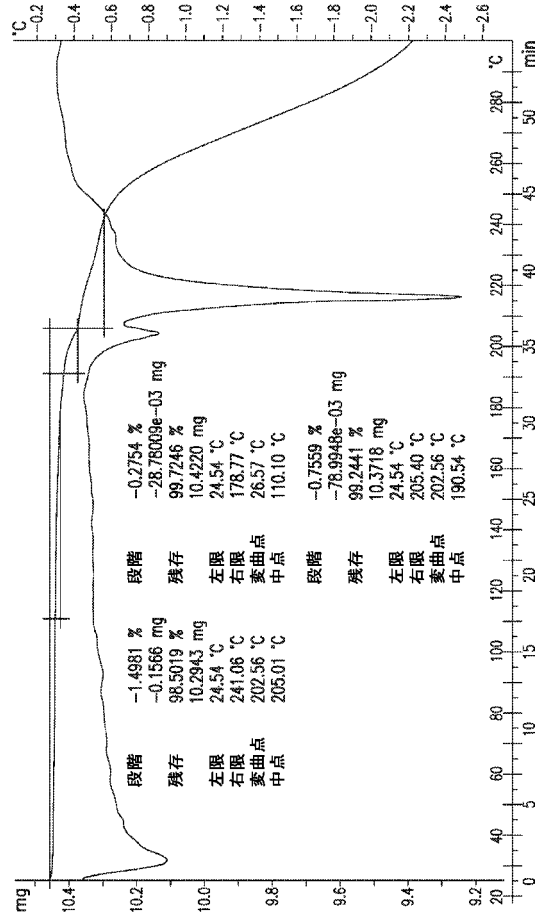
【図 7】



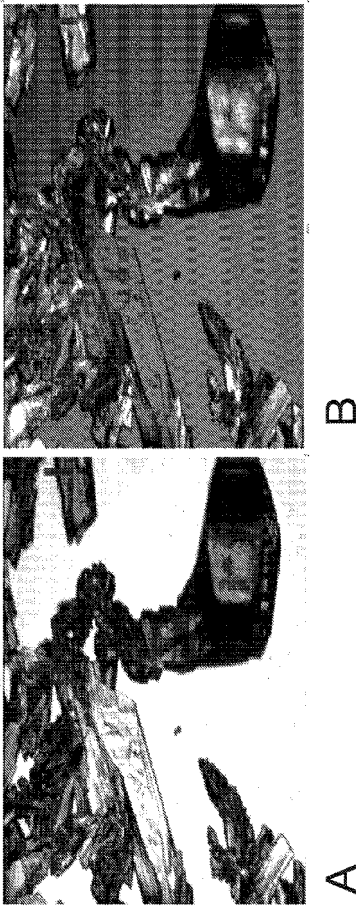
【図 6】



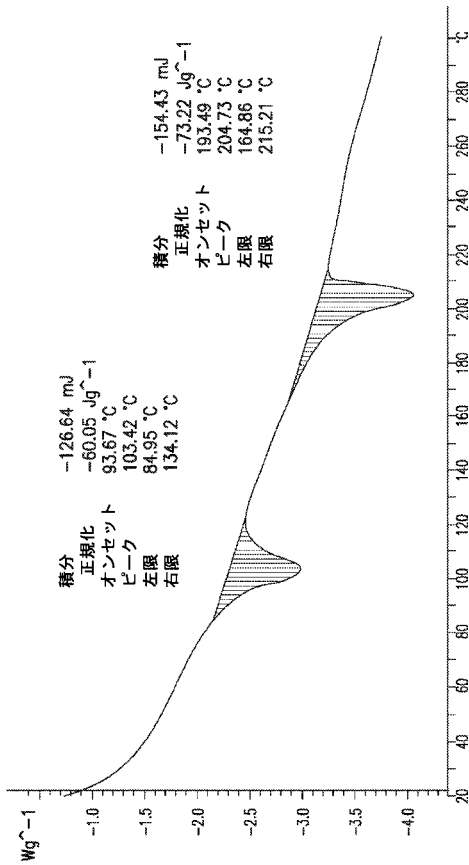
【図 8】



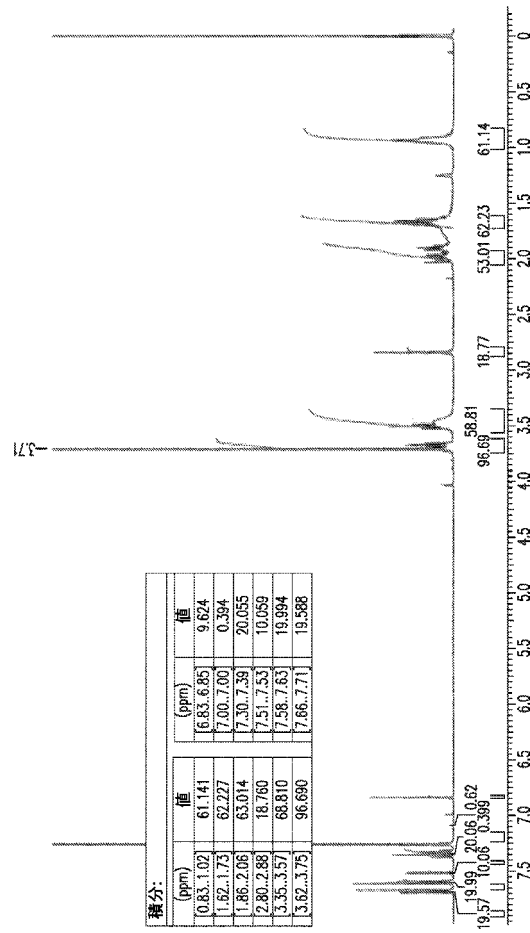
【図 9】



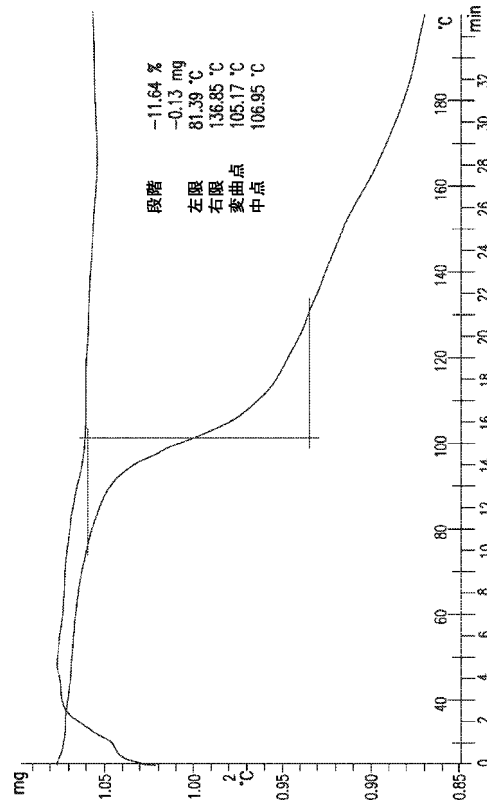
【図 11】



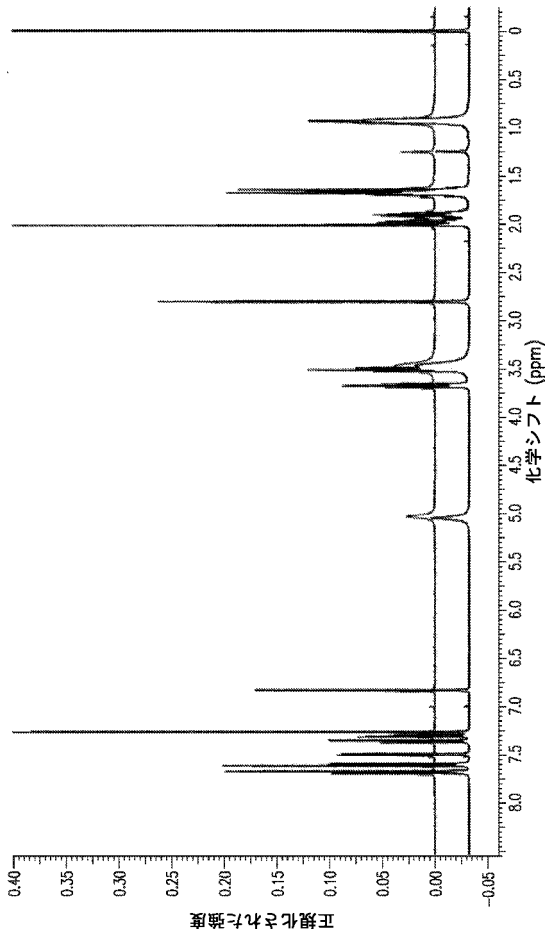
【図 10】



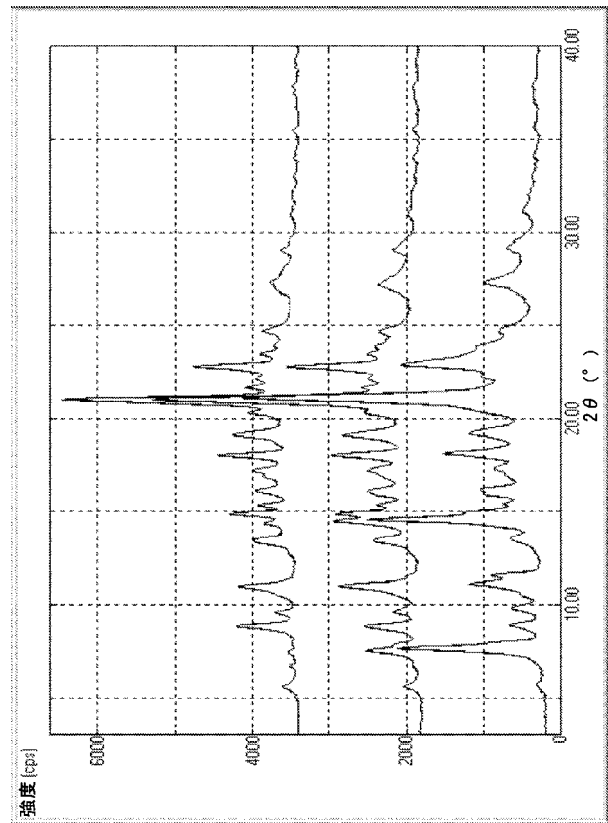
【図 12】



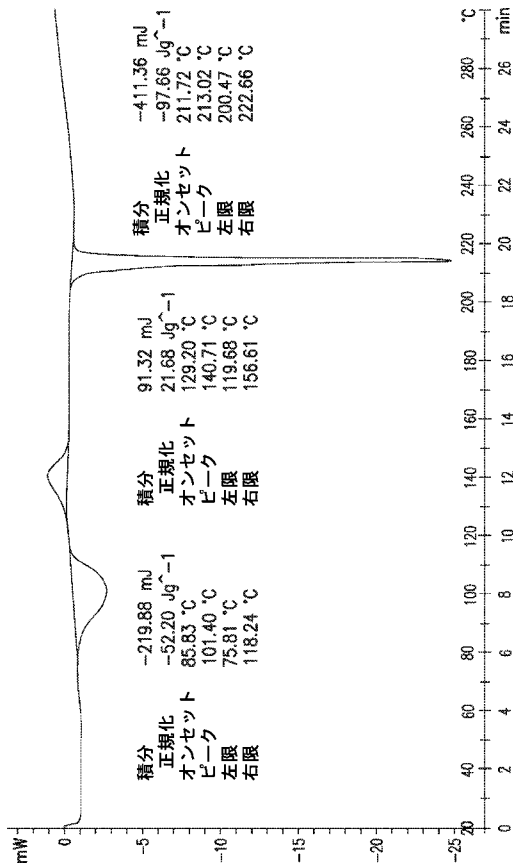
【図 13】



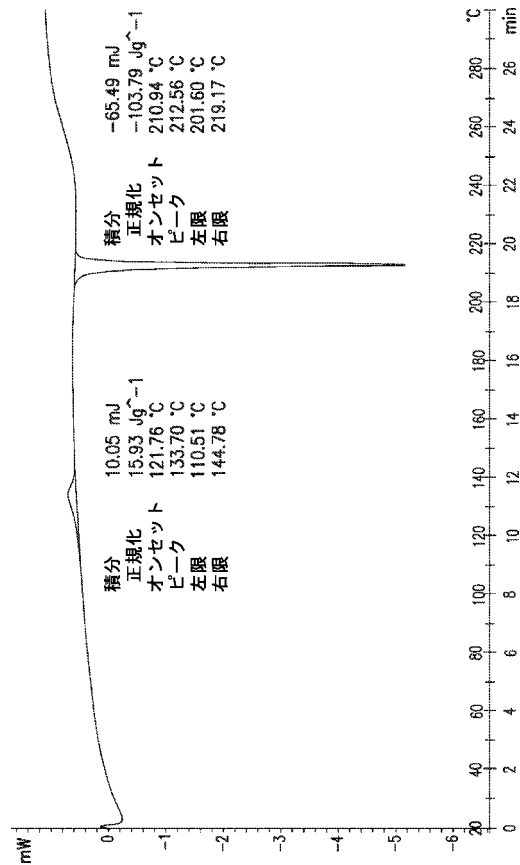
【図 14】



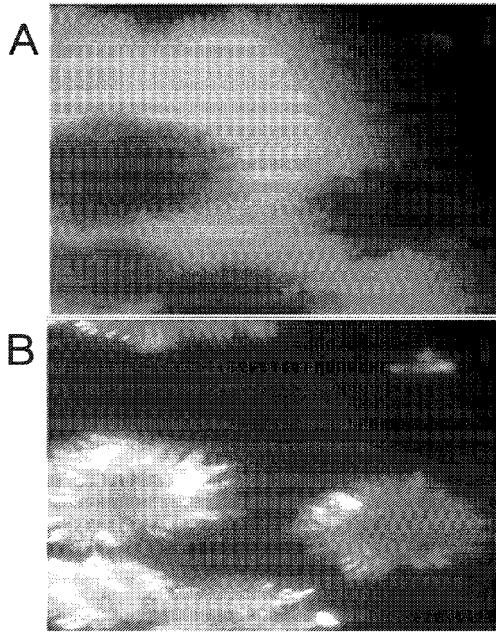
【図 15】



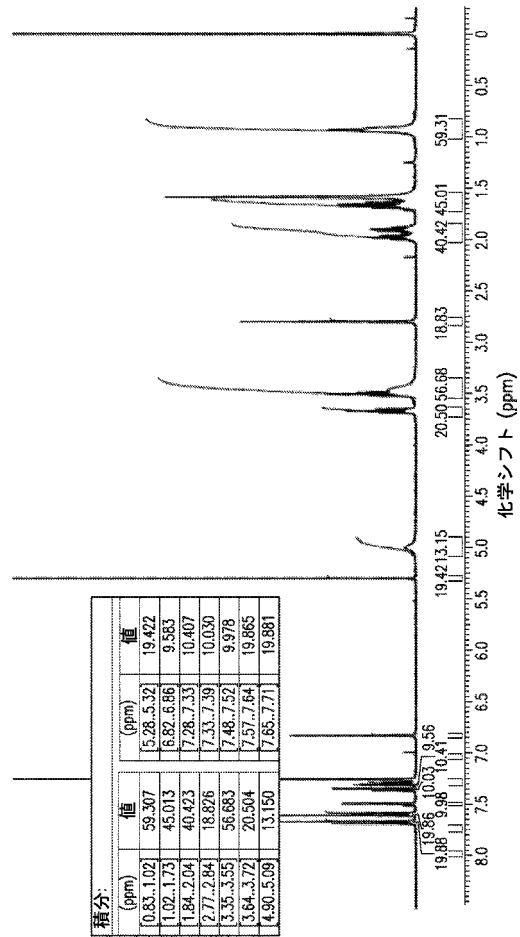
【図 16】



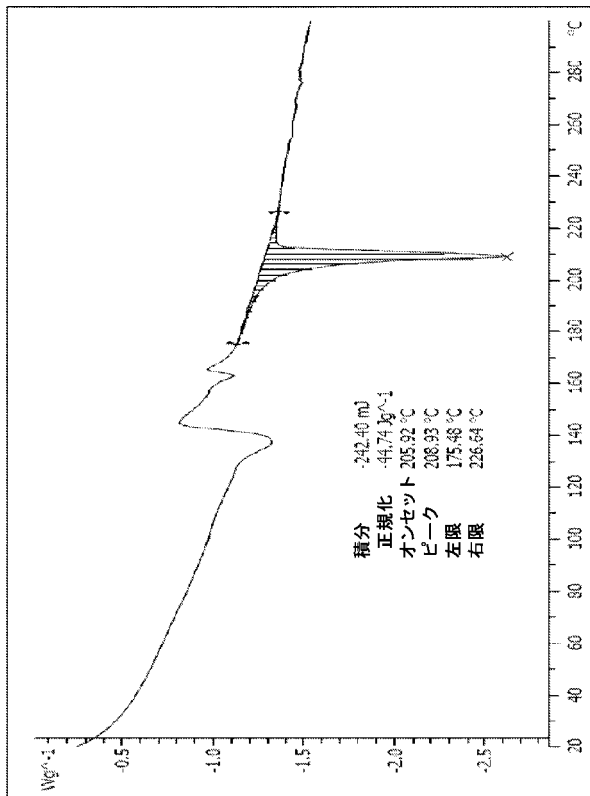
【図 17】



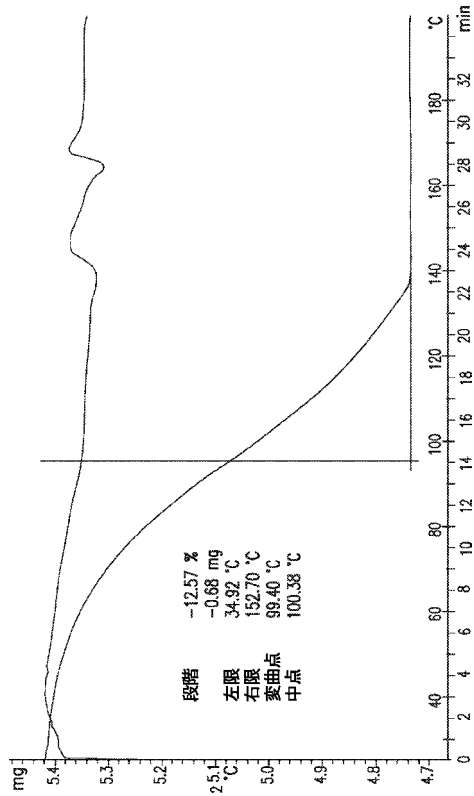
【図 18】



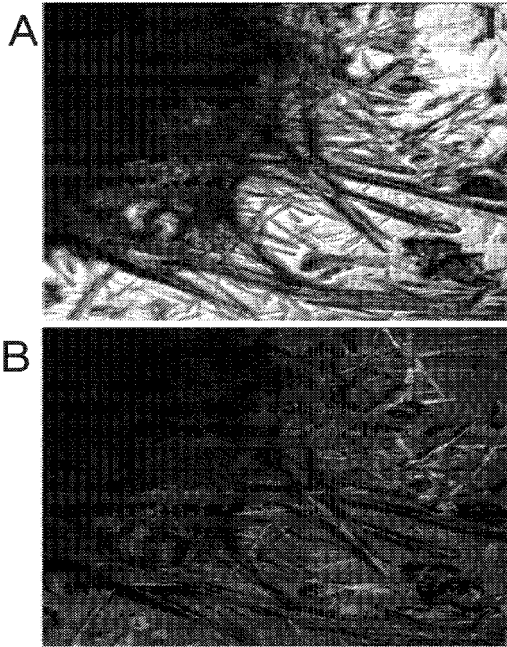
【図 19】



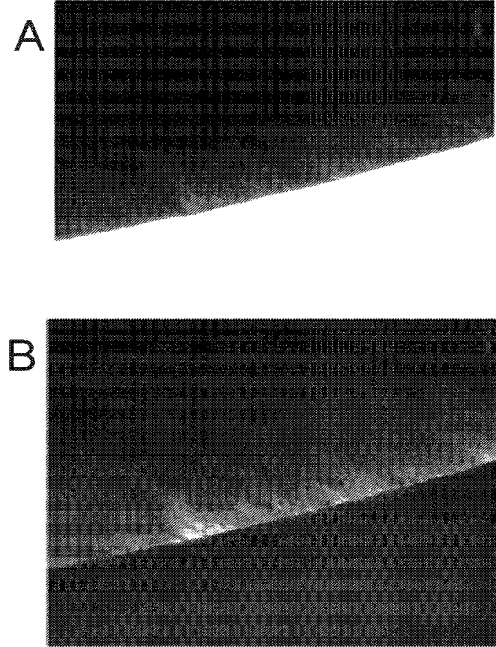
【図 20】



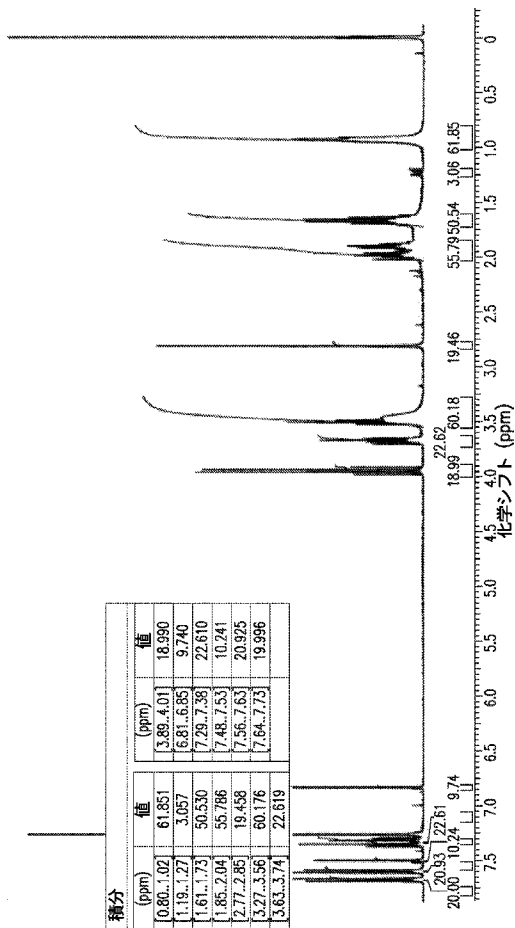
【図 2 1】



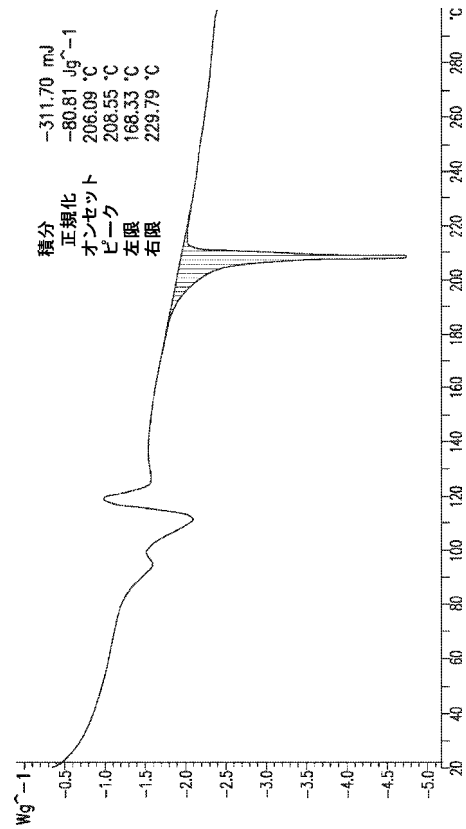
【図 2 2】



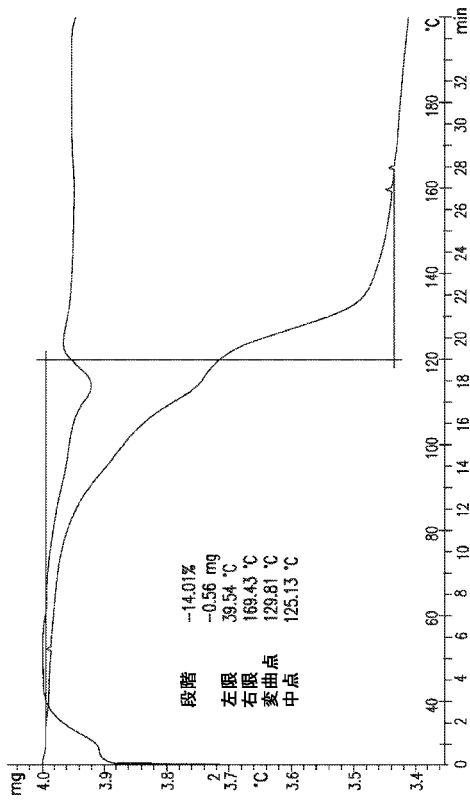
【図 2 3】



