(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-511105
(P2023-511105A)
(43)公表日　令和5年3月16日(2023.3.16)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	143	4C050
A61K 31/519 (2006.01)		C07D	487/04	CSP	4C086
A61P 7/04 (2006.01)		A61K	31/519		
A61P 17/00 (2006.01)		A61P	7/04		
A61P 37/02 (2006.01)		A61P	17/00		

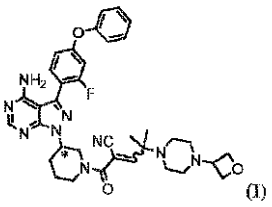
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全55頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-543667(P2022-543667)
(86)(22)出願日　令和3年1月21日(2021.1.21)
(85)翻訳文提出日　令和4年9月1日(2022.9.1)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/014371
(87)国際公開番号　WO2021/150723
(87)国際公開日　令和3年7月29日(2021.7.29)
(31)優先権主張番号　62/964,378
(32)優先日　令和2年1月22日(2020.1.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　513288724
プリンシピア バイオファーマ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国０８８０７ニュージャージー州 ブリッジウォーター、コーポレイト・ドライブ５５
(74)代理人　100127926
弁理士　結田 純次
(74)代理人　100140132
弁理士　竹林 則幸
(72)発明者　パシット・フィアシヴォンサ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４１．ケンブリッジ．ウォーター・ストリート４５０．サノフィ・パテント・デパートメント
最終頁に続く

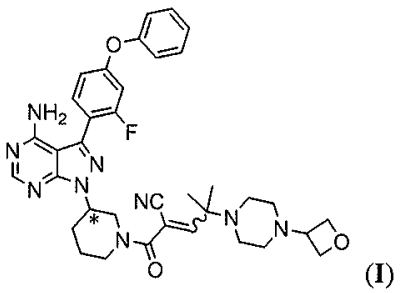
(54)【発明の名称】　２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－Ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチ

(57)【要約】
化合物（Ｉ）の結晶形態が開示される。これを含む医薬組成物、これを使用してＢＴＫ活性により媒介される障害および状態を処置する方法、ならびに化合物（Ｉ）およびその結晶形態を作製するための方法もまた開示される。



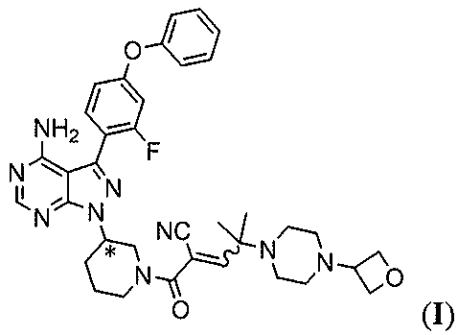
(I)

【化１】



(I)

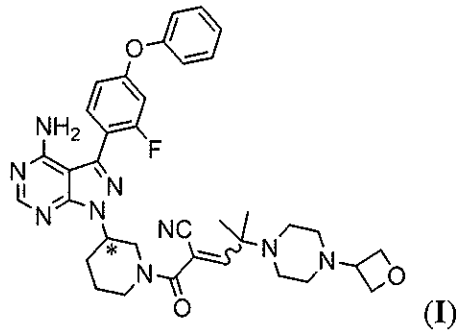
【特許請求の範囲】
【請求項１】
化合物（Ｉ）の結晶形態Ａ：
【化１】



(I)

（式中、Ｃ＊は、立体化学中心である）。
【請求項２】
５．６±０．２、１２．７±０．２、１６．５±０．２、１７．０±０．２、１７．７±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２０．７±０．２、２２．２±０．２、および２４．４±０．２から選ばれる少なくとも３つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる、請求項１に記載の結晶形態Ａ。
【請求項３】
図１のものと実質的に類似したＸ線粉末回折図で特徴付けられる、請求項１または２に記載の結晶形態Ａ。
【請求項４】
約１４６℃～約１４７℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる、請求項１～３のいずれか１項に記載の結晶形態Ａ。
【請求項５】
約１４０．６℃～約１４１．２℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる、請求項１～４のいずれか１項に記載の結晶形態Ａ。
【請求項６】
熱重量分析による２５℃～２００℃の間での１．０ｗｔ．％未満の質量損失で特徴付けられる、請求項１～５のいずれか１項に記載の結晶形態Ａ。
【請求項７】
９５％の相対湿度（ＲＨ）での貯蔵の際、１％未満の含水量で特徴付けられる、請求項１～６のいずれか１項に記載の結晶形態Ａ。
【請求項８】
化合物（Ｉ）の少なくとも９５％は、（Ｅ）異性体である、請求項１～７のいずれか１項に記載の結晶形態Ａ。
【請求項９】
化合物（Ｉ）の結晶形態Ａであって、
酢酸イソプロピルを非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルに添加して、溶液を形成すること；
溶液を撹拌して、沈殿物を形成すること；および
濾過により結晶形態Ａを単離すること
を含む方法により製造される結晶形態Ａ。
【請求項１０】
化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂ：

【化２】



(I)

（式中、Ｃ＊は、立体化学中心である）。

【請求項１１】

１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．０±０．２、および２２．９±０．２から選ばれる少なくとも３つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる、請求項１０に記載の結晶形態Ｂ。

【請求項１２】

化合物（Ｉ）の少なくとも９９％超は、（Ｅ）異性体である、請求項１０または１１に記載の結晶形態Ｂ。

【請求項１３】

化合物（Ｉ）の９５％～９９％は、（Ｅ）異性体である、請求項１０または１１に記載の結晶形態Ｂ。

【請求項１４】

図４Ｂのものと実質的に類似したＸ線粉末回折図で特徴付けられる、請求項１０～１２のいずれか１項に記載の結晶形態Ｂ。

【請求項１５】

図４Ａのものと実質的に類似したＸ線粉末回折図で特徴付けられる、請求項１０、１１、または１３のいずれか１項に記載の結晶形態Ｂ。

【請求項１６】

約１４４℃～約１４６℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる、請求項１０～１２、または１４のいずれか１項に記載の結晶形態Ｂ。

【請求項１７】

約１３９．３℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる、請求項１０～１２、１４、または１６のいずれか１項に記載の結晶形態Ｂ。

【請求項１８】

約１４１℃～約１４２℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる、請求項１０、１１、１３、または１５のいずれか１項に記載の結晶形態Ｂ。

【請求項１９】

約１３１．８℃～約１３２．４℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる、請求項１０、１１、１３、１５、または１８のいずれか１項に記載の結晶形態Ｂ。

【請求項２０】

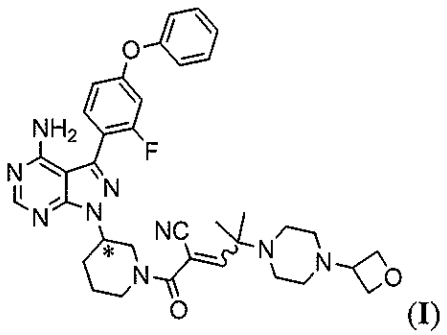
９５％の相対湿度（ＲＨ）での貯蔵の際、１．３％未満の含水量で特徴付けられる、請求項１０～１９のいずれか１項に記載の結晶形態Ｂ。

【請求項２１】

化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂであって、

酢酸エチルを非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－

カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリルに添加して、溶液を形成すること；
　溶液に塩化ナトリウムを種として加え、溶液を撹拌して、懸濁液を得ること；
　懸濁液の濾過により結晶形態Ｂを単離すること
を含む方法により製造される結晶形態Ｂ。
【請求項２２】
化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂであって、
　エタノールを（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリルの形態Ｃに添加して、溶液またはスラリーを形成すること；
　溶液またはスラリーに化合物（Ｉ）の形態Ｂの種結晶を加えること；および
　濾過により化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを単離すること
を含む方法により製造される結晶形態Ｂ。
【請求項２３】
化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃ：
【化３】



(I)

（式中、Ｃ＊は、立体化学中心である）。
【請求項２４】
９．８±０．２、１０．２±０．２、１５．６±０．２、１６．６±０．２、１８．６±０．２、１８．９±０．２、１９．６±０．２、および２１．６±０．２から選ばれる少なくとも３つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる、請求項２３に記載の結晶形態Ｃ。
【請求項２５】
図７のものと実質的に類似したＸ線粉末回折図で特徴付けられる、請求項２３または２４に記載の結晶形態Ｃ。
【請求項２６】
約１１８．５℃～約１１９℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられ、ＤＳＣ走査速度は１５℃／分である、請求項２３～２５のいずれか１項に記載の結晶形態Ｃ。
【請求項２７】
約１１５．６℃～約１１６℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられ、ＤＳＣ走査速度は１５℃／分である、請求項２３～２６のいずれか１項に記載の結晶形態Ｃ。
【請求項２８】
約１２０．５℃～約１２１℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられ、ＤＳＣ走査速度は１０℃／分である、請求項２３～２７のいずれか１項に記載の結晶形態Ｃ。
【請求項２９】

約１１８℃～約１１８．５℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられ、ＤＳＣ走査速度は１０℃／分である、請求項２３～２８のいずれか１項に記載の結晶形態Ｃ。

【請求項３０】

化合物（Ｉ）の少なくとも９５％は、（Ｅ）異性体である、請求項２３～２９のいずれか１項に記載の結晶形態Ｃ。

【請求項３１】

Ｐ－１空間群で特徴付けられる、請求項２３～３０のいずれか１項に記載の結晶形態Ｃ。

【請求項３２】

２００（２）Ｋでの以下の単位格子の寸法：

ａ＝１０．６７４１Å　　α＝９３．６５４°

ｂ＝１２．７６８４Å　　β＝１０４．４００°

ｃ＝１４．５２８７Å　　γ＝１０５．４７６°

で特徴付けられる、請求項２３～３１のいずれか１項に記載の結晶形態Ｃ。

【請求項３３】

化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃであって、

アセトニトリルを非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルに添加して、溶液を形成すること；

溶液に化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを種として加えて、混合物を形成し、混合物を撹拌してスラリーを得ること；および

スラリーを濾過することにより結晶形態Ｃを単離すること

を含む方法により製造される結晶形態Ｃ。

【請求項３４】

医薬組成物であって、

請求項１～３３のいずれか１項に記載の結晶形態から選ばれる化合物（Ｉ）の少なくとも１つの結晶形態；および

少なくとも１つの薬学的に許容される添加剤

を含む医薬組成物。

【請求項３５】

固体の経口組成物の形態である、請求項３４に記載の医薬組成物。

【請求項３６】

錠剤またはカプセル剤の形態である、請求項３４または３５に記載の医薬組成物。

【請求項３７】

哺乳動物においてブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）を阻害する方法であって、前記ＢＴＫ阻害を必要とする哺乳動物に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の結晶形態から選ばれる、治療有効量の少なくとも１つの結晶形態を投与することを含む方法。

【請求項３８】

それを必要とする哺乳動物のブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）により媒介される疾患を処置する方法であって、哺乳動物に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の結晶形態から選ばれる、治療有効量の少なくとも１つの結晶形態を投与することを含む方法。

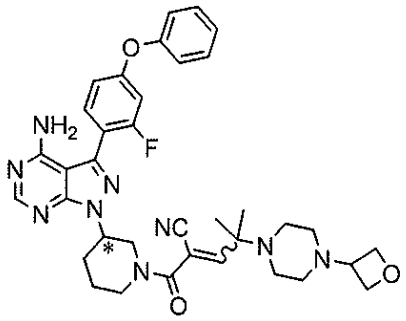
【請求項３９】

それを必要とする哺乳動物の尋常性天疱瘡または落葉状天疱瘡を処置する方法であって、哺乳動物に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の結晶形態から選ばれる、治療有効量の少なくとも１つの結晶形態を投与することを含む方法。

【請求項４０】

それを必要とする哺乳動物の免疫性血小板減少症を処置する方法であって、哺乳動物に、請求項１～３３のいずれか１項に記載の結晶形態から選ばれる、治療有効量の少なくと

も１つの結晶形態を投与することを含む方法。
【請求項４１】
哺乳動物は、ヒトである、請求項３７～４０のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、２０２０年１月２２日に出願された米国仮特許出願第６２／９６４，３７８号の優先権の利益を主張し、その内容は、その全体を参照によって本明細書に組み入れる。
【０００２】
２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリル（化合物（Ｉ））の結晶形態、これを使用する方法、および、その様々な結晶形態を含む化合物（Ｉ）を作製するための方法が本明細書に開示される。化合物（Ｉ）の結晶形態は、ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）の阻害剤である。酵素ＢＴＫは、非受容体チロシンキナーゼのＴｅｃファミリーのメンバーである。
【背景技術】
【０００３】
ＢＴＫは、Ｂ細胞、マスト細胞、およびマクロファージを含む大部分の造血細胞において発現している。ＢＴＫは、Ｂ細胞の発生および活性化に役割を担い、広範な免疫媒介性疾患にわたって多数のシグナル伝達経路に関連している。ＢＴＫ活性は、Ｂ細胞関連の血液がん（例えば、非ホジキンリンパ腫およびＢ細胞慢性リンパ性白血病）、ならびに自己免疫疾患（例えば、関節リウマチ、シェーグレン症候群、天疱瘡、炎症性腸疾患、狼瘡、および喘息）のような、いくつかの障害および状態の病因に関連している。
【０００４】
化合物（Ｉ）は、ＢＴＫを阻害することができ、ＢＴＫ活性により媒介される障害および状態の処置に有用であり得る。化合物（Ｉ）は、特許文献１の実施例３１に開示され、以下の構造を有する：
【化１】



（式中、＊Ｃは、立体化学中心である）。化合物（Ｉ）を製造するための代替的な手順は、特許文献２の実施例１に開示される。
【０００５】
化合物（Ｉ）のような生物活性化合物の固体形態（例えば、結晶形態）は、製薬産業で関心がもたれており、溶解性、解離、真密度、溶解、融点、形態、圧縮挙動、粒度、流動性、または固体状態安定性のような特定の物理的、化学的、または薬学的な特性を伴う固体形態は、製薬開発において望ましい、または必要とされ得る。結晶形態は、物質の同じ組成物が異なる格子配置で結晶化する場合に起こり、異なる熱力学的な特性および各結晶形態に特異的な安定性をもたらす。各々独特な結晶形態は、「多形体」として知られている。

