

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-513774

(P2025-513774A)

(43)公表日 令和7年4月30日(2025.4.30)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 513/08 (2006.01)	C 0 7 D 513/08	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/553(2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

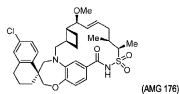
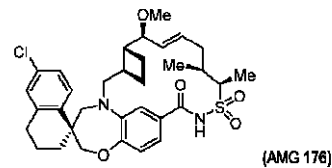
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全64頁)

(21)出願番号	特願2024-558381(P2024-558381)	(71)出願人	500049716 アムジェン・インコーポレーテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 91320, サウザンド オークス, ワン アムジェン センター ドライブ
(86)(22)出願日	令和5年4月5日(2023.4.5)	(74)代理人	110001173 弁理士法人川口国際特許事務所
(85)翻訳文提出日	令和6年11月15日(2024.11.15)	(72)発明者	モリソン, ヘンリー アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320-1799、サウザンド・オークス、メール・ストップ・28-5-エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド 気付
(86)国際出願番号	PCT/US2023/017504	(72)発明者	テッドロウ, ジェイソン・エス 最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2023/196360		
(87)国際公開日	令和5年10月12日(2023.10.12)		
(31)優先権主張番号	63/327,659		
(32)優先日	令和4年4月5日(2022.4.5)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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)		

(54)【発明の名称】 M c 1 - 1 アンタゴニストの塩形態及び溶媒和物

(57)【要約】

本明細書においては、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6 - クロロ - 7' - メトキシ - 11', 12' - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H, 15'H - スピロ[ナフタレン - 1, 22'[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキンド (AMG 176) の、結晶性塩及びその溶媒和物形態などの塩及び溶媒和物形態を開示する。塩及び溶媒和物形態の製造方法、この塩及び溶媒和物形態を用いて疾患及び障害を治療する方法も開示する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

AMG176のアンモニウム塩としての結晶形態であって、CuK α 線を使用して得られるXRPDパターンの16.6、17.6及び18.4(2 θ) \pm 0.2 $^\circ$ のピークで特徴付けられる、結晶形態。

【請求項 2】

CuK α 線を使用して得られるXRPDパターンの19.2、21.6、22.4、及び23.8(2 θ) \pm 0.2 $^\circ$ のピークで更に特徴付けられる、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項 3】

CuK α 線を使用して得られるXRPDパターンの7.9、10.1、11.0、12.7、13.9、20.2、24.9、27.7及び29.8(2 θ) \pm 0.2 $^\circ$ のピークで更に特徴付けられる、請求項2に記載の結晶形態。

【請求項 4】

実質的に図1に示すようなXRPDパターンを有する、請求項1～3のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 5】

示差走査熱量測定において、156 \pm 3に吸熱転移を示す、請求項1～4のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 6】

実質的に図3に示すような熱重量分析(TGA)曲線を示す、請求項1～5のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 7】

実質的に図5に示すようなXRPDパターンで特徴付けられる、ジエチルアミン塩としてのAMG176の結晶形態(「ジエチルアミン形態A」)。

【請求項 8】

示差走査熱量測定において、148 \sim 154に吸熱転移を示す、請求項7に記載の結晶形態。

【請求項 9】

示差走査熱量測定において、151 \pm 3に吸熱転移を示す、請求項8に記載の結晶形態。

【請求項 10】

実質的に図6に示すような熱重量分析(TGA)曲線を示す、請求項7～9のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 11】

実質的に図7に示すようなXRPDパターンで特徴付けられる、ジエチルアミン塩としてのAMG176の結晶形態(「ジエチルアミン形態B」)。

【請求項 12】

示差走査熱量測定において、140 \sim 260に吸熱転移を示す、請求項11に記載の結晶形態。

【請求項 13】

示差走査熱量測定において、140 \pm 3に吸熱転移を示す、請求項12に記載の結晶形態。

【請求項 14】

実質的に図8に示すような熱重量分析(TGA)曲線を示す、請求項11～13のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 15】

実質的に図9に示すようなXRPDパターンで特徴付けられる、ジエタノールアミン塩としてのAMG176の結晶形態(「ジエタノールアミン塩トルエン溶媒和物」)。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

示差走査熱量測定において、134 ~ 230 に吸熱転移を示す、請求項15に記載の結晶形態。

【請求項17】

示差走査熱量測定において、134 ± 3 に吸熱転移を示す、請求項16に記載の結晶形態。

【請求項18】

実質的に図10に示すような熱重量分析(TGA)曲線を示す、請求項15~17のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項19】

実質的に図11に示すようなXRPDパターンで特徴付けられる、ジエタノールアミン塩としてのAMG176の結晶形態(「ジエタノールアミン塩無水物」)。 10

【請求項20】

示差走査熱量測定において、126 ~ 240 に吸熱転移を示す、請求項19に記載の結晶形態。

【請求項21】

示差走査熱量測定において、126 ± 3 に吸熱転移を示す、請求項20に記載の結晶形態。

【請求項22】

実質的に図12に示すような熱重量分析(TGA)曲線を示す、請求項19~21のいずれか一項に記載の結晶形態。 20

【請求項23】

CuK α 線を使用して得られるXRPDパターンの12.4、12.8、15.8及び17.7(2 θ) ± 0.2°のピークで特徴付けられる、1,4-ジオキサン溶媒和物としてのAMG176の結晶形態。

【請求項24】

CuK α 線を使用して得られるXRPDパターンの18.0、19.4、20.2、及び22.3(2 θ) ± 0.2°のピークで更に特徴付けられる、請求項23に記載の結晶形態。

【請求項25】

CuK α 線を使用して得られるXRPDパターンの8.1、10.1、14.0、16.2、16.7、17.4、19.0、20.3、20.9、21.5、22.8、23.5、24.0、25.0、25.7、26.7、及び27.1(2 θ) ± 0.2°のピークで更に特徴付けられる、請求項24に記載の結晶形態。 30

【請求項26】

実質的に図13に示すようなXRPDパターンを有する、請求項23~25のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項27】

CuK α 線を使用して得られるXRPDパターンの、4.2、8.1及び20.7(2 θ) ± 0.2°のピークで特徴付けられる、イミダゾール塩アセトン溶媒和物としてのAMG176の結晶形態。 40

【請求項28】

CuK α 線を使用して得られるXRPDパターンの8.7、12.9、16.4、及び17.4(2 θ) ± 0.2°のピークで更に特徴付けられる、請求項27に記載の結晶形態。

【請求項29】

CuK α 線を使用して得られるXRPDパターンの6.4、7.0、8.5、9.1、10.7、13.8、14.1、15.1、15.5、16.7、18.8、19.7、19.9、21.0、22.4、及び23.6(2 θ) ± 0.2°のピークで更に特徴付けられる、請求項28に記載の結晶形態。

【請求項30】 50

実質的に図 1 4 に示すような X R P D パターンで特徴付けられる、請求項 2 7 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 3 1】

示差走査熱量測定において、 110 ± 3 に吸熱転移を示す、請求項 3 0 に記載の結晶形態。

【請求項 3 2】

実質的に図 1 6 に示すような熱重量分析 (T G A) 曲線を示す、請求項 3 0 又は 3 1 に記載の結晶形態。

【請求項 3 3】

C u K 線を使用して得られる X R P D パターンの 3.8 、 5.8 及び $7.5 (2)$ ± 0.2 ° のピークで特徴付けられる、ヘミマグネシウム塩二水和物としての A M G 1 7 6 の結晶形態。 10

【請求項 3 4】

C u K 線を使用して得られる X R P D パターンの 10.3 、 12.3 、 13.7 、 15.1 、 16.7 、 19.7 、 20.7 及び $23.5 (2)$ ± 0.2 ° のピークで更に特徴付けられる、請求項 3 3 に記載の結晶形態。

【請求項 3 5】

実質的に図 1 7 に示すような X R P D パターンを有する、請求項 3 3 又は 3 4 に記載の結晶形態。

【請求項 3 6】

示差走査熱量測定において、 84 ± 3 及び 115 ± 3 に吸熱転移を示す、請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の結晶形態。 20

【請求項 3 7】

実質的に図 1 8 に示すような熱重量分析 (T G A) 曲線を示す、請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 3 8】

C u K 線を使用して得られる X R P D パターンの 12.4 、 15.6 及び $20.1 (2)$ ± 0.2 ° のピークで特徴付けられる、メチル t e r t - ブチルエーテル溶媒和物としての A M G 1 7 6 の結晶形態。

【請求項 3 9】

C u K 線を使用して得られる X R P D パターンの 8.0 、 12.6 、 17.7 、 17.9 、 19.3 、及び $22.0 (2)$ ± 0.2 ° のピークで更に特徴付けられる、請求項 3 8 に記載の結晶形態。 30

【請求項 4 0】

C u K 線を使用して得られる X R P D パターンの 10.8 、 13.8 、 16.1 、 16.3 、 16.6 、 17.2 、 18.7 、 20.9 、 21.4 、 22.6 、 23.2 、 24.9 、 25.3 、 26.3 、及び $26.4 (2)$ ± 0.2 ° のピークで更に特徴付けられる、請求項 3 9 に記載の結晶形態。

【請求項 4 1】

実質的に図 2 0 に示すような X R P D パターンを有する、請求項 3 8 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の結晶形態。 40

【請求項 4 2】

C u K 線を使用して得られる X R P D パターンの 12.4 、 15.6 及び $20.1 (2)$ ± 0.2 ° のピークで特徴付けられる、2 - メチルテトラヒドロフラン溶媒和物としての A M G 1 7 6 の結晶形態。

【請求項 4 3】

C u K 線を使用して得られる X R P D パターンの 12.6 、 17.8 、 19.4 、及び $21.9 (2)$ ± 0.2 ° のピークで更に特徴付けられる、請求項 4 2 に記載の結晶形態。

【請求項 4 4】

CuK 線を使用して得られるXRPDパターンの8.1、13.7、16.2、16.7、17.9、18.7、21.0、21.4、22.6、及び23.1(2) ± 0.2°のピークで更に特徴付けられる、請求項43に記載の結晶形態。

【請求項45】

実質的に図21に示すようなXRPDパターンを有する、請求項42～44のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項46】

CuK 線を使用して得られるXRPDパターンの5.9、7.6及び23.5(2) ± 0.2°のピークで特徴付けられる、カリウム塩水和物としてのAMG176の結晶形態。

10

【請求項47】

CuK 線を使用して得られるXRPDパターンの11.2、13.6、15.3、16.9、18.5、及び22.5(2) ± 0.2°のピークで更に特徴付けられる、請求項46に記載の結晶形態。

【請求項48】

実質的に図22に示すようなXRPDパターンを有する、請求項46又は47に記載の結晶形態。

【請求項49】

示差走査熱量測定において、58 ± 3 及び182 ± 3 に吸熱転移を示す、請求項46～48のいずれか一項に記載の結晶形態。

20

【請求項50】

実質的に図24に示すような熱重量分析(TGA)曲線を示す、請求項46～49のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項51】

CuK 線を使用して得られるXRPDパターンの5.8、18.7、22.5及び23.5(2) ± 0.2°のピークで特徴付けられる、カリウム塩イソプロパノール溶媒和物としてのAMG176の結晶形態。

【請求項52】

CuK 線を使用して得られるXRPDパターンの11.0、12.0、13.6、14.7、17.4、19.4、20.4及び29.2(2) ± 0.2°のピークで更に特徴付けられる、請求項51に記載の結晶形態。

30

【請求項53】

実質的に図26に示すようなXRPDパターンを有する、請求項51又は52に記載の結晶形態。

【請求項54】

示差走査熱量測定において、64 ± 3 及び180 ± 3 に吸熱転移を示す、請求項53に記載の結晶形態。

【請求項55】

実質的に図28に示すような熱重量分析(TGA)曲線を示す、請求項53又は54に記載の結晶形態。

40

【請求項56】

CuK 線を使用して得られるXRPDパターンの12.5、15.8及び17.8(2) ± 0.2°のピークで特徴付けられる、テトラヒドロフラン溶媒和物としてのAMG176の結晶形態。

【請求項57】

CuK 線を使用して得られるXRPDパターンの12.8、16.2、18.0、19.4、20.3、20.4、及び22.3(2) ± 0.2°のピークで更に特徴付けられる、請求項56に記載の結晶形態。

【請求項58】

CuK 線を使用して得られるXRPDパターンの8.1、10.1、14.0、19

50

、 0、21.0、21.6、22.9、23.5、25.7、及び26.8(2) ± 0.2°のピークで更に特徴付けられる、請求項57に記載の結晶形態。

【請求項59】

実質的に図31に示すようなXRPDパターンを有する、請求項56～58のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項60】

示差走査熱量測定において、174 ± 3 に吸熱転移を示す、請求項56～59のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項61】

実質的に図32に示すような熱重量分析(TGA)曲線を示す、請求項56～60のいずれか一項に記載の結晶形態。 10

【請求項62】

CuK α 線を使用して得られるXRPDパターンの3.4、3.7及び16.7(2) ± 0.2°のピークで特徴付けられる、ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物としてのAMG176の結晶形態。

【請求項63】

CuK α 線を使用して得られるXRPDパターンの17.1、17.9、21.0、21.4、及び21.7(2) ± 0.2°のピークで更に特徴付けられる、請求項62に記載の結晶形態。

【請求項64】

CuK α 線を使用して得られるXRPDパターンの6.9、7.4、13.5、14.4、14.7、16.4、17.6、18.7、19.1、19.3、20.2、22.4、23.9、24.2、及び24.7(2) ± 0.2°のピークで更に特徴付けられる、請求項63に記載の結晶形態。 20

【請求項65】

実質的に図33に示すようなXRPDパターンを有する、請求項62～64のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項66】

示差走査熱量測定において、58 ± 3 及び223 ± 3 に吸熱転移を示す、請求項62～65のいずれか一項に記載の結晶形態。 30

【請求項67】

実質的に図36に示すような熱重量分析(TGA)曲線を示す、請求項62～66のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項68】

請求項1～67のいずれか一項に記載の結晶又は非晶質形態と薬剤として許容される賦形剤とを含む医薬製剤。

【請求項69】

がん罹患している対象を治療する方法であって、前記対象に、治療的有効量の、請求項1～67のいずれか一項に記載の結晶又は非晶質形態又は請求項68に記載の医薬製剤を投与することを含む方法。 40

【請求項70】

前記がんは、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫又は急性骨髄性白血病である、請求項69に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、骨髄細胞白血病-1タンパク質(Mcl-1)の阻害剤として機能する、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-7'-メトキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2. 50

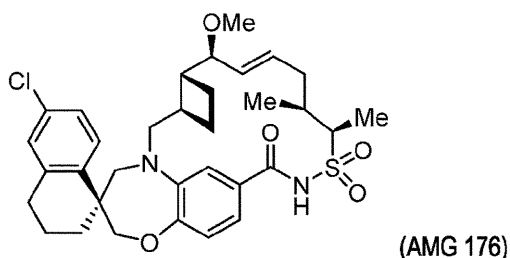
03, 6, 019, 24]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキド(AMG176)の、結晶性塩及び溶媒和物形態などの塩及び溶媒和物形態に関する。

【背景技術】

【0002】

化合物(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-7'-メトキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフトレン-1, 22'[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキド(AMG176)は、骨髄細胞白血病-1(Mc1-1)の阻害剤として有用である。

【化1】



20

【0003】

ヒトがんに通ずる特徴の一つがMc1-1の過剰発現である。Mc1-1が過剰発現すると、がん細胞のプログラム細胞死(アポトーシス)が阻止され、遺伝子損傷が広範囲にわたっていても細胞が生存することが可能になる。

【0004】

Mc1-1は、タンパク質のBcl-2ファミリーのメンバーである。Bcl-2ファミリーには、アポトーシス促進メンバー(BAX及びBAKなど)が含まれており、これが活性化されると、ミトコンドリア外膜内でホモ複合体が形成され、その結果として、アポトーシス誘導の一段階である孔の形成及びミトコンドリア内容物の放出が起こる。Bcl-2ファミリーのアポトーシス抑制メンバー(Bcl-2、Bcl-XL、Mc1-1など)は、BAX及びBAKの活性を抑制する。他のタンパク質(BID、BIM、BIK、BADなど)は、更なる調節機能を有する。Mc1-1阻害剤ががん治療に有用である可能性が研究から示されている。Mc1-1は多くがんで過剰発現している。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

米国特許第9,562,061号明細書には、Mc1-1阻害剤としてのAMG176が開示され、その調製のための方法が提供されており、当該明細書全体を参照により本明細書に援用する。しかしながら、特にAMG176の臨床使用において、特性が向上したAMG176の代替形態が所望されている。

40

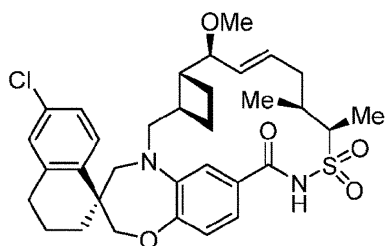
【課題を解決するための手段】

【0006】

本明細書においては、AMG176の結晶性塩及び溶媒和物形態を提供し、ここでAMG176は構造：

50

【化 2】



を有する。

10

【0007】

AMG 176 のアンモニウム塩としての結晶形態であって、CuK 線を使用して得られる XRPD パターンの 16.6、17.6 及び 18.4 (2) ± 0.2° のピークで特徴付けられる結晶性塩も提供する。

【0008】

実質的に図 5 に示すような XRPD パターンで特徴付けられるジエチルアミン塩としての AMG 176 の結晶形態 (「ジエチルアミン形態 A」) も提供する。

【0009】

実質的に図 7 に示すような XRPD パターンで特徴付けられるジエチルアミン塩としての AMG 176 の結晶形態 (「ジエチルアミン形態 B」) も提供する。

20

【0010】

実質的に図 9 に示すような XRPD パターンで特徴付けられるジエタノールアミン塩としての AMG 176 の結晶形態 (「ジエタノールアミン塩トルエン溶媒和物」) も提供する。

【0011】

実質的に図 11 に示すような XRPD パターンで特徴付けられるジエタノールアミン塩としての AMG 176 の結晶形態 (「ジエタノールアミン塩無水物」) も提供する。

【0012】

CuK 線を使用して得られる XRPD パターンの 12.4、12.8、15.8 及び 17.7 (2) ± 0.2° のピークで特徴付けられる、1,4-ジオキサン溶媒和物としての AMG 176 の結晶形態も提供する。

30

【0013】

CuK 線を使用して得られる XRPD パターンの、4.2、8.1 及び 20.7 (2) ± 0.2° のピークで特徴付けられる、イミダゾール塩アセトン溶媒和物としての AMG 176 の結晶形態も提供する。

【0014】

CuK 線を使用して得られる XRPD パターンの 3.8、5.8 及び 7.5 (2) ± 0.2° のピークで特徴付けられる、ヘミマグネシウム塩二水和物としての AMG 176 の結晶形態も提供する。

【0015】

CuK 線を使用して得られる XRPD パターンの 12.4、15.6 及び 20.1 (2) ± 0.2° のピークで特徴付けられる、メチル tert-ブチルエーテル溶媒和物としての AMG 176 の結晶形態も提供する。

40

【0016】

CuK 線を使用して得られる XRPD パターンの 12.4、15.6 及び 20.1 (2) ± 0.2° のピークで特徴付けられる、2-メチルテトラヒドロフラン溶媒和物としての AMG 176 の結晶形態も提供する。

【0017】

CuK 線を使用して得られる XRPD パターンの 5.9、7.6 及び 23.5 (2) ± 0.2° のピークで特徴付けられる、カリウム塩水和物としての AMG 176 の結晶

50

形態も提供する。

【0018】

CuK 線を使用して得られるXRPDパターンの5.8、18.7、22.5及び23.5(2) ± 0.2°のピークで特徴付けられる、カリウム塩イソプロパノール溶媒和物としてのAMG176の結晶形態も提供する。

【0019】

CuK 線を使用して得られるXRPDパターンの12.5、15.8及び17.8(2) ± 0.2°のピークで特徴付けられる、テトラヒドロフラン溶媒和物としてのAMG176の結晶形態も提供する。

【0020】

CuK 線を使用して得られるXRPDパターンの3.4、3.7及び16.7(2) ± 0.2°のピークで特徴付けられる、ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物としてのAMG176の結晶形態も提供する。

10

【0021】

本明細書に記載するAMG176の結晶又は非晶質形態と薬学的に許容される賦形剤を含む医薬製剤も提供する。

【0022】

がんに罹患している対象の治療方法であって、治療的有効量の本明細書に記載するAMG176の結晶若しくは非晶質形態又は本明細書に記載するAMG176及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬製剤を対象に投与することを含む、方法も提供する。