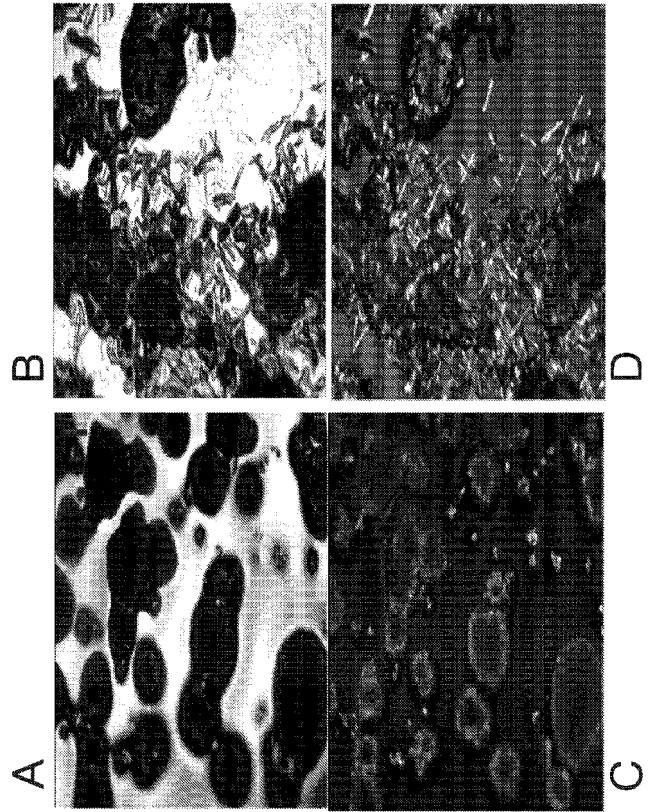
【図 2 4】



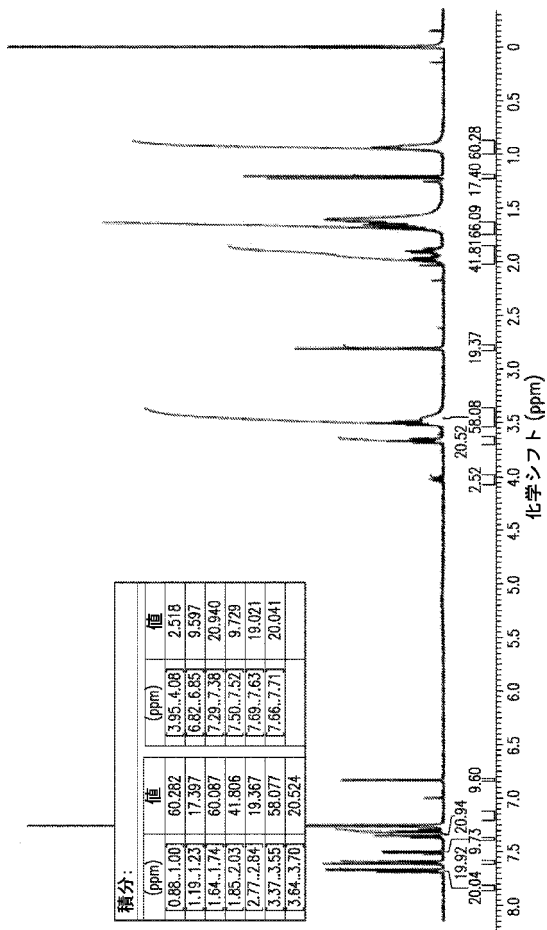
【図 25】



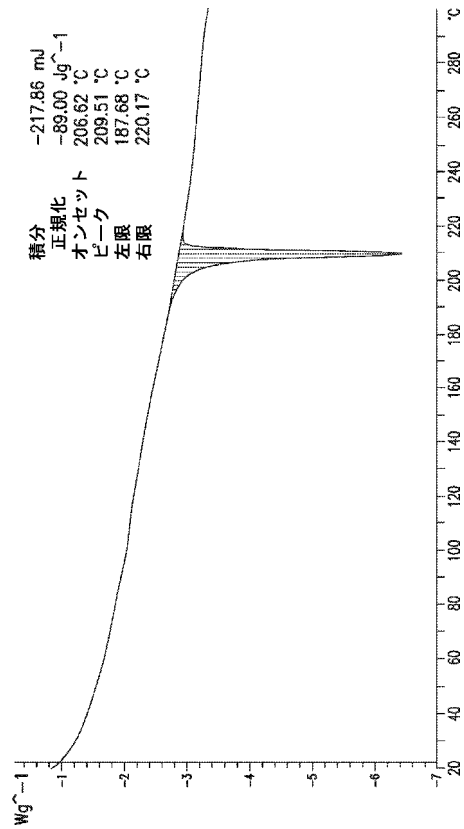
【図 26】



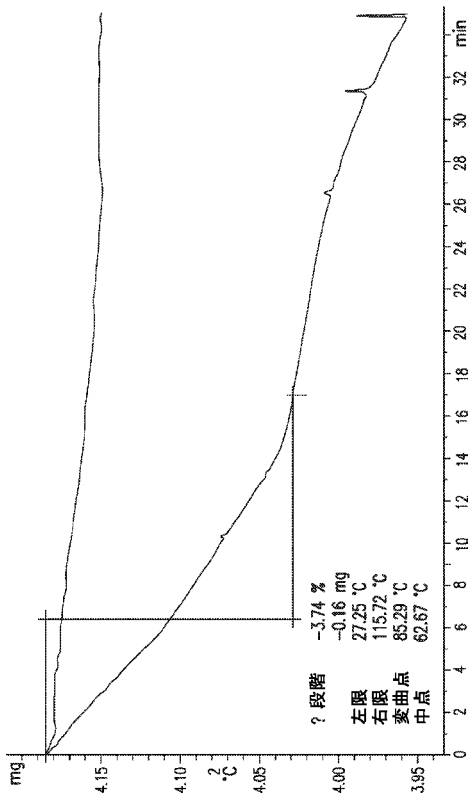
【図 27】



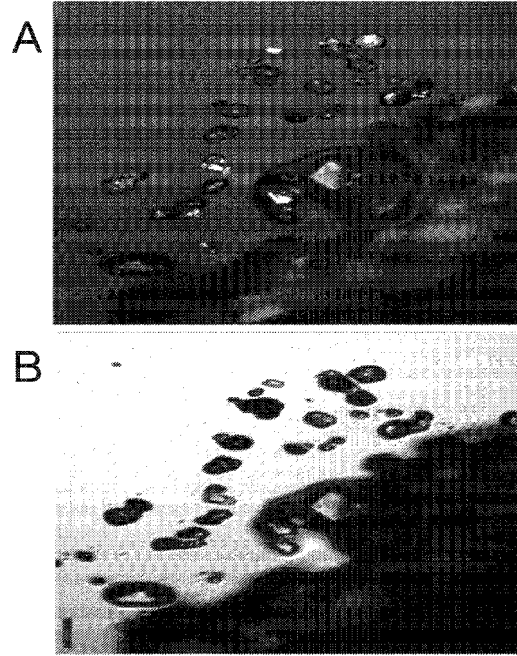
【図 28】



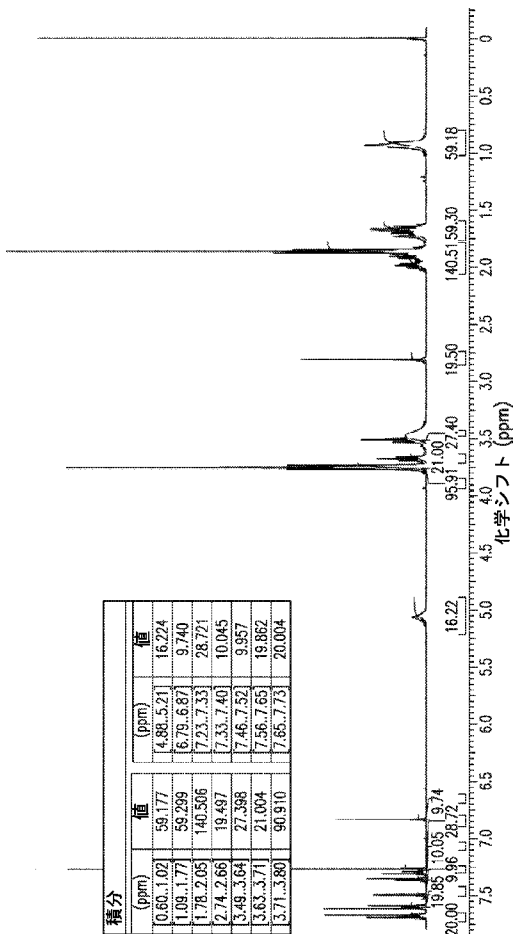
【図 29】



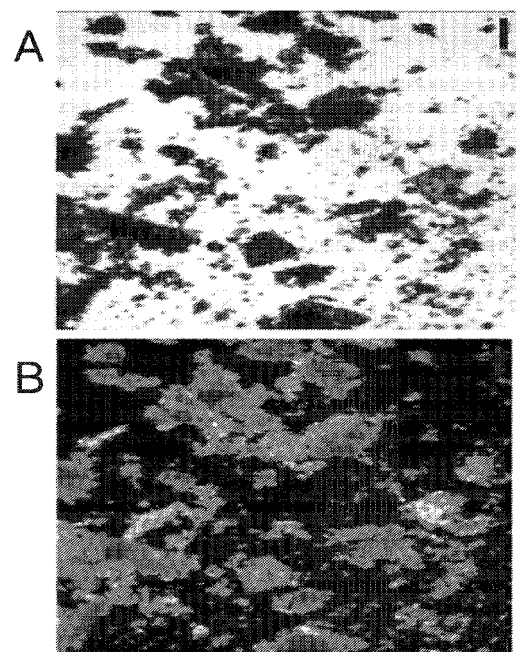
【図 30】



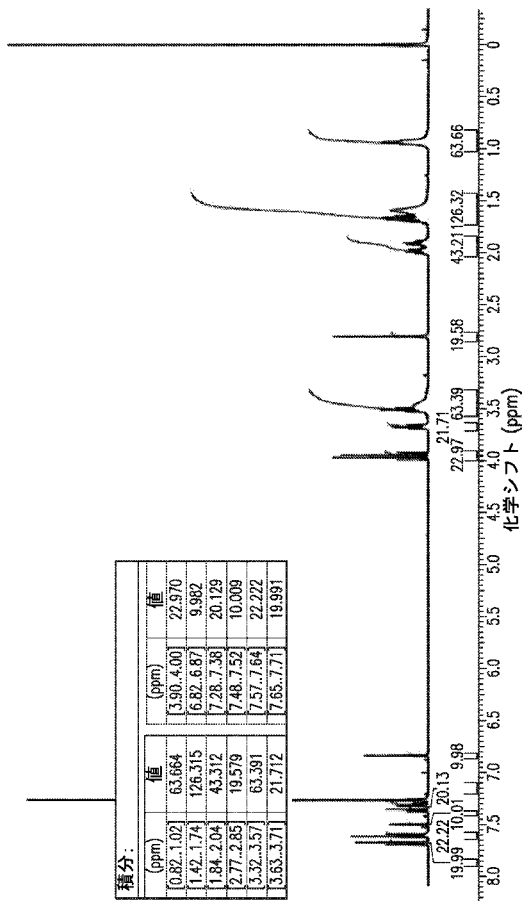
【図 31】



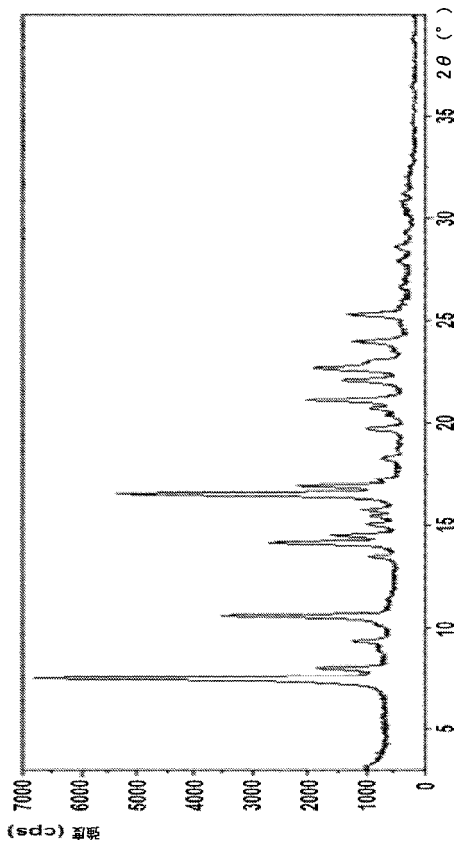
【図 32】



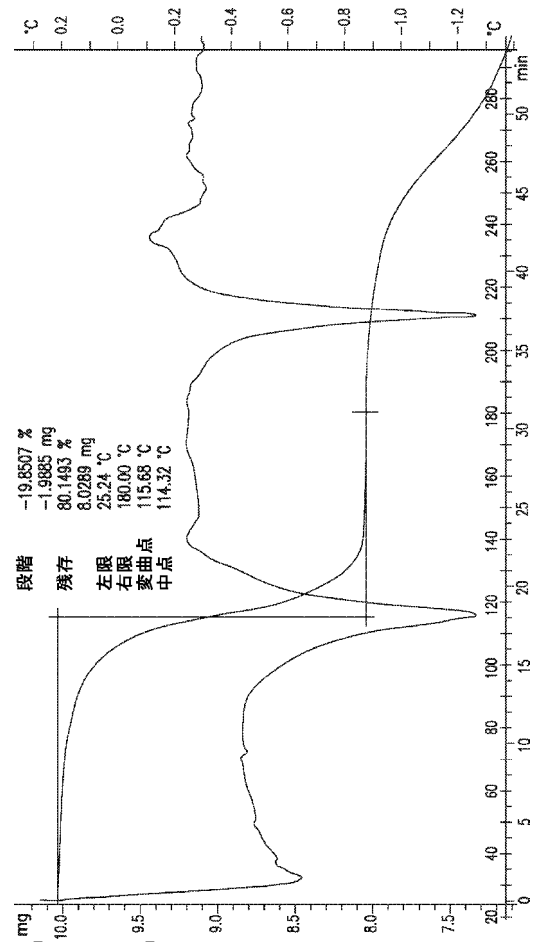
【図 3 3】



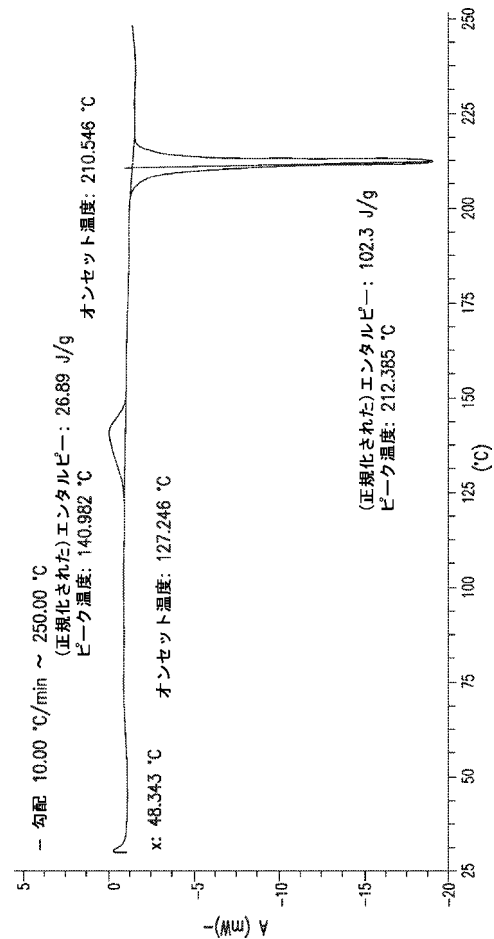
【図 3 5】



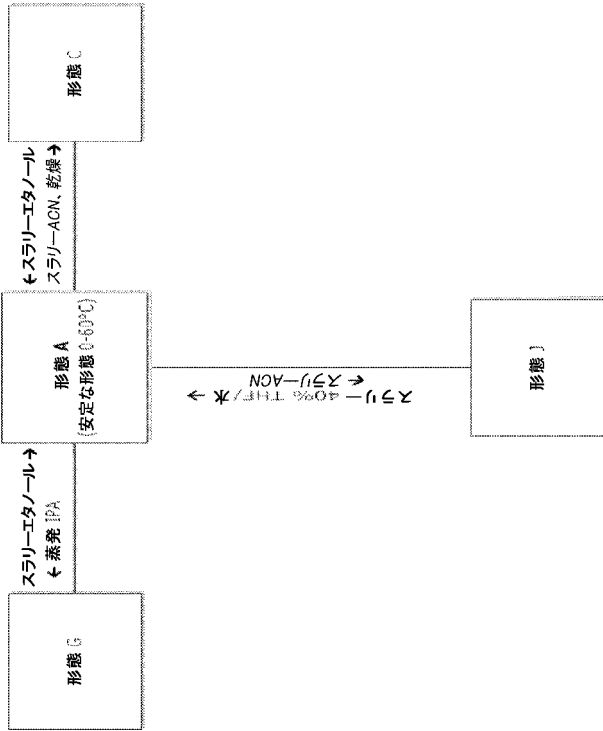
【図 3 4】



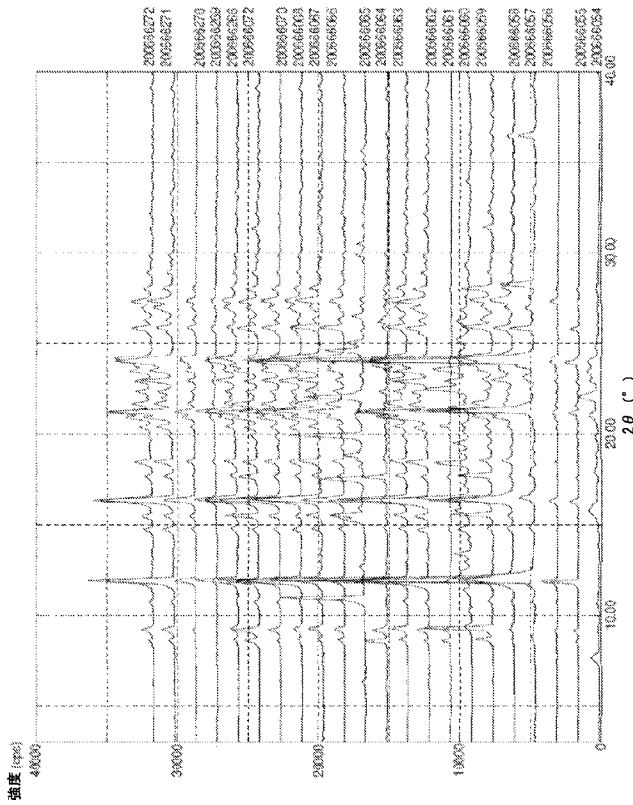
【図 3 6】



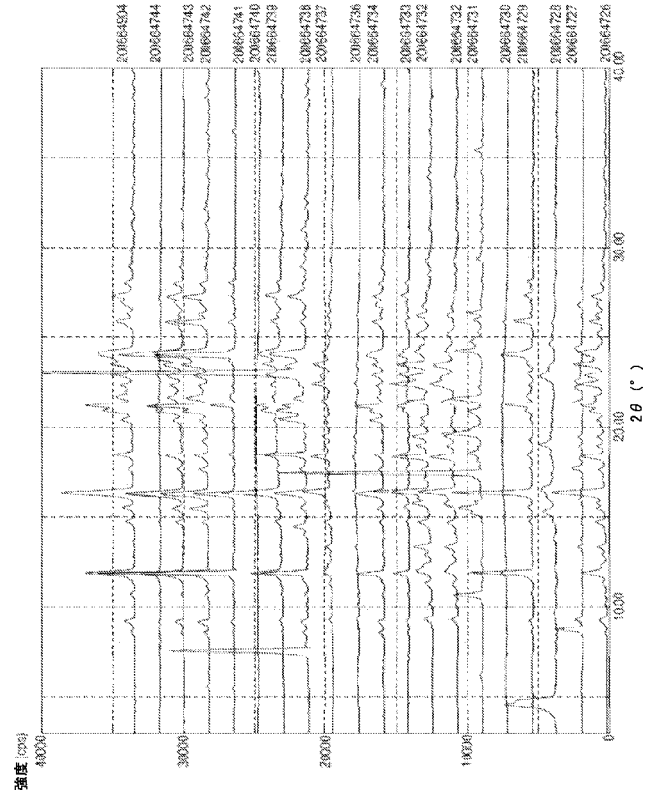
【図 37】



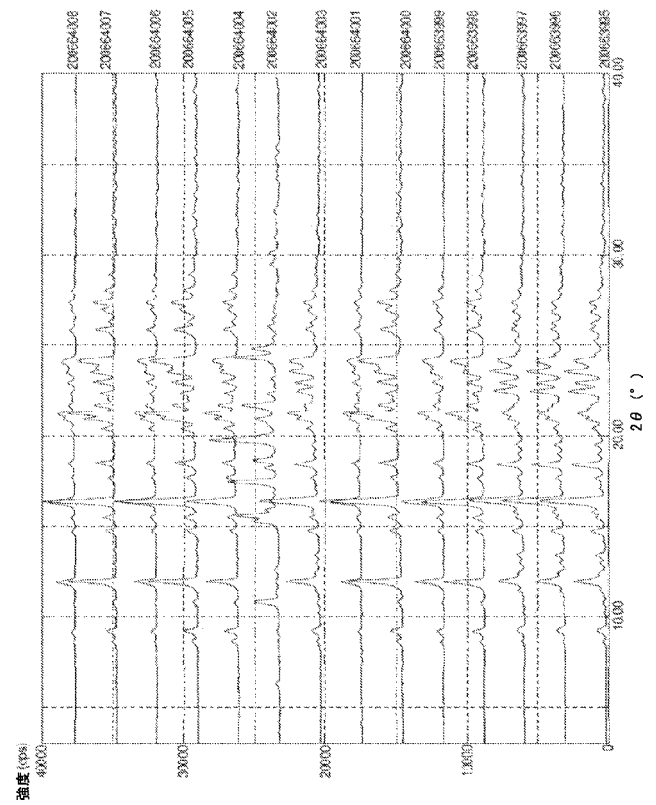
【図 39】



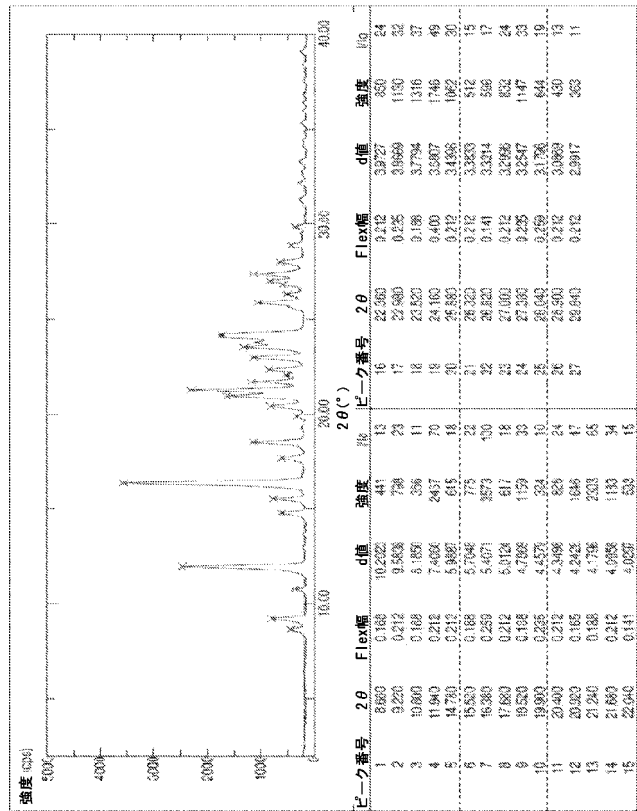
【図 38】



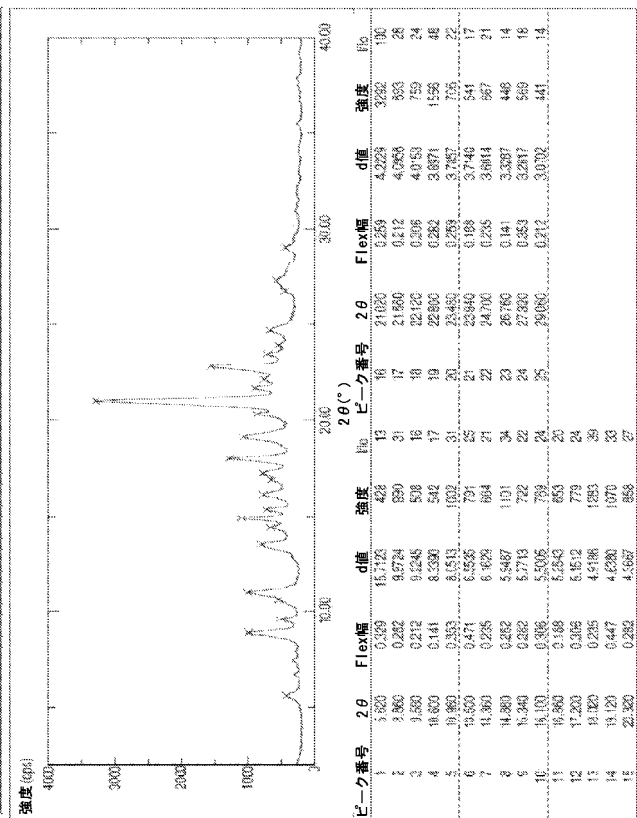
【図 40】



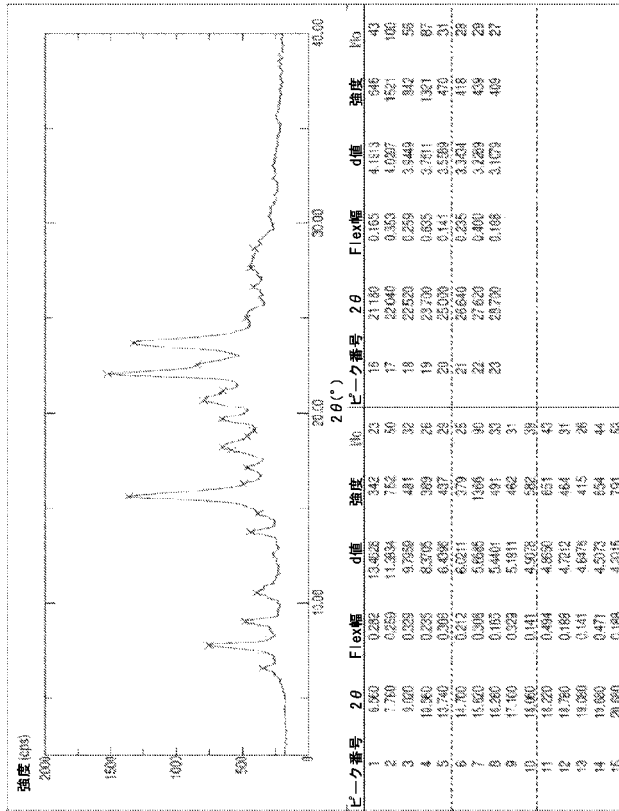
【図 4 2】