【０００６】
所与の物質の多形体が、同じ化学的組成を有する一方、これらは、溶解性、解離、真密度、溶解、融点、晶癖もしくは形態、圧縮挙動、粒度、流動性、および／または固体状態安定性のような、少なくとも１つの物理的、化学的、および／または薬学的な特性に関して互いに異なり得る。生物活性化合物の固体状態の形態は、多くの場合、その製造の容易さ、単離の容易さ、吸湿性、安定性、溶解性、貯蔵安定性、製剤化の容易さ、胃腸液における溶解速度、およびｉｎ　ｖｉｖｏでの生物学的利用能を決定する。
【０００７】
化合物の可能な固体形態（例えば、結晶形態）、任意のこのような形態が医薬組成物での商業的な使用に好適であるか否か、またはどの形態もしくは複数の形態が所望の特性を示すかを予測することは、未だに可能ではない。異なる固体形態（例えば、結晶形態）が異なる特性を有するので、実質的に純粋な固体形態を産生するための再現可能な方法もまた、医薬品としての使用を意図している生物活性化合物にとって望ましい。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００８】
【特許文献１】ＷＯ２０１４／０３９８９９号
【特許文献２】ＷＯ２０１５／１２７３１０号
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００９】
したがって、ＢＴＫ活性により媒介される障害および状態を処置するのに有用である、新規のその結晶形態を含む新規の固体形態、例えば化合物（Ｉ）、ならびにこれを作製する再現可能で拡張可能な方法に対する必要性がある。
【課題を解決するための手段】
【００１０】
化合物（Ｉ）の新規の結晶形態、これを含む組成物、およびこれを使用し、作製する方法が本明細書に開示される。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される新規の結晶形態は、大規模な製造、医薬製剤、および／または貯蔵に有用である特性を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される新規の結晶形態は、１つの結晶形態からなる。いくつかの実施形態において、結晶形態は、実質的に純粋である。
【００１１】
本開示のいくつかの実施形態は、薬学的に許容される添加剤；および、化合物（Ｉ）の結晶形態から選ばれる少なくとも１つの結晶形態を含む医薬組成物に関する。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの結晶形態は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａである。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの結晶形態は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂである。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの結晶形態は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃである。
【００１２】
本開示のいくつかの実施形態は、前記ＢＴＫ阻害を必要とする哺乳動物に、化合物（Ｉ）の結晶形態から選ばれる治療有効量の少なくとも１つの結晶形態を投与することにより、哺乳動物においてＢＴＫを阻害する方法に関する。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの結晶形態は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａである。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの結晶形態は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂである。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの結晶形態は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃである。
【００１３】
いくつかの実施形態において、ＢＴＫ阻害を必要とする哺乳動物は、ＢＴＫにより媒介される疾患に罹患している。いくつかの実施形態において、ＢＴＫにより媒介される疾患は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、免疫性血小板減少症、皮膚ループス、皮膚エリテマトーデス、皮膚炎、円形脱毛症、尋常性白斑、壊疽性膿皮症、粘膜類天疱瘡、後天性表皮水

疱症、スティーブンスジョンソン症候群、ＴＥＮ（中毒性表皮壊死融解症）、薬疹、禿髪性毛包炎、須毛偽毛包炎、白血球破砕性血管炎（ｌｅｕｃｏｃｌａｓｔｉｃ ｖａｓｃｕｌｉｔｉｓ）、化膿性汗腺炎（ｈｉｄｒａｄｅｎｉｔｉｓ ｓｕｐｐｒａｔｉｖａ）、掌蹠膿疱症（ｐａｌｍａｒ ｐｌａｔａｒ ｐｕｓｔｕｌｏｓｉｓ）、苔癬様皮膚炎、ざ瘡、菌状息肉症、スイート症候群、炎症性腸疾患、関節炎、狼瘡、ループス腎炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、強直性脊椎炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、乾癬、喘息、結腸炎、結膜炎、皮膚炎、ブドウ膜炎、湿疹、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、Ｂ細胞性前リンパ性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫／ワルデンストロームマクログロブリン血症、脾臓辺縁帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫、節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、血管内大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病、およびリンパ腫様肉芽腫症から選ばれる。

【００１４】

いくつかの実施形態において、ＢＴＫにより媒介される疾患は、尋常性天疱瘡である。いくつかの実施形態において、ＢＴＫにより媒介される疾患は、落葉状天疱瘡である。いくつかの実施形態において、ＢＴＫにより媒介される疾患は、免疫性血小板減少症である。いくつかの実施形態において、ＢＴＫにより媒介される疾患は、ループス腎炎である。

【００１５】

いくつかの実施形態において、ＢＴＫ阻害を必要とする哺乳動物は、ヒトである。いくつかの実施形態において、ＢＴＫの阻害を必要とする哺乳動物は、イヌである。

【００１６】

化合物（Ｉ）の結晶形態から選ばれる少なくとも１つの結晶形態を製造する方法も本明細書に開示される。本開示のいくつかの実施形態は、前記方法を対象とし、少なくとも１つの結晶形態は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａである。本開示のいくつかの実施形態は、前記方法を対象とし、少なくとも１つの結晶形態は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂである。本開示のいくつかの実施形態は、前記方法を対象とし、少なくとも１つの結晶形態は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃである。

【図面の簡単な説明】

【００１７】

【図１】本明細書で結晶形態Ａと呼ばれる、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａに対するＸ線粉末回折図を示し、Ｘ軸に角度２θ（２シータ）、Ｙ軸に相対強度を示す。

【図２】化合物（Ｉ）の結晶形態Ａに対する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示す。

【図３】化合物（Ｉ）の結晶形態Ａに対する熱重量分析－フーリエ変換赤外分光（ｔｈｅｒｍｏｇｒａｖｉｍｅｔｒｙ ｃｏｕｐｌｅｄ ｔｏ Ｆｏｕｒｉｅｒ ｔｒａｎｓｆｏｒｍ ｉｎｆｒａｒｅｄ ｓｐｅｃｔｒｏｓｃｏｐｙ）（ＴＧ－ＦＴＩＲ）熱曲線を示す。

【図４Ａ】９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む、本明細書で結晶形態Ｂと呼ばれる、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂに対するＸ線粉末回折図を示し、Ｘ軸に角度２θ（２シータ）、Ｙ軸に相対強度を示す。

【図４Ｂ】９９％超の（Ｅ）異性体を含む、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂに対するＸ線粉末回折図を示し、Ｘ軸に角度２θ（２シータ）、Ｙ軸に相対強度を示す。

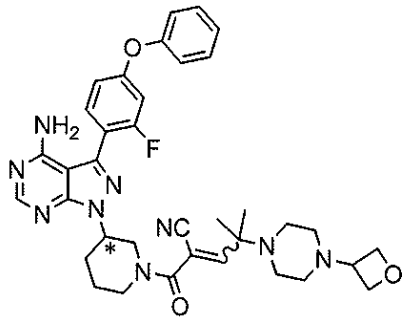
【図５Ａ】９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂに対する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示す。

【図５Ｂ】９９％超の（Ｅ）異性体を含む、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂに対する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示す。

【図６Ａ】９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂに対する熱重量分析－フーリエ変換赤外分光（ＴＧ－ＦＴＩＲ）熱曲線を示す。

【図６Ｂ】９９％超の（Ｅ）異性体を含む、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂに対する熱重量分

析－フーリエ変換赤外分光（ＴＧ－ＦＴＩＲ）熱曲線を示す。
【図７】本明細書で結晶形態Ｃと呼ばれる、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃに対するＸ線粉末回折図を示し、Ｘ軸に角度２θ（２シータ）、Ｙ軸に相対強度を示す。
【図８】結晶形態Ｃに対する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムおよび熱重量分析（ＴＧＡ）熱曲線を示し、走査速度は１５℃／分である。
【図９】結晶形態Ｃに対する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムおよび熱重量分析（ＴＧＡ）熱曲線を示し、走査速度は１０℃／分である。
【図１０】結晶形態Ｃに対する熱重量分析－フーリエ変換赤外分光（ＴＧ－ＦＴＩＲ）熱曲線を示す。
【図１１】結晶形態Ｃに対する単結晶構造を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１８】
定義：
本明細書で使用した場合、実在物に付く１つ（「ａ」または「ａｎ」）は、その実在物の１つまたはそれ以上を指し、例えば、「１つ（「ａ」）の化合物」とは、別段記述されない限り、１つもしくはそれ以上の化合物、または少なくとも１つの化合物を指す。そのため、用語「１つ」（「ａ」または「ａｎ」）、「１つまたはそれ以上」、および「少なくとも１つ」は、本明細書で互換的に使用される。
【００１９】
本明細書で使用した場合、用語「約」とは、およそ（ａｐｐｒｏｘｉｍａｔｅｌｙ）、ほぼ（ｉｎ　ｔｈｅ　ｒｅｇｉｏｎ　ｏｆ）、概して（ｒｏｕｇｈｌｙ）、または～の周囲（ａｒｏｕｎｄ）を意味する。用語「約」を数値範囲に関して使用する場合、記載される数値の上下に境界を拡張することによりその範囲を修飾する。一般に、用語「約」は、本明細書で、記述される値の上下に５％変動するように数値を修飾するのに使用される。
【００２０】
本明細書で使用した場合、「化合物（Ｉ）」とは、（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルの（Ｅ）異性体、（Ｚ）異性体、もしくは（Ｅ）および（Ｚ）異性体の混合物、（Ｓ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリル、または、２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルの（Ｒ）および（Ｓ）鏡像異性体の混合物を指し、これは、以下の構造を有する：
【化２】



（式中、＊Ｃは、立体化学中心である）。
【００２１】

化合物（Ｉ）が、（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリルとして表される場合、１重量％未満の不純物として対応する（Ｓ）鏡像異性体を含有し得る。したがって、化合物（Ｉ）が、２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリルの（Ｒ）および（Ｓ）鏡像異性体の混合物として表される場合、混合物中の（Ｒ）または（Ｓ）鏡像異性体の量は、１重量％超である。同様に、化合物（Ｉ）が、（Ｅ）異性体として表される場合、１重量％未満の不純物として対応する（Ｚ）異性体を含有し得る。したがって、化合物（Ｉ）が、２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリルの（Ｅ）および（Ｚ）異性体の混合物として表される場合、混合物中の（Ｅ）または（Ｚ）異性体の量は、１重量％超である。

【００２２】

本明細書で使用した場合、「［Ｙ］％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態［Ｘ］」とは、結晶形態での化合物（Ｉ）の［Ｙ］％が（Ｅ）異性体であることを意味する。

【００２３】

本明細書で、化合物（Ｉ）は、「薬物」、「活性薬剤」、「治療活性薬剤」、または「ＡＰＩ」と呼ぶことができる。

【００２４】

本明細書で使用した場合、幾何異性体の形態に関する「実質的に純粋」とは、化合物の７０重量％超が所与の異性体形態として存在する、化合物（Ｉ）のような化合物を指す。例えば、成句「化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、化合物（Ｉ）の実質的に純粋な（Ｅ）異性体である」とは、（Ｅ）異性体形態である化合物（Ｉ）の結晶形態Ａを少なくとも７０重量％有する化合物（Ｉ）の結晶形態Ａを指し、成句「化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、化合物（Ｉ）の実質的に純粋な（Ｚ）異性体である」とは、（Ｚ）異性体形態である化合物（Ｉ）の結晶形態Ａを少なくとも７０重量％有する化合物（Ｉ）の結晶形態Ａを指す。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態の少なくとも８０重量％は（Ｅ）形態である、または化合物（Ｉ）の結晶形態の少なくとも８０重量％は（Ｚ）形態である。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態の少なくとも８５重量％は（Ｅ）形態である、または化合物（Ｉ）の結晶形態の少なくとも８５重量％は（Ｚ）形態である。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態の少なくとも９０重量％は（Ｅ）形態である、または化合物（Ｉ）の結晶形態の少なくとも９０重量％は（Ｚ）形態である。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態の少なくとも９５重量％は（Ｅ）形態である、または化合物（Ｉ）の結晶形態の少なくとも９５重量％は（Ｚ）形態である。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態の少なくとも９７重量％もしくは少なくとも９８重量％は（Ｅ）形態である、または化合物（Ｉ）の結晶形態の少なくとも９７重量％もしくは少なくとも９８重量％は（Ｚ）形態である。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態の少なくとも９９重量％は（Ｅ）形態である、または化合物（Ｉ）の結晶形態の少なくとも９９重量％は（Ｚ）形態である。固体混合物中の（Ｅ）および（Ｚ）異性体の相対量は、当該技術分野で知られている標準的な方法および技術にしたがって決定することができる。

【００２５】

本明細書で使用した場合、「薬学的に許容される添加剤」とは、医薬組成物を製造するのに有用である担体または添加剤を指す。例えば、薬学的に許容される添加剤は、一般に安全であり、哺乳動物の薬学的使用に許容されると一般にみなされる担体および添加剤を

含む。

【００２６】

本明細書で使用した場合、用語「多形体」、「結晶形態（ｃｒｙｓｔａｌ　ｆｏｒｍ）」、「結晶形態（ｃｒｙｓｔａｌｌｉｎｅ　ｆｏｒｍ）」、および「形態」とは、結晶格子における特定の分子充填配置を有する固体を互換的に指す。結晶形態は、例えば、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）、単結晶Ｘ線回折、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）、動的水蒸気吸着（ＤＶＳ）、および／または熱重量分析（ＴＧＡ）を含む少なくとも１つの特徴化技術により同定し、互いに区別することができる。したがって、本明細書で使用した場合、用語「化合物（Ｉ）の結晶形態［Ｘ］」とは、例えば、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）、単結晶Ｘ線回折、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）、動的水蒸気吸着（ＤＶＳ）、および／または熱重量分析（ＴＧＡ）を含む少なくとも１つの特徴化技術により同定し、他の形態と区別することができる独特な結晶形態を指す。いくつかの実施形態において、本開示の新規の結晶形態は、少なくとも１つの指定された２シータ値（°２θ）での少なくとも１つのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。

【００２７】

本明細書で使用した場合、本明細書に開示される化合物の「治療有効量」とは、対象において生物学的または医学的応答を誘発する化合物の量を指す。治療有効量は、処置の目的に依存し、当業者により確かめられる（例えば、Ｌｌｏｙｄ（１９９９）Ｔｈｅ　Ａｒｔ，Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄｉｎｇを参照）。

【００２８】

本明細書で使用した場合、用語「阻害する」、「阻害」、または「阻害すること」とは、所与の状態、症状、もしくは障害、もしくは疾患の軽減もしくは抑制、または、生物学的な活性もしくはプロセスのベースライン活性における著しい低下を指す。

【００２９】

本明細書で使用した場合、用語「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、障害または状態に関して使用する場合、障害または状態の改善をもたらす任意の効果、例えば軽減、低減、調節、改善、または解消を含む。障害または状態の任意の症状の重症度の改善または軽減は、当該技術分野で知られている標準的な方法および技術にしたがって容易に評価することができる。

【００３０】

本明細書で使用した場合、「哺乳動物」とは、家畜動物（例えば、イヌ、ネコ、およびウマ）、ならびにヒトを指す。いくつかの実施形態において、哺乳動物はヒトである。いくつかの実施形態において、哺乳動物はイヌである。

【００３１】

本明細書で使用した場合、用語「ＤＳＣ」とは、示差走査熱量測定の分析方法を指す。

【００３２】

本明細書で使用した場合、用語「ＴＧＡ」とは、熱重量（ｔｈｅｒｍｏ　ｇｒａｖｉｍｅｔｒｉｃ。ｔｈｅｒｍｏｇｒａｖｉｍｅｔｒｉｃとも呼ばれる）分析の分析方法を指す。

【００３３】

本明細書で使用した場合、用語「ＴＧ－ＦＴＩＲ」とは、熱重量分析－フーリエ変換赤外分光の分析方法を指す。

【００３４】

本明細書で使用した場合、用語「ＸＲＰＤ」とは、Ｘ線粉末回折の分析的特徴化方法を指す。ＸＲＰＤパターンは、回折装置を使用して透過型構成または反射型構成において周囲条件で記録することができる。

