

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7579281号
(P7579281)

(45)発行日 令和6年11月7日(2024.11.7)

(24)登録日 令和6年10月29日(2024.10.29)

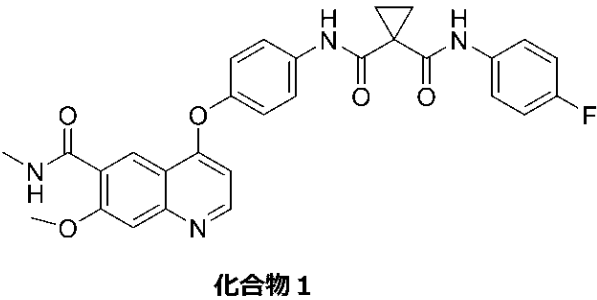
(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 D	215/48 (2006.01)	C 0 7 D	215/48	C S P
A 6 1 K	31/47 (2006.01)	A 6 1 K	31/47	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 1 2 N	9/00 (2006.01)	C 1 2 N	9/00	
請求項の数 10 (全147頁)				
(21)出願番号	特願2021-571744(P2021-571744)	(73)特許権者	506024489	
(86)(22)出願日	令和1年12月12日(2019.12.12)		エグゼリクシス, インコーポレイテッド	
(65)公表番号	特表2022-535072(P2022-535072 A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5	
(43)公表日	令和4年8月4日(2022.8.4)		0 2, アラメダ,ハーバー ベイ パー	
(86)国際出願番号	PCT/US2019/065980	(74)代理人	100078282	
(87)国際公開番号	WO2020/247019		弁理士 山本 秀策	
(87)国際公開日	令和2年12月10日(2020.12.10)	(74)代理人	100113413	
審査請求日	令和4年12月9日(2022.12.9)		弁理士 森下 夏樹	
(31)優先権主張番号	62/856,404	(72)発明者	デモリン, フレネル	
(32)優先日	令和1年6月3日(2019.6.3)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 8	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	1 5, ロング ビーチ, ノース ラリア	
			ット サークル 7 0 2	
			シャー, ハリド	
			アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0	
			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 キナーゼ阻害剤の結晶性塩形態

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

化合物1 ベシル酸塩形態 A、化合物1 カンシル酸塩形態 A、化合物1 カンシル酸塩形態 B、化合物1 クエン酸塩形態 B、化合物1 エシル酸塩形態 A、化合物1 H B r 形態 B、化合物1 マレイン酸塩形態 A、化合物1 メシル酸塩形態 A、化合物1 メシル酸塩形態 B、化合物1 メシル酸塩形態 C、化合物1 シュウ酸塩形態 A、化合物1 シュウ酸塩形態 B、化合物1 シュウ酸塩形態 C、化合物1 硫酸塩形態 A、化合物1 硫酸塩形態 B、化合物1 硫酸塩形態 C、化合物1 ヘミ酒石酸塩形態 B、化合物1 トシル酸塩形態 A、及び化合物1 トシル酸塩形態 B から選択される、化合物1

【化9】



の結晶性塩形態であって、

ここで、

化合物 1 ベシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、3 . 7 8、7 . 5 6、1 0 . 4 2、2 0 . 5 1、2 0 . 9 4、2 1 . 6 0、及び 2 5 . 3 0 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物 1 カンシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 5 5、9 . 8 7、1 0 . 2 6、1 6 . 1 6、1 6 . 8 2、2 0 . 8 7、2 2 . 3 6、及び 2 3 . 7 1 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物 1 カンシル酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 2 5、1 0 . 5 2、1 6 . 1 5、2 1 . 1 3、2 1 . 5 6、及び 2 1 . 8 9、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

10

化合物 1 クエン酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 5 8、5 . 9 5、8 . 8 8、1 1 . 9 3、1 3 . 7 9、1 4 . 2 9、1 6 . 6 4、1 8 . 9 0、2 1 . 4 7、2 3 . 8 0、2 4 . 2 5、及び 2 5 . 8 5 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物 1 エシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、3 . 9 7、7 . 9 5、9 . 8 9、1 0 . 6 2、1 3 . 2 7、1 5 . 0 8、1 6 . 1 7、1 6 . 9 2、1 7 . 0 1、2 0 . 6 5、2 0 . 7 8、2 1 . 4 4、2 2 . 0 8、2 3 . 9 9、2 5 . 4 3、及び 2 6 . 5 2 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物 1 H B r 形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 2 6、9 . 9 1、1 0 . 7 2、2 0 . 5 5、2 0 . 6 9、2 1 . 1 8、2 2 . 0 9、2 3 . 2 4、2 4 . 5 6、及び 2 5 . 8 0、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

20

化合物 1 マレイン酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、1 0 . 9 2、1 5 . 1 3、1 5 . 7 8、1 6 . 4 3、1 8 . 0 9、1 8 . 7 1、2 0 . 3 0、2 1 . 9 9、2 2 . 3 0、2 2 . 4 9、2 3 . 3 2、2 3 . 5 6、2 4 . 7 9、2 6 . 4 1、2 6 . 9 2、及び 2 9 . 0 1、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物 1 メシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 0 6、7 . 6 6、1 4 . 7 9、1 5 . 4 2、1 6 . 2 3、1 7 . 2 0、1 7 . 5 9、1 8 . 4 0、1 9 . 3 3、1 9 . 5 3、2 0 . 3 8、2 0 . 7 3、2 1 . 8 3、2 2 . 1 6、2 3 . 1 4、2 4 . 0 6、及び 2 4 . 7 7、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

30

化合物 1 メシル酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、1 4 . 6 1、1 5 . 2 1、1 6 . 1 7、1 7 . 1 8、1 7 . 4 1、1 8 . 4 6、1 9 . 1 3、1 9 . 5 4、2 0 . 1 5、2 0 . 5 3、2 0 . 7 5、2 0 . 9 8、2 1 . 2 7、2 1 . 6 0、2 2 . 0 3、2 3 . 3 2、2 4 . 1 6、2 4 . 4 2、2 4 . 8 7、及び 2 5 . 1 3、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物 1 メシル酸塩形態 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、7 . 5 5、9 . 5 3、1 1 . 4 9、1 2 . 5 1、1 4 . 4 4、1 9 . 0 4、2 0 . 5 4、2 1 . 1 2、2 1 . 2 4、及び 2 3 . 1 5、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

40

化合物 1 シュウ酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 9 0、5 . 2 5、9 . 8 7、1 0 . 5 4、1 2 . 2 9、1 5 . 3 5、1 8 . 6 7、1 9 . 4 0、1 9 . 8 1、2 0 . 2 6、2 2 . 9 3、及び 2 4 . 6 6、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物 1 シュウ酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 2 0、7 . 5 9、1 0 . 5 3、1 5 . 0 6、1 5 . 2 3、1 9 . 5 2、2 1 . 1 8、2 1 . 4 3、2 2 . 5 9、2 4 . 2 1、及び 2 5 . 8 5 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

50

化合物 1 シュウ酸塩形態 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、7 . 7 0、1 0 . 2 9、1 0 . 5 9、1 3 . 0 9、1 3 . 7 0、1 5 . 3 3、1 7 . 8 3、1 8 . 1 5、2 0 . 1 1、2 1 . 0 7、2 1 . 9 1、及び 2 2 . 5 6、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物 1 硫酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 7 4、5 . 8 5、9 . 4 7、1 0 . 0 4、1 1 . 7 4、1 1 . 9 5、1 6 . 4 8、2 0 . 2 2、及び 2 2 . 7 4 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物 1 硫酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 2 7、8 . 5 7、9 . 3 2、1 6 . 9 4、1 9 . 9 9、2 1 . 0 3、2 1 . 4 4、2 2 . 0 0、及び 2 6 . 0 2 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

10

化合物 1 硫酸塩形態 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、3 . 1 9、5 . 3 5、9 . 6 2、1 2 . 2 7、1 6 . 3 3、1 7 . 1 1、1 8 . 7 5、1 8 . 9 9、1 9 . 3 6、1 9 . 4 7、2 0 . 5 5、2 1 . 0 1、2 1 . 5 2、2 1 . 6 2、2 1 . 8 9、2 2 . 1 9、2 3 . 7 9、2 5 . 0 7、及び 2 6 . 0 6、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 1 7、5 . 6 6、1 0 . 1 0、1 0 . 4 0、1 1 . 3 7、1 1 . 5 5、1 4 . 5 1、1 7 . 0 9、2 1 . 2 3、2 1 . 8 3、2 3 . 5 3、2 4 . 2 6、2 5 . 2 6、及び 2 6 . 7 8、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物 1 トシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、8 . 5 2、9 . 7 4、1 4 . 2 8、1 6 . 0 3、1 7 . 5 5、1 8 . 9 4、1 9 . 2 6、2 0 . 3 1、2 1 . 0 2、2 1 . 4 3、2 2 . 1 1、2 2 . 4 4、2 2 . 6 6、2 3 . 0 7、2 4 . 5 5、及び 2 7 . 7 0、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；そして

20

化合物 1 トシル酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 6 1、9 . 2 5、1 2 . 4 4、1 5 . 4 7、1 7 . 7 6、1 9 . 0 1、1 9 . 3 5、2 5 . 9 1、2 6 . 3 3、及び 2 7 . 6 3、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、

結晶性塩形態。

【請求項 2】

30

化合物 1 ベシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、3 . 7 8、7 . 5 6、1 0 . 0 8、1 0 . 4 2、1 1 . 7 0、1 1 . 7 8、1 2 . 0 0、1 2 . 7 1、1 3 . 2 0、1 3 . 9 2、1 4 . 0 6、1 4 . 4 4、1 4 . 9 3、1 5 . 1 8、1 5 . 9 6、1 6 . 2 1、1 6 . 4 0、1 6 . 7 3、1 6 . 8 6、1 7 . 3 8、1 8 . 3 2、1 9 . 0 7、2 0 . 0 7、2 0 . 2 6、2 0 . 5 1、2 0 . 9 4、2 1 . 4 5、2 1 . 6 0、2 2 . 3 0、2 2 . 9 0、2 3 . 0 5、2 3 . 2 8、2 3 . 7 1、2 4 . 2 8、2 4 . 9 7、2 5 . 3 0、2 5 . 6 9、2 6 . 3 3、2 6 . 7 1、2 7 . 2 9、2 7 . 6 5、2 8 . 0 7、2 9 . 2 2、及び 2 9 . 5 0、から選択されるすべてのピークによって特徴付けられ；

化合物 1 カンシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 5 5、7 . 9 0、8 . 2 5、8 . 3 8、9 . 5 5、9 . 8 7、1 0 . 2 6、1 1 . 1 2、1 1 . 3 4、1 2 . 5 0、1 2 . 9 4、1 3 . 4 0、1 3 . 6 5、1 4 . 7 9、1 5 . 8 3、1 6 . 1 6、1 6 . 4 1、1 6 . 5 4、1 6 . 8 2、1 7 . 1 0、1 7 . 6 9、1 8 . 0 2、1 8 . 2 2、1 8 . 4 7、1 8 . 9 1、1 9 . 1 0、1 9 . 4 7、2 0 . 0 4、2 0 . 8 7、2 1 . 0 5、2 2 . 1 6、2 2 . 3 6、2 2 . 9 3、2 3 . 7 1、2 4 . 5 5、2 5 . 3 3、2 6 . 0 2、2 6 . 4 0、2 7 . 0 9、2 7 . 3 3、2 7 . 9 7、2 8 . 3 2、2 8 . 6 8、及び 2 8 . 9 8、から選択されるすべてのピークによって特徴付けられ；

40

化合物 1 カンシル酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 2 5、8 . 3 2、8 . 5 1、8 . 7 6、9 . 0 5、9 . 5 8、9 . 8 8、1 0 .

50

00、10.52、10.80、11.06、11.96、12.24、12.58、13.98、15.62、15.81、16.15、16.70、17.12、17.42、17.71、18.41、19.37、19.55、20.63、21.13、21.56、21.89、22.50、23.04、24.43、26.08、27.07、27.97、28.22、及び28.73、から選択されるすべてのピークによって特徴付けられ；

化合物1クエン酸塩形態Bが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、4.58、5.95、7.61、8.88、9.19、9.94、11.93、13.26、13.79、14.29、14.68、15.26、15.95、16.64、17.11、17.87、18.21、18.43、18.90、19.36、19.67、20.14、20.57、21.47、22.30、22.64、23.06、23.80、24.25、24.55、24.81、25.10、25.45、25.54、25.85、26.35、26.51、26.83、27.16、27.57、27.85、28.08、及び28.47、から選択されるすべてのピークによって特徴付けられ；

10

化合物1エシル酸塩形態Aが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、3.97、7.95、9.89、10.62、10.92、11.03、11.34、11.77、12.03、12.53、12.71、13.27、14.00、14.70、15.08、15.94、16.17、16.92、17.01、17.19、17.35、17.61、18.15、18.76、19.03、19.66、19.89、20.26、20.65、20.78、21.44、22.08、23.14、23.27、23.99、24.32、25.43、25.66、25.85、26.52、26.87、27.61、27.96、28.18、28.40、及び28.91、から選択されるすべてのピークによって特徴付けられ；

20

化合物1HBr形態Bが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、5.26、8.29、9.75、9.91、10.56、10.72、12.25、12.50、12.75、13.31、13.54、14.11、14.72、14.89、15.87、16.29、16.50、17.36、17.78、18.09、18.44、18.75、19.12、19.24、19.56、19.92、20.40、20.55、20.69、21.18、22.09、22.64、23.24、24.56、25.80、26.52、27.23、27.43、28.13、28.46、28.76、29.08、29.66、及び30.07、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

30

化合物1マレイン酸塩形態Aが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、7.58、8.34、10.92、12.38、12.87、14.17、15.13、15.78、16.43、16.91、17.51、18.09、18.71、20.30、21.60、21.99、22.30、22.49、23.32、23.56、23.92、24.79、26.04、26.41、26.92、27.62、28.18、28.54、及び29.01、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物1メシル酸塩形態Aが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、5.06、6.65、7.66、8.35、10.16、10.72、11.98、12.62、13.32、14.41、14.79、15.42、15.72、15.89、16.23、16.77、17.20、17.59、18.08、18.40、18.81、19.33、19.53、19.71、20.14、20.38、20.73、21.05、21.56、21.83、22.16、23.14、24.06、24.54、24.77、25.75、26.82、27.71、27.94、28.71、29.27、及び29.85、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

40

化合物1メシル酸塩形態Bが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、5.14、6.62、7.72、7.89、10.33、10.73、12.74、13.31、13.88、14.23、14.61、15.21、15.52、15.87

50

、 16 . 17、17 . 18、17 . 41、17 . 88、18 . 15、18 . 46、18 . 73、19 . 13、19 . 54、20 . 15、20 . 53、20 . 75、20 . 98、21 . 27、21 . 60、22 . 03、22 . 28、23 . 07、23 . 32、24 . 16、24 . 42、24 . 87、25 . 13、25 . 64、26 . 24、26 . 95、27 . 17、27 . 49、27 . 77、28 . 42、及び29 . 54、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物1メシル酸塩形態Cが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、7 . 55、9 . 53、10 . 25、11 . 04、11 . 49、11 . 65、12 . 24、12 . 51、13 . 88、14 . 44、15 . 36、15 . 66、16 . 29、16 . 58、17 . 16、17 . 54、19 . 04、19 . 20、19 . 79、20 . 54、21 . 12、21 . 24、21 . 62、22 . 22、23 . 15、23 . 57、23 . 99、24 . 61、24 . 77、25 . 22、25 . 61、25 . 99、26 . 60、26 . 89、27 . 29、27 . 91、29 . 03、及び29 . 29、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

10

化合物1シュウ酸塩形態Aが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、4 . 90、5 . 25、6 . 20、8 . 05、9 . 87、10 . 54、12 . 29、14 . 79、15 . 35、15 . 84、16 . 49、16 . 89、17 . 55、18 . 27、18 . 67、19 . 12、19 . 40、19 . 81、20 . 26、20 . 50、21 . 06、21 . 74、22 . 17、22 . 93、23 . 26、23 . 50、23 . 81、24 . 66、25 . 06、25 . 95、26 . 90、27 . 82、及び28 . 24、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

20

化合物1シュウ酸塩形態Bが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、4 . 20、7 . 59、8 . 02、8 . 42、10 . 53、12 . 36、12 . 66、13 . 09、13 . 35、13 . 88、14 . 15、14 . 46、15 . 06、15 . 23、17 . 42、17 . 75、18 . 28、19 . 07、19 . 52、20 . 33、21 . 18、21 . 43、21 . 74、22 . 08、22 . 59、23 . 53、24 . 21、24 . 52、24 . 71、25 . 24、25 . 85、26 . 24、26 . 55、26 . 90、27 . 43、28 . 56、29 . 30、及び29 . 51、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物1シュウ酸塩形態Cが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、4 . 13、7 . 70、10 . 29、10 . 59、13 . 09、13 . 70、14 . 13、15 . 33、15 . 87、16 . 57、17 . 19、17 . 50、17 . 83、18 . 15、18 . 61、19 . 24、19 . 42、20 . 11、20 . 34、20 . 64、21 . 07、21 . 47、21 . 59、21 . 91、22 . 56、22 . 92、23 . 37、23 . 87、24 . 35、25 . 35、25 . 91、26 . 47、26 . 68、27 . 74、28 . 47、及び29 . 14、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

30

化合物1硫酸塩形態Aが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、4 . 74、5 . 85、9 . 47、10 . 04、11 . 74、11 . 95、13 . 77、14 . 99、15 . 42、15 . 71、16 . 48、17 . 36、17 . 66、17 . 92、18 . 59、18 . 95、19 . 36、19 . 74、20 . 22、20 . 77、21 . 38、21 . 86、22 . 74、23 . 30、23 . 70、24 . 33、25 . 07、25 . 32、25 . 67、26 . 23、及び27 . 00、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

40

化合物1硫酸塩形態Bが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、4 . 27、8 . 57、9 . 32、10 . 95、11 . 29、12 . 07、12 . 87、13 . 25、13 . 82、14 . 13、14 . 67、16 . 94、17 . 21、17 . 64、19 . 99、20 . 26、21 . 03、21 . 44、22 . 00、22 . 71、23 . 85、25 . 20、及び26 . 02、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

50

化合物 1 硫酸塩形態 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、3 . 1 9、5 . 3 5、9 . 0 4、9 . 6 2、1 0 . 7 3、1 1 . 3 1、1 1 . 6 0、1 2 . 2 7、1 2 . 6 7、1 3 . 7 6、1 4 . 3 1、1 4 . 6 5、1 5 . 2 1、1 5 . 6 3、1 6 . 1 1、1 6 . 3 3、1 6 . 6 3、1 7 . 1 1、1 8 . 3 2、1 8 . 7 5、1 8 . 9 9、1 9 . 3 6、1 9 . 4 7、2 0 . 1 6、2 0 . 5 5、2 1 . 0 1、2 1 . 5 2、2 1 . 6 2、2 1 . 8 9、2 2 . 1 9、2 2 . 5 3、2 3 . 1 9、2 3 . 7 9、2 4 . 2 3、2 4 . 8 1、2 5 . 0 7、2 5 . 4 1、2 6 . 0 6、2 6 . 7 3、2 7 . 5 8、2 8 . 1 6、2 8 . 6 3、2 8 . 9 0、2 9 . 2 2、2 9 . 4 7、及び 2 9 . 7 3、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 1 7、5 . 6 6、7 . 2 2、9 . 2 7、1 0 . 1 0、1 0 . 4 0、1 1 . 3 7、1 1 . 5 5、1 2 . 7 7、1 3 . 9 4、1 4 . 5 1、1 5 . 6 0、1 6 . 0 6、1 6 . 4 8、1 7 . 0 9、1 7 . 6 9、1 7 . 9 0、1 8 . 2 7、1 8 . 9 4、1 9 . 1 5、1 9 . 5 9、1 9 . 8 1、2 0 . 0 6、2 0 . 3 2、2 1 . 2 3、2 1 . 8 3、2 2 . 3 4、2 2 . 8 4、2 3 . 5 3、2 4 . 2 6、2 4 . 7 0、2 5 . 2 6、2 5 . 8 0、2 6 . 7 8、2 7 . 2 9、2 7 . 9 0、2 9 . 0 4、及び 2 9 . 4 5、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；

化合物 1 トシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 8 1、7 . 0 5、8 . 5 2、9 . 7 4、1 0 . 4 0、1 0 . 9 9、1 1 . 2 6、1 1 . 6 6、1 2 . 5 8、1 2 . 8 1、1 4 . 2 8、1 4 . 6 2、1 5 . 3 0、1 5 . 8 0、1 6 . 0 3、1 6 . 3 4、1 7 . 1 2、1 7 . 5 5、1 8 . 0 3、1 8 . 9 4、1 9 . 2 6、1 9 . 6 7、2 0 . 3 1、2 0 . 6 5、2 1 . 0 2、2 1 . 4 3、2 2 . 1 1、2 2 . 4 4、2 2 . 6 6、2 2 . 9 4、2 3 . 0 7、2 3 . 5 4、2 3 . 7 9、2 4 . 5 5、2 4 . 8 8、2 5 . 4 2、2 5 . 8 3、2 6 . 1 0、2 6 . 5 3、2 7 . 7 0、2 8 . 1 1、2 8 . 6 2、2 9 . 1 8、2 9 . 4 0、2 9 . 6 6、及び 2 9 . 8 3、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられ；そして

化合物 1 トシル酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 6 1、8 . 6 9、9 . 2 5、1 0 . 6 8、1 2 . 4 4、1 2 . 6 9、1 3 . 7 6、1 4 . 4 2、1 4 . 8 1、1 5 . 4 7、1 6 . 0 8、1 6 . 5 7、1 7 . 4 5、1 7 . 7 6、1 8 . 4 4、1 8 . 8 3、1 9 . 0 1、1 9 . 3 5、2 0 . 4 2、2 0 . 8 4、2 1 . 1 5、2 1 . 6 9、2 2 . 0 9、2 2 . 8 6、2 3 . 1 2、2 4 . 0 8、2 4 . 5 3、2 4 . 8 6、2 5 . 2 2、2 5 . 9 1、2 6 . 3 3、2 6 . 8 2、2 7 . 6 3、2 8 . 6 1、2 9 . 1 1、及び 2 9 . 7 7、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶性塩形態。

【請求項 3】

化合物 1 ベシル酸塩形態 A が、D S C サーマグラムにおいて、1 4 4 の温度での第 1 の吸熱及び 1 7 0 の温度での第 2 の吸熱によって特徴付けられ；

化合物 1 カンシル酸塩形態 A が、D S C サーマグラムにおいて、1 1 0 の温度での第 1 の吸熱及び 1 7 4 の温度での第 2 の吸熱によって特徴付けられ；

化合物 1 クエン酸塩形態 B が、D S C サーマグラムにおいて開始温度が 1 7 5 での吸熱によって特徴付けられ；

化合物 1 エシル酸塩形態 A が、D S C サーマグラムにおいて、6 9 の温度での第 1 の吸熱、1 5 6 での第 2 の吸熱、及び 1 9 0 の温度での第 3 の吸熱によって特徴付けられ；

化合物 1 マレイン酸塩形態 A が、D S C サーマグラムにおいて 1 1 7 の温度での吸熱によって特徴付けられ；

化合物 1 メシル酸塩形態 C が、6 9 の温度でのピークを伴う第 1 の吸熱であって、下限が 3 6 及び上限の温度が 9 6 である前記第 1 の吸熱、ならびに 2 0 8 の温度でのピークを伴う第 2 の吸熱であって、下限の温度が 1 6 9 及び上限の温度が 2 1 9 である前記第 2 の吸熱によって特徴付けられ；

10

20

30

40

50

化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B が、DSC サーマグラムにおいて、111 の温度での第 1 の吸熱及び 148 の温度での第 2 の吸熱によって特徴付けられ；

化合物 1 トシル酸塩形態 A が、DSC サーマグラムにおいて開始温度が 214 での吸熱によって特徴付けられ；そして

化合物 1 トシル酸塩形態 B が、DSC サーマグラムにおいて開始温度が 183 での鋭い吸熱によって特徴付けられる、請求項 1 または請求項 2 に記載の結晶性塩形態。

【請求項 4】

化合物 1 ベシル酸塩形態 A が、TGA サーマグラムにおいて 39 ~ 177 の温度範囲にわたる 7.9 % の重量損失によって特徴付けられ；

化合物 1 カンシル酸塩形態 A が、TGA サーマグラムにおいて 38 ~ 170 の温度範囲にわたる 5.9 % の重量損失によって特徴付けられ；

化合物 1 クエン酸塩形態 B が、TGA サーマグラムにおいて、159 の温度で開始し、220 で終了する重量損失によって特徴付けられ；

化合物 1 エシル酸塩形態 A が、TGA サーマグラムにおいて 38 ~ 188 の温度範囲にわたる 8.5 % の重量損失によって特徴付けられ；

化合物 1 マレイン酸塩形態 A が、TGA サーマグラムにおいて 42 ~ 146 の温度範囲で 3.1 重量 % の重量損失によって特徴付けられ；

化合物 1 メシル酸塩形態 C が、TGA サーマグラムにおいて 36 ~ 130 の温度範囲で 0.5 ~ 3.0 重量 % の重量損失によって特徴付けられ；

化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B が、TGA サーマグラムにおいて 39 ~ 157 の温度範囲で 7.4 重量 % の重量損失によって特徴付けられ；

化合物 1 トシル酸塩形態 A が、TGA サーマグラムにおいて 72 ~ 231 の温度範囲で 0.9 重量 % の重量損失によって特徴付けられ；そして

化合物 1 トシル酸塩形態 B が、TGA サーマグラムにおいて 39 ~ 214 の温度範囲で 0.7 重量 % の重量損失によって特徴付けられる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

【請求項 5】

化合物 1 クエン酸塩形態 B が、相対湿度 5 % の環境から相対湿度 95 % の環境に移されたとき、DVS によって測定される場合、4.1 重量 % の増加によって特徴付けられ；

化合物 1 マレイン酸塩形態 A が、相対湿度 5 % の環境から相対湿度 95 % の環境に移されたとき、DVS によって測定される場合、2.5 重量 % の増加によって特徴付けられ；

化合物 1 メシル酸塩形態 C が、相対湿度 5 % の環境から相対湿度 95 % の環境に移されたとき、DVS によって測定される場合、5.1 重量 % の増加によって特徴付けられ；

化合物 1 トシル酸塩形態 A が、相対湿度 5 % の環境から相対湿度 95 % の環境に移されたとき、DVS によって測定される場合、0.9 重量 % の増加によって特徴付けられ；そして

化合物 1 トシル酸塩形態 B が、相対湿度 5 % の環境から相対湿度 95 % の環境に移されたとき、DVS によって測定される場合、0.9 重量 % の増加によって特徴付けられる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

プロテインキナーゼのインビボ活性を調節することが少なくとも部分的に介在する疾患、障害、または症候群を治療するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態を含む組成物、または請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

プロテインキナーゼのインビボ活性を調節することが少なくとも部分的に介在する前記疾患、障害、または症候群ががんである、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

10

20

30

40

50

プロテインキナーゼを阻害する方法における使用のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態を含む組成物であって、前記方法は、前記プロテインキナーゼを請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態と接触させることを含む、前記組成物。

【請求項 10】

前記プロテインキナーゼが A x l、M e r、c - M e t、K D R、またはそれらの組み合わせである、請求項 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

10

本出願は、米国仮出願第 62 / 856 , 404 号に対する優先権を主張し、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、化合物 1 の結晶形態の塩に関する。本発明はまた、化合物 1 の固体結晶性塩を含む医薬組成物に関する。本発明はさらに、プロテインキナーゼのインビボ活性を調節することが少なくとも部分的に介在する疾患、障害、または症候群を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

ヒト A x l は M e r を含む受容体型チロシンキナーゼの T y r o 3、A x l、及び M e r (T A M) サブファミリーに属する。T A M キナーゼは、2つの免疫グロブリン様ドメインと2つのフィブロネクチン I I I 型ドメインからなる細胞外リガンド結合ドメインによって特徴付けられる。A x l は複数の腫瘍細胞型で過剰発現しており、慢性骨髄性白血病の患者から最初にクローン化された。過剰発現すると、A x l は形質転換能を示す。A x l シグナル伝達は、増殖性及び抗アポトーシス性のシグナル伝達経路の活性化を介して腫瘍増殖を引き起こすと考えられている。A x l は、肺癌、骨髄性白血病、子宮癌、卵巣癌、神経膠腫、黒色腫、甲状腺癌、腎細胞癌、骨肉腫、胃癌、前立腺癌、乳癌などのがんに関連づけられている。A x l の過剰発現は、示されたがんの患者の予後不良をもたらす。

20

【0004】

M e r の活性化は、A x l と同様に、腫瘍の増殖と活性化を引き起こす下流のシグナル伝達経路を伝達する。M e r は可溶性タンパク質 G a s - 6 などのリガンドと結合する。G a s - 6 が M e r に結合すると、細胞内ドメインで M e r の自己リン酸化が誘導され、下流のシグナルの活性化を生じる。がん細胞における M e r の過剰発現は、おそらくデコイ受容体として可溶性 M e r 細胞外ドメインタンパク質が生成されることにより、転移の増加をもたらす。腫瘍細胞は、可溶性 G a s - 6 リガンドが内皮細胞上で M e r を活性化する能力を低下させる細胞外 M e r 受容体の可溶性型を分泌し、がんの進行を引き起こす。

30

【0005】

したがって、選択されたがんの治療のために、A x l や M e r などの T A M 受容体チロシンキナーゼを阻害する化合物が必要とされる。

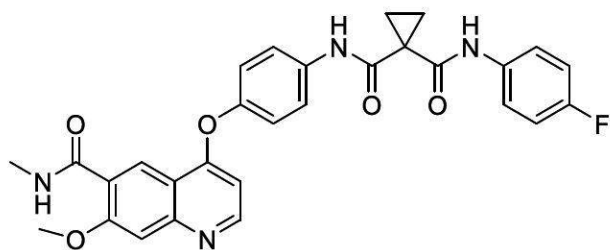
【発明の概要】

40

【0006】

本発明は、化合物 1、N - (4 - フルオロフェニル) - N - (4 - ((7 - メトキシ - 6 - (メチルカルバモイル) キノリン - 4 - イル) オキシ) フェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミドの結晶形態の塩を提供し、これは以下の構造：

【化 1】



化合物 1

10

を有する。

【0007】

化合物 1 は、WO 2019 / 148044 に開示されており、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0008】

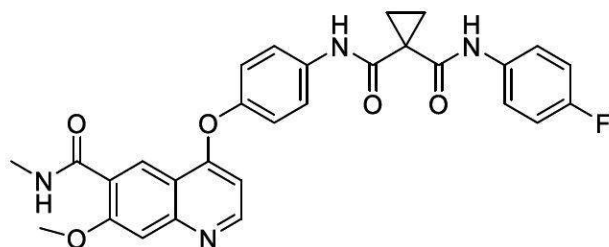
化合物 1 などの活性医薬成分 (API) の特定の結晶性塩形態は、保存または処理中の安定性の向上、より好ましい溶解性、及び生物学的利用能の向上など、他の多形または非晶質形態に勝るいくつかの利点を有する可能性がある。本明細書に報告されているのは、化合物 1 のいくつかの安定な結晶性塩形態である。

【0009】

一態様では、本発明は、化合物 1 の結晶性塩形態を含み、

20

【化 2】



化合物 1

30

ここで、結晶性塩形態は、化合物 1 ペシル酸塩形態 A、化合物 1 ペシル酸塩形態 B、化合物 1 安息香酸塩形態 A、化合物 1 カンシル酸塩形態 A、化合物 1 カンシル酸塩形態 B、化合物 1 クエン酸塩形態 A、化合物 1 クエン酸塩形態 B、化合物 1 エシル酸塩形態 A、化合物 1 エシル酸塩形態 B、化合物 1 HBr 形態 A、化合物 1 HBr 形態 B、化合物 1 乳酸塩形態 A、化合物 1 リンゴ酸塩形態 A、化合物 1 マレイン酸塩形態 A、化合物 1 マレイン酸塩形態 B、化合物 1 メシル酸塩形態 A、化合物 1 メシル酸塩形態 B、化合物 1 メシル酸塩形態 C、化合物 1 シュウ酸塩形態 A、化合物 1 シュウ酸塩形態 B、化合物 1 シュウ酸塩形態 C、化合物 1 プロピオン酸塩形態 A、化合物 1 コハク酸塩形態 A、化合物 1 硫酸塩形態 A、化合物 1 硫酸塩形態 B、化合物 1 硫酸塩形態 C、化合物 1 酒石酸塩形態 A、化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B、化合物 1 酒石酸塩形態 C、化合物 1 トシル酸塩形態 A、及び化合物 1 トシル酸塩形態 B、から選択される。

40

【0010】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の結晶性塩形態及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を含む。

【0011】

別の態様では、本発明は、プロテインキナーゼのインビボ活性を調節することが少なくとも部分的に介在する疾患、障害、または症候群を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載の結晶性塩形態または医薬組成物を投与することを含む、方

50

法を含む。

【 0 0 1 2 】

この態様の一実施形態では、プロテインキナーゼのインビボ活性を調節することが少なくとも部分的に介在する疾患、障害、または症候群は、がんである。

【 0 0 1 3 】

別の態様では、本発明は、プロテインキナーゼを阻害するための方法であって、プロテインキナーゼを本明細書に記載の結晶性塩形態または医薬組成物と接触させることを含む、方法を含む。

【 0 0 1 4 】

この態様の一実施形態では、プロテインキナーゼは、A x l、M e r、c - M e t、K D R、またはそれらの組み合わせである。

10

【 0 0 1 5 】

さらなる態様は、本明細書に記載の固体形態を作製するためのプロセスを提供する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 6 】

【図 1】化合物 1 ベシル酸塩形態 A の X R P D パターンである。

【図 2】化合物 1 ベシル酸塩形態 A の D S C サーモグラムである。

【図 3】化合物 1 ベシル酸塩形態 A の T G A サーモグラムである。

【図 4】化合物 1 ベシル酸塩形態 B（化合物 1 ベシル酸塩形態 A との混合物）の X R P D パターンである。

20

【図 5】化合物 1 安息香酸塩形態 A の X R P D パターンである。

【図 6】化合物 1 カンシル酸塩形態 A の X R P D パターンである。

【図 7】化合物 1 カンシル酸塩形態 A の D S C サーモグラムである。

【図 8】化合物 1 カンシル酸塩形態 A の T G A サーモグラムである。

【図 9】化合物 1 カンシル酸塩形態 B の X R P D パターンである。

【図 10】化合物 1 クエン酸塩形態 A（化合物 1 形態 A との混合物）の X R P D パターンである。

【図 11】化合物 1 クエン酸塩形態 B の X R P D パターンである。

【図 12】化合物 1 クエン酸塩形態 B の D S C サーモグラムである。

【図 13】化合物 1 クエン酸塩形態 B の T G A サーモグラムである。

30

【図 14】化合物 1 クエン酸塩形態 B の D V S 等温線プロットである。

【図 15】化合物 1 エシル酸塩形態 A の X R P D パターンである。

【図 16】化合物 1 エシル酸塩形態 A の D S C サーモグラムである。

【図 17】化合物 1 エシル酸塩形態 A の T G A サーモグラムである。

【図 18】化合物 1 エシル酸塩形態 B（化合物 1 エシル酸塩形態 A との混合物）の X R P D パターンである。

【図 19】化合物 1 H B r 形態 A の X R P D パターンである。

【図 20】化合物 1 H B r 形態 B の X R P D パターンである。

【図 21】化合物 1 乳酸塩形態 A（化合物 1 形態 A との混合物）の X R P D パターンである。

40

【図 22】化合物 1 リンゴ酸塩形態 A（化合物 1 形態 A との混合物）の X R P D パターンである。

【図 23】化合物 1 マレイン酸塩形態 A の X R P D パターンである。

【図 24】化合物 1 マレイン酸塩形態 A の D S C サーモグラムである。

【図 25】化合物 1 マレイン酸塩形態 A の T G A サーモグラムである。

【図 26】A ~ E は、化合物 1 マレイン酸塩形態 A を示すホットステージ顕微鏡写真であり、（ A ） 2 8 . 0 では周囲温度での結晶形態を示し、（ B ） 1 2 9 . 3 では結晶形の変化がないことを示し、（ C ） 1 3 3 . 0 ではある程度の融解を伴うことを示し、（ D ） 1 4 0 . 0 では完全な融解を伴うことを示し、及び（ E ） 2 8 . 3 に冷却され、周囲温度で再結晶が見られないことを示す。

50

- 【図 2 7】化合物 1 マレイン酸塩形態 A の D V S 等温線プロットである。
- 【図 2 8】化合物 1 マレイン酸塩形態 B (化合物 1 マレイン酸塩形態 A との混合物) の X R P D パターンである。
- 【図 2 9】化合物 1 メシル酸塩形態 A の X R P D パターンである。
- 【図 3 0】化合物 1 メシル酸塩形態 B の X R P D パターンである。
- 【図 3 1】化合物 1 メシル酸塩形態 C の X R P D パターンである。
- 【図 3 2】化合物 1 メシル酸塩形態 C の D S C サーモグラムである。
- 【図 3 3】化合物 1 メシル酸塩形態 C の T G A サーモグラムである。
- 【図 3 4】化合物 1 メシル酸塩形態 C の D V S 等温線プロットである。
- 【図 3 5】化合物 1 シュウ酸塩形態 A の X R P D パターンである。 10
- 【図 3 6】化合物 1 シュウ酸塩形態 B の X R P D パターンである。
- 【図 3 7】化合物 1 シュウ酸塩形態 C の X R P D パターンである。
- 【図 3 8】化合物 1 プロピオン酸塩形態 A (化合物 1 形態 A との混合物) の X R P D パターンである。
- 【図 3 9】化合物 1 コハク酸塩形態 A (化合物 1 形態 A との混合物) の X R P D パターンである。
- 【図 4 0】化合物 1 硫酸塩形態 A の X R P D パターンである。
- 【図 4 1】化合物 1 硫酸塩形態 B の X R P D パターンである。
- 【図 4 2】化合物 1 硫酸塩形態 C の X R P D パターンである。
- 【図 4 3】化合物 1 酒石酸塩形態 A (化合物 1 形態 A との混合物) の X R P D パターンである。 20
- 【図 4 4】化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B の X R P D パターンである。
- 【図 4 5】化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B の D S C サーモグラムである。
- 【図 4 6】化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B の T G A サーモグラムである。
- 【図 4 7】化合物 1 トシル酸塩形態 A の X R P D パターンである。
- 【図 4 8】化合物 1 トシル酸塩形態 A の D S C サーモグラムである。
- 【図 4 9】化合物 1 トシル酸塩形態 A の T G A サーモグラムである。
- 【図 5 0】化合物 1 トシル酸塩形態 A の D V S 等温線プロットである。
- 【図 5 1】A ~ D は、化合物 1 トシル酸塩形態 A を示すホットステージ顕微鏡写真であり、(A) 2 9 . 9 では周囲温度での結晶形態を示し、(B) 1 9 9 . 3 では結晶形態の変化がないことを示し、(C) 2 1 4 . 4 ではある程度の融解を伴うことを示し、(D) 2 1 7 . 9 では完全な融解を伴うことを示す。 30
- 【図 5 2】化合物 1 トシル酸塩形態 B の X R P D パターンである。
- 【図 5 3】化合物 1 トシル酸塩形態 B の D S C サーモグラムである。
- 【図 5 4】化合物 1 トシル酸塩形態 B の T G A サーモグラムである。
- 【図 5 5】化合物 1 トシル酸塩形態 B の D V S 等温線プロットである。
- 【図 5 6】A ~ E は、化合物 1 トシル酸塩形態 B を示すホットステージ顕微鏡写真であり、(A) 2 5 . 5 では周囲温度での結晶形態を示し、(B) 1 7 2 . 0 では結晶形態の変化がないことを示し、(C) 1 8 8 . 0 では非常にわずかな融解を伴うことを示し、(D) 1 9 4 . 0 ではほぼ完全な融解を伴うことを示し、(E) 2 0 0 . 1 では完全な融解を伴うことを示し、(E) 2 8 . 4 では初期再結晶を伴うことを示す。 40
- 【図 5 7】化合物 1 ベシル酸塩形態 A の指数付け結果であり、割り当てられた吸光度シンボル、単位胞パラメータ、及び導出量と一致する表にされた空間群が含まれている。
- 【図 5 8】化合物 1 カンシル酸塩形態 A の指数付け結果であり、割り当てられた吸光度シンボル、単位胞パラメータ、及び導出量と一致する表にされた空間群が含まれている。
- 【図 5 9】化合物 1 クエン酸塩形態 B の指数付け結果であり、割り当てられた吸光度シンボル、単位胞パラメータ、及び導出量と一致する表にされた空間群が含まれている。
- 【図 6 0】化合物 1 エシル酸塩形態 A の指数付け結果であり、割り当てられた吸光度シンボル、単位胞パラメータ、及び導出量と一致する表にされた空間群が含まれている。
- 【図 6 1】化合物 1 H B r 形態 B の指数付け結果であり、割り当てられた吸光度シンボル 50

、単位胞パラメータ、及び導出量と一致する表にされた空間群が含まれている。

【図 6 2】化合物 1 マレイン酸塩形態 A の指数付け結果であり、割り当てられた吸光度シンボル、単位胞パラメータ、及び導出量と一致する表にされた空間群が含まれている。

【図 6 3】化合物メシル酸塩形態 A の指数付け結果であり、割り当てられた吸光度シンボル、単位胞パラメータ、及び導出量と一致する表にされた空間群が含まれている。

【図 6 4】化合物 1 メシル酸塩形態 B の指数付け結果であり、割り当てられた吸光度シンボル、単位胞パラメータ、及び導出量と一致する表にされた空間群が含まれている。

【図 6 5】化合物 1 メシル酸塩形態 C の指数付け結果であり、割り当てられた吸光度シンボル、単位胞パラメータ、及び導出量と一致する表にされた空間群が含まれている。

【図 6 6】化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B の指数付け結果であり、割り当てられた吸光度シンボル、単位胞パラメータ、及び導出量と一致する表にされた空間群が含まれている。

10

【図 6 7】化合物 1 トシル酸塩形態 A の指数付け結果であり、割り当てられた吸光度シンボル、単位胞パラメータ、及び導出量と一致する表にされた空間群が含まれている。

【図 6 8】化合物 1 トシル酸塩形態 B の指数付け結果であり、割り当てられた吸光度シンボル、単位胞パラメータ、及び導出量と一致する表にされた空間群が含まれている。

【図 6 9】化合物 1 酒石酸塩形態 C の X R P D パターンである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 7 】

定義、略語及び頭字語

【 0 0 1 8 】

分析技術

20

【表 1】

略語/頭字語	完全名称／記載
DSC	示差走査熱量測定
DVS	動的(水)蒸気収着
HSM	ホットステージ顕微鏡法
NMR	核磁気共鳴分光法
OM	光学顕微鏡法
PLM	偏光顕微鏡法
TGA	熱重量測定または熱重量分析
XRPD	X 線粉末回折

30

【 0 0 1 9 】

実験技術

【表 2】

略語/頭字語	完全名称／記載
CC	クラッシュ冷却
CP	クラッシュ沈殿
FC	急冷
FE	急速蒸発
RC	反応結晶化
SC	徐冷
SE	緩徐蒸発
VD	蒸気拡散
VS	蒸気ストレス

40

50

【 0 0 2 0 】

その他

【表 3】

略語/頭字語	完全名称／記載
~	約またはおよそ
API	活性医薬成分
B/E	複屈折及び吸光
Endo/endo	吸熱または吸熱の
eq	当量
Exo/exo	発熱または発熱の
FB	遊離塩基
FF	遊離形態
frz	冷凍庫
LIMS	ラボラトリー情報管理システム
Max/max	最大値または最大値(複数)
Obs	観察または観察された
PO	選択配向
ppt	沈殿物または沈殿
ref	冷蔵庫
RH	相対湿度
RT	室温
Soln/soln	溶液
vac	真空
wt%	重量パーセント

10

20

【 0 0 2 1 】

溶媒

【表 4】

略語/頭字語	完全名称／記載
ACN	アセトニトリル
AcOH	酢酸
DCM	ジクロロメタン
DMSO	ジメチルスルホキシド
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
HFIPA	ヘキサフルオロイソプロパノール
IPA	イソプロピルアルコール、2-プロパノール
MEK	メチルエチルケトン
MeOH	メタノール
MTBE	メチル-ターシャリー-ブチルエーテル
TFE	2,2,2-トリフルオロエタノール
THF	テトラヒドロフラン

30

40

【 0 0 2 2 】

本明細書で使用される場合、特に記載がない限り、以下の定義を適用するものとする。

50

【0023】

本発明の目的のために、化学元素は、元素の周期表、CASバージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 95th Edに従って識別される。さらに、有機化学の一般原則は、“Organic Chemistry,” 2nd Ed., Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006、及び“March's Advanced Organic Chemistry,” 7th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2013、に記載されており、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0024】

本明細書で使用される場合、「低/制限された/有意な吸湿性」という用語は、指定されたRH範囲にわたって<0.5/<2.0/2.0重量%の吸水を示す材料を指す。

【0025】

本明細書で使用される場合、「化学量論的水和物」という用語は、拡張されたRH範囲にわたって定義された含水量を有する結晶性材料を指す。典型的な化学量論的水和物は、半水和物、一水和物、セスキ水和物、二水和物などである。

【0026】

本明細書で使用される場合、「可変水和物」という用語は、拡張されたRH範囲にわたって可変含水量を有するが、相変化を伴わない結晶性材料を指す。

20

【0027】

本明細書で使用される場合、「形態」として指定される化学用語は、単相からなる化合物またはその塩を指す。

【0028】

本明細書で使用される場合、「低/制限された/中/良好な/高溶解度」という用語は、<1/1~20/20~100/100~200/>200mg/mLの溶解度を有する材料を指す。

【0029】

本明細書で使用される場合、「結晶性」という用語は、鋭いピーク（機器のピーク幅に類似）及びピークに対して弱い散漫散乱を伴うXRPDパターンを生成する材料を指す。

30

【0030】

本明細書で使用される場合、「無秩序結晶性」という用語は、（機器のピーク幅に対して）広いピーク及び/またはピークに対して強い散漫散乱を伴うXRPDパターンを生成する材料を指す。無秩序材料は、

- 1) 微結晶、
- 2) 欠陥密度の大きい結晶、
- 3) 結晶相とX線非晶質相の混合物、または
- 4) 上記を組み合わせたもの、であり得る。

【0031】

本明細書で使用される場合、「不十分な信号」という用語は、試料の分光分析により、予想されるバックグラウンドノイズを超える不十分な信号を有するスペクトルまたはパターン（出力）が生成されたことを意味する。

40

【0032】

本明細書で使用される場合、「単結晶相」という用語は、ブラッグピークが単一の単位胞で指数付けされているために単結晶形態の証拠を含むと判断されるXRPDパターンを指す。指数付けは、回折パターンにおける各ピークにミラー指数ラベルを割り当てるプロセスである。また、結晶単位胞のサイズ及び形状は、指数付けプロセス中に決定される。

【0033】

本明細書で使用される場合、「スラリー」という用語は、未溶解の固体が存在するように、周囲条件で所与の溶媒に十分な固体を加えることによって調製される懸濁液を指す。

50

通常のスラリーは、長期間所与の温度で密封されたバイアル内での攪拌 (a g i t a t i o n) (通常は攪拌 (s t i r r i n g) または振動による)、 「スラリー化」 とも呼ばれる作用を含む。通常、固体は、本明細書に記載の方法を使用して、所与の期間の後に回収される。

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用される場合、「X線非晶質」または「非晶質」という用語は、散漫散乱が存在するが、XRPDパターンのブラッグピークの証拠がない材料を指す。

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用される場合、「結晶性」という用語は、例えば、堅固な長距離秩序を有する固定された幾何学的パターンまたは格子に配置された、結晶に特徴的な原子、イオンまたは分子の周期的かつ反復的な三次元内部配置を有する固体状態の化合物を指す。結晶性という用語は、必ずしも化合物が結晶として存在することを意味するのではなく、この結晶様内部構造配置を有することを意味する。

10

【 0 0 3 6 】

本明細書で使用される場合、「実質的に結晶性」という用語は、堅固な長距離秩序を有する主に固定された幾何学的パターンまたは格子に配置された固体材料を指す。例えば、実質的に結晶性の材料は、約85%を超える結晶化度(例えば、約90%を超える結晶化度、約95%を超える結晶化度、または約99%を超える結晶化度)を有する。「実質的に結晶性」という用語は、前の段落で定義された「結晶性」という記述子を含むことにも留意される。

20

【 0 0 3 7 】

本発明の目的のための「患者」には、ヒト及び他の動物、特に哺乳動物、及び他の生物が含まれる。したがって、本方法は、ヒトの治療及び獣医用途の両方に適用可能である。好ましい実施形態では、患者は哺乳動物であり、最も好ましい実施形態では、患者はヒトである。好ましい哺乳動物の例としては、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、及び霊長類が挙げられる。

【 0 0 3 8 】

「キナーゼ依存性の疾患または状態」は、1以上のキナーゼの活性に依存する病的状態を指す。キナーゼは、増殖、接着、遊走、分化、及び浸潤を含む種々の細胞活動のシグナル伝達経路に直接的にまたは間接的に関与する。キナーゼ活性に関連する疾患としては、腫瘍増殖や、固形腫瘍増殖を支援する、及び眼疾患(糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性症など)及び炎症(乾癬、関節リウマチなど)のような過剰な局所血管新生が関与する他の疾患に関連する病的血管新生が含まれる。

30

【 0 0 3 9 】

「治療有効量」は、患者に投与されたときに疾患の症状を改善する化合物1の結晶性塩形態の量である。「治療有効量」を構成する化合物1の結晶性塩形態の量は、化合物、病態及びその重症度、治療を受ける患者の年齢等に応じて変化する。治療有効量は、当業者によって、自身の知識及び本開示を考慮して日常的に決定することができる。

【 0 0 4 0 】

本明細書で用いられる「薬学的に許容される」という語句は、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、または他の問題もしくは合併症のないヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適な、安全な医学的判断の範囲内にあり、妥当な利益リスク比に見合う、化合物、材料、組成物及び/または剤形を指す。

40

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される賦形剤」という語句は、液体もしくは固体の充填剤、希釈剤、溶媒、またはカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを指す。賦形剤は一般に安全で毒性がなく、生物学的にも別様にも望ましくないものではなく、また、賦形剤には、獣医使用及びヒト用医薬品使用に許容される賦形剤が含まれる。一実施形態では、各成分は、本明細書に定義されるように「薬学的に許容される」。例えば、Remington: The Science and

50

Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Pref ormulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009を参照のこと。

10

【0042】

「がん」は、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫及び奇形腫；頭頸部：頭頸部の扁平上皮癌、喉頭癌及び下咽頭癌、鼻腔癌及び鼻傍洞癌、鼻咽頭癌、唾液腺癌、口腔癌及び咽頭癌；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌、非小細胞の肺癌）、肺胞（細気管支）癌、胞巣状肉腫、胞巣状軟部肉腫、気管支の腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；結腸：大腸癌、腺癌、消化管間質の腫瘍、リンパ腫、カルチノイド、ターコット症候群；胃腸：胃癌、胃食道接合部腺癌、食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、脾臓（管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カルボシ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；乳癌：転移性乳癌、非浸潤性乳管癌、浸潤性乳管癌、管状腺癌、髄質癌、粘液性癌、非浸潤性小葉癌、トリプルネガティブ乳癌；泌尿生殖器：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕、リンパ腫、白血病、腎細胞癌、転移性腎細胞癌）、膀胱及び尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌、尿路上皮癌）、前立腺（腺癌、肉腫、去勢耐性前立腺癌、骨転移、去勢耐性前立腺癌関連骨転移）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胚性癌腫、奇形癌腫、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）、明細胞癌、乳頭癌、陰茎癌、陰茎扁平上皮癌；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨形成性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（網状細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞性軟骨腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍；甲状腺：甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、乳頭状甲状腺癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、及び未分化甲状腺癌；神経系：頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜腫（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚芽腫〔松果体腫瘍〕、多形性神経膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、NF1、神経線維腫症、叢状神経線維腫；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸癌、腫瘍前子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌〕、肉芽腫-髄腔細胞腫瘍、セルトリ-ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、陰（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胚性横紋筋肉腫）、卵管（癌腫）；血液：血液（骨髄性白血病〔急性及び慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、骨髄線維症、真性多血症、本態性血小板血症、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、ほくろ異形成性母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；ならびに副腎：神経芽細胞腫を含むが、これらに限定されない細胞増殖性疾患の状態を指す。したがって、本明細書で提供されているような「がん性細胞」という用語は、上記で特定された状態のいずれか1つを患う細胞を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物または組み合わせは、H