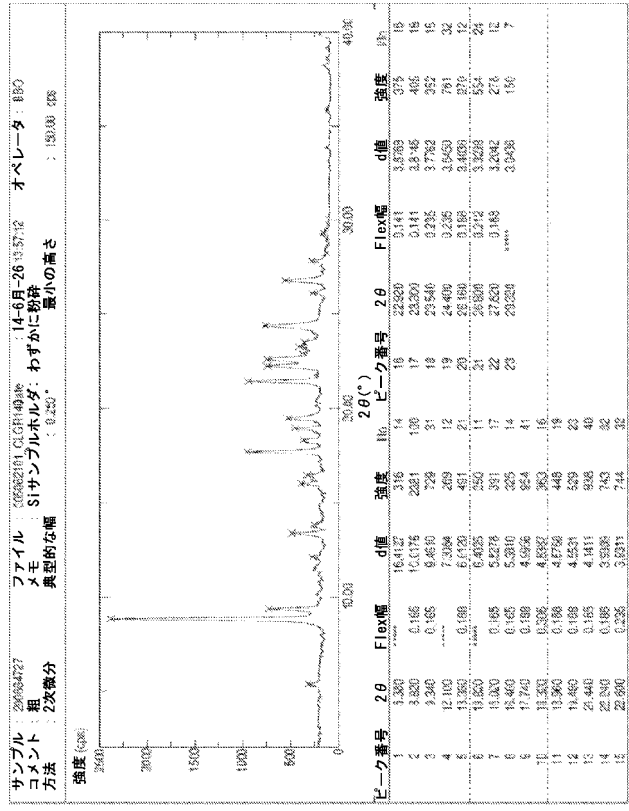
【图 4 4】



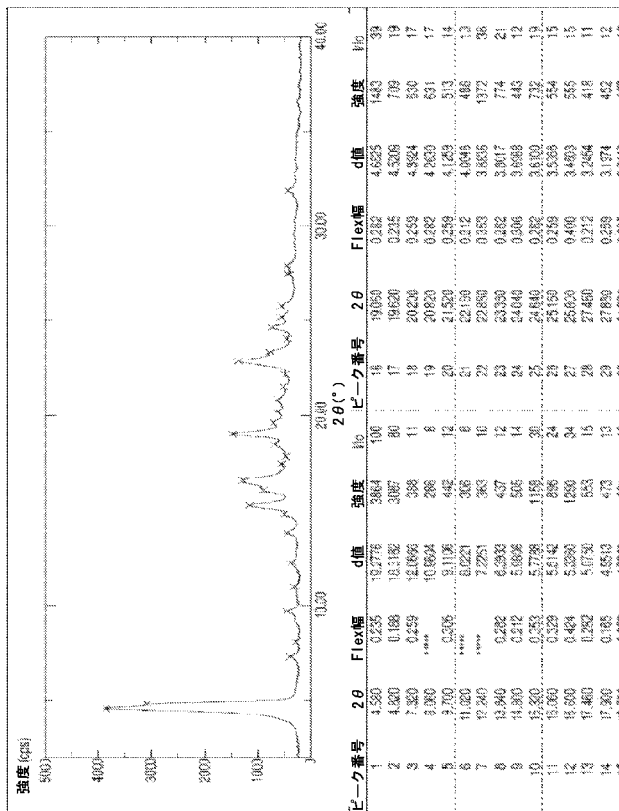
【図 4 5】



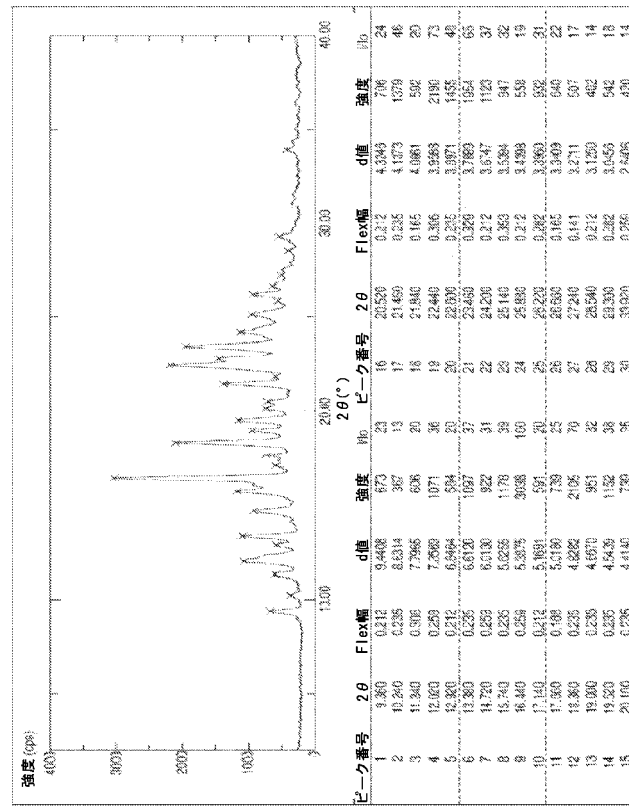
【図 4 6】



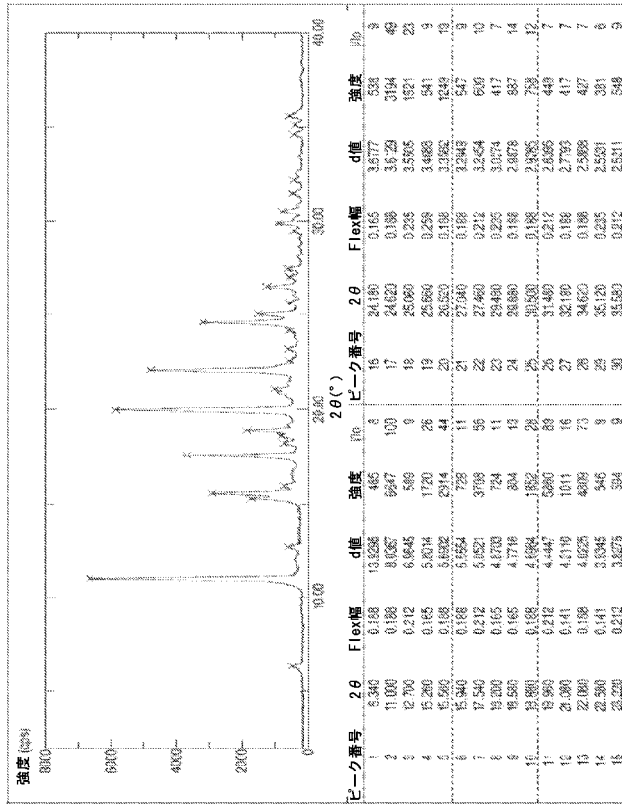
【図 4 7】



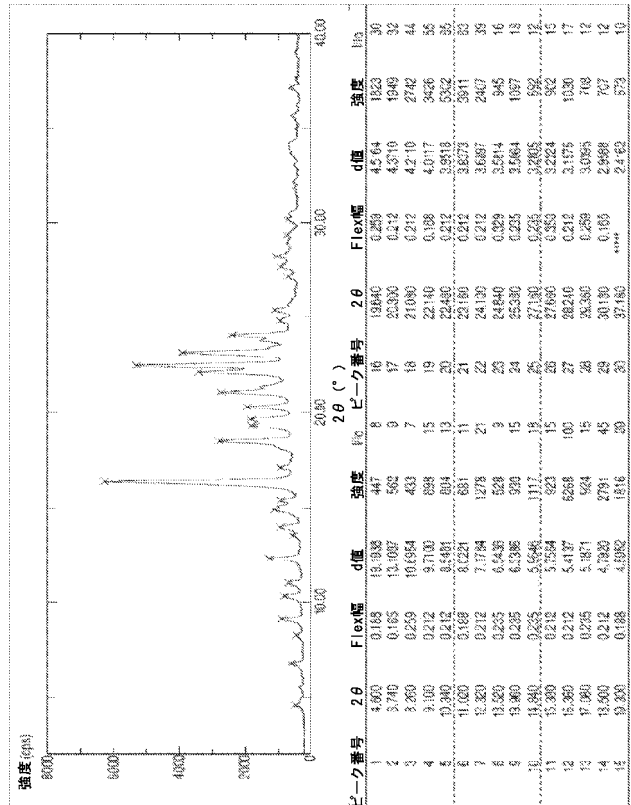
【図 4 8】



【図 49】



【図 50】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/085755

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/55 (2016.01)

CPC - A61K 31/55 (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 31/55, 31/56, 38/19 (2016.01)

CPC - A61K 9/0043, 31/55, 31/56, 38/19 (2016.02)

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

USPC - 424/130.1; 514/7.6, 9.7; IPC(8) - A61K 31/55, 31/56, 38/19; CPC - A61K 9/0043, 31/55, 31/56, 38/19 (keyword delimited)

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

Orbit, Google Patents, Google, PubChem

Search terms used: VTX-378, VTX-2337, Motolimod, crystalline, X-ray powder, XRPD