【００３５】

本明細書で使用した場合、用語「Ｘ線粉末回折図」、「Ｘ線粉末回折パターン」、および「ＸＲＰＤパターン」とは、実験的に得られるパターン描画シグナル位置（横座標）対

シグナル強度（縦座標）を指す。結晶性材料に対して、Ｘ線粉末回折図は、Ｘ線粉末回折図の横座標に示す角度２θ（°２θ）で測定されたその角度値により各々が同定された、少なくとも１つのシグナルを含み得、これは、「・・・°２シータでのシグナル」、「・・・の［１つの］２シータ値でのシグナル」、および／または、「・・・から選ばれる少なくとも・・・の２シータ値でのシグナル」として表すことができる。

【００３６】

本明細書で使用した場合、用語「・・・の２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図」とは、Ｘ線粉末回折実験で測定され、観測されたＸ線反射位置を含有するＸＲＰＤパターン（°２θ）を指す。

【００３７】

本明細書で使用した場合、用語「シグナル」とは、カウント数で測定された強度が極大値であるＸＲＰＤパターンの点を指す。当業者は、ＸＲＰＤパターンの少なくとも１つのシグナルが重複し得、例えば、裸眼では明らかではない可能性があることは認識する。当業者は、いくつかの当該技術分野で認められた方法が、例えばリートベルト精密化のような、シグナルがパターンに存在するか否かを決定することが可能であり、決定するのに好適であることは認識する。

【００３８】

本明細書で使用した場合、用語「・・・°２シータでのシグナル」、「・・・の［１つの］２シータ値［］でのシグナル」、および、「・・・から選ばれる少なくとも・・・の２シータ値でのシグナル」とは、Ｘ線粉末回折実験で測定され、観測されたＸ線反射位置（°２θ）を指す。いくつかの実施形態において、角度値の反復性は、±０．２°２θの範囲であり、すなわち、角度値は、記載された角度値＋０．２°２シータ、角度値－０．２°２シータ、またはこれら２つの端点（角度値＋０．２°２シータおよび角度値－０．２°２シータ）の間の任意の値であり得る。Ｘ線粉末回折のシグナル値の測定において変動性が存在し得ることは、当業者に周知されている。そのため、当業者は、異なるサンプルにおいて同じシグナルに対するシグナル値で最大で±０．２°２θの変動性が存在し得ることは理解する。加えて、Ｘ線粉末回折実験において相対シグナル強度の測定において変動性が存在し得ることは、当業者に周知されている。例として、相対シグナル強度に影響を及ぼし得る非限定的な因子として、サンプル厚および好ましい配向（例えば、結晶粒子がランダムに分布していない）が挙げられる。

【００３９】

本明細書で使用した場合、Ｘ線粉末回折図は、２つの回折図のシグナルの少なくとも９０％、例えば少なくとも９５％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％が同値±０．２°２θである場合、「［特定の］図のものと実質的に類似」している。「実質的に類似」を決定するのに、当業者は、同じ結晶形態であってもＸＲＰＤ回折図において強度および／またはシグナル位置で変動性が存在し得ることは理解する。ゆえに、当業者は、ＸＲＰＤ回折図でのシグナルの最大値（本明細書で言及する角度２θ（°２θ））が、上記で考察した当該技術分野で認められた変動性である記録した値の±０．２°２θを値が記録したことを一般に意味することは理解する。

【００４０】

上述の通り、本明細書に記載されるのは、化合物（Ｉ）の新規の結晶形態である。これら新規の結晶形態は、ＢＴＫの阻害剤であり得る。ＢＴＫ阻害剤は、例えば、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、および免疫性血小板減少症のような、ＢＴＫにより媒介される疾患の処置に有用である。

【００４１】

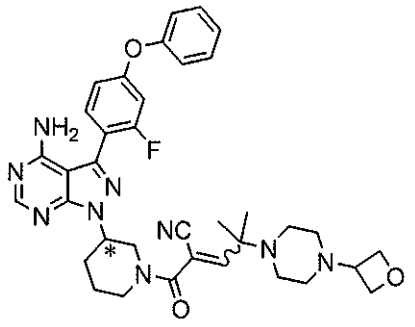
実施形態：

本開示の非限定的な実施形態は、以下を含む：

【００４２】

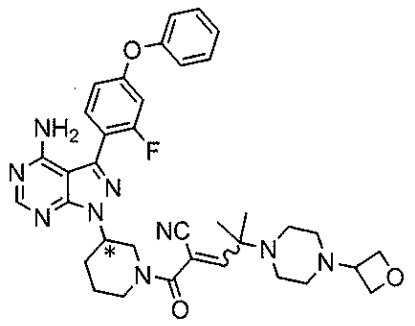
１．　化合物（Ｉ）の結晶形態Ａ：

【化３】



(I)

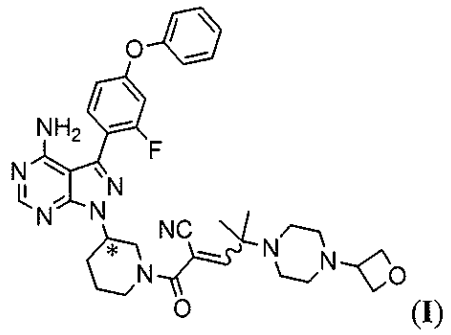
（式中、Ｃ＊は、立体化学中心である）。
２．　５．６±０．２、１２．７±０．２、１６．５±０．２、１７．０±０．２、１７．７±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２０．７±０．２、２２．２±０．２、および２４．４±０．２から選ばれる少なくとも３つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる、実施形態１に記載の結晶形態Ａ。
３．　図１のものと実質的に類似したＸ線粉末回折図で特徴付けられる、実施形態１または２に記載の結晶形態Ａ。
４．　約１４６℃～約１４７℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる、実施形態１～３のいずれか１項に記載の結晶形態Ａ。
５．　約１４０．６℃～約１４１．２℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる、実施形態１～４のいずれか１項に記載の結晶形態Ａ。
６．　熱重量分析による２５℃～２００℃の間での１．０ｗｔ．％未満の質量損失で特徴付けられる、実施形態１～５のいずれか１項に記載の結晶形態Ａ。
７．　９５％の相対湿度（ＲＨ）での貯蔵の際、１％未満の含水量で特徴付けられる、実施形態１～６のいずれか１項に記載の結晶形態Ａ。
８．　化合物（Ｉ）の少なくとも９５％は、（Ｅ）異性体である、実施形態１～７のいずれか１項に記載の結晶形態Ａ。
９．　酢酸イソプロピルを非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリルに添加して、溶液を形成すること；
　溶液を撹拌して、沈殿物を形成すること；および
　濾過により結晶形態Ａを単離すること
を含む方法により製造される、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａ。
【００４３】
１０．　化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂ：
【化４】



(I)

（式中、Ｃ＊は、立体化学中心である）。
１１．　１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．０±０．２、および２２．９±０．２から選ばれる少なくとも３つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる、実施形態１０に記載の結晶形態Ｂ。
１２．　化合物（Ｉ）の少なくとも９９％超は、（Ｅ）異性体である、実施形態１０または１１に記載の結晶形態Ｂ。
１３．　化合物（Ｉ）の９５％～９９％は、（Ｅ）異性体である、実施形態１０または１１に記載の結晶形態Ｂ。
１４．　図４Ｂのものと実質的に類似したＸ線粉末回折図で特徴付けられる、実施形態１０～１２のいずれか１項に記載の結晶形態Ｂ。
１５．　図４Ａのものと実質的に類似したＸ線粉末回折図で特徴付けられる、実施形態１０、１１、または１３のいずれか１項に記載の結晶形態Ｂ。
１６．　約１４４℃～約１４６℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる、実施形態１０～１２、または１４のいずれか１項に記載の結晶形態Ｂ。
１７．　約１３９．３℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる、実施形態１０～１２、１４、または１６のいずれか１項に記載の結晶形態Ｂ。
１８．　約１４１℃～約１４２℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる、実施形態１０、１１、１３、または１５のいずれか１項に記載の結晶形態Ｂ。
１９．　約１３１．８℃～約１３２．４℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる、実施形態１０、１１、１３、１５、または１８のいずれか１項に記載の結晶形態Ｂ。
２０．　９５％の相対湿度（ＲＨ）での貯蔵の際、１．３％未満の含水量で特徴付けられる、実施形態１０～１９のいずれか１項に記載の結晶形態Ｂ。
２１．　酢酸エチルを非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルに添加して、溶液を形成すること；
　溶液に塩化ナトリウムを種として加え、溶液を撹拌して、懸濁液を得ること；
　懸濁液の濾過により結晶形態Ｂを単離すること
を含む方法により製造される、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂ。
２２．　エタノールを（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルの形態Ｃに添加して、溶液またはスラリーを形成すること；
　溶液またはスラリーに化合物（Ｉ）の形態Ｂの種結晶を加えること；および
　濾過により化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを単離すること
を含む方法により製造される、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂ。
【００４４】
２３．　化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃ：

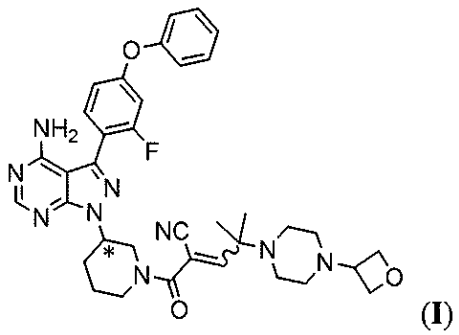
【化５】



(I)

（式中、Ｃ＊は、立体化学中心である）。
２４．　９．８±０．２、１０．２±０．２、１５．６±０．２、１６．６±０．２、１８．６±０．２、１８．９±０．２、１９．６±０．２、および２１．６±０．２から選ばれる少なくとも３つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる、実施形態２３に記載の結晶形態Ｃ。
２５．　図７のものと実質的に類似したＸ線粉末回折図で特徴付けられる、実施形態２３または２４に記載の結晶形態Ｃ。
２６．　約１１８．５℃～約１１９℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられ、ＤＳＣ走査速度は１５℃／分である、実施形態２３～２５のいずれか１項に記載の結晶形態Ｃ。
２７．　約１１５．６℃～約１１６℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられ、ＤＳＣ走査速度は１５℃／分である、実施形態２３～２６のいずれか１項に記載の結晶形態Ｃ。
２８．　約１２０．５℃～約１２１℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられ、ＤＳＣ走査速度は１０℃／分である、実施形態２３～２７のいずれか１項に記載の結晶形態Ｃ。
２９．　約１１８℃～約１１８．５℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられ、ＤＳＣ走査速度は１０℃／分である、実施形態２３～２８のいずれか１項に記載の結晶形態Ｃ。
３０．　化合物（Ｉ）の少なくとも９５％は、（Ｅ）異性体である、実施形態２３～２９のいずれか１項に記載の結晶形態Ｃ。
３１．　Ｐ－１空間群で特徴付けられる、実施形態２３～３０のいずれか１項に記載の結晶形態Ｃ。
３２．　２００（２）Ｋでの以下の単位格子の寸法：
　　ａ＝１０．６７４１Å　　α＝９３．６５４°
　　ｂ＝１２．７６８４Å　　β＝１０４．４００°
　　ｃ＝１４．５２８７Å　　γ＝１０５．４７６°
で特徴付けられる、実施形態２３～３１のいずれか１項に記載の結晶形態Ｃ。
３３．　アセトニトリルを非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルに添加して、溶液を形成すること；
　溶液に化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを種として加えて、混合物を形成し、混合物を撹拌してスラリーを得ること；および
　スラリーを濾過することにより結晶形態Ｃを単離すること
を含む方法により製造される、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃ。
３４．　実施形態１～３３のいずれか１項に記載の結晶形態から選ばれる化合物（Ｉ）の少なくとも１つの結晶形態；および

少なくとも１つの薬学的に許容される添加剤
を含む医薬組成物。
３５．　固体の経口組成物の形態である、実施形態３４に記載の医薬組成物。
３６．　錠剤またはカプセル剤の形態である、実施形態３４または３５に記載の医薬組成物。
３７．　哺乳動物においてブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）を阻害する方法であって、前記ＢＴＫ阻害を必要とする哺乳動物に、実施形態１～３３のいずれか１項に記載の結晶形態から選ばれる、治療有効量の少なくとも１つの結晶形態を投与することを含む方法。
３８．　それを必要とする哺乳動物のブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）により媒介される疾患を処置する方法であって、哺乳動物に、実施形態１～３３のいずれか１項に記載の結晶形態から選ばれる、治療有効量の少なくとも１つの結晶形態を投与することを含む方法。
３９．　それを必要とする哺乳動物の尋常性天疱瘡または落葉状天疱瘡を処置する方法であって、哺乳動物に、実施形態１～３３のいずれか１項に記載の結晶形態から選ばれる、治療有効量の少なくとも１つの結晶形態を投与することを含む方法。
４０．　それを必要とする哺乳動物の免疫性血小板減少症を処置する方法であって、哺乳動物に、実施形態１～３３のいずれか１項に記載の結晶形態から選ばれる、治療有効量の少なくとも１つの結晶形態を投与することを含む方法。
４１．　哺乳動物は、ヒトである、実施形態３７～４０のいずれか１項に記載の方法。
【００４５】
化合物（Ｉ）の結晶形態Ａ
いくつかの実施形態において、本開示は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａを提供する：
【化６】



(I)

（式中、＊Ｃは、立体化学中心である）。
【００４６】
図１は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａに対するＸ線粉末回折図を示す。図１において、ＸＲＰＤパターンは、少量の結晶形態Ｂを含む結晶形態Ａに相当し、以下にさらに記載している。
【００４７】
図２は、化合物（Ｉ）の結晶形態ＡのＤＳＣサーモグラムを示す。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、約１４６℃～約１４７℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、約１４０．６℃～約１４１．２℃で融解／分解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、約１４０．６℃～約１４１．２℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、関連するエンタルピーは、約５２Ｊ／ｇ（ΔＨ＝５２Ｊ／ｇ）である。
【００４８】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、図２のものと実質的に類似したＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。

【００４９】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、図３のものと実質的に類似した熱重量分析－フーリエ変換赤外分光（ＴＧ－ＦＴＩＲ）熱曲線で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、熱重量分析による２５℃～２００℃の間での１．０ｗｔ．％未満の質量損失で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、この質量損失は、酢酸イソプロピルの損失に相当するが、これは、融解温度の周囲で放出される。いくつかの実施形態において、分解は、例えば実質的に図３に示す通り、より高温で観測される（約２２０℃～約２３０℃で開始）。

【００５０】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、８５％の相対湿度（ＲＨ）での貯蔵の際、１％未満の含水量を有する。

【００５１】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、表１に記載したものと実質的に類似するシグナルを有するＣｕ－Ｋα放射線の入射ビームでのＸ線粉末回折分析により作成されるＸ線粉末回折図で特徴付けられる。

【００５２】

【表１】

表 1.