20

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】AMG176の結晶性アンモニウム塩形態のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示すものである。

【図2】AMG176の結晶性アンモニウム塩形態の示差走査熱量測定(「DSC」)サーモグラムであり、Tmが156であることを示している。

【図3】AMG176の結晶性アンモニウム塩形態の熱重量分析(「TGA」)曲線であり、重量減少が2.5%であることを示している。

【図4】AMG176結晶性アンモニウム塩形態の水分吸脱着曲線(moisture sorption profile)(DVS)を表したものであり、相対湿度95%での重量増加が約1.2%であることを示している。

30

【図5】AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態AのX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示すものである。

【図6】AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Aの示差走査熱量測定(「DSC」)サーモグラムと熱重量分析(「TGA」)曲線とを重ね合わせたものであり、Tmが151であり、37~177の重量減少が19.0%であることを示している。

【図7】AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態BのX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示すものである。

【図8】AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Bの示差走査熱量測定(「DSC」)サーモグラムと熱重量分析(「TGA」)曲線とを重ね合わせたものであり、Tmが140であり、60~183の重量減少が2%であることを示している。

40

【図9】AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩トルエン溶媒和物のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示すものである。

【図10】AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩トルエン溶媒和物の示差走査熱量測定(「DSC」)のサーモグラムと熱重量分析(「TGA」)曲線とを重ね合わせたものであり、Tmが134であり、43~147の重量減少が4.2%であることを示している。

【図11】AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩無水物形態のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示すものである。

【図12】AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩無水物形態の示差走査熱量測定(

50

「DSC」)サーモグラムと熱重量分析(「TGA」)曲線とを重ね合わせたものであり、 T_m が126 であり、55~160 の重量減少が0.3%であることを示している。

【図13】AMG176の結晶性1,4-ジオキサン溶媒和物のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示すものである。

【図14】AMG176の結晶性イミダゾール塩形態AのX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示すものである。

【図15】AMG176の結晶性イミダゾール塩形態Aの示差走査熱量測定(「DSC」)サーモグラムであり、 T_m が110 であることを示している。

【図16】AMG176の結晶性イミダゾール塩形態Aの熱重量分析(「TGA」)曲線 10
を表しており、重量減少が9%であることを示している。

【図17】図17は、AMG176の結晶性ヘミマグネシウム塩二水和物形態のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示す。

【図18】AMG176の結晶性ヘミマグネシウム塩二水和物形態の示差走査熱量測定(「DSC」)サーモグラムと熱重量分析(「TGA」)曲線とを重ね合わせたものであり、84 及び115 で吸熱転移が起こり、重量減少が5.4%であることを示している。

【図19】AMG176の結晶性ヘミマグネシウム塩二水和物形態の水分吸脱着曲線(DVS)を表したものであり、相対湿度95%での重量増加が約12%であることを示している。 20

【図20】AMG176の結晶性メチルト-ブチルエーテル溶媒和物のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示すものである。

【図21】AMG176の結晶性2-メチルテトラヒドロフラン溶媒和物のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示すものである。

【図22】AMG176の結晶性カリウム塩水和物のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示すものである。

【図23】AMG176の結晶性カリウム塩水和物の示差走査熱量測定(「DSC」)サーモグラムであり、58及び182 で吸熱事象が起こることを示している。

【図24】AMG176の結晶性カリウム塩水和物形態の熱重量分析(「TGA」)曲線 30
であり、重量減少が3.6%であることを示している。

【図25】AMG176の結晶性カリウム塩水和物形態の水分吸脱着曲線(DVS)を表したものであり、相対湿度95%での重量増加が約5%であることを示しており、これは脱着により失われる。

【図26】AMG176の結晶性カリウム塩イソプロパノール溶媒和物のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示すものである。

【図27】AMG176の結晶性カリウム塩イソプロパノール溶媒和物の示差走査熱量測定(「DSC」)サーモグラムであり、64及び180 で吸熱事象が起こることを示している。

【図28】AMG176の結晶性カリウム塩イソプロパノール溶媒和物形態の熱重量分析(「TGA」)曲線であり、重量減少が12%であることを示している。 40

【図29】AMG176結晶性カリウム塩イソプロパノール溶媒和物形態の水分吸脱着曲線(DVS)を表したものであり、相対湿度95%での重量増加が約4.5%であることを示しており、これは脱着により失われる。

【図30】結晶性AMG176遊離酸、AMG176のナトリウム塩及びカリウム塩イソプロパノール溶媒和物形態(上から下に向かって)のプロトン核磁気共鳴(^1H NMR)スペクトルを重ね合わせたものであり、溶媒和物中にイソプロパノールが存在することを示している。

【図31】AMG176の結晶性テトラヒドロフラン溶媒和物のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示すものである。

【図32】AMG176の結晶性テトラヒドロフラン溶媒和物形態の示差走査熱量測定(50

「DSC」)のサーモグラムと熱重量分析(「TGA」)曲線とを重ね合わせたものであり、174で吸熱転移が起こり、重量減少が10%であることを示している。

【図33】AMG176の結晶性ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示すものである。

【図34】AMG176の結晶性ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物形態の示差走査熱量測定(「DSC」)サーモグラムであり、58で吸熱転移が起こることを示している。

【図35】AMG176の結晶性ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物形態の熱重量分析(「TGA」)曲線であり、150までの重量減少が29%であることを示している。

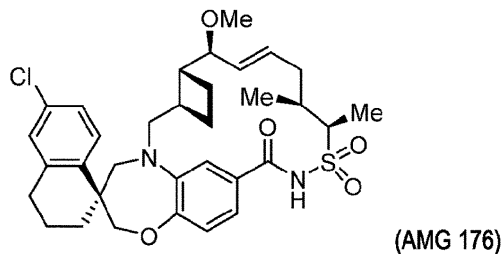
【図36】AMG176結晶性ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物形態の水分吸脱着曲線(DVS)を表したものであり、相対湿度95%での重量増加が約14%であることを示しており、これはその後、脱着により13%減少する。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本明細書においては、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6 - クロロ - 7' - メトキシ - 11', 12' - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H, 15' H - スピロ[ナフタレン - 1, 22' [20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] - 15' - オン13', 13' - ジオキシド(AMG176)の、結晶性塩及びその溶媒和物などの塩又は溶媒和物を開示する。

【化3】



【0025】

AMG176の形態1は、開発に適した安定な結晶形態であるが、中性条件下における溶解度が低い(水中で $< 0.1 \mu\text{g/mL}$)。AMG176の非晶質形態並びに塩及び溶媒和物形態は剤形開発に有利な溶解度を示す可能性がある。本明細書に記載する結晶形態はAMG176の新規な製剤に有利となり得る独自の物理的性質を有する。

【0026】

本明細書においては、AMG176の塩及び溶媒和物形態の医薬製剤並びにがん罹患している対象の治療方法であって、本明細書に開示する塩又は溶媒和物形態の医薬製剤を治療的有効量で対象に投与することを含む方法も提供する。

【0027】

米国特許第9,562,061号明細書には、AMG176などのMcl-1阻害剤を合成するための合成手順が開示されており、当該明細書全体を参照により本明細書に援用する。

【0028】

本明細書においては、AMG176の結晶性塩及び溶媒和物形態、その医薬製剤並びにがん罹患している対象の治療方法であって、本明細書に開示する結晶性塩又は溶媒和物形態の医薬製剤を対象に投与することを含む方法を更に提供する。

【0029】

本明細書に開示する化合物は、本明細書においては、その化学構造及び/又は化学名のどちらかで特定することができる。化学構造及び化学名が一致しない場合、化学構造が化合物の同一性を決定する。

10

20

30

40

50


【0030】

本明細書において、分子量などの物理的特性又は化学式などの化学的特性に関し範囲が用いられる場合、範囲及びその中の特定の実施形態のあらゆる組合せ及び副次的組合せを含むことが意図されている。

【0031】

本明細書において使用される、破線及び太線の結合（即ち、

【化4】

……及び

10

）を用いて表される、1つ又は複数の立体中心を含む化学構造は、その化学構造中に存在する立体中心の絶対立体化学を示すことを意味している。本明細書において使用される、単純な線として記号化された結合は、好ましい立体配置を示していない。特にそうでないことが示されていない限り、本明細書において絶対又は相対立体化学を示すことなく例示される1つ又は複数の立体中心を含む化学構造は、化合物のあらゆる可能な立体異性体形態（例えば、ジアステレオマー、エナンチオマー）及びそれらの混合物を包含する。太線又は破線の一本線と少なくとも1本の追加の単純な線とを有する構造は、あらゆる可能なジアステレオマーの単一の対掌体系列を包含する。

【0032】

用語「約」は、実験誤差によるばらつきを考慮に入れることを意味している。本明細書に報告する全ての測定値は、特に明記しない限り、この用語が明記されているかどうかに関わらず、用語「約」で修飾されていると理解されたい。本明細書において使用される、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その(the)」は、文脈上特に明確に指示されていない限り、複数形の指示対象を含む。

20

【0033】

「治療」又は「治療すること」は、a) 疾患を予防すること、即ち疾患の臨床症状を発現させないこと；b) 疾患を阻害すること；c) 臨床症状の進行を遅らせるか若しくは阻止すること；及び/又はd) 疾患を軽減すること、即ち臨床症状の退行させることを含む、患者の疾患のあらゆる治療を意味する。疾患及び障害の治療は、本明細書においては、例えばがんなどの治療を必要としていると考えられる対象（即ち動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト）への本明細書中に記載の医薬製剤の予防的投与も含むことを意図する。

30

【0034】

「塩」は、AMG176を酸又は塩基で処理することによって形成されるイオン性化合物である。全体的な安定性及び有用性がAMG176の化合物と一致する任意の塩を従来法により得ることができる。好適な塩としては、本明細書において提供される化合物中に存在し得る酸性基又は塩基性基の塩が挙げられるが、これらに限定されない。本化合物は、特定の酸性条件下で、様々な無機及び有機酸と多種多様な塩を形成することができる。そのような塩基性化合物の薬学的に許容される塩の調製に使用することができる酸は、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化物、エドト酸カルシウム塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、ヨウ化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エドト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩（glycollylsalanilate）、ヘキシルレゾルシン酸塩（hexylresorcinate）、ヒドラバミン塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、イセイオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩（メチレンスルホン酸塩）、メチル硫酸塩、ミュスケート（muscate）、ナプシル酸塩、硝酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トリエチオグライド及びパモ酸塩などの薬学的に許容される陰イオンを含む塩を形成するものであるが、これらに限定されな

40

50

い。本化合物は、特定の塩基性条件下で、様々な薬理的に許容される陽イオンと塩基塩を形成することができる。この種の塩の非限定的な例として、アルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、特に、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム及び鉄塩に加えてテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられる。薬学的に許容される塩に関する一般的な情報は、Stahl P H , and Wermuth C G , eds . , Handbook of Pharmaceutical Salts : Properties , Selection and Use , 2002 , Wiley - VCH / VHC A Weinheim / Zuerichに記載されている。

【0035】

「治療的有効量」という用語は、ヒト又は非ヒト患者に投与した場合に、疾患を有効に治療するのに有効な量を意味し、例えば、治療的有効量は、ミオシン活性化に応答する疾患又は障害を治療するのに十分な量であり得る。治療的有効量は、実験的には、例えば化学物質の血中濃度を分析することによって、又は理論的には、バイオアベイラビリティを計算することによって確認することができる。

10

【0036】

「溶媒和物」という用語は、溶媒と化合物との相互作用によって形成された化学物質を指す。特に、本明細書における製剤に使用されるAMG176結晶の溶媒和物が意図されている。AMG176の結晶溶媒和物形態を形成することができる溶媒としては、トルエン、1,4-ジオキサン、アセトン、メチルtert-ブチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン、イソプロパノール、テトラヒドロフラン及びアセトニトリルが挙げられるが、これらに限定されない。溶媒和物のAMG176 1分子あたりの溶媒分子は、場合により、0.5~2個である。

20

【0037】

塩及び溶媒和物形態

アンモニウム塩形態：AMG176の結晶性アンモニウム塩形態は、実施例に説明するようにCuK α 線を使用して得られるX線粉末回折パターンが、16.6、17.6及び18.4(2) \pm 0.2°にピークを有することによって特徴付けることができ、任意選択的に、CuK α 線を使用した場合に19.2、21.6、22.4及び23.8(2) \pm 0.2°に追加のピークが現れ、並びに/又はCuK α 線を使用した場合に7.9、10.1、11.0、12.7、13.9、20.2、24.9、27.7及び29.8(2) \pm 0.2°に追加のピークが現れることによって更に特徴付けられる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性アンモニウム塩形態は、実質的に図1に示すようなX線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告したピークが \pm 0.2°変動し得ることを意味する。スペクトルにおけるピークの相対的な高さは、試料調製や機器の構成などの多くの要因に依存する一方、ピーク位置は実験の詳細に比較的影響を受けにくいことがXRPDの分野においてよく知られている。

30

【0038】

AMG176の結晶性アンモニウム塩形態の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを実施例に説明するようにして取得した。このDSC曲線は、156 \pm 3で吸熱転移が起こることを示している。例えば、幾つかの実施形態において、AMG176の結晶性アンモニウム塩形態は、図2に示すようなDSCで特徴付けられる。

40

【0039】

AMG176の結晶性アンモニウム塩形態は、熱重量分析(TGA)で特徴付けることができる。つまり、AMG176の結晶性アンモニウム塩形態は、約2.5%の範囲の重量減少を示すことで特徴付けることができる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性アンモニウム塩水和物形態は、実質的に図3に示すような熱重量分析結果を示し、ここで「実質的に」とは、報告したTGA特性が \pm 5%変動し得ることを意味する。

【0040】

AMG176の結晶性アンモニウム塩形態は、水分吸脱着曲線によって特徴付けることができる。例えば、幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性アンモニウム塩形態は

50

、図4に示すような、相対湿度95%での重量増加が約1.2%であることを示す水分吸脱着曲線で特徴付けられる。

【0041】

ジエチルアミン塩形態A（ジエチルアミン塩トルエン溶媒和物）：AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Aは、実施例に説明するようにして得られるX線粉末回折パターン、例えば、実質的に図5に示すようなX線粉末回折パターンで特徴付けることができ、ここで「実質的に」とは、報告したピークが $\pm 0.2^\circ$ 変動し得ることを意味する。スペクトルにおけるピークの相対的な高さは、試料調製や機器の構成などの多くの要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に比較的影響を受けにくいことがXRPDの分野においてよく知られている。

10

【0042】

AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Aの示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを実施例に説明するようにして取得した。このDSC曲線は、 151 ± 3 で吸熱転移が起こることを示している。したがって、幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Aは、 $148 \sim 154$ で開始する吸熱転移を示すDSCサーモグラムによって特徴付けることができる。例えば、幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Aは、図6に示すようなDSCによって特徴付けられる。

【0043】

AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Aは、熱重量分析（TGA）で特徴付けることができる。つまり、AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Aは、 $37 \sim 111$ において約19.0%の範囲の重量減少を示すことで特徴付けることができる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Aは、実質的に図6に示すような熱重量分析結果を示し、ここで「実質的に」とは、報告したTGA特性が ± 5 変動し得ることを意味する。

20

【0044】

ジエチルアミン塩形態B（ジエチルアミン塩無水物）：AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Bは、実施例に説明するようにして得られるX線粉末回折パターン、例えば、実質的に図7に示すようなX線粉末回折パターンで特徴付けることができ、ここで「実質的に」とは、報告したピークが $\pm 0.2^\circ$ 変動し得ることを意味する。スペクトルにおけるピークの相対的な高さは、試料調製や機器の構成などの多くの要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に比較的影響を受けにくいことがXRPDの分野においてよく知られている。

30

【0045】

AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Bの示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを実施例に説明するようにして取得した。このDSC曲線は、 140 ± 3 で吸熱転移が起こることを示している。したがって、幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Bは、 140 で開始して 260 まで吸熱転移を示すDSCサーモグラムによって特徴付けることができる。例えば、幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Bは、図8に示すようなDSCによって特徴付けられる。

40

【0046】

AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Bは、熱重量分析（TGA）で特徴付けることができる。つまり、AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Bは、 $60 \sim 183$ において約2%の範囲の重量減少を示すことで特徴付けることができる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ジエチルアミン塩形態Bは、実質的に図8に示すような熱重量分析結果を示し、ここで「実質的に」とは、報告したTGA特性が ± 5 変動し得ることを意味する。

【0047】

ジエタノールアミン塩トルエン溶媒和物：AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩ト

50

ルエン溶媒和物は、実施例に説明するようにして得られるX線粉末回折パターン、例えば、実質的に図9に示すようなX線粉末回折パターンで特徴付けることができ、ここで「実質的に」とは、報告したピークが $\pm 0.2^\circ$ 変動し得ることを意味する。スペクトルにおけるピークの相対的な高さは、試料調製や機器の構成などの多くの要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に比較的影響を受けにくいことがXRPDの分野においてよく知られている。

【0048】

AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩トルエン溶媒和物の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを実施例に説明するようにして取得した。このDSC曲線は、134 ± 3 で吸熱転移が起こることを示している。したがって、幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩トルエン溶媒和物は、134で開始して230まで吸熱転移を示すDSCサーモグラムによって特徴付けることができる。例えば、幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩トルエン溶媒和物は、図10に示すようなDSCによって特徴付けられる。

10

【0049】

AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩トルエン溶媒和物は、熱重量分析(TGA)で特徴付けることができる。つまり、AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩トルエン溶媒和物は、43~147において約4.2%の範囲の重量減少を示すことで特徴付けることができる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩トルエン溶媒和物は、実質的に図10に示すような熱重量分析結果を示し、ここで「実質的に」とは、報告したTGA特性が ± 5 変動し得ることを意味する。

20

【0050】

ジエタノールアミン塩無水物形態：AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩無水物形態は、実施例に説明するようにして得られるX線粉末回折パターン、例えば、実質的に図11に示すようなX線粉末回折パターンで特徴付けることができ、ここで「実質的に」とは、報告したピークが $\pm 0.2^\circ$ 変動し得ることを意味する。スペクトルにおけるピークの相対的な高さは、試料調製や機器の構成などの多くの要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に比較的影響を受けにくいことがXRPDの分野においてよく知られている。

【0051】

AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩無水物形態の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを実施例に説明するようにして取得した。このDSC曲線は、126 ± 3 で吸熱転移が起こることを示している。したがって、幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩無水物形態は、126で開始して240まで転移吸熱を示すDSC示差熱分析曲線によって特徴付けることができる。例えば、幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ジエチルアミン塩無水物形態は、図12に示すようなDSCによって特徴付けられる。

30

【0052】

AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩無水物形態は、熱重量分析(TGA)で特徴付けることができる。つまり、AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩トルエン溶媒和物は、55~160において約0.3%の範囲の重量減少を示すことで特徴付けることができる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ジエタノールアミン塩無水物形態は、実質的に図12に示すような熱重量分析結果を示し、ここで「実質的に」とは、報告したTGA特性が ± 5 変動し得ることを意味する。

40

【0053】

1,4-ジオキサン溶媒和物形態：AMG176の結晶性1,4-ジオキサン溶媒和物形態は、実施例に説明するようにCuK α 線を使用して得られるX線粉末回折パターンが、12.4、12.8、15.8及び17.7(2 θ) $\pm 0.2^\circ$ にピークを有することによって特徴付けることができ、任意選択的に、CuK α 線を使用した場合に18.0、19.4、20.2及び22.3(2 θ) $\pm 0.2^\circ$ に追加のピークが現れ、並びに/又

50

はCuK 線を使用した場合に8.1、10.1、14.0、16.2、16.7、17.4、19.0、20.3、20.9、21.5、22.8、23.5、24.0、25.0、25.7、26.7及び27.1(2) ± 0.2°に追加のピークが現れることによって更に特徴付けられる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性1,4-ジオキサン溶媒和物形態は、実質的に図13に示すようなX線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告したピークが±0.2°変動し得ることを意味する。スペクトルにおけるピークの相対的な高さは、試料調製や機器の構成などの多くの要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に比較的影響を受けにくいことがXRPDの分野においてよく知られている。