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012/0082658 A1 (HERSHBERG) 05 April 2012 (05.04.2012) entire document	1, 2, 4-6
A	BARRETT et al.: A novel TLR-8 agonist attenuates nasal symptoms/congestion in both dog and human allergen challenge studies. Journal of Inflammation; 10; 14 August 2013. (retrieved on 17.03.2016). Retrieved from the Internet. <URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3750850/pdf/1476-9255-10-S1-P14.pdf >. entire document	1, 2, 4-6

☐ 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

11 April 2016

Date of mailing of the international search report

02 MAY 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 Helpline: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2015/069755

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 8-11, 16, 17, 22-24, 29, 34-38, 43-46, 51, 56-59, 64-88
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

See Extra Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 2, 4-6

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2015/065755

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-7, 12-15, 18-21, 25-28, 30-33, 39-42, 47-50, 52-55, and 60-63 are drawn to crystalline forms of the compound of formula (I).

The first invention of Group I+ is restricted to a crystalline form of the compound of formula (I), wherein said crystalline form comprises an unsolvated crystalline form, wherein said crystalline form is characterized by an X-ray powder diffraction pattern comprising angle 2 theta peaks at about 11.9 +/- 0.2, 16.4 +/- 0.2, 18.5 +/- 0.2, 20.9 +/- 0.2, 21.2 +/- 0.2, 21.6 +/- 0.2, 23.0 +/- 0.2, 23.5 +/- 0.2, 24.2 +/- 0.2, and 27.4 +/- 0.2, wherein said x-ray powder diffraction spectrum is obtained using a Cu Kalpha radiation source (1.54 Å), and wherein said crystalline form is characterized by an X-ray powder diffraction pattern comprising d spacings