2-シータ (°)
5.64
10.19
10.49
12.50
12.71
16.49
17.01
17.72
18.67
19.16
19.51
20.68
21.15
22.21
23.41
24.38
25.08
25.59
20.29
26.92
27.50

【００５３】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、５．６±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、１２．７±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、１６．５±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、１７．０±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、１７．７±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ

線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、１８．７±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、１９．２±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、２０．７±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、２２．２±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、２４．４±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。

【００５４】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、５．６±０．２、１２．７±０．２、１６．５±０．２、１７．０±０．２、１７．７±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２０．７±０．２、２２．２±０．２、および２４．４±０．２の２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、５．６±０．２、１２．７±０．２、１６．５±０．２、１７．０±０．２、１７．７±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２０．７±０．２、２２．２±０．２、および２４．４±０．２から選ばれる少なくとも９つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、５．６±０．２、１２．７±０．２、１６．５±０．２、１７．０±０．２、１７．７±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２０．７±０．２、２２．２±０．２、および２４．４±０．２から選ばれる少なくとも８つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、５．６±０．２、１２．７±０．２、１６．５±０．２、１７．０±０．２、１７．７±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２０．７±０．２、２２．２±０．２、および２４．４±０．２から選ばれる少なくとも７つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、５．６±０．２、１２．７±０．２、１６．５±０．２、１７．０±０．２、１７．７±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２０．７±０．２、２２．２±０．２、および２４．４±０．２から選ばれる少なくとも６つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、５．６±０．２、１２．７±０．２、１６．５±０．２、１７．０±０．２、１７．７±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２０．７±０．２、２２．２±０．２、および２４．４±０．２から選ばれる少なくとも５つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、５．６±０．２、１２．７±０．２、１６．５±０．２、１７．０±０．２、１７．７±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２０．７±０．２、２２．２±０．２、および２４．４±０．２から選ばれる少なくとも４つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、５．６±０．２、１２．７±０．２、１６．５±０．２、１７．０±０．２、１７．７±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２０．７±０．２、２２．２±０．２、および２４．４±０．２から選ばれる少なくとも３つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、５．６±０．２、１２．７±０．２、１６．５±０．２、１７．０±０．２、１７．７±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２０．７±０．２、２２．２±０．２、および２４．４±０．２から選ばれる少なくとも２つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、５．６±０．２、１２．７±０．２、１６．５±０．２、１７．０±０．２、１７．７±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２０．７±０．２、２２．２±０．２、および２４．４±０．２から選ばれる少なくとも１つの２シー

タ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。

【００５５】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａは、図１のものと実質的に類似したＸ線粉末回折図で特徴付けられる。

【００５６】

いくつかの実施形態において、本開示は、酢酸イソプロピルを非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリルに添加して、溶液を形成することを含む、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａを製造するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、溶液を撹拌して、沈殿物を形成することをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、濾過により結晶形態Ａを単離することをさらに含む。

【００５７】

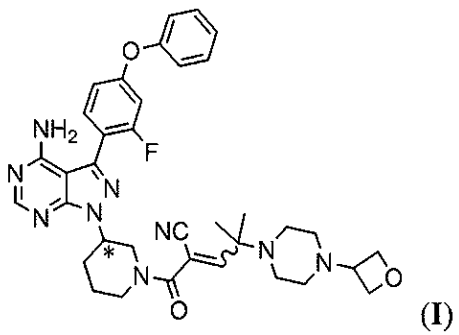
いくつかの実施形態において、本開示は、酢酸イソプロピルを非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリルに添加して、溶液を形成することを含む方法により製造される、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａを提供する。いくつかの実施形態において、方法は、溶液を撹拌して、沈殿物を形成することをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、濾過により結晶形態Ａを単離することをさらに含む。

【００５８】

化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂ

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを提供する：

【化７】



(I)

（式中、＊Ｃは、立体化学中心である）。

【００５９】

図４Ａは、９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂに対するＸ線粉末回折図を示す。図４Ａにおいて、ＸＲＰＤパターンは、非晶質の化合物（Ｉ）の酢酸エチル中の撹拌溶液に添加し、続いて終夜撹拌した結晶形態ＡおよびＢの種結晶を使用して、ＮａＣｌ種晶を含まずに得られた結晶形態Ｂに相当するが、これにより、結晶形態Ｂの結晶化および産生が生じた。

【００６０】

図４Ｂは、９９％超の（Ｅ）異性体を含む、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂに対するＸ線粉末回折図を示す。図４Ｂにおいて、ＸＲＰＤパターンは、化合物（Ｉ）の形態Ｃのエタノール中の撹拌したスラリーに添加し、続いて終夜撹拌した結晶形態Ｂの種結晶を使用して、ＮａＣｌ種晶を含まずに得られた結晶形態Ｂに相当するが、これにより、９９％超の（Ｅ）異性体を含む結晶形態Ｂの結晶化および産生が生じた。

【００６１】
結晶形態Ａは、経時的に結晶形態Ｂに変換することができる。ゆえに、結晶形態Ｂは、室温で結晶形態Ａより熱力学的に安定であり得る。
【００６２】
結晶形態Ｃは、経時的に結晶形態Ｂに変換することができる。ゆえに、結晶形態Ｂは、室温で結晶形態Ｃより、より熱力学的により安定であり得る。
【００６３】
図５Ａは、９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む、化合物（Ｉ）の結晶形態ＢのＤＳＣサーモグラムを示す。
【００６４】
いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、約１４１℃～約１４２℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、約１３１．８℃～約１３２．４℃で融解／分解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、約１３１．８℃～約１３２．４℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、関連するエンタルピーは、約５４．９Ｊ／ｇ（ΔＨ＝５４．９Ｊ／ｇ）である。
【００６５】
いくつかの実施形態において、９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、約１４１℃～約１４２℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、約１３１．８℃～約１３２．４℃で融解／分解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、約１３１．８℃～約１３２．４℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、関連するエンタルピーは、約５４．９Ｊ／ｇ（ΔＨ＝５４．９Ｊ／ｇ）である。
【００６６】
いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、図５Ａのものと実質的に類似したＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、図５Ａのものと実質的に類似したＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。
【００６７】
図５Ｂは、９９％超の（Ｅ）異性体を含む結晶形態ＢのＤＳＣサーモグラムを示す。
【００６８】
いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態は、約１４４℃～約１４６℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、約１３９．３℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、関連するエンタルピーは、約６５．５Ｊ／ｇ（ΔＨ＝６５．５Ｊ／ｇ）である。
【００６９】
いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態は、約１４４℃～約１４６℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、約１３９．３℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、関連するエンタルピーは、約６５．５Ｊ／ｇ（ΔＨ＝６５．５Ｊ／ｇ）である。
【００７０】
いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、図５Ｂのものと実質的に類似したＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、図５Ｂのものと実質的に類似したＤ

ＳＣサーモグラムで特徴付けられる。

【００７１】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、図６Ａのものと実質的に類似した熱重量分析－フーリエ変換赤外分光（ＴＧ－ＦＴＩＲ）熱曲線で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、図６Ａのものと実質的に類似した熱重量分析－フーリエ変換赤外分光（ＴＧ－ＦＴＩＲ）熱曲線で特徴付けられる。

【００７２】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、熱重量分析による２５℃～１６２℃の間での０．８ｗｔ．％未満の質量損失で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、上記の質量損失に加えて、熱重量分析による１６２℃～２５０℃の間での０．８ｗｔ．％未満のさらなる質量損失が存在する。いくつかの実施形態において、このさらなる質量損失は、酢酸エチルの除去に相当する。いくつかの実施形態において、分解は、例えば実質的に図６Ａに示す通り、より高温で観測される（約２５０℃～約２５３℃で開始）。

【００７３】

いくつかの実施形態において、９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、熱重量分析による２５℃～１６２℃の間での０．８ｗｔ．％未満の質量損失で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、上記の質量損失に加えて、熱重量分析による１６２℃～２５０℃の間での０．８ｗｔ．％未満のさらなる質量損失が存在する。いくつかの実施形態において、このさらなる質量損失は、酢酸エチルの除去に相当する。いくつかの実施形態において、分解は、例えば実質的に図６Ａに示す通り、より高温で観測される（約２５０℃～約２５３℃で開始）。

【００７４】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、図６Ｂのものと実質的に類似した熱重量分析－フーリエ変換赤外分光（ＴＧ－ＦＴＩＲ）熱曲線で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、図６Ｂのものと実質的に類似した熱重量分析－フーリエ変換赤外分光（ＴＧ－ＦＴＩＲ）熱曲線で特徴付けられる。

【００７５】

いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、熱重量分析による２５℃～１６２℃の間での０．７ｗｔ．％未満の質量損失で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、上記の質量損失に加えて、熱重量分析による１６２℃～２５０℃の間での０．７ｗｔ．％未満のさらなる質量損失が存在する。いくつかの実施形態において、このさらなる質量損失は、エタノールの除去に相当する。いくつかの実施形態において、分解は、例えば実質的に図６Ａに示す通り、より高温で観測される（約２５０℃～約２５３℃で開始）。

【００７６】

いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、熱重量分析による２５℃～１６２℃の間での０．５ｗｔ．％未満の質量損失で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、上記の質量損失に加えて、熱重量分析による１６２℃～２５０℃の間での０．５ｗｔ．％未満のさらなる質量損失が存在する。いくつかの実施形態において、このさらなる質量損失は、エタノールの除去に相当する。いくつかの実施形態において、分解は、例えば実質的に図６Ｂに示す通り、より高温で観測される（約２５０℃～約２５３℃で開始）。

【００７７】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、９５％の相対湿度（ＲＨ）での貯蔵の際、１．３％未満の含水量で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、９５％の相対湿度（ＲＨ）での貯蔵の際、１．３％未満の含水量で特徴付けられる。

【００７８】
いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、表２Ａに記載したものと実質的に類似するシグナルを有するＣｕ－Ｋα放射線の入射ビームでのＸ線粉末回折分析により作成されるＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、表２Ａに記載したものと実質的に類似するシグナルを有するＣｕ－Ｋα放射線の入射ビームでのＸ線粉末回折分析により作成されるＸ線粉末回折図で特徴付けられる。
【００７９】
【表２－１】

表 2A.

2-シータ (°)
5.17
10.78
11.97
13.87
14.52
15.31
16.34
16.68
17.46
17.89
18.36
18.68
19.17
19.48
20.43
21.13
21.64
22.03
22.91
23.08
24.40
24.80
25.54
26.02

【表２－２】

2-シータ (°)
26.48
28.27
28.84
30.46
30.88
31.91

【００８０】
いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１５．３±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１６．３±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１７．９±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１８．４±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１８．７±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、２２．９±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、２３．１±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。
【００８１】
いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１５．３±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１６．３±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１７．９±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１８．４±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１８．７±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、２２．９±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、２３．１±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。
【００８２】
いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５

．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２の２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２から選ばれる少なくとも７つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２から選ばれる少なくとも６つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２から選ばれる少なくとも５つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２から選ばれる少なくとも４つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２から選ばれる少なくとも３つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２から選ばれる少なくとも２つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２から選ばれる少なくとも１つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。

【００８３】

いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２の２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２から選ばれる少なくとも７つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２から選ばれる少なくとも６つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２から選ばれる少なくとも５つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２から選ばれる少なくとも４つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けら

れる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２から選ばれる少なくとも３つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２から選ばれる少なくとも２つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、２２．９±０．２、および２３．１±０．２から選ばれる少なくとも１つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。

【００８４】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、図４Ａのものと実質的に類似したＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、図４Ａのものと実質的に類似したＸ線粉末回折で特徴付けられる。

【００８５】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、表２Ｂに記載したものと実質的に類似するシグナルを有するＣｕ－Ｋα放射線の入射ビームでのＸ線粉末回折分析により作成されるＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、表２Ｂに記載したものと実質的に類似するシグナルを有するＣｕ－Ｋα放射線の入射ビームでのＸ線粉末回折分析により作成されるＸ線粉末回折図で特徴付けられる。

【００８６】

【表３－１】

表 2B.

2-シータ (°)
4.22
5.13
10.76
11.97
13.24
13.90
14.54
15.31
16.34
16.67
17.03
17.47
17.89
18.36
18.69
19.17
19.50
20.44
20.77
21.15
21.67
22.05
22.35
22.93

【表３－２】

2-シータ (°)
23.42
23.86
24.12
24.40
24.79
25.53
26.03
26.47
28.26
28.86
30.45
30.87
31.95
33.48
35.33
36.75

【００８７】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２°２シータでのＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、５．１±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１５．３±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１６．３±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１７．９±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１８．４±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１８．７±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１９．２±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、２１．２±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ

）の結晶形態Ｂは、２２．０±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。

【００８８】

いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）結晶形態Ｂは、４．２±０．２°２シータでのＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、５．１±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１０．８±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１５．３±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１６．３±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１７．９±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１８．４±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１８．７±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、１９．２±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、２１．２±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、２２．０±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。

【００８９】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２の２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも１０個の２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも９つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも８つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも７つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、

１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも６つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも５つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも４つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも３つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも２つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも１つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。

【００９０】

いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２の２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも１０個の２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも９つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも８つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも７つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは

、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも６つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも５つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも４つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも３つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも２つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、４．２±０．２、５．１±０．２、１０．８±０．２、１５．３±０．２、１６．３±０．２、１７．９±０．２、１８．４±０．２、１８．７±０．２、１９．２±０．２、２１．２±０．２、および２２．０±０．２から選ばれる少なくとも１つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。

【００９１】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、図４Ｂのものと実質的に類似したＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂは、図４Ｂのものと実質的に類似したＸ線粉末回折で特徴付けられる。

【００９２】

いくつかの実施形態において、本開示は、酢酸エチルを非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリルに添加して、溶液を形成することを含む方法により製造される、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを提供する。いくつかの実施形態において、方法は、溶液に塩化ナトリウムを種として加え、撹拌して、懸濁液を得ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、懸濁液の濾過により結晶形態Ｂを単離することをさらに含む。

【００９３】

いくつかの実施形態において、本開示は、非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリルを酢酸エチルに溶解して、溶液を形成することを含む、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを製造するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、溶液に化合物（Ｉ）の結晶形態Ａ、ならびに化合物（Ｉ）の結晶形態ＡおよびＢの混合物を種として加えて、スラリーを得ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、ヘプタンをスラリーに添加し、スラリーを濾過

して、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを得ることをさらに含む。

【００９４】

いくつかの実施形態において、本開示は、非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルを酢酸エチルに溶解して、溶液を形成することを含む方法により製造される、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを提供する。いくつかの実施形態において、方法は、溶液に化合物（Ｉ）の結晶形態Ａ、ならびに化合物（Ｉ）の結晶形態ＡおよびＢの混合物を種として加えて、スラリーを得ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、ヘプタンをスラリーに添加し、スラリーを濾過して、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを得ることをさらに含む。