20

30

40

50

I V、鎌状赤血球症、移植片対宿主病、急性移植片対宿主病、慢性移植片対宿主病、及び鎌状赤血球貧血、を含む疾患の治療に使用することができる。

【 0 0 4 3 】

一般に、本出願で使用される命名法は国際純正応用化学連合（I U P A C）によって採用された命名規則に基づく。本明細書に示す化学構造はC H E M D R A W（登録商標）を使用して作成された。本明細書の構造における炭素原子、酸素原子、または窒素原子に現れる任意の開放原子価は水素原子の存在を示す。

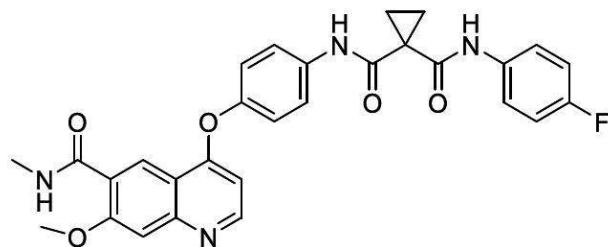
【 0 0 4 4 】

実施形態

一態様では、本発明は、化合物 1 の結晶性塩形態を含み、

10

【 化 3 】



化合物 1

20

化合物 1 は、1 - N' - (4 - フルオロフェニル) - 1 - N - [4 - [7 - メトキシ - 6 - (メチルカルバモイル) キノリン - 4 - イル] オキシフェニル] シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド、または N' - (4 - フルオロフェニル) - N - [4 - [7 - メトキシ - 6 - (メチルカルバモイル) キノリン - 4 - イル] オキシフェニル] シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミドであり、ここで、結晶性塩形態は、化合物 1 ベシル酸塩形態 A、化合物 1 ベシル酸塩形態 B、化合物 1 安息香酸塩形態 A、化合物 1 カンシル酸塩形態 A、化合物 1 カンシル酸塩形態 B、化合物 1 クエン酸塩形態 A、化合物 1 クエン酸塩形態 B、化合物 1 エシル酸塩形態 A、化合物 1 エシル酸塩形態 B、化合物 1 H B r 形態 A、化合物 1 H B r 形態 B、化合物 1 乳酸塩形態 A、化合物 1 リンゴ酸塩形態 A、化合物 1 マレイン酸塩形態 A、化合物 1 マレイン酸塩形態 B、化合物 1 メシル酸塩形態 A、化合物 1 メシル酸塩形態 B、化合物 1 メシル酸塩形態 C、化合物 1 シュウ酸塩形態 A、化合物 1 シュウ酸塩形態 B、化合物 1 シュウ酸塩形態 C、化合物 1 プロピオン酸塩形態 A、化合物 1 コハク酸塩形態 A、化合物 1 硫酸塩形態 A、化合物 1 硫酸塩形態 B、化合物 1 硫酸塩形態 C、化合物 1 酒石酸塩形態 A、化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B、化合物 1 酒石酸塩形態 C、化合物 1 トシル酸塩形態 A、及び化合物 1 トシル酸塩形態 B、から選択される。

30

【 0 0 4 5 】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 ベシル酸塩形態 A として特徴付けられる。

【 0 0 4 6 】

一実施形態では、化合物 1 ベシル酸塩形態 A は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、3 . 7 8、7 . 5 6、1 0 . 0 8、1 0 . 4 2、1 1 . 7 0、1 1 . 7 8、1 2 . 0 0、1 2 . 7 1、1 3 . 2 0、1 3 . 9 2、1 4 . 0 6、1 4 . 4 4、1 4 . 9 3、1 5 . 1 8、1 5 . 9 6、1 6 . 2 1、1 6 . 4 0、1 6 . 7 3、1 6 . 8 6、1 7 . 3 8、1 8 . 3 2、1 9 . 0 7、2 0 . 0 7、2 0 . 2 6、2 0 . 5 1、2 0 . 9 4、2 1 . 4 5、2 1 . 6 0、2 2 . 3 0、2 2 . 9 0、2 3 . 0 5、2 3 . 2 8、2 3 . 7 1、2 4 . 2 8、2 4 . 9 7、2 5 . 3 0、2 5 . 6 9、2 6 . 3 3、2 6 . 7 1、2 7 . 2 9、2 7 . 6 5、2 8 . 0 7、2 9 . 2 2、及び 2 9 . 5 0、から選択される。

40

【 0 0 4 7 】

50

別の実施形態では、化合物 1 ベシル酸塩形態 A は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、3 . 7 8、7 . 5 6、1 0 . 4 2、2 0 . 5 1、2 0 . 9 4、2 1 . 6 0、及び 2 5 . 3 0、から選択される。

【 0 0 4 8 】

さらなる実施形態では、化合物 1 ベシル酸塩形態 A は、2 シータスケールの X R P D パターンにおける以下の、3 . 7 8、7 . 5 6、1 0 . 4 2、2 0 . 5 1、2 0 . 9 4、2 1 . 6 0、及び 2 5 . 3 0 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【 0 0 4 9 】

さらに別の実施形態では、化合物 1 ベシル酸塩形態 A は、2 シータスケールの X R P D パターンにおける以下の、3 . 7 8、7 . 5 6、1 0 . 0 8、1 0 . 4 2、1 1 . 7 0、1 1 . 7 8、1 2 . 0 0、1 2 . 7 1、1 3 . 2 0、1 3 . 9 2、1 4 . 0 6、1 4 . 4 4、1 4 . 9 3、1 5 . 1 8、1 5 . 9 6、1 6 . 2 1、1 6 . 4 0、1 6 . 7 3、1 6 . 8 6、1 7 . 3 8、1 8 . 3 2、1 9 . 0 7、2 0 . 0 7、2 0 . 2 6、2 0 . 5 1、2 0 . 9 4、2 1 . 4 5、2 1 . 6 0、2 2 . 3 0、2 2 . 9 0、2 3 . 0 5、2 3 . 2 8、2 3 . 7 1、2 4 . 2 8、2 4 . 9 7、2 5 . 3 0、2 5 . 6 9、2 6 . 3 3、2 6 . 7 1、2 7 . 2 9、2 7 . 6 5、2 8 . 0 7、2 9 . 2 2、及び 2 9 . 5 0、から選択されるすべてのピークによって特徴付けられる。

10

【 0 0 5 0 】

別の実施形態では、化合物 1 ベシル酸塩形態 A は、D S C サーモグラムにおいて、約 1 4 4 の第 1 の吸熱及び約 1 7 0 の温度での第 2 の吸熱によって特徴付けられる。

20

【 0 0 5 1 】

別の実施形態では、化合物 1 ベシル酸塩形態 A は、T G A サーモグラムにおいて 3 9 ~ 1 7 7 の温度範囲にわたる約 7 . 9 % の重量損失によって特徴付けられる。

【 0 0 5 2 】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 ベシル酸塩形態 B として特徴付けられる。

【 0 0 5 3 】

一実施形態では、化合物 1 ベシル酸塩形態 B は、図 4 と実質的に同一の X R P D パターンによって特徴付けられる。

【 0 0 5 4 】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 安息香酸塩形態 A として特徴付けられる。

30

【 0 0 5 5 】

一実施形態では、化合物 1 安息香酸塩形態 A は、図 5 と実質的に同一の X R P D パターンによって特徴付けられる。

【 0 0 5 6 】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 カンシル酸塩形態 A として特徴付けられる。

【 0 0 5 7 】

一実施形態では、化合物 1 カンシル酸塩 A は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、5 . 5 5、7 . 9 0、8 . 2 5、8 . 3 8、9 . 5 5、9 . 8 7、1 0 . 2 6、1 1 . 1 2、1 1 . 3 4、1 2 . 5 0、1 2 . 9 4、1 3 . 4 0、1 3 . 6 5、1 4 . 7 9、1 5 . 8 3、1 6 . 1 6、1 6 . 4 1、1 6 . 5 4、1 6 . 8 2、1 7 . 1 0、1 7 . 6 9、1 8 . 0 2、1 8 . 2 2、1 8 . 4 7、1 8 . 9 1、1 9 . 1 0、1 9 . 4 7、2 0 . 0 4、2 0 . 8 7、2 1 . 0 5、2 2 . 1 6、2 2 . 3 6、2 2 . 9 3、2 3 . 7 1、2 4 . 5 5、2 5 . 3 3、2 6 . 0 2、2 6 . 4 0、2 7 . 0 9、2 7 . 3 3、2 7 . 9 7、2 8 . 3 2、2 8 . 6 8、及び 2 8 . 9 8、から選択される。

40

【 0 0 5 8 】

別の実施形態では、化合物 1 カンシル酸塩形態 A は、2 シータスケールでの X R P D パ

50

ターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、5 . 5 5、9 . 8 7、1 0 . 2 6、1 6 . 1 6、1 6 . 8 2、2 0 . 8 7、2 2 . 3 6、及び 2 3 . 7 1、から選択される。

【0059】

さらなる実施形態では、化合物 1 カンシル酸塩形態 A は、2 シータスケールの X R P D パターンにおける以下の、5 . 5 5、9 . 8 7、1 0 . 2 6、1 6 . 1 6、1 6 . 8 2、2 0 . 8 7、2 2 . 3 6、及び 2 3 . 7 1 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0060】

さらに別の実施形態では、化合物 1 カンシル酸塩形態 A は、2 シータスケールの X R P D パターンにおける以下の、5 . 5 5、7 . 9 0、8 . 2 5、8 . 3 8、9 . 5 5、9 . 8 7、1 0 . 2 6、1 1 . 1 2、1 1 . 3 4、1 2 . 5 0、1 2 . 9 4、1 3 . 4 0、1 3 . 6 5、1 4 . 7 9、1 5 . 8 3、1 6 . 1 6、1 6 . 4 1、1 6 . 5 4、1 6 . 8 2、1 7 . 1 0、1 7 . 6 9、1 8 . 0 2、1 8 . 2 2、1 8 . 4 7、1 8 . 9 1、1 9 . 1 0、1 9 . 4 7、2 0 . 0 4、2 0 . 8 7、2 1 . 0 5、2 2 . 1 6、2 2 . 3 6、2 2 . 9 3、2 3 . 7 1、2 4 . 5 5、2 5 . 3 3、2 6 . 0 2、2 6 . 4 0、2 7 . 0 9、2 7 . 3 3、2 7 . 9 7、2 8 . 3 2、2 8 . 6 8、及び 2 8 . 9 8、から選択されるすべてのピークによって特徴付けられる。

10

【0061】

別の実施形態では、化合物 1 カンシル酸塩形態 A は、D S C サーモグラムにおいて、約 1 1 0 の温度での第 1 の吸熱及び約 1 7 4 での第 2 の吸熱によって特徴付けられる。

20

【0062】

別の実施形態では、化合物 1 カンシル酸塩形態 A は、T G A サーモグラムにおいて 3 8 ~ 1 7 0 の温度範囲にわたる約 5 . 9 % の重量損失によって特徴付けられる。

【0063】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 カンシル酸塩形態 B として特徴付けられる。

【0064】

一実施形態では、化合物 1 カンシル酸塩形態 B は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、5 . 2 5、8 . 3 2、8 . 5 1、8 . 7 6、9 . 0 5、9 . 5 8、9 . 8 8、1 0 . 0 0、1 0 . 5 2、1 0 . 8 0、1 1 . 0 6、1 1 . 9 6、1 2 . 2 4、1 2 . 5 8、1 3 . 9 8、1 5 . 6 2、1 5 . 8 1、1 6 . 1 5、1 6 . 7 0、1 7 . 1 2、1 7 . 4 2、1 7 . 7 1、1 8 . 4 1、1 9 . 3 7、1 9 . 5 5、2 0 . 6 3、2 1 . 1 3、2 1 . 5 6、2 1 . 8 9、2 2 . 5 0、2 3 . 0 4、2 4 . 4 3、2 6 . 0 8、2 7 . 0 7、2 7 . 9 7、2 8 . 2 2、及び 2 8 . 7 3、から選択される。

30

【0065】

別の実施形態では、化合物 1 カンシル酸塩形態 B は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、5 . 2 5、1 0 . 5 2、1 6 . 1 5、2 1 . 1 3、2 1 . 5 6、及び 2 1 . 8 9、から選択される。

40

【0066】

さらなる実施形態では、化合物 1 カンシル酸塩形態 B は、2 シータスケールの X R P D パターンにおける以下の、5 . 2 5、1 0 . 5 2、1 6 . 1 5、2 1 . 1 3、2 1 . 5 6、及び 2 1 . 8 9 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0067】

さらなる実施形態では、化合物 1 カンシル酸塩形態 B は、2 シータスケールの X R P D パターンにおける以下の、5 . 2 5、8 . 3 2、8 . 5 1、8 . 7 6、9 . 0 5、9 . 5 8、9 . 8 8、1 0 . 0 0、1 0 . 5 2、1 0 . 8 0、1 1 . 0 6、1 1 . 9 6、1 2 . 2 4、1 2 . 5 8、1 3 . 9 8、1 5 . 6 2、1 5 . 8 1、1 6 . 1 5、1 6 . 7 0、1 7 . 1 2、1 7 . 4 2、1 7 . 7 1、1 8 . 4 1、1 9 . 3 7、1 9 . 5 5、2 0 . 6 3

50

、21.13、21.56、21.89、22.50、23.04、24.43、26.08、27.07、27.97、28.22、及び28.73、から選択されるすべてのピークによって特徴付けられる。

【0068】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物1クエン酸塩形態Aとして特徴付けられる。

【0069】

さらなる実施形態では、化合物1クエン酸塩形態Aは、図10と実質的に同一のXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0070】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物1クエン酸塩形態Bとして特徴付けられる。

【0071】

一実施形態では、化合物1クエン酸塩形態Bは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、1以上のピークは、4.58、5.95、7.61、8.88、9.19、9.94、11.93、13.26、13.79、14.29、14.68、15.26、15.95、16.64、17.11、17.87、18.21、18.43、18.90、19.36、19.67、20.14、20.57、21.47、22.30、22.64、23.06、23.80、24.25、24.55、24.81、25.10、25.45、25.54、25.85、26.35、26.51、26.83、27.16、27.57、27.85、28.08、及び28.47、から選択される。

【0072】

別の実施形態では、化合物1クエン酸塩形態Bは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、1以上のピークは、4.58、5.95、8.88、11.93、13.79、14.29、16.64、18.90、21.47、23.80、24.25、及び25.85、から選択される。

【0073】

さらなる実施形態では、化合物1クエン酸塩形態Bは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、4.58、5.95、8.88、11.93、13.79、14.29、16.64、18.90、21.47、23.80、24.25、及び25.85から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0074】

さらに別の実施形態では、化合物1クエン酸塩形態Bは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、4.58、5.95、7.61、8.88、9.19、9.94、11.93、13.26、13.79、14.29、14.68、15.26、15.95、16.64、17.11、17.87、18.21、18.43、18.90、19.36、19.67、20.14、20.57、21.47、22.30、22.64、23.06、23.80、24.25、24.55、24.81、25.10、25.45、25.54、25.85、26.35、26.51、26.83、27.16、27.57、27.85、28.08、及び28.47、から選択されるすべてのピークによって特徴付けられる。

【0075】

別の実施形態では、化合物1クエン酸塩形態Bは、DSCサーモグラムにおいて約175での吸熱によって特徴付けられる。別の実施形態では、化合物1クエン酸塩形態Bは、DSCサーモグラムにおいて開始温度が約175での吸熱によって特徴付けられる。

【0076】

別の実施形態では、化合物1クエン酸塩形態Bは、TGAサーモグラムにおいて175の温度を超える場合の重量損失によって特徴付けられる。

【0077】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、化合物 1 クエン酸塩形態 B は、TGA サーモグラムにおいて、約 159 の温度で開始し、約 220 で終了する重量損失によって特徴付けられる。

【0078】

一実施形態では、化合物 1 クエン酸塩形態 B は、相対湿度 5 % の環境から相対湿度 95 % の環境に移されたとき、DVS によって測定される場合、約 4.1 重量 % の増加によって特徴付けられる。

【0079】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 エシル酸塩形態 A として特徴付けられる。

【0080】

一実施形態では、化合物 1 エシル酸塩形態 A は、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、3.97、7.95、9.89、10.62、10.92、11.03、11.34、11.77、12.03、12.53、12.71、13.27、14.00、14.70、15.08、15.94、16.17、16.92、17.01、17.19、17.35、17.61、18.15、18.76、19.03、19.66、19.89、20.26、20.65、20.78、21.44、22.08、23.14、23.27、23.99、24.32、25.43、25.66、25.85、26.52、26.87、27.61、27.96、28.18、28.40、及び 28.91、から選択される。

【0081】

一実施形態では、化合物 1 エシル酸塩形態 A は、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、3.97、7.95、9.89、10.62、13.27、15.08、16.17、16.92、17.01、20.65、20.78、21.44、22.08、23.99、25.43、及び 26.52、から選択される。

【0082】

さらなる実施形態では、化合物 1 エシル酸塩形態 A は、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける以下の、3.97、7.95、9.89、10.62、13.27、15.08、16.17、16.92、17.01、20.65、20.78、21.44、22.08、23.99、25.43、及び 26.52 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0083】

さらに別の実施形態では、化合物 1 エシル酸塩形態 A は、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける以下の、3.97、7.95、9.89、10.62、10.92、11.03、11.34、11.77、12.03、12.53、12.71、13.27、14.00、14.70、15.08、15.94、16.17、16.92、17.01、17.19、17.35、17.61、18.15、18.76、19.03、19.66、19.89、20.26、20.65、20.78、21.44、22.08、23.14、23.27、23.99、24.32、25.43、25.66、25.85、26.52、26.87、27.61、27.96、28.18、28.40、及び 28.91、から選択されるすべてのピークによって特徴付けられる。

【0084】

別の実施形態では、化合物 1 エシル酸塩形態 A は、DSC サーモグラムにおいて、約 69 の温度での第 1 の吸熱、約 156 の温度での第 2 の吸熱、及び約 190 の温度での第 3 の吸熱によって特徴付けられる。

【0085】

別の実施形態では、化合物 1 エシル酸塩 A は、TGA サーモグラムにおいて 38 ~ 188 の温度範囲にわたる約 8.5 % の重量損失によって特徴付けられる。

【0086】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 エシル酸塩形態 B として特徴付けら

10

20

30

40

50

れる。

【0087】

さらなる実施形態では、化合物1エシル酸塩形態Bは、図18と実質的に同一のXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0088】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物1HBr形態Aとして特徴付けられる。

【0089】

一実施形態では、化合物1HBr形態Aは、図19と実質的に同一のXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0090】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物1HBr形態Bとして特徴付けられる。

【0091】

一実施形態では、化合物1HBr形態Bは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、1以上のピークは、5.26、8.29、9.75、9.91、10.56、10.72、12.25、12.50、12.75、13.31、13.54、14.11、14.72、14.89、15.87、16.29、16.50、17.36、17.78、18.09、18.44、18.75、19.12、19.24、19.56、19.92、20.40、20.55、20.69、21.18、22.09、22.64、23.24、24.56、25.80、26.52、27.23、27.43、28.13、28.46、28.76、29.08、29.66、及び30.07、から選択される。

【0092】

別の実施形態では、化合物1HBr形態Bは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、1以上のピークは、5.26、9.91、10.72、20.55、20.69、21.18、22.09、23.24、24.56、及び25.80、から選択される。

【0093】

さらなる実施形態では、化合物1HBr形態Bは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、5.26、9.91、10.72、20.55、20.69、21.18、22.09、23.24、24.56、及び25.80、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0094】

さらに別の実施形態では、化合物1HBr形態Bは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、5.26、8.29、9.75、9.91、10.56、10.72、12.25、12.50、12.75、13.31、13.54、14.11、14.72、14.89、15.87、16.29、16.50、17.36、17.78、18.09、18.44、18.75、19.12、19.24、19.56、19.92、20.40、20.55、20.69、21.18、22.09、22.64、23.24、24.56、25.80、26.52、27.23、27.43、28.13、28.46、28.76、29.08、29.66、及び30.07、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0095】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物1乳酸塩形態Aとして特徴付けられる。

【0096】

さらなる実施形態では、化合物1乳酸塩形態Aは、図21と実質的に同一のXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0097】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物1リンゴ酸塩形態Aとして特徴付けられる。

【0098】

10

20

30

40

50

さらなる実施形態では、化合物 1 リンゴ酸塩形態 A は、図 2 2 と実質的に同一の X R P D パターンによって特徴付けられる。

【 0 0 9 9 】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 マレイン酸塩形態 A として特徴付けられる。

【 0 1 0 0 】

一実施形態では、化合物 1 マレイン酸塩形態 A は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、7 . 5 8、8 . 3 4、1 0 . 9 2、1 2 . 3 8、1 2 . 8 7、1 4 . 1 7、1 5 . 1 3、1 5 . 7 8、1 6 . 4 3、1 6 . 9 1、1 7 . 5 1、1 8 . 0 9、1 8 . 7 1、2 0 . 3 0、2 1 . 6 0、2 1 . 9 9、2 2 . 3 0、2 2 . 4 9、2 3 . 3 2、2 3 . 5 6、2 3 . 9 2、2 4 . 7 9、2 6 . 0 4、2 6 . 4 1、2 6 . 9 2、2 7 . 6 2、2 8 . 1 8、2 8 . 5 4、及び 2 9 . 0 1、から選択される。

10

【 0 1 0 1 】

別の実施形態では、化合物 1 マレイン酸塩形態 A は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、1 0 . 9 2、1 5 . 1 3、1 5 . 7 8、1 6 . 4 3、1 8 . 0 9、1 8 . 7 1、2 0 . 3 0、2 1 . 9 9、2 2 . 3 0、2 2 . 4 9、2 3 . 3 2、2 3 . 5 6、2 4 . 7 9、2 6 . 4 1、2 6 . 9 2、及び 2 9 . 0 1、から選択される。

【 0 1 0 2 】

20

さらなる実施形態では、化合物 1 マレイン酸塩形態 A は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、1 0 . 9 2、1 5 . 1 3、1 5 . 7 8、1 6 . 4 3、1 8 . 0 9、1 8 . 7 1、2 0 . 3 0、2 1 . 9 9、2 2 . 3 0、2 2 . 4 9、2 3 . 3 2、2 3 . 5 6、2 4 . 7 9、2 6 . 4 1、2 6 . 9 2、及び 2 9 . 0 1、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【 0 1 0 3 】

さらに別の実施形態では、化合物 1 マレイン酸塩形態 A は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、7 . 5 8、8 . 3 4、1 0 . 9 2、1 2 . 3 8、1 2 . 8 7、1 4 . 1 7、1 5 . 1 3、1 5 . 7 8、1 6 . 4 3、1 6 . 9 1、1 7 . 5 1、1 8 . 0 9、1 8 . 7 1、2 0 . 3 0、2 1 . 6 0、2 1 . 9 9、2 2 . 3 0、2 2 . 4 9、2 3 . 3 2、2 3 . 5 6、2 3 . 9 2、2 4 . 7 9、2 6 . 0 4、2 6 . 4 1、2 6 . 9 2、2 7 . 6 2、2 8 . 1 8、2 8 . 5 4、及び 2 9 . 0 1、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

30

【 0 1 0 4 】

別の実施形態では、化合物 1 マレイン酸塩形態 A は、D S C サーモグラムにおいて約 1 1 7 の温度での吸熱によって特徴付けられる。

【 0 1 0 5 】

別の実施形態では、化合物 1 マレイン酸塩形態 A は、T G A サーモグラムにおいて 4 2 ~ 1 4 6 の温度範囲で約 3 . 1 重量 % の重量損失によって特徴付けられる。

【 0 1 0 6 】

40

別の実施形態では、化合物 1 マレイン酸塩形態 A は、相対湿度 5 % の環境から相対湿度 9 5 % の環境に移されたとき、D V S によって測定される場合、約 2 . 5 重量 % の増加によって特徴付けられる。

【 0 1 0 7 】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 マレイン酸塩形態 B として特徴付けられる。

【 0 1 0 8 】

さらなる実施形態では、化合物 1 マレイン酸塩形態 B は、図 2 8 と実質的に同一の X R P D パターンによって特徴付けられる。

【 0 1 0 9 】

50

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 メシル酸塩形態 A として特徴付けられる。

【0110】

一実施形態では、化合物 1 メシル酸塩形態 A は、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、5 . 06、6 . 65、7 . 66、8 . 35、10 . 16、10 . 72、11 . 98、12 . 62、13 . 32、14 . 41、14 . 79、15 . 42、15 . 72、15 . 89、16 . 23、16 . 77、17 . 20、17 . 59、18 . 08、18 . 40、18 . 81、19 . 33、19 . 53、19 . 71、20 . 14、20 . 38、20 . 73、21 . 05、21 . 56、21 . 83、22 . 16、23 . 14、24 . 06、24 . 54、24 . 77、25 . 75、26 . 82、27 . 71、27 . 94、28 . 71、29 . 27、及び 29 . 85、から選択される。

10

【0111】

別の実施形態では、化合物 1 メシル酸塩形態 A は、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、5 . 06、7 . 66、14 . 79、15 . 42、16 . 23、17 . 20、17 . 59、18 . 40、19 . 33、19 . 53、20 . 38、20 . 73、21 . 83、22 . 16、23 . 14、24 . 06、及び 24 . 77、から選択される。

【0112】

さらなる実施形態では、化合物 1 メシル酸塩形態 A は、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける以下の、5 . 06、7 . 66、14 . 79、15 . 42、16 . 23、17 . 20、17 . 59、18 . 40、19 . 33、19 . 53、20 . 38、20 . 73、21 . 83、22 . 16、23 . 14、24 . 06、及び 24 . 77、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

20

【0113】

さらに別の実施形態では、化合物 1 メシル酸塩形態 A は、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける以下の、5 . 06、6 . 65、7 . 66、8 . 35、10 . 16、10 . 72、11 . 98、12 . 62、13 . 32、14 . 41、14 . 79、15 . 42、15 . 72、15 . 89、16 . 23、16 . 77、17 . 20、17 . 59、18 . 08、18 . 40、18 . 81、19 . 33、19 . 53、19 . 71、20 . 14、20 . 38、20 . 73、21 . 05、21 . 56、21 . 83、22 . 16、23 . 14、24 . 06、24 . 54、24 . 77、25 . 75、26 . 82、27 . 71、27 . 94、28 . 71、29 . 27、及び 29 . 85、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

30

【0114】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 メシル酸塩形態 B として特徴付けられる。

【0115】

一実施形態では、化合物 1 メシル酸塩形態 B は、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、5 . 14、6 . 62、7 . 72、7 . 89、10 . 33、10 . 73、12 . 74、13 . 31、13 . 88、14 . 23、14 . 61、15 . 21、15 . 52、15 . 87、16 . 17、17 . 18、17 . 41、17 . 88、18 . 15、18 . 46、18 . 73、19 . 13、19 . 54、20 . 15、20 . 53、20 . 75、20 . 98、21 . 27、21 . 60、22 . 03、22 . 28、23 . 07、23 . 32、24 . 16、24 . 42、24 . 87、25 . 13、25 . 64、26 . 24、26 . 95、27 . 17、27 . 49、27 . 77、28 . 42、及び 29 . 54、から選択される。

40

【0116】

別の実施形態では、化合物 1 メシル酸塩形態 B は、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、14 . 61、1

50

5 . 2 1、1 6 . 1 7、1 7 . 1 8、1 7 . 4 1、1 8 . 4 6、1 9 . 1 3、1 9 . 5 4、2 0 . 1 5、2 0 . 5 3、2 0 . 7 5、2 0 . 9 8、2 1 . 2 7、2 1 . 6 0、2 2 . 0 3、2 3 . 3 2、2 4 . 1 6、2 4 . 4 2、2 4 . 8 7、及び2 5 . 1 3、から選択される。

【0 1 1 7】

さらなる実施形態では、化合物 1 メシル酸塩形態 B は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、1 4 . 6 1、1 5 . 2 1、1 6 . 1 7、1 7 . 1 8、1 7 . 4 1、1 8 . 4 6、1 9 . 1 3、1 9 . 5 4、2 0 . 1 5、2 0 . 5 3、2 0 . 7 5、2 0 . 9 8、2 1 . 2 7、2 1 . 6 0、2 2 . 0 3、2 3 . 3 2、2 4 . 1 6、2 4 . 4 2、2 4 . 8 7、及び2 5 . 1 3、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

10

【0 1 1 8】

さらに別の実施形態では、化合物 1 メシル酸塩形態 B は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 1 4、6 . 6 2、7 . 7 2、7 . 8 9、1 0 . 3 3、1 0 . 7 3、1 2 . 7 4、1 3 . 3 1、1 3 . 8 8、1 4 . 2 3、1 4 . 6 1、1 5 . 2 1、1 5 . 5 2、1 5 . 8 7、1 6 . 1 7、1 7 . 1 8、1 7 . 4 1、1 7 . 8 8、1 8 . 1 5、1 8 . 4 6、1 8 . 7 3、1 9 . 1 3、1 9 . 5 4、2 0 . 1 5、2 0 . 5 3、2 0 . 7 5、2 0 . 9 8、2 1 . 2 7、2 1 . 6 0、2 2 . 0 3、2 2 . 2 8、2 3 . 0 7、2 3 . 3 2、2 4 . 1 6、2 4 . 4 2、2 4 . 8 7、2 5 . 1 3、2 5 . 6 4、2 6 . 2 4、2 6 . 9 5、2 7 . 1 7、2 7 . 4 9、2 7 . 7 7、2 8 . 4 2、及び2 9 . 5 4、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

20

【0 1 1 9】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 メシル酸塩形態 C として特徴付けられる。

【0 1 2 0】

一実施形態では、化合物 1 メシル酸塩形態 C は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、7 . 5 5、9 . 5 3、1 0 . 2 5、1 1 . 0 4、1 1 . 4 9、1 1 . 6 5、1 2 . 2 4、1 2 . 5 1、1 3 . 8 8、1 4 . 4 4、1 5 . 3 6、1 5 . 6 6、1 6 . 2 9、1 6 . 5 8、1 7 . 1 6、1 7 . 5 4、1 9 . 0 4、1 9 . 2 0、1 9 . 7 9、2 0 . 5 4、2 1 . 1 2、2 1 . 2 4、2 1 . 6 2、2 2 . 2 2、2 3 . 1 5、2 3 . 5 7、2 3 . 9 9、2 4 . 6 1、2 4 . 7 7、2 5 . 2 2、2 5 . 6 1、2 5 . 9 9、2 6 . 6 0、2 6 . 8 9、2 7 . 2 9、2 7 . 9 1、2 9 . 0 3、及び2 9 . 2 9、から選択される。

30

【0 1 2 1】

別の実施形態では、化合物 1 メシル酸塩形態 C は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、7 . 5 5、9 . 5 3、1 1 . 4 9、1 2 . 5 1、1 4 . 4 4、1 9 . 0 4、2 0 . 5 4、2 1 . 1 2、2 1 . 2 4、及び2 3 . 1 5、から選択される。

【0 1 2 2】

さらなる実施形態では、化合物 1 メシル酸塩形態 C は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、7 . 5 5、9 . 5 3、1 1 . 4 9、1 2 . 5 1、1 4 . 4 4、1 9 . 0 4、2 0 . 5 4、2 1 . 1 2、2 1 . 2 4、及び2 3 . 1 5、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

40

【0 1 2 3】

さらに別の実施形態では、化合物 1 メシル酸塩形態 C は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、7 . 5 5、9 . 5 3、1 0 . 2 5、1 1 . 0 4、1 1 . 4 9、1 1 . 6 5、1 2 . 2 4、1 2 . 5 1、1 3 . 8 8、1 4 . 4 4、1 5 . 3 6、1 5 . 6 6、1 6 . 2 9、1 6 . 5 8、1 7 . 1 6、1 7 . 5 4、1 9 . 0 4、1 9 . 2 0、1 9 . 7 9、2 0 . 5 4、2 1 . 1 2、2 1 . 2 4、2 1 . 6 2、2 2 . 2 2、2 3 . 1 5、2 3 . 5 7、2 3 . 9 9、2 4 . 6 1、2 4 . 7 7、2 5 . 2 2、2 5 . 6 1、2 5 . 9 9、2 6 . 6 0、2 6 . 8 9、2 7 . 2 9、2 7 . 9 1、2 9 . 0 3、及び2 9 . 2 9

50

、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0124】

別の実施形態では、化合物1メシル酸塩形態Cは、DSCサーモグラムにおいて、約96～98の温度からの第1の吸熱、及び約198～203の温度からの第2の吸熱によって特徴付けられる。別の実施形態では、化合物1メシル酸塩形態Cは、約69の温度でのピークを伴う第1の吸熱であって、下限の温度が約36及び上限の温度が約96である第1の吸熱、ならびに約208の温度でのピークを伴う第2の吸熱であって、下限の温度が約169及び上限の温度が約219である第2の吸熱によって特徴付けられる。

【0125】

別の実施形態では、化合物1メシル酸塩形態Cは、TGAサーモグラムにおいて36～130の温度範囲で0.5～3.0重量%の重量損失によって特徴付けられる。

【0126】

別の実施形態では、化合物1マレイン酸塩形態Cは、相対湿度5%の環境から相対湿度95%の環境に移されたとき、DVSによって測定される場合、約5.1重量%の増加によって特徴付けられる。

【0127】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物1シュウ酸塩形態Aとして特徴付けられる。

【0128】

一実施形態では、化合物1シュウ酸塩形態Aは、2シータスケールでのXRPDパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、1以上のピークは、4.90、5.25、6.20、8.05、9.87、10.54、12.29、14.79、15.35、15.84、16.49、16.89、17.55、18.27、18.67、19.12、19.40、19.81、20.26、20.50、21.06、21.74、22.17、22.93、23.26、23.50、23.81、24.66、25.06、25.95、26.90、27.82、及び28.24、から選択される。

【0129】

一実施形態では、化合物1シュウ酸塩形態Aは、2シータスケールでのXRPDパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、1以上のピークは、4.90、5.25、9.87、10.54、12.29、15.35、18.67、19.40、19.81、20.26、22.93、及び24.66、から選択される。

【0130】

別の実施形態では、化合物1シュウ酸塩形態Aは、2シータスケールでのXRPDパターンにおける以下の、4.90、5.25、9.87、10.54、12.29、15.35、18.67、19.40、19.81、20.26、22.93、及び24.66、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0131】

さらなる実施形態では、化合物1シュウ酸塩形態Aは、2シータスケールでのXRPDパターンにおける以下の、4.90、5.25、6.20、8.05、9.87、10.54、12.29、14.79、15.35、15.84、16.49、16.89、17.55、18.27、18.67、19.12、19.40、19.81、20.26、20.50、21.06、21.74、22.17、22.93、23.26、23.50、23.81、24.66、25.06、25.95、26.90、27.82、及び28.24、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0132】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物1シュウ酸塩形態Bとして特徴付けられる。

【0133】

一実施形態では、化合物1シュウ酸塩形態Bは、2シータスケールでのXRPDパター

10

20

30

40

50

ンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、4 . 2 0、7 . 5 9、8 . 0 2、8 . 4 2、1 0 . 5 3、1 2 . 3 6、1 2 . 6 6、1 3 . 0 9、1 3 . 3 5、1 3 . 8 8、1 4 . 1 5、1 4 . 4 6、1 5 . 0 6、1 5 . 2 3、1 7 . 4 2、1 7 . 7 5、1 8 . 2 8、1 9 . 0 7、1 9 . 5 2、2 0 . 3 3、2 1 . 1 8、2 1 . 4 3、2 1 . 7 4、2 2 . 0 8、2 2 . 5 9、2 3 . 5 3、2 4 . 2 1、2 4 . 5 2、2 4 . 7 1、2 5 . 2 4、2 5 . 8 5、2 6 . 2 4、2 6 . 5 5、2 6 . 9 0、2 7 . 4 3、2 8 . 5 6、2 9 . 3 0、及び 2 9 . 5 1、から選択される。

【0134】

別の実施形態では、化合物 1 シュウ酸塩形態 B は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、4 . 2 0、7 . 5 9、1 0 . 5 3、1 5 . 0 6、1 5 . 2 3、1 9 . 5 2、2 1 . 1 8、2 1 . 4 3、2 2 . 5 9、2 4 . 2 1、及び 2 5 . 8 5、から選択される。

10

【0135】

さらなる実施形態では、化合物 1 シュウ酸塩形態 B は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 2 0、7 . 5 9、1 0 . 5 3、1 5 . 0 6、1 5 . 2 3、1 9 . 5 2、2 1 . 1 8、2 1 . 4 3、2 2 . 5 9、2 4 . 2 1、及び 2 5 . 8 5 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0136】

さらに別の実施形態では、化合物 1 シュウ酸塩形態 B は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 2 0、7 . 5 9、8 . 0 2、8 . 4 2、1 0 . 5 3、1 2 . 3 6、1 2 . 6 6、1 3 . 0 9、1 3 . 3 5、1 3 . 8 8、1 4 . 1 5、1 4 . 4 6、1 5 . 0 6、1 5 . 2 3、1 7 . 4 2、1 7 . 7 5、1 8 . 2 8、1 9 . 0 7、1 9 . 5 2、2 0 . 3 3、2 1 . 1 8、2 1 . 4 3、2 1 . 7 4、2 2 . 0 8、2 2 . 5 9、2 3 . 5 3、2 4 . 2 1、2 4 . 5 2、2 4 . 7 1、2 5 . 2 4、2 5 . 8 5、2 6 . 2 4、2 6 . 5 5、2 6 . 9 0、2 7 . 4 3、2 8 . 5 6、2 9 . 3 0、及び 2 9 . 5 1、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

20

【0137】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 シュウ酸塩形態 C として特徴付けられる。

【0138】

一実施形態では、化合物 1 シュウ酸塩形態 C は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、4 . 1 3、7 . 7 0、1 0 . 2 9、1 0 . 5 9、1 3 . 0 9、1 3 . 7 0、1 4 . 1 3、1 5 . 3 3、1 5 . 8 7、1 6 . 5 7、1 7 . 1 9、1 7 . 5 0、1 7 . 8 3、1 8 . 1 5、1 8 . 6 1、1 9 . 2 4、1 9 . 4 2、2 0 . 1 1、2 0 . 3 4、2 0 . 6 4、2 1 . 0 7、2 1 . 4 7、2 1 . 5 9、2 1 . 9 1、2 2 . 5 6、2 2 . 9 2、2 3 . 3 7、2 3 . 8 7、2 4 . 3 5、2 5 . 3 5、2 5 . 9 1、2 6 . 4 7、2 6 . 6 8、2 7 . 7 4、2 8 . 4 7、及び 2 9 . 1 4、から選択される。

30

【0139】

別の実施形態では、化合物 1 シュウ酸塩形態 C は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、7 . 7 0、1 0 . 2 9、1 0 . 5 9、1 3 . 0 9、1 3 . 7 0、1 5 . 3 3、1 7 . 8 3、1 8 . 1 5、2 0 . 1 1、2 1 . 0 7、2 1 . 9 1、及び 2 2 . 5 6、から選択される。

40

【0140】

さらなる実施形態では、化合物 1 シュウ酸塩形態 C は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、7 . 7 0、1 0 . 2 9、1 0 . 5 9、1 3 . 0 9、1 3 . 7 0、1 5 . 3 3、1 7 . 8 3、1 8 . 1 5、2 0 . 1 1、2 1 . 0 7、2 1 . 9 1、及び 2 2 . 5 6、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0141】

さらに別の実施形態では、化合物 1 シュウ酸塩形態 C は、2 シータスケールでの X R P

50

Dパターンにおける以下の、4．13、7．70、10．29、10．59、13．09、13．70、14．13、15．33、15．87、16．57、17．19、17．50、17．83、18．15、18．61、19．24、19．42、20．11、20．34、20．64、21．07、21．47、21．59、21．91、22．56、22．92、23．37、23．87、24．35、25．35、25．91、26．47、26．68、27．74、28．47、及び29．14、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0142】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物1プロピオン酸塩形態Aとして特徴付けられる。

10

【0143】

一実施形態では、化合物1プロピオン酸塩形態Aは、図38と実質的に同一のXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0144】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物1コハク酸塩形態Aとして特徴付けられる。

【0145】

さらなる実施形態では、化合物1コハク酸塩形態Aは、図39と実質的に同一のXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0146】

20

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物1硫酸塩形態Aとして特徴付けられる。

【0147】

一実施形態では、化合物1硫酸塩形態Aは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、1以上のピークは、4．74、5．85、9．47、10．04、11．74、11．95、13．77、14．99、15．42、15．71、16．48、17．36、17．66、17．92、18．59、18．95、19．36、19．74、20．22、20．77、21．38、21．86、22．74、23．30、23．70、24．33、25．07、25．32、25．67、26．23、及び27．00、から選択される。

【0148】

30

別の実施形態では、化合物1硫酸塩形態Aは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、1以上のピークは、4．74、5．85、9．47、10．04、11．74、11．95、16．48、20．22、及び22．74、から選択される。

【0149】

さらなる実施形態では、化合物1硫酸塩形態Aは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、4．74、5．85、9．47、10．04、11．74、11．95、16．48、20．22、及び22．74から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0150】

40

さらに別の実施形態では、化合物1硫酸塩形態Aは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、4．74、5．85、9．47、10．04、11．74、11．95、13．77、14．99、15．42、15．71、16．48、17．36、17．66、17．92、18．59、18．95、19．36、19．74、20．22、20．77、21．38、21．86、22．74、23．30、23．70、24．33、25．07、25．32、25．67、26．23、及び27．00、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0151】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物1硫酸塩形態Bとして特徴付けられる。

【0152】

50

一実施形態では、化合物 1 硫酸塩形態 B は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、4 . 2 7、8 . 5 7、9 . 3 2、1 0 . 9 5、1 1 . 2 9、1 2 . 0 7、1 2 . 8 7、1 3 . 2 5、1 3 . 8 2、1 4 . 1 3、1 4 . 6 7、1 6 . 9 4、1 7 . 2 1、1 7 . 6 4、1 9 . 9 9、2 0 . 2 6、2 1 . 0 3、2 1 . 4 4、2 2 . 0 0、2 2 . 7 1、2 3 . 8 5、2 5 . 2 0、及び 2 6 . 0 2、から選択される。

【 0 1 5 3 】

別の実施形態では、化合物 1 硫酸塩形態 B は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、4 . 2 7、8 . 5 7、9 . 3 2、1 6 . 9 4、1 9 . 9 9、2 1 . 0 3、2 1 . 4 4、2 2 . 0 0、及び 2 6 . 0 2、から選択される。

10

【 0 1 5 4 】

さらなる実施形態では、化合物 1 硫酸塩形態 B は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 2 7、8 . 5 7、9 . 3 2、1 6 . 9 4、1 9 . 9 9、2 1 . 0 3、2 1 . 4 4、2 2 . 0 0、及び 2 6 . 0 2 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【 0 1 5 5 】

さらに別の実施形態では、化合物 1 硫酸塩形態 B は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 2 7、8 . 5 7、9 . 3 2、1 0 . 9 5、1 1 . 2 9、1 2 . 0 7、1 2 . 8 7、1 3 . 2 5、1 3 . 8 2、1 4 . 1 3、1 4 . 6 7、1 6 . 9 4、1 7 . 2 1、1 7 . 6 4、1 9 . 9 9、2 0 . 2 6、2 1 . 0 3、2 1 . 4 4、2 2 . 0 0、2 2 . 7 1、2 3 . 8 5、2 5 . 2 0、及び 2 6 . 0 2、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

20

【 0 1 5 6 】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 硫酸塩形態 C として特徴付けられる。

【 0 1 5 7 】

一実施形態では、化合物 1 硫酸塩形態 C は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、3 . 1 9、5 . 3 5、9 . 0 4、9 . 6 2、1 0 . 7 3、1 1 . 3 1、1 1 . 6 0、1 2 . 2 7、1 2 . 6 7、1 3 . 7 6、1 4 . 3 1、1 4 . 6 5、1 5 . 2 1、1 5 . 6 3、1 6 . 1 1、1 6 . 3 3、1 6 . 6 3、1 7 . 1 1、1 8 . 3 2、1 8 . 7 5、1 8 . 9 9、1 9 . 3 6、1 9 . 4 7、2 0 . 1 6、2 0 . 5 5、2 1 . 0 1、2 1 . 5 2、2 1 . 6 2、2 1 . 8 9、2 2 . 1 9、2 2 . 5 3、2 3 . 1 9、2 3 . 7 9、2 4 . 2 3、2 4 . 8 1、2 5 . 0 7、2 5 . 4 1、2 6 . 0 6、2 6 . 7 3、2 7 . 5 8、2 8 . 1 6、2 8 . 6 3、2 8 . 9 0、2 9 . 2 2、2 9 . 4 7、及び 2 9 . 7 3、から選択される。

30

【 0 1 5 8 】

別の実施形態では、化合物 1 硫酸塩形態 C は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、3 . 1 9、5 . 3 5、9 . 6 2、1 2 . 2 7、1 6 . 3 3、1 7 . 1 1、1 8 . 7 5、1 8 . 9 9、1 9 . 3 6、1 9 . 4 7、2 0 . 5 5、2 1 . 0 1、2 1 . 5 2、2 1 . 6 2、2 1 . 8 9、2 2 . 1 9、2 3 . 7 9、2 5 . 0 7、及び 2 6 . 0 6、から選択される。

40

【 0 1 5 9 】

さらなる実施形態では、化合物 1 硫酸塩形態 C は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、3 . 1 9、5 . 3 5、9 . 6 2、1 2 . 2 7、1 6 . 3 3、1 7 . 1 1、1 8 . 7 5、1 8 . 9 9、1 9 . 3 6、1 9 . 4 7、2 0 . 5 5、2 1 . 0 1、2 1 . 5 2、2 1 . 6 2、2 1 . 8 9、2 2 . 1 9、2 3 . 7 9、2 5 . 0 7、及び 2 6 . 0 6、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【 0 1 6 0 】

さらに別の実施形態では、化合物 1 硫酸塩形態 C は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、3 . 1 9、5 . 3 5、9 . 0 4、9 . 6 2、1 0 . 7 3、1 1 .