at about 7.40 +/- 0.2, 5.40 +/- 0.2, 4.78 +/- 0.2, 4.24 +/- 0.2, 4.17 +/- 0.2, 4.09 +/- 0.2, 3.86 +/- 0.2, 3.77 +/- 0.2, 3.68 +/- 0.2, and 3.25 +/- 0.2 wherein said x-ray powder diffraction spectrum is obtained using a Cu Kalpha radiation source (1.54 Å). It is believed that claims 1, 2, and 4-6 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a crystalline form of the compound of formula (I), wherein said crystalline form comprises an solvated crystalline form, wherein said crystalline form is characterized by an X-ray powder diffraction pattern comprising angle 2 theta peaks at about 11.9 +/- 0.2, 16.4 +/- 0.2, 18.5 +/- 0.2, 20.9 +/- 0.2, 21.2 +/- 0.2, 21.6 +/- 0.2, 23.0 +/- 0.2, 23.5 +/- 0.2, 24.2 +/- 0.2, and 27.4 +/- 0.2, wherein said x-ray powder diffraction spectrum is obtained using a Cu Kalpha radiation source (1.54 Å), and wherein said crystalline form is characterized by an X-ray powder diffraction pattern comprising d spacings at about 7.40 +/- 0.2, 5.40 +/- 0.2, 4.78 +/- 0.2, 4.24 +/- 0.2, 4.17 +/- 0.2, 4.09 +/- 0.2, 3.86 +/- 0.2, 3.77 +/- 0.2, 3.68 +/- 0.2, and 3.25 +/- 0.2 wherein said x-ray powder diffraction spectrum is obtained using a Cu Kalpha radiation source (1.54 Å). Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the crystalline form of the compound of formula (I) and the crystalline forms X-ray powder diffraction pattern.

The Groups I+ share the technical features of a crystalline form of the compound of formula (I). However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2012/0082658 A1 to Hershberg teaches a crystalline form of the compound of formula (I) (See Para. [0010], benzo[b] azepine TLR8 agonist VTX-378 or a salt thereof; Para. [0042]. The chemical structure of VTX-378 is shown below;...see shown structure...; Para. [0080]. Examples of unit dosage forms include... sterile solids (e.g., crystalline or amorphous solids)...).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