【００９５】

いくつかの実施形態において、本開示は、酢酸エチルを非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルに添加して、溶液を形成することを含む方法により製造される、９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを提供する。いくつかの実施形態において、方法は、溶液に塩化ナトリウムを種として加え、撹拌して、懸濁液を得ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、懸濁液の濾過により９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む結晶形態Ｂを単離することをさらに含む。

【００９６】

いくつかの実施形態において、本開示は、非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルを酢酸エチルに溶解して、溶液を形成することを含む、化合物（Ｉ）の９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む結晶形態Ｂを製造するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、溶液に化合物（Ｉ）の結晶形態Ａ、ならびに化合物（Ｉ）の結晶形態ＡおよびＢの混合物を種として加えて、スラリーを得ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、ヘプタンをスラリーに添加し、スラリーを濾過して、９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを得ることをさらに含む。

【００９７】

いくつかの実施形態において、本開示は、非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルを酢酸エチルに溶解して、溶液を形成することを含む方法により製造される、９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを提供する。いくつかの実施形態において、方法は、溶液に化合物（Ｉ）の結晶形態Ａ、ならびに化合物（Ｉ）の結晶形態ＡおよびＢの混合物を種として加えて、スラリーを得ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、ヘプタンをスラリーに添加し、スラリーを濾過して、９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを得ることをさらに含む。

【００９８】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃをエタノールに溶解して、溶液またはスラリーを形成することを含む、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを製造するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、溶液またはスラリーに化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを種として加えることをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、濾過により沈殿物を得ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、沈殿物を真空下で乾燥して、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを得ることをさらに含

む。いくつかの実施形態において、沈殿物を真空下で乾燥することは、熱を加えることを含む。

【００９９】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｃは、約１５℃で溶解する。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｂを種として加えた溶液またはスラリーは、一定期間、室温で撹拌する。いくつかの実施形態において、一定時間は約４８時間である。

【０１００】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃをエタノールに溶解して、溶液またはスラリーを形成することを含む、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを製造するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、溶液またはスラリーに化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを種として加えることをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、濾過により沈殿物を得ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、沈殿物を真空下で乾燥して、９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを得ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、沈殿物を真空下で乾燥することは、熱を加えることを含む。

【０１０１】

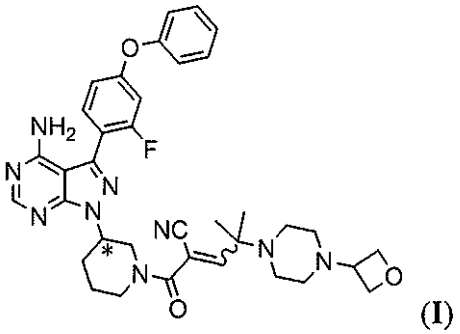
いくつかの実施形態において、結晶形態Ｃは、約１５℃で溶解する。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｂを種として加えた溶液またはスラリーは、一定期間、室温で撹拌する。いくつかの実施形態において、一定時間は約４８時間である。

【０１０２】

化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃ

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃを提供する：

【化８】



(I)

（式中、＊Ｃは、立体化学中心である）。

【０１０３】

結晶形態Ｃは、化合物（Ｉ）のアセトニトリル溶媒和物である。

【０１０４】

図７は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃに対するＸ線粉末回折図を示す。

【０１０５】

図８は、化合物（Ｉ）の結晶形態ＣのＤＳＣサーモグラムを示す。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、約１１８．５℃～約１１９℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、約１１５．６℃～約１１６．０℃で融解／分解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、約１１５．６℃～約１１６．０℃で融解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。

【０１０６】

図８はまた、化合物（Ｉ）の結晶形態ＣのＴＧＡ熱曲線を示す。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｃは、２５℃～１５０℃の間での５％未満の質量損失で特徴付けられる

。

【０１０７】

図８のＤＳＣサーモグラムは、４０ｍＬ／分、N_2パージ下で、オートサンプラーおよび冷凍冷却システムを備えたＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ１００またはＱ２０００示差走査熱量計を使用して得られた。スクリーニングサンプルのＤＳＣサーモグラムは、クリンプ付きのＡｌパンにおいて１５℃／分で得られた。ＴＧＡサーモグラムは、４０ｍＬ／分、N_2パージ下で、ＰｔまたはＡｌパンにおいてＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ５０熱重量分析装置で得られた。スクリーニングサンプルのＴＧＡサーモグラムは、別段言及されない限り、１５℃／分で得られた。

【０１０８】

図９は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃの異なるＤＳＣサーモグラムを示す。温度走査速度が１０℃／分であったことを除いて、ＤＳＣの条件は、図８と同様であった。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、約１２０．５℃～約１２１℃での吸熱ピーク（融解温度）を有するＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、約１１８．０℃～約１１８．５℃で融解／分解の開始を示すＤＳＣサーモグラムで特徴付けられる。

【０１０９】

図９はまた、化合物（Ｉ）の結晶形態ＣのＴＧＡ熱曲線を示す。温度走査速度が１０℃／分であったことを除いて、ＴＧＡ条件は、図８と同様であった。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｃは、２５℃～１４５℃の間での５ｗｔ．％未満の質量損失で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、質量損失は、アセトニトリルの除去による。

【０１１０】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の形態Ｃは、例えば図１０に示す通り、より高温（２５０℃より高い温度）で分解されるが、図１０は、結晶形態ＣのＴＧ－ＦＴＩＲサーモグラムである。図１０はまた、１００℃～２００℃の間での５．５％未満の質量損失が存在することも示す。いくつかの実施形態において、質量損失は、アセトニトリルの損失に起因する。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、表３に記載したものと実質的に類似するシグナルを有するＣｕ－Ｋα放射線の入射ビームでのＸ線粉末回折分析により作成されるＸ線粉末回折図で特徴付けられる。

【０１１２】

【表４－１】

表 3.

2-シータ (°)
6.36
7.24
8.98
9.45
9.76
10.24
10.76
12.35
13.32
14.44
15.55
15.98
16.56
17.12
18.64
18.95
19.58
19.98
20.29
20.92
21.27
21.59
22.26
22.63

【表４－２】

2-シータ (°)
23.20
23.47
24.47
24.77
25.39
25.87
27.11
28.01
29.35
30.15
34.89

【０１１３】
いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、９．８±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、１０．２±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、１５．６±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、１６．６±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、１８．６±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、１８．９±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、１９．６±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、２１．６±０．２°２シータでのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。
【０１１４】
いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、９．８±０．２、１０．２±０．２、１５．６±０．２、１６．６±０．２、１８．６±０．２、１８．９±０．２、１９．６±０．２、および２１．６±０．２の２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、９．８±０．２、１０．２±０．２、１５．６±０．２、１６．６±０．２、１８．６±０．２、１８．９±０．２、１９．６±０．２、および２１．６±０．２から選ばれる少なくとも７つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、９．８±０．２、１０．２±０．２、１５．６±０．２、１６．６±０．２、１８．６±０．２、１８．９±０．２、１９．６±０．２、および２１．６±０．２から選ばれる少なくとも６つの２シータ値

でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、９．８±０．２、１０．２±０．２、１５．６±０．２、１６．６±０．２、１８．６±０．２、１８．９±０．２、１９．６±０．２、および２１．６±０．２から選ばれる少なくとも５つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、９．８±０．２、１０．２±０．２、１５．６±０．２、１６．６±０．２、１８．６±０．２、１８．９±０．２、１９．６±０．２、および２１．６±０．２から選ばれる少なくとも４つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、９．８±０．２、１０．２±０．２、１５．６±０．２、１６．６±０．２、１８．６±０．２、１８．９±０．２、１９．６±０．２、および２１．６±０．２から選ばれる少なくとも３つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、９．８±０．２、１０．２±０．２、１５．６±０．２、１６．６±０．２、１８．６±０．２、１８．９±０．２、１９．６±０．２、および２１．６±０．２から選ばれる少なくとも２つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、９．８±０．２、１０．２±０．２、１５．６±０．２、１６．６±０．２、１８．６±０．２、１８．９±０．２、１９．６±０．２、および２１．６±０．２から選ばれる少なくとも１つの２シータ値でのシグナルを有するＸ線粉末回折図で特徴付けられる。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、図７のものと実質的に類似したＸ線粉末回折図で特徴付けられる。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、図１１のものと実質的に類似した単結晶構造で特徴付けられる。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、Ｐ－１空間群で特徴付けられる。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、Ｐ－１空間群および以下の単位格子の寸法で特徴付けられる。

ａ＝１０．６７Å　α＝９３．６５°
ｂ＝１２．７７Å　β＝１０４．４０°
ｃ＝１４．５３Å　γ＝１０５．４８°

【０１１９】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、Ｐ－１空間群および以下の単位格子の寸法で特徴付けられる。

ａ＝１０．６７４Å　α＝９３．６５４°
ｂ＝１２．７６８Å　β＝１０４．４００°
ｃ＝１４．５２９Å　γ＝１０５．４７６°

【０１２０】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、Ｐ－１空間群および以下の単位格子の寸法で特徴付けられる。

ａ＝１０．６７４１Å　α＝９３．６５４３°
ｂ＝１２．７６８４Å　β＝１０４．４００３°
ｃ＝１４．５２８７Å　γ＝１０５．４７６４°

【０１２１】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、Ｐ－１空間群および以下の単位格子の寸法で特徴付けられる。

ａ＝１０．６７４１１Å　α＝９３．６５４３°

ｂ＝１２．７６８４２Å　　β＝１０４．４００３°
ｃ＝１４．５２８７２Å　　γ＝１０５．４７６４°

【０１２２】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、Ｐ－１空間群および以下の単位格子の寸法で特徴付けられる。

ａ＝１０．６７４１１３Å　　α＝９３．６５４３°
ｂ＝１２．７６８４１６Å　　β＝１０４．４００３°
ｃ＝１４．５２８７１５Å　　γ＝１０５．４７６４°

【０１２３】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、Ｐ－１空間群および２００（２）Ｋでの以下の単位格子の寸法で特徴付けられる。

ａ＝１０．６７Å　　α＝９３．６５°
ｂ＝１２．７７Å　　β＝１０４．４０°
ｃ＝１４．５３Å　　γ＝１０５．４８°

【０１２４】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、Ｐ－１空間群および２００（２）Ｋでの以下の単位格子の寸法で特徴付けられる。

ａ＝１０．６７４Å　　α＝９３．６５４°
ｂ＝１２．７６８Å　　β＝１０４．４００°
ｃ＝１４．５２９Å　　γ＝１０５．４７６°

【０１２５】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、Ｐ－１空間群および２００（２）Ｋでの以下の単位格子の寸法で特徴付けられる。

ａ＝１０．６７４１Å　　α＝９３．６５４３°
ｂ＝１２．７６８４Å　　β＝１０４．４００３°
ｃ＝１４．５２８７Å　　γ＝１０５．４７６４°

【０１２６】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、Ｐ－１空間群および２００（２）Ｋでの以下の単位格子の寸法で特徴付けられる。

ａ＝１０．６７４１１Å　　α＝９３．６５４３°
ｂ＝１２．７６８４２Å　　β＝１０４．４００３°
ｃ＝１４．５２８７２Å　　γ＝１０５．４７６４°

【０１２７】

いくつかの実施形態において、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃは、Ｐ－１空間群および２００（２）Ｋでの以下の単位格子の寸法で特徴付けられる。

ａ＝１０．６７４１１３Å　　α＝９３．６５４３°
ｂ＝１２．７６８４１６Å　　β＝１０４．４００３°
ｃ＝１４．５２８７１５Å　　γ＝１０５．４７６４°

【０１２８】

いくつかの実施形態において、本開示は、アセトニトリルを非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルに添加して、溶液を形成することを含む、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃを製造するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、溶液に化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを種として加えて、混合物を形成し、混合物を撹拌してスラリーを得ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、スラリーを濾過することにより結晶形態Ｃを単離することをさらに含む。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、本開示は、アセトニトリルを非晶質（Ｒ）－２－［３－

［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリルに添加して、溶液を形成することを含む方法により製造される、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃを提供する。いくつかの実施形態において、方法は、溶液に化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを種として加えて、混合物を形成し、混合物を撹拌してスラリーを得ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、スラリーを濾過することにより結晶形態Ｃを単離することをさらに含む。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、本開示は、アセトニトリルを非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリルに添加して、溶液を形成することを含む、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃを製造するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、溶液に化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃを種として加え、撹拌して、沈殿物を得ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、沈殿物を濾過することにより結晶形態Ｃを単離することをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、沈殿物を真空下で乾燥して、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃを得ることをさらに含む。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、本開示は、アセトニトリルを非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリルに添加して、溶液を形成することを含む方法により製造される、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃを提供する。いくつかの実施形態において、方法は、溶液に化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃを種として加え、撹拌して、沈殿物を得ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、沈殿物を濾過することにより結晶形態Ｃを単離することをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、沈殿物を真空下で乾燥して、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃを得ることをさらに含む。

【０１３２】

いくつかの実施形態において、本開示は、非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリル、および化合物（Ｉ）の結晶形態ＡとＢとの混合物の、アセトニトリル／ｔ－ブチルメチルエーテル混合物中の混合物を撹拌することを含む、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃを製造するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、混合物に結晶形態Ａを種として加え、場合により追加量のアセトニトリル／ｔ－ブチルメチルエーテル混合物をさらに添加して、懸濁液を得ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、懸濁液は濃厚な懸濁液である。いくつかの実施形態において、方法は、懸濁液を濾過することにより化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃを単離することをさらに含む。

【０１３３】

いくつかの実施形態において、本開示は、非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリル、および化合物（Ｉ）の結晶形態ＡとＢとの混合物の、アセトニトリル／ｔ－ブチルメチルエーテル混合物中の混合物を撹拌することを含む方法により製造される、化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃを提供する。いくつかの実施形態において、方法は、混合物に結晶形態Ａを種として加え、場合により追加量

のアセトニトリル／ｔ－ブチルメチルエーテル混合物をさらに添加して、懸濁液を得ることをさらに含む。いくつかの実施形態において、懸濁液は濃厚な懸濁液である。いくつかの実施形態において、方法は、懸濁液を濾過することにより化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃを単離することをさらに含む。

【０１３４】

適応

本明細書に記載される化合物（Ｉ）の結晶形態は、哺乳動物のＢＴＫ活性により媒介される状態を処置するのに有用であり得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物（Ｉ）の結晶形態は、ヒトまたは非ヒトを処置するのに使用することができる。

【０１３５】

本明細書に記載される化合物（Ｉ）の結晶形態は、例えば、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、免疫性血小板減少症、皮膚ループス、皮膚エリテマトーデス、皮膚炎、円形脱毛症、尋常性白斑、壊疽性膿皮症、粘膜類天疱瘡、後天性表皮水疱症、スティーブンスジョンソン症候群、ＴＥＮ（中毒性表皮壊死融解症）、薬疹、禿髪性毛包炎、須毛偽毛包炎、白血球破砕性血管炎、化膿性汗腺炎、掌蹠膿疱症、苔癬様皮膚炎、ざ瘡、菌状息肉症、スイート症候群、炎症性腸疾患、関節炎、狼瘡、ループス腎炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、強直性脊椎炎（ａｎｋｙｌｏｓｉｎｇ　ｓｐｏｎｄｙｌｉｔｉｓｉｓ）、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、乾癬、喘息、結腸炎、結膜炎、皮膚炎、ブドウ膜炎、湿疹、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、Ｂ細胞性前リンパ性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫（ｌｙｍｐｈｏｐｌａｍａｓｃｙｔｉｃ　ｌｙｍｐｈｏｍａ）／ワルデンストロームマクログロブリン血症、脾臓辺縁帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫、節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、血管内大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病、およびリンパ腫様肉芽腫症のような、様々な状態または疾患を処置するのに有用であり得る。