【0054】

イミダゾール塩アセトン溶媒和物形態：AMG176の結晶性イミダゾール塩アセトン溶媒和物形態は、実施例に説明するようにCuK 線を使用して得られるX線粉末回折パターンが、4.2、8.1及び20.7(2) ± 0.2°にピークを有することによって特徴付けることができ、任意選択的に、CuK 線を使用した場合に8.7、12.9、16.4及び17.4(2) ± 0.2°に追加のピークが現れ、並びに/又はCuK 線を使用した場合に6.4、7.0、8.5、9.1、10.7、13.8、14.1、15.1、15.5、16.7、18.8、19.7、19.9、21.0、22.4及び23.6(2) ± 0.2°に追加のピークが現れることによって更に特徴付けられる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性イミダゾール塩アセトン溶媒和物形態は、実質的に図14に示すようなX線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告したピークが±0.2°変動し得ることを意味する。スペクトルにおけるピークの相対的な高さは、試料調製や機器の構成などの多くの要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に比較的影響を受けにくいことがXRPDの分野においてよく知られている。

【0055】

AMG176の結晶性イミダゾール塩アセトン溶媒和物形態の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを実施例に説明するようにして取得した。このDSC曲線は、110 ± 3 で吸熱転移が起こることを示している。例えば、幾つかの実施形態において、AMG176の結晶性イミダゾール塩アセトン溶媒和物形態は、図15に示すようなDSCによって特徴付けられる。

【0056】

AMG176の結晶性イミダゾール塩アセトン溶媒和物形態は、熱重量分析(TGA)で特徴付けることができる。つまり、AMG176の結晶性イミダゾール塩アセトン溶媒和物形態は、約9%の範囲の重量減少を示すことで特徴付けることができる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性イミダゾール塩アセトン溶媒和物形態は、実質的に図16に示すような熱重量分析結果を示し、ここで「実質的に」とは、報告したTGA特性が±5 変動し得ることを意味する。

【0057】

ヘミマグネシウム塩二水和物形態：AMG176の結晶性マグネシウム塩水和物形態は、実施例に説明するようにCuK 線を使用して得られるX線粉末回折パターンが、3.8、5.8及び7.5(2) ± 0.2°にピークを有することによって特徴付けることができ、任意選択的に、CuK 線を使用した場合に10.3、12.3、13.7、15.1、16.7、19.7、20.7及び23.5(2) ± 0.2°に追加のピークが現れることによって更に特徴付けられる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性マグネシウム塩水和物形態は、実質的に図17に示すようなX線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告したピークが±0.2°変動し得ることを意味する。スペクトルにおけるピークの相対的な高さは、試料調製や機器の構成などの多くの要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に比較的影響を受けにくいことがXRPDの分野においてよく知られている。

【0058】

10

20

30

40

50

AMG176の結晶性ヘミマグネシウム塩二水和物形態の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを実施例に説明するようにして取得した。このDSC曲線は、 84 ± 3 及び 115 ± 3 で吸熱転移が起こることを示している。例えば、幾つかの実施形態において、AMG176の結晶性ヘミマグネシウム塩二水和物形態は、図18に示すようなDSCによって特徴付けられる。

【0059】

AMG176の結晶性ヘミマグネシウム塩二水和物形態は、熱重量分析(TGA)で特徴付けることができる。つまり、AMG176の結晶性ヘミマグネシウム塩二水和物形態は、約5.4%の範囲の重量減少を示すことで特徴付けることができる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ヘミマグネシウム塩二水和物形態は、実質的に図18に示すような熱重量分析結果を示し、ここで「実質的に」とは、報告したTGA特性が ± 5 変動し得ることを意味する。

10

【0060】

AMG176の結晶性ヘミマグネシウム塩二水和物形態は、水分吸脱着曲線によって特徴付けることができる。例えば、幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ヘミマグネシウム塩二水和物形態は、図19に示すような、相対湿度95%での重量増加が約12%であることを示す水分吸脱着曲線で特徴付けられる。

【0061】

メチルtert-ブチルエーテル溶媒和物形態：AMG176の結晶性メチルtert-ブチルエーテル溶媒和物形態は、実施例に説明するようにCuK α 線を使用して得られるX線粉末回折パターンが、 12.4 、 15.6 及び $20.1(2) \pm 0.2^\circ$ にピークを有することによって特徴付けることができ、任意選択的に、CuK α 線を使用した場合に 8.0 、 12.6 、 17.7 、 17.9 、 19.3 及び $22.0(2) \pm 0.2^\circ$ に追加のピークが現れ、並びに/又はCuK α 線を使用した場合に 10.8 、 13.8 、 16.1 、 16.3 、 16.6 、 17.2 、 18.7 、 20.9 、 21.4 、 22.6 、 23.2 、 24.9 、 25.3 、 26.3 及び $26.4(2) \pm 0.2^\circ$ に追加のピークが現れることによって更に特徴付けられる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性メチルtert-ブチルエーテル溶媒和物形態は、実質的に図20に示すようなX線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告したピークが $\pm 0.2^\circ$ 変動し得ることを意味する。スペクトルにおけるピークの相対的な高さは、試料調製や機器の構成などの多くの要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に比較的影響を受けにくいことがXRPDの分野においてよく知られている。

20

30

【0062】

2-メチルテトラヒドロフラン溶媒和物形態：AMG176の結晶性2-メチルテトラヒドロフラン溶媒和物形態は、実施例に説明するようにCuK α 線を使用して得られるX線粉末回折パターンが、 12.4 、 15.6 及び $20.1(2) \pm 0.2^\circ$ にピークを有することによって特徴付けることができ、任意選択的に、CuK α 線を使用した場合に 12.6 、 17.8 、 19.4 及び $21.9(2) \pm 0.2^\circ$ に追加のピークが現れ、並びに/又はCuK α 線を使用した場合に 8.1 、 13.7 、 16.2 、 16.7 、 17.9 、 18.7 、 21.0 、 21.4 、 22.6 及び $23.1(2) \pm 0.2^\circ$ に追加のピークが現れることによって更に特徴付けられる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性2-メチルテトラヒドロフラン溶媒和物形態は、実質的に図21に示すようなX線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告したピークが $\pm 0.2^\circ$ 変動し得ることを意味する。スペクトルにおけるピークの相対的な高さは、試料調製や機器の構成などの多くの要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に比較的影響を受けにくいことがXRPDの分野においてよく知られている。

40

【0063】

カリウム塩水和物形態：AMG176の結晶性カリウム塩水和物形態は、実施例に説明するようにCuK α 線を使用して得られるX線粉末回折パターンが、 5.9 、 7.6 及び $23.5(2) \pm 0.2^\circ$ にピークを有することによって特徴付けることができ、任意

50

選択的に、CuK 線を使用した場合に 11.2、13.6、15.3、16.9、18.5 及び 22.5 (2) $\pm 0.2^\circ$ に追加のピークが現れることによって更に特徴付けられる。幾つかの実施形態では、AMG176 の結晶性カリウム塩水和物形態は、実質的に図 22 に示すような X 線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告したピークが $\pm 0.2^\circ$ 変動し得ることを意味する。スペクトルにおけるピークの相対的な高さは、試料調製や機器の構成などの多くの要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に比較的影響を受けにくいことが XRPD の分野においてよく知られている。

【0064】

AMG176 の結晶性カリウム塩水和物形態の示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを実施例に説明するようにして取得した。この DSC 曲線は、58 ± 3 及び 182 ± 3 で吸熱事象が起こることを示している。例えば、幾つかの実施形態では、AMG176 の結晶性カリウム塩水和物形態は、図 23 に示すような DSC によって特徴付けられる。

【0065】

AMG176 の結晶性カリウム塩水和物形態は、熱重量分析 (TGA) で特徴付けることができる。つまり、AMG176 の結晶性カリウム塩水和物形態は、約 3.6% の範囲の重量減少を示すことで特徴付けることができる。幾つかの実施形態では、AMG176 の結晶性カリウム塩水和物形態は、実質的に図 24 に示すような熱重量分析結果を示し、ここで「実質的に」とは、報告した TGA 特性が ± 5 変動し得ることを意味する。

【0066】

AMG176 の結晶性カリウム塩水和物形態は、水分吸脱着曲線によって特徴付けることができる。例えば、幾つかの実施形態では、AMG176 の結晶性カリウム塩水和物形態は、図 25 に示すような、相対湿度 95% での重量増加が約 5% であることを示す水分吸脱着曲線で特徴付けられる。

【0067】

カリウム塩イソプロパノール溶媒和物形態：AMG176 の結晶性カリウム塩イソプロパノール溶媒和物形態は、実施例に説明するように CuK 線を使用して得られる X 線粉末回折パターンが、5.8、18.7、22.5 及び 23.5 (2) $\pm 0.2^\circ$ にピークを有することによって特徴付けることができ、任意選択的に、CuK 線を使用した場合に 11.0、12.0、13.6、14.7、17.4、19.4、20.4 及び 29.2 (2) $\pm 0.2^\circ$ に追加のピークが現れることによって更に特徴付けられる。幾つかの実施形態では、AMG176 の結晶性カリウム塩イソプロパノール溶媒和物形態は、実質的に図 26 に示すような X 線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告したピークが $\pm 0.2^\circ$ 変動し得ることを意味する。スペクトルにおけるピークの相対的な高さは、試料調製や機器の構成などの多くの要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に比較的影響を受けにくいことが XRPD の分野においてよく知られている。

【0068】

AMG176 の結晶性カリウム塩イソプロパノール溶媒和物形態の示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを実施例に説明するようにして取得した。この DSC 曲線は、64 ± 3 及び 180 ± 3 で吸熱事象が起こることを示している。例えば、幾つかの実施形態では、AMG176 の結晶性カリウム塩イソプロパノール溶媒和物形態は、図 27 に示すような DSC によって特徴付けられる。

【0069】

AMG176 の結晶性カリウム塩イソプロパノール溶媒和物形態は、熱重量分析 (TGA) で特徴付けることができる。つまり、AMG176 の結晶性カリウム塩イソプロパノール溶媒和物形態は、約 12% の範囲の重量減少を示すことで特徴付けることができる。幾つかの実施形態では、AMG176 の結晶性カリウム塩イソプロパノール溶媒和物形態は、実質的に図 28 に示すような熱重量分析結果を示し、ここで「実質的に」とは、報告した TGA 特性が ± 5 変動し得ることを意味する。

【0070】

AMG176の結晶性カリウム塩イソプロパノール溶媒和物形態は、水分吸脱着曲線によって特徴付けることができる。例えば、幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性カリウム塩水和物形態は、図29に示すような、相対湿度95%での重量増加が約4.5%であることを示す水分吸脱着曲線で特徴付けられる。

【0071】

テトラヒドロフラン溶媒和物形態：AMG176の結晶性テトラヒドロフラン溶媒和物形態は、実施例に説明するようにCuK α 線を使用して得られるX線粉末回折パターンが、12.5、15.8及び17.8(2 θ) \pm 0.2 $^\circ$ にピークを有することによって特徴付けることができ、任意選択的に、CuK α 線を使用した場合に12.8、16.2、18.0、19.4、20.3、20.4及び22.3(2 θ) \pm 0.2 $^\circ$ に追加のピークが現れ、並びに/又はCuK α 線を使用した場合に8.1、10.1、14.0、19.0、21.0、21.6、22.9、23.5、25.7及び26.8(2 θ) \pm 0.2 $^\circ$ に追加のピークが現れることによって更に特徴付けられる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性テトラヒドロフラン溶媒和物形態は、実質的に図31に示すようなX線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告したピークが \pm 0.2 $^\circ$ 変動し得ることを意味する。スペクトルにおけるピークの相対的な高さは、試料調製や機器の構成などの多くの要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に比較的影響を受けにくいことがXRPDの分野においてよく知られている。

10

【0072】

AMG176の結晶性テトラヒドロフラン溶媒和物形態の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを実施例に説明するようにして取得した。このDSC曲線は、174 \pm 3で吸熱事象が起こることを示している。例えば、幾つかの実施形態において、AMG176の結晶性テトラヒドロフラン溶媒和物形態は、図32に示すようなDSCによって特徴付けられる。

20

【0073】

AMG176の結晶性テトラヒドロフラン溶媒和物形態は、熱重量分析(TGA)で特徴付けることができる。つまり、AMG176の結晶性テトラヒドロフラン溶媒和物形態は、約10%の範囲の重量減少を示すことで特徴付けることができる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性テトラヒドロフラン溶媒和物形態は、実質的に図32に示すような熱重量分析結果を示し、ここで「実質的に」とは、報告したTGA特性が \pm 5%変動し得ることを意味する。

30

【0074】

ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物形態：AMG176の結晶性ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物形態は、実施例に説明するようにCuK α 線を使用して得られるX線粉末回折パターンが、3.4、3.7及び16.7(2 θ) \pm 0.2 $^\circ$ にピークを有することによって特徴付けることができ、任意選択的に、CuK α 線を使用した場合に17.1、17.9、21.0、21.4及び21.7(2 θ) \pm 0.2 $^\circ$ に追加のピークが現れ、及び/又はCuK α 線を使用した場合に6.9、7.4、13.5、14.4、14.7、16.4、17.6、18.7、19.1、19.3、20.2、22.4、23.9、24.2及び24.7(2 θ) \pm 0.2 $^\circ$ に追加のピークが現れることによって更に特徴付けられる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物形態は、実質的に図33に示すようなX線粉末回折パターンを有し、ここで「実質的に」とは、報告したピークが \pm 0.2 $^\circ$ 変動し得ることを意味する。スペクトルにおけるピークの相対的な高さは、試料調製や機器の構成などの多くの要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に比較的影響を受けにくいことがXRPDの分野においてよく知られている。

40

【0075】

AMG176の結晶性ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物形態の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを実施例に説明するようにして取得した。このDSC曲線は、58 \pm 3及び223 \pm 3で吸熱転移が起こることを示している。例えば、幾つかの実

50

施形態において、AMG176の結晶性ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物形態は、図34に示すようなDSCによって特徴付けられる。

【0076】

AMG176の結晶性ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物形態は、熱重量分析(TGA)で特徴付けることができる。つまり、AMG176の結晶性ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物形態は、150℃までに約29%の範囲の重量減少を示すことで特徴付けることができる。幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物は、実質的に図35に示すような熱重量分析結果を示し、ここで「実質的に」とは、報告したTGA特性が±5%変動し得ることを意味する。

【0077】

AMG176の結晶性ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物形態は、水分吸脱着曲線によって特徴付けることができる。例えば、幾つかの実施形態では、AMG176の結晶性ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物形態は、図36に示すような、相対湿度95%での重量増加が約14%であり、その後13%が脱離により失われることを示している水分吸脱着曲線で特徴付けられる。

【0078】

医薬製剤

本明細書においては、本明細書に開示するAMG176の塩又は溶媒和物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬製剤を提供する。

【0079】

幾つかの実施形態では、医薬製剤は、錠剤形態にある。幾つかの実施形態では、医薬製剤は、即放錠形態にある。固形経口薬物組成物(例えば、錠剤)又は製剤は、FDAガイドラインにより言及されるような即時放出プロファイルなどの様々な放出プロファイルを有する("Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms", August 1997 発行、Section IV-A)。即時放出プロファイルに関する溶出試験ガイドラインにおいて、溶液中で最初の30~60分間で少なくとも80%が溶解する物質は、即時放出プロファイルを有すると認定される。したがって、即時放出型固形剤形は、短時間、例えば60分以下などにわたり活性成分の殆ど又は全てを放出することが可能であり、薬物を迅速に吸収させる。それとは対照的に、持続放出型固形経口剤形は、同程度の長い時間間隔にわたり治療的に有効な血漿中濃度を維持することにより服薬遵守性を改善すること及び/又は活性成分の他の薬物動態学的特性を修正することを目的として、長時間にわたり活性成分を放出することが可能である。

【0080】

「薬学的に許容される賦形剤」とは、医薬組成物又は製剤を調製するために本発明の化合物又は塩と組み合わせることができる広範囲にわたる成分を指す。賦形剤は、製剤に安定性、送達性及び製造性を付与するか又は高めるかのいずれかの理由で処方中に含まれる添加剤であり、それを摂取する者に対して生理学的に無害である。賦形剤を含有させる理由に関わらず、賦形剤は、製剤に不可欠な成分であり、したがって患者にとって安全且十分に忍容性である必要がある。本明細書中で教示及び指針を提供することで、当業者は、粘度を望ましくない水準まで増大させることなく、賦形剤の量又は範囲を容易に変化させることができるであろう。賦形剤は、所望のバイオアベイラビリティ、所望の安定性、凝集若しくは分解若しくは沈殿に対する耐性、凍結条件、凍結乾燥条件若しくは高温条件下での保護又は他の特性を達成するために選択され得る。一般には、賦形剤としては、希釈剤、着色剤、溶媒、抗付着剤、流動促進剤、崩壊剤、香味剤、コーティング剤、結合剤、甘味剤、滑沢剤、吸着剤、防腐剤などが挙げられるが、これらに限定されない。適切な賦形剤の例は、錠剤処方技術分野の当業者にとって周知であり、例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6th edition 2009に記載されている。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 1 】

本明細書中で使用される場合、「賦形剤」という用語は、とりわけ、塩基性化剤、可溶化剤、流動促進剤、充填剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、防腐剤、界面活性剤、分散剤などを指すことを意図している。この用語には、甘味剤、香味剤、着色剤、防腐剤などの剤も含まれる。このような構成成分は、一般には、錠剤中に混合物として存在することになる。

【 0 0 8 2 】

可溶化剤の例としては、イオン性界面活性剤（イオン性及び非イオン性界面活性剤の両方を含む）、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、セチルトリメチルアンモニウムブロミド、ポリソルベート（ポリソルベート 20 又は 80 など）、ポロキサマー（ポロキサマー 1 8 8 又は 207 など）及びマクロゴールが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 8 3 】

滑沢剤、流動促進剤及び流動助剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、水素化植物油、パルミトステアリン酸グリセリン、ペヘン酸グリセリル、ステアリルフマル酸ナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素及びタルクが挙げられるが、これらに限定されない。錠剤中の滑沢剤の量は、一般に 0.1 ~ 5 重量% であり得る。

【 0 0 8 4 】

崩壊剤の例としては、デンプン、セルロース、架橋 PVP、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウムなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 0 8 5 】

充填剤の例（増量剤又は希釈剤としても知られる）としては、デンプン、マルトデキストリン、ポリオール（ラクトースなど）及びセルロースが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において提供される錠剤は、ラクトース及び/又は微結晶セルロースを含み得る。ラクトースは無水物又は水和物形態（例えば、一水和物）で使用することができ、典型的には、噴霧乾燥、流動床造粒又は回転ドラム乾燥（roller drying）によって調製される。

【 0 0 8 6 】

結合剤の例としては、架橋 PVP、HPMC、微結晶セルロース、スクロース、デンプンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【 0 0 8 7 】

幾つかの実施形態において、薬学的に許容される賦形剤は、1種又は複数種の希釈剤、結合剤又は崩壊剤を含み得る。複数の実施形態において、薬学的に許容される賦形剤は、微結晶セルロース、デンプン、リン酸二カルシウム、ラクトース、ソルビトール、マンニトール、スクロース及びメチルデキストリンのうちの1種又は複数種を含む希釈剤、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムのうちの1種又は複数種を含む結合剤並びにクロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムのうちの1種又は複数種を含む崩壊剤を含み得る。

【 0 0 8 8 】

本明細書において提供される錠剤は、コーティングされていなくてもよいし、又はコーティングされていてもよい（その場合、錠剤はコーティングを含む）。コーティングされていない錠剤を使用することはできるものの、コーティングされている錠剤を提供することがより一般的であり、その場合、従来の非腸溶性コーティングを使用することができる。フィルムコーティングは当技術分野において知られており、親水性ポリマー材料である、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリ（ビニルアルコール-co-エチレングリコール）などの多糖類材料及び他の水溶性ポリマーから構成されるものであってもよいが、これらに限定されない。本発明のフィルムコーティングに含まれる水溶性材料は単一種のポリマー材料を含むものであってもよいが、複数種のポ

40

50

リマーの混合物を使用して形成されたものであってもよい。コーティングは、白色又は有色、例えば灰色であり得る。適切なコーティングとしては、ポリマー性フィルムコーティング、例えばポリビニルアルコールを含むもの、例えば「Opadry (登録商標) II」(部分加水分解PVA、二酸化チタン、マクロゴール3350及びタルクを、任意選択的な酸化鉄又はインジゴカルミン又は黄色酸化鉄又はFD&C黄色6号などの着色剤と一緒に含む)が挙げられるが、これらに限定されない。コーティングの量は、一般に芯物質重量の2~4%となり、特定の具体的な実施形態では3%である。特に明記しない限り、剤形がコーティングされている場合、錠剤の重量%への言及は、錠剤全体、即ちコーティングを含む重量%を意味すると理解されたい。