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

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 マン ホン - ワー
アメリカ合衆国 08540 ニュージャージー州 プリンストン グラント ウェイ 27

(72)発明者 フィッツパトリック ティモシー ディー.
アメリカ合衆国 98033 ワシントン州 カークランド ワンハンドレッス ストリート ノースイースト 13017

(72)発明者 フランク アンソニー
アメリカ合衆国 18045 ペンシルベニア州 イーストン クローバー ホロウ ロード 139

(72)発明者 リ イン
アメリカ合衆国 07081 ニュージャージー州 スプリングフィールド ブライアント パーク ドライブ 401

(72)発明者 ル シャオリン
アメリカ合衆国 07981 ニュージャージー州 ウィッパニー ラニーミード コート 3

(72)発明者 ビューチャンプス マリー ジー.
アメリカ合衆国 07836 ニュージャージー州 フランダース レッド メープル 8

(72)発明者 フェレッティ アントニオ シー.
アメリカ合衆国 07901 ニュージャージー州 サミット パーク アベニュー 103 アパートメント 202イー.

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC32 MA01 MA04 NA14 ZB09 ZB26 ZC41

(54)【発明の名称】 (1E, 4E) - 2-アミノ-N, N-ジプロピル-8-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-3H-ベンゾ [b] アゼピン-4-カルボキサミドを含む固体形態、その組成物、およびその使用