【０１３６】

天疱瘡は、皮膚および／または粘膜において消耗性の上皮内水疱およびびらんを引き起こす、稀なＢ細胞媒介性自己免疫疾患である。天疱瘡は、一般に障害が生じた組織で起こる感染および処置の副作用による１０％の死亡率を有し、毎年１００，０００人当たりおよそ０．１～０．５人に影響を及ぼす（Ｓｃｕｌｌｙら、２００２年；Ｓｃｕｌｌｙら、１９９９年）。天疱瘡患者で観察される特徴的な表皮内水疱は、ＩｇＧ自己抗体が、ある特定のケラチノサイトデスモソーム型接着タンパク質であるデスモグレイン１および３（Ｄｓｇ１およびＤｓｇ３）に結合することにより引き起こされ、細胞接着の損失をもたらす（Ａｍａｇａｉ　Ｍら、２０１２年；Ｄｉａｚ　ＬＡら、２０００年）。Ｂ細胞は、これらの自己抗体の産生および細胞の許容量耐性機構において重要な役割を担う。

【０１３７】

免疫性血小板減少症（通常ＩＴＰと呼ばれる）は、血小板の自己抗体を介する破壊および血小板産生障害で特徴付けられ、血小板減少症、ならびに罹患率および死亡率に関連する出血の素因をもたらす。重度の自己免疫性溶血性貧血およびＩＴＰの連続したエピソードが、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）患者においてＢＴＫ／ＥＧＦＲ／ＩＴＫ阻害剤であるイブルチニブの処置の開始後に終了した場合、自己免疫性血球減少症患者におけるＢＴＫ阻害の役割を支持する予備的な証拠が存在する（Ｒｏｇｅｒｓ、２０１６年、Ｍｏｎｔｉｌｌｏ、２０１７年）。

【０１３８】

医薬組成物

本明細書に記載される結晶形態は、医薬品有効成分（ＡＰＩ）として、ならびに１つまたはそれ以上の薬学的に許容される添加剤を組み入れ、ヒト対象への投与に好適である医薬組成物を製造するための材料として有用である。いくつかの実施形態において、これら

の医薬組成物は、例えば、錠剤および／またはカプセル剤などの固体の経口剤形のような医薬製品である。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物（Ｉ）の少なくとも１つの結晶形態を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、化合物（Ｉ）の少なくとも１つの結晶形態および少なくとも１つの追加的な薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物を提供する。各添加剤は、対象組成物と相溶性があり、その成分が患者に有害ではないという意味において、「薬学的に許容され」なければならない。例えば、任意の望ましくない生物学的効果をもたらすこと、あるいは薬学的に許容される組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することなどにより、任意の従来の薬学的に許容される添加剤が化合物（Ｉ）に相溶性がない場合を除いて、その使用は、本開示の範囲内にあると考えられる。

【０１４０】

薬学的に許容される添加剤として役立つことができる材料のいくつかの非限定例として、（１）ラクトース、グルコース、およびスクロースのような、糖類；（２）トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンのような、デンプン；（３）カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロースのような、セルロースおよびその誘導体；（４）トラガント末；（５）モルト；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）ココアバターおよび坐剤用ワックスのような、添加剤；（９）ラッカセイ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびダイズ油のような、油；（１０）プロピレングリコールのような、グリコール；（１１）グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールのような、ポリオール；（１２）オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルのような、エステル；（１３）寒天；（１４）水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのような、緩衝化剤；（１５）アルギン酸；（１６）発熱物質を含まない水；（１７）等張性生理食塩水；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝液；ならびに（２１）医薬製剤で利用される他の非毒性の相溶性物質が挙げられる。

【０１４１】

Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ、第２１版、２００５年、Ｄ．Ｂ．Ｔｒｏｙ編、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ、Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ、ならびにＥｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、Ｊ．Ｓｗａｒｂｒｉｃｋおよび Ｊ．Ｃ．Ｂｏｙｌａｎ編、１９８８～１９９９、Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋは、これらの各々の内容が本明細書に参照によって組み入れるが、薬学的に許容される添加剤の追加の非限定例、ならびにこれらを製造し、使用するための公知の技術も開示する。

【０１４２】

本明細書に開示される医薬組成物は、経口で、非経口で、吸入噴霧により、局所で、直腸で、経鼻で、バッカルで、経膣で、または埋没リザーバーを介して投与し得る。用語「非経口」とは、本明細書で使用した場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病変内、および頭蓋内の注射または注入技術を含む。いくつかの実施形態において、本開示の組成物は、経口、腹腔内、または静脈内投与される。本開示の医薬組成物の滅菌注射可能形態は、水性または油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、好適な分散化剤または湿潤化剤、および懸濁化剤を使用して、当該技術分野で知られている技術にしたがって製剤化することができる。滅菌注射可能調製物はまた、例えば、１，３－ブタンジオール中の液剤のような、非毒性の非経口的に許容される賦形剤または溶媒中の滅菌注射可能な液剤または懸濁剤であり得る。利用することができる許容されるビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液、および等張性塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌不揮発性油は、従来、溶媒または懸濁媒体として利用される。

【０１４３】

この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性不揮発油を利用することができる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体のような脂肪酸は、注射可能なものの製造に有用であり、オリーブ油、またはヒマシ油、とりわけそれらのポリオキシエチル化型のような薬学的に許容される天然油も同様である。これらの油性液剤または懸濁剤はまた、カルボキシメチルセルロースのような長鎖アルコール賦形剤もしくは分散剤、または、乳剤および懸濁剤を含む薬学的に許容される剤形の製剤で通常使用される類似の分散化剤も含有し得る。他の通常使用される界面活性剤、例えばＴｗｅｅｎ、Ｓｐａｎｓ、および、薬学的に許容される固体、液体、または他の剤形の製造で通常使用される他の乳化剤または生物学的利用能向上剤もまた、製剤化の目的で使用することができる。

【０１４４】

本明細書に開示される医薬組成物はまた、限定されないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤、または液剤を含む、任意の経口的に許容される剤形で経口投与することができる。水性懸濁剤が経口使用に必要な場合、有効成分は、乳化剤および懸濁化剤と典型的に合わせる。所望により、ある特定の甘味剤、着香剤、または着色化剤もまた添加することができる。

【０１４５】

あるいは、本明細書に開示される医薬組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与することができる。坐剤は、薬剤を、室温で固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって直腸内で融解して薬物を放出する好適な非刺激性添加剤と混合することにより製造することができる。このような材料として、限定されないが、ココアバター、蜜蝋、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【０１４６】

本開示の医薬組成物はまた、とりわけ処置の標的が、眼、皮膚、または下部腸管の疾患を含む、局所塗布により容易に接触可能な領域または臓器を含む場合、局所投与することもできる。好適な局所製剤は、これらの領域または臓器の各々用に容易に製造される。下部腸管に対する局所塗布は、直腸坐剤製剤または好適な浣腸製剤で行うことができる。局所用経皮パッチもまた使用することができる。

【０１４７】

局所塗布に対して、医薬組成物は、少なくとも１つの添加剤において懸濁または溶解している有効成分を含有する、好適な軟膏剤で製剤化することができる。本開示の化合物の局所投与用の添加剤として、限定されないが、鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、および水が挙げられる。あるいは、本明細書に開示される医薬組成物は、少なくとも１つの薬学的に許容される添加剤において懸濁または溶解している有効成分を含有する、好適なローション剤またはクリーム剤で製剤化することができる。好適な添加剤として、限定されないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が挙げられる。

【０１４８】

本開示の医薬組成物はまた、鼻腔エアゾール剤または吸入剤により投与することができる。このような組成物は、医薬製剤の分野で周知されている技術にしたがって製造され、ベンジルアルコールもしくは他の好適な保存剤、生物学的利用能を向上させる吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または他の従来の可溶化剤もしくは分散化剤を利用して、生理食塩水中の液剤として製造することができる。

【０１４９】

投薬

一般に、化合物（Ｉ）の結晶形態は、類似の有用性を担う薬剤に対する投与の適用された方式のいずれかにより治療有効量で投与される。任意の特定の哺乳動物（例えば、任意の特定のヒト）に対する有効用量は、処置している障害および障害の重症度；利用している特定の医薬組成物；哺乳動物の年齢、体重、全身の健康、性別、および食餌；投与の時

間、投与　の経路、処置の期間；ならびに、医学分野で周知されている同様の因子を含む、様々な因子に依存する。いくつかの実施形態において、治療有効量の化合物（Ｉ）の少なくとも１つの結晶形態は、それを必要とする哺乳動物に投与される。本明細書に開示される結晶形態の治療有効量は、例えば、１日に患者の体重１ｋｇ当たり０．０１～５００ｍｇの範囲であり得、これを単回または複数回の用量で投与することができる。好適な投与量レベルは、１日に０．０１～２５０ｍｇ／ｋｇ、１日に０．０５～１００ｍｇ／ｋｇ、または１日に０．１～５０ｍｇ／ｋｇであり得る。この範囲内で、いくつかの実施形態において、投与量は、１日に０．０５～０．５、０．５～５、または５～５０ｍｇ／ｋｇであり得る。経口投与に対して、いくつかの実施形態において、組成物は、１．０～１０００ミリグラムの有効成分、例えば１、５、１０、１５、２０、２５、５０、７５、１００、１５０、２００、２５０、３００、４００、５００、６００、７５０、８００、９００、および１０００ミリグラムの有効成分を含有する錠剤の形態で提供することができる。

【０１５０】

一般に、本開示の結晶形態は、以下の経路：経口；全身性（例えば、経皮、鼻腔内、または坐剤による）；局所；または非経口（例えば、筋肉内、静脈内、もしくは皮下）投与のいずれか１つにより、医薬組成物として投与される。例として、組成物は、錠剤、カプセル剤、半固形剤、散剤、持続放出性製剤、腸溶性もしくは遅延放出性製剤、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、エアゾール剤、または任意の他の適切な組成物の形態を取り得る。

【０１５１】

本明細書で言及される全ての刊行物および特許は、個々の刊行物または特許が参照によって組み入れるものと具体的かつ個別に指示されたかのように、その全体を本明細書に参照によって組み入れる。

【０１５２】

群の少なくとも１つのメンバー間に「または」または「および／または」を含む特許請求の範囲または説明は、そうでないことが示されるか、または代わりに文脈から明らかでない限り、群メンバーの１つ、２つ以上、または全てが、所与の生成物またはプロセスに存在する、これらで利用される、あるいはこれらに関連している場合に満たされているとみなされる。本開示は、正確に群の１メンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在する、これらで利用される、あるいはこれらに関連している実施形態を含む。本開示は、２つ以上または全ての群メンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在する、これらで利用される、あるいはこれらに関連している実施形態を含む。

【０１５３】

さらに、本開示は、列挙された請求項の少なくとも１つ由来の少なくとも１つの限定、要素、条項、および記述用語が別の請求項に導入される、全ての変形性、組合せ、および並び替えを包含する。例えば、別の請求項に従属する任意の請求項は、同じ基本的な請求項に従属する任意の他の請求項で見出される少なくとも１つの限定を含むように修正することができる。要素が、例えばマーカッシュ群形式において一覧として表される場合、要素の各サブグループもまた開示され、任意の要素は、群から除去することができる。一般に、本開示または本開示の態様が、特定の要素および／または特徴を含むものとして言及される場合、本開示の実施形態または本開示の態様は、このような要素および／または特徴からなる、またはこのような要素および／または特徴から本質的になることは理解すべきである。簡略化するために、これらの実施形態は、本明細書にこれらの言葉で具体的に記載していない。範囲が示される場合、端点は含まれる。さらに、そうでないことが示されるか、あるいはそうでないことが文脈および当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表される値は、文脈からそうでないことが明らかに規定されない限り、範囲の下限の単位の１０分の１の精度で、本開示の異なる実施形態において記述された範囲内の任意の具体的な値またはサブ範囲を取ることができる。

【０１５４】

当業者は、ルーチンの実験を使用して、本明細書に記載される開示の具体的な実施形態

に対する多くの均等物を認識する、または確認することができる。このような均等物は、以下の特許請求の範囲により包含されることが意図されている。

【実施例】

【０１５５】

以下の実施例は、例示であることを意図し、本開示の範囲を決して限定することを意味しない。

【０１５６】

分析方法１：Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折を、Ｃｕ－Ｋα１放射線で動作するＭｙｔｈｅｎ１Ｋ検出器を備えたＳｔｏｅ　Ｓｔａｄｉ　Ｐ回折装置で実行することができる。本機器での測定は、４０ｋＶの管電圧および４０ｍＡの管電源での伝送で実施することができる。曲がったＧｅモノクロメーターは、Ｃｕ－Ｋα１放射線で試験するのに使用することができる。以下のパラメータを設定する：０．０２°２θのステップサイズ、１２秒のステップ時間、１．５～５０．５°２θの走査範囲、および１°２θの検出器ステップ（ステップ走査における検出器のモード）。典型的なサンプル製造に対して、約１０ｍｇのサンプルを２つの酢酸塩膜間に置き、Ｓｔｏｅ透過型サンプルホルダーにマウントした。サンプルを測定の間、回転させる。全てのサンプルの製造および測定は、周囲空気雰囲気下で行うことができる。

【０１５７】

分析方法２：Ｘ線粉末回折（ＰＸＲＤ）ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ

ＰＸＲＤ回折図は、Ｎｉフィルター付きＣｕ－Ｋａ（４５ｋＶ／４０ｍＡ）放射線および０．０３°２ｑのステップサイズを使用するＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ　Ｘ’Ｐｅｒｔ　Ｐｒｏ回折装置、ならびにＸ’ｃｅｌｅｒａｔｏｒ（商標）ＲＴＭＳ（Ｒｅａｌ　Ｔｉｍｅ　Ｍｕｌｔｉ－Ｓｔｒｉｐ）検出器で得ることができる。入射ビーム側の構成は、可変性発散スリット（１０ｍｍの照射長）、０．０４ｒａｄのＳｏｌｌｅｒスリット、固定散乱線除去スリット（０．５０°）、および１０ｍｍのビームマスクであり得る。回折ビーム側の構成は、可変性散乱線除去スリット（１０ｍｍの観測長）および０．０４ｒａｄのＳｏｌｌｅｒスリットであり得る。サンプルをゼロバックグラウンドＳｉウエハ上に平坦になるようにマウントする。

【０１５８】

分析方法３：示差走査熱量測定（ＤＳＣ）

ＤＳＣは、４０ｍＬ／分、N_2パージ下で、オートサンプラーおよび冷凍冷却システムを備えたＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ１００またはＱ２０００示差走査熱量計で行うことができる。スクリーニングサンプルのＤＳＣサーモグラムは、クリンプ付きのＡｌパンにおいて１５℃／分で得ることができる。