50

3 1、1 1 . 6 0、1 2 . 2 7、1 2 . 6 7、1 3 . 7 6、1 4 . 3 1、1 4 . 6 5、1 5 . 2 1、1 5 . 6 3、1 6 . 1 1、1 6 . 3 3、1 6 . 6 3、1 7 . 1 1、1 8 . 3 2、1 8 . 7 5、1 8 . 9 9、1 9 . 3 6、1 9 . 4 7、2 0 . 1 6、2 0 . 5 5、2 1 . 0 1、2 1 . 5 2、2 1 . 6 2、2 1 . 8 9、2 2 . 1 9、2 2 . 5 3、2 3 . 1 9、2 3 . 7 9、2 4 . 2 3、2 4 . 8 1、2 5 . 0 7、2 5 . 4 1、2 6 . 0 6、2 6 . 7 3、2 7 . 5 8、2 8 . 1 6、2 8 . 6 3、2 8 . 9 0、2 9 . 2 2、2 9 . 4 7、及び 2 9 . 7 3、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0 1 6 1】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 酒石酸塩形態 A として特徴付けられる。

10

【0 1 6 2】

さらなる実施形態では、化合物 1 酒石酸塩形態 A は、図 4 3 と実質的に同一の X R P D パターンによって特徴付けられる。

【0 1 6 3】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B として特徴付けられる。

【0 1 6 4】

一実施形態では、化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、5 . 1 7、5 . 6 6、7 . 2 2、9 . 2 7、1 0 . 1 0、1 0 . 4 0、1 1 . 3 7、1 1 . 5 5、1 2 . 7 7、1 3 . 9 4、1 4 . 5 1、1 5 . 6 0、1 6 . 0 6、1 6 . 4 8、1 7 . 0 9、1 7 . 6 9、1 7 . 9 0、1 8 . 2 7、1 8 . 9 4、1 9 . 1 5、1 9 . 5 9、1 9 . 8 1、2 0 . 0 6、2 0 . 3 2、2 1 . 2 3、2 1 . 8 3、2 2 . 3 4、2 2 . 8 4、2 3 . 5 3、2 4 . 2 6、2 4 . 7 0、2 5 . 2 6、2 5 . 8 0、2 6 . 7 8、2 7 . 2 9、2 7 . 9 0、2 9 . 0 4、及び 2 9 . 4 5、から選択される。

20

【0 1 6 5】

別の実施形態では、化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、5 . 1 7、5 . 6 6、1 0 . 1 0、1 0 . 4 0、1 1 . 3 7、1 1 . 5 5、1 4 . 5 1、1 7 . 0 9、2 1 . 2 3、2 1 . 8 3、2 3 . 5 3、2 4 . 2 6、2 5 . 2 6、及び 2 6 . 7 8、から選択される。

30

【0 1 6 6】

さらなる実施形態では、化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 1 7、5 . 6 6、1 0 . 1 0、1 0 . 4 0、1 1 . 3 7、1 1 . 5 5、1 4 . 5 1、1 7 . 0 9、2 1 . 2 3、2 1 . 8 3、2 3 . 5 3、2 4 . 2 6、2 5 . 2 6、及び 2 6 . 7 8、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0 1 6 7】

さらに別の実施形態では、化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B は、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 1 7、5 . 6 6、7 . 2 2、9 . 2 7、1 0 . 1 0、1 0 . 4 0、1 1 . 3 7、1 1 . 5 5、1 2 . 7 7、1 3 . 9 4、1 4 . 5 1、1 5 . 6 0、1 6 . 0 6、1 6 . 4 8、1 7 . 0 9、1 7 . 6 9、1 7 . 9 0、1 8 . 2 7、1 8 . 9 4、1 9 . 1 5、1 9 . 5 9、1 9 . 8 1、2 0 . 0 6、2 0 . 3 2、2 1 . 2 3、2 1 . 8 3、2 2 . 3 4、2 2 . 8 4、2 3 . 5 3、2 4 . 2 6、2 4 . 7 0、2 5 . 2 6、2 5 . 8 0、2 6 . 7 8、2 7 . 2 9、2 7 . 9 0、2 9 . 0 4、及び 2 9 . 4 5、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

40

【0 1 6 8】

別の実施形態では、化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B は、D S C サーモグラムにおいて、約 1 1 1 の温度での第 1 の吸熱及び約 1 4 8 の温度での第 2 の吸熱によって特徴付けられる。

50

【0169】

別の実施形態では、化合物1ヘミ酒石酸塩形態Bは、TGAサーモグラムにおいて39～157の温度範囲で約7.4重量%の重量損失によって特徴付けられる。

【0170】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物1酒石酸塩形態Cとして特徴付けられる。

【0171】

さらなる実施形態では、化合物1酒石酸塩形態Cは、図69と実質的に同一のXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0172】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物1トシル酸塩形態Aとして特徴付けられる。

【0173】

一実施形態では、化合物1トシル酸塩形態Aは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、1以上のピークは、5.81、7.05、8.52、9.74、10.40、10.99、11.26、11.66、12.58、12.81、14.28、14.62、15.30、15.80、16.03、16.34、17.12、17.55、18.03、18.94、19.26、19.67、20.31、20.65、21.02、21.43、22.11、22.44、22.66、22.94、23.07、23.54、23.79、24.55、24.88、25.42、25.83、26.10、26.53、27.70、28.11、28.62、29.18、29.40、29.66、及び29.83、から選択される。

【0174】

別の実施形態では、化合物1トシル酸塩形態Aは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、1以上のピークは、8.52、9.74、14.28、16.03、17.55、18.94、19.26、20.31、21.02、21.43、22.11、22.44、22.66、23.07、24.55、及び27.70、から選択される。

【0175】

さらなる実施形態では、化合物1トシル酸塩形態Aは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、8.52、9.74、14.28、16.03、17.55、18.94、19.26、20.31、21.02、21.43、22.11、22.44、22.66、23.07、24.55、及び27.70から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0176】

さらに別の実施形態では、化合物1トシル酸塩形態Aは、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、5.81、7.05、8.52、9.74、10.40、10.99、11.26、11.66、12.58、12.81、14.28、14.62、15.30、15.80、16.03、16.34、17.12、17.55、18.03、18.94、19.26、19.67、20.31、20.65、21.02、21.43、22.11、22.44、22.66、22.94、23.07、23.54、23.79、24.55、24.88、25.42、25.83、26.10、26.53、27.70、28.11、28.62、29.18、29.40、29.66、及び29.83、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0177】

別の実施形態では、化合物1トシル酸塩形態Aは、DSCサーモグラムにおいて214の温度での吸熱によって特徴付けられる。別の実施形態では、化合物1トシル酸塩形態Aは、DSCサーモグラムにおいて開始温度が約214での吸熱によって特徴付けられる。

【0178】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、化合物 1 トシル酸塩形態 A は、TGA サーマグラムにおいて 72 ~ 231 の温度範囲で約 0.9 重量%の重量損失によって特徴付けられる。

【0179】

別の実施形態では、化合物 1 トシル酸塩形態 A は、相対湿度 5% の環境から相対湿度 95% の環境に移されたとき、DVS によって測定される場合、約 0.9 重量%の増加によって特徴付けられる。

【0180】

この態様の一実施形態では、結晶形態は、化合物 1 トシル酸塩形態 B として特徴付けられる。

【0181】

一実施形態では、化合物 1 トシル酸塩形態 B は、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、4.61、8.69、9.25、10.68、12.44、12.69、13.76、14.42、14.81、15.47、16.08、16.57、17.45、17.76、18.44、18.83、19.01、19.35、20.42、20.84、21.15、21.69、22.09、22.86、23.12、24.08、24.53、24.86、25.22、25.91、26.33、26.82、27.63、28.61、29.11、及び 29.77、から選択される。

【0182】

別の実施形態では、化合物 1 トシル酸塩形態 B は、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、1 以上のピークは、4.61、9.25、12.44、15.47、17.76、19.01、19.35、25.91、26.33、及び 27.63、から選択される。

【0183】

さらなる実施形態では、化合物 1 トシル酸塩形態 B は、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける以下の、4.61、9.25、12.44、15.47、17.76、19.01、19.35、25.91、26.33、及び 27.63、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0184】

さらに別の実施形態では、化合物 1 トシル酸塩形態 B は、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける以下の、4.61、8.69、9.25、10.68、12.44、12.69、13.76、14.42、14.81、15.47、16.08、16.57、17.45、17.76、18.44、18.83、19.01、19.35、20.42、20.84、21.15、21.69、22.09、22.86、23.12、24.08、24.53、24.86、25.22、25.91、26.33、26.82、27.63、28.61、29.11、及び 29.77、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる。

【0185】

別の実施形態では、化合物 1 トシル酸塩形態 B は、DSC サーマグラムにおいて約 183 の温度での鋭い吸熱によって特徴付けられる。別の実施形態では、化合物 1 トシル酸塩形態 B は、DSC サーマグラムにおいて開始温度が約 183 の鋭い吸熱によって特徴付けられる。別の実施形態では、化合物 1 トシル酸塩形態 B は、DSC サーマグラムにおいて約 191 の温度でのピークを伴う鋭い吸熱によって特徴付けられる。

【0186】

別の実施形態では、化合物 1 トシル酸塩形態 B は、TGA サーマグラムにおいて 39 ~ 214 の温度範囲で約 0.7 重量%の重量損失によって特徴付けられる。

【0187】

別の実施形態では、化合物 1 トシル酸塩形態 B は、相対湿度 5% の環境から相対湿度 95% の環境に移されたとき、DVS によって測定される場合、約 0.9 重量%の増加によって特徴付けられる。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 8 】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の結晶性塩形態及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を含む。

【 0 1 8 9 】

別の態様では、本発明は、プロテインキナーゼのインビボ活性を調節することが少なくとも部分的に介在する疾患、障害、または症候群を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載の結晶性塩形態または医薬組成物を投与することを含む、方法を含む。

【 0 1 9 0 】

この態様の一実施形態では、プロテインキナーゼのインビボ活性を調節することが少なくとも部分的に介在する当該疾患、障害、または症候群は、がんである。

10

【 0 1 9 1 】

別の態様では、本発明は、プロテインキナーゼを阻害するための方法であって、プロテインキナーゼを本明細書に記載の結晶性塩形態または医薬組成物と接触させることを含む、方法を含む。

【 0 1 9 2 】

この態様の一実施形態では、プロテインキナーゼは、A x l、M e r、c - M e t、K D R、またはそれらの組み合わせである。

【 0 1 9 3 】

本発明の結晶形態

20

【 0 1 9 4 】

化合物 1 ベシル酸塩形態 A

化合物 1 ベシル酸塩形態 A は、化合物 1 とベンゼンスルホン酸の 1 : 1 の塩であり、結晶格子内に 1 モル当量のアセトンを含み、さらに含む。

【 0 1 9 5 】

化合物 1 ベシル酸塩形態 A の X R P D パターンを図 1 に示し、パターンのピークのリストを以下の表 1 に提供する。

【 0 1 9 6 】

30

40

50

【表 5】

表 1：化合物 1 ベシル酸塩形態 A の X R P D ピーク

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
3.78±0.20	23.386±1.238	78
7.56±0.20	11.677±0.308	28
10.08±0.20	8.766±0.173	12
10.42±0.20	8.480±0.162	49
11.70±0.20	7.561±0.129	8
11.78±0.20	7.506±0.127	6
12.00±0.20	7.369±0.122	10
12.71±0.20	6.958±0.109	11
13.20 ± 0.20	6.702±0.101	7
13.92±0.20	6.358±0.091	8
14.06±0.20	6.294±0.089	8
14.44±0.20	6.128±0.084	3
14.93±0.20	5.928±0.079	3
15.18±0.20	5.833±0.076	6
15.96±0.20	5.547±0.069	13
16.21±0.20	5.465±0.067	4
16.40±0.20	5.401±0.065	15
16.73±0.20	5.295±0.063	21
16.86±0.20	5.254±0.062	14
17.38±0.20	5.099±0.058	7
18.32±0.20	4.840±0.052	2
19.07±0.20	4.650±0.048	9
20.07±0.20	4.420±0.044	10
20.26±0.20	4.380±0.043	10
20.51±0.20	4.327±0.042	100
20.94±0.20	4.238±0.040	66
21.45±0.20	4.139±0.038	14
21.60±0.20	4.112±0.038	27
22.30±0.20	3.984±0.035	4
22.90±0.20	3.880±0.033	8
23.05±0.20	3.856±0.033	12
23.28±0.20	3.818±0.032	7
23.71±0.20	3.750±0.031	4
24.28±0.20	3.662±0.030	6
24.97±0.20	3.564±0.028	9
25.30±0.20	3.518±0.027	48
25.69±0.20	3.464±0.027	18
26.33±0.20	3.382±0.025	6
26.71±0.20	3.335±0.025	20
27.29±0.20	3.265±0.023	3
27.65±0.20	3.224±0.023	3
28.07±0.20	3.176±0.022	7
29.22±0.20	3.054±0.020	4
29.50±0.20	3.025±0.020	5

10

20

30

40

【 0 1 9 7 】

化合物 1 ベシル酸塩形態 A の X R P D パターンでは指数付けに成功し、これは、材料が主にまたは専ら単結晶相で構成されていることを示唆している。

【 0 1 9 8 】

化合物 1 ベシル酸塩形態 A の単位胞データ：
ブラベタイプ 三斜晶系

50

【表 6】

ブラベタイプ	三斜晶系
a[Å]	8.913
b[Å]	9.121
c[Å]	23.727
α [度]	93.17
β [度]	98.70
γ [度]	105.12
体積 [Å ³ /セル]	1,831.6
キラル内容物?	非特定
吸光度シンボル	P.
空間群 (複数可)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

10

【0199】

化合物1ベシル酸塩形態AのDSC及びTGAサーモグラムをそれぞれ図2及び3に提供する。TGAによる39～177の温度での約7.9%の重量損失は、1モル当量の

20

【0200】

化合物1ベシル酸塩形態B

化合物1ベシル酸塩形態Bは、化合物1ベシル酸塩形態Aの脱溶媒和後に得られる材料である。化合物1ベシル酸塩形態Bは、ベシル酸塩形態Aとの混合物として検出された。

【0201】

化合物1ベシル酸塩形態BのXRPDパターンを図4に提供する。

【0202】

化合物1安息香酸塩形態A

化合物1安息香酸塩形態Aは、熱メタノール中の化合物1に安息香酸を加えることによって形成される1:1の塩である。

30

【0203】

化合物1安息香酸塩形態AのXRPDパターンを図5に提供する。

【0204】

化合物1カンシル酸塩形態A

化合物1カンシル酸塩形態Aは、化合物1とカンファースルホン酸の1:1の塩であり、結晶格子内に1モル当量のアセトンを含み。

【0205】

化合物1カンシル酸塩形態AのXRPDパターンを図6に提供し、パターンのピークのリストを以下の表2に提供する。

40

【0206】

50

【表 7】

表 2：化合物 1 カンシル酸塩形態 A の X R P D ピーク

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
5.55±0.20	15.916±0.573	100
7.90±0.20	11.179±0.282	3
8.25±0.20	10.704±0.259	4
8.38±0.20	10.545±0.251	7
9.55±0.20	9.250±0.193	4
9.87±0.20	8.951±0.181	18
10.26±0.20	8.617±0.168	25
11.12±0.20	7.951±0.143	9
11.34±0.20	7.800±0.137	14
12.50±0.20	7.075±0.113	7
12.94±0.20	6.837±0.105	6
13.40±0.20	6.601±0.098	10
13.65±0.20	6.480±0.094	5
14.79±0.20	5.986±0.081	6
15.83±0.20	5.593±0.070	10
16.16±0.20	5.480±0.067	25
16.41±0.20	5.397±0.065	11
16.54±0.20	5.354±0.064	9
16.82±0.20	5.266±0.062	38
17.10±0.20	5.180±0.060	8
17.69±0.20	5.010±0.056	13
18.02±0.20	4.918±0.054	15
18.22±0.20	4.866±0.053	8
18.47±0.20	4.799±0.052	7
18.91±0.20	4.689±0.049	11
19.10±0.20	4.643±0.048	10
19.47±0.20	4.556±0.046	6
20.04±0.20	4.427±0.044	4
20.87±0.20	4.254±0.040	33
21.05±0.20	4.218±0.040	18
22.16±0.20	4.008±0.036	16
22.36±0.20	3.973±0.035	27
22.93±0.20	3.876±0.033	9
23.71±0.20	3.750±0.031	38
24.55±0.20	3.623±0.029	7
25.33±0.20	3.513±0.027	8
26.02±0.20	3.421±0.026	7
26.40±0.20	3.373±0.025	5
27.09±0.20	3.289±0.024	5
27.33±0.20	3.260±0.023	6
27.97±0.20	3.187±0.022	4
28.32±0.20	3.149±0.022	6
28.68±0.20	3.110±0.021	4
28.98±0.20	3.078±0.021	5

【 0 2 0 7 】

X R P D パターンを指数付けすることに成功した。

【 0 2 0 8 】

化合物 1 カンシル酸塩形態 A の単位胞データ：

10

20

30

40

50

【表 8】

ブラベタイプ	原始単斜晶系
a [Å]	11.413
b [Å]	31.799
c [Å]	11.622
α [度]	90
β [度]	101.91
γ [度]	90
体積 [Å ³ /セル]	4,127.1
キラル内容物?	キラル
吸光度シンボル	P12 ₁ 1
空間群 (複数可)	P2 ₁ (4)

10

【0209】

化合物1カンシル酸塩形態AのプロトンNMRスペクトルは、1モル当量のアセトンが存在する化合物1の化学構造と一致している。

20

【0210】

TGA分析は、加熱すると材料が容易に脱溶媒和し、38 ~ 170 で5.9重量%を失うことを示しており(図8)、これはアセトンの1モル当量に相当する。DSCサーモグラムは、110 及び174 で2つの広い吸熱を示す(図7)。

【0211】

化合物1カンシル酸塩形態B
化合物1カンシル酸塩形態Bは、化合物1カンシル酸塩形態Aの脱溶媒和後に得られる材料である。

【0212】

化合物1カンシル酸塩形態BのXRPDパターンを図9に提供し、パターンのピークのリストを以下の表3に提供する。

30

【0213】

40

50

【表 9】

表 3：化合物 1 カンシル酸塩形態 B の X R P D ピーク

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
5.25±0.20	16.830±0.641	100
8.32±0.20	10.620±0.255	3
8.51±0.20	10.376±0.243	5
8.76±0.20	10.084±0.230	6
9.05±0.20	9.765±0.215	5
9.58±0.20	9.221±0.192	6
9.88±0.20	8.942±0.180	10
10.00±0.20	8.838±0.176	10
10.52±0.20	8.406±0.159	14
10.80±0.20	8.182±0.151	10
11.06±0.20	7.997±0.144	7
11.96±0.20	7.395±0.123	4
12.24±0.20	7.225±0.118	6
12.58±0.20	7.029±0.111	3
13.98±0.20	6.331±0.090	3
15.62±0.20	5.669±0.072	9
15.81±0.20	5.602±0.070	10
16.15±0.20	5.483±0.067	18
16.70±0.20	5.303±0.063	7
17.12±0.20	5.175±0.060	5
17.42±0.20	5.086±0.058	5
17.71±0.20	5.005±0.056	9
18.41±0.20	4.816±0.052	4
19.37±0.20	4.579±0.047	4
19.55±0.20	4.538±0.046	5
20.63±0.20	4.302±0.041	4
21.13±0.20	4.200±0.039	15
21.56±0.20	4.118±0.038	27
21.89±0.20	4.057±0.037	12
22.50±0.20	3.949±0.035	8
23.04±0.20	3.857±0.033	3
24.43±0.20	3.641±0.029	5
26.08±0.20	3.413±0.026	3
27.07±0.20	3.292±0.024	3
27.97±0.20	3.187±0.022	5
28.22±0.20	3.160±0.022	4
28.73±0.20	3.105±0.021	3

10

20

30

40

【 0 2 1 4 】

化合物 1 クエン酸塩形態 A

化合物 1 のクエン酸塩形態 A は、アセトン中の化合物 1 とクエン酸の 1 : 1 混合物から結晶化された。

【 0 2 1 5 】

化合物 1 クエン酸塩形態 A の X R P D パターンは、材料が化合物 1 の遊離塩基形態との混合物であることを示す。パターンを図 1 0 に提供する。

【 0 2 1 6 】

化合物 1 クエン酸塩形態 B

50

化合物 1 クエン酸塩形態 B は、1 : 1 塩であり、アセトン中の 2 モル当量のクエン酸を化合物 1 に加え、化合物 1 とクエン酸の 1 : 1 の塩を提供することによって提供される。

【 0 2 1 7 】

化合物 1 クエン酸塩形態 B の X R P D パターンを図 1 1 に提供し、また X R P D パターンの指数付けにも成功した。パターンのピークのリストを以下の表 4 に提供する。

【 0 2 1 8 】

【 表 1 0 】

表 4 : 化合物 1 クエン酸塩形態 B の X R P D ピーク

2 θ (°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
4.58±0.20	19.296±0.843	40
5.95±0.20	14.840±0.498	72
7.61±0.20	11.607±0.305	19
8.88±0.20	9.945±0.223	32
9.19±0.20	9.619±0.209	10
9.94±0.20	8.894±0.179	12
11.93±0.20	7.409±0.124	76
13.26±0.20	6.673±0.100	10
13.79±0.20	6.415±0.093	33
14.29±0.20	6.193±0.086	46
14.68±0.20	6.028±0.082	27
15.26±0.20	5.801±0.076	11
15.95±0.20	5.553±0.069	10
16.64±0.20	5.323±0.064	35
17.11±0.20	5.177±0.060	16
17.87±0.20	4.959±0.055	27
18.21±0.20	4.867±0.053	21
18.43±0.20	4.811±0.052	8
18.90±0.20	4.692±0.049	74
19.36±0.20	4.582±0.047	31
19.67±0.20	4.510±0.045	22
20.14±0.20	4.406±0.043	19
20.57±0.20	4.315±0.042	29
21.47±0.20	4.135±0.038	55
22.30±0.20	3.984±0.035	25
22.64±0.20	3.925±0.034	7
23.06±0.20	3.853±0.033	14
23.80±0.20	3.736±0.031	100
24.25±0.20	3.667±0.030	89
24.55±0.20	3.623±0.029	28
24.81±0.20	3.586±0.028	32
25.10±0.20	3.545±0.028	34
25.45±0.20	3.497±0.027	18
25.54±0.20	3.485±0.027	20
25.85±0.20	3.444±0.026	43
26.35±0.20	3.379±0.025	13
26.51±0.20	3.359±0.025	19
26.83±0.20	3.320±0.024	16
27.16±0.20	3.281±0.024	7
27.57±0.20	3.232±0.023	11
27.85±0.20	3.201±0.023	10
28.08±0.20	3.176±0.022	8
28.47±0.20	3.132±0.022	31

【 0 2 1 9 】

化合物 1 クエン酸塩形態 B の単位胞データ

10

20

30

40

50

【表 1 1】

ブラベタイプ	原始直方晶系
a [Å]	38.495
b [Å]	23.202
c [Å]	7.473
α [度]	90
β [度]	90
γ [度]	90
体積 [Å ³ /セル]	6,674.6
キラル内容物?	アキラル
吸光度シンボル	P b c a
空間群 (複数可)	Pbca (61)

10

【0 2 2 0】

化合物 1 クエン酸塩形態 B の TGA サーモグラム (図 1 3) は、分解が約 159 で開始し、約 220 で終了するまで、ごくわずかな重量損失を示している。また、DSC サーモグラム (図 1 2) は、約 175 で開始する鋭い吸熱を示しており、これは、分解を示している。

20

【0 2 2 1】

DVS 分析 (図 1 4) は、化合物 1 クエン酸塩形態 B の試料が、5% ~ 95% の相対湿度で約 4.1% の重量増加を経験したことを示している。相対湿度が 95% から 5% に低下するにつれて、試料に吸収された水が放出された。XRPD 分析は、DVS 分析後、試料が化合物 1 クエン酸塩形態 B のままであることを示す。

【0 2 2 2】

化合物 1 エシル酸塩形態 A

30

化合物 1 エシル酸塩形態 A は、化合物 1 とエタンスルホン酸の 1 : 1 の塩であり、結晶格子内に 1 モル当量のアセトンを含み。

【0 2 2 3】

化合物 1 エシル酸塩形態 A の XRPD パターンを図 1 5 に提供し、パターンのピークのリストを以下の表 5 に提供する。

【0 2 2 4】

40

50

【表 1 2 - 1】

表 1 5 : 化合物 1 エシル酸塩形態 A の X R P D ピーク

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
3.97±0.20	22.255±1.122	86
7.95±0.20	11.119±0.279	100
9.89±0.20	8.937±0.180	38
10.62±0.20	8.322±0.156	63
10.92±0.20	8.096±0.148	12
11.03±0.20	8.012±0.145	12
11.34±0.20	7.798±0.137	6
11.77±0.20	7.516±0.127	16
12.03±0.20	7.348±0.122	5
12.53±0.20	7.057±0.112	11
12.71±0.20	6.960±0.109	6
13.27±0.20	6.665±0.100	54
14.00±0.20	6.321±0.090	13
14.70±0.20	6.021±0.081	5
15.08±0.20	5.870±0.077	42
15.94±0.20	5.554±0.069	17
16.17±0.20	5.477±0.067	40
16.92±0.20	5.236±0.061	32
17.01±0.20	5.209±0.061	33
17.19±0.20	5.155±0.060	7
17.35±0.20	5.108±0.058	6
17.61±0.20	5.033±0.057	7
18.15±0.20	4.883±0.053	16
18.76±0.20	4.727±0.050	5
19.03±0.20	4.661±0.049	8
19.66±0.20	4.511±0.045	18
19.89±0.20	4.461±0.044	8
20.26±0.20	4.380±0.043	22
20.65±0.20	4.297±0.041	87
20.78±0.20	4.272±0.041	81
21.44±0.20	4.141±0.038	47
22.08±0.20	4.022±0.036	51
23.14±0.20	3.840±0.033	10
23.27±0.20	3.820±0.032	11
23.99±0.20	3.706±0.030	42
24.32±0.20	3.657±0.030	17
25.43±0.20	3.500±0.027	62
25.66±0.20	3.469±0.027	26
25.85±0.20	3.444±0.026	17
26.52±0.20	3.358±0.025	35
26.87±0.20	3.315±0.024	9
27.61±0.20	3.228±0.023	7
27.96±0.20	3.189±0.022	18
28.18±0.20	3.164±0.022	22
28.40±0.20	3.140±0.022	13

10

20

30

40

【表 1 2 - 2】

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
28.91±0.20	3.085±0.021	7

【 0 2 2 5】

X R P D パターンを指数付けすることに成功した。

【 0 2 2 6】

化合物 1 エシル酸塩形態 A の単位胞データ

50

【表 1 3】

ブラベタイプ	三斜晶系
a [Å]	8.593
b [Å]	9.223
c [Å]	22.439
α [度]	94.60
β [度]	95.33
γ [度]	103.05
体積 [Å ³ /セル]	1,715.6
キラル内容物?	非特定
吸光度シンボル	P.
空間群 (複数可)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

10

【0 2 2 7】

化合物 1 エシル酸塩形態 A の D S C サーモグラムを図 1 6 に提供し、これは、約 6 9、約 1 5 6、及び約 1 9 0 での吸熱を示している。T G A サーモグラム (図 1 7) は、材料が 3 8 ~ 1 8 8 の温度範囲で約 8 . 5 % の重量損失を受けることを示しており、これは、1 モル当量のアセトンの損失と一致している。

20

【0 2 2 8】

化合物 1 エシル酸塩形態 B

化合物 1 エシル酸塩形態 B は、化合物 1 エシル酸塩形態 A の脱溶媒和によって形成され、化合物 1 エシル酸塩形態 A との混合物であると決定された。この形態は、さらに特徴付けられなかった。

【0 2 2 9】

化合物 1 エシル酸塩形態 B の X R P D パターンを図 1 8 に提供する。

30

【0 2 3 0】

化合物 1 H B r 形態 A

化合物 1 H B r 形態 A は、熱アセトンスラリー中の化合物 1 に H B r を加えることによって形成される 1 : 1 の塩である。

【0 2 3 1】

化合物 1 H B r 形態 A の X R P D パターンを図 1 9 に提供する。

【0 2 3 2】

化合物 1 H B r 形態 B

化合物 1 H B r 形態 B は、1 モル当量の H B r を熱 M E K スラリー中の化合物 1 に加えることによって形成される 1 : 1 の塩である。

40

【0 2 3 3】

化合物 1 H B r 形態 B の X R P D パターンを図 2 0 に提供し、パターンのピークのリストを以下の表 6 に提供する。

【0 2 3 4】

50

【表 1 4】

表 6：化合物 1 H B r 形態 B の X R P D ピーク

2 θ (°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
5.26±0.20	16.777±0.637	100
8.29±0.20	10.661±0.257	5
9.75±0.20	9.068±0.186	10
9.91±0.20	8.916±0.179	26
10.56±0.20	8.367±0.158	11
10.72±0.20	8.243±0.153	22
12.25±0.20	7.219±0.117	4
12.50±0.20	7.075±0.113	6
12.75±0.20	6.938±0.108	9
13.31±0.20	6.648±0.099	11
13.54±0.20	6.535±0.096	10
14.11±0.20	6.270±0.088	6
14.72±0.20	6.011±0.081	12
14.89±0.20	5.943±0.079	5
15.87±0.20	5.581±0.070	8
16.29±0.20	5.438±0.066	7
16.50±0.20	5.368±0.065	16
17.36±0.20	5.104±0.058	7
17.78±0.20	4.984±0.056	12
18.09±0.20	4.899±0.054	14
18.44±0.20	4.808±0.052	15
18.75±0.20	4.728±0.050	5
19.12±0.20	4.637±0.048	12
19.24±0.20	4.609±0.047	12
19.56±0.20	4.535±0.046	15
19.92±0.20	4.453±0.044	13
20.40±0.20	4.350±0.042	19
20.55±0.20	4.319±0.042	24
20.69±0.20	4.290±0.041	30
21.18±0.20	4.191±0.039	31
22.09±0.20	4.021±0.036	80
22.64±0.20	3.924±0.034	10
23.24±0.20	3.825±0.032	43
24.56±0.20	3.622±0.029	44
25.80±0.20	3.450±0.026	28
26.52±0.20	3.358±0.025	11
27.23±0.20	3.272±0.024	10
27.43±0.20	3.249±0.023	7
28.13±0.20	3.169±0.022	7
28.46±0.20	3.134±0.022	11
28.76±0.20	3.101±0.021	6
29.08±0.20	3.069±0.021	5
29.66±0.20	3.009±0.020	13
30.07±0.20	2.970±0.019	13

【 0 2 3 5】

化合物 1 H B r 形態 B の X R P D では、指数付けに成功した。

【 0 2 3 6】

化合物 1 H B r 形態 B の単位胞データ

10

20

30

40

50

【表 1 5】

ブラベタイプ	原始単斜晶系
a [Å]	10.652
b [Å]	9.460
c [Å]	33.496
α [度]	90
β [度]	91.13
γ [度]	90
体積 [Å ³ /セル]	3,374.7
キラル内容物?	アキラル
吸光度シンボル	P 1 2 ₁ /c 1
空間群 (複数可)	P2 ₁ /c (14)

10

【 0 2 3 7 】

化合物 1 乳酸塩形態 A

20

化合物 1 乳酸塩形態 A は、熱アセトンスラリー中の化合物 1 に 1 モル当量の乳酸を加えることによって形成された。材料は、化合物 1 の遊離塩基の結晶形態との混合物であると決定された。

【 0 2 3 8 】

化合物 1 乳酸塩形態 A の X R P D パターンを図 2 1 に提供する。

【 0 2 3 9 】

化合物 1 リンゴ酸塩形態 A

化合物 1 リンゴ酸塩形態 A は、アセトン中の化合物 1 に L - リンゴ酸を加えることによって作製された。材料は、化合物 1 の遊離塩基の結晶形態との混合物であると決定された。

【 0 2 4 0 】

化合物 1 リンゴ酸塩形態 A の X R P D パターンを図 2 2 に提供する。

30

【 0 2 4 1 】

化合物 1 マレイン酸塩形態 A

化合物 1 マレイン酸塩形態 A は、熱 M E K またはアセトン中の化合物 1 のスラリーにマレイン酸水溶液を加えることによって作製された 1 : 1 の塩である。

【 0 2 4 2 】

化合物 1 マレイン酸塩形態 A の X R P D パターンを図 2 3 に提供し、パターンのピークのリストを以下の表 7 に提供する。

【 0 2 4 3 】

40

50

【表 16】

表 7：化合物 1 マレイン酸塩形態 A の X R P D ピーク

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
7.58±0.20	11.659±0.307	9
8.34±0.20	10.593±0.254	7
10.92±0.20	8.094±0.148	34
12.38±0.20	7.141±0.115	8
12.87±0.20	6.874±0.106	13
14.17±0.20	6.244±0.088	4
15.13±0.20	5.852±0.077	47
15.78±0.20	5.612±0.071	20
16.43±0.20	5.389±0.065	21
16.91±0.20	5.238±0.061	7
17.51±0.20	5.060±0.057	7
18.09±0.20	4.900±0.054	27
18.71±0.20	4.738±0.050	21
20.30±0.20	4.372±0.043	23
21.60±0.20	4.111±0.038	14
21.99±0.20	4.039±0.036	26
22.30±0.20	3.983±0.035	34
22.49±0.20	3.951±0.035	100
23.32±0.20	3.811±0.032	24
23.56±0.20	3.773±0.032	80
23.92±0.20	3.718±0.031	11
24.79±0.20	3.588±0.028	48
26.04±0.20	3.419±0.026	12
26.41±0.20	3.372±0.025	30
26.92±0.20	3.309±0.024	39
27.62±0.20	3.228±0.023	18
28.18±0.20	3.164±0.022	8
28.54±0.20	3.125±0.021	6
29.01±0.20	3.075±0.021	23

【0244】

化合物 1 マレイン酸塩形態 A の X R P D パターンでは指数付けに成功し、これは、材料が単結晶相で構成されていることを示している。

【0245】

化合物 1 マレイン酸塩形態 A の単位胞データ

10

20

30

40

50

【表 1 7】

ブラベタイプ	三斜晶系	
a [Å]	6.264	
b [Å]	15.319	
c [Å]	16.232	
α [度]	95.43	
β [度]	90.51	10
γ [度]	94.67	
体積 [Å ³ /セル]	1,545.2	
キラル内容物?	アキラル	
吸光度シンボル	P-	
空間群 (複数可)	P1 (1), P1̄ (2)	

【 0 2 4 6 】
TGAサーモグラムの曲線 (図 2 5) は、42 ~ 146 の温度範囲にわたって、ほとんど約 117 越えて、約 3 . 1 %の重量損失を示しており、これは、マレイン酸の分解が原因である可能性が高い。DSCサーモグラムの曲線 (図 2 4) は、開始が約 117 の単一の広い吸熱を示している。 20

【 0 2 4 7 】
化合物 1 マレイン酸塩形態 A のホットステージ画像 (図 2 6 A ~ 2 6 E) では、イベントが熔融として確認される。

【 0 2 4 8 】
DVS等温線 (図 2 7) は、収着 / 脱着実験 (RH = 5 % ~ 95 %) を通じて約 2 . 5 %の重量増加 / 損失を示している。

【 0 2 4 9 】
実験から回収された材料は変化しないままであり、XRPDによって化合物 1 マレイン酸塩形態 A として識別された。 30

【 0 2 5 0 】
化合物 1 マレイン酸塩形態 B
化合物 1 マレイン酸塩形態 B を、アセトン中で化合物 1 マレイン酸塩形態 A を生成するためのスケールアップされた手順で生成した。化合物 1 マレイン酸塩形態 B を、化合物 1 マレイン酸塩形態 A との混合物としてのみ作製した。

【 0 2 5 1 】
化合物 1 マレイン酸塩形態 B の XRPD パターンを図 2 8 に提供する。

【 0 2 5 2 】
化合物 1 メシル酸塩形態 A
化合物 1 メシル酸塩形態 A は、室温にて THF 中で化合物 1 とメタンスルホン酸をスラリー化することによって生成される 1 : 1 の塩である。 40

【 0 2 5 3 】
化合物 1 メシル酸塩形態 A の XRPD パターンを図 2 9 に提供し、パターンのピークのリストを以下の表 8 に提供する。

【 0 2 5 4 】

50

【表 18】

表 8：化合物 1 メシル酸塩形態 A の X R P D ピーク

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
5.06±0.20	17.449±0.689	26
6.65±0.20	13.274±0.399	14
7.66±0.20	11.534±0.301	100
8.35±0.20	10.587±0.253	6
10.16±0.20	8.701±0.171	11
10.72±0.20	8.247±0.153	7
11.98±0.20	7.385±0.123	14
12.62±0.20	7.010±0.111	17
13.32±0.20	6.642±0.099	16
14.41±0.20	6.143±0.085	9
14.79±0.20	5.984±0.080	21
15.42±0.20	5.742±0.074	28
15.72±0.20	5.631±0.071	10
15.89±0.20	5.573±0.070	8
16.23±0.20	5.457±0.067	23
16.77±0.20	5.284±0.063	11
17.20±0.20	5.151±0.059	25
17.59±0.20	5.039±0.057	36
18.08±0.20	4.903±0.054	17
18.40±0.20	4.819±0.052	24
18.81±0.20	4.713±0.050	17
19.33±0.20	4.588±0.047	39
19.53±0.20	4.541±0.046	24
19.71±0.20	4.501±0.045	16
20.14±0.20	4.405±0.043	9
20.38±0.20	4.354±0.042	31
20.73±0.20	4.280±0.041	37
21.05±0.20	4.218±0.040	18
21.56±0.20	4.118±0.038	15
21.83±0.20	4.067±0.037	81
22.16±0.20	4.008±0.036	38
23.14±0.20	3.841±0.033	38
24.06±0.20	3.695±0.030	35
24.54±0.20	3.624±0.029	12
24.77±0.20	3.591±0.029	31
25.75±0.20	3.457±0.026	19
26.82±0.20	3.322±0.024	16
27.71±0.20	3.217±0.023	7
27.94±0.20	3.191±0.022	9
28.71±0.20	3.107±0.021	6
29.27±0.20	3.049±0.020	11
29.85±0.20	2.990±0.020	6

【0255】

化合物 1 メシル酸塩形態 A の X R P D パターンでは指数付けに成功し、これは、材料が単結晶相で構成されていることを示している。

【0256】

化合物 1 メシル酸塩形態 A の単位胞データ

10

20

30

40

50

【表 19】

ブラベタイプ	原始直方晶系
a [Å]	6.369
b [Å]	23.054
c [Å]	26.467
α [度]	90
β [度]	90
γ [度]	90
体積 [Å ³ /セル]	3,886.2
キラル内容物?	アキラル
吸光度シンボル	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
空間群 (複数可)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

10

【 0 2 5 7 】

化合物 1 メシル酸塩形態 B

20

化合物 1 メシル酸塩形態 B は、熱クロロホルム中で化合物 1 とメタンスルホン酸を混合することによって生成される 1 : 1 の塩である。この材料はまた、化合物 1 の 1 モルあたり約 1 . 5 モルのクロロホルムを含む。

【 0 2 5 8 】

化合物 1 メシル酸塩形態 B の X R P D パターンを図 3 0 に提供し、パターンのピークのリストを以下の表 9 に提供する。

【 0 2 5 9 】

30

40

50

【表 2 0】

表 9：化合物 1 メシル酸塩形態 B の X R P D ピーク

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
5.14±0.20	17.169±0.667	16
6.62±0.20	13.336±0.402	14
7.72±0.20	11.441±0.296	16
7.89±0.20	11.193±0.283	10
10.33±0.20	8.556±0.165	12
10.73±0.20	8.240±0.153	8
12.74±0.20	6.945±0.109	26
13.31±0.20	6.646±0.099	10
13.88±0.20	6.377±0.091	8
14.23±0.20	6.220±0.087	17
14.61±0.20	6.057±0.082	35
15.21±0.20	5.822±0.076	44
15.52±0.20	5.704±0.073	24
15.87±0.20	5.580±0.070	12
16.17±0.20	5.477±0.067	38
17.18±0.20	5.157±0.060	78
17.41±0.20	5.090±0.058	42
17.88±0.20	4.956±0.055	12
18.15±0.20	4.883±0.053	23
18.46±0.20	4.802±0.052	36
18.73±0.20	4.733±0.050	23
19.13±0.20	4.636±0.048	60
19.54±0.20	4.539±0.046	35
20.15±0.20	4.403±0.043	40
20.53±0.20	4.323±0.042	34
20.75±0.20	4.278±0.041	75
20.98±0.20	4.230±0.040	47
21.27±0.20	4.173±0.039	49
21.60±0.20	4.110±0.038	55
22.03±0.20	4.032±0.036	100
22.28±0.20	3.986±0.035	27
23.07±0.20	3.852±0.033	31
23.32±0.20	3.811±0.032	72
24.16±0.20	3.681±0.030	34
24.42±0.20	3.642±0.029	50
24.87±0.20	3.577±0.028	37
25.13±0.20	3.541±0.028	34
25.64±0.20	3.472±0.027	26
26.24±0.20	3.393±0.025	22
26.95±0.20	3.306±0.024	18
27.17±0.20	3.279±0.024	17
27.49±0.20	3.242±0.023	21
27.77±0.20	3.210±0.023	17
28.42±0.20	3.138±0.022	19
29.54±0.20	3.022±0.020	30

10

20

30

40

【 0 2 6 0】

化合物 1 メシル酸塩形態 B の X R P D パターンでは指数付けに成功し、これは、材料が単結晶相で構成されていることを示している。

【 0 2 6 1】

化合物 1 メシル酸塩形態 B の単位胞データ

【表 2 1】

ブラベタイプ	原始直方晶系
a [Å]	6.472
b [Å]	22.323
c [Å]	26.607
α [度]	90
β [度]	90
γ [度]	90
体積 [Å ³ /セル]	3,844.0
キラル内容物?	非特定
吸光度シンボル	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
空間群 (複数可)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

10

【 0 2 6 2 】

化合物 1 メシル酸塩形態 C

20

化合物 1 メシル酸塩形態 C は、熱メタノール中で化合物 1 とメタンスルホン酸を混合することによって生成される 1 : 1 の塩である。この材料には、約 0 . 1 モル当量のメタノールも含まれていた。

【 0 2 6 3 】

化合物 1 メシル酸塩形態 C の X R P D パターンを図 3 1 に提供し、パターンのピークのリストを以下の表 1 0 に提供する。

【 0 2 6 4 】

30

40

50

【表 2 2】

表 1 0 : 化合物 1 メシル酸塩形態 C の X R P D ピーク

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
7.55±0.20	11.702±0.310	22
9.53±0.20	9.278±0.194	100
10.25±0.20	8.621±0.168	7
11.04±0.20	8.008±0.145	15
11.49±0.20	7.692±0.133	28
11.65±0.20	7.587±0.130	16
12.24±0.20	7.223±0.118	8
12.51±0.20	7.072±0.113	23
13.88±0.20	6.373±0.091	23
14.44±0.20	6.129±0.084	25
15.36±0.20	5.765±0.075	11
15.66±0.20	5.653±0.072	9
16.29±0.20	5.437±0.066	14
16.58±0.20	5.342±0.064	23
17.16±0.20	5.164±0.060	8
17.54±0.20	5.053±0.057	23
19.04±0.20	4.659±0.048	49
19.20±0.20	4.618±0.048	22
19.79±0.20	4.482±0.045	20
20.54±0.20	4.322±0.042	47
21.12±0.20	4.203±0.039	58
21.24±0.20	4.179±0.039	64
21.62±0.20	4.106±0.038	9
22.22±0.20	3.998±0.036	24
23.15±0.20	3.839±0.033	78
23.57±0.20	3.772±0.032	39
23.99±0.20	3.706±0.030	35
24.61±0.20	3.615±0.029	15
24.77±0.20	3.591±0.029	18
25.22±0.20	3.528±0.028	37
25.61±0.20	3.475±0.027	10
25.99±0.20	3.426±0.026	9
26.60±0.20	3.348±0.025	10
26.89±0.20	3.312±0.024	11
27.29±0.20	3.265±0.023	10
27.91±0.20	3.194±0.022	28
29.03±0.20	3.074±0.021	16
29.29±0.20	3.047±0.020	9

【 0 2 6 5】

化合物 1 メシル酸塩形態 C の X R P D パターンでは指数付けに成功し、これは、材料が単結晶相で構成されていることを示している。

【 0 2 6 6】

化合物 1 メシル酸塩形態 C の単位胞データ

10

20

30

40

50

【表 2 3】

ブラベタイプ	三斜晶系
a [Å]	8.884
b [Å]	11.922
c [Å]	15.312
α [度]	88.79
β [度]	81.68
γ [度]	78.70
体積 [Å ³ /セル]	1,573.6
キラル内容物?	非特定
吸光度シンボル	P -
空間群 (複数可)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

10

【0 2 6 7】

化合物 1 メシル酸塩形態 C の D S C サーモグラムを図 3 2 に提供し、これは、約 6 9 でのピークを伴う幅広い吸熱を示しており、吸熱は約 3 6 の下限及び約 9 6 の上限を有する。サーモグラムはまた、約 2 0 8 でのピークを伴う別の鋭い吸熱を示しており、吸熱は、約 1 6 9 の下限及び約 2 1 9 の上限を有する。図 3 3 の T G A は、3 8 ~ 1 1 5 の温度範囲にわたって約 2 . 3 % の重量損失を示しており、これは、約 0 . 0 8 モル当量のメタノールに相当する。

20

【0 2 6 8】

D V S 等温線 (図 3 4) は、収着 / 脱着実験 (R H = 5 % ~ 9 5 %) を通じて約 5 . 1 % の重量増加 / 損失を示している。

【0 2 6 9】

化合物 1 シュウ酸塩形態 A

化合物 1 シュウ酸塩形態 A は、熱アセトン中のシュウ酸を化合物 1 に加え、スラリーを形成することによって生成される 1 : 1 の塩である。

30

【0 2 7 0】

化合物 1 シュウ酸塩形態 A の X R P D パターンを図 3 5 に提供し、パターンのピークのリストを以下の表 1 1 に提供する。

【0 2 7 1】

40

50

【表 2 4】

表 1 1 : 化合物 1 シュウ酸塩形態 A の X R P D ピーク

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
4.90±0.20	18.008±0.734	62
5.25±0.20	16.811±0.640	100
6.20±0.20	14.248±0.459	5
8.05±0.20	10.969±0.272	8
9.87±0.20	8.951±0.181	24
10.54±0.20	8.389±0.159	21
12.29±0.20	7.195±0.117	41
14.79±0.20	5.985±0.080	7
15.35±0.20	5.768±0.075	28
15.84±0.20	5.589±0.070	9
16.49±0.20	5.371±0.065	12
16.89±0.20	5.246±0.062	5
17.55±0.20	5.049±0.057	7
18.27±0.20	4.852±0.053	5
18.67±0.20	4.750±0.050	32
19.12±0.20	4.638±0.048	12
19.40±0.20	4.572±0.047	22
19.81±0.20	4.478±0.045	32
20.26±0.20	4.380±0.043	31
20.50±0.20	4.329±0.042	12
21.06±0.20	4.215±0.040	10
21.74±0.20	4.084±0.037	21
22.17±0.20	4.007±0.036	17
22.93±0.20	3.876±0.033	46
23.26±0.20	3.822±0.032	20
23.50±0.20	3.782±0.032	23
23.81±0.20	3.734±0.031	18
24.66±0.20	3.607±0.029	30
25.06±0.20	3.550±0.028	11
25.95±0.20	3.431±0.026	20
26.90±0.20	3.312±0.024	7
27.82±0.20	3.204±0.023	9
28.24±0.20	3.157±0.022	17

【 0 2 7 2】

化合物 1 シュウ酸塩形態 B

化合物 1 シュウ酸塩形態 B は、熱 M E K 中で化合物 1 にシュウ酸水溶液を加え、スラリーを形成することによって生成される 1 : 1 の塩である。

【 0 2 7 3】

化合物 1 シュウ酸塩形態 B の X R P D パターンを図 3 6 に提供し、パターンのピークのリストを以下の表 1 2 に提供する。

【 0 2 7 4】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

表 1 2 : 化合物 1 シュウ酸塩形態 B の X R P D ピーク

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
4.20±0.20	21.026±1.001	34
7.59±0.20	11.640±0.306	100
8.02±0.20	11.013±0.274	16
8.42±0.20	10.496±0.249	15
10.53±0.20	8.391±0.159	90
12.36±0.20	7.154±0.115	13
12.66±0.20	6.989±0.110	21
13.09±0.20	6.759±0.103	19
13.35±0.20	6.629±0.099	27
13.88±0.20	6.377±0.091	16
14.15±0.20	6.254±0.088	15
14.46±0.20	6.119±0.084	14
15.06±0.20	5.878±0.078	40
15.23±0.20	5.815±0.076	59
17.42±0.20	5.088±0.058	21
17.75±0.20	4.994±0.056	29
18.28±0.20	4.850±0.053	20
19.07±0.20	4.649±0.048	19
19.52±0.20	4.544±0.046	32
20.33±0.20	4.365±0.042	19
21.18±0.20	4.190±0.039	44
21.43±0.20	4.143±0.038	37
21.74±0.20	4.085±0.037	24
22.08±0.20	4.022±0.036	29
22.59±0.20	3.932±0.034	43
23.53±0.20	3.778±0.032	19
24.21±0.20	3.673±0.030	37
24.52±0.20	3.627±0.029	28
24.71±0.20	3.600±0.029	25
25.24±0.20	3.525±0.027	19
25.85±0.20	3.444±0.026	41
26.24±0.20	3.393±0.025	26
26.55±0.20	3.355±0.025	30
26.90±0.20	3.312±0.024	28
27.43±0.20	3.249±0.023	24
28.56±0.20	3.123±0.021	29
29.30±0.20	3.045±0.020	17
29.51±0.20	3.024±0.020	21

【 0 2 7 5】

化合物 1 シュウ酸塩形態 C

化合物 1 シュウ酸塩形態 C は、熱 T F E 中のシュウ酸を化合物 1 に加え、スラリーを形成することによって生成される 1 : 1 の塩である。

【 0 2 7 6】

化合物 1 シュウ酸塩形態 C の X R P D パターンを図 3 7 に提供し、パターンのピークのリストを以下の表 1 3 に提供する。

【 0 2 7 7】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

表 1 3 : 化合物 1 シュウ酸塩形態 C の X R P D ピーク

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
4.13±0.20	21.391±1.036	30
7.70±0.20	11.473±0.298	98
10.29±0.20	8.594±0.167	34
10.59±0.20	8.351±0.157	53
13.09±0.20	6.760±0.103	51
13.70±0.20	6.459±0.094	76
14.13±0.20	6.261±0.088	13
15.33±0.20	5.774±0.075	100
15.87±0.20	5.580±0.070	12
16.57±0.20	5.346±0.064	12
17.19±0.20	5.154±0.060	15
17.50±0.20	5.063±0.057	19
17.83±0.20	4.971±0.055	42
18.15±0.20	4.883±0.053	39
18.61±0.20	4.764±0.051	14
19.24±0.20	4.610±0.047	22
19.42±0.20	4.567±0.047	18
20.11±0.20	4.412±0.043	49
20.34±0.20	4.362±0.042	34
20.64±0.20	4.299±0.041	37
21.07±0.20	4.212±0.040	69
21.47±0.20	4.135±0.038	35
21.59±0.20	4.112±0.038	36
21.91±0.20	4.053±0.037	67
22.56±0.20	3.937±0.034	69
22.92±0.20	3.877±0.033	20
23.37±0.20	3.804±0.032	34
23.87±0.20	3.725±0.031	39
24.35±0.20	3.653±0.030	18
25.35±0.20	3.511±0.027	33
25.91±0.20	3.436±0.026	33
26.47±0.20	3.364±0.025	31
26.68±0.20	3.338±0.025	36
27.74±0.20	3.213±0.023	32
28.47±0.20	3.132±0.022	27
29.14±0.20	3.062±0.021	25

【 0 2 7 8】

化合物 1 プロピオン酸塩形態 A

化合物 1 プロピオン酸塩形態 A は、化合物 1 にプロピオン酸を加え、熱アセトン中でスラリー化することによって生成される 1 : 1 の塩である。化合物 1 プロピオン酸塩形態 A は、化合物 1 の遊離塩基形態との混合物のごく一部としてのみ形成された。

【 0 2 7 9】

化合物 1 プロピオン酸塩形態 A の X R P D パターンを図 3 8 に提供する。

【 0 2 8 0】

化合物 1 コハク酸塩形態 A

10

20

30

40

50

化合物 1 コハク酸塩形態 A は、1 または 2 モル当量のコハク酸を化合物 1 に加え、熱アセトン中でスラリー化することによって生成される塩である。化合物 1 コハク酸塩形態 A は、化合物 1 の遊離塩基形態との混合物としてのみ形成された。

【 0 2 8 1 】

化合物 1 コハク酸塩形態 A の X R P D パターンを図 3 9 に提供する。

【 0 2 8 2 】

化合物 1 硫酸塩形態 A

化合物 1 硫酸塩形態 A は、T H F 中の化合物 1 に 1 モル当量の硫酸を加えることによって生成される 1 : 1 の塩である。

【 0 2 8 3 】

化合物 1 硫酸塩形態 A の X R P D パターンを図 4 0 に提供し、パターンのピークのリストを以下の表 1 4 に提供する。

【 0 2 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 7】

表 1 4 : 化合物 1 硫酸塩形態 A の X R P D ピーク。

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
4.74±0.20	18.617±0.785	100
5.85±0.20	15.104±0.516	14
9.47±0.20	9.327±0.196	11
10.04±0.20	8.804±0.175	15
11.74±0.20	7.534±0.128	24
11.95±0.20	7.397±0.123	13
13.77±0.20	6.428±0.093	7
14.99±0.20	5.905±0.078	12
15.42±0.20	5.742±0.074	7
15.71±0.20	5.637±0.071	7
16.48±0.20	5.374±0.065	19
17.36±0.20	5.105±0.058	11
17.66±0.20	5.019±0.056	8
17.92±0.20	4.946±0.055	8
18.59±0.20	4.768±0.051	11
18.95±0.20	4.680±0.049	12
19.36±0.20	4.581±0.047	18
19.74±0.20	4.493±0.045	23
20.22±0.20	4.388±0.043	35
20.77±0.20	4.272±0.041	25
21.38±0.20	4.153±0.038	17
21.86±0.20	4.063±0.037	13
22.74±0.20	3.907±0.034	39
23.30±0.20	3.814±0.032	15
23.70±0.20	3.751±0.031	12
24.33±0.20	3.655±0.030	14
25.07±0.20	3.549±0.028	11
25.32±0.20	3.515±0.027	14
25.67±0.20	3.467±0.027	13
26.23±0.20	3.395±0.025	19
27.00±0.20	3.299±0.024	15

10

20

30

【 0 2 8 5 】

化合物 1 硫酸塩形態 B

化合物 1 硫酸塩形態 B は、熱メタノール中の化合物 1 に 1 モル当量の硫酸を加えることによって生成される 1 : 1 の塩である。

40

【 0 2 8 6 】

化合物 1 硫酸塩形態 B の X R P D パターンを図 4 1 に提供し、パターンのピークのリストを以下の表 1 5 に提供する。

【 0 2 8 7 】

50

【表 2 8】

表 1 5：化合物 1 硫酸塩形態 B の X R P D ピーク。

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
4.27±0.20	20.683±0.969	100
8.57±0.20	10.313±0.240	75
9.32±0.20	9.481±0.203	94
10.95±0.20	8.071±0.147	16
11.29±0.20	7.834±0.138	18
12.07±0.20	7.329±0.121	13
12.87±0.20	6.875±0.106	15
13.25±0.20	6.678±0.100	15
13.82±0.20	6.404±0.092	21
14.13±0.20	6.264±0.088	25
14.67±0.20	6.032±0.082	20
16.94±0.20	5.230±0.061	32
17.21±0.20	5.147±0.059	23
17.64±0.20	5.024±0.057	17
19.99±0.20	4.439±0.044	48
20.26±0.20	4.380±0.043	26
21.03±0.20	4.221±0.040	67
21.44±0.20	4.141±0.038	41
22.00±0.20	4.036±0.036	43
22.71±0.20	3.913±0.034	35
23.85±0.20	3.728±0.031	30
25.20±0.20	3.531±0.028	27
26.02±0.20	3.422±0.026	44

10

20

【 0 2 8 8】

化合物 1 硫酸塩形態 C

化合物 1 硫酸塩形態 C は、熱クロロホルム中の化合物 1 に 1 モル当量の硫酸を加えることによって生成される 1 : 1 の塩である。

【 0 2 8 9】

化合物 1 硫酸塩形態 C の X R P D パターンを図 4 2 に提供し、パターンのピークのリストを以下の表 1 6 に提供する。

【 0 2 9 0】

30

40

50

【表 2 9 - 1】

表 1 6 : 化合物 1 硫酸塩形態 B の X R P D ピーク。

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
3.19±0.20	27.658±1.733	23
5.35±0.20	16.519±0.618	33
9.04±0.20	9.776±0.216	12
9.62±0.20	9.182±0.190	72
10.73±0.20	8.239±0.153	8
11.31±0.20	7.820±0.138	8
11.60±0.20	7.619±0.131	8
12.27±0.20	7.208±0.117	36
12.67±0.20	6.978±0.110	12
13.76±0.20	6.432±0.093	22
14.31±0.20	6.183±0.086	10
14.65±0.20	6.040±0.082	20
15.21±0.20	5.820±0.076	21
15.63±0.20	5.664±0.072	21
16.11±0.20	5.498±0.068	18
16.33±0.20	5.424±0.066	16
16.63±0.20	5.327±0.064	51
17.11±0.20	5.177±0.060	66
18.32±0.20	4.839±0.052	21
18.75±0.20	4.730±0.050	42
18.99±0.20	4.670±0.049	68
19.36±0.20	4.582±0.047	32
19.47±0.20	4.555±0.046	32
20.16±0.20	4.401±0.043	15
20.55±0.20	4.318±0.042	39
21.01±0.20	4.224±0.040	28
21.52±0.20	4.125±0.038	36
21.62±0.20	4.107±0.038	34
21.89±0.20	4.056±0.037	39
22.19±0.20	4.004±0.036	50
22.53±0.20	3.943±0.035	25
23.19±0.20	3.833±0.033	15
23.79±0.20	3.737±0.031	47
24.23±0.20	3.670±0.030	20
24.81±0.20	3.586±0.028	37
25.07±0.20	3.549±0.028	100
25.41±0.20	3.502±0.027	31
26.06±0.20	3.416±0.026	41
26.73±0.20	3.332±0.024	20
27.58±0.20	3.231±0.023	21
28.16±0.20	3.167±0.022	13
28.63±0.20	3.116±0.021	13
28.90±0.20	3.087±0.021	12
29.22±0.20	3.054±0.020	16
29.47±0.20	3.029±0.020	19