【0089】

10

本明細書に開示する医薬製剤は、界面活性剤を更に含み得る。本明細書において使用される界面活性剤は、陽イオン性、陰イオン性又は非イオン性であり得る。幾つかの実施形態において、医薬製剤は、非イオン性界面活性剤を含み得る。幾つかの実施形態において、界面活性剤は、ポリソルベート、ポロキサマー又はこれらの組合せを含み得る。幾つかの実施形態において、界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80又はこれらの組合せを含み得る。

【0090】

対象の治療方法

本明細書においては、がん罹患している対象を治療する方法であって、治療的有効量の本明細書に開示するAMG176の塩又は溶媒和物形態を、任意選択的に医薬製剤として対象に投与することを含む方法を更に提供する。幾つかの実施形態では、がんは、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫又は急性骨髄性白血病である。

20

【0091】

塩及び溶媒和物形態の調製

本明細書に開示する塩及び溶媒和物形態は、当業者に知られている様々な方法によって調製することができる。例えば、塩及び溶媒和物形態は、AMG176の非晶質形態、粗製形態又は結晶形態から調製することができる。幾つかの実施形態において、AMG176は、例えば、実施例において後述するように、所望の塩又は溶媒和物形態を形成するように、溶媒及び/又は塩形成剤と混合される。幾つかの実施形態においては、AMG176を、溶媒に溶解するか又は溶媒と混合することによってスラリーを形成させる。幾つかの実施形態においては、AMG176を溶媒に溶解するか又は溶媒と混合することによってスラリーを形成し、次いで塩形成剤をスラリーに添加する。幾つかの実施形態においては、塩形成剤は、スラリーを形成する前に添加される。幾つかの実施形態においては、AMG176を、溶媒及び/又は塩形成剤と混合し、こうして形成された溶液又はスラリーを、塩又は溶媒和物形態を形成させるために熟成させる。幾つかの実施形態においては、溶液若しくはスラリーを熟成させる又は結晶を形成させる前に加熱を行う。

30

【0092】

他の実施形態

本開示はその詳細な説明と併せて読まれるが、前述の説明は、添付の特許請求の範囲によって定義される本開示の範囲を例示することを意図しており、限定することを意図していないことが理解されるべきである。他の態様、利点及び変形は以下に示す特許請求の範囲に包含される。

40

【実施例】

【0093】

以下の実施例は、例示のために提供するものであり、本発明の範囲を限定することを意図していない。

【0094】

材料及び方法

特に指定しない限り、市販の試薬は更に精製することなくそのまま使用する。

【0095】

50

以下に示す合成方法の出発物質 (AMG176) は米国特許第9,562,061号明細書に開示されている。本明細書に開示する結晶形態は、物理定数及びスペクトルデータなどの従来の手段を用いて特徴付けることができる。

【0096】

X線粉末回折：X線粉末回折データは、PANalytical X'Pert Pro回折計を使用して取得した。放射線としてCuK (1.542) を使用し、電圧を45 kV、電流を40 mAとした。周囲温度下に、5.00~40.00° (2) の走査範囲で、ステップ幅を0.0167°としてデータを収集した。低バックグラウンド試料ホルダーを使用し、ステージの回転時間を2.0秒として回転させた。入射ビーム側の光路には、0.02 radのソーラスリット、15 mmのマスク、4°の固定散乱防止スリット及びプログラム可能な発散スリットを設置した。回折ビーム側には、0.02 radのソーラスリット、プログラム可能な散乱防止スリット及び0.02 mmのニッケルフィルターを設置した。

10

【0097】

別法として、PANalytical X'Pert PRO MPD回折計を用いて、Optix遠焦点型微小焦点線源 (long, fine-focus source) を使用して発生させたCuの放射線を入射ビームとして用いて、透過法でXRPDパターンを収集した。CuK X線を試料を透過させて検出器に集光するように、楕円面を有するグレーデッド多層膜ミラー (elliptically graded multilayer mirror) を使用した。分析を行う前に、シリコン試料 (NIST SRM 640e) を分析することにより、Si 111ピークの観測位置がNISTが保証する位置と一致していることを確認した。試料の試験片を厚さ3 µmのフィルムで挟み、透過配置で分析した。空気に起因するバックグラウンドを最小限にするために、ビームストップを使用し、散乱防止のために検出器までの距離を短くし (short antis catter extension)、散乱防止のためのナイフエッジを使用した。軸発散の拡大を最小限にするために、入射ビーム及び回折ビーム用のソーラスリットを使用した。試料から240 mmの位置に配置した走査位置検出素子 (scanning position-sensitive detector) (X' Celerator) 及びData Collectorソフトウェア v. 2.2 bを使用して回折パターンを収集した。各パターンのデータ取得パラメータは、ミラー手前の発散スリット (DS) を含め、本報告のデータ項の画像の上に表示する。

20

30

【0098】

PANalytical X'Pert PRO MPD回折計により、遠焦点型微小焦点線源及びニッケルフィルターを使用して発生させたCuK 線を入射ビームとして用いて、XRPDパターンを反射法で収集した。回折計の構成には、対称型のブラッグ・ブレンターノ配置を用いた。分析を行う前に、シリコン試料 (NIST SRM 640e) を分析することにより、Si 111ピークの観測位置がNISTが保証する位置と一致していることを確認した。試料の標本をウェルに充填した。空気によるバックグラウンドを最小限にするために、散乱防止スリット (SS) を使用した。軸発散の拡大を最小限にするために、入射ビーム及び回折ビーム用のソーラスリットを使用した。試料から240 mmの位置に配置した走査位置検出素子 (scanning position-sensitive detector) (X' Celerator) 及びData Collectorソフトウェア v. 2.2 bを使用して回折パターンを収集した。各パターンのデータ取得パラメータは、発散スリット (DS) 及び入射ビームSSを含め、本報告のデータ項の画像の上に表示する。

40

【0099】

図面中の所与の指数付けされたXRPDパターンを参照すると、赤線で印を付けた許容されるピーク位置と観測されたピークとが一致していることは、決定された単位胞と矛盾しないことを表している。別段の指定がない限り、パターンの指数付けに成功したとは、試料が主に単結晶相から構成されることを表す。割り当てられた消滅記号、単位格子パラ

50

メータ及び導出された量と矛盾のない空間群を図面の下の表に示す。仮定の指数付けの解を裏付けるために、結晶学的単位胞内の分子のパッキングモチーフを決定する必要がある。分子パッキングは試みなかった。

【0100】

単結晶構造：寸法 $0.18 \times 0.11 \times 0.05$ mmの無色針状結晶（一水和物）をごく微量のパラトンオイルを使用して、ナイロンループにマウントした。結晶をマウントし、単位胞（cell）が一水和物であることを確認した後、脱水するために温度を400 Kまで昇温した。結晶を400 Kで4時間保持した後、温度を173 Kまで降下させ、データを収集した。173 Kで動作するOxford Cryostream社製低温装置を備えたBruker CCD（電荷結合素子）搭載型回折計を用いてデータを収集した。データは及びスキャンにより、フレーム間を 0.5° として、フレームあたり30秒間測定した。画像の総数はプログラムCOSMOの結果に基づき、 0.83 までで予想される多重度が4.0、完全性が100%となるようにした。APEX IIソフトウェアを用いて格子定数を求め、観測された全ての反射についてSAINTを使用して精密化を行った。SAINTソフトウェアを用いてデータを整理した。SADABS multi-scan法を用いてスケーリング及び吸収補正を行った。SHELXS-97プログラムを用いて直接法により構造解を得、SHELXTL-PCV 6.1.0に組み込まれているF2（SHELXL-97）により最小二乗法で精密化した。

10

【0101】

示差走査熱量測定：示差走査熱量測定（DSC）をTA Instruments社製Q100装置を用いて実施した。約1 mgの量の試料を標準的なDSC用アルミパンに秤量した。パンはクリンプしなかった。試料を50 mL/分の乾燥窒素中で周囲温度から300 まで10 /分で加熱した。変調DSC分析をTA Instruments製Q100装置を用いて実施した。約1 mgの量の試料をアルミパン内で使用し、パンはクリンプしなかった。試料を20 で平衡化して5分間保持した後、50 mL/分の乾燥窒素中、昇温速度3 /分で300 まで加熱した。45秒毎に ± 0.75 の変調を行った。

20

【0102】

別法として、TA Instruments社製Q2000示差走査熱量計を用いてDSCを実施した。NISTトレーサブルな金属インジウムを使用して温度較正を行った。試料をTzeroアルミパンに入れて蓋を被せ、クリンプし、重量を正確に記録した。試料パンとして設定した秤量したアルミパンをセルの基準側に配置した。各サーモグラムのデータ取得パラメータ及びパンの構成を本報告のデータ項の画像中に示す。サーモグラムの上の方法記号（method code）は、開始及び終了温度並びに昇温速度の略記であり；例えば、-30-250-10は「-30 から250 まで、10 /分で」を意味する。

30

【0103】

別法として、冷媒冷却システム（RCS）を備えたTA Instruments社製Q2000示差走査熱量計を用いてMDSCデータを取得した。NISTトレーサブルな金属インジウムを使用して温度較正を行った。試料をDSCアルミパンに入れて、重量を正確に記録した。パンに蓋を被せて蓋をクリンプした。秤量してクリンプしたアルミパンをセルの基準側に配置した。変調振幅を60秒周期で ± 0.8 とし、-30 から250 まで、平均（underlying）昇温速度を2 /分としてデータ取得した。報告するガラス転移温度は、温度対可逆熱流の曲線における階段状変化部分の変曲点から得たものである。

40

【0104】

別法として、Mettler-Toledo DSC3+示差走査熱量計を用いてDSCを実施した。アダマンタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ及び亜鉛を使用して温度較正を行った。試料を密閉型又は開放型DSCアルミパンに入れて、重量を正確に記録した。試料パンとして設定した秤量したアルミパンをセルの基準側に配置した。試料

50

を - 30 から 250 まで、昇温速度を 10 /分として分析した。サーモグラムは基準温度 (x 軸) に対しプロットしたが、結果は試料温度に従い報告する。

【0105】

熱分析：熱重量分析を T A I n s t r u m e n t s 社製 Q 5 0 0 装置を用いて実施した。約 1 ~ 5 m g の量の試料をアルミパンに入れて使用した。試料を 2 5 m L / 分の乾燥窒素中で周囲温度から 4 0 0 まで 1 0 / 分で加熱した。

【0106】

別法として、T A I n s t r u m e n t s 社製 Q 5 0 0 0 I R 熱重量分析装置を用いて T G 分析を実施した。ニッケル及び A l u m e l (商標) を使用して温度較正を実施した。各試料をアルミパンに入れた。試料を密封し、蓋に穴を開けてから T G 炉に挿入した。炉を窒素中で加熱した。各サーモグラムのデータ取得パラメータを本報告のデータ項の画像中に示す。サーモグラムの上の方法記号は、開始及び終了温度並びに昇温速度の略記であり；例えば、2 5 - 3 5 0 - 1 0 は「2 5 から 3 5 0 まで、1 0 / 分で」を意味する。

10

【0107】

別法として、M e t t l e r T o l e d o 社製 T G A / D S C 3 + 分析装置を用いて熱重量分析を実施した。サリチル酸フェニル、インジウム、スズ及び亜鉛を使用して温度較正を行った。試料をアルミパンに入れた。開放型パンを T G 炉に挿入した。炉を窒素中で加熱した。各試料を周囲温度から 3 5 0 まで、昇温速度 2、5 又は 1 0 / 分で加熱した。示差熱分析曲線は基準温度 (x 軸) に対しプロットしたが、結果は試料温度に従い報告する。

20

【0108】

吸湿性：V T I 水分吸脱着測定装置を用いて吸湿データを 2 5 で収集した。約 4 ~ 1 0 m g の量の試料を白金パンに入れて使用した。吸湿性を 5 から 9 5 % R H まで、5 % R H 刻みで評価した。吸着脱着サイクルのデータを収集した。平衡到達の判断基準は、最大 1 8 0 分の平衡時間で、1 0 分間の重量変化を $\pm 0.001\%$ に設定した。

【0109】

N M R : イリノイ州シャンペーン (C h a m p a i g n , I L) の S p e c t r a l D a t a S e r v i c e s から、V a r i a n U N I T Y I N O V A - 4 0 0 分光計を用いた 2 5 における溶液プロトン N M R スペクトルを取得した。試料は D M S O - d 6 に溶解した。場合によっては、S S C I にて、A g i l e n t D D 2 - 4 0 0 分光計を用いて重水素化 D M S O 又はメタノールを使用した溶液 N M R スペクトルを取得した。

30

【0110】

6 0 0 M H z (^1H) の B r u k e r D S X 分光計で ^{13}C S S N M R データを収集した。全ての実験に 1 4 k H z の回転周波数で動作する 4 m m の H / F / X 回転プローブを使用した。T O S S プログラムを用いた C P M A S を行い、繰り返し待ち時間を 1 0 s とした。2 . 5 μs の ^1H 9 0 ° パルス及び 8 μs の ^{13}C 1 8 0 ° パルスを用いた。デカップリングには s p i n a l 6 4 のパルス系列を使用した。4 0 9 6 の過渡信号 (t r a n s i e n t) を取得して平均化した。データは T o p s p i n 3 . 0 ソフトウェアで処理した。

40

【0111】

実施例 1 : A M G 1 7 6 アンモニウム塩

A M G 1 7 6 遊離酸を 5 0 のアセトニトリルに 2 5 m g / m L の濃度で溶解した後、2 M のメタノール中アンモニアを加えた。溶液を超音波浴中で 2 時間分散させることにより、沈殿を得た。固体は X R P D により結晶性を有することが確認された。

【0112】

50

【表 1】

表 1: XRPD データ表

ピーク位置 [2θ]	FWHM [2θ]	d 値 [\AA]	ピーク高さ [カウント数]	相対強度 [%]
7.91	0.40	11.18	148.64	12.68
10.05	0.40	8.80	53.36	4.55
11.04	0.33	8.01	154.49	13.18
12.65	0.20	7.00	67.39	5.75
13.86	0.67	6.39	166.51	14.20
16.59	0.27	5.34	1172.23	100.00
17.57	0.23	5.05	496.69	42.37
18.38	0.27	4.83	552.23	47.11
19.23	0.47	4.62	350.87	29.93
20.16	0.33	4.41	165.98	14.16
21.61	0.40	4.11	212.58	18.13
22.44	0.27	3.96	350.26	29.88
23.83	0.20	3.73	218.41	18.63
24.89	0.27	3.58	206.00	17.57
27.67	0.54	3.22	205.38	17.52
29.75	0.80	3.00	35.28	3.01

10

20

【 0 1 1 3 】

実施例 2 : A M G 1 7 6 ジエチルアミン塩形態 A (ジエチルアミン塩トルエン溶媒和物)
A M G 1 7 6 をトルエンに懸濁させた。ジエチルアミン (1 . 0 e q) をこの溶液に投入し、混合物を室温で 3 日間攪拌した。固体は X R P D により結晶性を有することが確認された。

【 0 1 1 4 】

30

40

50

【表 2】

表 2: XRPD データ表

ピーク位置 [2θ]	FWHM [2θ]	d 値 [Å]	ピーク高さ [カウント数]	相対強度 [%]
7.08	0.05	12.48	874.93	3.14
7.64	0.07	11.57	2655.78	9.52
9.40	0.07	9.41	12126.59	43.49
9.81	0.05	9.02	7309.46	26.21
10.05	0.07	8.80	27884.27	100.00
11.79	0.07	7.51	8593.14	30.82
12.18	0.54	7.27	708.15	2.54
12.49	0.08	7.09	18781.52	67.36
13.06	0.08	6.78	7032.55	25.22
13.56	0.08	6.53	5035.56	18.06
14.22	0.08	6.23	6903.52	24.76
14.72	0.08	6.02	14333.81	51.40
14.88	0.05	5.95	1945.77	6.98
15.15	0.08	5.85	11142.01	39.96
15.32	0.05	5.78	2304.31	8.26
15.65	0.08	5.66	10385.77	37.25
16.36	0.08	5.42	14959.41	53.65
16.67	0.08	5.32	15320.61	54.94
16.87	0.07	5.26	4904.42	17.59
17.07	0.08	5.20	18082.19	64.85
17.28	0.08	5.13	3117.03	11.18
18.20	0.08	4.87	5518.34	19.79
18.48	0.08	4.80	14509.65	52.04
18.96	0.08	4.68	2773.14	9.95
19.34	0.07	4.59	2262.53	8.11
19.69	0.08	4.51	1382.68	4.96
19.96	0.07	4.45	3208.30	11.51
20.16	0.10	4.41	9292.29	33.32
20.51	0.08	4.33	2055.56	7.37
20.76	0.10	4.28	5789.55	20.76
21.44	0.13	4.14	3243.28	11.63
21.73	0.10	4.09	7437.77	26.67
21.99	0.05	4.04	4622.50	16.58
22.13	0.08	4.02	6083.80	21.82
22.44	0.10	3.96	8640.25	30.99
23.06	0.08	3.85	6226.62	22.33
23.16	0.10	3.84	12496.30	44.81
23.40	0.10	3.80	5462.45	19.59
23.70	0.10	3.75	3665.71	13.15
24.00	0.10	3.71	2267.41	8.13
24.32	0.12	3.66	7814.74	28.03
24.57	0.10	3.62	1465.62	5.26
24.96	0.12	3.57	2587.70	9.28

10

20

30

40

【 0 1 1 5 】

50

【表 3】

25.39	0.12	3.51	3025.85	10.85
25.84	0.10	3.45	1480.65	5.31
26.05	0.08	3.42	1700.32	6.10
26.26	0.12	3.39	1800.94	6.46
26.60	0.07	3.35	2004.63	7.19
26.76	0.08	3.33	1355.10	4.86
27.25	0.12	3.27	1464.30	5.25
27.50	0.07	3.24	511.83	1.84
27.96	0.12	3.19	4489.22	16.10
28.28	0.08	3.16	1186.88	4.26
28.70	0.10	3.11	2125.42	7.62
29.03	0.07	3.08	504.19	1.81
29.38	0.12	3.04	1581.09	5.67
29.72	0.10	3.01	557.12	2.00
29.99	0.10	2.98	1411.53	5.06
30.39	0.08	2.94	944.36	3.39
30.47	0.05	2.93	981.64	3.52
30.79	0.07	2.90	313.03	1.12
31.61	0.10	2.83	739.83	2.65
32.33	0.13	2.77	1148.43	4.12
32.73	0.07	2.74	1069.84	3.84
33.16	0.10	2.70	621.32	2.23
33.48	0.10	2.68	154.04	0.55
33.76	0.10	2.66	1075.23	3.86
33.95	0.08	2.64	767.94	2.75
34.51	0.08	2.60	1531.70	5.49
34.89	0.15	2.57	1363.47	4.89
35.16	0.12	2.55	819.23	2.94
35.84	0.08	2.51	731.22	2.62
36.10	0.13	2.49	1193.65	4.28
36.57	0.08	2.46	918.65	3.29
36.89	0.10	2.44	816.34	2.93
37.50	0.10	2.40	361.35	1.30
37.72	0.27	2.39	168.85	0.61
37.92	0.08	2.37	501.78	1.80
38.52	0.08	2.34	533.70	1.91
38.97	0.13	2.31	314.77	1.13
39.26	0.10	2.29	276.62	0.99
39.85	0.08	2.26	951.68	3.41

10

20

30

40

【 0 1 1 6 】

¹H NMR データ

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.84 (d, J = 6.39 Hz, 2H) 1.09 - 1.20 (m, 4H) 1.24 - 1.45 (m, 1H) 1.60 - 1.88 (m, 3H) 1.90 - 2.16 (m, 2H) 2.19 - 2.41 (m, 2H) 2.59 - 2.85 (m, 1H) 2.87 - 3.00 (m, 2H) 3.06 - 3.12 (m, 1H) 3.16 (brd, J = 13.85 Hz, 1H) 3.38 - 3.61 (m, 5H) 3.72 (brd, J = 14.49 Hz, 4H) 3.82 - 4.06 (m, 6H) 5.35 (brdd, J = 15.34, 9.16 Hz, 2H) 5.93 - 6.09 (m, 2

50

H) 6.72 (d, J = 8.10 Hz, 2H) 6.83 - 6.95 (m, 2H) 6.99
 (dd, J = 7.99, 1.60 Hz, 2H) 7.11 - 7.28 (m, 6H) 7.69
 (d, J = 8.52 Hz, 1H).