【０１５９】

分析方法４：熱重量分析（ＴＧＡ）

ＴＧＡサーモグラムは、４０ｍＬ／分、N_2パージ下で、ＰｔまたはＡｌパンにおいてＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ５０熱重量分析装置で得ることができる。スクリーニングサンプルのＴＧＡサーモグラムは、１５℃／分で得ることができる。

【０１６０】

分析方法５：ＩＲオフガス検出を伴う熱重量分析（ＴＧＡ－ＩＲ）

ＴＧＡ－ＩＲは、ガス流通セルおよびＤＴＧＳ検出器を伴う外部ＴＧＡ－ＩＲモジュールを備えたＮｉｃｏｌｅｔ　６７００　ＦＴ－ＩＲ分光計（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｅｌｅｃｔｒｏｎ）に接続させたＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ５０００熱重量分析装置で行うことができる。ＴＧＡは、ＰｔまたはＡｌパンにおいて２５ｍＬ／分のN_2流および１５℃／分の加熱速度で行うことができる。ＩＲスペクトルは、各時点で、４cm^{-1}の解像度および３２の走査で収集することができる。

【０１６１】

分析方法６：フーリエ変換赤外分光（ＴＧ－ＦＴＩＲ）

熱重量の測定は、Ｂｒｕｋｅｒ　ＦＴＩＲ　Ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｅｒ　Ｖｅｃｔｏｒ

２２に連結したＮｅｔｚｓｃｈ　Ｔｈｅｒｍｏ－Ｍｉｃｒｏｂａｌａｎｃｅ　ＴＧ　２０９で実行することができる（ピンホール付きサンプルパン、$Ｎ_2$雰囲気、加熱速度１０℃／分）。

【０１６２】

一般的な方法：

いくつかの結晶化実験は、化合物（Ｉ）に対する多形体試験の一部として行った。実験は、懸濁平衡の実験、沈殿、冷却結晶化、および蒸気拡散の実験のような異なる結晶化技術を含んだ。

【実施例１】

【０１６３】

化合物（Ｉ）の結晶形態Ａの製造

９８ｍｇの非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルを、４００μＬの酢酸イソプロピルに室温で溶解した。１日撹拌した後、非常に濃厚な懸濁液を得た。さらに７００μＬの酢酸イソプロピルを添加し、２時間撹拌した後、懸濁液を濾過して（遠心ユニットフィルター、ＰＴＦＥ、０．２２μｍ）、結晶形態Ａを得た。

【実施例２】

【０１６４】

９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂの製造

９６ｍｇの非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルを、０．３ｍＬの酢酸エチルに溶解した。得られた溶液に、ＮａＣｌを種として加え、室温で撹拌した。終夜撹拌した後、濁った溶液を得、５分間超音波処理した。さらに２日撹拌した後、懸濁液を得、濾過して（遠心ユニットフィルター、ＰＴＦＥ、０．２２μｍ）、結晶形態Ｂを得た。

【実施例３】

【０１６５】

９５％～９９％の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂの代替的な製造

３．６４ｇの非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルを、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（１１ｍＬ）に室温（ＲＴ）で溶解し、結晶形態Ａ（２０ｍｇ）ならびに結晶形態ＡおよびＢの混合物（６０ｍｇ）を種として加えた。種晶は保持した。得られたスラリーをＲＴで３日間撹拌した。ヘプタン（３３ｍＬ）を（連続して）滴下し、スラリーをＲＴで４時間撹拌した。スラリーを濾過し、真空下、３０℃で１６時間乾燥して、３．５ｇの結晶形態Ｂを得た（９４％の収率）。

【実施例４】

【０１６６】

９９％超の（Ｅ）異性体を含む化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂの代替的な製造

４３０ｇの（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリル（化合物（Ｉ））の形態Ｃを、エタノール（４．１Ｌ）とおよそ１５℃で合わせて、スラリーを形成した。次いで、形態Ｂの種結晶を（およそ５ｗｔ．％まで）添加し、スラリーをおよそ２日間撹拌した。スラリーを濾過し、加熱しながら真空下で乾燥して、およそ３００ｇの化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを得た（７４％の収率）。

【実施例５】

【０１６７】
化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃの製造
１００ｍｇの非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルを、アセトニトリル（ＭｅＣＮ）（０．５ｍＬ；５ｖｏｌ）と合わせた。溶液に化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂを種として加え、室温で４８時間撹拌した。約４８時間の時点で、濃厚で白色の易流動性スラリーを得、結晶形態Ｃであることが判定した。推定収率：５０％超。
【実施例６】
【０１６８】
化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃの代替的な製造１
６１．２ｍｇの非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルならびに４９．８ｍｇの結晶形態ＡおよびＢの混合物を、４００μＬのアセトニトリル／ｔ－ブチルメチルエーテル（ＴＢＭＥ）（１：１）混合物に室温で懸濁させた。１０分間撹拌した後、懸濁液に結晶形態Ａを種として加えた。室温で終夜撹拌した後、さらに４００μＬのアセトニトリル／ＴＢＭＥ（１：１）混合物を添加した。室温で５日間撹拌した後、非常に濃厚な懸濁液を得、６００μＬのアセトニトリル／ＴＢＭＥ（１：１）混合液を添加した。合計で２週間撹拌した後、懸濁液を濾過し（遠心ユニットフィルター、ＰＴＦＥ、０．２２μｍ）、回収した固体をおよそ１時間空気乾燥して、結晶形態Ｃを得た。
【実施例７】
【０１６９】
化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃの代替的な製造２
９．３ｇの非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルを、ＭｅＣＮ（９３ｍＬ；１０ｖｏｌ）と合わせた。溶液に結晶形態Ｃの種結晶（３５ｍｇ）を加え、室温で７２時間撹拌した。沈殿物を２時間後に観察した。固体を、濾過を介して単離し、真空下、３０℃で１時間乾燥して、結晶形態Ｃを得た。収率：７６％。
【実施例８】
【０１７０】
化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃの代替的な製造３
１００ｍｇの非晶質（Ｒ）－２－［３－［４－アミノ－３－（２－フルオロ－４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－４－メチル－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンタ－２－エンニトリルを、ＭｅＣＮ／ＭＴＢＥ（１：１；１．４ｍＬ）と合わせた。溶液に結晶形態Ｂの種結晶を加えた。種晶は溶解した。次いで、溶液を結晶形態ＡおよびＢの種結晶の混合物を加え、４８時間撹拌した。著しい沈殿物は観察されなかった。次いで、溶液に結晶形態Ｃの種結晶を加えた。いくらかの増粘が観察された。溶液を５日間撹拌し、濾過により得られた沈殿物は結晶形態Ｃであった。収率：４２％。
【実施例９】
【０１７１】
単結晶Ｘ線回折
化合物（Ｉ）（１０．２ｍｇ）を、小瓶内で内部溶媒（アセトニトリル）に溶解し、次いで、小瓶を外部溶媒（イソプロピルエーテル）を含むより大きな瓶に置き、４℃で１５日間静置して、単結晶を成長させた。単結晶Ｘ線回折のデータを、グラファイトモノクロ

ムＭｏＫα（λ＝０．７１０７３Å）放射線を使用するＢｒｕｋｅｒ　Ｄ８　Ｖｅｎｔｕｒｅ　ＤＵＯ回折装置で収集した。結晶をＭｉＴｅＧｅｎ　ＭｉｃｒｏＭｏｕｎｔにマウントし、Ｏｘｆｏｒｄ　Ｃｒｙｏｓｙｓｔｅｍｓ　８００低温デバイスを使用して２００（２）Ｋで収集した。データをオメガおよびファイスキャンを使用して収集し、ＡＰＥＸ３ソフトウェア一式およびＷｉｎＧＸの発表ルーチン（Ｆａｒｒｕｇｉａ、２００５年）を使用することによりローレンツおよび偏光の影響を補正した。全ての画像を、Ｗｉｎｄｏｗｓ用のＯｒｔｅｐ－３を使用することにより生成した。

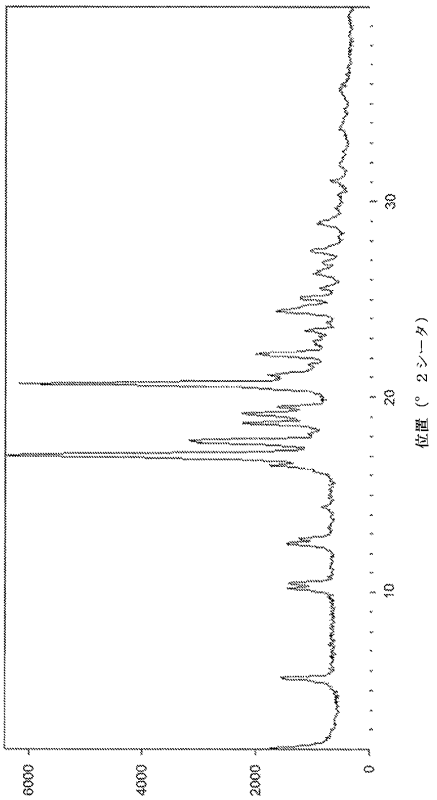
【０１７２】

単結晶は、三斜晶系結晶を含むＰ－１空間群を呈した。以下の単位格子の寸法を測定した。

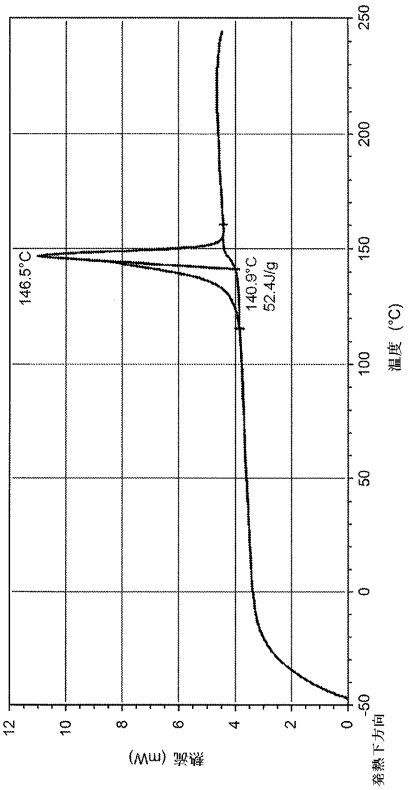
ａ＝１０．６７４１（１３）Å　　α＝９３．６５４（３）°
ｂ＝１２．７６８４（１６）Å　　β＝１０４．４００（３）°
ｃ＝１４．５２８７（１５）Å　　γ＝１０５．４７６（４）°