10

20

30

40

【表 2 9 - 2】

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
29.73±0.20	3.003±0.020	21

【 0 2 9 1】

化合物 1 酒石酸塩形態 A

化合物 1 酒石酸塩形態 A は、T H F 中の化合物 1 に 1 モル当量の L - 酒石酸を加えることによって生成される 1 : 1 の塩である。化合物 1 酒石酸塩形態 A は、化合物 1 の遊離塩基

50

形態との混合物としてのみ形成された。

【 0 2 9 2 】

化合物 1 酒石酸塩形態 A の X R P D パターンを図 4 3 に提供する。

【 0 2 9 3 】

化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B

化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B は、アセトン中の化合物 1 に 1 モル当量の L - 酒石酸を加えることによって生成される 2 : 1 の塩である。この材料には、約 0 . 7 モル当量のアセトンも含まれている。

【 0 2 9 4 】

化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B の X R P D パターンを図 4 4 に提供し、パターンからのピークのリストを以下の表 1 7 に提供する。

10

【 0 2 9 5 】

20

30

40

50

【表 3 0】

表 1 7 : 化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B の X R P D ピーク

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
5.17±0.20	17.079±0.660	55
5.66±0.20	15.592±0.550	24
7.22±0.20	12.229±0.338	18
9.27±0.20	9.534±0.205	11
10.10±0.20	8.752±0.173	26
10.40±0.20	8.503±0.163	23
11.37±0.20	7.776±0.136	26
11.55±0.20	7.659±0.132	37
12.77±0.20	6.929±0.108	8
13.94±0.20	6.346±0.091	19
14.51±0.20	6.100±0.084	31
15.60±0.20	5.676±0.072	8
16.06±0.20	5.514±0.068	17
16.48±0.20	5.374±0.065	14
17.09±0.20	5.184±0.060	53
17.69±0.20	5.011±0.056	12
17.90±0.20	4.951±0.055	12
18.27±0.20	4.851±0.053	15
18.94±0.20	4.681±0.049	11
19.15±0.20	4.630±0.048	13
19.59±0.20	4.529±0.046	12
19.81±0.20	4.478±0.045	15
20.06±0.20	4.423±0.044	19
20.32±0.20	4.367±0.043	19
21.23±0.20	4.182±0.039	48
21.83±0.20	4.068±0.037	48
22.34±0.20	3.976±0.035	14
22.84±0.20	3.891±0.034	13
23.53±0.20	3.778±0.032	100
24.26±0.20	3.666±0.030	45
24.70±0.20	3.601±0.029	11
25.26±0.20	3.523±0.027	34
25.80±0.20	3.450±0.026	13
26.78±0.20	3.326±0.024	59
27.29±0.20	3.266±0.023	16
27.90±0.20	3.195±0.022	30
29.04±0.20	3.073±0.021	8
29.45±0.20	3.030±0.020	17

【 0 2 9 6】

化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B の X R P D パターンでは指数付けに成功し、これは、材料が単結晶相で構成されていることを示している。

【 0 2 9 7】

化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B の単位胞データ

10

20

30

40

50

【表 3 1】

ブラベタイプ	原始単斜晶系
a [Å]	5.356
b [Å]	34.062
c [Å]	17.503
α [度]	90
β [度]	92.11
γ [度]	90
体積 [Å ³ /セル]	3,191.0
キラル内容物？	キラル
吸光度シンボル	P12, 1
空間群 (複数可)	P2 ₁ (4)

10

【 0 2 9 8 】

化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B の D S C サーモグラムを図 4 5 に提供し、これは、約 1 1 1 での広い吸熱と、約 1 4 8 での別の鋭い吸熱を示している。図 4 6 の T G A は、3 9 ~ 1 5 7 の温度範囲にわたって約 7 . 4 % の重量損失を示しており、これは、0 . 8 モル当量のアセトンに相当する。

20

【 0 2 9 9 】

化合物 1 トシル酸塩形態 A
化合物 1 トシル酸塩形態 A は、熱アセトン中の化合物 1 に 1 モル当量の p - トルエンスルホン酸を加えることによって生成される 1 : 1 の塩である。この材料には、約 0 . 2 モル当量のアセトンも含まれている。

【 0 3 0 0 】

化合物 1 トシル酸塩形態 A の X R P D パターンを図 4 7 に提供し、パターンのピークのリストを以下の表 1 8 に提供する。

30

【 0 3 0 1 】

40

50

【表 3 2 - 1】

表 1 8 : 化合物 1 トシル酸塩形態 A の X R P D ピーク

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
5.81±0.20	15.205±0.523	10
7.05±0.20	12.532±0.355	13
8.52±0.20	10.364±0.243	55
9.74±0.20	9.076±0.186	100
10.40±0.20	8.497±0.163	5
10.99±0.20	8.042±0.146	21
11.26±0.20	7.849±0.139	12
11.66±0.20	7.582±0.130	5
12.58±0.20	7.030±0.111	9
12.81±0.20	6.904±0.107	13
14.28±0.20	6.199±0.086	57
14.62±0.20	6.053±0.082	6
15.30±0.20	5.787±0.075	23
15.80±0.20	5.606±0.071	10
16.03±0.20	5.524±0.068	37
16.34±0.20	5.420±0.066	18
17.12±0.20	5.174±0.060	6
17.55±0.20	5.050±0.057	49
18.03±0.20	4.917±0.054	7
18.94±0.20	4.682±0.049	39
19.26±0.20	4.605±0.047	34
19.67±0.20	4.509±0.045	23
20.31±0.20	4.370±0.043	84
20.65±0.20	4.297±0.041	20
21.02±0.20	4.222±0.040	58
21.43±0.20	4.143±0.038	64
22.11±0.20	4.018±0.036	52
22.44±0.20	3.960±0.035	43
22.66±0.20	3.921±0.034	41
22.94±0.20	3.874±0.033	29
23.07±0.20	3.851±0.033	35
23.54±0.20	3.776±0.032	14
23.79±0.20	3.737±0.031	20
24.55±0.20	3.623±0.029	35
24.88±0.20	3.576±0.028	9
25.42±0.20	3.501±0.027	11
25.83±0.20	3.446±0.026	9
26.10±0.20	3.412±0.026	6
26.53±0.20	3.357±0.025	12
27.70±0.20	3.218±0.023	39
28.11±0.20	3.172±0.022	7
28.62±0.20	3.116±0.021	5
29.18±0.20	3.058±0.021	8
29.40±0.20	3.036±0.020	7
29.66±0.20	3.010±0.020	9

10

20

30

40

【表 3 2 - 2】

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
29.83±0.20	2.993±0.020	9

【 0 3 0 2】

化合物 1 トシル酸塩形態 A の X R P D パターンでは指数付けに成功し、これは、材料が単結晶相で構成されていることを示している。

【 0 3 0 3】

50

化合物 1 トシル酸塩形態 A の単位胞データ
【表 3 3】

ブラベタイプ	三斜晶系
a [Å]	8.824
b [Å]	13.010
c [Å]	15.364
α [度]	96.03
β [度]	95.62
γ [度]	103.96
体積 [Å ³ /セル]	1,688.2
キラル内容物?	非特定
吸光度シンボル	P~
空間群 (複数可)	P1 (1), P1̄ (2)

10

【 0 3 0 4 】

化合物 1 トシル酸塩形態 A の D S C サーモグラムを図 4 8 に提供し、これは、約 2 1 4 で開始する鋭い吸熱を示している。図 4 9 の T G A は、7 2 ~ 2 3 1 の温度範囲にわたって約 0 . 9 % の重量損失を示しており、これは、0 . 1 モル当量のアセトンに相当する。

20

【 0 3 0 5 】

図 5 1 A ~ 5 1 D に示すホットステージの顕微鏡写真により、化合物 1 トシル酸塩形態 A の融解温度が約 2 1 4 であることが確認される。

【 0 3 0 6 】

D V S 等温線 (図 5 0) は、収着 / 脱着実験 (R H = 5 % ~ 9 5 %) を通じて約 0 . 9 % の重量増加 / 損失を示している。

【 0 3 0 7 】

化合物 1 トシル酸塩形態 B
化合物 1 トシル酸塩形態 B は、化合物 1 トシル酸塩形態 A のスケールアップ手順中に生成される 1 : 1 の塩である。

30

【 0 3 0 8 】

化合物 1 トシル酸塩形態 B の X R P D パターンを図 5 2 に提供し、パターンのピークのリストを以下の表 1 9 に提供する。

【 0 3 0 9 】

40

50

【表 3 4】

表 1 9 : 化合物 1 トシル酸塩形態 B の X R P D ピーク

2θ(°)	格子面間隔(Å)	強度(%)
4.61±0.20	19.171±0.832	47
8.69±0.20	10.171±0.234	10
9.25±0.20	9.550±0.206	25
10.68±0.20	8.274±0.154	23
12.44±0.20	7.107±0.114	24
12.69±0.20	6.972±0.109	10
13.76±0.20	6.429±0.093	18
14.42±0.20	6.138±0.085	20
14.81±0.20	5.975±0.080	18
15.47±0.20	5.725±0.074	58
16.08±0.20	5.509±0.068	7
16.57±0.20	5.345±0.064	7
17.45±0.20	5.078±0.058	15
17.76±0.20	4.991±0.056	59
18.44±0.20	4.808±0.052	24
18.83±0.20	4.709±0.050	26
19.01±0.20	4.665±0.049	51
19.35±0.20	4.584±0.047	100
20.42±0.20	4.345±0.042	9
20.84±0.20	4.259±0.040	26
21.15±0.20	4.198±0.039	16
21.69±0.20	4.095±0.037	27
22.09±0.20	4.021±0.036	12
22.86±0.20	3.887±0.034	11
23.12±0.20	3.843±0.033	18
24.08±0.20	3.692±0.030	6
24.53±0.20	3.626±0.029	10
24.86±0.20	3.579±0.028	7
25.22±0.20	3.528±0.028	7
25.91±0.20	3.436±0.026	73
26.33±0.20	3.382±0.025	34
26.82±0.20	3.321±0.024	15
27.63±0.20	3.226±0.023	35
28.61±0.20	3.118±0.021	7
29.11±0.20	3.066±0.021	5
29.77±0.20	2.999±0.020	5

【 0 3 1 0 】

化合物 1 トシル酸塩形態 B の X R P D パターンでは指数付けに成功し、これは、材料が単結晶相で構成されていることを示している。

【 0 3 1 1 】

化合物 1 トシル酸塩形態 B の単位胞データ：

10

20

30

40

50

【表 3 5】

ブラベタイプ	三斜晶系
a [Å]	8.501
b [Å]	10.393
c [Å]	19.667
α [度]	98.40
β [度]	99.75
γ [度]	97.34
体積 [Å ³ /セル]	1,673.3
キラル内容物?	アキラル
吸光度シンボル	P-
空間群 (複数可)	P1 (1), P1̄ (2)

10

【0312】

化合物 1 トシル酸塩形態 B の DSC サーモグラムを図 5 3 に提供し、これは、約 183 での鋭い吸熱を示している。図 5 4 の TGA は、39 ~ 214 の温度範囲にわたって約 0.7 % の重量損失を示している。

20

【0313】

図 5 6 A ~ 5 6 F に示すホットステージの顕微鏡写真は、化合物 1 トシル酸塩形態 B が約 183 で溶融し始め、約 194 でまだ溶融しており、200 まで完全に溶融していないことを示している。

【0314】

DVS 等温線 (図 5 5) は、収着 / 脱着実験 (RH = 5 % ~ 95 %) を通じて約 0.9 % の重量増加 / 損失を示している。

【0315】

一般的な投与

化合物 1 の結晶性塩形態、または薬学的に許容されるそれらの塩の、純粋な形態または適切な医薬組成物での投与は、同様の有用性を提供するための許容される投与様式または薬剤のいずれかを介して実施することができる。したがって、投与は、例えば、錠剤、坐剤、丸剤、軟質弾性カプセル剤及び硬質ゼラチンカプセル剤、粉末、溶液、懸濁液、エアロゾルなどの固体、半固体の形態、凍結乾燥した粉末、または液体の剤形にて、好ましくは正確な投与量の単純な投与に好適な単位剤形にて例えば、経口で、経鼻で、非経口 (静脈内、筋肉内、または皮下) で、局所に、経皮で、腔内に、膀胱内に、嚢内に、または直腸で行うことができる。

30

【0316】

組成物は、従来の医薬賦形剤及び唯一の / ある活性剤としての化合物 1 の結晶性塩形態を含み、さらに、他の医薬品、薬剤、アジュバントなどを含み得る。本発明の組成物は、がんの治療を受けている患者に一般的に投与される抗がん剤または他の薬剤と組み合わせることができる。アジュバントとしては、保存剤、湿潤剤、懸濁剤、甘味料、香味料、芳香剤、乳化剤、及び分散剤が挙げられる。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって確保することができる。等張剤、例えば糖類、塩化ナトリウムなどを含めることも望ましくあり得る。注射用医薬品形態の長期吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム、及びゼラチンの使用によってもたらすことができる。

40

【0317】

50

所望であれば、本発明の医薬組成物はまた、例えば、クエン酸、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、ブチル化ヒドロキシトルエンなどの、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、酸化防止剤などの少量の補助物質も含有してもよい。

【0318】

非経口注射に好適な組成物は、生理学的に許容される滅菌水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液またはエマルション、及び滅菌注射用溶液または分散液に再構成するための滅菌粉末を含んでもよい。好適な水性及び非水性の賦形剤、希釈液、溶媒、またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど）、それらの好適な混合物、植物油（オリーブ油など）、及びオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合に必要な粒度の維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。

10

【0319】

1つの好ましい投与経路は経口であり、治療される病状の重症度に従って調整することができる好都合な毎日の投与計画を使用する。

【0320】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤が挙げられる。そのような固体剤形では、活性化化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムのような少なくとも1つの不活性な通常の賦形剤、または（a）例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸のような充填剤または増量剤、（b）結合剤、例えば、セルロース誘導体、デンプン、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアカシアガム、（c）保湿剤、例えば、グリセロール、（d）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカのデンプン、アルギン酸、クロスカルメロースナトリウム、錯体ケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、（e）溶解遅延剤、例えば、パラフィン、（f）吸収促進剤、例えば、第4級アンモニウム化合物、（g）湿潤剤、例えば、セチルアルコール、及びモノステアリン酸グリセロール、ステアリン酸マグネシウムなど、（h）吸着剤、例えば、カオリン及びベントナイト、ならびに（i）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、またはそれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤も含んでもよい。

20

30

【0321】

上述のような固体剤形は、腸溶コーティング及び当技術分野で周知の他のもののようなコーティング及びシェルと共に調製することができる。それらは緩衝剤を含有してもよく、またそれらが腸管のある特定の部分にて遅延して活性化化合物（単数）または活性化化合物（複数）を放出するような組成のものであることができる。使用できる埋め込まれた組成物の例は高分子物質及びワックスである。活性化化合物はまた、適切な場合、上記の賦形剤の1以上を伴うマイクロカプセル化された形態であることもできる。

【0322】

経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルが挙げられる。そのような剤形は、例えば、化合物1の結晶性塩形態と、任意の医薬アジュバントとを、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノールなどの賦形剤；可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、及びジメチルホルムアミド；油、特に綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール；及びソルビタンの脂肪酸エステル；またはこれらの物質の混合物などに溶解、分散などすることによって調製され、それによって溶液または懸濁液を形成する。

40

【0323】

50

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、及びトラガカント、またはこれらの物質の混合物などを含有してもよい。

【0324】

直腸投与用の組成物は、例えば、本発明の化合物を、例えば、常温で固体であるが、体温で液体であるので、好適な体腔内で溶解し、その中に活性成分を放出するカカオバター、ポリエチレングリコール、または坐剤ワックスのような好適な非刺激性の賦形剤（単数）または賦形剤（複数）と混合することによって調製することができる坐剤である。

【0325】

本発明の化合物の局所投与用の剤形としては軟膏、粉剤、スプレー、及び吸入剤が挙げられる。活性成分は、滅菌条件下で、生理学的に許容される賦形剤と、必要に応じて任意の防腐剤、緩衝液、または噴霧剤と混合される。眼科用製剤、眼軟膏、粉剤、及び溶液もまた、本発明の範囲内であることが企図される。

【0326】

一般に、意図される投与様式に応じて、薬学的に許容される組成物は、約1重量%～約99重量%の化合物1の結晶性塩形態と、99重量%～1重量%の好適な医薬賦形剤とを含む。一例では、組成物は、約5重量%～約75重量%の間の化合物1の結晶性塩形態であり、残りは好適な医薬賦形剤である。

【0327】

そのような剤形を調製する実際の方法は、この技術分野の当業者に知られている、または明らかになるであろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Ed., (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006)を参照のこと。投与される組成物は、いずれにしても、本発明の教示に従って病状を治療するために、治療有効量の化合物1の結晶性塩形態を含有するであろう。

【0328】

化合物1の結晶性塩形態は、化合物1の活性、化合物1の代謝安定性及び作用の長さ、年齢、体重、総体的な健康、性別、食事、投与の様式及び時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、特定の病態の重症度、ならびに治療を受ける宿主を含むさまざまな要因に応じて変化する治療有効量で投与される。化合物1の結晶性塩形態は、1日あたり約0.1～約1,000mgの範囲の投与量レベルで患者に投与することができる。約70キログラムの体重を有する健常なヒト成人の場合、1日あたり、体重1キログラムあたり約0.01～約100mgの範囲の投与量が一例である。しかしながら、使用される特定の投与量は、変化し得る。例えば、投与量は、患者の要件、治療される状態の重症度、及び使用される化合物の薬理学的活性を含む多数の要因に依存し得る。特定の患者に最適な投与量の決定は当業者に周知である。

【0329】

併用療法

本明細書に開示されている化合物1の結晶性塩形態は、単剤療法として、または疾患もしくは障害、例えば、がんなどの過剰増殖に関連する疾患もしくは障害の治療のための1以上の追加の治療法との組み合わせ（「同時投与」）で投与することができる。本明細書で開示されている化合物と組み合わせて使用されてもよい治療法としては、(i)手術、(ii)放射線療法（例えば、ガンマ線、中性子ビーム放射線療法、電子ビーム放射線療法、陽子線療法、近接照射療法、及び全身放射性同位元素）、(iii)内分泌療法、(iv)アジュバント療法、免疫療法、CAR T細胞療法、及び(v)他の化学療法剤が挙げられる。

【0330】

「同時投与される」（「同時投与すること」）という用語は、本明細書に開示されている化合物1の結晶性塩形態、細胞傷害剤及び放射線治療を含むさらなる活性医薬成分（単

10

20

30

40

50

数)または成分(複数)との同時投与または任意の方法の別個の連続投与のいずれかを指す。投与が同時ではない場合、化合物は互いに近接した時間で投与される。さらに、化合物が同じ剤形で投与されるかどうかは問題ではなく、例えば、1つの化合物が局所に投与されてもよく、かつ別の化合物が経口で投与されてもよい。

【0331】

通常、治療されている疾患または状態に対して活性を有する任意の薬剤が同時投与されてもよい。がん治療のためのそのような薬剤の例は、例えば、<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs> (最後のアクセス: 2019年1月22日) 及び *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 11th edition (2018), Lippincott Williams & Wilkins Publishers のような公共で利用できる情報源に見いだすことができる。当業者は、薬物の特定の特徴及び関与する疾患に基づいて、どの薬剤の組み合わせが有用であるかを識別することができる。

10

【0332】

一実施形態では、治療方法は、本明細書で開示されているような化合物1の結晶性塩形態と少なくとも1つの免疫療法との同時投与を含む。免疫療法(生物学的反応修飾物質療法、生物学的療法、生物療法、免疫療法、または生物学的療法とも呼ばれる)は、免疫系の一部を使用して病気と戦う治療法である。免疫療法は、免疫系ががん細胞を認識するのを助けたり、がん細胞に対する反応を高めたりすることができる。免疫療法には、能動免疫療法と受動免疫療法が含まれる。能動免疫療法は身体自体の免疫系を刺激するが、受動免疫療法は一般に体外で作出された免疫系成分を使用する。

20

【0333】

能動免疫療法の例としては、がんワクチン、腫瘍細胞ワクチン(自家または同種異系)、樹状細胞ワクチン、抗原ワクチン、抗イディオタイプワクチン、DNAワクチン、ウイルスワクチン、もしくはインターロイキン-2(IL-2)を伴う腫瘍浸潤性リンパ球(TIL)ワクチンを含むワクチン、またはリンホカイン活性化キラー(LAK)細胞療法が挙げられるが、これらに限定されない。

【0334】

受動免疫療法の例としては、モノクローナル抗体、及び毒素を含有する標的療法が挙げられるが、これらに限定されない。モノクローナル抗体には、裸の抗体及びコンジュゲートモノクローナル抗体(タグ付き抗体、標識された抗体、または負荷された抗体とも呼ばれる)が含まれる。裸のモノクローナル抗体は薬物や放射性物質が結合されていないのに対して、コンジュゲートモノクローナル抗体は、例えば、化学薬品(化学標識)、放射性粒子(放射性標識)、または毒素(免疫毒素)に結合される。これらの裸のモノクローナル抗体薬の例としては、例えば、B細胞非ホジキンリンパ腫の治療に使用されるCD20抗原に対する抗体であるリツキシマブ(リツキサン)、例えば、進行性乳癌の治療に使用されるHER2タンパク質に対する抗体であるトラスツズマブ(ハーセプチン)、例えば、B細胞慢性リンパ性白血病(B-CLL)の治療に使用されるCD52抗原に対する抗体であるアレムツズマブ(カンパス)、例えば、進行性結腸直腸癌及び頭頸部癌を治療するために、例えば、イリノテカンと組み合わせて使用されるEGFRタンパク質に対する抗体であるセツキシマブ(アービタックス)、VEGFタンパク質に対して作用する抗血管新生療法であり、例えば、転移性結腸直腸癌を治療するために化学療法と組み合わせて使用されるベバシズマブ(アバスタ)が挙げられるが、これらに限定されない。コンジュゲートモノクローナル抗体の例としては、放射活性をがん性Bリンパ球に直接送達し、例えばB細胞非ホジキンリンパ腫の治療に使用される放射性標識抗体であるイブリツモマブチウキセタン(ゼバリン)、例えば、ある特定の種類の非ホジキンリンパ腫の治療に使用される放射性標識抗体であるトシツモマブ(ベキサール)、カリケアマイシンを含有し、例えば急性骨髄性白血病(AML)の治療に使用される免疫毒素ゲムツズマブオゾガマイシン(マイロターグ)が挙げられるが、これらに限定されない。BL22は、例えば、

30

40

50

有毛細胞白血病を治療するためのコンジュゲートモノクローナル抗体、例えば、白血病、リンパ腫、及び脳腫瘍を治療するための免疫毒素、ならびに例えば、結腸直腸癌及び卵巣癌のためのOncoscint及び例えば、前立腺癌のためのProstaScintのような放射性標識抗体である。

【0335】

使用することができる治療用抗体のさらなる例としては、転移性乳癌患者の治療のためのヒト化抗HER2モノクローナル抗体であるHERCEPTIN(商標)(トラスツズマブ)(Genentech, Calif.); 血餅形成を防止するための血小板上の抗糖タンパク質IIb/IIIa受容体であるREOPRO(登録商標)(アブシキシマブ)(セントコール); 急性腎同種移植片拒絶反応を防止するための免疫抑制性のヒト化抗CD25モノクローナル抗体であるZENAPAX(商標)(ダクリズマブ)(Roche Pharmaceuticals, Switzerland); マウス抗17-IA細胞表面抗原IgG2a抗体であるPANOREX(商標)(Glaxo Wellcome/Centocor); マウス抗イディオタイプ(GD3 epitope) IgG抗体であるBEC2(ImClone System); キメラ抗EGFR IgG抗体であるIMC-C225(ImClone System); ヒト化抗 α V β 3インテグリン抗体であるVITAXIN(商標)(Applied Molecular Evolution/MedImmune); ヒト化抗CD52 IgG1抗体であるCampath 1H/LDP-03(Leukosite); ヒト化抗CD33 IgG抗体であるSmart M195(Protein Design Lab/Kanebo); キメラ抗CD20 IgG1抗体であるRITUXAN(商標)(IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettayaku); ヒト化抗CD22 IgG抗体であるLYMPHOCIDE(商標)(Immunomedics); LYMPHOCIDE(商標)Y-90(Immunomedics); リンフォスキャン(Tc-99m標識; ラジオイメージング; Immunomedics); Nuvion(CD3に対する; Protein Design Labs)が挙げられるが、これらに限定されない。CM3はヒト化抗ICAM3抗体(ICOS Pharm)である。IDEC-114は霊長類化された抗CD80抗体である(IDEC Pharm/Mitsubishi)。ZEVALIN(商標)は放射性標識されたマウス抗CD20抗体である(IDEC/Schering AG)。IDEC-131はヒト化抗CD40L抗体である(IDEC/Eisai)。IDEC-151は霊長類化された抗CD4抗体である(IDEC)。IDEC-152は霊長類化された抗CD23抗体である(IDEC/Seikagaku)。SMART抗CD3はヒト化抗CD3 IgGである(Protein Design Lab)。5G1.1はヒト化抗補体因子5(C5)抗体である(Alexion Pharm)。D2E7はヒト化抗TNF- α 抗体である(CAT/BASF)。CDP870は、ヒト化抗TNF- α Fab断片である(Celltech)。IDEC-151は霊長類化された抗CD4 IgG1抗体である(IDEC Pharm/SmithKline Beecham)。MDX-CD4はヒト抗CD4 IgG抗体である(Medarex/Eisai/Genmab)。CD20-スレプトダビジン(+ピオチン-イットリウム90、NeoRx)。CDP571はヒト化抗TNF- α IgG4抗体である(Celltech)。LDP-02はヒト化抗 α 4 β 7抗体である(LeukoSite/Genentech)。OrthoClone OKT4Aはヒト化抗CD4 IgG抗体である(Ortho Biotech)。ANTOVA(商標)はヒト化抗CD40L IgG抗体である(Biogen)。ANTEGREN(商標)はヒト化抗VLA-4 IgG抗体である(Elan)。またCAT-152はヒト抗TGF- β 2抗体である(Cambridge Ab Tech)。他は後の段落で提供されている。

【0336】

本明細書で開示されているような化合物1の結晶性塩形態と組み合わせて使用することができる免疫療法としては、アジュバント免疫療法が挙げられる。例としては、例えば、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球-コロニー刺激因子

10

20

30

40

50

(G - C S F)、マクロファージ炎症性タンパク質 (M I P) - 1 - α 、インターロイキン (I L - 1、I L - 2、I L - 4、I L - 6、I L - 7、I L - 12、I L - 15、I L - 18、I L - 21、及び I L - 27)、腫瘍壊死因子 (T N F - α を含む)、及びインターフェロン (I F N - α 、I F N - β 、及び I F N - ガンマを含む) のようなサイトカイン；水酸化アルミニウム (ミョウバン)；カルメット・ゲラン桿菌 (B C G)；スカシガイヘモシアニン (K L H)；不完全フロイントアジュバント (I F A)；Q S - 21；D E T O X；レバミゾール；及びジニトロフェニル (D N P)、及びそれらの組み合わせ、例として、インターロイキン、例えば、I L - 2 と、I F N - α のような他のサイトカインとの組み合わせが挙げられる。

【 0 3 3 7 】

10

種々の実施形態では、化合物 1 の結晶性塩形態は、免疫療法及び / または免疫治療剤と組み合わせることができる。種々の実施形態では、免疫療法及び / または免疫治療剤としては、以下：養子細胞移入、血管新生阻害剤、カルメット・ゲラン桿菌療法、生化学療法、がんワクチン、キメラ抗原受容体 (C A R) T 細胞療法、サイトカイン療法、遺伝子療法、免疫チェックポイント調節剤、免疫複合体、放射性複合体、腫瘍溶解性ウイルス療法、または標的薬物療法のうちの 1 以上を挙げることができる。免疫療法または免疫治療剤は本明細書ではまとめて「免疫療法剤」と呼ばれる。

【 0 3 3 8 】

本開示は、免疫療法剤と組み合わせる治療有効量の化合物 1 の結晶性塩形態を投与することを含む、新生物、腫瘍またはがんを予防する、治療する、軽減する、抑制するまたは制御することを、それを必要とする対象に行うための方法を提供する。非限定的な一実施形態では、方法は免疫療法剤と組み合わせる化合物 1 の結晶性塩形態を含む治療有効量の組み合わせを投与することを含む。種々の実施形態では、組み合わせは、各治療単独と比較して、組み合わせで治療された場合にがん細胞の数を減少させることにおいて協調効果、相加効果、または相乗効果を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 1 の結晶性塩形態と免疫療法剤とを含む治療有効量の組み合わせの投与は、化合物 1 の結晶性塩形態または免疫療法剤単独の投与の相加効果よりも強力である相乗的な抗腫瘍活性及び / または抗腫瘍活性を生じる。

20

【 0 3 3 9 】

ヒトのがんは、多数の遺伝的な及びエピジェネティックな変化を内部に有し、免疫系によって潜在的に認識可能なネオアンチゲンを生成する (S j o b l o m , e t a l . (2 0 0 6) , S c i e n c e , 3 1 4 : 2 6 8 - 7 4)。T リンパ球と B リンパ球で構成される適応免疫系は、強力な抗がん能を有し、多様な腫瘍抗原に応答する幅広い能力と絶妙な特異性を備えている。さらに、免疫系はかなりの可塑性と記憶成分を示す。適応免疫系のこれらすべての属性をうまく利用することで、免疫療法はすべてのがん治療様式の中で独特になる。

30

【 0 3 4 0 】

本開示は化合物 1 の結晶性塩形態と免疫療法剤との組み合わせを提供する。これらの例示された組み合わせを用いてがんを有する対象を治療することができる。種々の実施形態では、本発明の組成物、製剤及び方法で有用性を見いだす免疫療法剤としては、養子細胞移入、血管新生阻害剤、カルメット・ゲラン桿菌療法、生化学療法、がんワクチン、キメラ抗原受容体 (C A R) T 細胞療法、サイトカイン療法、遺伝子療法、免疫チェックポイント調節剤、例えば免疫チェックポイント阻害剤、免疫複合体、放射性複合体、腫瘍溶解性ウイルス療法、または標的薬物療法を含む 1 以上の薬剤または治療法を挙げることができる。

40

【 0 3 4 1 】

本開示のある特定の実施形態では、治療上有効な組み合わせは化合物 1 の結晶性塩形態及び免疫療法剤を含む。種々の関連する実施形態では、化合物 1 の結晶性塩形態は免疫療法剤の活性を増強する。

【 0 3 4 2 】

50

前述の態様のそれぞれのある特定の実施形態、ならびに本明細書の他の場所に記載されている他の態様及び実施形態では、免疫療法剤は本発明の化合物 1 の結晶性塩形態の活性を増強する。

【0343】

前述の態様のそれぞれのある特定の実施形態、ならびに本明細書の他の場所に記載されている他の態様及び実施形態では、化合物 1 の結晶性塩形態及び免疫療法剤は相乗的に作用する。本明細書に記載されている種々の実施形態では、例示的な免疫療法剤は、共刺激分子のアゴニストまたは活性化因子から選択される免疫細胞（例えば、T 細胞、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞など）修飾物質であり、その際、修飾物質はモノクローナル抗体、1 以上の免疫チェックポイント抗原結合部分を含む二重特異性抗体、三重特異性抗体、または当技術分野で知られている免疫細胞に結合する多価抗体／融合タンパク質／構築物である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は共刺激分子を調節し、免疫細胞またはがん細胞の表面上の抗原に結合する抗体であり得る。これらのさまざまな実施形態のそれぞれでは、抗体修飾物質は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、二重特異性抗体、三重特異性または多重特異性フォーマット抗体、融合タンパク質、またはその断片、例えば、ダイアボディ、単鎖（sc）-ダイアボディ（scFv）₂、ミニ抗体、ミニボディ、バルナーゼ・バルスター、scFv-Fc、sc（Fab）₂、三量体抗体構築物、トリアボディ抗体構築物、三量体抗体構築物、トリボディ抗体構築物、コラボディ抗体構築物、（scFv-TNFα）₃、または F（ab）₃/DNL 抗体構築物であり得る。

【0344】

前述の態様のそれぞれのある特定の実施形態、ならびに本明細書の他の場所に記載される他の態様及び実施形態では、免疫療法剤は、免疫応答を調節する薬剤、例えば、チェックポイント阻害剤またはチェックポイントアゴニストである。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は抗腫瘍免疫応答を増強する薬剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は細胞性免疫を高める薬剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は T 細胞活性を高める薬剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は細胞溶解性 T 細胞（CTL）活性を高める薬剤である。

【0345】

いくつかの実施形態では、本発明の治療方法は、分子、例えば、結合剤、例えば、チェックポイントタンパク質を調節する（活性化するまたは阻害する）抗体またはその機能的断片と組み合わせて一緒に化合物 1 の結晶性塩形態を投与することを含んでもよい。チェックポイント阻害剤は、例えば、内在性免疫チェックポイント阻害剤を促進することによって、免疫チェックポイントの発現に関与する転写因子を阻害することによって、及び／またはいくつかの追加の外的因子と協調して作用することによって免疫チェックポイントを阻害する、及び／または、免疫チェックポイントの阻害剤を促進する任意の分子、薬剤、治療及び／または方法であることができる。例えば、チェックポイント阻害剤は、免疫チェックポイント遺伝子の発現に関与する転写因子を阻害する、または腫瘍抑制遺伝子、例えば、BACH2（Luan et al., (2016). Transcription Factors and Checkpoint Inhibitor Expression with Age: Markers of Immunosenescence. Blood, 128(22), 5983）の転写因子の発現を促進する治療を含み得る。さらに、チェックポイント阻害剤は免疫チェックポイント遺伝子の転写；免疫チェックポイント mRNA の修飾及び／またはプロセッシング、免疫チェックポイントタンパク質の翻訳、及び／または免疫または免疫チェックポイント経路に関与する分子、例えば、HIF-1、STAT3、NF-κB、及び AP-1 のような PD-1 転写因子、または例えば、JAK/STAT、RAS/ERK、または PI3K/AKT/mTOR のような一般的な発癌経路の活性化（開示の全体が参照によって本明細書に組み込まれる Zerk et al., Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biol

10

20

30

40

50

ogy and clinical correlations, *Oncogene* volume 37, pages 4639 - 4661 (2018))を阻害することができる。

【0346】

チェックポイント阻害剤は、例えば、RNA干渉経路の共抑制及び/または転写後遺伝子サイレンシング(PTGS)(例えばマイクロRNA、miRNA;サイレンシング-RNA、低分子干渉-RNA、または短鎖干渉-RNA(siRNA))を用いて転写レベルで免疫チェックポイントを制御する治療、分子、薬剤、及び/または方法を含むことができる。チェックポイント分子の転写調節は、チェックポイントmRNA CD80、CD274(PD-L1)及びCD40の3'UTRを標的とすることが示されているmir-16が関与することが示されている(Leibowitz et al., Post-transcriptional regulation of immune checkpoint genes by mir-16 in melanoma, *Annals of Oncology*, (2017), 28;v428-v448)。Mir-33aも、肺腺癌の場合のPD-1の発現の調節に関与することが示されている(開示の全体が参照によって本明細書に組み込まれるBoldini et al., Role of microRNA-33a in regulating the expression of PD-1 in lung adenocarcinoma, *Cancer Cell Int.* 2017;17:105)。

【0347】

T細胞特異的アプタマー・siRNAキメラは、免疫チェックポイント経路の分子を阻害する非常に特異的な方法として提案されている(開示の全体が参照によって本明細書に組み込まれるHossain et al., The aptamer-siRNA conjugates: reprogramming T cells for cancer therapy, *Ther. Deliv.* 2015, Jan;6(1):1-4)。

【0348】

あるいは、免疫チェックポイント経路のメンバーは関連する経路、例えば、代謝に影響を与える治療を使用して阻害することができる。例えば、CADマクロファージ由来ミトコンドリアにて解糖系中間体ピルビン酸を過剰に供給すると、骨形成タンパク質4/リン酸化SMAD1/5/IFN調節因子1(BMP4/p-SMAD1/5/IRF1)シグナル伝達経路の誘導を介してPD-L1の発現が促進された。したがって、代謝経路を調節する治療を実施すると、免疫抑制性PD-1/PD-L1チェックポイント経路のその後の調節を生じることができる(Watanabe et al., Pyruvate controls the checkpoint inhibitor PD-L1 and suppresses T cell immunity, *J. Clin. Invest.* 2017, Jun. 30;127(7):2725-2738)。

【0349】

チェックポイント免疫は、腫瘍細胞内で選択的に複製し、腫瘍微小環境で急性免疫応答を誘発する腫瘍溶解性ウイルスを介して、すなわち、特定の薬剤(例えば、抗体、miRNA、siRNAなど)をがん細胞に運ぶ遺伝子ベクターとして作用し、サイトカイン及びケモカインの腫瘍溶解及び分泌を達成して、免疫チェックポイント阻害と相乗作用を行うことによって制御することができる(Shi et al., Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints, *Int. J. Mol. Sci.* 2018, May;19(5):1389)。現在、以下のウイルス、すなわちポリオウイルス、はしかウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、単純ヘルペスウイルス(HSV)、コクサッキーウイルス、レオウイルス、ニューカッスル病ウイルス(NDV)、T-VEC(GM-CSF(顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子)と共にコードされるヘルペスウイルス)、及びH101(Shi et al., 上記)をチェックポイント阻害剤として利用する臨床試験が進行中である。

【0350】

10

20

30

40

50

チェックポイント阻害剤は、チェックポイント免疫の翻訳レベルで機能することができる。mRNAのタンパク質への翻訳は遺伝子発現の調節における重要な事象を表すので、免疫チェックポイント翻訳の阻害は、免疫チェックポイント経路を阻害することができる方法である。

【0351】

免疫チェックポイント経路の阻害は、免疫チェックポイントの翻訳プロセスのどの段階でも発生することができる。例えば、薬物、分子、薬剤、治療、及び/または方法は、開始プロセスを阻害することができる(それによって、40SリボソームサブユニットがmRNAの5'末端に動員され、その3'末端に向かってmRNAの5'UTRを走査する)。阻害は、免疫チェックポイント特異的遺伝子の翻訳にてイニシエーターのメチオニル転移RNA(tRNA)(Met-tRNAⁱ)のアンチコドン、開始コドンとの塩基対形成、または60Sサブユニットの動員を標的にしてアミノ酸の伸長と連続的な付加を開始することによって発生することができる。あるいは、チェックポイント阻害剤は、三元複合体(TC)、すなわち、真核生物開始因子(eIF)2(またはそのα、β、及びγサブユニットの1以上)、GTP、及びMet-tRNAⁱの形成を妨げることによって翻訳レベルでチェックポイントを阻害することができる。

【0352】

チェックポイント阻害は、eIF2αの、プロテインキナーゼR(PKR)、PERK、GCN2、またはHRIを介したそのリン酸化を排除することによる不安定化、またはTCが40Sリボソーム及び/または他の開始因子と結合することを排除することにより、したがって前開始複合体(PIC)が形成するのを妨げることによる不安定化を介して、ならびにeIF4F複合体及び/またはそのキャップ結合タンパク質eIF4E、足場タンパク質eIF4G、またはeIF4Aヘリカーゼを阻害することを介して発生することができる。がんの翻訳制御を考察する方法は、Truitt et al., *New frontiers in translational control of the cancer genome*, *Nat. Rev. Cancer*, 2016, Apr. 26; 16(5): 288-304で考察されており、その開示はその全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0353】

チェックポイント阻害剤はまた、例えば免疫チェックポイント受容体を阻害することによって、細胞レベル及び/またはタンパク質レベルで免疫チェックポイントを制御する治療、分子、薬剤、及び/または方法も含むことができる。チェックポイントの阻害は、抗体、抗体断片、抗原結合断片、小分子、及び/または他の薬物、薬剤、治療、及び/または方法の使用を介して発生することができる。

【0354】

免疫チェックポイントは、自己寛容を維持し、免疫系の応答の程度を調節して末梢組織の損傷を最小限に抑えるのに関与する免疫系の抑制経路を指す。しかしながら、腫瘍細胞は免疫系のチェックポイントを活性化して、腫瘍組織に対する免疫応答の有効性を低下させる(免疫応答を「ブロック」する)こともできる。大多数の抗がん剤とは対照的に、チェックポイント阻害剤は腫瘍細胞を直接標的とすることはないが、むしろ免疫系の内在性抗腫瘍活性を増強するためにリンパ球受容体またはそれらのリガンドを標的とする(Pardoll, 2012, *Nature Reviews Cancer*, 12: 252-264)。

【0355】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、PD-1活性の修飾物質、PD-L1活性の修飾物質、PD-L2活性の修飾物質、CTLA-4活性の修飾物質、CD28活性の修飾物質、CD80活性の修飾物質、CD86活性の修飾物質、4-1BB活性の修飾物質、OX40活性の修飾物質、KIR活性の修飾物質、Tim-3活性の修飾物質、LAG3活性の修飾物質、CD27活性の修飾物質、CD40活性の修飾物質、GITR活性の修飾物質、TIGIT活性の修飾物質、CD20活性の修飾物質、CD96活性の修飾物

質、I D O 1 活性の修飾物質、サイトカイン、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、リンホカイン、腫瘍壊死因子 (T N F) ファミリーのメンバー、または免疫刺激性オリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント修飾物質、すなわち、阻害剤またはアンタゴニストである、または活性化因子またはアゴニストであり、例えば、C D 2 8 修飾物質、4 - 1 B B 修飾物質、O X 4 0 修飾物質、C D 2 7 修飾物質、C D 8 0 修飾物質、C D 8 6 修飾物質、C D 4 0 修飾物質、またはG I T R 修飾物質、L a g - 3 修飾物質、4 1 B B 修飾物質、L I G H T 修飾物質、C D 4 0 修飾物質、G I T R 修飾物質、T G F - β 修飾物質、T I M - 3 修飾物質、S I R P - α 修飾物質、T I G I T 修飾物質、V S I G 8 修飾物質、B T L A 修飾物質、S I G L E C 7 修飾物質、S I G L E C 9 修飾物質、I C O S 修飾物質、B 7 H 3 修飾物質、B 7 H 4 修飾物質、F A S 修飾物質、及び / またはB T N L 2 修飾物質である。いくつかの実施形態では、免疫治療剤は、上述のような免疫チェックポイント修飾物質である (例えば、モノクローナル抗体、1 以上の免疫チェックポイント抗原結合部分を含む二重特異性抗体、三重特異性抗体、または当技術分野で知られている免疫細胞に結合する多価抗体 / 融合タンパク質 / 構築物の形態であることができる、免疫チェックポイント修飾物質抗体)。

10

【 0 3 5 6 】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤はP D - 1 の活性を阻害する薬剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤はP D - L 1 及び / またはP D - L 2 の活性を阻害する薬剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤はC T L A - 4 の活性を阻害する薬剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤はC D 8 0 及び / またはC D 8 6 の活性を阻害する薬剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤はT I G I T の活性を阻害する薬剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤はK I R の活性を阻害する薬剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、免疫チェックポイント受容体を活性化する活性を増強するまたは刺激する薬剤である。

20

【 0 3 5 7 】

P D - 1 (P r o g r a m m e d D e a t h 1、C D 2 7 9、P D C D 1 としても知られている) は、免疫系の刺激シグナルと抑制シグナルの間のバランスを調節し、末梢性免疫寛容を維持する上で重要な役割を持つ細胞表面受容体である (I s h i d a , Y . e t a l . 1 9 9 2 , E M B O J . 1 1 , 3 8 8 7 ; K i e r , M a r y E . e t a l . 2 0 0 8 , A n n u . R e v . I m m u n o l . 2 6 , 6 7 7 - 7 0 4 ; O k a z a k i , T a k u e t a l . 2 0 0 7 , I n t e r n a t i o n a l I m m u n o l o g y , 1 9 , 8 1 3 - 8 2 4) 。 P D - 1 は C D 2 8 と 相 同 性 の あ る 免 疫 グ ロ ブ リ ン ス ー パ ー ファミリーの抑制性メンバーである。P D - 1 の構造は、1 つの免疫グロブリン可変様細胞外ドメインと、免疫受容体チロシンベースの阻害モチーフ (I T I M) 及び免疫受容体チロシンベースのスイッチモチーフ (I T S M) を含む細胞質ドメインとからなる単量体 1 型膜貫通タンパク質である。P D - 1 の発現は、例えば、T 細胞受容体 (T C R) またはB 細胞受容体 (B C R) のシグナル伝達を介したリンパ球の活性化の際、T 細胞、B 細胞、ナチュラルキラー (N K) 細胞、単球で誘導可能である (K i e r , M a r y E . e t a l . 2 0 0 8 , A n n u . R e v . I m m u n o l . 2 6 , 6 7 7 - 7 0 4 ; A g a t a , Y . e t a l . 1 9 9 6 , I n t . I m m u n o l . 8 , 7 6 5 - 7 2) 。 P D - 1 は、B 7 ファミリーの細胞表面発現メンバーであるリガンドC D 8 0、C D 8 6、P D - L 1 (B 7 - H 1、C D 2 7 4) 及びP D - L 2 (B 7 - D C、C D 2 7 3) の受容体である (F r e e m a n , G o r d o n e t a l . 2 0 0 0 , J . E x p . M e d . 1 9 2 : 1 0 2 7、L a t c h m a n , Y . e t a l . 2 0 0 1 , N a t . I m m u n o l , 2 : 2 6 1) 。 リガンドが結合すると、P D - 1 はS H P - 1 やS H P - 2 のようなホスファターゼを、その細胞内チロシンモチーフに動員し、その後、T C R またはB C R のシグナル伝達によって活性化されたエフェクター分子を脱リン酸化する (C h e m n i t z , J . e t a l . 2 0 0 4 , J . I m m u n o l . 1 7 3 : 9 4 5 - 9 5 4、R i l e y , J a m e s L . 2 0 0 9 , I m m u n o l o g i c a l R e v i e w s , 2 2 9 : 1 1 4 - 1 2 5) 。 このように、P D - 1 は、T C R またはB C R と同時

30

40

50

に結合する場合にのみ、阻害シグナルをT細胞及びB細胞に伝達する。

【0358】

PD-1は、細胞内在性及び細胞外来性の双方の機能メカニズムを介してエフェクターT細胞応答を下方制御することが実証されている。PD-1を介した抑制性シグナル伝達はT細胞に無反応状態を誘導し、その結果、細胞がクローン状に増殖する、または最適なレベルのエフェクターサイトカインを産生することができなくなる。PD-1は、共刺激による生存シグナルを阻害する能力を介してT細胞のアポトーシスを誘導し得、それはBcl-XLのような主要な抗アポトーシス分子の発現の低下につながる(Kier, Mary E. et al. 2008, Annu. Rev. Immunol. 26: 677-704)。これらの直接的な影響に加えて、最近の出版物は、PD-1を制御性T細胞(TREG)の誘導と維持を促進することによってエフェクター細胞の抑制に関与していると意味づけている。例えば、樹状細胞で発現したPD-L1は、TGF- β と相乗的に作用して、サプレッサー機能が強化されたCD4+FoxP3+TREGの誘導を促進することが示された(Francisco, Loise M. et al. 2009, J. Exp. Med. 206: 3015-3029)。

10

【0359】

TIM-3(T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有-3、TIM-3、A型肝炎ウイルス細胞受容体2、HAVCR2、HAVcr-2、KIM-3、TIMD-3、TIMD3、Tim-3、CD366としても知られる)は、免疫応答に関与する約33.4kDaの膜1回貫通I型膜タンパク質である(Sanchez-Fueyo et al., Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance, Nat. Immunol. 4: 1093-1101(2003))。

20

【0360】

TIM-3は、Th1細胞、及び食細胞(例えば、マクロファージ、樹状細胞)にて選択的に発現される。ヒトTIM-3の発現を低下させるsiRNAまたはブロック抗体の使用は、CD4陽性T細胞からのインターフェロン γ (IFN- γ)の分泌を高め、ヒトT細胞におけるTIM-3の阻害性の役割を意味づけている。自己免疫疾患患者由来の臨床試料の分析は、CD4陽性細胞におけるTIM-3の発現を示さなかった。特に、多発性硬化症患者の脳脊髄液由来のT細胞クローンでは、正常な健常者由来のクローンよりもTIM-3の発現レベルが低く、IFN- γ の分泌が高い(Koguchi K. et al., J. Exp. Med. 203: 1413-8.(2006))。

30

【0361】

TIM-3は、 β -ガラクトシド；ホスファチジルセリン(PtdSer)(DeKryff et al., T cell /transmembrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells, J. Immunol. 2010, Feb. 15; 184(4): 1918-30);高移動度群タンパク質1(HMGB1、HMGB1、HMGB3、SBP-1、HMGB-1、及び高移動度群ボックス1としても知られている)(Chiba et al., Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1, Nat. Immunol. 2012, Sep; 13(9): 832-42);及び癌胎児性抗原関連細胞接着分子1(CEACAM1、BGP、BGP1、BGPI、癌胎児性抗原関連細胞接着分子1としても知られる)(Huang et al., CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion, Nature. 2015, Jan. 15; 517(7534

40

50

）：386 - 90）と結合する種々の細胞型で遍在的に発現される分子のガレクチンファミリーのメンバーであるリガンドガレクチン - 9 の受容体である。

【0362】

BTLA（B及びTリンパ球アテニューエーター、BTLA1、CD272、及びB及びTリンパ球関連としても知られている）は、免疫応答中のリンパ球阻害に関与する約27.3 kDaの膜1回貫通I型膜タンパク質である。BTLAはB細胞とT細胞の双方で構成的に発現している。BTLAは、腫瘍壊死因子受容体（TNFR）ファミリーのメンバーであるHVEM（ヘルペスウイルス侵入メディエーター）と相互作用する（Gonzalez et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102: 1116 - 21）。免疫グロブリンスーパーファミリーのCD28ファミリーに属するBTLAと、共刺激性腫瘍壊死因子（TNF）受容体（TNFR）であるHVEMとの相互作用は、これら2つの受容体ファミリー間のクロストークを定義するという点で独特である。BTLAは、膜近位免疫受容体チロシンベースの阻害モチーフ（ITIM）と膜遠位免疫受容体チロシンベースのスイッチモチーフ（ITSM）を含有する。ITIMまたはITSMのいずれかが破壊されると、BTLAがSHP1またはSHP2のいずれかを動員する能力が失われるということは、BTLAがPD-1とは異なる方法でSHP1及びSHP2を動員し、T細胞の活性化を阻止するには双方のチロシンモチーフが必要であることを示唆している。BTLA細胞質尾部は、Grb-2動員部位（YXN）に配列で類似する、細胞質ドメイン内の第3の保存されたチロシン含有モチーフも含有する。また、このBTLAのN末端チロシンモチーフを含有するリン酸化ペプチドは、試験管内でGRB2及びPI3Kのp85サブユニットと相互作用することができるが、この相互作用の機能的効果はインビボでは未解明のままである（Gavrieli et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003, 312, 1236 - 43）。BTLAはリガンドPTPN6/SHP-1、PTPN11/SHP-2、TNFRSF14/HVEM、及びB7H4の受容体である。