【0117】

【表4】

表3:X線単一構造データ

結晶系	直方晶系
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)
単位胞	a = 13.044 Å
	b = 13.553 Å
	c = 24.929 Å
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
体積	4407.2 Å ³

10

【0118】

実施例3：AMG176ジエチルアミン塩形態B（ジエチルアミン塩無水物）

AMG176ジエチルアミン塩形態A（ジエチルアミントルエン溶媒和物）を50の真空下に乾燥させた。固体はXRPDにより結晶性を有することが確認された。

【0119】

20

30

40

50

【表 5】

表 4: XRPD データ表

ピーク位置 [2θ]	FWHM [2θ]	d 値 [\AA]	ピーク高さ [カウント数]	相対強度 [%]
7.66	0.07	11.54	2662.38	17.12
7.85	0.07	11.26	2265.41	14.57
9.54	0.08	9.27	1792.32	11.53
10.32	0.07	8.57	8715.25	56.06
10.47	0.05	8.45	2260.56	14.54
12.36	0.10	7.16	10154.55	65.32
13.15	0.08	6.73	7988.63	51.38
13.49	0.08	6.57	5579.22	35.89
13.71	0.08	6.46	1247.91	8.03
14.38	0.07	6.16	646.56	4.16
15.16	0.10	5.84	15546.98	100.00
15.37	0.08	5.76	9386.10	60.37
15.82	0.08	5.60	2000.14	12.87
16.81	0.07	5.27	3122.59	20.08
17.04	0.10	5.21	9429.38	60.65
17.23	0.07	5.15	4475.29	28.79
17.67	0.08	5.02	5182.87	33.34
18.40	0.12	4.82	3646.69	23.46
19.35	0.10	4.59	1183.88	7.61
20.13	0.08	4.41	937.22	6.03
20.52	0.10	4.33	3580.28	23.03
20.87	0.10	4.26	5535.42	35.60
21.31	0.10	4.17	794.37	5.11
21.68	0.08	4.10	3002.76	19.31
21.99	0.10	4.04	2085.05	13.41
22.21	0.07	4.00	1088.17	7.00
22.50	0.08	3.95	1198.68	7.71
23.63	0.17	3.76	2044.01	13.15
24.08	0.10	3.70	1567.15	10.08
24.72	0.15	3.60	1776.51	11.43
25.31	0.08	3.52	3328.49	21.41
25.52	0.07	3.49	1696.03	10.91
26.17	0.20	3.41	649.67	4.18
27.13	0.08	3.29	605.95	3.90
27.61	0.08	3.23	729.08	4.69
28.02	0.13	3.18	403.34	2.59
28.95	0.08	3.08	983.43	6.33
29.33	0.10	3.05	387.92	2.50
31.52	0.10	2.84	438.85	2.82
31.74	0.13	2.82	369.92	2.38
32.39	0.20	2.76	199.43	1.28
33.17	0.13	2.70	116.82	0.75
33.83	0.27	2.65	317.12	2.04
35.13	0.17	2.55	229.15	1.47
36.05	0.12	2.49	275.81	1.77
36.38	0.17	2.47	163.09	1.05
36.94	0.17	2.43	176.58	1.14
37.57	0.20	2.39	83.55	0.54
38.19	0.20	2.36	98.20	0.63
39.57	0.10	2.28	137.86	0.89

10

20

30

40

【 0 1 2 0 】

¹H NMR データ

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.04 (d, J = 6.82 Hz, 3H) 1.21 - 1.32 (m, 5H) 1.40 (d, J = 7.03 Hz, 3H) 1.48 - 1.69 (m, 2H) 1.72 - 1.90 (m, 3H) 1.90 - 2.09 (m, 3H) 2.09 - 2.26 (m, 3H) 2.27 - 2.51 (m, 4H) 2.61 - 2.86 (m, 3H) 2.86 - 3.05 (m, 5H) 3.16 - 3.33 (m, 4H) 3.59 - 3.76 (m, 2H) 3.92 - 4.11 (m, 3H) 5.57 (br dd, J = 15.45, 8.42 Hz, 2H) 5.90 (ddd, J = 15.24, 7.67,

50

4 . 5 8 H z , 2 H) 6 . 7 4 - 6 . 9 4 (m , 2 H) 6 . 9 4 - 7 . 1 2 (m , 2 H)
 7 . 1 2 - 7 . 2 4 (m , 2 H) 7 . 4 4 - 7 . 6 4 (m , 4 H) 7 . 7 2 (d , J = 8
 . 5 2 H z , 1 H) .

【 0 1 2 1 】

【 表 6 】

表 5:X 線単一構造データ

結晶系	直方晶系
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)
単位胞	a = 12.811 Å
	b = 13.469 Å
	c = 22.552 Å
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
体積	3891.3 Å ³

10

【 0 1 2 2 】

実施例 4 : A M G 1 7 6 ジエタノールアミン塩トルエン溶媒和物

A M G 1 7 6 をトルエンに懸濁させた。ジエタノールアミン (1 . 0 e q) をこの溶液に投入し、混合物を室温で3日間攪拌した。固体は X R P D により結晶性を有することが

20

【 0 1 2 3 】

30

40

50

【表 7】

表 6: XRPD データ表

ピーク位置 [2θ]	FWHM [2θ]	d 値 [\AA]	ピーク高さ [カウント数]	相対強度 [%]
7.10	0.07	12.45	2828.97	26.59
7.41	0.05	11.93	1182.22	11.11
7.58	0.05	11.67	727.04	6.83
9.35	0.07	9.46	5027.24	47.25
9.77	0.05	9.06	2443.11	22.96
10.00	0.07	8.84	9458.59	88.90
11.75	0.07	7.53	4066.73	38.22
12.51	0.08	7.08	10412.00	97.86
13.05	0.08	6.78	1843.59	17.33
13.42	0.07	6.60	1569.93	14.75
14.21	0.08	6.23	1830.55	17.20
14.68	0.08	6.03	4868.38	45.75
15.11	0.08	5.86	5515.74	51.84
15.67	0.08	5.65	5614.34	52.77
16.33	0.08	5.43	5200.75	48.88
16.56	0.08	5.35	6705.90	63.02
16.88	0.05	5.25	2069.50	19.45
17.06	0.08	5.20	10640.14	100.00
18.18	0.07	4.88	3120.58	29.33
18.39	0.08	4.83	8544.24	80.30
18.76	0.07	4.73	465.62	4.38
18.99	0.08	4.67	1212.52	11.40
19.36	0.08	4.59	1476.40	13.88
19.62	0.07	4.53	801.57	7.53
19.95	0.08	4.45	2190.88	20.59
20.16	0.10	4.40	3774.62	35.48
20.50	0.07	4.33	1539.59	14.47
20.69	0.08	4.29	3036.92	28.54
21.24	0.08	4.18	1657.95	15.58
21.42	0.05	4.15	1930.07	18.14
21.54	0.10	4.12	2978.95	28.00
21.63	0.08	4.12	2479.35	23.30
21.97	0.10	4.04	1943.57	18.27
22.15	0.10	4.01	2875.50	27.03
22.47	0.14	3.95	3397.14	31.93
22.89	0.12	3.88	2721.77	25.58
23.16	0.12	3.84	5538.73	52.06
23.40	0.14	3.80	2442.73	22.96
23.62	0.10	3.76	1684.01	15.83
23.83	0.10	3.73	1221.56	11.48
24.12	0.10	3.69	1055.36	9.92
24.33	0.14	3.66	3284.65	30.87
24.79	0.12	3.59	1884.52	17.71

10

20

30

40

【 0 1 2 4 】

50

【表 8】

25.17	0.14	3.54	1098.15	10.32
25.37	0.08	3.51	681.69	6.41
25.68	0.12	3.47	310.72	2.92
26.02	0.16	3.42	643.00	6.04
26.21	0.10	3.40	767.91	7.22
26.62	0.06	3.35	637.40	5.99
26.78	0.10	3.33	635.29	5.97
27.27	0.08	3.27	542.39	5.10
27.88	0.14	3.20	2484.53	23.35
28.11	0.08	3.17	1059.64	9.96
28.32	0.12	3.15	623.88	5.86
28.75	0.12	3.10	349.21	3.28
29.22	0.14	3.05	1105.91	10.39
29.62	0.08	3.01	415.32	3.90
29.92	0.14	2.98	553.36	5.20
30.33	0.06	2.94	398.32	3.74
31.58	0.20	2.83	274.93	2.58
32.37	0.06	2.76	476.89	4.48
32.47	0.06	2.76	480.47	4.52
32.75	0.08	2.73	433.65	4.08
33.08	0.08	2.71	294.98	2.77
33.67	0.16	2.66	238.12	2.24
33.97	0.12	2.64	204.64	1.92
34.50	0.12	2.60	821.63	7.72
34.86	0.08	2.57	709.22	6.67
35.44	0.16	2.53	223.02	2.10
35.81	0.10	2.51	368.00	3.46
36.12	0.24	2.48	329.40	3.10
36.64	0.16	2.45	368.45	3.46
36.86	0.12	2.44	306.62	2.88
37.85	0.12	2.38	168.13	1.58
38.32	0.24	2.35	165.87	1.56
39.27	0.24	2.29	97.06	0.91
39.66	0.16	2.27	198.78	1.87

10

20

30

【 0 1 2 5 】

¹H NMR データ

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 0 . 84 (d , J = 6 . 39 Hz , 1H) 1 . 12 (d , J = 7 . 25 Hz , 1H) 1 . 20 - 1 . 43 (m , 1H) 1 . 61 - 1 . 89 (m , 2H) 1 . 89 - 2 . 09 (m , 2H) 2 . 20 - 2 . 41 (m , 2H) 2 . 64 - 2 . 84 (m , 1H) 2 . 85 - 3 . 09 (m , 3H) 3 . 09 - 3 . 20 (m , 1H) 3 . 38 - 3 . 62 (m , 4H) 3 . 62 - 3 . 81 (m , 1H) 3 . 81 - 4 . 07 (m , 2H) 4 . 96 (br s , 2H) 5 . 35 (br dd , J = 15 . 34 , 9 . 16 Hz , 1H) 5 . 91 - 6 . 07 (m , 1H) 6 . 71 (d , J = 8 . 10 Hz , 1H) 6 . 79 - 6 . 95 (m , 1H) 6 . 99 (dd , J = 7 . 99 , 1 . 60 Hz , 1H) 7 . 08 - 7 . 21 (m , 2H) 7 . 21 - 7 . 35 (m , 2H) 7 . 69 (d , J = 8 . 52 Hz , 1H) .

40

50

【 0 1 2 6 】

【 表 9 】

表 7: X 線単一構造データ

結晶系	直方晶系
空間群	$P2_12_12_1 (19)$
単位胞	$a = 13.184 \text{ \AA}$
	$b = 13.561 \text{ \AA}$
	$c = 24.864 \text{ \AA}$
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
体積	4445.4 \AA^3

10

【 0 1 2 7 】

実施例 5 : A M G 1 7 6 ジエタノールアミン塩無水物形態

A M G 1 7 6 ジエタノールアミントルエン溶媒和物を 5 0 の真空中で乾燥させた。固体は X R P D により結晶性を有することが確認された。

【 0 1 2 8 】

20

30

40

50

【表 1 0】

表 8: XRPD データ表

ピーク位置 [2θ]	FWHM [2θ]	d 値 [\AA]	ピーク高さ [カウント数]	相対強度 [%]
6.58	0.05	13.44	776.36	5.21
7.77	0.07	11.37	5999.87	40.25
7.95	0.07	11.13	6983.90	46.85
9.51	0.07	9.30	780.96	5.24
10.23	0.08	8.65	8147.48	54.65
10.38	0.08	8.52	9831.24	65.94
12.27	0.10	7.21	5489.69	36.82
12.54	0.12	7.06	7958.70	53.38
13.19	0.08	6.71	7755.61	52.02
13.48	0.12	6.57	4285.18	28.74
13.76	0.10	6.44	6337.27	42.51
14.32	0.10	6.19	6624.17	44.43
14.88	0.07	5.96	4101.98	27.51
15.14	0.12	5.85	10110.99	67.82
15.50	0.13	5.72	9489.34	63.65
15.82	0.10	5.60	9456.40	63.43
15.95	0.05	5.56	4988.90	33.46
16.70	0.10	5.31	5083.31	34.10
17.11	0.13	5.18	10224.65	68.58
17.32	0.10	5.12	11086.27	74.36
17.55	0.10	5.05	4935.92	33.11
18.11	0.12	4.90	4759.36	31.92
18.26	0.07	4.86	3691.65	24.76
18.82	0.15	4.71	2618.41	17.56
19.40	0.18	4.58	3991.15	26.77
19.84	0.07	4.48	885.79	5.94
20.12	0.12	4.41	4860.93	32.61
20.37	0.10	4.36	2647.85	17.76
21.15	0.13	4.20	14908.33	100.00
21.57	0.13	4.12	3130.68	21.00
22.09	0.15	4.02	5931.79	39.79
22.37	0.12	3.97	3864.37	25.92
22.82	0.15	3.90	2303.31	15.45
23.12	0.10	3.85	819.39	5.50
23.56	0.12	3.78	2192.63	14.71
23.95	0.13	3.72	5840.25	39.17
24.33	0.12	3.66	2543.38	17.06
24.68	0.12	3.61	3821.75	25.64
25.01	0.12	3.56	4662.08	31.27
25.37	0.13	3.51	2236.35	15.00
25.73	0.12	3.46	1640.04	11.00
26.01	0.15	3.43	2457.72	16.49
26.24	0.12	3.40	2039.26	13.68

10

20

30

40

【 0 1 2 9 】

50

【表 1 1】

26.92	0.17	3.31	1030.25	6.91
27.36	0.12	3.26	1133.85	7.61
27.87	0.08	3.20	1647.52	11.05
28.80	0.15	3.10	1766.17	11.85
29.21	0.13	3.06	1059.91	7.11
29.65	0.23	3.01	1596.44	10.71
30.25	0.17	2.95	428.51	2.87
30.78	0.13	2.91	501.49	3.36
31.37	0.47	2.85	595.28	3.99
32.00	0.15	2.80	685.09	4.60
32.77	0.17	2.73	416.77	2.80
33.04	0.10	2.71	247.84	1.66
33.91	0.20	2.64	534.74	3.59
34.59	0.15	2.59	930.49	6.24
35.16	0.17	2.55	810.15	5.43
35.97	0.27	2.50	888.13	5.96
36.27	0.13	2.48	595.29	3.99
36.66	0.20	2.45	789.62	5.30
37.46	0.30	2.40	788.74	5.29
38.51	0.20	2.34	415.65	2.79
39.12	0.30	2.30	450.38	3.02

10

20

【0 1 3 0】

¹H NMR データ

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.85 (d, J = 6.62 Hz, 4H) 1.14 (d, J = 7.27 Hz, 4H) 1.27 - 1.46 (m, 1H) 1.58 - 1.79 (m, 4H) 1.79 - 2.04 (m, 8H) 2.21 - 2.45 (m, 3H) 2.64 - 2.91 (m, 3H) 2.91 - 3.04 (m, 5H) 3.09 (s, 3H) 3.17 (brd, J = 14.10 Hz, 1H) 3.42 - 3.59 (m, 3H) 3.64 (brt, J = 4.92 Hz, 4H) 3.73 (brd, J = 14.75 Hz, 1H) 3.83 - 4.08 (m, 4H) 5.00 - 5.22 (m, 2H) 5.36 (dd, J = 15.39, 9.19 Hz, 1H) 5.90 - 6.09 (m, 1H) 6.74 (d, J = 7.91 Hz, 1H) 6.87 - 6.95 (m, 1H) 7.00 (dd, J = 8.12, 1.71 Hz, 1H) 7.16 (d, J = 2.35 Hz, 1H) 7.27 (dd, J = 8.44, 2.46 Hz, 1H) 7.69 (d, J = 8.55 Hz, 1H).

30

【0 1 3 1】

【表 1 2】

表 9: X 線単一構造データ

結晶系	単斜晶系
空間群	P2 ₁ (4)
単位胞	a = 13.417 Å
	b = 12.873 Å
	c = 22.211 Å
	α = γ = 90°, β = 91.79
体積	3834.4 Å ³

40

50

【 0 1 3 2 】

実施例 6 : A M G 1 7 6 1 , 4 - ジオキサン溶媒和物

1 , 4 - ジオキサン / 水 (7 0 : 3 0) 中に A M G 1 7 6 を 2 ~ 8 で 1 4 日間かけてスラリー化した。固体は X R P D により結晶性を有することが確認された。

【 0 1 3 3 】

【表 1 3 】

表 10: XRPD データ表

ピーク位置 [2θ]	FWHM [2θ]	d 値 [\AA]	ピーク高さ [カウント数]	相対強度 [%]
7.26	0.07	12.18	347.51	1.91
8.05	0.07	10.98	5289.43	29.02
10.07	0.07	8.78	2774.63	15.22
10.27	0.07	8.61	624.77	3.43
10.85	0.07	8.16	1738.49	9.54
12.43	0.08	7.12	18228.42	100.00
12.75	0.08	6.94	17443.45	95.69
13.97	0.08	6.34	5264.28	28.88
14.55	0.05	6.09	593.41	3.26
14.68	0.07	6.03	769.46	4.22
14.97	0.08	5.92	594.13	3.26
15.76	0.10	5.62	16496.49	90.50
16.15	0.07	5.49	10860.35	59.58
16.66	0.08	5.32	3095.97	16.98
17.38	0.08	5.10	2004.31	11.00
17.73	0.10	5.00	18174.37	99.70
17.96	0.08	4.94	11651.25	63.92
18.96	0.10	4.68	5385.90	29.55
19.39	0.10	4.58	14041.00	77.03
20.22	0.10	4.39	13381.92	73.41
20.34	0.08	4.37	10247.31	56.22
20.93	0.12	4.24	5619.77	30.83
21.51	0.10	4.13	6740.57	36.98
21.86	0.10	4.07	954.66	5.24
22.27	0.12	3.99	11145.24	61.14
22.82	0.10	3.90	8759.72	48.06
23.18	0.08	3.84	1659.55	9.10
23.45	0.10	3.79	5071.23	27.82
23.98	0.10	3.71	2295.15	12.59
24.18	0.07	3.68	1542.69	8.46
25.00	0.13	3.56	1832.86	10.05
25.42	0.08	3.50	1450.65	7.96
25.66	0.12	3.47	4029.30	22.10
26.08	0.10	3.42	1312.28	7.20
26.70	0.13	3.34	4191.03	22.99
27.10	0.13	3.29	1997.56	10.96
28.16	0.10	3.17	949.33	5.21
28.47	0.12	3.13	1174.21	6.44
29.09	0.10	3.07	467.17	2.56
29.61	0.12	3.02	1609.35	8.83
29.98	0.15	2.98	845.14	4.64
30.49	0.10	2.93	629.68	3.45
31.24	0.20	2.86	946.66	5.19

10

20

30

40

【 0 1 3 4 】

50

【表 1 4】

31.47	0.08	2.84	627.32	3.44
31.82	0.08	2.81	966.80	5.30
32.67	0.10	2.74	409.66	2.25
32.95	0.13	2.72	682.11	3.74
33.46	0.12	2.68	733.13	4.02
33.97	0.08	2.64	1693.06	9.29
35.17	0.07	2.55	669.79	3.67
35.88	0.17	2.50	848.04	4.65
36.37	0.10	2.47	865.73	4.75
36.75	0.13	2.45	327.66	1.80
37.09	0.08	2.42	744.90	4.09
37.56	0.20	2.39	503.19	2.76
38.47	0.10	2.34	568.62	3.12
38.95	0.12	2.31	417.20	2.29
39.77	0.08	2.27	665.14	3.65

10

【 0 1 3 5 】

【表 1 5】

20

表 11: X 線単一構造データ

結晶系	正方晶系
空間群	$P4_1$ (76), $P4_3$ (78), $P4_122$ (91), $P4_322$ (95)
単位胞	$a = 12.165 \text{ \AA}$
	$b = 12.165 \text{ \AA}$
	$c = 25.333 \text{ \AA}$
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
体積	3749.1 \AA^3

30

【 0 1 3 6 】

実施例 7 : A M G 1 7 6 イミダゾール塩形態 A (イミダゾール塩アセトン溶媒和物)

A M G 1 7 6 及びイミダゾール (1 e q) をアセトンに溶解した。溶液を周囲温度未満に冷却して結晶化させた。固体は X R P D により結晶性を有することが確認された。