【図面】

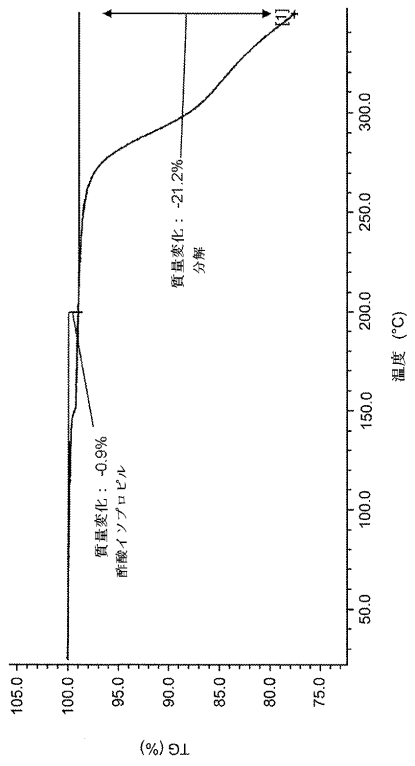
【図１】



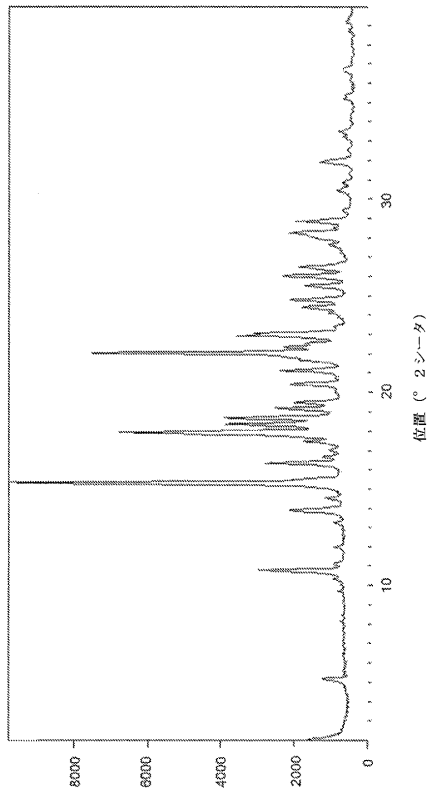
【図２】



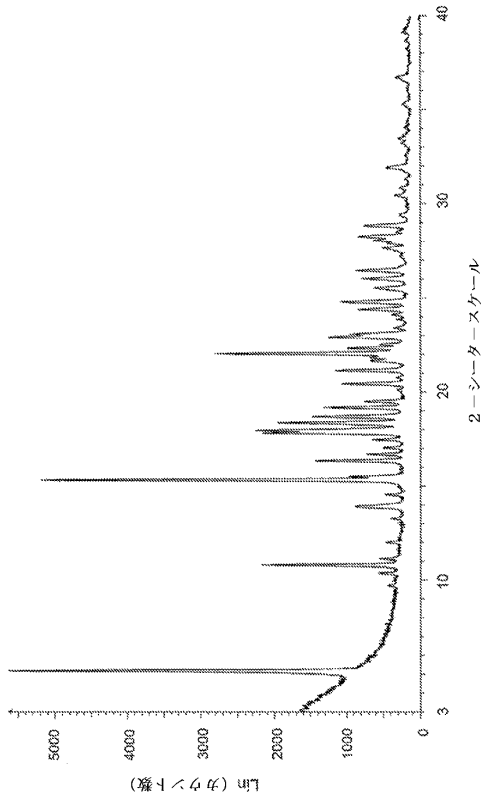
【図３】



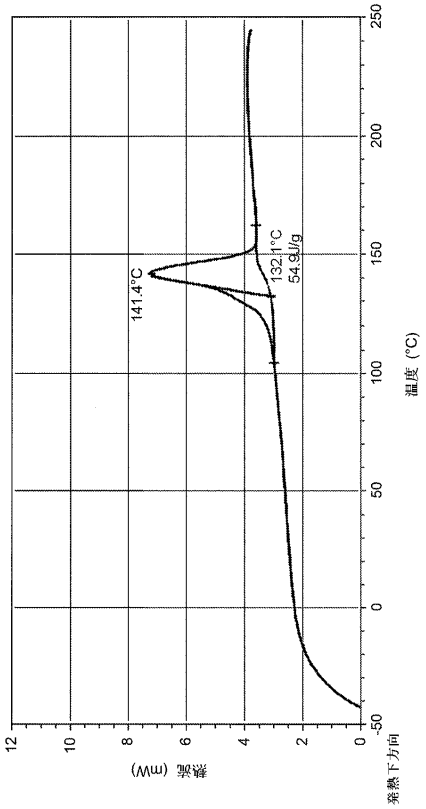
【図４Ａ】



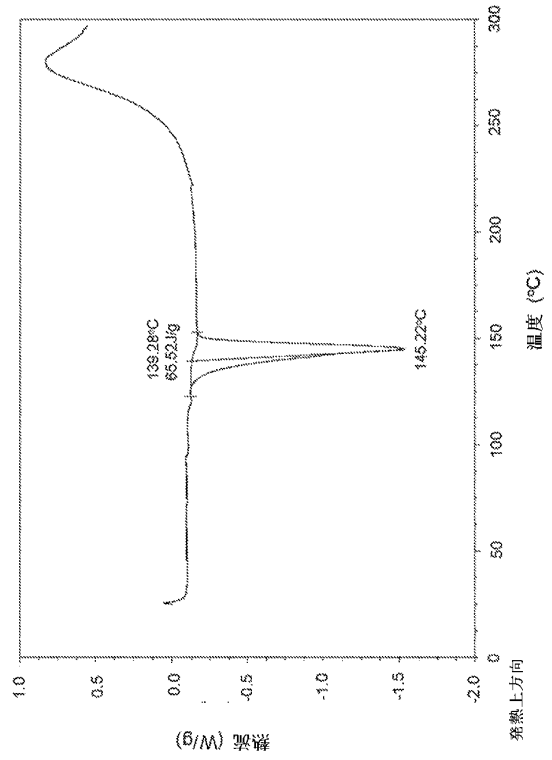
【図４Ｂ】



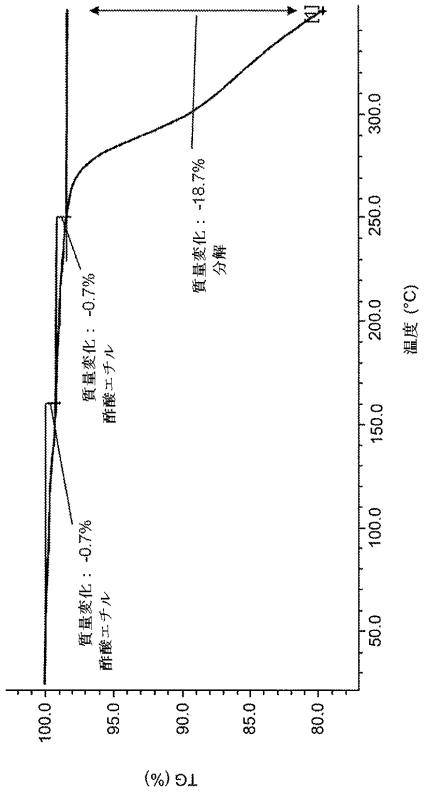
【図５Ａ】



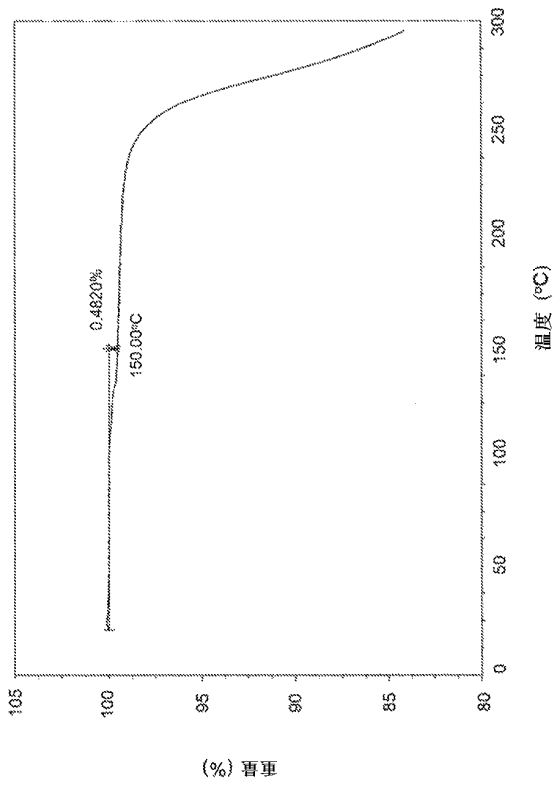
【図５Ｂ】



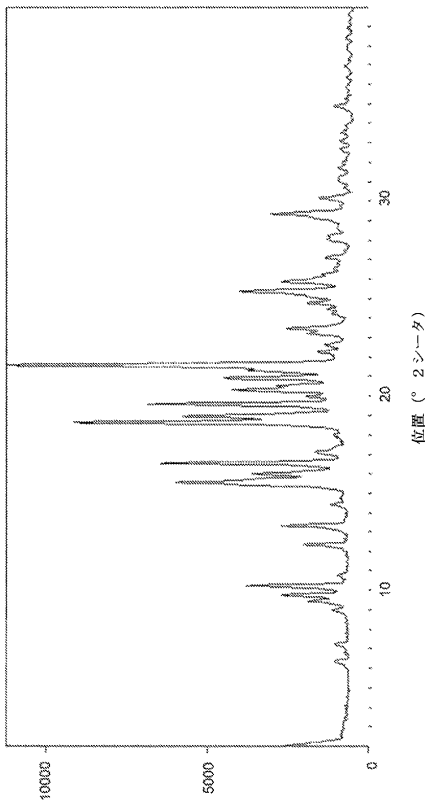
【図６Ａ】



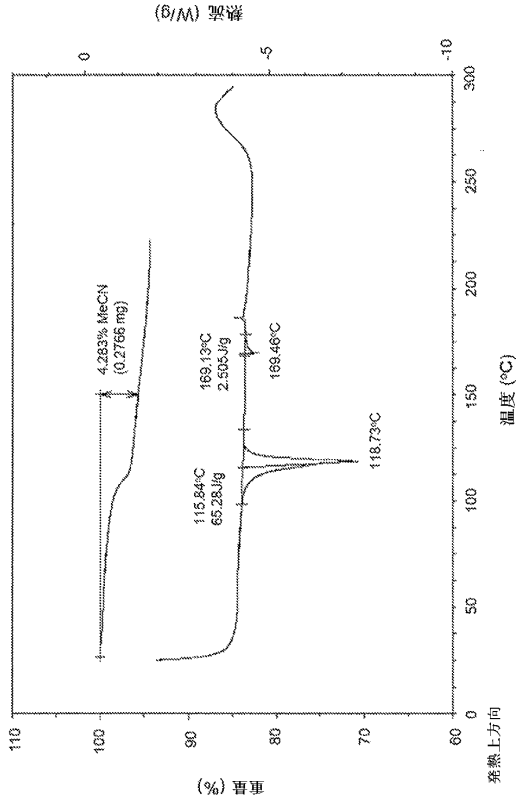
【図６Ｂ】



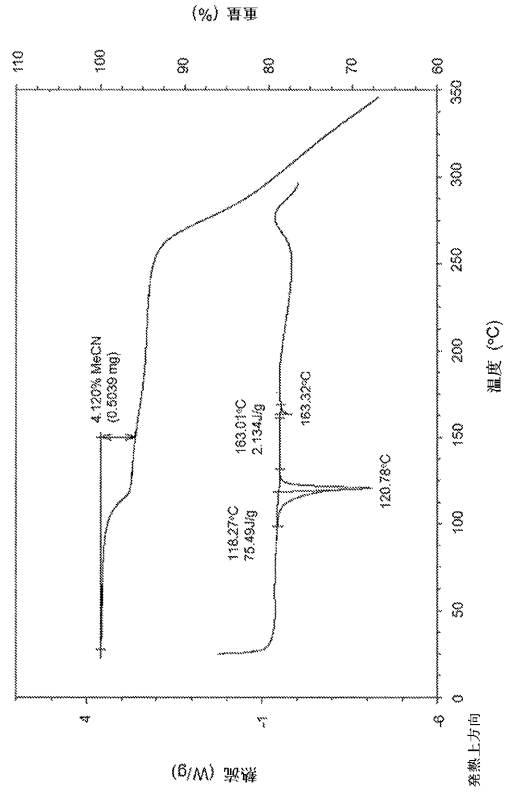
【図７】



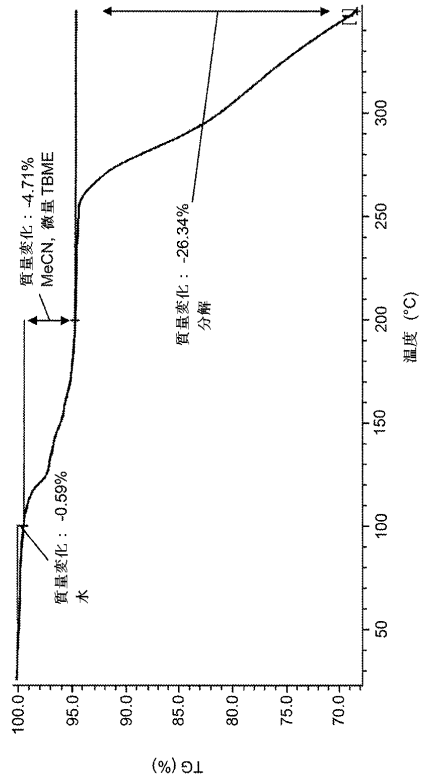
【図８】


熱流 (W/g)
重量 (%)
温度 (°C)
発熱上方向
4.283% MeCN
(0.2766 mg)
169.13°C
2.595J/g
169.46°C
115.84°C
65.28J/g
118.73°C

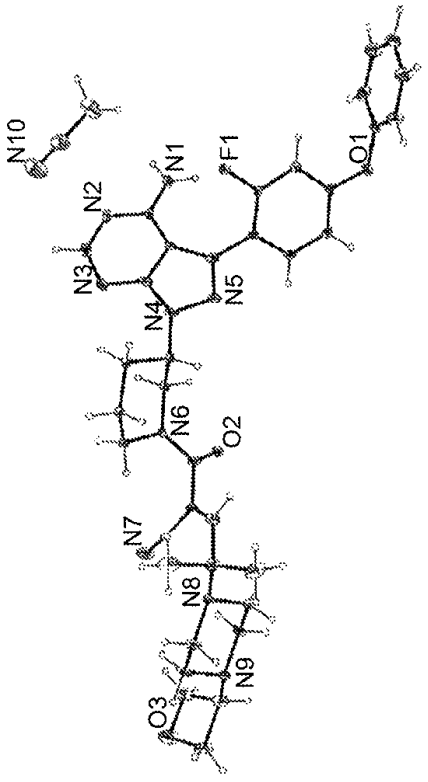
【図９】


重量 (%)
熱流 (W/g)
温度 (°C)
発熱上方向
4.120% MeCN
(0.5039 mg)
163.01°C
2.134J/g
163.32°C
118.27°C
75.49J/g
120.78°C

【図１０】


TG (%)
温度 (°C)
質量変化：-4.71%
MeCN, 微量 TBME
質量変化：-0.59%
水
質量変化：-26.34%
分解

【図１１】


N10
N1
F1
O1
N2
N3
N5
N4
N6
O2
N7
N8
N9
O3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/014371

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/00
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)
A61P A61K 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, WPI Data, 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 2014/039899 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC [US]) 13 March 2014 (2014-03-13) cited in the application abstract page 85 - page 86; example 30 -----	1-41
X	WO 2015/127310 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC [US]) 27 August 2015 (2015-08-27) cited in the application abstract page 44 - page 45; example 1 -----	1-41
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
12 March 2021	22/03/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bissmire, Stewart

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/014371

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	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] Bridging paragraph; page 165 - page 166 Chapter 3.1 -----	1-41

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/014371

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014039899 A1	13-03-2014	AU 2013312296 A1	05-03-2015
		BR 112015003859 A2	04-07-2017
		CA 2882367 A1	13-03-2014
		CN 104822681 A	05-08-2015
		DK 3181567 T3	11-06-2019
		EA 201590230 A1	31-08-2015
		EP 2892900 A1	15-07-2015
		EP 3181567 A1	21-06-2017
		ES 2644964 T3	01-12-2017
		ES 2731833 T3	19-11-2019
		HK 1211942 A1	03-06-2016
		HR P20171601 T1	29-12-2017
		HR P20191126 T1	20-09-2019
		HU E044146 T2	30-09-2019
		IL 237285 A	31-03-2019
		IL 265007 A	28-11-2019
		JP 6203848 B2	27-09-2017
		JP 2015527401 A	17-09-2015
		KR 20150053965 A	19-05-2015
		LT 3181567 T	25-07-2019
		ME 03455 B	20-01-2020
		MX 361815 B	17-12-2018
		NZ 630925 A	28-10-2016
		PL 2892900 T3	28-02-2018
		PL 3181567 T3	30-09-2019
		PT 2892900 T	06-11-2017
		PT 3181567 T	24-06-2019
		SG 11201501815U A	28-05-2015
		SI 2892900 T1	31-01-2018
		SI 3181567 T1	30-09-2019
		US 2014364410 A1	11-12-2014
		US 2015094295 A1	02-04-2015
		US 2016251358 A1	01-09-2016
		US 2018327413 A1	15-11-2018
		US 2020190092 A1	18-06-2020
		WO 2014039899 A1	13-03-2014
		ZA 201501615 B	29-11-2017
WO 2015127310 A1	27-08-2015	AU 2015218713 A1	08-09-2016
		CA 2939186 A1	27-08-2015
		CN 106456652 A	22-02-2017
		CN 112353806 A	12-02-2021
		EA 201691484 A1	31-03-2017
		EP 3107544 A1	28-12-2016
		EP 3795158 A1	24-03-2021
		HK 1232155 A1	05-01-2018
		IL 247215 A	30-06-2020
		JP 6504548 B2	24-04-2019
		JP 2017506243 A	02-03-2017
		KR 20160117614 A	10-10-2016
		PT 3107544 T	05-01-2021
		SG 10201911330V A	27-02-2020
		SG 11201606858R A	29-09-2016
		US 2017065591 A1	09-03-2017
		US 2019076435 A1	14-03-2019
		US 2020038405 A1	06-02-2020
		US 2021015821 A1	21-01-2021
		WO 2015127310 A1	27-08-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/014371

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		ZA 201605933 B	18-12-2019
		ZA 201905570 B	24-02-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類	ＦＩ	テーマコード（参考）
	Ａ６１Ｐ　37/02	

(54)【発明の名称】 ルー４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ペンター２－エンニトリルの結晶形態

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

２．ＳＰＡＮ

３．ＷＩＮＤＯＷＳ

(72)発明者　コルボット・バイ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４１．ケンブリッジ．ウォーター・ストリート４５０．サノフィ・パテント・デパートメント

(72)発明者　ジーン・バウム

アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４１．ケンブリッジ．ウォーター・ストリート４５０．サノフィ・パテント・デパートメント

Ｆターム（参考）　4C050　AA01 BB05 CC08 EE04 FF05 GG04 HH04

4C086　AA01 AA02 AA03 CB06 GA15 MA01 MA04 MA34 MA35 MA37 MA52 NA03 ZA51 ZA89 ZB07 ZC20