【0363】

VISTA（T細胞活性化のVドメインIgサブレッサーVSIR、B7-H5、B7H5、GI24、PP2135、SISP1、DD1α、VISTA、C10orf54、第10染色体オープンリーディングフレーム54、PD-1H、及びVセット免疫調節受容体としても知られる）は、T細胞阻害応答、BMP4シグナル伝達阻害を介した胚性幹細胞の分化、及びMMP14が介在するMMP2の活性化に関与する約33.9 kDaの膜1回貫通I型膜タンパク質である（Yoon et al., Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53, Science. 2015, Jul. 31; 349(6247): 1261669）。VISTAはリガンドVSIG-3と相互作用する（Wang et al., VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function, Immunology, 2019, Jan; 156(1): 74 - 85）。

【0364】

LAG-3（リンパ球活性化遺伝子3、LAG3、CD223、及びリンパ球活性化3としても知られている）は、HLAクラスII抗原にも結合するリンパ球活性化に関与する約57.4 kDaの膜1回貫通I型膜タンパク質である。LAG-3は免疫グロブリンスーパー遺伝子ファミリーのメンバーであり、活性化T細胞（Huard et al., 1994, Immunogenetics, 39: 213）、NK細胞（Triebel et al., 1990, J. Exp. Med. 171: 1393 - 1405）、制御性T細胞（Huang et al., 2004, Immunity, 21: 503 - 513、Camisaschi et al., 2010, J. Immunol. 184: 6545 - 6551、Gagliani et al., 2013, Nat. Med. 19: 739 - 746）、及び形質細胞様樹状細胞（DC）（Workman et al., 2009, J. Immunol. 182: 1885 - 1891）で発現される。LAG-3は第

10

20

30

40

50

12 染色体上に位置する遺伝子によってコードされる膜タンパク質であり、構造的にかつ遺伝的にCD4に関連する。CD4と同様に、LAG-3は細胞表面のMHCクラスII分子と相互作用することができる(Baixeras et al., 1992, J. Exp. Med. 176:327-337; Huard et al., 1996, Eur. J. Immunol. 26:1180-1186)。LAG-3のMHCクラスIIへの直接結合はCD4+Tリンパ球の抗原依存性刺激を下方調節することに役割を担っていること(Huard et al., 1994, Eur. J. Immunol. 24:3216-3221)が示唆されており、かつLAG-3遮断は、腫瘍抗原または自己抗原(Gross et al., 2007, J. Clin. Invest. 117:3383-3392)及びウイルスモデル(Blackburn et al., 2009, Nat. Immunol. 10:29-37)の双方でCD8+リンパ球を再活性化することも示されている。さらに、LAG-3の細胞質内領域は、CD3/TCR活性化経路の下方調節に関与するシグナル伝達分子であるLAP(LAG-3関連タンパク質)と相互作用することができる(Iouzalen et al., 2001, Eur. J. Immunol. 31:2885-2891)。さらに、CD4+CD25+制御性T細胞(Treg)は活性化の際にLAG-3を発現することが示されており、それはTreg細胞のサブレッサー活性に寄与する(Huang, C. et al., 2004, Immunity, 21:503-513)。LAG-3は、T細胞依存性及び非依存性の双方のメカニズムでTreg細胞によるT細胞の恒常性を負に制御することもできる(Workman, C. J. and Vignali, D. A., 2005, J. Immunol. 174:688-695)。

10

20

【0365】

LAG-3はMHCクラスII分子と相互作用することが示されている(Huard, et al., CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4-and lymphocyte activation gene-3(LAG-3)-Ig fusion proteins, Eur. J. Immunol. 1995, Sep; 25(9):2718-21)。

【0366】

さらに、いくつかのキナーゼがチェックポイント阻害剤であることが知られている。例えば、CHEK-1、CHEK-2、及びA2aRである。

30

【0367】

CHEK-1(CHK1キナーゼ、CHK1、及びチェックポイントキナーゼ1としても知られている)は、チェックポイントが介在する細胞周期停止、及びDNA損傷及び/または複製されていないDNAに応答したDNA修復の活性化に関連する約54.4kDaのセリン/スレオニンプロテインキナーゼである。

【0368】

CHEK-2(CHK2キナーゼ、CDS1、CHK2、HuCds1、LFS2、PPP1425、RAD53、hCds1、及びチェックポイントキナーゼ2としても知られる)はチェックポイントが介在する細胞周期停止、DNA修復の活性化、及び二本鎖切断が介在するアポトーシスに関与する約60.9kDaのセリン/スレオニンプロテインキナーゼである。

40

【0369】

A2aR(アデノシンA2A受容体、ADORA2A、アデノシンA2a受容体、A2aR、ADORA2、及びRDC8としても知られる)は、アデノシン及びその他のリガンドの約44.7kDaに対する複数回貫通膜受容体である。

【0370】

いくつかの実施形態では、実例となる免疫療法剤としては、当技術分野で既知の数ある中でもPD-1、PD-L1、PD-L2、CEACAM(例えば、CEACAM-1、3及び/または-5)、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA

50

、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、TGF β 、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF- β 、TIM-3、SIRP- α 、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、及び/またはBTNL2を標的とする1以上の抗体修飾物質を挙げることができる。いくつかの実施形態では、免疫療法剤はナチュラルキラー（NK）細胞の活性を高める薬剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は免疫応答の抑制を阻害する薬剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤はサプレッサー細胞またはサプレッサー細胞の活性を阻害する薬剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤はTreg活性を阻害する薬剤または治療法である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は阻害性免疫チェックポイント受容体の活性を阻害する薬剤である。

10

【0371】

いくつかの実施形態では、本開示の組み合わせは、化合物1の結晶性塩形態と免疫療法剤とを含み、その際、免疫療法剤は、共刺激分子のアゴニストまたは活性化因子から選択されるT細胞修飾物質を含む。一実施形態では、共刺激分子のアゴニストは、GITR、OX40、SLAM（例えば、SLAMF7）、HVEM、LIGHT、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1（CD11a/CD18）、ICOS（CD278）、4-1BB（CD137）、CD30、CD40、BAFFR、CD7、NKG2C、NKP80、CD160、B7-H3、またはCD83のリガンドのアゴニスト（例えば、アゴニスト抗体またはその抗原結合断片、または可溶性融合物）から選択される。他の実施形態では、エフェクター細胞の組み合わせは二重特異性T細胞エンゲージャー（例えば、CD3及び腫瘍抗原（例えば、とりわけEGFR、PSCA、PSMA、EpCAM、HER2）に結合する二重特異性抗体分子）を含む。

20

【0372】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、PD-1活性の修飾物質、PD-L1活性の修飾物質、PD-L2活性の修飾物質、CTLA-4活性の修飾物質、CD28活性の修飾物質、CD80活性の修飾物質、CD86活性の修飾物質、4-1BB活性の修飾物質、OX40活性の修飾物質、KIR活性の修飾物質、Tim-3活性の修飾物質、LAG3活性の修飾物質、CD27活性の修飾物質、CD40活性の修飾物質、GITR活性の修飾物質、TIGIT活性の修飾物質、CD20活性の修飾物質、CD96活性の修飾物質、IDO1活性の修飾物質、SIRP- α 活性の修飾物質、TIGIT活性の修飾物質、VSIG8活性の修飾物質、BTLA活性の修飾物質、SIGLEC7活性の修飾物質、SIGLEC9活性の修飾物質、ICOS活性の修飾物質、B7H3活性の修飾物質、B7H4活性の修飾物質、FAS活性の修飾物質、BTNL2活性の修飾物質、サイトカイン、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、リンホカイン、腫瘍壊死因子（TNF）ファミリーのメンバー、または免疫刺激性オリゴヌクレオチドである。

30

【0373】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、免疫チェックポイント修飾物質（例えば、免疫チェックポイント阻害剤、例えば、PD-1活性の阻害剤、PD-L1活性の修飾物質、PD-L2活性の修飾物質、CTLA-4の修飾物質、またはCD40アゴニスト（例えば、抗CD40抗体分子）、（xi）OX40アゴニスト（例えば、抗OX40抗体分子）、または（xii）CD27アゴニスト（例えば、抗CD27抗体分子））である。一実施形態では、免疫療法剤は、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM（例えば、CEACAM-1、3及び/または-5）、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及び/またはTGF β 、ガレクチン9、CD69、ガレクチン-1、CD113、GPR56、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、及びTIM-4の阻害剤である。一実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3、CEACAM（例えば、CEACAM-1、3及び/または-5）、CTLA-4、またはそれらの任意の組み合わせを阻害する。

40

【0374】

50

一実施形態では、免疫療法剤は、B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及びCD28HのようなT細胞活性化を刺激するタンパク質のアゴニストである。

【0375】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されている組み合わせで(例えば、本発明の化合物1の結晶性塩形態と組み合わせで)使用される免疫療法剤は、共刺激分子の活性化因子またはアゴニストである。一実施形態では、共刺激分子のアゴニストは、CD2、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKP80、CD160、B7-H3、またはCD83のリガンドのアゴニスト(例えば、アゴニスト抗体またはその抗原結合断片、または可溶性融合物)から選択される。

10

【0376】

阻害性分子の阻害は、DNA、RNA、またはタンパク質のレベルで実行することができる。実施形態では、阻害性核酸(例えば、dsRNA、siRNAまたはshRNA)を使用して、阻害性分子の発現を阻害することができる。他の実施形態では、阻害性シグナルの阻害剤は、ポリペプチド、例えば、可溶性リガンド(例えば、PD-1-IgまたはCTLA-4-Ig)、または抗体もしくはその抗原結合断片、例えば、モノクローナル抗体、1以上の免疫チェックポイント抗原結合部分を含む二重特異性抗体、三重特異性抗体、または当技術分野で知られている阻害性分子に結合する多価抗体/融合タンパク質/構築物、例えば、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3及び/または-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及び/またはTGFB、ガレクチン9、CD69、ガレクチン-1、CD113、GPR56、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、TIM-4、またはそれらの組み合わせに結合する抗体またはその断片(本明細書では「抗体分子」とも呼ばれる)である。

20

【0377】

いくつかの実施形態では、組み合わせが化合物1の結晶性塩形態及び免疫療法剤を含む場合、免疫療法剤はモノクローナル抗体または二重特異性抗体である。例えば、モノクローナル抗体または二重特異性抗体は、c-Met経路のメンバー及び/または免疫チェックポイント修飾物質と特異的に結合し得る(例えば、二重特異性抗体は、肝細胞増殖因子受容体(HGFR)及び本明細書に記載されている免疫チェックポイント修飾物質、例えば、PD-1、PD-L1、PD-L2、またはCTLA-4、LAG-3、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGFB、TIM-3、SIRP-α、TIGIT、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、BTNL2またはCD27と結合する抗体の双方に結合する)。特定の実施形態では、二重特異性抗体は、ヒトHGFRタンパク質と、PD-1、PD-L1及びCTLA-4のうちの1つと特異的に結合する。

30

【0378】

本明細書に記載されている方法のいくつかの実施形態では、免疫療法剤は、PD-1アンタゴニスト、PD-L1アンタゴニスト、PD-L2アンタゴニスト、CTLA-4アンタゴニスト、CD80アンタゴニスト、CD86アンタゴニスト、KIRアンタゴニスト、Tim-3アンタゴニスト、LAG3アンタゴニスト、TIGITアンタゴニスト、CD20アンタゴニスト、CD96アンタゴニスト、またはIDO1アンタゴニストである。

40

【0379】

いくつかの実施形態では、PD-1アンタゴニストは、PD-1と特異的に結合する抗体である。いくつかの実施形態では、PD-1と結合する抗体は、ペムブロリズマブ(KEYTRUDA(登録商標)、MK-3475;Merck)、ピジリズマブ(CT-0

50

11; Curetech Ltd.), ニボルマブ (OPDIVO (登録商標)、BMS-936558、MDX-1106; Bristol Myer Squibb)、MEDI0680 (AMP-514; AstraZeneca/MedImmune)、REGN2810 (Regeneron Pharmaceuticals)、BGB-A317 (BeiGene Ltd.)、PDR-001 (Novartis)、または STI-A1110 (Sorrento Therapeutics) である。いくつかの実施形態では、PD-1 と結合する抗体は、PCT 公開 WO2014/179664 に記載されており、例えば、APE2058、APE1922、APE1923、APE1924、APE1950、または APE1963 (Anaptysbio) として識別される抗体、またはこれらの抗体のいずれかの CDR 領域を含有する抗体である。他の実施形態では、PD-1 アンタゴニストは、PD-L1 または PD-L2 の細胞外ドメインを含む融合タンパク質、例えば、AMP-224 (AstraZeneca/MedImmune) である。他の実施形態では、PD-1 アンタゴニストはペプチド阻害剤、例えば、AUNP-12 (Aurigene) である。

10

【0380】

いくつかの実施形態では、PD-L1 アンタゴニストは PD-L1 と特異的に結合する抗体である。いくつかの実施形態では、PD-L1 と結合する抗体は、アテゾリズマブ (RG7446、MPDL3280A; Genentech)、MEDI4736 (AstraZeneca/MedImmune)、BMS-936559 (MDX-1105; Bristol Myers Squibb)、アベルマブ (MSB0010718C; Merck KGaA)、KD033 (Kadmon)、KD033 の抗体部分、または STI-A1014 (Sorrento Therapeutics) である。いくつかの実施形態では、PD-L1 と結合する抗体は PCT 公開 WO2014/055897 に記載されており、例えば、Ab-14、Ab-16、Ab-30、Ab-31、Ab-42、Ab-50、Ab-52、または Ab-55、またはこれらの抗体のいずれかの CDR 領域を含有する抗体であり、その開示は参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0381】

いくつかの実施形態では、CTLA-4 アンタゴニストは CTLA-4 と特異的に結合する抗体である。いくつかの実施形態では、CTLA-4 と結合する抗体はイビリムマブ (YERVOY (登録商標); Bristol Myer Squibb) またはトレメリムマブ (CP-675, 206; Pfizer) である。いくつかの実施形態では、CTLA-4 アンタゴニストは、CTLA-4 融合タンパク質または可溶性 CTLA-4 受容体、例えば、KARR-102 (Kahr Medical Ltd.) である。

30

【0382】

いくつかの実施形態では、LAG3 アンタゴニストは LAG3 と特異的に結合する抗体である。いくつかの実施形態では、LAG3 と結合する抗体は、IMP701 (Prima BioMed)、IMP731 (Prima BioMed / GlaxoSmithKline)、BMS-986016 (Bristol Myer Squibb)、LAG525 (Novartis)、及び GSK2831781 (GlaxoSmithKline) である。いくつかの実施形態では、LAG3 アンタゴニストには可溶性 LAG3 受容体、例えば、IMP321 (Prima BioMed) が含まれる。

40

【0383】

いくつかの実施形態では、KIR アンタゴニストは KIR と特異的に結合する抗体である。いくつかの実施形態では、KIR と結合する抗体はリリルマブ (Bristol Myer Squibb / Innate Pharma) である。

【0384】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、サイトカイン、例えば、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、リンホカイン、または腫瘍壊死因子ファミリーのメンバーである。いくつかの実施形態では、サイトカインは、IL-2、IL15、またはインターフェロン γ である。

50

【 0 3 8 5 】

上記の態様のいずれかまたは本明細書の他の場所に記載されているもののいくつかの実施形態では、がんは、肺癌（例えば、非小細胞肺癌（NSCLC））、腎臓癌（例えば、腎臓尿路上皮）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮（移行細胞）癌）、乳癌、結腸直腸癌（例えば、結腸腺癌）、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、食道癌、中皮腫、黒色腫（例えば、皮膚黒色腫）、頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC））、甲状腺癌、肉腫（例えば、軟組織肉腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、骨形成性肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、平滑筋肉腫、または横紋筋肉腫）、前立腺癌、神経膠癌、子宮頸癌、胸腺癌、白血病（例えば、急性リンパ球白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好酸球性白血病、または慢性リンパ球性白血病（CLL））、リンパ腫（例えば、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫（NHL））、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM））、菌状息肉腫、メルケル細胞癌、血液悪性腫瘍、血液組織の癌、B細胞癌、気管支癌、胃癌、脳または中枢神経系の癌、末梢神経系の癌、子宮癌または子宮内膜癌、口腔または咽頭の癌、肝臓癌、精巣癌、胆道癌、小腸癌または盲腸癌、唾液腺癌、副腎癌、副腎皮質癌、腺癌、炎症性筋線維芽細胞腫瘍、胃腸間質腫瘍（GIST）、結腸癌、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性障害（MPD）、真性多血症、脊索腫、滑膜腫、ユーイング腫瘍、有棘細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、髄質癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞腫、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌、ウィルムス腫瘍、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、退形成性星細胞膠腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、肝細胞癌、甲状腺癌、小細胞癌、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症、好酸球増多症候群、全身性肥満細胞症、家族性過好酸球増多症、神経内分泌癌、またはカルチノイド腫瘍からなる群から選択される。

【 0 3 8 6 】

上記の態様のいずれかまたは本明細書の他の場所に記載されているもののいくつかの実施形態では、対象のがんまたは腫瘍は、免疫チェックポイント阻害（例えば、PD-1アンタゴニストまたはPD-L1アンタゴニストのような本明細書に記載されている任意の免疫チェックポイント阻害剤）に应答しない、または対象のがんまたは腫瘍は、免疫チェックポイント阻害（例えば、PD-1アンタゴニストまたはPD-L1アンタゴニストのような本明細書に記載されている任意の免疫チェックポイント阻害剤）に対する最初の応答に続いて進行している。

【 0 3 8 7 】

種々の実施形態では、免疫療法剤は抗体またはその抗原結合断片を含むことができる。この定義の範囲内で、免疫チェックポイント阻害剤には、当技術分野で知られている二重特異性抗体及び免疫細胞に関与する多価抗体/融合タンパク質/構築物が含まれる。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体を含む免疫療法剤は、二価であり、かつ免疫チェックポイント分子の同じエピトープ、同じ免疫チェックポイント分子の2つの異なるエピトープ、または2つの異なる免疫チェックポイントの異なるエピトープのいずれかと結合する二重特異性抗体を含んでもよい。

【 0 3 8 8 】

当業者はこの分野で知られているいくつかの二重特異性抗体フォーマットを組み込んで、CTLA4、PD1、PD-L1、TIM-3、LAG-3、種々のB-7リガンド、B7H3、B7H4、CHK1及びCHK2キナーゼ、BTLA、A2aR、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF-β、SIRP-α、TIGIT、VSIG8、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、FAS、BTNL2及び本明細書に記載されている組み合わせで使用するためのその他のうちの1以上を標的とすることができる。

【 0 3 8 9 】

10

20

30

40

50

種々の実施形態では、免疫療法剤は、免疫細胞に関与する多価抗体 / 融合タンパク質 / 構築物を含むことができる。

【 0 3 9 0 】

本開示の一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、化合物 1 の結晶性塩形態と組み合わせて使用して、他の部位への原発腫瘍もしくはがんの転移、または原発腫瘍もしくはがんから遠位の他の部位での転移性の腫瘍もしくはがんの形成もしくは確立を低減し、または阻害し、それによって腫瘍もしくはがんの再発または腫瘍もしくはがんの進行を阻害する、または低減する。

【 0 3 9 1 】

本開示のさらなる実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療するための併用療法であり、それは、化合物 1 の結晶性塩形態と、強化された治療効果及びさらに管理しやすい毒性を有する強力な耐久性のある免疫応答を誘発する能力のあるチェックポイント阻害剤とを含む。

10

【 0 3 9 2 】

本開示のさらなる実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療するための併用療法であり、それは化合物 1 の結晶性塩形態と免疫チェックポイント阻害剤とを含む。本明細書で提供される本開示の一実施形態では、本明細書で提供されるのは、化合物 1 の結晶性塩形態を使用することによってがんを治療する、及び / または転移の確立を防止する方法であり、本発明の化合物はチェックポイント阻害剤と相乗的に作用する。

【 0 3 9 3 】

20

さらなる実施形態では、本開示は、以下： 1) 転移を潜在的に発症するまたは発症する腫瘍細胞またはがん細胞の成長、増殖、移動性または浸潤性を低減するまたは阻害すること、 2) 原発の腫瘍またはがんとは異なる 1 以上の他の部位、場所、または領域への原発の腫瘍またはがんから生じる転移の形成または確立を低減するまたは阻害すること、 3) 転移が形成された、または確立された後の原発の腫瘍またはがんとは異なる 1 以上の他の部位、場所または領域での転移の成長または増殖を低減するまたは阻害すること、 4) 転移が形成された、または確立された後の追加の転移の形成または確立を低減するまたは阻害すること、 5) 全生存期間の延長、 6) 無増悪生存期間の延長、または 7) 疾患の安定化のうちの 1 以上のための方法を提供する。方法は、本明細書に記載されているようなチェックポイント阻害剤と組み合わせて、本明細書の化合物 1 の結晶性塩形態を、それを必要とする対象に投与することを含む。

30

【 0 3 9 4 】

本開示の一実施形態では、免疫療法剤と組み合わせた化合物 1 の結晶性塩形態の投与は、所与の対象の状態において検出可能または測定可能な改善、例えば、細胞増殖性または細胞性過剰増殖性の障害、新生物、腫瘍またはがん、または転移の存在に関連する 1 以上の有害な（身体的）症状または結果を緩和するまたは改善すること、すなわち、治療上の利益または有益な効果を提供する。

【 0 3 9 5 】

治療上の利益または有益な効果は、状態または病状における客観的または主観的、一過性、一時的、または長期の改善、または例えば、新生物、腫瘍またはがん、または転移のような細胞増殖障害または細胞過剰増殖性障害に関連するまたはそれが原因である有害症状の発症、重症度、期間または頻度の減少である。それは改善された生存をもたらし得る。本開示に係る治療方法の満足のいく臨床エンドポイントは、例えば、1 以上の関連する病状、有害な症状または合併症の重症度、期間または頻度の漸進的または部分的な減少がある場合、あるいは新生物、腫瘍またはがん、または転移のような細胞増殖障害または細胞過剰増殖性障害の生理学的、生化学的または細胞の症状または特徴の 1 以上の阻害または逆転がある場合に達成される。したがって、治療上の利益または改善は、標的増殖細胞（例えば、新生物、腫瘍またはがん、または転移）の破壊、あるいは新生物、腫瘍またはがん、または転移のような細胞増殖障害または細胞増殖性障害に関連するまたはそれが原因である病状、有害症状または合併症の 1 以上、ほとんどまたはすべての消失であっても

40

50

よいが、これらに限定されない。しかしながら、治療上の利益または改善は、全標的増殖細胞（例えば、新生物、腫瘍またはがん、または転移）の治癒または完全な破壊、あるいは新生物、腫瘍またはがん、または転移のような細胞増殖障害または細胞増殖性障害に関連するまたはそれが原因である全病状、有害症状または合併症の完全な消失である必要はない。例えば、腫瘍またはがんの進行または悪化を抑制することによる腫瘍またはがんの細胞塊の部分的破壊、または腫瘍またはがんの塊、サイズまたは細胞数の安定化によって、たとえ腫瘍またはがんの塊、サイズ、または細胞の一部または大部分が残っていても、死亡率を低下させ、数日、数週間、または数ヵ月であっても、寿命を延ばすことができる。

【0396】

治療効果の具体的な非限定的な例としては、新生物、腫瘍またはがん、または転移の体積（サイズまたは細胞質量）または細胞数の減少；新生物、腫瘍またはがんの体積の増加を阻害するまたは防ぐこと（例えば、安定化）；新生物、腫瘍またはがんの進行、悪化または転移を遅らせるまたは阻害すること；あるいは新生物、腫瘍またはがんの増殖、成長または転移を阻害することが挙げられる。

10

【0397】

本開示の一実施形態では、化合物1の結晶性塩形態との併用療法での免疫療法剤の投与は、以下：（i）i r C R - - 測定可能かどうかにかかわらず、すべての病変が完全に消失し、新しい病変がない（最初に文書化された日から4週間以降の繰り返しの連続評価による確認）、（i i）i r P R - - ベースラインと比較して50%以上の全身腫瘍組織量の減少（最初の文書化から少なくとも4週間後の連続評価によって確認される）の1以上を含む（時点応答評価から導出され、全身腫瘍組織量に基づくような）i r R Cに従って検出可能なまたは測定可能な改善または全体的応答を提供する。

20

【0398】

任意で、本明細書に記載されている方法は直ちに効力を生じなくてもよい。例えば、治療の後に、新生物、腫瘍またはがんの細胞の数または質量の増加が続き得るが、時間の経過とともに、所与の対象にて腫瘍細胞の質量、サイズまたは細胞数の最終的な安定化または減少がその後に生じ得る。

【0399】

抑制する、軽減する、減らす、遅延させるまたは予防することができる、新生物、腫瘍、がん及び転移に関連する追加の有害な症状及び合併症としては、例えば、悪心、食欲の欠如、嗜眠、疼痛及び不快感が挙げられる。したがって、細胞の過剰増殖性障害に関連する、またはそれが原因である有害症状または合併症の重症度、期間または頻度の部分的なまたは完全な減少または軽減、対象の生活の質及び／または健全性、例えば、エネルギーの増加、食欲、心理的健全性における改善はすべて、治療上の利益の特定の非限定的な例である。

30

【0400】

したがって、治療上の利益または改善には、治療される対象の生活の質の主観的な改善も挙げることができる。追加の実施形態では、方法は対象の寿命（生存）を延ばすまたは延長する。さらなる実施形態では、方法は対象の生活の質を改善する。

【0401】

40

一実施形態では、化合物1の結晶性塩形態との併用療法での免疫療法剤の投与は、以下：（i）全体生存率、（i i）進行のない生存率、（i i i）全体的な奏効率、（i v）転移性疾患の減少、（v）炭水化物抗原19.9（C A 19.9）及び癌胎児性抗原（C E A）または腫瘍に応じたその他のような腫瘍抗原の循環レベル、（v i i）栄養状態（体重、食欲、血清アルブミン）、（v i i i）疼痛管理または鎮痛薬の使用、ならびに（i x）C R P / アルブミン比のうちの1以上から選択される病状及び進行の1以上のマーカーでの臨床的に関連する改善をもたらす。

【0402】

免疫療法剤と組み合わせた化合物1の結晶性塩形態による治療は、自然免疫及び1型免疫の発達だけでなく、適切な免疫機能をさらに効率的に回復させる免疫調節も含む、さら

50

に複雑な免疫を生じさせる。

【0403】

種々の例示的な方法では、目的のチェックポイント分子（例えば、PD-1）に向けられたチェックポイント阻害剤抗体（モノクローナルまたはポリクローナル、二重特異性、三重特異性、または免疫細胞に結合する多価抗体／融合タンパク質／構築物）を配列決定し、次に、ポリヌクレオチド配列を発現または増殖のためにベクターにクローニングしてもよい。目的の抗体またはその抗原結合断片をコードする配列は、宿主細胞内のベクターで維持されてもよく、次いで、宿主細胞は、将来の使用のために増殖させ、凍結することができる。細胞培養における組換えモノクローナル抗体の産生は、当技術分野で知られている手段により、B細胞からの抗体遺伝子のクローニングを介して実施することができる。例えば、Tiller et al., 2008, J. Immunol. Methods, 329, 112; 米国特許第7,314,622号を参照のこと。

10

【0404】

本開示による化合物1の結晶性塩形態を含有する医薬組成物は、通常、薬学的に許容される賦形剤に分散される有効量の化合物1の結晶性塩形態、免疫療法剤、及び／またはその両方を含むであろう。「薬学的または薬理学的に許容される」という表現は、必要に応じて、例えばヒトのような動物に投与されたときに有害な、アレルギー性のまたは他の厄介な反応を生じない分子実体及び組成物を指す。化合物1の結晶性塩形態を含有する医薬組成物の調製は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Ed., (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006)によって例示されるように、本開示の見地から当業者に知られるであろう。さらに、動物（例えば、ヒト）の投与の場合、製剤は、滅菌、発熱原性、一般的安全性、及び純度標準に適合するべきであることが理解されるであろう。本明細書に記載されている免疫療法剤と混合した化合物1の結晶性塩形態を含有する、組み合わせ組成物のための薬理学的に許容される賦形剤の具体例は、ホウ酸緩衝液または滅菌生理食塩水（0.9% NaCl）である。

20

【0405】

免疫療法剤の製剤、例えば、本開示に従って使用される免疫チェックポイント修飾物質抗体は、Remington's Pharmaceutical Sciences 21st Ed., (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006)にて十分に記載され、例示説明されているように、凍結乾燥製剤または水溶液及び／または懸濁液の形態で、所望の純度を有する抗体を、任意の薬学的に許容される賦形剤または安定剤と混合することによって保存のために調製することができる。許容される賦形剤、緩衝液または安定剤は、使用される投与量及び濃度でレシピエントに対して無毒であり、本開示の医薬組成物で使用されてもよい好適な水性及び／または非水性の賦形剤、例えば、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの好適な混合物、オリーブ油などの植物油、及びオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルを含む。適切な流動性は、例えば、レシチンのなどのコーティング材の使用によって、分散液の場合に必要な粒度の維持によって、及び界面活性剤、例えば、リン酸塩、クエン酸塩及び他の有機酸のような緩衝液の使用によって維持することができる。酸化防止剤、例えば、（1）アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性酸化防止剤、（2）パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロールなどの油溶性酸化防止剤、（3）クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤、防腐剤（例えば、塩化オクタドシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルアルコールまたはベンジルアルコール；メチルパラベンまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及びm-

30

40

50

クレゾール)；低分子量(約10残基未満)が含まれてもよい。他の例示的な薬学的に許容される賦形剤としては、ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリジンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、及びグルコース、マンノース、またはデキストリンを含む他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースまたはソルビトールのなどの糖類；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体(例えば、Zn-タンパク質錯体)；及び/または、例えばTWEEN(商標)、PLURONICS(商標)またはポリエチレングリコール(PEG)などの非イオン性界面活性剤を挙げてもよい。

【0406】

例示的な一実施形態では、医薬組成物は任意で、pH調整剤及び緩衝剤及び毒性調整剤などの生理学的条件に近似するために必要とされる薬学的に許容される補助物質、例えば、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び乳酸ナトリウムを含有することができる。いくつかの実施形態では、本開示のチェックポイント阻害剤抗体またはその抗原結合断片は、保存のために製剤化され、凍結乾燥することができ、当技術分野で知られている凍結乾燥及び再構成の技術に従って、使用する前に好適な賦形剤で再構成することができる。1以上のチェックポイント阻害剤抗体またはその抗原結合断片を含有する1つの例示的な医薬組成物では、組成物は、静脈内投与または皮下投与のための1以上のチェックポイント阻害剤抗体またはその抗原結合断片の滅菌の防腐剤を含まない溶液として製剤化される。製剤は、単回使用のプレフィルドペンとして、例えば約1mLのプレフィルドガラスシリンジを含有する単回使用として、または単回使用の施設用バイアルとして供給することができる。好ましくは、チェックポイント阻害剤抗体またはその抗原結合断片を含有する医薬組成物は、透明で無色であり、pHは約6.9~5.0、好ましくはpH6.5~5.0、一層さらに好ましくはpHは約6.0から約5.0の範囲である。種々の実施形態では、医薬組成物を含む製剤は再構成されて対象に投与される際に、溶液のmLあたり約500mg~約10mg、または約400mg~約20mg、または約300mg~約30mg、または約200mg~約50mgのチェックポイント阻害剤抗体またはその抗原結合断片を含有することができる。例示的な注射賦形剤または注入賦形剤は、非経口投与、例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、または皮下の投与のために、マンニトール、クエン酸一水和物、二塩基性リン酸ナトリウム二水和物、一塩基性リン酸ナトリウム二水和物、ポリソルベート80、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム及び水を含むことができる。

【0407】

別の例示的な実施形態では、1以上の免疫療法剤、またはその抗原結合断片は、約5~6の範囲のpHにて酢酸ナトリウム、ポリソルベート80、及び塩化ナトリウムと共に1~75mg/mL、またはさらに好ましくは約5~60mg/mL、またはその上さらに好ましくは約10~50mg/mL、または一層さらに好ましくは約10~40mg/mLの抗体を含有する滅菌水溶液として静脈内投与または皮下投与のために製剤化される。好ましくは、静脈内製剤または皮下製剤は、pH5.5にて20mM酢酸ナトリウム、0.2mg/mLポリソルベート80、及び140mM塩化ナトリウムと共に5、10、15、20、25、30、35、40、45、または50mg/mLの免疫療法剤、例えば、免疫チェックポイント阻害剤抗体またはその抗原結合断片を含有する滅菌水溶液である。さらに、チェックポイント阻害剤抗体またはその抗原結合断片を含む溶液は、他の多数の化合物の中でも、ヒスチジン、マンニトール、スクロース、トレハロース、グリシン、ポリ(エチレングリコール)グリコール、EDTA、メチオニン、及びそれらの任意の組み合わせ、及び関連技術で知られている他の多数の化合物を含むことができる。

【0408】

一実施形態では、本開示の医薬組成物は、化合物1の結晶性塩形態と共に、以下の成分：5~500mgの本開示の免疫療法剤またはその抗原結合断片、10mMのヒスチジン、5%のスクロース、及びpH5.8での0.01%のポリソルベート80、を含む。こ

10

20

30

40

50

の組成物は、凍結乾燥粉末として提供され得る。粉末が全量で再構成されるとき、組成物は同じ配合を保持する。あるいは、粉末を半容量で再構成してもよく、その場合、組成物は、10～500mgの本開示の免疫療法剤またはその抗原結合断片、20mMのヒスチジン、10%のスクロース、及びpH5.8での0.02%のポリソルベート80を含む。

【0409】

一実施形態では、用量の一部は静脈内ボラスによって投与され、残りは免疫療法剤製剤の注入によって投与される。例えば、約0.001～約200mg/kg、例えば、約0.001mg/kg～約100mg/kg、または約0.001mg/kg～約50mg/kg、または約0.001mg/kg～約10mg/kgの免疫療法剤またはその抗原結合断片の静脈内注射をボラスとして与えてもよく、残りの抗体用量は静脈内注射によって投与されてもよい。免疫療法剤またはその抗原結合断片の所定の用量が、例えば、1時間～2時間～5時間の時間にわたって投与されてもよい。

10

【0410】

さらなる実施形態では、用量の一部は皮下注射及び/またはボラス形態の注入によって投与され、残りは免疫療法剤製剤の注入によって投与される。一部の例示的な用量では、免疫療法剤製剤は、約0.001～約200mg/kg、例えば、約0.001mg/kg～約100mg/kg、または約0.001mg/kg～約50mg/kg、または約0.001mg/kg～約10mg/kgの範囲の免疫療法剤またはその抗原結合断片の静脈内注射の用量で皮下に投与することができる。いくつかの実施形態では、用量は、ボラスとして与えられてもよく、免疫療法剤用量の残りは、皮下注射または静脈内注射によって投与されてもよい。免疫療法剤またはその抗原結合断片の所定の用量が、例えば、1時間～2時間～5時間の時間にわたって投与されてもよい。

20

【0411】

本明細書の製剤はまた、治療される特定の適応症に必要な1を超える活性化化合物、好ましくは互いに悪影響を及ぼさない相補活性を有するものを含有してもよい。例えば、他の特異性を有する1以上の免疫療法剤を提供することが望ましい場合がある。代わりに、またはさらに、組成物は、抗炎症剤、化学療法剤、細胞傷害剤、サイトカイン、増殖阻害剤及び/または小分子アンタゴニストを含んでもよい。そのような分子は、意図された目的に有効である量で組み合わせて好適に存在する。

【0412】

インビボ投与に使用される製剤は、滅菌でなければならない、またはほぼ滅菌でなければならない。これは、滅菌濾過膜による濾過によって容易に達成される。

30

【0413】

種々の実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物の例示的な製剤は、医薬製剤の分野で広く知られている方法を使用して調製することができる。一般に、そのような調製方法は、活性成分を賦形剤または1以上の他の付属成分と合わせ、次いで、必要に応じて、製品を所望の単回または複数回の投与単位に包装するステップを含むことができる。

【0414】

いくつかの実施形態では、化合物1の結晶性塩形態を含む組成物はまた、小胞で送達することもでき、免疫療法剤は、同じリポソーム製剤、または化合物1の結晶性塩形態を含有するリポソーム製剤と適合性のある別個の製剤で送達することができる。いくつかの例示的な例では、リポソームが1以上のリポソーム表面部分、例えば、ポリエチレングリコールと、所望の腫瘍表面抗原、受容体、増殖因子、糖タンパク質、糖脂質またはネオアンチゲンを標的とする抗体及びその抗体断片とを含有し、それらは特定の細胞または器官に選択的に輸送され、そのようにして標的化された薬物送達強化される。

40

【0415】

別の実施形態では、化合物1の結晶性塩形態は、小胞、特にリポソームで送達することができる(Langer, Science, 249:1527-1533(1990); Treat et al., in LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER, Lopez-Ber

50

estein and Fidler (eds.), Liss, N.Y., pp. 353 - 365 (1989)、Lopez - Berestein, 同上, pp. 317 - 327を参照；一般的に同上を参照）。

【0416】

さらに別の実施形態では、化合物1の結晶性塩形態、または組み合わせを含有する組成物、または免疫療法剤を含有する組成物は制御放出システムで送達することができる。一実施形態では、ポンプを使用することができる（Langer, 上記、Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987)；Buchwald et al., Surgery, 88:507 (1980)、Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)を参照のこと）。

10

別の実施形態では、化合物1の結晶性塩形態の制御放出は、持続放出、中間放出、パルス放出、または代替放出を提供するためのポリマー材料を含むことができる（MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE, Langer and Wise (eds.), CRC Press., Boca Raton, Fla. (1974)、CONTROLLED DRUG BIOAVAILABILITY, DRUG PRODUCT DESIGN AND PERFORMANCE, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984)、Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983)を参照のこと。Levy et al., Science, 228:190 (1985)、During et al., Ann. Neurol. 25:351 (1989)、Howard et al., J. Neurosurg. 71:105 (1989)も参照のこと）。Langer (Science, 249:1527 - 1533 (1990)) による概説で考察されている他の徐放性システムを使用することができる。

20

【0417】

選択された媒体における活性成分（複数可）の最適濃度は、当業者に周知の手順に従って経験的に決定することができ、所望の最終的な医薬製剤及び採用される用途に左右されるであろう。

【0418】

本開示はまた、本開示の医薬組成物の成分の1以上で満たされた1以上の容器を含む医薬パックまたはキットを提供し、それは最低限、化合物1の結晶性塩形態と、本明細書に記載されているような1以上のチェックポイント阻害剤抗体またはその抗原結合断片とを含むであろう。他の実施形態では、キットは薬学的に許容される賦形剤、例えば希釈剤を提供する1以上のさらなる容器を含有してもよい。一実施形態では、キットは少なくとも1つの容器を含んでもよく、その際、容器は、化合物1の結晶性塩形態と、本開示のチェックポイント阻害剤抗体またはその抗原結合断片とを含むことができる。キットはまた、チェックポイント分子が介在する疾患または障害の治療のために最終的な医薬組成物を調製し、それを必要とする対象に投与するための一連の使用説明書も含んでもよい。

30

【0419】

本開示のいくつかの実施形態では、免疫療法剤は免疫細胞の集団であり、それは、がんを有する対象を治療するために化合物1の結晶性塩形態と組み合わせて投与することができる。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、目的の抗原に結合する受容体を含む（例えば、発現する）白血球（有核白血球）のような免疫細胞の集団である。本開示の白血球は、例えば、好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、または単球であってもよい。いくつかの実施形態では、白血球はリンパ球である。リンパ球の例としては、T細胞、B細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞またはNK T細胞が挙げられる。いくつかの実施形態では、T細胞はCD4 + Th（Tヘルパー）細胞、CD8 + 細胞傷害性T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、または制御性（サプレッサー）T細胞である。いくつかの実施形態では、免疫細胞は樹状細胞である。

40

【0420】

50

本開示の免疫細胞は、いくつかの実施形態では、抗原結合受容体を発現するように遺伝子操作されている。細胞が操作された（外来性の）核酸を含む場合、細胞は「操作された」と見なされる。本開示の操作された核酸を、任意の既知の（例えば、従来の）方法によって細胞に導入してもよい。例えば、操作された核酸は、エレクトロポレーション（例えば、Heiser W. C. Transcription Factor Protocols: Methods in Molecular Biology. TM. 2000; 130: 117 - 134 を参照）、化学的に（例えば、リン酸カルシウムまたは脂質）、形質移入（例えば、Lewis W. H., et al., Somatic Cell Genet. 1980, May; 6 (3): 333 - 47; Chen C., et al., Mol. Cell Biol. 1987, August; 7 (8): 2745 - 2752 を参照）、組換えプラスミドを含有する細菌プロトプラストとの融合（例えば、Schaffner W. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1980, April; 77 (4): 2163 - 7 を参照）、精製されたDNAの細胞の核への直接微量注入（例えば、Capecci M. R. Cell. 1980, November; 22 (2 Pt 2): 479 - 88 を参照）、またはレトロウイルスによる形質導入によって細胞に導入されてもよい。

10

【0421】

本開示のいくつかの態様は、がんを有する対象から免疫細胞（例えば、T細胞）を単離し、免疫細胞を（例えば、キメラ抗原受容体のような抗原結合受容体を発現するように）遺伝子操作し、細胞を生体外で増殖させ、次いで免疫細胞を対象に再導入することを含む「養子細胞」アプローチを提供する。この方法は、従来の遺伝子送達法及びワクチン接種法によって達成され得るものと比べて、対象にてさらに多くの操作された免疫細胞をもたらす。いくつかの実施形態では、免疫細胞は対象から単離され、遺伝子操作なしに生体外で増殖させ、次いで、対象に再導入される。

20

【0422】

本開示の免疫細胞は、本明細書で提供されるように、体外から送達された核酸によってコードされる抗原などの抗原に結合する受容体を含む。いくつかの実施形態では、白血球は、抗原に結合する受容体を発現するように改変される（例えば、遺伝子改変される）。受容体は、いくつかの実施形態では、天然に存在する抗原受容体（通常は免疫細胞上で発現される）、組換え抗原受容体（通常は免疫細胞上で発現されない）またはキメラ抗原受容体（CAR）であってもよい。本開示に包含される天然に存在する及び組換えの抗原受容体としては、T細胞受容体、B細胞受容体、NK細胞受容体、NK T細胞受容体及び樹状細胞受容体が挙げられる。「キメラ抗原受容体」は、腫瘍細胞によって発現される抗原を認識してそれに結合するように操作された人工的な免疫細胞受容体を指す。一般に、CARはT細胞用に設計されており、T細胞受容体（TCR）複合体のシグナル伝達ドメインと抗原認識ドメイン（例えば、抗体の単鎖断片（scFv））のキメラである（開示の全体が、参照によって本明細書に組み込まれる Enblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26 (8): 498 - 505 ）。

30

【0423】

いくつかの実施形態では、抗原結合受容体はキメラ抗原受容体（CAR）である。CARを発現したT細胞を「CAR T細胞」と呼ぶ。CAR T細胞受容体は、いくつかの実施形態では、T細胞受容体（TCR）複合体のシグナル伝達ドメインと抗原認識ドメイン（例えば、抗体の単鎖断片（scFv））とを含む（開示の全体が参照によって本明細書に組み込まれる Enblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26 (8): 498 - 505 ）。

40

【0424】

CARには4つの世代があり、そのそれぞれが異なる成分を含有する。第1世代のCARは、ヒンジ及び膜貫通ドメインを介して抗体由来のscFvをT細胞受容体のCD3ζ（ζまたはz）細胞内シグナル伝達ドメインに連結する。第2世代のCARは、共刺激シグナルを供給するために追加のドメイン、例えば、CD28、4-1BB（41BB）、

50

またはICOSを組み込んでいる。第3世代のCARはTCRのCD3ζ鎖と融合した2つの共刺激ドメインを含有する。第3世代の共刺激ドメインには、例えば、CD3ζ、CD27、CD28、4-1BB、ICOS、またはOX40の組み合わせが含まれてもよい。CARは、いくつかの実施形態では、通常、単鎖可変断片(s c F v)に由来する細胞外ドメイン(例えば、CD3)と、ヒンジと、膜貫通ドメインと、CD3Z及び/または共刺激分子に由来する1つ(第1世代)、2つ(第2世代)、3つ(第3世代)のシグナル伝達ドメインを有する細胞内ドメインとを含有する(開示の全体が参照によって本明細書に組み込まれる、Maude et al., Blood, 2015; 125(26): 4017-4023、Kakarla and Gottschalk, Cancer J., 2014; 20(2): 151-155)。

10

【0425】

いくつかの実施形態では、キメラ抗原受容体(CAR)は、第4世代CARとしても知られる、普遍的なサイトカイン殺傷に向け直されたT細胞(TRUCK)である。TRUCKは、標的組織、例えば標的腫瘍組織に蓄積するトランスジェニックサイトカインを産生し、放出するのに媒体として使用されるCARリダイレクトT細胞である。トランスジェニックサイトカインは、標的のCAR結合の際に放出される。TRUCK細胞は標的にて種々の治療用サイトカインを沈着させてもよい。これは、標的部位に治療濃度をもたらし、全身毒性を回避し得る。

【0426】

CARは通常、その機能的特性で異なる。CARは通常、その機能的特性で異なる。T細胞受容体のCD3ζのシグナル伝達ドメインは、結合すると、T細胞の増殖を活性化し、誘導するが、アネルギー(生体の防御機構による反応の欠如であって、末梢リンパ球寛容の直接誘導をもたらす)につながり得る。リンパ球は特異抗原に反応できないと、アネルギーと見なされる。第2世代のCARにおける共刺激ドメインの追加は、操作されたT細胞の複製能力と持続性を改善した。同様の抗腫瘍効果がCD28または4-1BB CARで試験管内にて観察されるが、前臨床のインビボ試験は、4-1BB CARが優れた増殖及び/または持続性を生じ得ることを示唆している。臨床試験は、これらの第2世代CARの双方がインビボで実質的なT細胞増殖を誘導できることを示唆しているが、4-1BB共刺激ドメインを含有するCARはさらに長く持続するようである。第3世代のCARは、複数のシグナル伝達ドメイン(共刺激)を組み合わせることで効力を増強する。第4世代のCARは、トランスジェニックサイトカインの構成的なまたは誘導性の発現カセットでさらに操作され、それはCAR T細胞によって放出されてT細胞応答を調節する。例えば、開示の全体が参照によって本明細書に組み込まれるEnblad et al., Human Gene Therapy, 2015; 26(8): 498-505、Chmielewski and Hinrich, Expert Opinion on Biological Therapy, 2015; 15(8): 1145-1154を参照のこと。

20

30

【0427】

いくつかの実施形態では、例示的な免疫療法剤は第1世代のキメラ抗原受容体CARである。いくつかの実施形態では、キメラ抗原受容体は第2世代のCARである。いくつかの実施形態では、キメラ抗原受容体は第3世代のCARである。いくつかの実施形態では、キメラ抗原受容体(CAR)は、第4世代CARまたは普遍的なサイトカイン殺傷に向け直されたT細胞(TRUCK)である。

40

【0428】

いくつかの実施形態では、キメラ抗原受容体(CAR)は、抗原結合ドメインを含む細胞外ドメインと、膜貫通ドメインと、細胞質ドメインとを含む。いくつかの実施形態では、CARは完全にヒト型である。いくつかの実施形態では、CARの抗原結合ドメインは1以上の抗原に特異的である。いくつかの実施形態では、「スペーサー」ドメインまたは「ヒンジ」ドメインは、CARの細胞外ドメイン(抗原結合ドメインを含む)と膜貫通ドメインとの間、またはCARの細胞質ドメインと膜貫通ドメインとの間に位置する。「ス

50

「スペーサードメイン」は、ポリペプチド鎖にて膜貫通ドメインを細胞外ドメイン及び／または細胞質ドメインに連結するように機能する任意のオリゴペプチドまたはポリペプチドを指す。「ヒンジドメイン」は、CARまたはそのドメインに柔軟性を提供するように、またはCARまたはそのドメインの立体障害を防止するように機能する任意のオリゴペプチドまたはポリペプチドを指す。いくつかの実施形態では、スペーサードメインまたはヒンジドメインは、最大300のアミノ酸（例えば、10～100のアミノ酸、または5～20のアミノ酸）を含んでもよい。いくつかの実施形態では、1以上のスペーサードメイン（複数可）がCARの他の領域に含まれてもよい。

【0429】

いくつかの実施形態では、本開示のCARは、腫瘍抗原に特異的な単鎖Fcγ（scFcγ）などの抗原結合ドメインを含む。結合ドメインの選択は標的細胞の表面を画定するリガンドの種類と数に依存する。例えば、抗原結合ドメインは、がんまたは自己免疫疾患などの特定の病状に関連する標的細胞上の細胞表面マーカーとして作用するリガンドを認識するように選択されてもよい。したがって、本開示のCARにおける抗原結合ドメインのリガンドとして作用し得る細胞表面マーカーの例には、がん細胞及び／または他の形態の罹患細胞に関連するものが挙げられる。いくつかの実施形態では、CARは、本明細書に提供されているように、操作された核酸によってコードされる腫瘍細胞上の抗原に特異的に結合する所望の抗原結合ドメインを操作することによって、目的の腫瘍抗原を標的とするように操作される。

【0430】

標的またはエピトープに「特異的に結合する」抗原結合ドメイン（例えば、scFcγ）は当技術分野で理解されている用語であり、そのような特異的結合を決定する方法も当技術分野で知られている。分子は、代替の標的よりも特定の標的抗原とさらに頻繁に、さらに迅速に、さらに長い持続時間及び／またはさらに大きな親和性で反応するまたは会合するならば、「特異的結合」を示すと言われる。第1の標的抗原に特異的に結合する抗原結合ドメイン（例えば、scFcγ）は、第2の標的抗原に特異的に結合してもよいし、または結合しなくてもよい。したがって、「特異的結合」は、排他的結合を（含むことはできるが）必ずしも必要としない。

【0431】

いくつかの実施形態では、CARを発現する免疫細胞は、複数の標的または抗原を認識するように遺伝子改変され、これによって、腫瘍細胞上の固有の標的または抗原の発現パターンの認識が可能になる。複数の標的と結合することができるCARの例には、複数の抗原を発現する腫瘍に完全な免疫細胞の活性化を限定する「スプリットシグナルCAR」、2つのscFcγを有する細胞外ドメインを含有する「タンデムCAR」（TanCAR）、及び、アビジンまたはフルオレセインイソチオシアネート（FITC）に特異的なscFcγを組み込んでタグ付きモノクローナル抗体（Mab）とインキュベートした腫瘍細胞を認識する「普遍的な細胞外ドメインCAR」が挙げられる。

【0432】

CARは、2つの異なる抗原を認識する（2つの異なる抗原認識ドメインを有する）ならば、「二重特異性」と見なされる。いくつかの実施形態では、二重特異性CARは、単一のトランスジェニック受容体上に縦一列になって存在する2つの別個の抗原認識ドメインから構成される（TanCARと呼ばれる。例えば、その全体が参照によって本明細書に組み込まれるGrada Z et al. Molecular Therapy Nucleic Acids 2013; 2:e105を参照のこと）。したがって、いくつかの実施形態において、方法は、化合物1の結晶性塩形態と、免疫療法剤が抗原をコードする操作された核酸である免疫療法剤とを含む組み合わせを腫瘍に送達すること、または自己抗原の発現を誘導する操作された核酸を腫瘍に送達すること、及び一方が操作された核酸によってコードされる2つの抗原に結合する二重特異性CARを発現する免疫細胞を腫瘍に送達することを含む。

【0433】

いくつかの実施形態では、CARは、例えば、腫瘍外毒性を回避するために使用されてもよい、抗原特異的阻害性CAR (iCAR) である (その全体が参照によって本明細書に組み込まれる2013年12月11日オンラインで公開されたFedorov, V. D. et al. Sci. Transl. Med)。iCARは、例えば、余分な腫瘍標的の発現に起因し得る非特異的免疫抑制を阻止するための抗原特異的阻害性受容体を含む。iCARは、例えば、阻害分子CTLA-4またはPD-1に基づいてもよい。いくつかの実施形態では、これらのiCARは、それらの内在性T細胞受容体または活性化CARのいずれかによって活性化されたT細胞からのT細胞応答を遮断する。いくつかの実施形態では、この阻害効果は一時的なものである。