【 0 1 3 7 】

40

50

【表 1 6】

表 12: XRPD データ表

ピーク位置 [2θ]	FWHM [2θ]	d 値 [\AA]	ピーク高さ [カウント数]	相対強度 [%]
4.24	0.07	20.82	14724.72	90.12
6.41	0.10	13.78	5928.15	36.28
7.02	0.08	12.59	5300.91	32.44
8.05	0.07	10.99	16339.76	100.00
8.50	0.08	10.40	7052.61	43.16
8.67	0.07	10.20	12437.34	76.12
9.11	0.08	9.71	5838.66	35.73
9.77	0.10	9.05	141.81	0.87
10.31	0.08	8.58	1569.63	9.61
10.70	0.08	8.27	4736.56	28.99
11.16	0.10	7.93	616.56	3.77
11.73	0.08	7.54	2708.99	16.58
12.03	0.10	7.35	2007.03	12.28
12.92	0.17	6.85	14025.36	85.84
13.79	0.10	6.42	5758.64	35.24
14.11	0.12	6.28	5414.50	33.14
15.13	0.12	5.85	4521.07	27.67
15.53	0.20	5.70	4764.85	29.16
16.40	0.15	5.41	8707.54	53.29
16.70	0.08	5.31	5361.86	32.81
17.38	0.13	5.10	8454.29	51.74
18.28	0.15	4.85	2841.97	17.39
18.47	0.08	4.81	2068.10	12.66
18.84	0.28	4.71	7805.11	47.77
19.68	0.10	4.51	6052.26	37.04
19.94	0.15	4.45	8029.03	49.14
20.67	0.15	4.30	15582.81	95.37
20.96	0.12	4.24	5087.65	31.14
21.36	0.18	4.16	2803.76	17.16
21.95	0.13	4.05	2526.87	15.46
22.38	0.13	3.97	4072.04	24.92
22.71	0.12	3.92	2343.72	14.34
23.60	0.17	3.77	5650.60	34.58
24.18	0.13	3.68	1445.97	8.85
24.75	0.12	3.60	1911.35	11.70
24.96	0.10	3.57	1484.83	9.09
25.59	0.13	3.48	2983.47	18.26
25.84	0.12	3.45	1803.54	11.04
26.80	0.20	3.33	2674.54	16.37
27.28	0.13	3.27	893.78	5.47
27.57	0.10	3.24	1125.89	6.89
27.83	0.10	3.21	1061.32	6.50
28.57	0.17	3.12	727.83	4.45

10

20

30

40

【 0 1 3 8 】

50

【表 1 7】

29.69	0.27	3.01	70.77	0.43
30.57	0.40	2.92	234.06	1.43
31.47	0.27	2.84	316.38	1.94
32.84	0.17	2.73	686.32	4.20
33.30	0.13	2.69	560.68	3.43
33.81	0.23	2.65	847.03	5.18
34.63	0.17	2.59	435.11	2.66
35.32	0.20	2.54	123.44	0.76
36.51	0.27	2.46	232.21	1.42
38.94	0.30	2.31	262.64	1.61

10

【 0 1 3 9】

【表 1 8】

表 13: X 線単一構造データ

結晶系	直方晶系
空間群	$P2_12_12_1$ (18)
単位胞	$a = 27.302 \text{ \AA}$
	$b = 31.768 \text{ \AA}$
	$c = 10.976 \text{ \AA}$
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
体積	9554.7 \AA^3

20

【 0 1 4 0】

実施例 8 : A M G 1 7 6 ヘミマグネシウム塩二水和物

A M G 1 7 6 (8 2 7 m g) をエタノール (1 6 . 5 4 m L) に溶解し、5 5 まで加温した。マグネシウムメトキシド (0 . 7 4 2 m m o l) を混合物に投入し、混合物を 5 5 で 3 時間保持した後、室温に冷却した。固体は X R P D により結晶性を有することが確認された。

30

【 0 1 4 1】

40

50

【表 19】

表 14: XRPD データ表

ピーク位置 [2θ]	FWHM [2θ]	d 値 [\AA]	ピーク高さ [カウント数]	相対強度 [%]
3.80	0.20	23.24	438.87	3.06
5.81	0.05	15.21	1899.44	13.23
7.49	0.12	11.80	14352.31	100.00
10.33	0.10	8.56	339.74	2.37
12.26	0.13	7.22	156.06	1.09
13.67	0.13	6.48	136.50	0.95
15.14	0.10	5.85	119.55	0.83
16.70	0.40	5.31	73.55	0.51
19.66	0.10	4.52	157.48	1.10
20.73	0.20	4.29	54.07	0.38
23.54	0.13	3.78	144.13	1.00

10

【0142】

 ^1H NMR データ

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.86 (brs, 3H) 1.04 - 1.18 (m, 3H) 1.32 - 1.42 (m, 1H) 1.61 - 1.79 (m, 3H) 1.85 (brs, 3H) 1.99 (brd, $J = 12.32$ Hz, 4H) 2.28 (brs, 1H) 2.31 - 2.41 (m, 1H) 2.65 - 2.84 (m, 2H) 2.93 - 3.08 (m, 1H) 3.10 (s, 3H) 3.14 - 3.29 (m, 1H) 3.54 (brd, $J = 13.89$ Hz, 2H) 3.68 - 3.82 (m, 1H) 3.82 - 4.03 (m, 3H) 5.31 - 5.43 (m, 1H) 6.73 (d, $J = 8.02$ Hz, 1H) 6.92 - 6.99 (m, 1H) 7.02 (brs, 1H) 7.16 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H) 7.26 (dd, $J = 8.41, 1.96$ Hz, 1H) 7.70 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H).

30

【0143】

実施例 9: AMG176 メチル tert - ブチルエーテル溶媒和物

メチル tert - ブチルエーテル (MTBE) 中に AMG176 を室温で 1 日間かけてスラリー化した。固体は XRPD により結晶性を有することが確認された。

【0144】

40

50

【表 2 0】

表 15: XRPD データ表

ピーク位置 [2θ]	FWHM [2θ]	d 値 [\AA]	ピーク高さ [カウント数]	相対強度 [%]
3.42	0.05	25.84	573.82	1.76
7.24	0.05	12.21	509.29	1.56
8.02	0.05	11.02	16932.38	51.96
9.99	0.05	8.85	2243.75	6.88
10.25	0.07	8.63	1591.99	4.88
10.82	0.07	8.18	4131.78	12.68
12.36	0.08	7.16	29804.38	91.45
12.62	0.07	7.01	25108.70	77.05
13.77	0.07	6.43	14019.46	43.02
14.53	0.07	6.10	1004.37	3.08
14.94	0.07	5.93	1040.46	3.19
15.58	0.08	5.69	32239.66	98.93
16.08	0.07	5.51	11796.91	36.20
16.25	0.07	5.45	5676.13	17.42
16.62	0.08	5.34	6026.54	18.49
17.20	0.07	5.15	4196.55	12.88
17.66	0.08	5.02	27524.99	84.46
17.85	0.07	4.97	16599.50	50.93
18.72	0.08	4.74	13724.82	42.11
19.29	0.08	4.60	17827.73	54.70
20.09	0.12	4.42	32589.61	100.00
20.88	0.10	4.25	9570.60	29.37
21.36	0.10	4.16	7263.83	22.29
21.98	0.10	4.04	19133.91	58.71
22.61	0.10	3.93	12737.87	39.09
22.94	0.07	3.88	1828.01	5.61
23.17	0.10	3.84	6861.90	21.06
23.33	0.07	3.81	1815.94	5.57
23.77	0.10	3.74	3020.37	9.27
24.23	0.08	3.67	731.43	2.24
24.86	0.10	3.58	3832.99	11.76
25.31	0.13	3.52	6435.25	19.75
25.92	0.10	3.44	2632.53	8.08
26.35	0.08	3.38	3399.01	10.43
26.44	0.07	3.37	4923.02	15.11
26.60	0.10	3.35	1833.68	5.63
26.96	0.12	3.31	1848.45	5.67
27.75	0.08	3.22	1006.28	3.09
27.97	0.08	3.19	631.80	1.94
28.35	0.12	3.15	1233.93	3.79
28.70	0.07	3.11	250.16	0.77
28.92	0.07	3.09	225.72	0.69
29.30	0.10	3.05	1415.43	4.34

10

20

30

40

【 0 1 4 5 】

50

【表 2 1】

29.49	0.07	3.03	1001.45	3.07
29.83	0.12	3.00	572.27	1.76
30.40	0.07	2.94	931.17	2.86
31.00	0.05	2.88	1048.15	3.22
31.19	0.07	2.87	1900.56	5.83
31.45	0.10	2.84	2642.81	8.11
31.99	0.07	2.80	330.88	1.02
32.84	0.08	2.73	1029.94	3.16
33.02	0.07	2.71	1220.90	3.75
33.34	0.13	2.69	439.73	1.35
33.70	0.15	2.66	1584.66	4.86
34.19	0.13	2.62	38.38	0.12
34.67	0.10	2.59	267.88	0.82
34.98	0.08	2.57	858.59	2.63
35.46	0.08	2.53	1202.58	3.69
36.08	0.08	2.49	879.75	2.70
36.37	0.08	2.47	464.76	1.43
36.94	0.20	2.43	473.80	1.45
37.35	0.12	2.41	292.30	0.90
37.59	0.27	2.39	240.15	0.74
37.97	0.10	2.37	245.38	0.75
38.32	0.17	2.35	692.93	2.13
39.22	0.08	2.30	1207.79	3.71

10

20

【0 1 4 6】

【表 2 2】

表 16: X 線単一構造データ

結晶系	正方晶系
空間群	P4 (75), P422 (89)
単位胞	a = 12.188 Å
	b = 12.188 Å
	c = 25.699 Å
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
体積	3817.6 Å ³

30

【0 1 4 7】

実施例 10 : A M G 1 7 6 2 - メチルテトラヒドロフラン溶媒和物

2 - M e T H F (1 0 m L) 中に A M G 1 7 6 (6 7 3 m g) を室温で 1 日間かけてスラリー化した。固体は X R P D により結晶性を有することが確認された。

40

【0 1 4 8】

50

【表 2 3】

表 17: XRPD データ表

ピーク位置 [2θ]	FWHM [2θ]	d 値 [\AA]	ピーク高さ [カウント数]	相対強度 [%]
7.29	0.05	12.13	541.80	1.09
8.06	0.07	10.97	20485.18	41.23
10.01	0.07	8.84	7831.96	15.76
10.32	0.07	8.57	1915.23	3.85
10.88	0.07	8.13	7616.54	15.33
12.40	0.07	7.14	46734.32	94.05
12.61	0.08	7.02	37872.63	76.22
13.72	0.08	6.46	15322.46	30.84
14.60	0.10	6.07	2285.36	4.60
15.03	0.07	5.90	600.45	1.21
15.55	0.08	5.70	45862.03	92.30
16.17	0.08	5.48	19007.95	38.25
16.37	0.08	5.42	7030.13	14.15
16.73	0.08	5.30	10887.80	21.91
17.20	0.08	5.16	6087.58	12.25
17.76	0.08	5.00	34513.69	69.46
17.92	0.07	4.95	20589.20	41.44
18.67	0.10	4.75	15665.50	31.53
19.36	0.10	4.58	29626.10	59.62
20.09	0.10	4.42	49688.30	100.00
21.03	0.12	4.22	13160.68	26.49
21.41	0.10	4.15	11278.76	22.70
21.92	0.12	4.06	31338.15	63.07
22.29	0.08	3.99	2812.92	5.66
22.63	0.12	3.93	22336.56	44.95
23.12	0.15	3.85	15015.92	30.22
23.49	0.08	3.79	2405.81	4.84
23.81	0.10	3.74	3845.31	7.74
24.24	0.12	3.67	2539.77	5.11
24.95	0.12	3.57	5446.49	10.96
25.24	0.10	3.53	8333.76	16.77
25.45	0.10	3.50	4874.42	9.81
26.04	0.10	3.42	2465.07	4.96
26.30	0.08	3.39	5916.83	11.91
26.47	0.10	3.37	5365.92	10.80
26.78	0.10	3.33	2844.89	5.73
27.08	0.13	3.29	3731.86	7.51
27.65	0.10	3.23	1381.57	2.78
28.05	0.10	3.18	867.98	1.75
28.53	0.17	3.13	2166.15	4.36
29.30	0.12	3.05	2495.62	5.02
29.73	0.12	3.00	664.29	1.34
30.00	0.13	2.98	1948.94	3.92

10

20

30

40

【 0 1 4 9 】

50

【表 2 4】

30.39	0.10	2.94	473.97	0.95
30.63	0.12	2.92	874.31	1.76
31.27	0.16	2.86	3691.12	7.43
31.38	0.06	2.86	3569.35	7.18
31.82	0.12	2.81	436.43	0.88
32.31	0.14	2.77	903.70	1.82
32.91	0.12	2.72	1306.05	2.63
33.06	0.12	2.71	1350.35	2.72
33.55	0.10	2.67	827.45	1.67
33.88	0.20	2.64	3008.00	6.05
34.36	0.12	2.61	285.37	0.57
34.80	0.18	2.58	369.62	0.74
35.19	0.14	2.55	1052.71	2.12
35.44	0.12	2.53	1620.50	3.26
35.95	0.08	2.50	620.35	1.25
36.21	0.16	2.48	2086.22	4.20
36.45	0.10	2.46	1018.17	2.05
37.08	0.14	2.42	571.86	1.15
37.34	0.16	2.41	928.26	1.87
37.85	0.10	2.38	991.37	2.00
38.56	0.08	2.33	1781.85	3.59
38.67	0.14	2.33	1652.72	3.33
39.14	0.18	2.30	1858.43	3.74

10

20

【0 1 5 0】

【表 2 5】

表 18: X 線単一構造データ

結晶系	正方晶系
空間群	$P4_1$ (76), $P4_3$ (78), $P4_122$ (91), $P4_322$ (95)
単位胞	$a = 12.101 \text{ \AA}$
	$b = 12.101 \text{ \AA}$
	$c = 25.804 \text{ \AA}$
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
体積	3778.7 \AA^3

30

40

【0 1 5 1】

実施例 1 1 : AMG 1 7 6 カリウム塩水和物

AMG 1 7 6 (200 mg) を THF (2 mL) に溶解した後、10 mg の KOH を加えて攪拌することにより溶液を生成した。ヘプタン (18 mL) を投入することにより固体を析出させた。固体は XRPD により結晶性を有することが確認された。

【0 1 5 2】

50

【表 2 6】

表 19: XRPD データ表

ピーク位置 [$^{\circ}2\theta$]	FWHM [$^{\circ}2\theta$]	d 値 [\AA]	ピーク高さ [カウント数]	相対強度 [%]
5.86	0.20	15.08	1220.34	100.00
7.55	0.54	11.71	622.44	51.01
11.20	0.40	7.90	161.46	13.23
13.58	0.27	6.52	245.62	20.13
15.34	0.80	5.78	139.95	11.47
16.93	0.54	5.24	166.65	13.66
18.51	0.27	4.79	465.38	38.14
22.53	0.40	3.95	230.99	18.93
23.54	0.54	3.78	698.27	57.22

10

【0 1 5 3】

実施例 1 2 : A M G 1 7 6 カリウム塩イソプロパノール溶媒和物

A M G 1 7 6 (2 0 0 m g) を T H F (2 m L) に溶解した後、K O H (1 0 m g) を加えて攪拌することにより溶液を生成した。ヘプタン (1 8 m L) を投入することにより固体を析出させた。固体を単離し、次いで I P A : 水 (1 : 1) 中でスラリー化させた。固体は X R P D により結晶性を有することが確認された。

20

【0 1 5 4】

【表 2 7】

表 20: XRPD データ表

ピーク位置 [$^{\circ}2\theta$]	FWHM [$^{\circ}2\theta$]	d 値 [\AA]	ピーク高さ [カウント数]	相対強度 [%]
3.75	0.40	23.55	92.59	3.27
5.80	0.12	15.23	2834.97	100.00
11.00	0.13	8.04	327.67	11.56
11.97	0.33	7.40	167.13	5.90
13.60	0.13	6.51	282.51	9.97
14.65	0.27	6.05	216.07	7.62
17.38	0.27	5.10	171.35	6.04
18.65	0.20	4.76	665.56	23.48
19.42	0.20	4.57	162.98	5.75
20.41	0.33	4.35	176.51	6.23
22.46	0.13	3.96	598.53	21.11
23.54	0.08	3.78	1027.29	36.24
29.17	0.40	3.06	110.79	3.91

30

40

【0 1 5 5】

^1H NMR データ

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) p p m 0 . 8 2 - 0 . 9 5 (m , 5 H) 1 . 0 5 (d , J = 6 . 0 6 H z , 3 H) 1 . 1 7 - 1 . 4 2 (m , 7 H) 1 . 6 2 - 1 . 8 0 (m , 3 H) 1 . 8 0 - 2 . 0 8 (m , 7 H) 2 . 1 7 - 2 . 3 3 (m , 1 H) 2 . 3 9 (b r d , J = 6 . 8 5 H z , 1 H) 2 . 6 5 - 2 . 8 3 (m , 2 H) 2 . 9 4 - 3 . 0 7 (m , 1 H) 3 . 1 0 (s , 3 H) 3 . 1 4 - 3 . 3 0 (m , 1 H) 3 . 5 1 - 3 . 5 8 (m , 2 H) 3 . 6 9 - 3 . 8 2 (m , 2 H) 3 . 9 9 (q , J = 1 2 . 2 6

50

H z , 3 H) 4 . 3 3 (d , J = 4 . 1 1 H z , 1 H) 5 . 4 2 (b r d d , J = 1 4 . 6 7 , 9 . 3 9 H z , 1 H) 5 . 8 9 (b r s , 1 H) 6 . 7 6 - 6 . 8 3 (m , 1 H) 6 . 8 6 (b r s , 1 H) 7 . 0 2 (d , J = 8 . 0 2 H z , 1 H) 7 . 1 5 - 7 . 1 9 (m , 1 H) 7 . 2 7 (d d , J = 8 . 5 1 , 2 . 0 5 H z , 1 H) 7 . 6 8 (d , J = 8 . 4 1 H z , 1 H) .