【0434】

いくつかの実施形態では、CARは養子細胞移入において使用されてもよく、その際、免疫細胞が対象から取り出され、抗原、例えば、腫瘍特異的抗原に特異的な受容体を発現するように操作される。次にがん細胞を認識して殺傷し得る操作された免疫細胞が対象に再導入される (そのそれぞれが参照によってその全体が本明細書に組み込まれるPule, et al., Cytotherapy, 2003; 5(3): 211-226、Maudet et al., Blood, 2015; 125(26): 4017-4023)。

【0435】

本開示の他の態様によれば、本発明のワクチンにおける腫瘍抗原性成分は、任意の天然または合成の腫瘍関連のタンパク質もしくはペプチド、または腫瘍関連のタンパク質及び/またはペプチドもしくは糖タンパク質もしくは糖ペプチドの組み合わせである。その上さらなる他の態様では、抗原性成分は、患者特異的である、または特定の型のがんを有する多くのまたはほとんどの患者に共通であり得る。一態様によれば、抗原性成分は、治療されている患者から取り出された腫瘍組織に由来する細胞溶解物からなる。別の態様では、溶解物は、腫瘍組織に由来するエクソソームから操作するまたは合成することができる。さらに別の態様では、抗原性成分は、1以上の無関係な個体または腫瘍細胞株から抽出された腫瘍組織に由来する細胞溶解物からなる。

【0436】

種々の実施形態では、例示的な免疫療法剤は、化合物1の結晶性塩形態と組み合わせて使用するための1以上のがんワクチンを含む。ワクチンの腫瘍関連抗原性成分は、さまざまな周知の技術のいずれかによって製造され得る。個々のタンパク質成分については、抗原性タンパク質は、例えば、高压液体クロマトグラフィーまたはアフィニティークロマトグラフィーなどの標準的なクロマトグラフィー手段によって腫瘍組織または腫瘍細胞株から単離される、または代わりに、好適な発現系、例えば、大腸菌、酵母、植物において標準的な組換えDNA技術によって合成される。次に、腫瘍関連抗原性タンパク質は、標準的なクロマトグラフィー手段によって発現系から精製される。ペプチド抗原性成分の場合、これらは一般に標準的な自動合成によって調製される。タンパク質及びペプチドは、アミノ酸、脂質、及びその他の薬剤の付加によって改変されて、ワクチンの送達システム (多層リポソームなど) への取り込みを改善することができる。患者自身の腫瘍または他の個体に由来する腫瘍または細胞株に由来する腫瘍関連抗原性成分については、腫瘍組織、または腫瘍組織に由来する単個細胞浮遊液は通常、好適な緩衝液中でホモジネートされる。ホモジネートはまた、遠心分離などによって分画されて、細胞膜または可溶性物質などの特定の細胞成分を単離することができる。腫瘍材料を直接使用することができ、または界面活性剤のような好適な薬剤を低濃度で含有する緩衝液を使用して、ワクチンに組み込むために腫瘍関連抗原を抽出することができる。腫瘍組織、腫瘍細胞、及び腫瘍細胞膜から抗原性タンパク質を抽出するための好適な界面活性剤の例は、ジヘプタノイルホスファチジルコリンである。腫瘍組織または腫瘍細胞に由来するエクソソームは、患者にとって自家または異種であるかどうかにかかわらず、ワクチンに組み込むための抗原性成分に、または腫瘍関連抗原の抽出のための出発物質として使用することができる。

【0437】

本開示のいくつかの実施形態では、併用療法はがんワクチン免疫療法剤との組み合わせ

10

20

30

40

50

で化合物 1 の結晶性塩形態を含む。種々の例では、がんワクチンは、少なくとも 1 つの腫瘍関連抗原と、少なくとも 1 つの免疫刺激剤と、任意で、少なくとも 1 つの細胞に基づいた免疫療法剤とを含む。いくつかの実施形態では、本開示のがんワクチンにおける免疫刺激成分は、治療用がんワクチンの有効性を増強して患者におけるがん細胞に対する液性及び細胞性の免疫応答を誘導する能力を有する任意の生体応答調節剤 (B R M) である。一態様によれば、免疫刺激剤はサイトカインまたはサイトカインの組み合わせである。そのようなサイトカインの例としては、 I F N - γ などのインターフェロン、 I L - 2、 I L - 15 及び I L - 23 のようなインターロイキン、 M - C S F 及び G M - C S F のなどのコロニー刺激因子、及び腫瘍壊死因子が挙げられる。別の態様によれば、開示されているがんワクチンの免疫刺激成分は、免疫刺激サイトカインの有無にかかわらず、 A P C T o l l 様受容体アゴニストまたは共刺激 / 細胞接着膜タンパク質などの 1 以上のアジュバント型免疫刺激剤を含む。 T o l l 様受容体アゴニストの例としては、リポド A 及び C p G、及び C D 80、 C D 86、 I C A M - 1 などの共刺激 / 接着タンパク質が挙げられる。

【 0 4 3 8 】

いくつかの実施形態では、免疫刺激剤は、 I F N - γ 、 I L - 2、 I L - 15、 I L - 23、 M - C S F、 G M - C S F、腫瘍壊死因子、リポド A、 C p G、 C D 80、 C D 86、 I C A M - 1、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される。他の態様によれば、細胞に基づく免疫療法剤は、樹状細胞、腫瘍浸潤性 T リンパ球、患者の腫瘍型に向けられたキメラ抗原受容体修飾 T エフェクター細胞、 B リンパ球、ナチュラルキラー細胞、骨髄細胞、及び患者の免疫系の他の細胞、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される。一態様では、がんワクチン免疫刺激剤としては、インターロイキン 2 (I L - 2)、 G M - C S F、 M - C S F、及びインターフェロン - γ (I F N - γ) などの 1 以上のサイトカイン、モノホスホリルリポド A、リポド A、ムラミルジペプチド (M D P) 脂質複合体及び二本鎖 R N A のような 1 以上の T o l l 様受容体アゴニスト及び / またはアジュバント、または C D 80、 C D 86 及び I C A M - 1 のような 1 以上の共刺激膜タンパク質及び / または細胞接着タンパク質、または上記の任意の組み合わせが挙げられる。一態様では、がんワクチンには、インターロイキン 2 (I L - 2)、 G M - C S F、 M - C S F、及びインターフェロン - ガンマ (I F N - γ) からなる群から選択されるサイトカインである免疫刺激剤が含まれる。別の態様では、がんワクチンには、モノホスホリルリポド A、リポド A、及びムラミルジペプチド (M D P) 脂質複合体及び二本鎖 R N A からなる群から選択される T o l l 様受容体アゴニスト及び / またはアジュバントである免疫刺激剤が含まれる。さらに別の態様では、がんワクチンには、 C D 80、 C D 86、及び I C A M - 1 からなる群から選択される共刺激膜タンパク質及び / または細胞接着タンパク質である免疫刺激剤が含まれる。

【 0 4 3 9 】

種々の実施形態では、免疫療法剤は、がんワクチンを含むことができ、がんワクチンは、本発明に従う融合タンパク質を構築するために潜在的に使用され得る任意の腫瘍抗原、特に以下： (a) 例えば、黒色腫、肺、頭頸部、 N S C L C、乳房、胃腸、及び膀胱の腫瘍に対処するために使用することができる N Y - E S O - 1、 S S X 2、 S C P 1、ならびに R A G E、 B A G E、 G A G E 及び M A G E ファミリーポリペプチド、例えば、 G A G E - 1、 G A G E - 2、 M A G E - 1、 M A G E - 2、 M A G E - 3、 M A G E - 4、 M A G E - 5、 M A G E - 6、及び M A G E - 12 を含む癌精巢抗原、 (b) 種々の固形腫瘍、例えば、大腸癌、肺癌、頭頸部癌に関連する p 53 ; 例えば、黒色腫、膵臓癌、大腸癌に関連する p 21 / R a s ; 例えば、黒色腫に関連する C D K 4 ; 例えば、黒色腫に関連する M U M 1 ; 例えば、頭頸部癌に関連するカスパーゼ - 8 ; 例えば、膀胱癌に関連する C I A 0205 ; 例えば黒色腫に関連する H L A - A 2 - R 1701、 β カテニン ; 例えば、 T 細胞非ホジキンリンパ腫に関連する T C R ; 例えば慢性骨髄性白血病に関連する B C R - a b 1 ; トリオースリン酸イソメラーゼ ; K I A 0205 ; C D C - 27、及び L D L R - F U T を含む変異抗原、 (c) 例えば、大腸癌に関連するガレクチン 4 ; 例えば、ホジキン病に関連するガレクチン 9 ; 例えば、慢性骨髄性白血病に関連するプ

ロテイナーゼ 3 ; 例えば、種々の白血病に関連する W T 1 ; 例えば、腎癌に関連する炭酸脱水酵素 ; 例えば、肺癌に関連するアルドラーゼ A ; 例えば、黒色腫に関連する P R A M E ; 例えば、乳癌、結腸癌、肺癌、及び卵巣癌に関連する H E R - 2 / n e u ; 例えば肝細胞癌に関連するマンマグロビン、 α - フェトプロテイン ; 例えば、大腸癌に関連する K S A ; 例えば、膵臓癌及び胃癌に関連するガストリン ; 例えば、乳癌及び卵巣癌に関連するテロメラーゼ触媒タンパク質、M U C - 1 ; 例えば、腎細胞癌に関連する G - 2 5 0 ; 例えば、乳癌、結腸癌に関連する p 5 3 ; 及び、例えば、乳癌、肺癌、及び大腸癌のような消化管の癌に関連する癌胎児性抗原を含む過剰発現された抗原、(d) 例えば、黒色腫に関連する M A R T - 1 / M e l a n A のような黒色腫 - メラノサイト分化抗原 ; g p 1 0 0 ; M C 1 R ; メラノサイト刺激ホルモン受容体 ; チロシナーゼ ; チロシナーゼ関連タンパク質 - 1 / T R P 1 及びチロシナーゼ関連タンパク質 - 2 / T R P 2 を含む共有抗原、(e) 例えば前立腺癌に関連する P A P 、 P S A 、 P S M A 、 P S H - P 1 、 P S M - P 1 、 P S M - P 2 を含む前立腺関連抗原、(f) 骨髄腫及び B 細胞リンパ腫に関連する免疫グロブリンイデオタイプ、を組み込む。ある特定の実施形態では、1 以上の T A A は、p i 5 、H o m / M e l - 4 0 、H - R a s 、E 2 A - P R L 、H 4 - R E T 、I G H - I G K 、M Y L - R A R 、エプスタインバーウイルス抗原、E B N A 、E 6 及び E 7 を含むヒトパピローマウイルス (H P V) 抗原、B 型及び C 型の肝炎ウイルス抗原、ヒト T 細胞リンパ球向性ウイルス抗原、T S P - 1 8 0 、p 1 8 5 e r b B 2 、p 1 8 0 e r b B - 3 、c - m e t 、m n - 2 3 H 1 、T A G - 7 2 - 4 、C A 1 9 - 9 、C A 7 2 - 4 、C A M 1 7 . 1 、N u M a 、K - r a s 、p i 6 、T A G E 、P S C A 、C T 7 、4 3 - 9 F 、5 T 4 、7 9 1 T g p 7 2 、 β - H C G 、B C A 2 2 5 、B T A A 、C A 1 2 5 、C A 1 5 - 3 (C A 2 7 . 2 9 \ B C A A) 、C A 1 9 5 、C A 2 4 2 、C A - 5 0 、C A M 4 3 、C D 6 8 \ K P 1 、C O - 0 2 9 、F G F - 5 、G a 7 3 3 (E p C A M) 、H T g p - 1 7 5 、M 3 4 4 、M A - 5 0 、M G 7 - A g 、M O V 1 8 、N B / 7 0 K 、N Y - C O - 1 、R C A S 1 、S D C C A G 1 6 、T A - 9 0 (M a c - 2 結合タンパク質 / シクロフィリン C 関連タンパク質) 、T A A L 6 、T A G 7 2 、T L P 、T P S 、またはそれらの任意の組み合わせから選択することができる。

【 0 4 4 0 】

いくつかの実施形態では、本開示は、ヒトタンパク質のアミノ酸配列全体、その一部、または特定の免疫原性エピートープを含む腫瘍抗原を含むことができるがんワクチンと組み合わせて使用するための化合物 1 の結晶性塩形態を提供する。

【 0 4 4 1 】

種々の実施形態では、例示的な免疫療法剤は、がんワクチンを合成するのに有用な前述のがん抗原のいずれかが 1 以上をコードするように動作可能な m R N A を含んでもよい。いくつかの例示的な実施形態では、m R N A に基づくがんワクチンは、以下の特性のうちの 1 以上を有し得る : a) 各がん抗原をコードする m R N A が切断感受性部位によって散在している ; b) 各がん抗原をコードする m R N A がリンカーなしで互いに直接連結される ; c) 各がん抗原をコードする m R N A が単一のヌクレオチドリンカーで互いに連結される ; d) 各がん抗原が 2 0 ~ 4 0 アミノ酸を含み、中心に位置する S N P 変異を含む ; e) がん抗原の少なくとも 4 0 % が対象由来のクラス I M H C 分子に対して最も高い親和性を有する ; f) がん抗原の少なくとも 4 0 % が対象由来のクラス I I M H C 分子に対して最も高い親和性を有する ; g) がん抗原の少なくとも 4 0 % が H L A - A 、H L A - B 、及び / または D R B 1 に対して I C > 5 0 0 n M の予測される結合親和性を有する、h) m R N A は 1 ~ 1 5 のがん抗原をコードする ; i) がん抗原の 1 0 ~ 6 0 % がクラス I M H C に対して結合親和性を有し、がん抗原の 1 0 ~ 6 0 % がクラス I I M H C に対して結合親和性を有する ; 及び / または j) がん抗原をコードする m R N A が、がん抗原が偽エピートープを最小化するように順序付けられるように配置される。

【 0 4 4 2 】

種々の実施形態では、化合物 1 の結晶性塩形態及び本明細書で開示されているようながんワクチン免疫療法剤を含む組み合わせは、がん抗原に対する対象における免疫応答を誘

導するために使用することができる。この方法は、同時に投与される、または連続して投与される同じ組成物または別個の組成物のいずれかで、化合物 1 の結晶性塩形態を投与することと組み合わせて少なくとも 1 つの抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも 1 つの RNA ポリヌクレオチドを含む RNA ワクチンを対象に投与し、それによって、対象にて抗原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片に特異的な免疫応答を誘導することを含み、その際、がんに対する従来のワクチンの予防有効用量でワクチン接種された対象における抗抗原性ポリペプチド抗体力価と比べて、対象における抗抗原性ポリペプチド抗体力価はワクチン接種に続いて上昇する。「抗抗原性ポリペプチド抗体」は、抗原性ポリペプチドに特異的に結合する血清抗体である。

10

【0443】

予防有効用量は、臨床的に許容できるレベルでがんの進行を防ぐ治療有効用量である。いくつかの実施形態では、治療有効用量はワクチンの添付文書に記載されている用量である。本明細書で使用されるとき従来のワクチンは本発明の mRNA ワクチン以外のワクチンを指す。例えば、従来のワクチンとしては、生微生物ワクチン、死滅微生物ワクチン、サブユニットワクチン、タンパク質抗原ワクチン、DNA ワクチンなどが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な実施形態では、従来のワクチンは、規制当局の承認を達成した、及び/または国の医薬品規制機関、例えば米国の食品医薬品局 (FDA) または欧州医薬品庁 (EMA) によって登録されているワクチンである。

【0444】

20

いくつかの実施形態では、対象における抗抗原性ポリペプチド抗体力価は、がんに対する予防有効用量の従来のワクチンでワクチン接種された対象における抗抗原性ポリペプチド抗体力価と比べて、ワクチン接種後に $1 \log \sim 10 \log$ 上昇する。いくつかの実施形態では、対象における抗抗原性ポリペプチド抗体力価は、がんに対する予防有効用量の従来のワクチンでワクチン接種された対象における抗抗原性ポリペプチド抗体力価と比べて、ワクチン接種後に $1 \log$ 上昇する。いくつかの実施形態では、対象における抗抗原性ポリペプチド抗体力価は、がんに対する予防有効用量の従来のワクチンでワクチン接種された対象における抗抗原性ポリペプチド抗体力価と比べて、ワクチン接種後に $2 \log$ 上昇する。

【0445】

30

本発明の態様は、第 1 の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する 1 以上の RNA ポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンを提供し、その際、RNA ポリヌクレオチドは、宿主へのインビボ投与のための製剤中に存在し、それは、許容されるパーセンテージのヒト対象に対する第 1 の抗原の血清保護の基準より優れた抗体力価を付与する。いくつかの実施形態では、本発明の mRNA ワクチンによって作出される抗体力価は中和抗体力価である。いくつかの実施形態では、中和抗体力価はタンパク質ワクチンよりも大きい。いくつかの実施形態では、本発明の mRNA ワクチンによって作出される中和抗体力価はアジュバント化タンパク質ワクチンよりも大きい。さらに他の実施形態では、本発明の mRNA ワクチンによって作出される中和抗体力価は、 $1,000 \sim 10,000$ 、 $1,200 \sim 10,000$ 、 $1,400 \sim 10,000$ 、 $1,500 \sim 10,000$ 、 $1,000 \sim 5,000$ 、 $1,000 \sim 4,000$ 、 $1,800 \sim 10,000$ 、 $2,000 \sim 10,000$ 、 $2,000 \sim 5,000$ 、 $2,000 \sim 3,000$ 、 $2,000 \sim 4,000$ 、 $3,000 \sim 5,000$ 、 $3,000 \sim 4,000$ 、または $2,000 \sim 2,500$ である。中和力価は通常、ブランク数を 50% 減らすために必要な最高の血清希釈として表される。

40

【0446】

好ましい態様では、本開示の RNA ワクチン免疫療法剤 (例えば、mRNA ワクチン) は、ワクチン接種された対象の血液または血清にて、予防上及び/または治療上有効なレベル、濃度及び/または力価の抗原特異的抗体を産生する。本明細書で定義されているように、抗体力価という用語は、対象、例えば、ヒト対象において産生される抗原特異的抗

50

体の量を指す。例示的な実施形態では、抗体力価は、依然として陽性の結果を与える最大希釈（連続希釈における）の逆数として表される。例示的な実施形態では、抗体力価は、酵素結合免疫吸着アッセイ（E L I S A）によって決定される、または測定される。例示的な実施形態では、抗体力価は、中和アッセイによって、例えば、マイクロ中和アッセイによって決定される、または測定される。ある特定の態様では、抗体力価測定は 1 : 4 0、1 : 1 0 0 などの比率として表される。

【 0 4 4 7 】

本発明の例示的な実施形態では、有効なワクチンは、1 : 4 0 を超える、1 : 1 0 0 を超える、1 : 4 0 0 を超える、1 : 1 0 0 0 を超える、1 : 2 0 0 0 を超える、1 : 3 0 0 0 を超える、1 : 4 0 0 0 を超える、1 : 5 0 0 を超える、1 : 6 0 0 0 を超える、1 : 7 5 0 0 を超える、1 : 1 0 0 0 0 を超える抗体力価を生じる。例示的な実施形態では、抗体力価は、ワクチン接種後 1 0 日までに、ワクチン接種後 2 0 日までに、ワクチン接種後 3 0 日までに、ワクチン接種後 4 0 日までに、またはワクチン接種後 5 0 日以上までに作出される、または達成される。例示的な実施形態では、力価は対象に投与されたワクチンの単回投与後に作出される、または達成される。他の実施形態では、力価は、複数回投与後、例えば、第 1 及び第 2 回の投与（例えば、追加免疫投与）後に作り出される、または達成される。本発明の例示的な態様では、抗原特異的抗体は g / m l の単位で測定される、または I U / L（1 リットルあたりの国際単位）または m I U / m l（1 m l あたりのミリ国際単位）の単位で測定される。本発明の例示的な実施形態では、有効なワクチンは、0 . 5 μ g / m L 超、0 . 1 μ g / m L 超、0 . 2 μ g / m L 超、0 . 3 5 μ g / m L 超、0 . 5 μ g / m L 超、1 μ g / m L、2 μ g / m L 超、5 μ g / m L 超または 1 0 μ g / m L 超を作出する。本発明の例示的な実施形態では、有効なワクチンは、1 0 m I U / m L 超、2 0 m I U / m L 超、5 0 m I U / m L 超、1 0 0 m I U / m L 超、2 0 0 m I U / m L 超、5 0 0 m I U / m l 超、または 1 0 0 0 m I U / m l 超を作出する。例示的な実施形態では、抗体のレベルまたは濃度は、ワクチン接種後 1 0 日までに、ワクチン接種後 2 0 日までに、ワクチン接種後 3 0 日までに、ワクチン接種後 4 0 日までに、またはワクチン接種後 5 0 日以上までに作出される、または達成される。例示的な実施形態では、レベルまたは濃度は、対象に投与されたワクチンの単回投与後に作出される、または達成される。例示的な実施形態では、レベルまたは濃度は、対象に投与されたワクチンの複数回投与後（例えば、第 1 のまたは第 2 の用量（例えば、ブースター用量）後）に作出される、または達成される。例示的な実施形態では、抗体のレベルまたは濃度は、酵素結合免疫吸着アッセイ（E L I S A）によって決定される、または測定される。例示的な実施形態では、抗体のレベルまたは濃度は、中和アッセイによって、例えば、マイクロ中和アッセイによって決定される、または測定される。提供されるのはまた、第 1 の抗原性ポリペプチドまたは鎖状体ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する 1 以上の R N A ポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンであり、その際、R N A ポリヌクレオチドは、安定化要素を有するまたはアジュバントと共に製剤化され、第 1 の抗原性ポリペプチドをコードしている m R N A ワクチンによって誘導される抗体力価よりも長く持続する高抗体力価を誘導するように宿主へのインビボ投与用の製剤中に存在する。いくつかの実施形態では、R N A ポリヌクレオチドは、単回投与の 1 週間以内に中和抗体を産生するように製剤化される。いくつかの実施形態では、アジュバントはカチオン性ペプチド及び免疫刺激性核酸から選択される。いくつかの実施形態では、カチオン性ペプチドはプロタミンである。

【 0 4 4 8 】

免疫療法剤は、少なくとも 1 つの化学修飾を含む、または任意でヌクレオチド修飾を含まないオープンリーディングフレームを有する 1 以上の R N A ポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンを含み、該オープンリーディングフレームは第 1 の抗原性ポリペプチドまたは鎖状体ポリペプチドをコードし、その際、R N A ポリヌクレオチドは、宿主における抗原発現のレベルが、安定化要素を有するまたはアジュバントと共に製剤化され、第 1 の抗原性ポリペプチドをコードしている m R N A ワクチンによって産生される抗原発現のレベル

10

20

30

40

50

を有意に超えるように宿主へのインビボ投与用の製剤に存在する。

【0449】

他の態様は、少なくとも1つの化学修飾を含むか、または任意でヌクレオチド修飾を含まないオープンリーディングフレームを有する1以上のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンを提供し、該オープンリーディングフレームは第1の抗原性ポリペプチドまたは鎖状体ポリペプチドをコードし、その際、ワクチンは同等の抗体力価を生じるのに未修飾のmRNAワクチンに必要とされるものよりも少なくとも10倍少ないRNAポリヌクレオチドを有する。いくつかの実施形態では、RNAポリヌクレオチドは25～100マイクログラムの投与量で存在する。

【0450】

本発明の態様はまた、ヒト対象への送達のために製剤化される、オープンリーディングフレームが第1の抗原性ポリペプチドまたは鎖状体ポリペプチドをコードする、少なくとも1つの化学修飾を含む、または任意でヌクレオチド修飾を含まないオープンリーディングフレームを有する10 μ g～400 μ gの1以上のRNAポリヌクレオチドと、薬学的に許容される賦形剤とを含む使用単位ワクチンを提供する。いくつかの実施形態では、ワクチンはさらにカチオン性脂質ナノ粒子を含む。

【0451】

本発明の態様は、(a)少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドであって、少なくとも1つの化学修飾を含むまたは任意でヌクレオチド修飾を含まない、かつ2以上のコドン最適化オープンリーディングフレームを含み、当該オープンリーディングフレームが一群の参照抗原性ポリペプチドをコードする、少なくとも1つの当該RNAポリヌクレオチドと、(b)任意で薬学的に許容される賦形剤とを含む、抗原性メモリーブースター核酸ワクチンを個体または個体の集団に投与することを含む、当該個体または個体の集団にて腫瘍に対する抗原性メモリーを作出する、維持するまたは復元する方法を提供する。いくつかの実施形態では、ワクチンは、筋肉内投与、皮内投与及び皮下投与からなる群から選択される経路を介して個体に投与される。いくつかの実施形態では、投与ステップは、組成物の注射に好適なデバイスと対象の筋肉組織を接触させることを含む。いくつかの実施形態では、投与ステップは、エレクトロポレーションと組み合わせた組成物の注射に好適なデバイスと対象の筋肉組織を接触させることを含む。

【0452】

本発明の態様は、対象のワクチン接種有効量での第1の抗原性ポリペプチドまたは鎖状体ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する1以上のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチン25 μ g/kg～400 μ g/kgの単回投与量を対象に投与して対象にワクチン接種することを含む、対象にワクチン接種する方法を提供する。

【0453】

他の態様は、少なくとも1つの化学修飾を含むオープンリーディングフレームを有する1以上のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンを提供し、オープンリーディングフレームは第1の抗原性ポリペプチドまたは鎖状体ポリペプチドをコードし、その際、ワクチンは同等の抗体力価を生じるのに未修飾のmRNAワクチンに必要とされるものよりも少なくとも10倍少ないRNAポリヌクレオチドを有する。いくつかの実施形態では、RNAポリヌクレオチドは25～100マイクログラムの投与量で存在する。

【0454】

いくつかの実施形態では、化合物1の結晶性塩形態は、二重特異性抗体免疫療法剤と組み合わせて使用することができる。二重特異性抗体は、第1の抗原結合部分と、細胞傷害性免疫細胞に結合する第2の抗原結合部位とを有するタンパク質構築物を含むことができる。第1の抗原結合部位は、本発明の組み合わせで特異的に処置されている腫瘍抗原に結合することができる。例えば、第1の抗原結合部分は、とりわけ、EGFR、HGFR、Her2、Ep-CAM、CD20、CD30、CD33、CD47、CD52、CD133、CEA、gpA33、ムチン、TAG-72、CIX、PSMA、葉酸結合タンパク質、GD2、GD3、GM2、VEGF、VEGFR、インテグリン α V β 3、インテ

10

20

30

40

50

グリ α 5 β 1、MUC1、ERBB2、ERBB3、MET、IGF1R、EPHA3、TRAILR1、TRAILR2、RANKL、FAP及びテネイシンから選択される腫瘍抗原の非限定的な例に結合し得る。いくつかの実施形態では、第1の抗原結合部分は、対応する非腫瘍細胞と比較して、腫瘍細胞上で過剰発現されるタンパク質またはペプチドに対して特異性を有する。いくつかの実施形態では、第1の抗原結合部分は、対応する非腫瘍細胞と比較して、腫瘍細胞上で過剰発現されるタンパク質に対して特異性を有する。本明細書で使用されるとき「対応する非腫瘍細胞」は、腫瘍細胞の起源と同じ細胞型のものである非腫瘍細胞を指す。そのようなタンパク質は必ずしも腫瘍抗原と異なるわけではないことに留意する。非限定的な例としては、ほとんどの結腸、直腸、乳房、肺、膵臓、及び消化管の癌腫で過剰発現される癌胎児性抗原(CEA)、乳癌、卵巣癌、結腸癌、肺癌、前立腺癌、及び子宮頸癌で頻繁に過剰発現されるヘレグリン受容体(HER-2、neuまたはc-erbB-2)、乳房、頭頸部、非小細胞肺、及び前立腺のものを含むさまざまな固形腫瘍で高度に発現される上皮成長因子受容体(EGFR)、アシアロ糖タンパク質受容体、トランスフェリン受容体、肝細胞で発現されるセルピン酵素複合体受容体、膵管腺癌細胞で過剰発現される線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)、抗血管新生遺伝子治療用の血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)、非粘液性卵巣癌の90%で選択的に過剰発現される葉酸受容体、細胞表面グリコカリックス、炭水化物受容体、ならびに高分子免疫グロブリン受容体が挙げられる。

【0455】

第2の抗原結合部分は、細胞傷害性免疫細胞(CIK細胞)の表面に発現される抗原またはタンパク質またはポリペプチドに特異的に結合する任意の分子である。本開示での使用に好適な細胞傷害性免疫細胞の表面に発現される例示的な非限定抗原としては、CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD11a、CD11b、CD14、CD16a、CD27、CD28、CD45、CD45RA、CD56、CD62L、Fc受容体、LFA、LFA-1、TCR $\alpha\beta$ 、CCR7、マクロファージ炎症性タンパク質1a、パーフォリン、PD-1、PD-L1、PD-L2、またはCTLA-4、LAG-3、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF- β 、TIM-3、SIRP- α 、TIGIT、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、BTLN2、CD27及びFasリガンドが挙げられ得る。いくつかの実施形態では、第2の抗原結合部分は細胞傷害性免疫細胞、例えば、CIK細胞のCD3に結合する。いくつかの実施形態では、第2の抗原結合部分は細胞傷害性免疫細胞のCD56に結合する。いくつかの実施形態では、第2の抗原結合部分は細胞傷害性免疫細胞のFc受容体に結合する。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体のFc領域は細胞傷害性免疫細胞のFc受容体に結合する。いくつかの実施形態では、第2の抗原結合部分は細胞傷害性免疫細胞(CIK細胞)の表面に発現される抗原に特異的に結合する任意の分子である。第2の抗原結合部分は、細胞傷害性免疫細胞上の抗原に特異的である。例示的な細胞傷害性免疫細胞としては、CIK細胞、T細胞、CD8+T細胞、活性化T細胞、単球、ナチュラルキラー(NK)細胞、NK-T細胞、リンホカイン活性化キラー(LAK)細胞、マクロファージ及び樹状細胞が挙げられるが、これらに限定されない。第2の抗原結合部分は、細胞傷害性免疫細胞の表面に発現される抗原に特異的に結合する。本開示による調節に好適な細胞傷害性免疫細胞の表面に発現される例示的な非限定抗原としては、CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD11a、CD11b、CD14、CD16a、CD27、CD28、CD45、CD45RA、CD56、CD62L、Fc受容体、LFA、LFA-1、TCR $\alpha\beta$ 、CCR7、マクロファージ炎症性タンパク質1a、パーフォリン、PD-1、PD-L1、PD-L2、またはCTLA-4、LAG-3、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF- β 、TIM-3、SIRP- α 、TIGIT、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、BTLN2、CD27及びFasリガンドを挙げてもよい。他の実施形態では、二重特異性抗体修飾物質は共刺激分子の活性化因子(例えば、OX40アゴニスト)である。一実施形態では、OX40アゴニス

10

20

30

40

50

トは、OX40及び別の腫瘍抗原または共刺激抗原に対する二重特異性抗体分子である。OX40アゴニストは、単独で、または他の免疫調節剤との組み合わせで、例えば、PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM（例えば、CEACAM-1、-3及び/または-5）、TIM-3またはLAG-3の阻害剤（例えば、抗体構築物）との組み合わせで投与することができる。いくつかの実施形態では、抗OX40抗体分子は、GITR及びPD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM（例えば、CEACAM-1、-3及び/または-5）、TIM-3またはLAG-3に結合する二重特異性抗体である。例示的な一実施形態では、OX40抗体分子は、抗PD-1抗体分子（例えば、本明細書に記載されるような抗PD-1分子）と組み合わせで投与される。OX40抗体分子及び抗PD-1抗体分子は、別個の抗体組成物の形態であってもよく、または二重特異性抗体分子としてであってもよい。他の実施形態では、OX40アゴニストは、他の共刺激分子、例えば、GITR、CD2、CD27、CD28、CD5、ICAM-1、LFA-1（CD11a/CD18）、ICOS（CD278）、4-1BB（CD137）、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKP80、CD160、B7-H3、またはCD83のリガンドのアゴニストとの組み合わせで投与することができる。いくつかの実施形態では、第2の抗原結合部分は細胞傷害性免疫細胞、例えば、CIK細胞のFc受容体に結合する。

【0456】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体免疫療法剤は、腫瘍抗原及びCIK細胞に対する特異性を有し、それは、腫瘍抗原発現腫瘍細胞をCIK細胞に近接させ、CIK細胞の抗腫瘍細胞傷害を介した腫瘍細胞の排除につながる。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、腫瘍抗原に対する特異性を有するが、CIK細胞に対する特異性を有さず、しかしながら、二重特異性抗体のFc領域はCIK細胞のFc受容体に結合することができる、それは次に腫瘍細胞をCIK細胞に近接させ、CIK細胞の抗腫瘍細胞傷害を介した腫瘍細胞の排除につながる。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、CIK細胞に対する特異性を有するが、腫瘍細胞に対する特異性を有さず、しかしながら、二重特異性抗体のFc領域は腫瘍細胞のFc受容体に結合することができ、それは次に腫瘍細胞をCIK細胞に近接させ、CIK細胞の抗腫瘍細胞傷害を介した腫瘍細胞の排除につながる。

【0457】

いくつかの実施形態では、化合物1の結晶性塩形態は、免疫細胞に結合する多価抗体/融合タンパク質/構築物の免疫療法剤と組み合わせで使用することができる。種々の実施形態では、例示的な免疫療法剤は、組換え構造、例えば、元のIgG構造を模倣しないすべての操作された抗体を含んでもよい免疫細胞に結合する多価抗体/融合タンパク質/構築物を含むことができる。ここでは、抗体断片を多量体化するためのさまざまな戦略が利用されている。例えば、Vドメイン間のペプチドリinkerを短くすることにより、scFvを二量体（ダイアボディ、55kDa）に自己会合させる。二重特異性ダイアボディは、同じ細胞で発現される2つのVHA-VLB断片及びVHB-VLA断片の非共有結合によって形成される。これは、2つの異なる結合部位を有するヘテロダイマーの形成につながる。単鎖ダイアボディ（sc-ダイアボディ）は、VHA-VLB断片とVHB-VLA断片が追加の第3のリンカーによって一緒に連結されている二重特異性分子である。タンデムダイアボディ（タンダブ）は、2つのscダイアボディによって生成される4価の二重特異性抗体である。

【0458】

含まれるのはまた当技術分野で知られているジダイアボディである。この130kDaの分子は、IgGのVH3ドメインのN末端にダイアボディが融合することによって形成され、IgG様の構造を生じる。さらなるダイアボディ誘導体は、トリアボディ及びテトラボディであり、それらはリンカーを5未満または0~2残基まで短縮することによって三量体断片及び四量体断片に折り畳まれる。例示されるのはまた、「二重特異性T細胞エンゲージャー」（BIITE）として知られる（scFv）₂構築物である。BIITEは、柔軟なリンカーを介して連結される2つのscFv抗体断片からなり、標的細胞上の表面

10

20

30

40

50

抗原とT細胞上のCD3に向けられる二重特異性単鎖抗体である。2価(Fab)2及び3価(Fab)3の抗体フォーマットも例示されている。また、scFvから生成されたミニボディ及びトリマーボディも例示されている。腫瘍抗原を標的とするのに有用な例示的な構築物としては、ダイアボディ、単鎖(sc)-ダイアボディ(scFv)2、ミニ抗体、ミニボディ、バルナーゼ-バースター、scFv-Fc、sc(Fab)2、三量体抗体構築物、トリアボディ抗体構築物、トリマーボディ抗体構築物、トリボディ抗体構築物、コラボディ抗体構築物、(scFv-TNFα)3、F(ab)3/DNLのうちの1以上を挙げることができる。例示的な細胞傷害性免疫細胞としては、CIK細胞、T細胞、CD8+T細胞、活性化T細胞、単球、ナチュラルキラー(NK)細胞、NK-T細胞、リンホカイン活性化キラー(LAK)細胞、マクロファージ及び樹状細胞が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0459】

いくつかの実施形態では、化合物1の結晶性塩形態は、放射性複合体免疫療法剤と組み合わせ使用することができる。

【0460】

種々の実施形態では、放射性複合体は放射性核種または複数の放射性核種に結合され、または他の方法で付加される小分子または大分子(本明細書では「細胞標的化剤」と呼ばれる)、例えば、ポリペプチド、抗体またはその抗体断片であり、放射性複合体のその標的(がん細胞上またはがん細胞内のタンパク質または分子)への結合が当該がん細胞の死または罹患をもたらす。種々の実施形態では、放射性複合体は放射性核種で標識された細胞標的剤であることができ、または細胞標的剤は、複数の放射性核種を含有する粒子、もしくは微粒子、もしくはナノ粒子に結合されてもよく、もしくは他の方法で付加されてもよく、その際、放射性核種は同じである、または異なる。放射性複合体を合成するための方法は当技術分野で知られており、毒性放射性核種に結合される免疫グロブリンのクラスまたはその抗原結合部分を含んでもよい。

20

【0461】

いくつかの実施形態では、がん細胞に結合する分子は、「細胞標的化剤」として知られ得る。本明細書で使用される場合、例示的な細胞標的化剤によって、薬物含有ナノ粒子または放射性核種が、目的の特定の型の細胞を標的とすることが可能となり得る。細胞標的化剤の例としては、腫瘍関連抗原に結合するまたはそれを標的とする小分子(例えば、葉酸、アデノシン、プリン)及び高分子(例えば、ペプチドまたは抗体)が挙げられるが、これらに限定されない。腫瘍関連抗原の例としては、アデノシン受容体、αvβ3、アミノペプチダーゼP、αフェトプロテイン、がん抗原125、癌胚性抗原、cカベオリン-1、ケモカイン受容体、クラスチリン、癌胎児性抗原、CD20、上皮腫瘍抗原、黒色腫瘍関連抗原、Ras、p53、Her2/Neu、ErbB2、ErbB3、ErbB4、葉酸受容体、前立腺特異的膜抗原、前立腺特異的抗原、プリン受容体、放射線誘発細胞表面受容体、セルピンB3、セルピンB4、扁平細胞がん抗原、トロンボスポンジン、腫瘍抗原4、腫瘍関連糖タンパク質72、チオシナーゼ、及びチロシンキナーゼが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、細胞標的化剤は葉酸受容体(FR)に特異的に結合する葉酸または葉酸誘導体である。いくつかの実施形態では、細胞標的化剤は、とりわけ、EGFR、HGFR、Her2、Ep-CAM、CD20、CD30、CD33、CD47、CD52、CD133、CEA、gpA33、ムチン、TAG-72、CIX、PSMA、葉酸結合タンパク質、GD2、GD3、GM2、VEGF、VEGFR、インテグリンαvβ3、インテグリンα5β1、MUC1、ERBB2、ERBB3、MET、IGF1R、EPHA3、TRAILR1、TRAILR2、RANKL、FAP及びテネイシンから選択されるがん抗原に特異的に結合する抗体、二重特異性抗体、三重特異性抗体、またはそれらの抗原結合構築物である。

30

40

【0462】

放射性複合体における標的化剤として葉酸を使用することにより、腫瘍細胞と制御性T(Treg)細胞の両方を破壊の標的にすることもできる。多数のTreg細胞が腫瘍免

50

疫を抑制することは広く認められている。具体的には、T r e g 細胞は、（外来及び自己の）反応性T細胞を、接触依存性またはサイトカイン（例えば、I L - 1 0、T G F - β など）分泌を介してそれらを殺傷することなく、抑制する。F R 4 はT r e g 細胞で選択的に上方制御される。F R 4 の抗体遮断が担癌マウスにてT r e g 細胞を枯渇させ、腫瘍免疫を誘発したことが示されている。したがって、細胞傷害剤を保持する葉酸でコーティングされたP B M ナノ粒子は、F R 発現細胞をそれらの破壊のための対象とし、直接的（すなわち、B r C a 細胞）及び間接的（すなわち、乳房腫瘍関連及び末梢T r e g 細胞）の両方で腫瘍の進行を阻害する。

【 0 4 6 3 】

別のさらなる実施形態では、標的化剤は、アデノシン受容体、 $\alpha v \beta 3$ 、アミノペプチダーゼP、 α フェトリプロテイン、がん抗原125、癌胚性抗原、カベオリン-1、ケモカイン受容体、クラスチリン、癌胎児性抗原、C D 2 0、ヒト成長因子受容体（H G F R）、上皮腫瘍抗原、黒色腫関連抗原、M U C 1、R a s、p 5 3、H e r 2 / N e u、E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4、葉酸受容体、前立腺特異的膜抗原、前立腺特異的抗原、プリン受容体、放射線誘発細胞表面受容体、セルピンB 3、セルピンB 4、扁平細胞がん抗原、トロンボスポンジン、腫瘍抗原4、腫瘍関連糖タンパク質72、チロシナーゼ、及びチロシンキナーゼなどからなるが、これらに限定されない腫瘍関連抗原に結合することができる抗体、ペプチド、または免疫細胞関連の多価抗体/融合タンパク質/構築物である。

【 0 4 6 4 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物1の結晶性塩形態は、がんの治療のためのワクチン接種プロトコールと組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物1の結晶性塩形態は、ワクチンなどの免疫療法剤と組み合わせて使用することができる。種々の実施形態では、例示的なワクチンとしては、がん抗原に対する免疫応答を刺激するのに使用されるものが挙げられる。

【 0 4 6 5 】

本明細書で開示されている化合物1の結晶性塩形態、及び賦形剤材料と組み合わせて単一の剤形を生成してもよい追加の1以上の追加の治療剤（上述のような追加の治療剤を含む組成物中）の両方の量は、治療される宿主及び特定の投与様式に応じて変化するであろう。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、本発明の化合物0.01~100mg / kg体重/日の投与量を投与することができるように製剤化される。

【 0 4 6 6 】

追加の治療剤及び本明細書で開示されている化合物1の結晶性塩形態は相乗的に作用し得る。したがって、そのような組成物における追加の治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単剤療法で必要とされる量よりも少ない場合があり、またはさらに低い用量が使用された患者に対する副作用はさらに少ない場合がある。ある特定の実施形態では、そのような組成物では、追加の治療剤の0.01~10,000 μ g / kg体重/日の投与量を投与することができる。

【 0 4 6 7 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている化合物1の結晶性塩形態は、がんなどの本明細書に開示されている疾患の治療のために、以下のキナーゼ：A k t 1、A k t 2、A k t 3、T G F - β R、P K A、P K G、P K C、C a M - キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、M E K K、E R K、M A P K、m T O R、E G F R、H E R 2、H E R 3、H E R 4、I N S - R、I G F - 1 R、I R - R、P D G F α R、P D G F β / R、C S F I R、K I T、F L K - I I、K D R / F L K - 1、F L K - 4、f l t - 1、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F G F R 4、R o n、S e a、T R K A、T R K B、T R K C、F L T 3、V E G F R / F l t 2、F l t 4、E p h A 1、E p h A 2、E p h A 3、E p h B 2、E p h B 4、T i e 2、S r c、F y n、L c k、F g r、B t k、F a k、S Y R、F R K、J A K、A B L、A L K、C D K 7、C D K 1 2、C D K 1 3、K R A S及びB - R a f、の1以上の阻害剤と組み合わせることができる。いくつ

10

20

30

40

50

かの実施形態では、本明細書に開示されている化合物 1 の結晶形態または塩形態を、がんの治療のために、C D 4 7 及び M A L T 1 タンパク質の 1 以上の阻害剤と組み合わせることができる。

【 0 4 6 8 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている化合物 1 の結晶性塩形態を、がんなどの本明細書に開示されている疾患の治療のために、1 以上のポリ A D P リボースポリメラーゼ (P A R P) 阻害剤と組み合わせて使用することができる。例示的な P A R P 阻害剤としては、オラパリブ (L y n p a r z a (登録商標))、ルカプリブ (R u b r a c a (登録商標)) ニラパリブ (Z e j u l a (登録商標))、タルゾパリブ (T a l z e n n a (登録商標)) 及び T P S T - 1 1 2 0 が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 4 6 9 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている化合物 1 の結晶性塩形態を、がんなどの疾患の治療のために、本明細書に開示されているキナーゼ阻害剤のいずれかとの併用療法において使用することができる。例示的なキナーゼ阻害剤としては、イマチニブ、バリシチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、スニチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、ピルフェニドン、ザヌブルチニブ、ウパダシチニブ (u p d a c i t i n i b)、フェドラチニブ、エントレクチニブ、アルペリシブ、パゾパニブ、クリゾチニブ、ベムラフェニブ、バンデタニブ、ルキソリチニブ、アキシチニブ、ボスチニブ、レゴラフェニブ、トファシチニブ、カボザンチニブ、ポナチニブ、トラメチニブ、ダブラフェニブ、アフアチニブ、イブルチニブ、セリチニブ、イデラリシブ、ニンテダニブ、パルボシクリブ、レンバチニブ、コビメチニブ、アベマシクリブ、アカラブルチニブ、アレクチニブ、ピニメチニブ、ブリガチニブ、エンコラフェニブ、エルダフィチニブ、エベロリムス、フォスタマチニブ、ギルター (g i l t e r)、ラロトレクチニブ、ロルラチニブ、ネタルスジル、オシメルチニブ、ベキシダルチニブ、リボシクリブ、テムシロリムス、X L - 1 4 7、X L - 7 6 5、X L - 4 9 9、X L - 8 8 0、が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物を、がんなどの本明細書に開示されている疾患の治療のために、H S P 9 0 阻害剤 (例えば、X L 8 8 8)、肝臓 X 受容体 (L X R) 修飾物質、レンチノイド関連オーファン受容体ガンマ (R O R γ) 修飾物質、C K 1 阻害剤、C K 1 - α 阻害剤、W n t 経路阻害剤 (例えば、S S T - 2 1 5)、または鉍質コルチコイド受容体阻害剤 (例えば、エサキセレノンまたは X L - 5 5 0)、と組み合わせて使用することができる。

20

30

【 0 4 7 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている化合物 1 の結晶性塩形態を、がんなどの本明細書に開示されている疾患の治療のために、ポラツズマブベドチンと組み合わせて使用することができる。

【 0 4 7 1 】

標識化合物及びアッセイ法

本発明の別の態様は、画像化技術においてだけでなく、ヒトを含む組織試料中の T A M キナーゼを局在化し、定量するための、及び標識化合物の結合阻害によって T A M キナーゼリガンドを同定するためのインビトロ及びインビボの両方でのアッセイにおいても有用である化合物 1 の標識結晶性塩形態 (放射性標識、蛍光標識など) に関する。したがって、本発明はそのような標識化合物を含有する T A M キナーゼアッセイを含む。

40

【 0 4 7 2 】

本発明はさらに、化合物 1 の同位体標識結晶性塩形態を含む。「同位体標識された」または「放射性標識された」化合物は、1 以上の原子が、自然界で通常見られる (すなわち、天然に存在する) 原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられる、または置換される化合物 1 の結晶性塩形態である。本発明の化合物に組み込まれてもよい好適な放射性核種としては、²H (重水素を示すように D と表記)、³H (トリチウムを示すように T と表記)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷

50

B r、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及び ^{131}I が挙げられるが、これらに限定されない。本放射性標識化合物に組み込まれる放射性核種はその放射性標識化合物の特定の用途に左右されるであろう。例えば、試験管内メタロプロテアーゼ標識及び競合アッセイのためには、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、または ^{35}S を組み込んでいる化合物が一般に最も有用であろう。放射性イメージング用途のためには、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br または ^{77}Br が一般に最も有用であろう。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の結晶形態または結晶性塩形態において、炭素原子に結合した水素などの、1以上の水素が、重水素によって置き換えられる。そのような化合物は、代謝に対する抵抗性の増加を示し、したがって、哺乳動物、特にヒトに投与された場合、任意の化合物の半減期を増加させるのに有用である。

10

【0473】

「放射性標識」または「標識化合物」は少なくとも1つの放射性核種を組み込んでいる化合物であることが理解される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、及び ^{82}Br からなる群から選択される。

【0474】

本発明は、放射性同位体を化合物1の結晶性塩形態に組み込むための合成方法をさらに含むことができる。放射性同位体を有機化合物に組み込むための合成方法は、当技術分野において周知であり、当業者は本発明の化合物に適用可能な方法を容易に認識するであろう。

【0475】

20

化合物1の標識結晶性塩形態は、化合物を同定する/評価するためのスクリーニングアッセイで 사용할 ことができる。例えば、標識される新たに合成されたまたは同定された化合物（すなわち、試験化合物）を、標識の追跡を介して、TAMキナーゼと接触するときのその濃度変動を監視することによって、TAMキナーゼと結合するその能力について評価することができる。例えば、（標識された）試験化合物を、TAMキナーゼに結合することが知られている別の化合物（すなわち、標準化合物）の結合を低減させるその能力について評価することができる。したがって、TAMキナーゼへの結合について標準化合物と競合する試験化合物の能力は、その結合親和性と直接相関する。逆に、他のいくつかのスクリーニングアッセイでは、標準化合物は標識されており、試験化合物は標識されていない。したがって、標準化合物と試験化合物との間の競合を評価するために、標識された標準化合物の濃度を監視して、試験化合物の相対的結合親和性をこうして確認する。

30

【0476】

調製及び実施例

一般的実験技術

水性スラリー実験：水溶解度が1 mg / mL未満であると判定された化合物1の塩を、周囲温度にて20 mLの水中で1日間スラリー化した。次に、固体を真空濾過によって収集し、XRPDによって分析した。

【0477】

クラッシュ冷却（CC）：化合物1と種々の対イオンの濃縮溶液を、高温にてMeOH中で攪拌しながら調製した。高温溶液を含有するキャップをしたバイアルを冷凍庫（約-20℃）に移し、迅速に冷却した。形成された固体を収集した。固体が存在しない場合は、追加の結晶化技術を使用した。

40

【0478】

クラッシュ沈殿（CP）：化合物1及びコフォーマーの透明な溶液を、RTにて種々の溶媒中で調製した。固体が溶液からクラッシュアウト（crashed out）するまで穏やかに攪拌しながら、種々の貧溶媒のアリコートをやつくりと溶液に加えた。混合物を指定された時間攪拌した。形成された固体を、陽圧濾過によって収集した。

【0479】

急速冷却（FC）：化合物1と種々の対イオンの濃縮溶液を、アセトンまたはMeOH中で高温にて攪拌しながら調製した。熱溶液を含有するキャップをしたバイアルを、周囲

50

温度でベンチトップに移した。形成された固体を収集した。固体が存在しない場合は、追加の結晶化技術を使用した。

【0480】

急速蒸発（FE）：化合物1及びコフォーマーの透明な溶液を、種々の溶媒中で調製した。バイアルはキャップを外したままにして、周囲条件で溶媒を蒸発させた。

【0481】

相互変換スラリー：化合物1形態Aのスラリーを、未溶解の固体が存在するように、周囲条件で所定の溶媒系に十分な固体を加えることによって調製した。次に、混合物を長時間攪拌して、飽和を確実にした。次に、目的の形態の固体を飽和溶液のアリコートに加え（0.2 µm ナイロンフィルターで濾過）、未溶解の固体が存在するようにした。次に、混合物を周囲温度で長時間攪拌し、固体を単離した。

10

【0482】

単離技術：一般に、単離は、固体を単離する前に周囲温度への平衡化を最小限に抑えるために、それぞれの温度制御デバイスから非周囲試料を除去した後、迅速に行われた。

【0483】

液相のデカンテーション：溶液系結晶化技術により単離された固体の一部を、懸濁液を遠心分離し（必要な場合）、液相を廃棄して湿った固体を残すことによって収集した。本明細書で「湿った状態で分析される」と指定されない限り、固体を短時間乾燥させた（例えば、空気乾燥または窒素下で）。

【0484】

陽圧濾過：シリンジ及びSwinnexフィルターホルダーアセンブリを介してスラリーをプレスすることにより、0.2 µm ナイロンまたはPTFEフィルター上に固体を収集した。一般に、固体を、フィルターに20 mL 注射器の空気を吹き付けることによって短時間乾燥させた。本明細書で「湿った状態で分析される」と指定された場合、固体は母液で湿ったままにされた。一部の試料を、分析前に穏やかな窒素ガス流下でさらに短時間乾燥させた。

20

【0485】

真空濾過：固体を真空濾過によって紙またはナイロンフィルター上に収集し、減圧下でフィルター上で短時間風乾した後、バイアルに移した。

【0486】

反応結晶化（RC）：化合物1と種々のコフォーマーとの混合物を、高温のアセトンスラリーで混合して、コフォーマーのモル濃度がAPIの2倍超になるようにした。溶液を、所与の時間攪拌した。透明な溶液が観察された場合、追加の結晶化技術を使用した。

30

【0487】

安定性試験：種々の化合物1塩を、75% RHチャンバー内の開いたバイアル中に入れた（飽和塩化ナトリウム溶液（solution a））。RHチャンバーを40 °Cのオープン内に15～16日間置いた。試料を、期間の終了時にPLM及びXRPDによって分析した。

【0488】

徐冷（SC）：化合物1と種々のコフォーマーの濃縮溶液を、高温にてさまざまな溶媒中で攪拌しながら調製した。バイアルを加熱試料ブロック内でキャップをして、ホットプレート オフにして、加熱バイアルブロック内でバイアルを周囲温度まで徐々に冷却した。透明な溶液を、周囲温度に冷却すると、冷蔵庫（5～7 °C）及び/または冷凍庫（約-20 °C）内でさらに冷却した。固体が存在しない場合は、追加の結晶化技術を使用した。

40

【0489】

緩徐蒸発：溶液を、種々の溶媒中で攪拌しながら調製し、通常、0.2 µm のナイロンまたはPTFEフィルターで濾過した。特に指定しない限り、各溶液を、周囲条件で、覆われたバイアル（例えば、緩くキャップをしているか、穴の開いたアルミホイルで覆われているなど）から蒸発させた。部分蒸発（固体が残っている少量の溶媒と共に存在する）として指定されない限り、溶液を蒸発乾固させ、その場合、固体を、本明細書に記載され

50

ているように単離した。

【0490】

溶解度の推定：種々の溶媒のアリコートを、目視観測で判断して完全に溶解するまで、指定された温度で攪拌（通常は超音波処理）しながら、測定量の化合物 1 に加えた。最初のアリコートの追加後に溶解が発生した場合、値は「>」として報告される。溶解が発生しなかった場合、値は「<」として報告される。

【0491】

水溶性の推定：超音波処理により、測定量の種々の化合物 1 塩に水のアリコートを加えた。

【0492】

スラリー実験：化合物 1 と種々のコフォーマーの飽和溶液を、さまざまな溶媒及び溶媒混合物中で調製した。混合物を、周囲温度及び高温で記載された時間攪拌した。指定された技術によって固体を収集し、必要に応じて追加の結晶化技術を使用した。

【0493】

真空オープン脱溶媒和：種々の分析方法によって溶媒和物であると判定された化合物 1 の塩について、脱溶媒和を試みた。試料を、周囲温度～80 の範囲の温度の真空オープン内に所与の期間置いた。試料を、脱溶媒和の成功を判断するために XRPD 及び / または TGA によって分析した。

【0494】

蒸気拡散：濃縮溶液を種々の溶媒中で調製して、通常、0.2 μm ナイロンまたは PTFE フィルターで濾過した。濾過した溶液を小型バイアルに分注し、次にそれを貧溶媒を含有する大型バイアル内に入れた。小型バイアルはキャップを外したままにし、大型バイアルはキャップをして、蒸気拡散を発生させた。存在するすべての固体を、本明細書に記載されているように単離した。

【0495】

蒸気加圧：選択した固体を小型バイアルに移し、次に溶媒を含有する大型バイアル内に入れた。小型バイアルはキャップを外したままにし、大型バイアルはキャップをして、指定された温度で蒸気加圧が発生するようにした。

【0496】

コフォーマーとは、化合物 1 に関連して本明細書に開示されている 1 以上の薬学的に許容される塩基及び / または薬学的に許容される酸を意味する。本明細書で使用される例示的なコフォーマーとしては、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、HBr、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、及びトルエンスルホン酸、が挙げられる。

【0497】

装置的技术

示差走査熱量測定 (DSC)：DSC を、Mettler-Toledo DSC3+ 示差走査熱量計を使用して実行した。温度校正を、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実行した。試料を密閉またはオープンアルミニウム DSC パンに入れ、重量を正確に記録した。試料パンとして構成された計量したアルミニウムパンを、セルの基準側に置いた。試料を、-10 / 分の昇温速度で -30 から 250 まで分析した。サーモグラムは参照温度 (x 軸) でプロットされているが、結果は試料温度に従って報告される。

【0498】

動的蒸気収着 (DVS)

【0499】

a. VTI：自動蒸気収着 (VS) データを、VTI SGA-100 蒸気収着分析器上で収集した。NaCl 及び PVP を、校正標準として使用した。分析前に試料を乾燥させた。収着及び脱着データを、窒素パージ下で 10% RH 増分で 5% ~ 95% RH の範囲にわたって収集した。分析に使用した平衡基準は、5 分での質量変化が 0.0100%

10

20

30

40

50

未満であり、最長平衡化時間は3時間であった。試料の初期含水量についてはデータを補正しなかった。

【0500】

b. Intrinsic: 自動蒸気収着 (VS) データを、表面測定システム DVS Intrinsic 機器上で収集した。分析前に試料を乾燥させなかった。収着及び脱着データを、窒素パージ下で 10% RH 増分で 5% ~ 95% RH の範囲にわたって収集した。分析に使用した平衡基準は、5 分での質量変化が 0.0100% 未満であり、最長平衡化時間は3時間であった。試料の初期含水量についてはデータを補正しなかった。

【0501】

ホットステージ顕微鏡法 (HSM): ホットステージ顕微鏡法を、SPOT Insight (商標) カラーデジタルカメラを搭載した Leica DM LP 顕微鏡に取り付けられた Linkam ホットステージ (FTIR 600) を使用して実行した。温度較正を、USP 融点標準を使用して実行した。試料をカバーガラス上に置き、2 番目のカバーガラスを試料の上に置いた。ステージが加熱されると、交差偏光子及び鋭敏色検板を備えた 20 倍の対物レンズを使用して、各試料を視覚的に観察した。画像を、SPOT ソフトウェア (v. 4.5.9) を使用してキャプチャした。

【0502】

光学顕微鏡法: 試料を、交差偏光子を備えた Motic もしくは Wolfe 光学顕微鏡で、または交差偏光子を備え鋭敏色検板を備えた Leica 実体顕微鏡で観察した。

【0503】

pKa 及び log P の測定: pKa 及び log P の測定は、East Sussex, United Kingdom の Pion Inc. / Sirius Analytical Instruments Ltd. によって実行された。

【0504】

溶液プロトン核磁気共鳴分光法 (^1H NMR): 溶液 ^1H NMR スペクトルは、Champaign, IL の Spectral Data Services によって取得された。およそ 5 ~ 10 mg の試料を DMSO- d_6 中に溶解して、試料を調製した。データ取得パラメータを、この報告のデータセクション中各スペクトルの最初のページに表示する。

【0505】

熱重量分析 (TGA): 熱重量分析を、Mettler Toledo TGA/DSC 3+ 分析器を使用して実行した。温度較正を、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実行した。試料をアルミパンに入れた。オープンパンを TG 炉内に挿入した。炉を窒素下で加熱した。各試料を、2、5、または 10 / 分の昇温速度で周囲温度から 350 に加熱した。サーモグラムは参照温度 (x 軸) でプロットされているが、結果は試料温度に従って報告される。

【0506】

X 線粉末回折 (XRPD)

a. 反射: XRPD パターンを、PANalytical X'Pert PRO MPD 回折計を使用して、室温 (298 ケルビン) で長い微小焦点源及びニッケルフィルターを使用して生成された Cu K α 放射線の入射ビームを使用して収集した。回折計は、対称性 Bragg-Brentano ジオメトリを使用して構成された。分析前に、シリコン標本 (NIST SRM 640e) を分析して、Si 111 ピークの観測位置が、NIST 認定位置と一致することを証明した。試料の標本をウェルに詰めた。散乱防止スリット (SS) を使用して、空気によって生成されるバックグラウンドを最小限に抑えた。ソーラスリットを入射ビーム及び回折ビームに使用して、軸発散からのブロードニングを最小限に抑えた。試料から 240 mm の位置にある走査式位置検知型検出器 (X'Celerator) 及び Data Collector ソフトウェア v. 2.2b 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) と入射ビーム SS を含むこの報告のデータセクションの画像の上に表示されている。

【0507】

b. 透過率: XRPDパターンを、PANalytical X'Pert PRO MPD回折計を使用して、室温(298ケルビン)でOptixの長い微小焦点光源を使用して生成されたCu放射線の入射ビームを使用して収集した。楕円傾斜型多層膜ミラーを使用して、標本を通過したCu K α X線の焦点を、検出器上に合わせた。分析前に、シリコン標本(NIST SRM 640e)を分析して、Si 111ピークの観測位置が、NIST認定位置と一致することを証明した。試料の標本を3 μ m厚フィルム間に挟み、透過形状で分析した。ビームストップ、短い散乱防止エクステンション、散乱防止ナイフエッジを使用して、空気によって発生するバックグラウンドを最小限に抑えた。ソーラスリットを入射ビーム及び回折ビームに使用して、軸発散からのブロードニングを最小限に抑えた。標本から240mmの位置にある走査式位置検知型検出器(X'Celerator)及びData Collectorソフトウェアv.2.2b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、ミラーの前の発散スリット(DS)を含むこの報告のデータセクションの画像の上に表示されている。

10

【0508】

XRPD指数付け

指数付け及び構造精密化は、計算による研究である。所与の指数付きXRPDパターンについて言及されている図内で、バーでマークされた許容ピーク位置と観察ピークとの間の一致は、一貫した単位胞の決定を示している。パターンの指数付けが成功した場合は、特に明記されていない限り、試料が主に単結晶相で構成されていることを示す。割り当てられた吸光度シンボル、単位胞パラメータ、及び導出量と一致する空間群が表にされている。

20

【実施例】

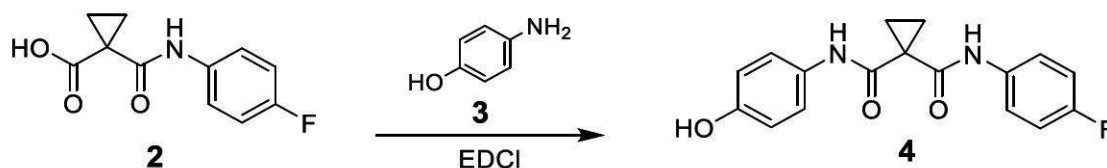
【0509】

調製例1: 化合物1の合成

【0510】

ステップ1: N-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(4):

【化4】



30

【0511】

ジメチルアセトアミド(DMA)(60mL)中の化合物2(10g、44.80mmol、1当量)及び化合物3(5.87g、53.8mmol、1.2当量)の溶液に、3-(エチルイミノメチレンアミノ)-N,N-ジメチル-プロパン-1-アミン塩酸塩(EDCI)(10.31g、53.8mmol、1.2当量)を加えた。反応が完了するまで、混合物を20で激しく攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液(aq)(400mL)に注ぎ、EtOAc(4×100mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和NaCl水溶液(100mL)で洗浄し、無水(anhyd)Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。化合物4(21g、粗製)(純度50%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (br s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 7.61 (dd, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.13 (t, 2H), 6.68 (d, 2H), 1.42 (s, 4H); C₁₇H₁₅FN₂O₃のMS(EI)、実測値314.9(MH⁺)。

40

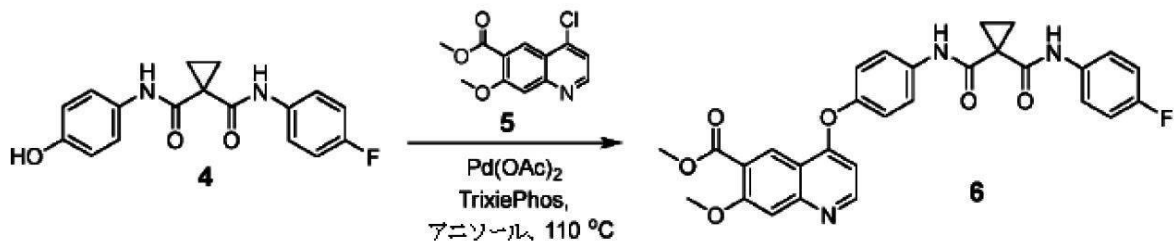
【0512】

ステップ2: メチル4-[4-[1-[(4-フルオロフェニル)カルバモイル]シクロプロパン-カルボニル]アミノ]フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボ

50

キシレート (6) :

【化5】



10

【0513】

アニソール (50 mL) 中の化合物 4 (5.99 g、9.5 mmol、1.2 当量)、化合物 5 (2 g、8.0 mmol、1.0 当量)、Pd(OAc)₂ (89 mg、397.4 μmol、0.05 当量)、rac-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (TrixiePhos、316.71 mg、794.7 μmol、0.1 当量)、及び K₃PO₄ (2.53 g、11.9 mmol、1.5 当量) の混合物を、窒素雰囲気下で 110 °C にて 2 時間 (h) 撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (1:1 石油エーテル:EtOAc ~ 20:1 EtOAc:MeOH) によって精製した。化合物 6 が得られた (2.6 g、61.8% 収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.63 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H); C₂₉H₂₄FN₃O₆ の MS (EI)、実測値 530.0 (MH⁺)。

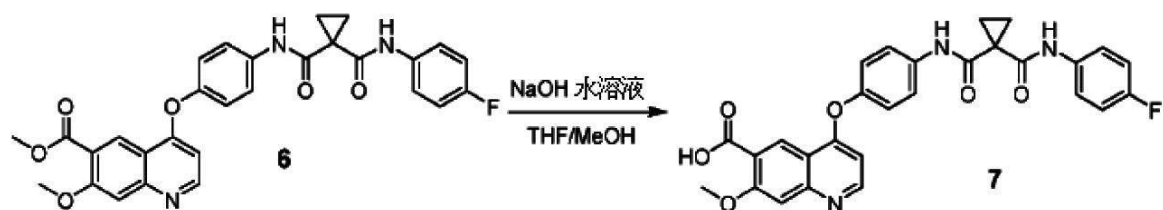
20

【0514】

ステップ 3: 4-[4-[1-[(4-フルオロフェニル)カルバモイル]シクロプロパン-カルボニル]アミノ]フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボン酸 (7)

30

【化6】



【0515】

テトラヒドロフラン (THF) (15 mL) 及び MeOH (15 mL) 中の化合物 6 (1.8 g、3.4 mmol、1 当量) の溶液に、2 M NaOH 水溶液 (7 mL、4.1 当量) を加えた。混合物を 6 ~ 13 °C で 4 時間撹拌した。混合物を 1 M HCl 水溶液で pH をおよそ 8 に調整し、濃縮して溶媒を除去した。水 (50 mL) を加え、混合物を 1 M HCl 水溶液で pH をおよそ 6 に調整した。得られた沈殿物を濾過し、水 (2 × 10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させた。化合物 7 が得られた (1.7 g、97.0% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.22 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.64 (dd, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.45 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.47 (s, 4H); C₂₈H₂₂FN₃O₆ の

40

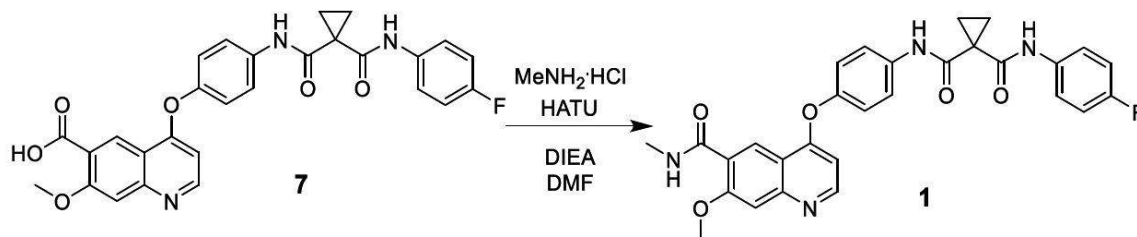
50

MS (EI)、実測値 516.1 (MH⁺)。

【0516】

ステップ4: 1-N'-(4-フルオロフェニル)-1-N-[4-[7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル]オキシフェニル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(1)

【化7】



10

【0517】

DMF (10 mL) 中の化合物 7 (300 mg、582.0 μmol、1 当量)、HATU (332 mg、873.2 μmol、1.5 当量)、及び DIEA (302 mg、2.3 mmol、406 μL、4 当量) の溶液を、6 ~ 10 で 1 時間撹拌した。メタンアミン塩酸塩 (79 mg、1.2 mmol、2.0 当量) を加え、混合物を 6 ~ 10 で 17 時間撹拌した。混合物を濾過し、得られた濾液を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 mm * 25 mm * 5 μm、勾配: 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液中 33 ~ 63 % のアセトニトリル、流速: 25 mL / 分) によって精製した。化合物 1 が得られた (105.4 mg、34.3 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 - 8.33 (m, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.84 (d, 3H) 1.47 (s, 4H); C₂₉H₂₅FN₄O₅ の MS (EI)、実測値 529.1 (MH⁺)。

20

【0518】

実施例 1: 化合物 1 ベシル酸塩形態 A の調製

熱アセトン中の 1 モル当量のベンゼンスルホン酸を化合物 1 に加えた。次に、得られたスラリーを約 50 で 3 日間撹拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【0519】

実施例 2: 化合物 1 ベシル酸塩形態 B の調製

化合物 1 ベシル酸塩形態 A を 80 で 1 日間真空中に置いて、化合物 1 ベシル酸塩形態 A と化合物 1 ベシル酸塩形態 B との混合物を提供した。

【0520】

実施例 3: 化合物 1 安息香酸塩形態 A の調製

1 モル当量の安息香酸及び化合物 1 に熱メタノールを加えた。得られた溶液を約 60 で 20 分間撹拌した。次に、溶液を -20 にクラッシュ冷却し、1 日間放置した。固体を真空濾過により濾過した。

40

【0521】

実施例 4: 化合物 1 カンシル酸塩形態 A の調製

熱アセトン中の 1 モル当量のカンファースルホン酸を化合物 1 に加えた。次に、得られた溶液を約 50 で 3 日間撹拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【0522】

実施例 5: 化合物 1 カンシル酸塩形態 B の調製

化合物 1 カンシル酸塩形態 A を 80 で 1 日間真空中に置き、化合物 1 カンシル酸塩形態 B を提供した。

50

【 0 5 2 3 】

実施例 6 : 化合物 1 クエン酸塩形態 A の調製

アセトン中の 1 モル当量のクエン酸を化合物 1 に加えた。次に、得られた溶液を約 5 0 で 4 日間撹拌した。次に、混合物を 2 時間にわたってゆっくりと室温まで冷却し、3 m L のアセトンを加え、溶液を室温でさらに 1 日間撹拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【 0 5 2 4 】

実施例 7 : 化合物 1 クエン酸塩形態 B の調製

アセトン中の 2 モル当量のクエン酸を化合物 1 に加えた。次に、得られた溶液を約 5 0 で 6 日間撹拌した。固体を、熱溶液の陽圧濾過によって収集した。

10

【 0 5 2 5 】

実施例 8 : 化合物 1 エシル酸塩形態 A の調製

熱アセトン中の 1 モル当量のエタンスルホン酸を化合物 1 に加えた。次に、得られた溶液を約 5 0 で 3 日間撹拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【 0 5 2 6 】

実施例 9 : 化合物 1 エシル酸塩形態 B の調製

化合物 1 エシル酸塩形態 A を 8 0 で 1 日間真空に置き、化合物 1 エシル酸塩形態 B を提供した。

【 0 5 2 7 】

実施例 1 0 : 化合物 1 H B r 形態 A の調製

1 モル当量の臭化水素酸を、熱アセトン中の化合物 1 のスラリーに加えた。次に、得られた溶液を約 5 0 で 3 日間撹拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

20

【 0 5 2 8 】

実施例 1 1 : 化合物 1 H B r 形態 B の調製

1 モル当量の臭化水素酸を、熱 M E K 中の化合物 1 のスラリーに加えた。次に、得られた溶液を約 5 5 で 1 日間撹拌した。次に、溶液をゆっくりと冷却した。

【 0 5 2 9 】

実施例 1 2 : 化合物 1 乳酸塩形態 A の調製

1 モル当量の乳酸を、熱アセトン中の化合物 1 のスラリーに加えた。次に、得られた溶液を約 5 0 で 3 日間撹拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

30

【 0 5 3 0 】

実施例 1 3 A : 化合物 1 リンゴ酸塩形態 A の調製

アセトン中の 1 モル当量のリンゴ酸を化合物 1 に加えた。次に、得られた溶液を約 5 0 で 4 日間撹拌し、2 時間にわたって室温までゆっくりと冷却し、3 m L のアセトンで希釈し、室温で 1 日間撹拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【 0 5 3 1 】

実施例 1 3 B : 化合物 1 リンゴ酸塩形態 A の調製

アセトン中の 2 モル当量のリンゴ酸を化合物 1 に加えた。次に、得られた溶液を約 5 0 で 6 日間撹拌した。固体を、熱溶液の陽圧濾過によって収集した。

【 0 5 3 2 】

実施例 1 4 A : 化合物 1 マレイン酸塩形態 A の調製

1 モル当量のマレイン酸水溶液を、M E K 中の化合物 1 のスラリーに加えて、1 : 7 の水 / M E K の溶液を提供した。次に、得られた溶液を約 5 5 で 5 分 ~ 1 日間撹拌し、ゆっくりと冷却し、溶媒を部分的に蒸発させた (F E) 。

40

【 0 5 3 3 】

実施例 1 4 B : 化合物 1 マレイン酸塩形態 A の調製

熱アセトン中の 2 モル当量のマレイン酸を化合物 1 に加えた。次に、得られた溶液を約 5 0 で 1 日間撹拌し、次に溶液を室温まで急冷した。固体を、熱溶液の陽圧濾過によって収集した。

【 0 5 3 4 】

50

実施例 15：化合物 1 マレイン酸塩形態 B の調製
(スケールアップ) 2 モル当量のマレイン酸と化合物 1 を、約 50 の熱アセトン中で、種結晶を加えて 2 日間スラリー化した。固体を、真空濾過によって収集して、化合物 1 マレイン酸塩形態 A 及び B の混合物を提供した。

【0535】

実施例 16：化合物 1 メシル酸塩形態 A の調製
1 モル当量のメタンスルホン酸を、室温で、THF 中の化合物 1 のスラリーに加えた。スラリーを室温で 3 日間攪拌し、次に固体を陽圧濾過によって収集した。

【0536】

実施例 17：化合物 1 メシル酸塩形態 B の調製
1 モル当量のメタンスルホン酸を、クロロホルム中の化合物 1 のスラリーに加えた。次に、スラリーを約 50 で 3 日間攪拌した。次に、溶液をゆっくりと室温まで冷却した。ヘプタンを加えて、最終溶液が約 8 : 1 のクロロホルム対ヘプタンになるようにし、溶液を 5 時間攪拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【0537】

実施例 18：化合物 1 メシル酸塩形態 C の調製
1 モル当量のメタンスルホン酸を、約 60 でメタノール中の化合物 1 の溶液に加えた。次に、溶液を -20 にクラッシュ冷却し、2 日間放置した。溶媒を部分的に蒸発させ、MTBE を加えて、最終溶液が約 2 : 5 のメタノール対 MTBE になるようにし、溶液を 5 時間攪拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【0538】

実施例 19：化合物 1 シュウ酸塩形態 A の調製
熱アセトン中の 1 モル当量のシュウ酸を化合物 1 に加えた。次に、得られた溶液を約 50 で 3 日間攪拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【0539】

実施例 20：化合物 1 シュウ酸塩形態 B の調製
55 の 1 モル当量のシュウ酸水溶液を、MEK 中の化合物 1 のスラリーに加えて、1 : 7 の水 / MEK の溶液が得られた。次に、得られた溶液を約 55 で 1 日間攪拌し、ゆっくりと冷却し、溶媒を部分的に蒸発させた (FE)。

【0540】

実施例 21：化合物 1 シュウ酸塩形態 C の調製
55 の TFE 中の 1 モル当量のシュウ酸を化合物 1 に加えた。次に、得られた溶液を室温まで 1 日間ゆっくりと冷却し、2 ~ 8 で冷蔵庫に 2 時間置いて、次に -20 で冷凍庫に 6 日間置いた。次に、溶液を 1 体積の MTBE でクラッシュ沈殿させ、室温で 1 日間攪拌し、陽圧濾過によって濾過した。

【0541】

実施例 22：化合物 1 プロピオン酸塩形態 A の調製
1 モル当量のプロピオン酸を、熱アセトン中の化合物 1 に加えた。次に、得られた溶液を約 50 で 3 日間攪拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【0542】

実施例 23A：化合物 1 コハク酸塩形態 A の調製
1 モル当量のコハク酸を、アセトン中の化合物 1 に加えた。次に、得られた溶液を約 50 で 4 日間攪拌し、次に室温までゆっくりと冷却し、さらに 1 日攪拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【0543】

実施例 23B：化合物 1 コハク酸塩形態 A の調製
2 モル当量のコハク酸を、アセトン中の化合物 1 に加えた。次に、得られた溶液を約 50 で 6 日間攪拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【0544】

実施例 24：化合物 1 硫酸塩形態 A の調製

10

20

30

40

50

1 モル当量の硫酸を、T H F 中の化合物 1 のスラリーに加えた。得られた溶液を室温で 3 日間撹拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【 0 5 4 5 】

実施例 2 5 : 化合物 1 硫酸塩形態 B の調製

1 モル当量の硫酸を、メタノール中の化合物 1 に約 6 0 で加えた。次に、得られた溶液を - 2 0 にクラッシュ冷却し、2 日間放置した。次に、溶媒を蒸発させ (F E)、表題の形態を提供した。

【 0 5 4 6 】

実施例 2 6 : 化合物 1 硫酸塩形態 C の調製

1 モル当量の硫酸を、クロロホルム中の化合物 1 に加え、得られた溶液を約 5 0 で 3 日間撹拌した。次に、得られた溶液をゆっくりと室温まで冷却し、1 日間放置した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【 0 5 4 7 】

実施例 2 7 : 化合物 1 酒石酸塩形態 A の調製

1 モル当量の L - 酒石酸を、T H F 中の化合物 1 に加え、得られた溶液を室温で 3 日間撹拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【 0 5 4 8 】

実施例 2 8 : 化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B の調製

1 モル当量の L - 酒石酸を、アセトン中の化合物 1 に加え、得られた溶液を約 5 0 で 3 4 日間撹拌した。次に、得られた溶液をゆっくりと室温まで冷却し、1 日間放置した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【 0 5 4 9 】

実施例 2 9 : 化合物 1 トシル酸塩形態 A の調製

1 モル当量の p - トルエンスルホン酸を、アセトン中の化合物 1 に加え、得られた溶液を約 5 0 で 3 日間撹拌した。固体を、陽圧濾過によって収集した。

【 0 5 5 0 】

実施例 3 0 : 化合物 1 トシル酸塩形態 B の調製

(スケールアップ) 1 モル当量の熱アセトン中の p - トルエンスルホン酸を、アセトン中の化合物 1 に約 5 0 で加えた。次に種結晶を加え、得られた溶液を約 5 0 で 2 日間撹拌した。

【 0 5 5 1 】

他の実施形態

前述の開示を、明確性及び理解の目的で、例示説明及び例としてある程度詳細に説明した。本発明を、種々の特定の及び好ましい実施形態及び技術を参照して説明した。しかしながら、本発明の精神及び範囲にとどまりながら、多くの変形及び修正を行うことができることを理解すべきである。変更及び修正が添付のクレームの範囲内で実施することができることは当業者には明らかであろう。したがって、上記の説明は例示説明を意図したものであり、限定的なものではないことを理解すべきである。

【 0 5 5 2 】

したがって、本発明の範囲は、上記の説明を参照して決定されるべきではなく、その代わりに、以下の添付の特許請求の範囲を、そのような特許請求の範囲の対象となる均等物の全範囲と共に参照して決定されるべきである。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

化合物 1 ベシル酸塩形態 A、化合物 1 ベシル酸塩形態 B、化合物 1 安息香酸塩形態 A、化合物 1 カンシル酸塩形態 A、化合物 1 カンシル酸塩形態 B、化合物 1 クエン酸塩形態 A、化合物 1 クエン酸塩形態 B、化合物 1 エシル酸塩形態 A、化合物 1 エシル酸塩形態 B、化合物 1 H B r 形態 A、化合物 1 H B r 形態 B、化合物 1 乳酸塩形態 A、化合物 1 リンゴ酸塩形態 A、化合物 1 マレイン酸塩形態 A、化合物 1 マレイン酸塩形態 B、化合物 1 メシル酸塩形態 A、化合物 1 メシル酸塩形態 B、化合物 1 メシル酸塩形態 C、化合物 1 シュウ

10

20

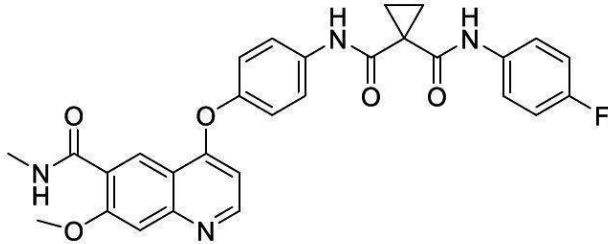
30

40

50

酸塩形態 A、化合物 1 シュウ酸塩形態 B、化合物 1 シュウ酸塩形態 C、化合物 1、プロピオン酸塩形態 A、化合物 1 コハク酸塩形態 A、化合物 1 硫酸塩形態 A、化合物 1 硫酸塩形態 B、化合物 1 硫酸塩形態 C、化合物 1 酒石酸塩形態 A、化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B、化合物 1 酒石酸塩形態 C、化合物 1 トシル酸塩形態 A、及び化合物 1 トシル酸塩形態 B、からなる群から選択される、化合物 1

【化 8】



化合物 1

の結晶性塩形態。

(項目 2)

化合物 1 ベシル酸塩形態 A として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 3)

前記化合物 1 ベシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、3 . 7 8、7 . 5 6、1 0 . 0 8、1 0 . 4 2、1 1 . 7 0、1 1 . 7 8、1 2 . 0 0、1 2 . 7 1、1 3 . 2 0、1 3 . 9 2、1 4 . 0 6、1 4 . 4 4、1 4 . 9 3、1 5 . 1 8、1 5 . 9 6、1 6 . 2 1、1 6 . 4 0、1 6 . 7 3、1 6 . 8 6、1 7 . 3 8、1 8 . 3 2、1 9 . 0 7、2 0 . 0 7、2 0 . 2 6、2 0 . 5 1、2 0 . 9 4、2 1 . 4 5、2 1 . 6 0、2 2 . 3 0、2 2 . 9 0、2 3 . 0 5、2 3 . 2 8、2 3 . 7 1、2 4 . 2 8、2 4 . 9 7、2 5 . 3 0、2 5 . 6 9、2 6 . 3 3、2 6 . 7 1、2 7 . 2 9、2 7 . 6 5、2 8 . 0 7、2 9 . 2 2、及び 2 9 . 5 0、から選択される、項目 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 4)

前記化合物 1 ベシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、3 . 7 8、7 . 5 6、1 0 . 4 2、2 0 . 5 1、2 0 . 9 4、2 1 . 6 0、及び 2 5 . 3 0、から選択される、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 5)

前記化合物 1 ベシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、3 . 7 8、7 . 5 6、1 0 . 4 2、2 0 . 5 1、2 0 . 9 4、2 1 . 6 0、及び 2 5 . 3 0 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 6)

前記化合物 1 ベシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、3 . 7 8、7 . 5 6、1 0 . 0 8、1 0 . 4 2、1 1 . 7 0、1 1 . 7 8、1 2 . 0 0、1 2 . 7 1、1 3 . 2 0、1 3 . 9 2、1 4 . 0 6、1 4 . 4 4、1 4 . 9 3、1 5 . 1 8、1 5 . 9 6、1 6 . 2 1、1 6 . 4 0、1 6 . 7 3、1 6 . 8 6、1 7 . 3 8、1 8 . 3 2、1 9 . 0 7、2 0 . 0 7、2 0 . 2 6、2 0 . 5 1、2 0 . 9 4、2 1 . 4 5、2 1 . 6 0、2 2 . 3 0、2 2 . 9 0、2 3 . 0 5、2 3 . 2 8、2 3 . 7 1、2 4 . 2 8、2 4 . 9 7、2 5 . 3 0、2 5 . 6 9、2 6 . 3 3、2 6 . 7 1、2 7 . 2 9、2 7 . 6 5、2 8 . 0 7、2 9 . 2 2、及び 2 9 . 5 0、から選択されるすべてのピークによって特徴付けられる、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 7)

前記化合物 1 ベシル酸塩形態 A が、DSCサーモグラムにおいて、約 144 の温度での第 1 の吸熱及び約 170 の温度での第 2 の吸熱によって特徴付けられる、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 8)

前記化合物 1 ベシル酸塩形態 A が、TGAサーモグラムにおいて 39 ~ 177 の温度範囲にわたる約 7.9 % の重量損失によって特徴付けられる、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 9)

化合物 1 ベシル酸塩形態 B として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

10

(項目 10)

前記化合物 1 ベシル酸塩形態 B が、図 4 と実質的に同一の XRPD パターンによって特徴付けられる、項目 9 に記載の結晶性塩形態。

(項目 11)

化合物 1 安息香酸塩形態 A として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 12)

前記化合物 1 安息香酸塩形態 A が、図 5 と実質的に同一の XRPD パターンによって特徴付けられる、項目 11 に記載の結晶性塩形態。

(項目 13)

化合物 1 カンシル酸塩形態 A として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

20

(項目 14)

前記化合物 1 カンシル酸塩 A が、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、5.55、7.90、8.25、8.38、9.55、9.87、10.26、11.12、11.34、12.50、12.94、13.40、13.65、14.79、15.83、16.16、16.41、16.54、16.82、17.10、17.69、18.02、18.22、18.47、18.91、19.10、19.47、20.04、20.87、21.05、22.16、22.36、22.93、23.71、24.55、25.33、26.02、26.40、27.09、27.33、27.97、28.32、28.68、及び 28.98、から選択される、項目 13 に記載の結晶性塩形態。

30

(項目 15)

前記化合物 1 カンシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、5.55、9.87、10.26、16.16、16.82、20.87、22.36、及び 23.71、から選択される、項目 13 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 16)

前記化合物 1 カンシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける以下の、5.55、9.87、10.26、16.16、16.82、20.87、22.36、及び 23.71 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 13 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

40

(項目 17)

前記化合物 1 カンシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける以下の、5.55、7.90、8.25、8.38、9.55、9.87、10.26、11.12、11.34、12.50、12.94、13.40、13.65、14.79、15.83、16.16、16.41、16.54、16.82、17.10、17.69、18.02、18.22、18.47、18.91、19.10、19.47、20.04、20.87、21.05、22.16、22.36、22.93、23.71、24.55、25.33、26.02、26.40、27.09、27.33、27.97、28.32、28.68、及び 28.98、から選択されるすべてのピークによって特徴付けられる、項目 13 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

50

(項目 1 8)

前記化合物 1 カンシル酸塩形態 A が、DSC サーマグラムにおいて、約 110 の温度での第 1 の吸熱及び約 174 の温度での第 2 の吸熱によって特徴付けられる、項目 13 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 9)

前記化合物 1 カンシル酸塩形態 A が、TGA サーマグラムにおいて 38 ~ 170 の温度範囲にわたる約 5.9 % の重量損失によって特徴付けられる、項目 13 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 2 0)

化合物 1 カンシル酸塩形態 B として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

10

(項目 2 1)

前記化合物 1 カンシル酸塩形態 B が、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、5.25、8.32、8.51、8.76、9.05、9.58、9.88、10.00、10.52、10.80、11.06、11.96、12.24、12.58、13.98、15.62、15.81、16.15、16.70、17.12、17.42、17.71、18.41、19.37、19.55、20.63、21.13、21.56、21.89、22.50、23.04、24.43、26.08、27.07、27.97、28.22、及び 28.73、から選択される、項目 20 に記載の結晶性塩形態。

(項目 2 2)

20

前記化合物 1 カンシル酸塩形態 B が、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、5.25、10.52、16.15、21.13、21.56、及び 21.89、から選択される、項目 20 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 2 3)

前記化合物 1 カンシル酸塩形態 B が、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける以下の、5.25、10.52、16.15、21.13、21.56、及び 21.89、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 20 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 2 4)

30

前記化合物 1 カンシル酸塩形態 B が、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける以下の、5.25、8.32、8.51、8.76、9.05、9.58、9.88、10.00、10.52、10.80、11.06、11.96、12.24、12.58、13.98、15.62、15.81、16.15、16.70、17.12、17.42、17.71、18.41、19.37、19.55、20.63、21.13、21.56、21.89、22.50、23.04、24.43、26.08、27.07、27.97、28.22、及び 28.73、から選択されるすべてのピークによって特徴付けられる、項目 20 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 2 5)

化合物 1 クエン酸塩形態 A として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

40

(項目 2 6)

前記化合物 1 クエン酸塩形態 A が、図 10 と実質的に同一の XRPD パターンによって特徴付けられる、項目 25 に記載の結晶性塩形態。

(項目 2 7)

化合物 1 クエン酸塩形態 B として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 2 8)

前記化合物 1 クエン酸塩形態 B が、2 シータスケールでの XRPD パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、4.58、5.95、7.61、8.88、9.19、9.94、11.93、13.26、13.79、14.29、14.68、15.26、15.95、16.64、17.11、17.87、18

50

、 21、18、43、18、90、19、36、19、67、20、14、20、57、
21、47、22、30、22、64、23、06、23、80、24、25、24、5
5、24、81、25、10、25、45、25、54、25、85、26、35、26
、51、26、83、27、16、27、57、27、85、28、08、及び28、4
7、から選択される、項目27に記載の結晶性塩形態。

(項目29)

前記化合物1クエン酸塩形態Bが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける1
以上のピークによって特徴付けられ、前記1以上のピークが、4、58、5、95、8、
88、11、93、13、79、14、29、16、64、18、90、21、47、2
3、80、24、25、及び25、85、から選択される、項目27～28のいずれか1
項に記載の結晶性塩形態。

10

(項目30)

前記化合物1クエン酸塩形態Bが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以
下の、4、58、5、95、8、88、11、93、13、79、14、29、16、6
4、18、90、21、47、23、80、24、25、及び25、85から選択される
、すべてのピークによって特徴付けられる、項目27～29のいずれか1項に記載の結晶
性塩形態。

(項目31)

前記化合物1クエン酸塩形態Bが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以
下の、4、58、5、95、7、61、8、88、9、19、9、94、11、93、1
3、26、13、79、14、29、14、68、15、26、15、95、16、64
、17、11、17、87、18、21、18、43、18、90、19、36、19、
67、20、14、20、57、21、47、22、30、22、64、23、06、2
3、80、24、25、24、55、24、81、25、10、25、45、25、54
、25、85、26、35、26、51、26、83、27、16、27、57、27、
85、28、08、及び28、47、から選択されるすべてのピークによって特徴付けら
れる、項目27～30のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

20

(項目32)

前記化合物1クエン酸塩形態Bが、DSCサーモグラムにおいて開始温度が約175
での吸熱によって特徴付けられる、項目27～31のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

30

(項目33)

前記化合物1クエン酸塩形態Bが、TGAサーモグラムにおいて、約159の温度で
開始し、約220で終了する重量損失によって特徴付けられる、項目27～32のいづ
れか1項に記載の結晶性塩形態。

(項目34)

前記化合物1クエン酸塩形態Bが、相対湿度5%の環境から相対湿度95%の環境に移
されたとき、DVSによって測定される場合、約4、1重量%の増加によって特徴付けら
れる、項目27～33のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

(項目35)

化合物1エシル酸塩形態Aとして特徴付けられる、項目1に記載の結晶性塩形態。

40

(項目36)

前記化合物1エシル酸塩形態Aが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける1
以上のピークによって特徴付けられ、前記1以上のピークが、3、97、7、95、9、
89、10、62、10、92、11、03、11、34、11、77、12、03、1
2、53、12、71、13、27、14、00、14、70、15、08、15、94
、16、17、16、92、17、01、17、19、17、35、17、61、18、
15、18、76、19、03、19、66、19、89、20、26、20、65、2
0、78、21、44、22、08、23、14、23、27、23、99、24、32
、25、43、25、66、25、85、26、52、26、87、27、61、27、
96、28、18、28、40、及び28、91、から選択される、項目35に記載の結

50

晶性塩形態。

(項目 37)

前記化合物 1 エシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、3 . 97、7 . 95、9 . 89、10 . 62、13 . 27、15 . 08、16 . 17、16 . 92、17 . 01、20 . 65、20 . 78、21 . 44、22 . 08、23 . 99、25 . 43、及び 26 . 52、から選択される、項目 35 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 38)

前記化合物 1 エシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、3 . 97、7 . 95、9 . 89、10 . 62、13 . 27、15 . 08、16 . 17、16 . 92、17 . 01、20 . 65、20 . 78、21 . 44、22 . 08、23 . 99、25 . 43、及び 26 . 52 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 35 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

10

(項目 39)

前記化合物 1 エシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、3 . 97、7 . 95、9 . 89、10 . 62、10 . 92、11 . 03、11 . 34、11 . 77、12 . 03、12 . 53、12 . 71、13 . 27、14 . 00、14 . 70、15 . 08、15 . 94、16 . 17、16 . 92、17 . 01、17 . 19、17 . 35、17 . 61、18 . 15、18 . 76、19 . 03、19 . 66、19 . 89、20 . 26、20 . 65、20 . 78、21 . 44、22 . 08、23 . 14、23 . 27、23 . 99、24 . 32、25 . 43、25 . 66、25 . 85、26 . 52、26 . 87、27 . 61、27 . 96、28 . 18、28 . 40、及び 28 . 91、から選択されるすべてのピークによって特徴付けられる、項目 35 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

20

(項目 40)

前記化合物 1 エシル酸塩形態 A が、D S C サーマグラムにおいて、約 69 の温度での第 1 の吸熱、約 156 の第 2 の吸熱、及び約 190 の温度での第 3 の吸熱によって特徴付けられる、項目 35 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 41)

前記化合物 1 エシル酸塩形態 A が、T G A サーマグラムにおいて 38 ~ 188 の温度範囲にわたる約 8 . 5 % の重量損失によって特徴付けられる、項目 35 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

30

(項目 42)

化合物 1 エシル酸塩形態 B として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 43)

前記化合物 1 エシル酸塩形態 B が、図 18 と実質的に同一の X R P D パターンによって特徴付けられる、項目 42 に記載の結晶性塩形態。

(項目 44)

化合物 1 H B r 形態 A として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 45)

前記化合物 1 H B r 塩形態 A が、図 19 と実質的に同一の X R P D パターンによって特徴付けられる、項目 44 に記載の結晶性塩形態。

40

(項目 46)

化合物 1 H B r 形態 B として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 47)

前記化合物 1 H B r 形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、5 . 26、8 . 29、9 . 75、9 . 91、10 . 56、10 . 72、12 . 25、12 . 50、12 . 75、13 . 31、13 . 54、14 . 11、14 . 72、14 . 89、15 . 87、16 . 29、16 . 50、17 . 36、17 . 78、18 . 09、18 . 44、18 . 75、19 . 12、

50

19.24、19.56、19.92、20.40、20.55、20.69、21.18、22.09、22.64、23.24、24.56、25.80、26.52、27.23、27.43、28.13、28.46、28.76、29.08、29.66、及び30.07、から選択される、項目46に記載の結晶性塩形態。

(項目48)

前記化合物1 H B r 形態Bが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、前記1以上のピークは、5.26、9.91、10.72、20.55、20.69、21.18、22.09、23.24、24.56、及び25.80、から選択される、項目46～47のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

(項目49)

前記化合物1 H B r 形態Bが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、5.26、9.91、10.72、20.55、20.69、21.18、22.09、23.24、24.56、及び25.80、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目46～48のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

(項目50)

前記化合物1 H B r 形態Bが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、5.26、8.29、9.75、9.91、10.56、10.72、12.25、12.50、12.75、13.31、13.54、14.11、14.72、14.89、15.87、16.29、16.50、17.36、17.78、18.09、18.44、18.75、19.12、19.24、19.56、19.92、20.40、20.55、20.69、21.18、22.09、22.64、23.24、24.56、25.80、26.52、27.23、27.43、28.13、28.46、28.76、29.08、29.66、及び30.07、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目46～49のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

(項目51)

化合物1 乳酸塩形態Aとして特徴付けられる、項目1に記載の結晶性塩形態。

(項目52)

前記化合物1 乳酸塩形態Aが、図21と実質的に同一のXRPDパターンによって特徴付けられる、項目51に記載の結晶性塩形態。

(項目53)

化合物1 リンゴ酸塩形態Aとして特徴付けられる、項目1に記載の結晶性塩形態。

(項目54)

前記化合物1 リンゴ酸塩形態Aが、図22と実質的に同一のXRPDパターンによって特徴付けられる、項目53に記載の結晶性塩形態。

(項目55)

化合物1 マレイン酸塩形態Aとして特徴付けられる、項目1に記載の結晶性塩形態。

(項目56)

前記化合物1 マレイン酸塩形態Aが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、前記1以上のピークが、7.58、8.34、10.92、12.38、12.87、14.17、15.13、15.78、16.43、16.91、17.51、18.09、18.71、20.30、21.60、21.99、22.30、22.49、23.32、23.56、23.92、24.79、26.04、26.41、26.92、27.62、28.18、28.54、及び29.01、から選択される、項目55に記載の結晶性塩形態。

(項目57)

前記化合物1 マレイン酸塩形態Aが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、前記1以上のピークが、10.92、15.13、15.78、16.43、18.09、18.71、20.30、21.99、22.30、22.49、23.32、23.56、24.79、26.41、26.92、及び29.01、から選択される、項目55～56のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

10

20

30

40

50

(項目 5 8)

前記化合物 1 マレイン酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、1 0 . 9 2、1 5 . 1 3、1 5 . 7 8、1 6 . 4 3、1 8 . 0 9、1 8 . 7 1、2 0 . 3 0、2 1 . 9 9、2 2 . 3 0、2 2 . 4 9、2 3 . 3 2、2 3 . 5 6、2 4 . 7 9、2 6 . 4 1、2 6 . 9 2、及び 2 9 . 0 1、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 5 5 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 5 9)

前記化合物 1 マレイン酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、7 . 5 8、8 . 3 4、1 0 . 9 2、1 2 . 3 8、1 2 . 8 7、1 4 . 1 7、1 5 . 1 3、1 5 . 7 8、1 6 . 4 3、1 6 . 9 1、1 7 . 5 1、1 8 . 0 9、1 8 . 7 1、2 0 . 3 0、2 1 . 6 0、2 1 . 9 9、2 2 . 3 0、2 2 . 4 9、2 3 . 3 2、2 3 . 5 6、2 3 . 9 2、2 4 . 7 9、2 6 . 0 4、2 6 . 4 1、2 6 . 9 2、2 7 . 6 2、2 8 . 1 8、2 8 . 5 4、及び 2 9 . 0 1、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 5 5 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

10

(項目 6 0)

前記化合物 1 マレイン酸塩形態 A が、D S C サーモグラムにおいて約 1 1 7 の温度での吸熱によって特徴付けられる、項目 5 5 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 6 1)

前記化合物 1 マレイン酸塩形態 A が、T G A サーモグラムにおいて 4 2 ~ 1 4 6 の温度範囲で約 3 . 1 重量%の重量損失によって特徴付けられる、項目 5 5 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

20

(項目 6 2)

前記化合物 1 マレイン酸塩形態 A が、相対湿度 5 % の環境から相対湿度 9 5 % の環境に移されたとき、D V S によって測定される場合、約 2 . 5 重量%の増加によって特徴付けられる、項目 5 5 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 6 3)

化合物 1 マレイン酸塩形態 B として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 6 4)

前記化合物 1 マレイン酸塩形態 B が、図 2 8 と実質的に同一の X R P D パターンによって特徴付けられる、項目 6 3 に記載の結晶性塩形態。

30

(項目 6 5)

化合物 1 メシル酸塩形態 A として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 6 6)

前記化合物 1 メシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、5 . 0 6、6 . 6 5、7 . 6 6、8 . 3 5、1 0 . 1 6、1 0 . 7 2、1 1 . 9 8、1 2 . 6 2、1 3 . 3 2、1 4 . 4 1、1 4 . 7 9、1 5 . 4 2、1 5 . 7 2、1 5 . 8 9、1 6 . 2 3、1 6 . 7 7、1 7 . 2 0、1 7 . 5 9、1 8 . 0 8、1 8 . 4 0、1 8 . 8 1、1 9 . 3 3、1 9 . 5 3、1 9 . 7 1、2 0 . 1 4、2 0 . 3 8、2 0 . 7 3、2 1 . 0 5、2 1 . 5 6、2 1 . 8 3、2 2 . 1 6、2 3 . 1 4、2 4 . 0 6、2 4 . 5 4、2 4 . 7 7、2 5 . 7 5、2 6 . 8 2、2 7 . 7 1、2 7 . 9 4、2 8 . 7 1、2 9 . 2 7、及び 2 9 . 8 5、から選択される、項目 6 5 に記載の結晶性塩形態。

40

(項目 6 7)

前記化合物 1 メシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、5 . 0 6、7 . 6 6、1 4 . 7 9、1 5 . 4 2、1 6 . 2 3、1 7 . 2 0、1 7 . 5 9、1 8 . 4 0、1 9 . 3 3、1 9 . 5 3、2 0 . 3 8、2 0 . 7 3、2 1 . 8 3、2 2 . 1 6、2 3 . 1 4、2 4 . 0 6、及び 2 4 . 7 7、から選択される、項目 6 5 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 6 8)

50

前記化合物 1 メシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 0 6、7 . 6 6、1 4 . 7 9、1 5 . 4 2、1 6 . 2 3、1 7 . 2 0、1 7 . 5 9、1 8 . 4 0、1 9 . 3 3、1 9 . 5 3、2 0 . 3 8、2 0 . 7 3、2 1 . 8 3、2 2 . 1 6、2 3 . 1 4、2 4 . 0 6、及び 2 4 . 7 7、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 6 5 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 6 9)

前記化合物 1 メシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 0 6、6 . 6 5、7 . 6 6、8 . 3 5、1 0 . 1 6、1 0 . 7 2、1 1 . 9 8、1 2 . 6 2、1 3 . 3 2、1 4 . 4 1、1 4 . 7 9、1 5 . 4 2、1 5 . 7 2、1 5 . 8 9、1 6 . 2 3、1 6 . 7 7、1 7 . 2 0、1 7 . 5 9、1 8 . 0 8、1 8 . 4 0、1 8 . 8 1、1 9 . 3 3、1 9 . 5 3、1 9 . 7 1、2 0 . 1 4、2 0 . 3 8、2 0 . 7 3、2 1 . 0 5、2 1 . 5 6、2 1 . 8 3、2 2 . 1 6、2 3 . 1 4、2 4 . 0 6、2 4 . 5 4、2 4 . 7 7、2 5 . 7 5、2 6 . 8 2、2 7 . 7 1、2 7 . 9 4、2 8 . 7 1、2 9 . 2 7、及び 2 9 . 8 5、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 6 5 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

10

(項目 7 0)

化合物 1 メシル酸塩形態 B として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 7 1)

前記化合物 1 メシル酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、5 . 1 4、6 . 6 2、7 . 7 2、7 . 8 9、1 0 . 3 3、1 0 . 7 3、1 2 . 7 4、1 3 . 3 1、1 3 . 8 8、1 4 . 2 3、1 4 . 6 1、1 5 . 2 1、1 5 . 5 2、1 5 . 8 7、1 6 . 1 7、1 7 . 1 8、1 7 . 4 1、1 7 . 8 8、1 8 . 1 5、1 8 . 4 6、1 8 . 7 3、1 9 . 1 3、1 9 . 5 4、2 0 . 1 5、2 0 . 5 3、2 0 . 7 5、2 0 . 9 8、2 1 . 2 7、2 1 . 6 0、2 2 . 0 3、2 2 . 2 8、2 3 . 0 7、2 3 . 3 2、2 4 . 1 6、2 4 . 4 2、2 4 . 8 7、2 5 . 1 3、2 5 . 6 4、2 6 . 2 4、2 6 . 9 5、2 7 . 1 7、2 7 . 4 9、2 7 . 7 7、2 8 . 4 2、及び 2 9 . 5 4、から選択される、項目 7 0 に記載の結晶性塩形態。