【 0 1 5 6 】

実施例 1 3 : A M G 1 7 6 テトラヒドロフラン 溶媒和物

A M G 1 7 6 (2 0 0 m g) をテトラヒドロフラン (T H F 、 2 m L) に溶解した。この混合物にヘプタン (1 8 m L) を投入することにより固体を析出させた。固体は X R P D により結晶性を有することが確認された。

【 0 1 5 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

表 21: XRPD データ表

ピーク位置 [2θ]	FWHM [2θ]	d 値 [\AA]	ピーク高さ [カウント数]	相対強度 [%]
7.27	0.05	12.16	279.88	0.71
8.07	0.05	10.95	15965.49	40.22
10.10	0.05	8.76	8566.90	21.58
10.30	0.07	8.59	2977.00	7.50
10.87	0.05	8.14	3292.62	8.30
12.46	0.08	7.11	39692.68	100.00
12.78	0.08	6.93	30869.19	77.77
14.00	0.08	6.32	15134.57	38.13
14.58	0.07	6.07	1839.41	4.63
14.73	0.05	6.02	1112.21	2.80
14.99	0.08	5.91	764.01	1.92
15.80	0.08	5.61	32683.50	82.34
16.19	0.07	5.48	21985.69	55.39
16.33	0.05	5.43	5802.19	14.62
16.69	0.08	5.31	7855.73	19.79
17.41	0.07	5.09	5627.32	14.18
17.77	0.08	4.99	35391.39	89.16
18.00	0.08	4.93	21813.62	54.96
19.00	0.10	4.67	13171.56	33.18
19.44	0.08	4.57	27846.51	70.16
20.26	0.07	4.38	22126.85	55.75
20.38	0.07	4.36	21229.83	53.49
20.98	0.08	4.23	12651.19	31.87
21.56	0.10	4.12	15401.88	38.80
21.85	0.10	4.07	3036.21	7.65
22.32	0.12	3.98	21389.94	53.89
22.87	0.10	3.89	19640.98	49.48
23.06	0.05	3.86	3183.89	8.02
23.24	0.05	3.83	2724.36	6.86
23.50	0.10	3.79	9315.71	23.47
24.03	0.07	3.70	4343.01	10.94
24.21	0.08	3.68	3901.75	9.83
25.06	0.10	3.55	4739.37	11.94
25.48	0.08	3.50	2584.43	6.51
25.71	0.12	3.46	8311.11	20.94
26.13	0.12	3.41	2958.73	7.45
26.44	0.10	3.37	1456.47	3.67
26.76	0.13	3.33	9224.93	23.24
27.16	0.10	3.28	3830.87	9.65
28.22	0.08	3.16	2216.86	5.59
28.53	0.12	3.13	2866.93	7.22
29.18	0.07	3.06	1256.00	3.16
29.69	0.12	3.01	3329.92	8.39

10

20

30

40

【 0 1 5 8 】

50

【表 2 9】

30.05	0.12	2.97	1666.48	4.20
30.55	0.10	2.93	1949.00	4.91
31.17	0.08	2.87	1745.19	4.40
31.30	0.07	2.86	2008.42	5.06
31.51	0.08	2.84	1667.59	4.20
31.90	0.07	2.81	2444.56	6.16
32.40	0.10	2.76	605.54	1.53
32.77	0.07	2.73	1245.48	3.14
32.98	0.12	2.72	1303.45	3.28
33.23	0.10	2.70	941.47	2.37
33.55	0.10	2.67	1823.18	4.59
34.06	0.12	2.63	3901.80	9.83
34.17	0.06	2.63	2059.49	5.19
34.41	0.12	2.60	572.30	1.44
34.72	0.12	2.58	487.68	1.23
35.24	0.10	2.54	1627.96	4.10
35.98	0.12	2.49	1862.52	4.69
36.08	0.06	2.49	1716.84	4.33
36.46	0.10	2.46	2778.38	7.00
36.82	0.12	2.44	1019.73	2.57
37.19	0.10	2.42	1421.00	3.58
37.58	0.08	2.39	1053.85	2.66
37.70	0.06	2.38	1260.26	3.18
37.97	0.16	2.37	661.01	1.67
38.57	0.10	2.33	1925.28	4.85
39.01	0.10	2.31	993.29	2.50
39.47	0.12	2.28	684.05	1.72
39.74	0.06	2.27	938.96	2.37

10

20

30

【 0 1 5 9 】

¹H NMR データ

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 0 . 9 7 (d , J = 6 . 8 5 H z , 3 H) 1 . 3 0 - 1 . 4 4 (m , 4 H) 1 . 6 6 - 1 . 8 4 (m , 7 H) 1 . 8 8 (b r d , J = 7 . 6 3 H z , 4 H) 1 . 9 9 (b r d , J = 1 4 . 6 7 H z , 1 H) 2 . 0 6 - 2 . 2 7 (m , 3 H) 2 . 3 9 - 2 . 4 9 (m , 1 H) 2 . 6 7 - 2 . 8 4 (m , 2 H) 3 . 0 2 - 3 . 1 3 (m , 4 H) 3 . 1 7 - 3 . 3 1 (m , 1 H) 3 . 5 3 - 3 . 6 5 (m , 6 H) 3 . 7 5 (b r d , J = 1 5 . 0 6 H z , 1 H) 3 . 9 9 - 4 . 1 2 (m , 3 H) 5 . 5 1 (b r d d , J = 1 4 . 6 7 , 8 . 8 0 H z , 1 H) 5 . 7 4 (b r s , 1 H) 6 . 7 8 (s , 1 H) 6 . 9 1 (d , J = 8 . 0 2 H z , 1 H) 7 . 0 5 (d , J = 8 . 1 2 , 1 . 6 6 H z , 1 H) 7 . 1 9 (d , J = 2 . 1 5 H z , 1 H) 7 . 2 9 (d d , J = 8 . 5 1 , 2 . 2 5 H z , 1 H) 7 . 6 7 (d , J = 8 . 6 1 H z , 1 H) 1 1 . 9 2 (s , 1 H) .

40

【 0 1 6 0 】

50

【表 3 0】

表 22:X 線単一構造データ

結晶系	正方晶系
空間群	$P4_1$ (76), $P4_3$ (78), $P4_122$ (91), $P4_322$ (95)
単位胞	$a = 12.139 \text{ \AA}$
	$b = 12.139 \text{ \AA}$
	$c = 25.278 \text{ \AA}$
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
体積	3724.6 \AA^3

10

【 0 1 6 1】

実施例 1 4 : A M G 1 7 6 ナトリウム塩アセトニトリル溶媒和物

1 e q の N a O H を含むアセトニトリル中に A M G 1 7 6 を室温で 1 2 日間かけてスラリー化した。固体は X R P D により結晶性を有することが確認された。

【 0 1 6 2】

20

30

40

50

【表 3 1】

表 23: XRPD データ表

ピーク位置 [2θ]	FWHM [2θ]	d 値 [Å]	ピーク高さ [カウント数]	相対強度 [%]
3.41	0.13	25.87	19969.38	79.20
3.66	0.22	24.15	25214.09	100.00
4.61	0.17	19.16	2343.06	9.29
5.72	0.17	15.46	1098.49	4.36
6.06	0.13	14.59	2363.99	9.38
6.89	0.07	12.83	3275.05	12.99
7.40	0.13	11.95	2641.43	10.48
8.22	0.08	10.76	1919.68	7.61
8.92	0.20	9.92	1586.13	6.29
9.20	0.17	9.61	1548.74	6.14
9.94	0.20	8.90	377.59	1.50
10.38	0.17	8.52	289.94	1.15
10.85	0.20	8.15	135.05	0.54
11.49	0.13	7.70	1088.43	4.32
11.84	0.13	7.47	436.91	1.73
12.30	0.20	7.20	653.97	2.59
12.83	0.17	6.90	726.38	2.88
13.47	0.17	6.57	3110.90	12.34
13.88	0.17	6.38	1533.52	6.08
14.35	0.10	6.17	2561.87	10.16
14.65	0.17	6.05	2735.02	10.85
15.91	0.10	5.57	1968.91	7.81
16.37	0.10	5.42	3040.22	12.06
16.65	0.13	5.33	5853.67	23.22
17.13	0.17	5.18	3912.19	15.52
17.62	0.10	5.03	3130.44	12.42
17.85	0.08	4.97	4519.56	17.92
18.71	0.13	4.74	3753.11	14.88
19.09	0.13	4.65	3001.93	11.91
19.27	0.10	4.61	2926.47	11.61
20.20	0.27	4.40	2877.15	11.41
20.95	0.12	4.24	4113.18	16.31
21.35	0.13	4.16	4221.62	16.74
21.65	0.13	4.11	4224.60	16.75
22.42	0.13	3.97	3597.26	14.27
23.85	0.20	3.73	3201.83	12.70
24.21	0.17	3.68	3251.90	12.90
24.70	0.17	3.60	3327.62	13.20
25.31	0.27	3.52	2474.85	9.82
25.91	0.20	3.44	2192.98	8.70
26.53	0.54	3.36	1688.56	6.70
26.96	0.20	3.31	1697.82	6.73
28.36	0.33	3.15	948.21	3.76
31.43	0.80	2.85	69.79	0.28
33.01	0.27	2.71	209.89	0.83
34.15	0.40	2.63	136.44	0.54
35.93	0.40	2.50	83.47	0.33
37.45	0.80	2.40	104.90	0.42

10

20

30

40

【0163】

前述の説明は、明確に理解されることを目的として示されているに過ぎず、本発明の範囲内の変更は当業者に明らかであり得るので、そこから不必要な限定をするものと解釈すべきではない。

【0164】

本明細書及びそれに続く特許請求の範囲の全体にわたって、文脈上他の意味に解釈すべき場合を除き、「含む (comprise)」という用語並びに「含む (comprises)」及び「含んでいる (comprising)」などの変形は、述べられる整数若しくは工程又は整数若しくは工程の群を包含することを意味するが、任意の他の整数若し

50

くは工程又は整数若しくは工程の群の排除を意味しないことが理解されるであろう。

【0165】

本明細書全体にわたり、組成物が成分又は材料を含むと記載されている場合、特に記載しない限り、その組成物が、列挙された成分又は材料の任意の組合せから本質的になるか又は任意の組合せからなる可能性も想定されている。同様に、方法が特定の工程を含むと記載される場合、特に記載しない限り、その方法が、列挙された工程の任意の組合せから本質的になるか又は任意の組合せからなる可能性も想定されている。本明細書に例示的に開示されている本発明は、好適には、本明細書に具体的に開示されていない任意の要素又は工程の不在下で実施され得る。

【0166】

本開示を読むと当業者に明らかになるように、本明細書に記載する及び例示する個別の実施形態のそれぞれは、本開示の範囲及び主旨から逸脱することなく他の幾つかの実施形態のいずれかの特徴から容易に分離することができる又は特徴と組み合わせることができる個別の成分及び特徴を有する。任意の列挙された方法は、列挙された事象の順序で又は論理的に可能である任意の他の順序で実施することができる。

【0167】

本明細書に開示する方法及びその個々の工程の実施は、手作業で及び/又は電子設備によって提供される自動化の助けを借りて行うことができる。方法を特定の実施形態に関して記載してきたが、当業者は、その方法に関連した行為を行う他のやり方が用いられ得ることを容易に理解するであろう。例えば、様々な工程の順序は、特に記載しない限り、本方法の範囲又は主旨から逸脱することなく変更することができる。加えて、個別の工程の幾つかは、組み合わせる、省略する、又は追加の工程へ更に細分することができる。

【0168】

本明細書における開示に関連する(とりわけ特許請求の範囲に関連する)、用語「1つの(a)」、「1つの(an)」、「その(the)」及び類似の指示語の使用は、特に明記しない限り、単数形及び複数形の両方を含むと解釈されるべきである。本明細書における値の範囲の列挙は、本明細書に特に明記しない限り、単にその範囲内に含まれる個々の値のそれぞれに個別に言及する簡潔な方法としての役割を果たすことを意図しているに過ぎず、それぞれの別個の値は、あたかも本明細書で個別に列挙されているかの如く本明細書に組み込まれている。本明細書で提供するあらゆる例又は例示的な文言(例えば、「などの」)の使用は、本明細書での開示をより十分に説明することを意図するものであって、特に明記しない限り、本明細書での開示の範囲を限定することを意図していない。本明細書における文言は、任意の特許請求されていない構成要素が本明細書での開示の実施に必須であることを示していると解釈すべきではない。

【0169】

本明細書に引用する全ての特許、刊行物及び参考文献は、参照によりその全体が本明細書に援用される。本開示と援用される特許、刊行物及び参考文献とが矛盾する場合は、本開示が優先されるべきである。

10

20

30

40

50

【 図 面 】

【 図 1 】

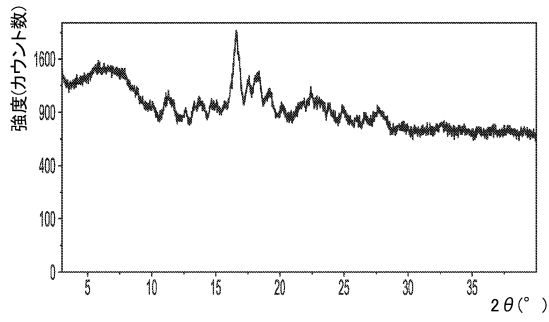


図 1

【 図 2 】

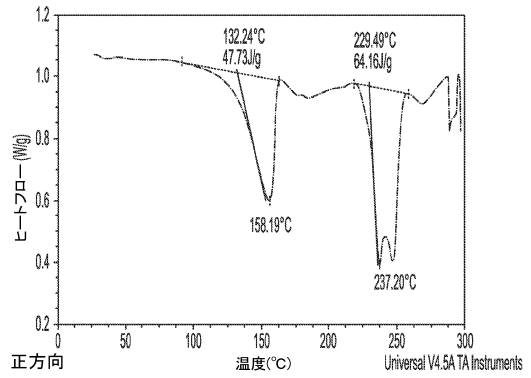


図 2

10

【 図 3 】

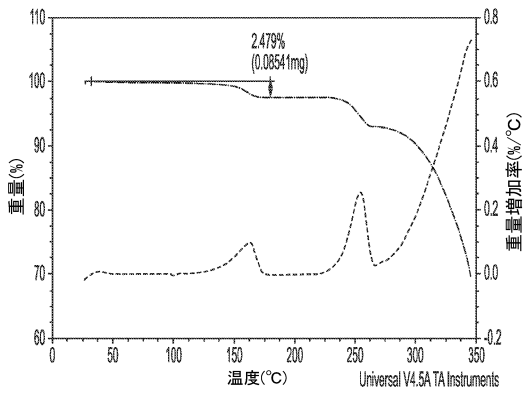


図 3

【 図 4 】

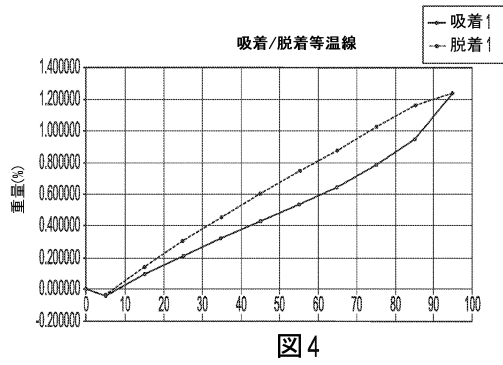


図 4

20

30

40

50

【 図 5 】

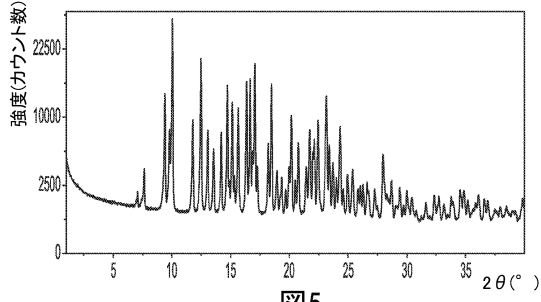


図5

【 図 6 】

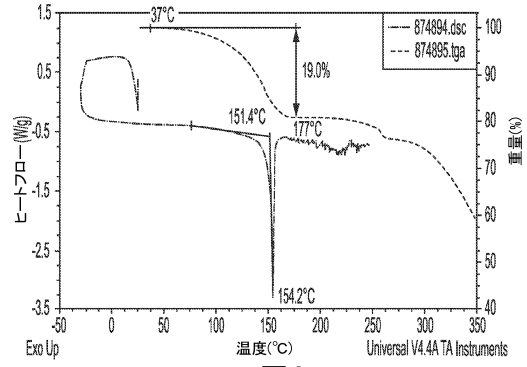


図6

10

【 図 7 】

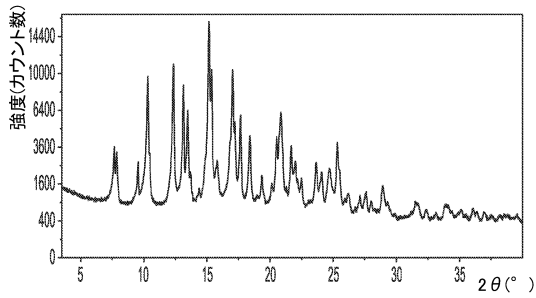


図7

【 図 8 】

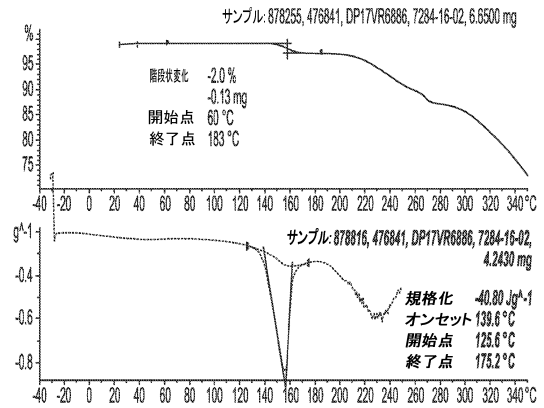


図8

20

30

40

50

【 図 9 】

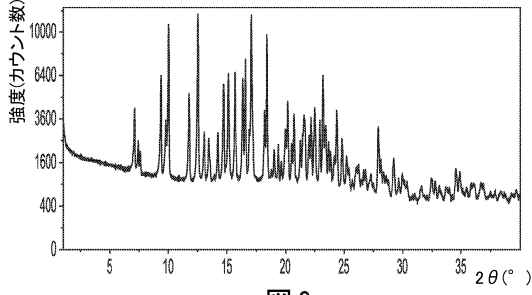


図 9

【 図 10 】

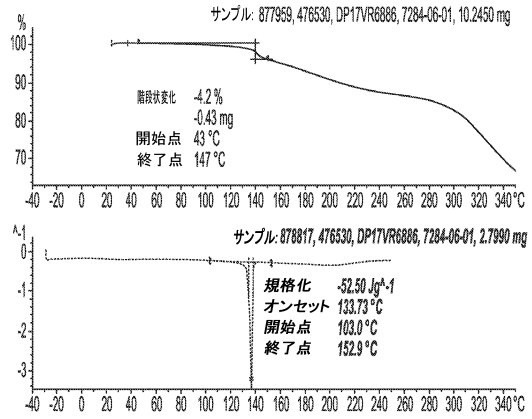


図 10

10

【 図 11 】

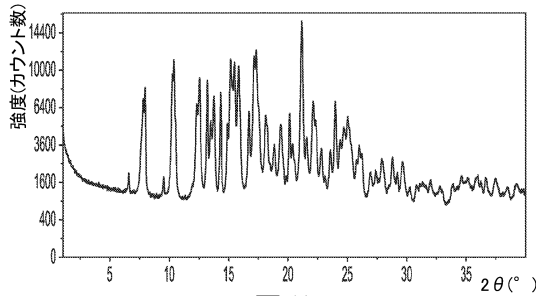


図 11

【 図 12 】

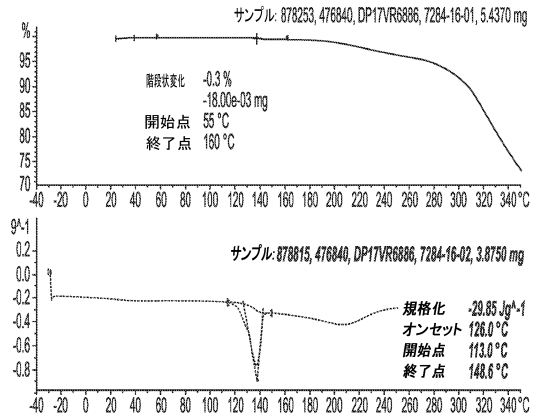


図 12

20

30

40

50

【 図 1 3 】

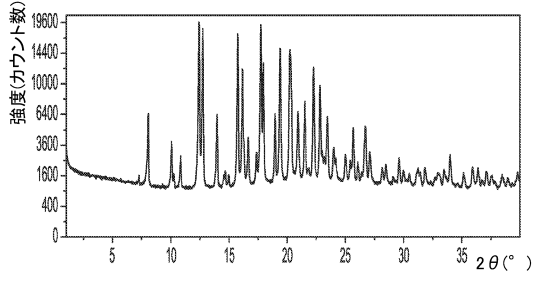


図 13

【 図 1 4 】

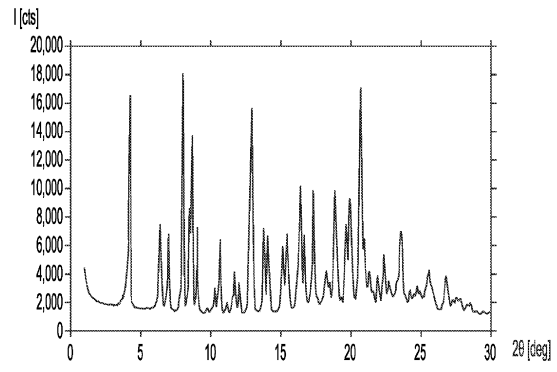


図 14

10

【 図 1 5 】

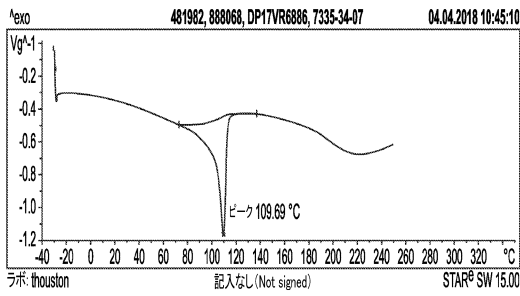


図 15

【 図 1 6 】

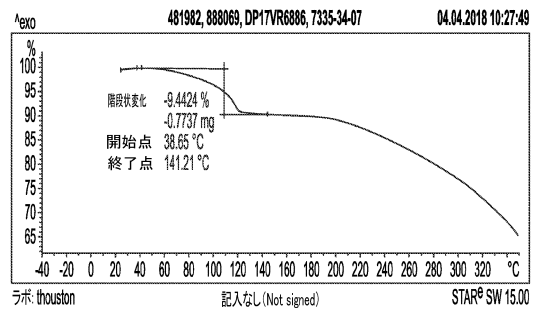


図 16

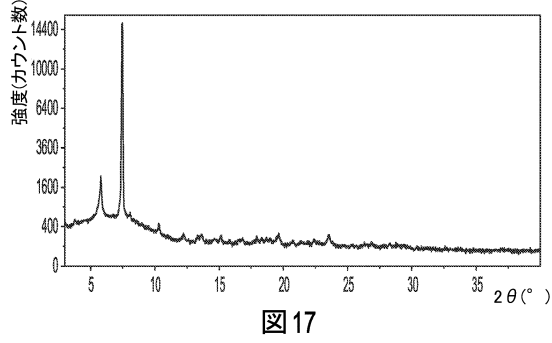
20

30

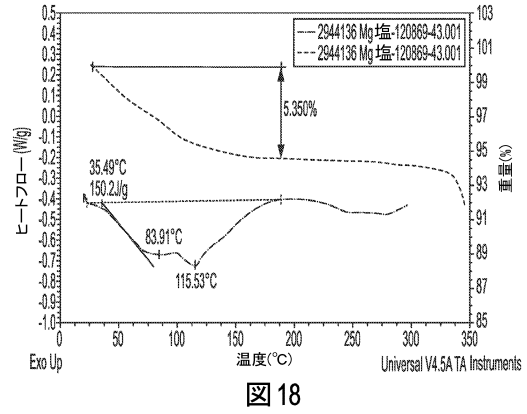
40

50

【 図 17 】

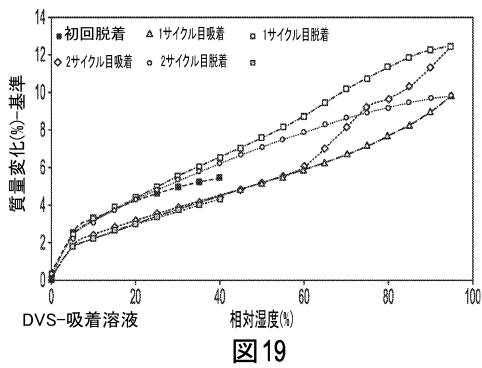


【 図 18 】

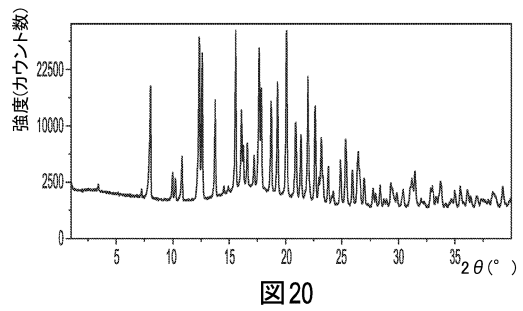


10

【 図 19 】

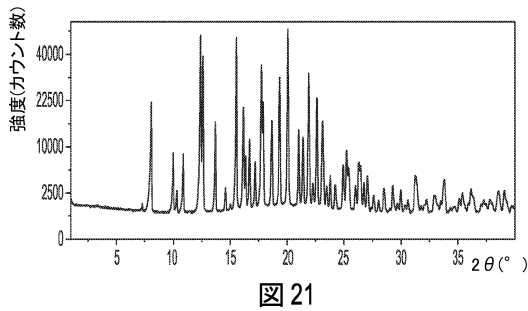


【 図 20 】

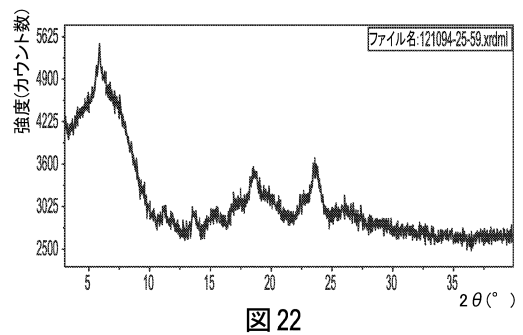


20

【 図 21 】



【 図 22 】



30

40

50

【 図 2 3 】

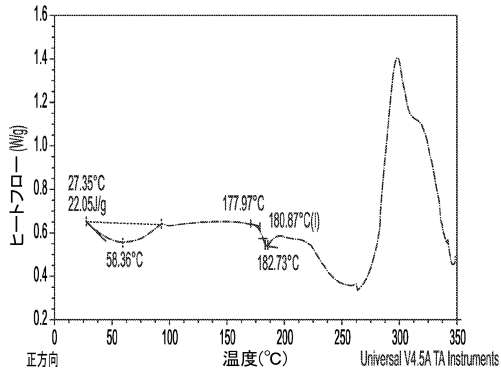


図 23

【 図 2 4 】

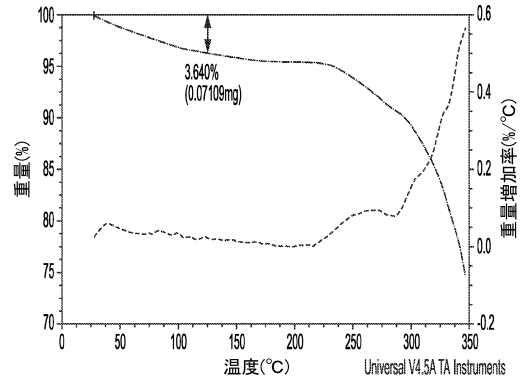


図 24

10

【 図 2 5 】

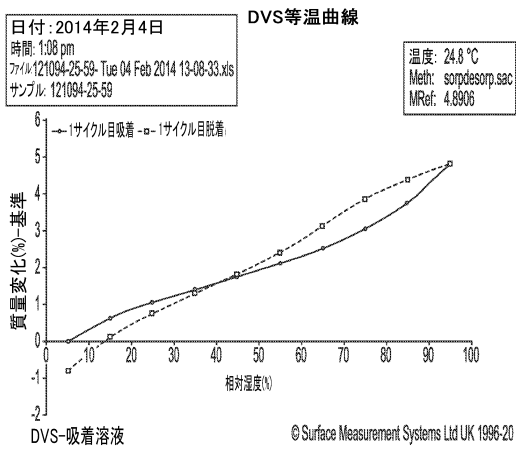


図 25

【 図 2 6 】

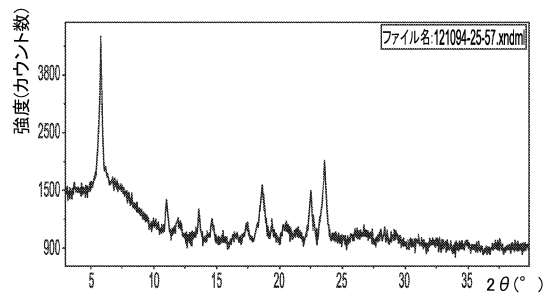


図 26

20

30

40

50

【 図 27 】

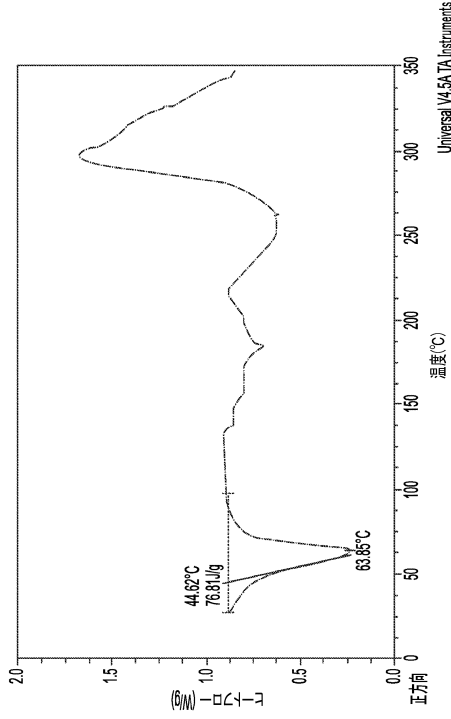


図 27

【 図 28 】

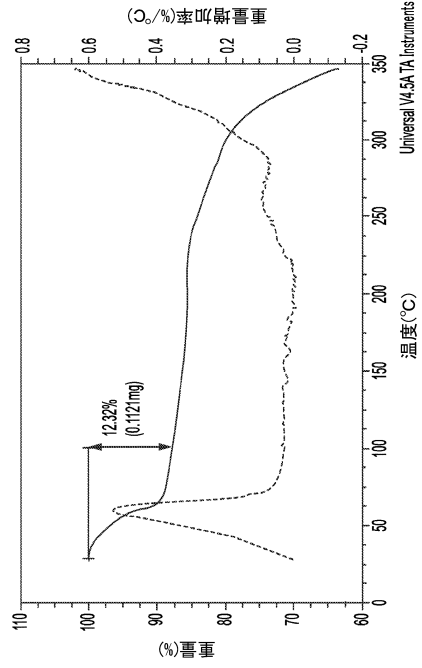


図 28

10

20

【 図 29 】

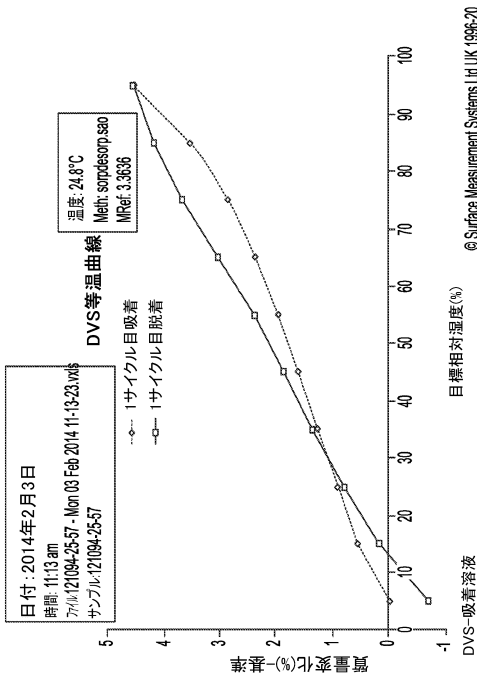


図 29

【 図 30 】

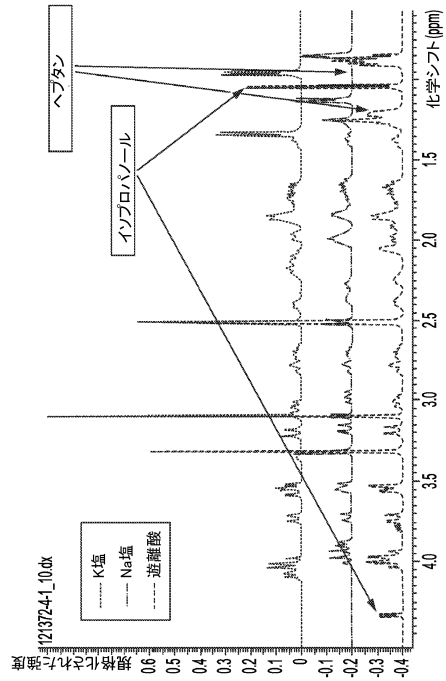


図 30

30

40

50

【 図 3 1 】

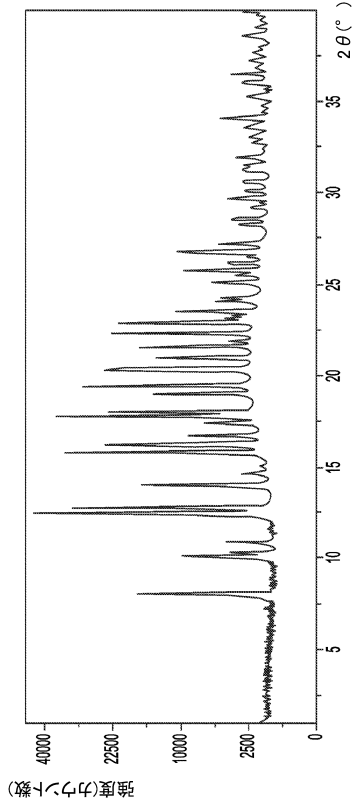


図 31

【 図 3 2 】

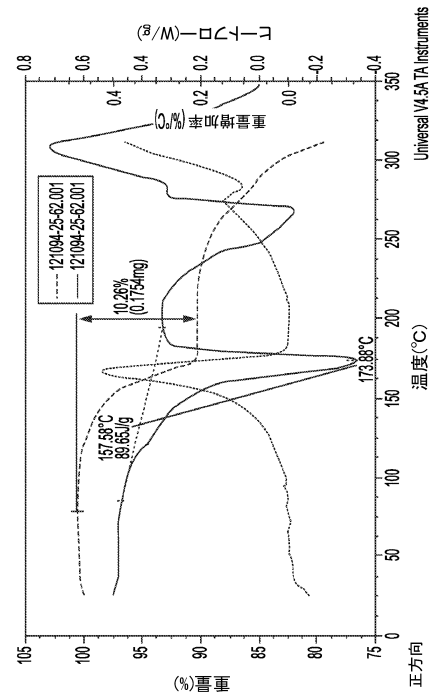


図 32

10

20

【 図 3 3 】

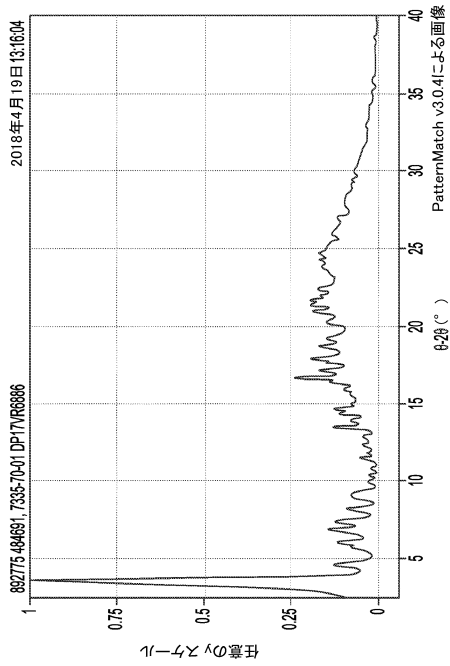


図 33

【 図 3 4 】

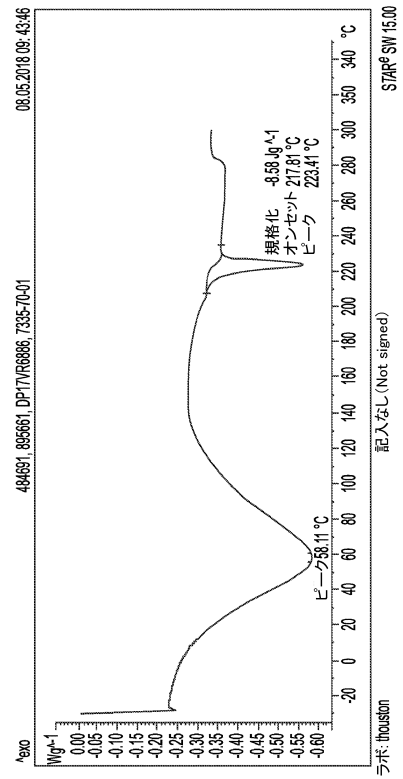


図 34

30

40

50

【 図 3 5 】

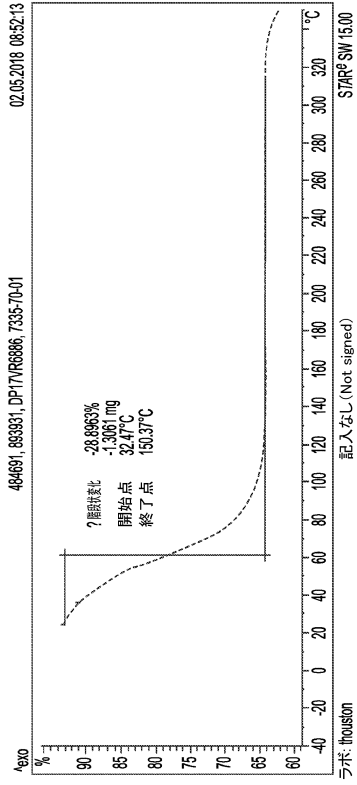


図 35

【 図 3 6 】

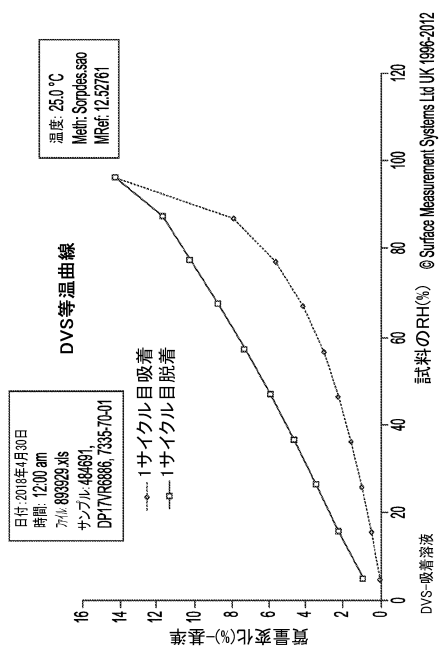


図 36

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2023/017504
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D513/08 A61K31/553 A61P35/00		
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/033486 A1 (AMGEN INC [US]) 3 March 2016 (2016-03-03) cited in the application example 4	1-70
A	MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26] the whole document	1-70
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 16 June 2023	Date of mailing of the international search report 26/06/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bérillon, Laurent	

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

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/017504

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016033486 A1	03-03-2016	AR 101729 A1	11-01-2017
		AU 2015308735 A1	23-03-2017
		BR 112017004209 A2	31-07-2018
		CA 2959615 A1	03-03-2016
		CL 2017000469 A1	03-11-2017
		CN 107001387 A	01-08-2017
		CO 2017002998 A2	19-07-2017
		CR 20170116 A	28-04-2017
		CY 1121195 T1	29-05-2020
		DK 3186259 T3	25-02-2019
		EP 3186259 A1	05-07-2017
		EP 3424931 A2	09-01-2019
		ES 2706309 T3	28-03-2019
		ES 2777478 T3	05-08-2020
		HR P20190053 T1	22-02-2019
		HU E041806 T2	28-05-2019
		IL 257942 A	31-05-2018
		JO 3474 B1	05-07-2020
		JP 6502479 B2	17-04-2019
		JP 2017525730 A	07-09-2017
		KR 20170043661 A	21-04-2017
		LT 3186259 T	25-02-2019
		MA 40111 A1	29-06-2018
		ME 03313 B	20-10-2019
		NZ 729768 A	25-06-2021
		PE 20170892 A1	12-07-2017
		PH 12017500367 A1	10-07-2017
		PL 3186259 T3	30-04-2019
		PT 3186259 T	06-02-2019
		SG 11201701525W A	30-03-2017
		SI 3186259 T1	29-03-2019
		TN 2017000067 A1	04-07-2018
		TR 201901312 T4	21-02-2019
		TW 201625645 A	16-07-2016
		UA 118233 C2	10-12-2018
		US 2016068545 A1	10-03-2016
		US 2017088560 A1	30-03-2017
		US 2019016736 A1	17-01-2019
		US 2019023720 A1	24-01-2019
		US 2020062780 A1	27-02-2020
US 2021040120 A1	11-02-2021		
UY 36285 A	01-04-2016		
WO 2016033486 A1	03-03-2016		
ZA 201701763 B	29-08-2018		
ZA 201802865 B	25-05-2022		

10

20

30

40

フロントページの続き

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、メール・ストップ・2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者 ペアレント, スティーブン・ディー
アメリカ合衆国、インディアナ・4 7 9 0 6 - 1 0 7 6、ウェスト・ラファイエット、ケント・アベニュー・3 0 6 5、ア・ディビジョン・オブ・アルバニー・モレキュラー・リサーチ・インコーポレーテッド、エス・エス・シー・アイ気付

(72)発明者 ジョンソン, コートニー
アメリカ合衆国、インディアナ・4 7 9 0 6 - 1 0 7 6、ウェスト・ラファイエット、ケント・アベニュー・3 0 6 5、ア・ディビジョン・オブ・アルバニー・モレキュラー・リサーチ・インコーポレーテッド、エス・エス・シー・アイ気付

(72)発明者 ヒューストン, トラビス
アメリカ合衆国、インディアナ・4 7 9 0 6 - 1 0 7 6、ウェスト・ラファイエット、ケント・アベニュー・3 0 6 5、ア・ディビジョン・オブ・アルバニー・モレキュラー・リサーチ・インコーポレーテッド、エス・エス・シー・アイ気付

(72)発明者 ベビル, メラニー
アメリカ合衆国、インディアナ・4 7 9 0 6 - 1 0 7 6、ウェスト・ラファイエット、ケント・アベニュー・3 0 6 5、ア・ディビジョン・オブ・アルバニー・モレキュラー・リサーチ・インコーポレーテッド、エス・エス・シー・アイ気付

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA03 CB31 GA14 GA15 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB26
ZB27