20

(項目 7 2)

前記化合物 1 メシル酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、1 4 . 6 1、1 5 . 2 1、1 6 . 1 7、1 7 . 1 8、1 7 . 4 1、1 8 . 4 6、1 9 . 1 3、1 9 . 5 4、2 0 . 1 5、2 0 . 5 3、2 0 . 7 5、2 0 . 9 8、2 1 . 2 7、2 1 . 6 0、2 2 . 0 3、2 3 . 3 2、2 4 . 1 6、2 4 . 4 2、2 4 . 8 7、及び 2 5 . 1 3、から選択される、項目 7 0 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

30

(項目 7 3)

前記化合物 1 メシル酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、1 4 . 6 1、1 5 . 2 1、1 6 . 1 7、1 7 . 1 8、1 7 . 4 1、1 8 . 4 6、1 9 . 1 3、1 9 . 5 4、2 0 . 1 5、2 0 . 5 3、2 0 . 7 5、2 0 . 9 8、2 1 . 2 7、2 1 . 6 0、2 2 . 0 3、2 3 . 3 2、2 4 . 1 6、2 4 . 4 2、2 4 . 8 7、及び 2 5 . 1 3、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 7 0 ~ 7 2 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

40

(項目 7 4)

前記化合物 1 メシル酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 1 4、6 . 6 2、7 . 7 2、7 . 8 9、1 0 . 3 3、1 0 . 7 3、1 2 . 7 4、1 3 . 3 1、1 3 . 8 8、1 4 . 2 3、1 4 . 6 1、1 5 . 2 1、1 5 . 5 2、1 5 . 8 7、1 6 . 1 7、1 7 . 1 8、1 7 . 4 1、1 7 . 8 8、1 8 . 1 5、1 8 . 4 6、1 8 . 7 3、1 9 . 1 3、1 9 . 5 4、2 0 . 1 5、2 0 . 5 3、2 0 . 7 5、2 0 . 9 8、2 1 . 2 7、2 1 . 6 0、2 2 . 0 3、2 2 . 2 8、2 3 . 0 7、2 3 . 3 2、2 4 . 1 6、2 4 . 4 2、2 4 . 8 7、2 5 . 1 3、2 5 . 6 4、2 6 . 2 4、2 6 . 9 5、2 7 . 1 7、2 7 . 4 9、2 7 . 7 7、2 8 . 4 2、及び 2 9 . 5 4、から選択される、す

50

すべてのピークによって特徴付けられる、項目 7 0 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 7 5)

化合物 1 メシル酸塩形態 C として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 7 6)

前記化合物 1 メシル酸塩形態 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、7 . 5 5、9 . 5 3、1 0 . 2 5、1 1 . 0 4、1 1 . 4 9、1 1 . 6 5、1 2 . 2 4、1 2 . 5 1、1 3 . 8 8、1 4 . 4 4、1 5 . 3 6、1 5 . 6 6、1 6 . 2 9、1 6 . 5 8、1 7 . 1 6、1 7 . 5 4、1 9 . 0 4、1 9 . 2 0、1 9 . 7 9、2 0 . 5 4、2 1 . 1 2、2 1 . 2 4、2 1 . 6 2、2 2 . 2 2、2 3 . 1 5、2 3 . 5 7、2 3 . 9 9、2 4 . 6 1、2 4 . 7 7、2 5 . 2 2、2 5 . 6 1、2 5 . 9 9、2 6 . 6 0、2 6 . 8 9、2 7 . 2 9、2 7 . 9 1、2 9 . 0 3、及び 2 9 . 2 9、から選択される、項目 7 5 に記載の結晶性塩形態。

10

(項目 7 7)

前記化合物 1 メシル酸塩 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、7 . 5 5、9 . 5 3、1 1 . 4 9、1 2 . 5 1、1 4 . 4 4、1 9 . 0 4、2 0 . 5 4、2 1 . 1 2、2 1 . 2 4、及び 2 3 . 1 5、から選択される、項目 7 5 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 7 8)

前記化合物 1 メシル酸塩形態 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、7 . 5 5、9 . 5 3、1 1 . 4 9、1 2 . 5 1、1 4 . 4 4、1 9 . 0 4、2 0 . 5 4、2 1 . 1 2、2 1 . 2 4、及び 2 3 . 1 5、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 7 5 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

20

(項目 7 9)

前記化合物 1 メシル酸塩形態 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、7 . 5 5、9 . 5 3、1 0 . 2 5、1 1 . 0 4、1 1 . 4 9、1 1 . 6 5、1 2 . 2 4、1 2 . 5 1、1 3 . 8 8、1 4 . 4 4、1 5 . 3 6、1 5 . 6 6、1 6 . 2 9、1 6 . 5 8、1 7 . 1 6、1 7 . 5 4、1 9 . 0 4、1 9 . 2 0、1 9 . 7 9、2 0 . 5 4、2 1 . 1 2、2 1 . 2 4、2 1 . 6 2、2 2 . 2 2、2 3 . 1 5、2 3 . 5 7、2 3 . 9 9、2 4 . 6 1、2 4 . 7 7、2 5 . 2 2、2 5 . 6 1、2 5 . 9 9、2 6 . 6 0、2 6 . 8 9、2 7 . 2 9、2 7 . 9 1、2 9 . 0 3、及び 2 9 . 2 9、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 7 5 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

30

(項目 8 0)

前記化合物 1 メシル酸塩形態 C が、約 6 9 の温度でのピークを伴う第 1 の吸熱であって、下限が約 3 6 及び上限の温度が約 9 6 である前記第 1 の吸熱、ならびに約 2 0 8 の温度でのピークを伴う第 2 の吸熱であって、下限の温度が約 1 6 9 及び上限の温度が約 2 1 9 である前記第 2 の吸熱によって特徴付けられる、項目 7 5 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 8 1)

化合物 1 メシル酸塩形態 C が、T G A サーモグラムにおいて 3 6 ~ 1 3 0 の温度範囲で 0 . 5 ~ 3 . 0 重量%の重量損失によって特徴付けられる、項目 7 5 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

40

(項目 8 2)

前記化合物 1 メシル酸塩形態 C が、相対湿度 5 % の環境から相対湿度 9 5 % の環境に移されたとき、D V S によって測定される場合、約 5 . 1 重量%の増加によって特徴付けられる、項目 7 5 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 8 3)

化合物 1 シュウ酸塩形態 A として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 8 4)

50

前記化合物 1 シュウ酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、4 . 9 0、5 . 2 5、6 . 2 0、8 . 0 5、9 . 8 7、1 0 . 5 4、1 2 . 2 9、1 4 . 7 9、1 5 . 3 5、1 5 . 8 4、1 6 . 4 9、1 6 . 8 9、1 7 . 5 5、1 8 . 2 7、1 8 . 6 7、1 9 . 1 2、1 9 . 4 0、1 9 . 8 1、2 0 . 2 6、2 0 . 5 0、2 1 . 0 6、2 1 . 7 4、2 2 . 1 7、2 2 . 9 3、2 3 . 2 6、2 3 . 5 0、2 3 . 8 1、2 4 . 6 6、2 5 . 0 6、2 5 . 9 5、2 6 . 9 0、2 7 . 8 2、及び 2 8 . 2 4、から選択される、項目 8 3 に記載の結晶性塩形態。

(項目 8 5)

前記化合物 1 シュウ酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、4 . 9 0、5 . 2 5、9 . 8 7、1 0 . 5 4、1 2 . 2 9、1 5 . 3 5、1 8 . 6 7、1 9 . 4 0、1 9 . 8 1、2 0 . 2 6、2 2 . 9 3、及び 2 4 . 6 6、から選択される、項目 8 3 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

10

(項目 8 6)

前記化合物 1 シュウ酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 9 0、5 . 2 5、9 . 8 7、1 0 . 5 4、1 2 . 2 9、1 5 . 3 5、1 8 . 6 7、1 9 . 4 0、1 9 . 8 1、2 0 . 2 6、2 2 . 9 3、及び 2 4 . 6 6、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 8 3 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

20

(項目 8 7)

前記化合物 1 シュウ酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 9 0、5 . 2 5、6 . 2 0、8 . 0 5、9 . 8 7、1 0 . 5 4、1 2 . 2 9、1 4 . 7 9、1 5 . 3 5、1 5 . 8 4、1 6 . 4 9、1 6 . 8 9、1 7 . 5 5、1 8 . 2 7、1 8 . 6 7、1 9 . 1 2、1 9 . 4 0、1 9 . 8 1、2 0 . 2 6、2 0 . 5 0、2 1 . 0 6、2 1 . 7 4、2 2 . 1 7、2 2 . 9 3、2 3 . 2 6、2 3 . 5 0、2 3 . 8 1、2 4 . 6 6、2 5 . 0 6、2 5 . 9 5、2 6 . 9 0、2 7 . 8 2、及び 2 8 . 2 4、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 8 3 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 8 8)

化合物 1 シュウ酸塩形態 B として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

30

(項目 8 9)

前記化合物 1 シュウ酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、4 . 2 0、7 . 5 9、8 . 0 2、8 . 4 2、1 0 . 5 3、1 2 . 3 6、1 2 . 6 6、1 3 . 0 9、1 3 . 3 5、1 3 . 8 8、1 4 . 1 5、1 4 . 4 6、1 5 . 0 6、1 5 . 2 3、1 7 . 4 2、1 7 . 7 5、1 8 . 2 8、1 9 . 0 7、1 9 . 5 2、2 0 . 3 3、2 1 . 1 8、2 1 . 4 3、2 1 . 7 4、2 2 . 0 8、2 2 . 5 9、2 3 . 5 3、2 4 . 2 1、2 4 . 5 2、2 4 . 7 1、2 5 . 2 4、2 5 . 8 5、2 6 . 2 4、2 6 . 5 5、2 6 . 9 0、2 7 . 4 3、2 8 . 5 6、2 9 . 3 0、及び 2 9 . 5 1、から選択される、項目 8 8 に記載の結晶性塩形態。

40

(項目 9 0)

前記化合物 1 シュウ酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、4 . 2 0、7 . 5 9、1 0 . 5 3、1 5 . 0 6、1 5 . 2 3、1 9 . 5 2、2 1 . 1 8、2 1 . 4 3、2 2 . 5 9、2 4 . 2 1、及び 2 5 . 8 5、から選択される、項目 8 8 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 9 1)

前記化合物 1 シュウ酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 2 0、7 . 5 9、1 0 . 5 3、1 5 . 0 6、1 5 . 2 3、1 9 . 5 2、2 1 . 1 8、2 1 . 4 3、2 2 . 5 9、2 4 . 2 1、及び 2 5 . 8 5 から選択される、すべての

50

ピークによって特徴付けられる、項目 88 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。
(項目 92)

前記化合物 1 シュウ酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 20、7 . 59、8 . 02、8 . 42、10 . 53、12 . 36、12 . 66、13 . 09、13 . 35、13 . 88、14 . 15、14 . 46、15 . 06、15 . 23、17 . 42、17 . 75、18 . 28、19 . 07、19 . 52、20 . 33、21 . 18、21 . 43、21 . 74、22 . 08、22 . 59、23 . 53、24 . 21、24 . 52、24 . 71、25 . 24、25 . 85、26 . 24、26 . 55、26 . 90、27 . 43、28 . 56、29 . 30、及び 29 . 51、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 88 ~ 91 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

10

(項目 93)

化合物 1 シュウ酸塩形態 C として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 94)

前記化合物 1 シュウ酸塩形態 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、4 . 13、7 . 70、10 . 29、10 . 59、13 . 09、13 . 70、14 . 13、15 . 33、15 . 87、16 . 57、17 . 19、17 . 50、17 . 83、18 . 15、18 . 61、19 . 24、19 . 42、20 . 11、20 . 34、20 . 64、21 . 07、21 . 47、21 . 59、21 . 91、22 . 56、22 . 92、23 . 37、23 . 87、24 . 35、25 . 35、25 . 91、26 . 47、26 . 68、27 . 74、28 . 47、及び 29 . 14、から選択される、項目 93 に記載の結晶性塩形態。

20

(項目 95)

前記化合物 1 シュウ酸塩形態 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、7 . 70、10 . 29、10 . 59、13 . 09、13 . 70、15 . 33、17 . 83、18 . 15、20 . 11、21 . 07、21 . 91、及び 22 . 56、から選択される、項目 93 ~ 94 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 96)

前記化合物 1 シュウ酸塩形態 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、7 . 70、10 . 29、10 . 59、13 . 09、13 . 70、15 . 33、17 . 83、18 . 15、20 . 11、21 . 07、21 . 91、及び 22 . 56、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 93 ~ 95 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

30

(項目 97)

前記化合物 1 シュウ酸塩形態 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 13、7 . 70、10 . 29、10 . 59、13 . 09、13 . 70、14 . 13、15 . 33、15 . 87、16 . 57、17 . 19、17 . 50、17 . 83、18 . 15、18 . 61、19 . 24、19 . 42、20 . 11、20 . 34、20 . 64、21 . 07、21 . 47、21 . 59、21 . 91、22 . 56、22 . 92、23 . 37、23 . 87、24 . 35、25 . 35、25 . 91、26 . 47、26 . 68、27 . 74、28 . 47、及び 29 . 14、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 93 ~ 96 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

40

(項目 98)

化合物 1 プロピオン酸塩形態 A として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 99)

前記化合物 1 プロピオン酸塩形態 A が、図 38 と実質的に同一の X R P D パターンによって特徴付けられる、項目 98 に記載の結晶性塩形態。

(項目 100)

化合物 1 コハク酸塩形態 A として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 101)

50

前記化合物 1 コハク酸塩形態 A が、図 3 9 と実質的に同一の X R P D パターンによって特徴付けられる、項目 1 0 0 に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 0 2)

化合物 1 硫酸塩形態 A として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 0 3)

前記化合物 1 硫酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、4 . 7 4、5 . 8 5、9 . 4 7、1 0 . 0 4、1 1 . 7 4、1 1 . 9 5、1 3 . 7 7、1 4 . 9 9、1 5 . 4 2、1 5 . 7 1、1 6 . 4 8、1 7 . 3 6、1 7 . 6 6、1 7 . 9 2、1 8 . 5 9、1 8 . 9 5、1 9 . 3 6、1 9 . 7 4、2 0 . 2 2、2 0 . 7 7、2 1 . 3 8、2 1 . 8 6、2 2 . 7 4、2 3 . 3 0、2 3 . 7 0、2 4 . 3 3、2 5 . 0 7、2 5 . 3 2、2 5 . 6 7、2 6 . 2 3、及び 2 7 . 0 0、から選択される、項目 1 0 2 に記載の結晶性塩形態。

10

(項目 1 0 4)

前記化合物 1 硫酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、4 . 7 4、5 . 8 5、9 . 4 7、1 0 . 0 4、1 1 . 7 4、1 1 . 9 5、1 6 . 4 8、2 0 . 2 2、及び 2 2 . 7 4、から選択される、項目 1 0 2 ~ 1 0 3 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 0 5)

前記化合物 1 硫酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 7 4、5 . 8 5、9 . 4 7、1 0 . 0 4、1 1 . 7 4、1 1 . 9 5、1 6 . 4 8、2 0 . 2 2、及び 2 2 . 7 4 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 1 0 2 ~ 1 0 4 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

20

(項目 1 0 6)

前記化合物 1 硫酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 7 4、5 . 8 5、9 . 4 7、1 0 . 0 4、1 1 . 7 4、1 1 . 9 5、1 3 . 7 7、1 4 . 9 9、1 5 . 4 2、1 5 . 7 1、1 6 . 4 8、1 7 . 3 6、1 7 . 6 6、1 7 . 9 2、1 8 . 5 9、1 8 . 9 5、1 9 . 3 6、1 9 . 7 4、2 0 . 2 2、2 0 . 7 7、2 1 . 3 8、2 1 . 8 6、2 2 . 7 4、2 3 . 3 0、2 3 . 7 0、2 4 . 3 3、2 5 . 0 7、2 5 . 3 2、2 5 . 6 7、2 6 . 2 3、及び 2 7 . 0 0、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 1 0 2 ~ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

30

(項目 1 0 7)

化合物 1 硫酸塩形態 B として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 0 8)

前記化合物 1 硫酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、4 . 2 7、8 . 5 7、9 . 3 2、1 0 . 9 5、1 1 . 2 9、1 2 . 0 7、1 2 . 8 7、1 3 . 2 5、1 3 . 8 2、1 4 . 1 3、1 4 . 6 7、1 6 . 9 4、1 7 . 2 1、1 7 . 6 4、1 9 . 9 9、2 0 . 2 6、2 1 . 0 3、2 1 . 4 4、2 2 . 0 0、2 2 . 7 1、2 3 . 8 5、2 5 . 2 0、及び 2 6 . 0 2、から選択される、項目 1 0 7 に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 0 9)

前記化合物 1 硫酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、4 . 2 7、8 . 5 7、9 . 3 2、1 6 . 9 4、1 9 . 9 9、2 1 . 0 3、2 1 . 4 4、2 2 . 0 0、及び 2 6 . 0 2、から選択される、項目 1 0 7 ~ 1 0 8 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

40

(項目 1 1 0)

前記化合物 1 硫酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 2 7、8 . 5 7、9 . 3 2、1 6 . 9 4、1 9 . 9 9、2 1 . 0 3、2 1 . 4 4、2 2 . 0 0、及び 2 6 . 0 2 から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 1 0 7 ~ 1 0 9 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 1 1)

50

前記化合物 1 硫酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、4 . 2 7、8 . 5 7、9 . 3 2、1 0 . 9 5、1 1 . 2 9、1 2 . 0 7、1 2 . 8 7、1 3 . 2 5、1 3 . 8 2、1 4 . 1 3、1 4 . 6 7、1 6 . 9 4、1 7 . 2 1、1 7 . 6 4、1 9 . 9 9、2 0 . 2 6、2 1 . 0 3、2 1 . 4 4、2 2 . 0 0、2 2 . 7 1、2 3 . 8 5、2 5 . 2 0、及び 2 6 . 0 2、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 1 0 7 ~ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 1 2)

化合物 1 硫酸塩形態 C として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 1 3)

前記化合物 1 硫酸塩形態 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、3 . 1 9、5 . 3 5、9 . 0 4、9 . 6 2、1 0 . 7 3、1 1 . 3 1、1 1 . 6 0、1 2 . 2 7、1 2 . 6 7、1 3 . 7 6、1 4 . 3 1、1 4 . 6 5、1 5 . 2 1、1 5 . 6 3、1 6 . 1 1、1 6 . 3 3、1 6 . 6 3、1 7 . 1 1、1 8 . 3 2、1 8 . 7 5、1 8 . 9 9、1 9 . 3 6、1 9 . 4 7、2 0 . 1 6、2 0 . 5 5、2 1 . 0 1、2 1 . 5 2、2 1 . 6 2、2 1 . 8 9、2 2 . 1 9、2 2 . 5 3、2 3 . 1 9、2 3 . 7 9、2 4 . 2 3、2 4 . 8 1、2 5 . 0 7、2 5 . 4 1、2 6 . 0 6、2 6 . 7 3、2 7 . 5 8、2 8 . 1 6、2 8 . 6 3、2 8 . 9 0、2 9 . 2 2、2 9 . 4 7、及び 2 9 . 7 3、から選択される、項目 1 1 2 に記載の結晶性塩形態。

10

(項目 1 1 4)

前記化合物 1 硫酸塩形態 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、3 . 1 9、5 . 3 5、9 . 6 2、1 2 . 2 7、1 6 . 3 3、1 7 . 1 1、1 8 . 7 5、1 8 . 9 9、1 9 . 3 6、1 9 . 4 7、2 0 . 5 5、2 1 . 0 1、2 1 . 5 2、2 1 . 6 2、2 1 . 8 9、2 2 . 1 9、2 3 . 7 9、2 5 . 0 7、及び 2 6 . 0 6、から選択される、項目 1 1 2 ~ 1 1 3 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

20

(項目 1 1 5)

前記化合物 1 硫酸塩形態 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、3 . 1 9、5 . 3 5、9 . 6 2、1 2 . 2 7、1 6 . 3 3、1 7 . 1 1、1 8 . 7 5、1 8 . 9 9、1 9 . 3 6、1 9 . 4 7、2 0 . 5 5、2 1 . 0 1、2 1 . 5 2、2 1 . 6 2、2 1 . 8 9、2 2 . 1 9、2 3 . 7 9、2 5 . 0 7、及び 2 6 . 0 6、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 1 1 2 ~ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

30

(項目 1 1 6)

前記化合物 1 硫酸塩形態 C が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、3 . 1 9、5 . 3 5、9 . 0 4、9 . 6 2、1 0 . 7 3、1 1 . 3 1、1 1 . 6 0、1 2 . 2 7、1 2 . 6 7、1 3 . 7 6、1 4 . 3 1、1 4 . 6 5、1 5 . 2 1、1 5 . 6 3、1 6 . 1 1、1 6 . 3 3、1 6 . 6 3、1 7 . 1 1、1 8 . 3 2、1 8 . 7 5、1 8 . 9 9、1 9 . 3 6、1 9 . 4 7、2 0 . 1 6、2 0 . 5 5、2 1 . 0 1、2 1 . 5 2、2 1 . 6 2、2 1 . 8 9、2 2 . 1 9、2 2 . 5 3、2 3 . 1 9、2 3 . 7 9、2 4 . 2 3、2 4 . 8 1、2 5 . 0 7、2 5 . 4 1、2 6 . 0 6、2 6 . 7 3、2 7 . 5 8、2 8 . 1 6、2 8 . 6 3、2 8 . 9 0、2 9 . 2 2、2 9 . 4 7、及び 2 9 . 7 3、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 1 1 2 ~ 1 1 5 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

40

(項目 1 1 7)

化合物 1 酒石酸塩形態 A として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 1 8)

前記化合物 1 酒石酸塩形態 A が、図 4 3 と実質的に同一の X R P D パターンによって特徴付けられる、項目 1 1 7 に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 1 9)

50

化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。
(項目 1 2 0)

前記化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、5 . 1 7、5 . 6 6、7 . 2 2、9 . 2 7、1 0 . 1 0、1 0 . 4 0、1 1 . 3 7、1 1 . 5 5、1 2 . 7 7、1 3 . 9 4、1 4 . 5 1、1 5 . 6 0、1 6 . 0 6、1 6 . 4 8、1 7 . 0 9、1 7 . 6 9、1 7 . 9 0、1 8 . 2 7、1 8 . 9 4、1 9 . 1 5、1 9 . 5 9、1 9 . 8 1、2 0 . 0 6、2 0 . 3 2、2 1 . 2 3、2 1 . 8 3、2 2 . 3 4、2 2 . 8 4、2 3 . 5 3、2 4 . 2 6、2 4 . 7 0、2 5 . 2 6、2 5 . 8 0、2 6 . 7 8、2 7 . 2 9、2 7 . 9 0、2 9 . 0 4、及び 2 9 . 4 5、から選択される、項目 1 1 9 に記載の結晶性塩形態。

10

(項目 1 2 1)

前記化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、5 . 1 7、5 . 6 6、1 0 . 1 0、1 0 . 4 0、1 1 . 3 7、1 1 . 5 5、1 4 . 5 1、1 7 . 0 9、2 1 . 2 3、2 1 . 8 3、2 3 . 5 3、2 4 . 2 6、2 5 . 2 6、及び 2 6 . 7 8、から選択される、項目 1 1 9 ~ 1 2 0 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 2 2)

前記化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 1 7、5 . 6 6、1 0 . 1 0、1 0 . 4 0、1 1 . 3 7、1 1 . 5 5、1 4 . 5 1、1 7 . 0 9、2 1 . 2 3、2 1 . 8 3、2 3 . 5 3、2 4 . 2 6、2 5 . 2 6、及び 2 6 . 7 8、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 1 1 9 ~ 1 2 1 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

20

(項目 1 2 3)

前記化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける以下の、5 . 1 7、5 . 6 6、7 . 2 2、9 . 2 7、1 0 . 1 0、1 0 . 4 0、1 1 . 3 7、1 1 . 5 5、1 2 . 7 7、1 3 . 9 4、1 4 . 5 1、1 5 . 6 0、1 6 . 0 6、1 6 . 4 8、1 7 . 0 9、1 7 . 6 9、1 7 . 9 0、1 8 . 2 7、1 8 . 9 4、1 9 . 1 5、1 9 . 5 9、1 9 . 8 1、2 0 . 0 6、2 0 . 3 2、2 1 . 2 3、2 1 . 8 3、2 2 . 3 4、2 2 . 8 4、2 3 . 5 3、2 4 . 2 6、2 4 . 7 0、2 5 . 2 6、2 5 . 8 0、2 6 . 7 8、2 7 . 2 9、2 7 . 9 0、2 9 . 0 4、及び 2 9 . 4 5、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目 1 1 9 ~ 1 2 2 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

30

(項目 1 2 4)

前記化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B が、D S C サーマグラムにおいて、約 1 1 1 の温度での第 1 の吸熱及び約 1 4 8 の温度での第 2 の吸熱によって特徴付けられる、項目 1 1 9 ~ 1 2 3 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 2 5)

前記化合物 1 ヘミ酒石酸塩形態 B が、T G A サーマグラムにおいて 3 9 ~ 1 5 7 の温度範囲で約 7 . 4 重量 % の重量損失によって特徴付けられる、項目 1 1 9 ~ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩形態。

40

(項目 1 2 6)

化合物 1 酒石酸塩形態 C として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 2 7)

前記化合物 1 酒石酸塩形態 C が、図 6 9 と実質的に同一の X R P D パターンによって特徴付けられる、項目 1 2 6 に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 2 8)

化合物 1 トシル酸塩形態 A として特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶性塩形態。

(項目 1 2 9)

前記化合物 1 トシル酸塩形態 A が、2 シータスケールでの X R P D パターンにおける 1 以上のピークによって特徴付けられ、前記 1 以上のピークが、5 . 8 1、7 . 0 5、8 .

50

5 2、9 . 7 4、1 0 . 4 0、1 0 . 9 9、1 1 . 2 6、1 1 . 6 6、1 2 . 5 8、1 2 . 8 1、1 4 . 2 8、1 4 . 6 2、1 5 . 3 0、1 5 . 8 0、1 6 . 0 3、1 6 . 3 4、1 7 . 1 2、1 7 . 5 5、1 8 . 0 3、1 8 . 9 4、1 9 . 2 6、1 9 . 6 7、2 0 . 3 1、2 0 . 6 5、2 1 . 0 2、2 1 . 4 3、2 2 . 1 1、2 2 . 4 4、2 2 . 6 6、2 2 . 9 4、2 3 . 0 7、2 3 . 5 4、2 3 . 7 9、2 4 . 5 5、2 4 . 8 8、2 5 . 4 2、2 5 . 8 3、2 6 . 1 0、2 6 . 5 3、2 7 . 7 0、2 8 . 1 1、2 8 . 6 2、2 9 . 1 8、2 9 . 4 0、2 9 . 6 6、及び2 9 . 8 3、から選択される、項目1 2 8に記載の結晶性塩形態。

(項目1 3 0)

前記化合物1トシル酸塩形態Aが、2シータスケールでのX R P Dパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、前記1以上のピークが、8 . 5 2、9 . 7 4、1 4 . 2 8、1 6 . 0 3、1 7 . 5 5、1 8 . 9 4、1 9 . 2 6、2 0 . 3 1、2 1 . 0 2、2 1 . 4 3、2 2 . 1 1、2 2 . 4 4、2 2 . 6 6、2 3 . 0 7、2 4 . 5 5、及び2 7 . 7 0、から選択される、項目1 2 8 ~ 1 2 9のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

10

(項目1 3 1)

前記化合物1トシル酸塩形態Aが、2シータスケールでのX R P Dパターンにおける以下の、8 . 5 2、9 . 7 4、1 4 . 2 8、1 6 . 0 3、1 7 . 5 5、1 8 . 9 4、1 9 . 2 6、2 0 . 3 1、2 1 . 0 2、2 1 . 4 3、2 2 . 1 1、2 2 . 4 4、2 2 . 6 6、2 3 . 0 7、2 4 . 5 5、及び2 7 . 7 0、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目1 2 8 ~ 1 3 0のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

20

(項目1 3 2)

前記化合物1トシル酸塩形態Aが、2シータスケールでのX R P Dパターンにおける以下の、5 . 8 1、7 . 0 5、8 . 5 2、9 . 7 4、1 0 . 4 0、1 0 . 9 9、1 1 . 2 6、1 1 . 6 6、1 2 . 5 8、1 2 . 8 1、1 4 . 2 8、1 4 . 6 2、1 5 . 3 0、1 5 . 8 0、1 6 . 0 3、1 6 . 3 4、1 7 . 1 2、1 7 . 5 5、1 8 . 0 3、1 8 . 9 4、1 9 . 2 6、1 9 . 6 7、2 0 . 3 1、2 0 . 6 5、2 1 . 0 2、2 1 . 4 3、2 2 . 1 1、2 2 . 4 4、2 2 . 6 6、2 2 . 9 4、2 3 . 0 7、2 3 . 5 4、2 3 . 7 9、2 4 . 5 5、2 4 . 8 8、2 5 . 4 2、2 5 . 8 3、2 6 . 1 0、2 6 . 5 3、2 7 . 7 0、2 8 . 1 1、2 8 . 6 2、2 9 . 1 8、2 9 . 4 0、2 9 . 6 6、及び2 9 . 8 3、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目1 2 8 ~ 1 3 1のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

30

(項目1 3 3)

前記化合物1トシル酸塩形態Aが、D S Cサーモグラムにおいて開始温度が約2 1 4での吸熱によって特徴付けられる、項目1 2 8 ~ 1 3 2のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

(項目1 3 4)

前記化合物1トシル酸塩形態Aが、T G Aサーモグラムにおいて7 2 ~ 2 3 1の温度範囲で約0 . 9重量%の重量損失によって特徴付けられる、項目1 2 8 ~ 1 3 3のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

(項目1 3 5)

前記化合物1トシル酸塩形態Aが、相対湿度5 %の環境から相対湿度9 5 %の環境に移されたとき、D V Sによって測定される場合、約0 . 9重量%の増加によって特徴付けられる、項目1 2 8 ~ 1 3 4のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

40

(項目1 3 6)

化合物1トシル酸塩形態Bとして特徴付けられる、項目1に記載の結晶性塩形態。

(項目1 3 7)

前記化合物1トシル酸塩形態Bが、2シータスケールでのX R P Dパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、前記1以上のピークが、4 . 6 1、8 . 6 9、9 . 2 5、1 0 . 6 8、1 2 . 4 4、1 2 . 6 9、1 3 . 7 6、1 4 . 4 2、1 4 . 8 1、1 5 . 4 7、1 6 . 0 8、1 6 . 5 7、1 7 . 4 5、1 7 . 7 6、1 8 . 4 4、1 8 . 8 3

50

、 19.01、19.35、20.42、20.84、21.15、21.69、22.09、22.86、23.12、24.08、24.53、24.86、25.22、25.91、26.33、26.82、27.63、28.61、29.11、及び29.77、から選択される、項目136に記載の結晶性塩形態。

(項目138)

前記化合物1トシル酸塩形態Bが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける1以上のピークによって特徴付けられ、前記1以上のピークが、4.61、9.25、12.44、15.47、17.76、19.01、19.35、25.91、26.33、及び27.63、から選択される、項目136～137のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

10

(項目139)

前記化合物1トシル酸塩形態Bが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、4.61、9.25、12.44、15.47、17.76、19.01、19.35、25.91、26.33、及び27.63、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目136～138のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

(項目140)

前記化合物1トシル酸塩形態Bが、2シートスケールでのXRPDパターンにおける以下の、4.61、8.69、9.25、10.68、12.44、12.69、13.76、14.42、14.81、15.47、16.08、16.57、17.45、17.76、18.44、18.83、19.01、19.35、20.42、20.84、21.15、21.69、22.09、22.86、23.12、24.08、24.53、24.86、25.22、25.91、26.33、26.82、27.63、28.61、29.11、及び29.77、から選択される、すべてのピークによって特徴付けられる、項目136～139のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

20

(項目141)

前記化合物1トシル酸塩形態Bが、DSCサーモグラムにおいて開始温度が約183での鋭い吸熱によって特徴付けられる、項目136～140のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

(項目142)

前記化合物1トシル酸塩形態Bが、TGAサーモグラムにおいて39～214の温度範囲で約0.7重量%の重量損失によって特徴付けられる、項目136～141のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

30

(項目143)

前記化合物1トシル酸塩形態Bが、相対湿度5%の環境から相対湿度95%の環境に移されたとき、DVSによって測定される場合、約0.9重量%の増加によって特徴付けられる、項目136～142のいずれか1項に記載の結晶性塩形態。

(項目144)

項目1～143のいずれか1項に記載の結晶性塩形態、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

(項目145)

プロテインキナーゼのインビボ活性を調節することが少なくとも部分的に介在する疾患、障害、または症候群を治療する方法であって、それを必要とする対象に、項目1～143のいずれか1項に記載の結晶性塩形態、または項目144に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

40

(項目146)

プロテインキナーゼのインビボ活性を調節することが少なくとも部分的に介在する前記疾患、障害、または症候群ががんである、項目145に記載の方法。

(項目147)

プロテインキナーゼを阻害する方法であって、前記プロテインキナーゼを項目1～143のいずれか1項に記載の結晶性塩形態と接触させることを含む、前記方法。

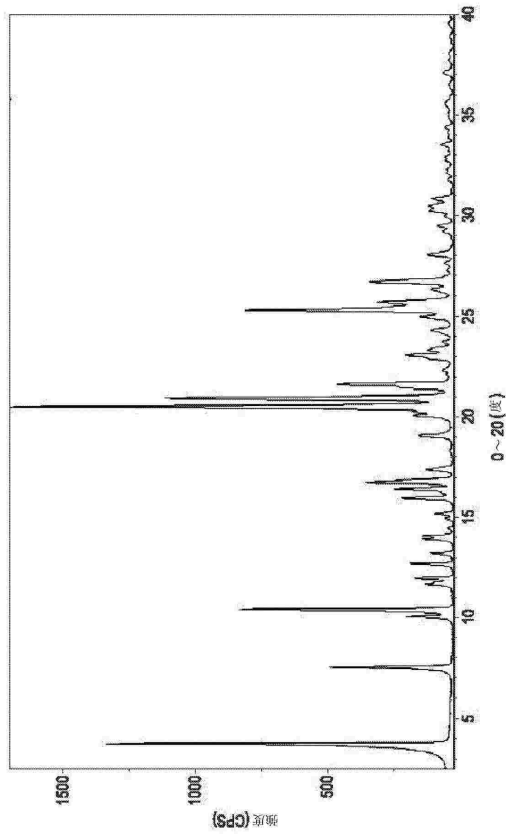
50

(項目 1 4 8)

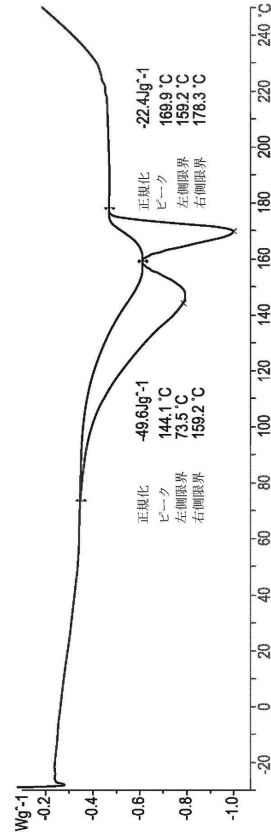
前記プロテインキナーゼがA x l、M e r、c - M e t、K D R、またはそれらの組み合わせである、項目 1 4 5 ~ 1 4 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 図面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



10

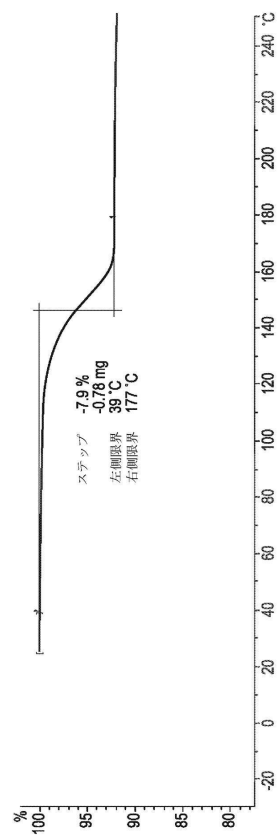
20

30

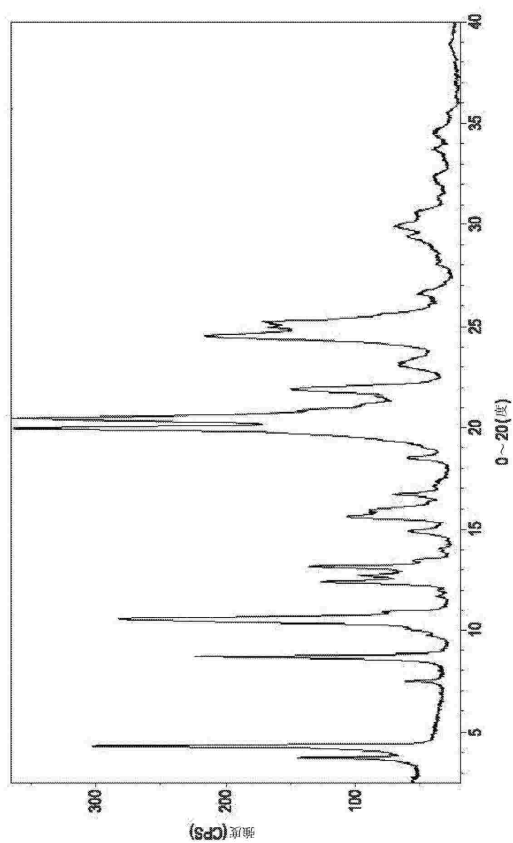
40

50

【図 3】



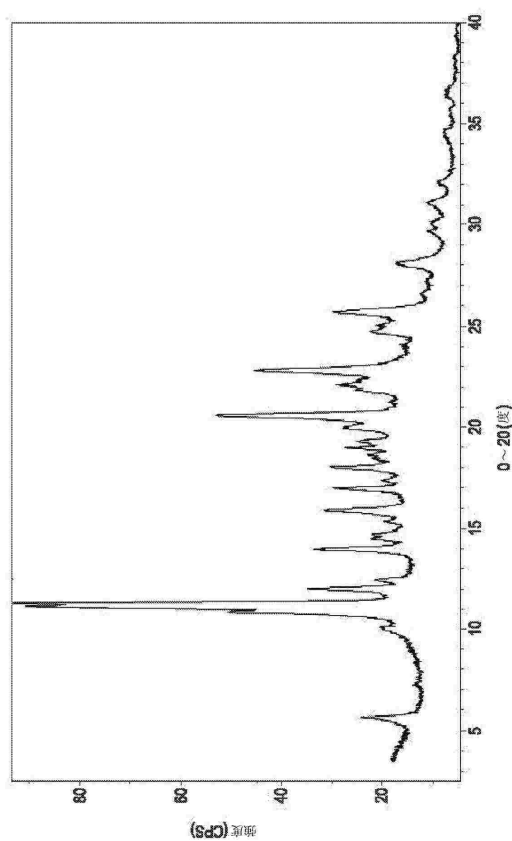
【図 4】



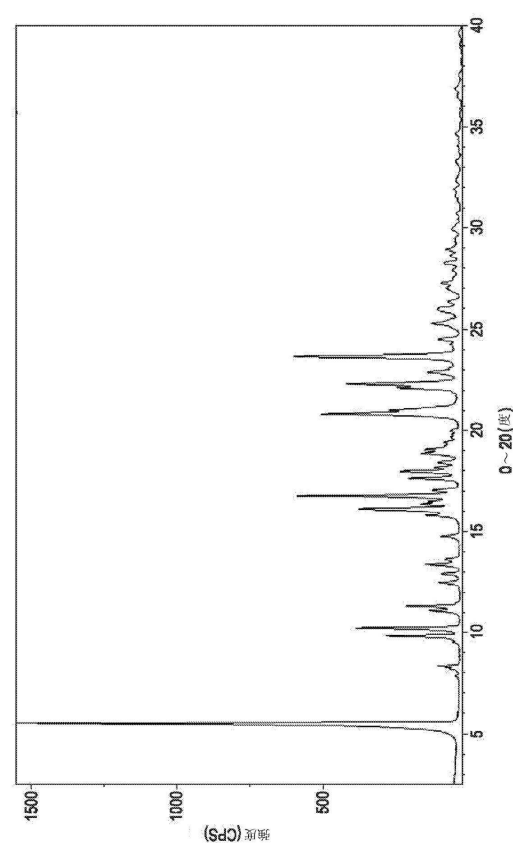
10

20

【図 5】



【図 6】

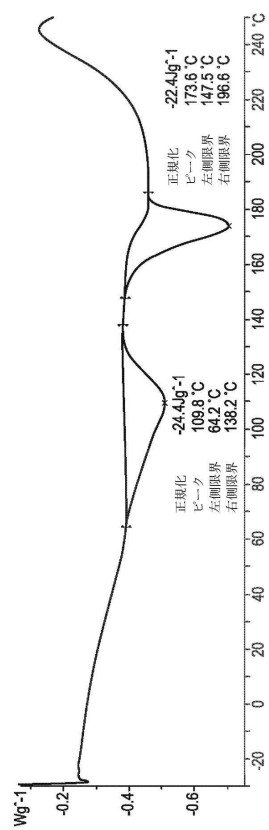


30

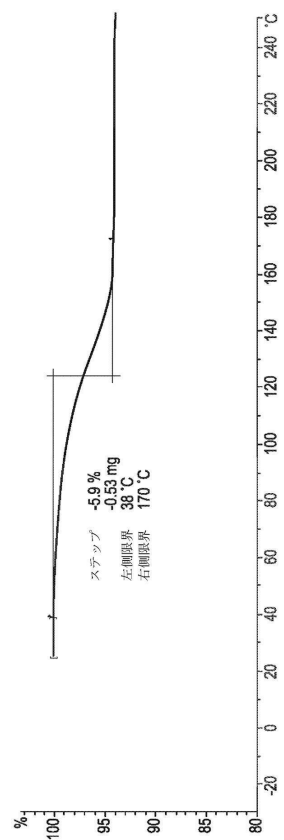
40

50

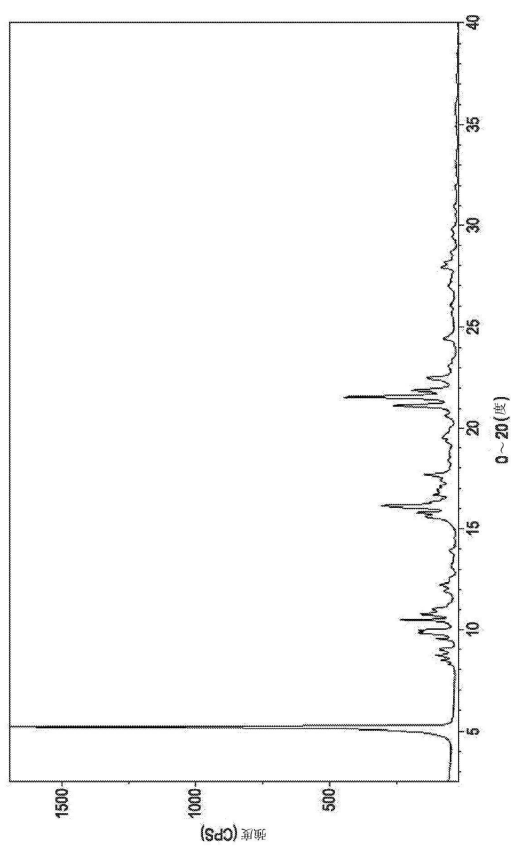
【図 7】



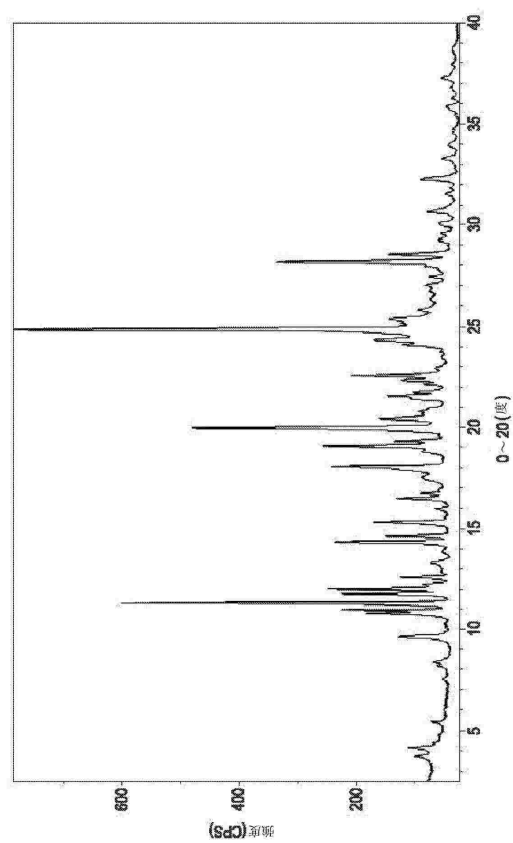
【図 8】



【図 9】



【図 10】



10

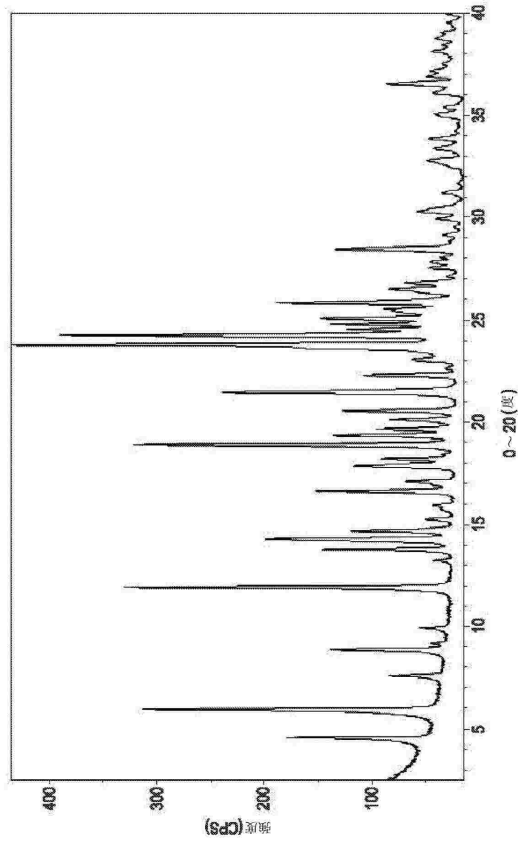
20

30

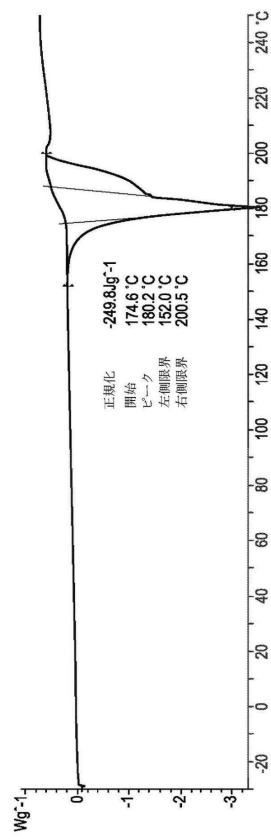
40

50

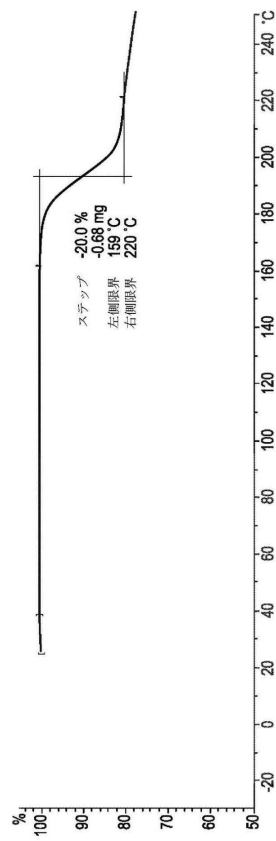
【図 1 1】



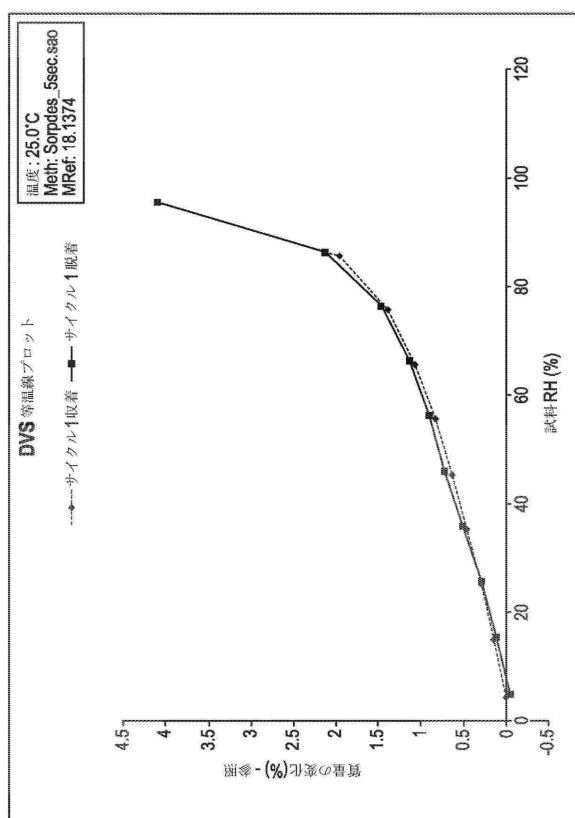
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



10

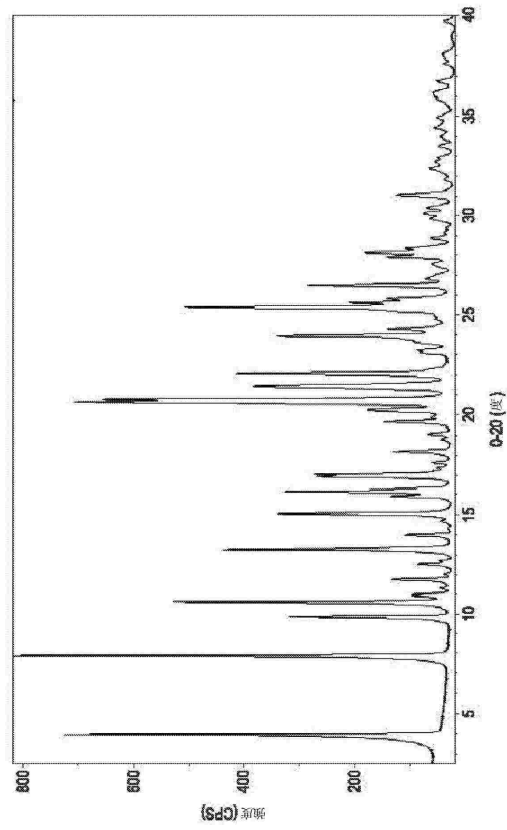
20

30

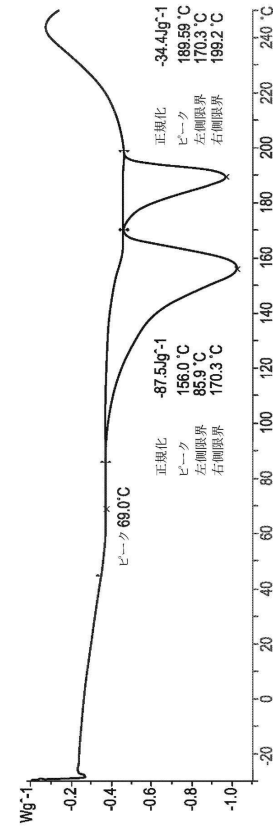
40

50

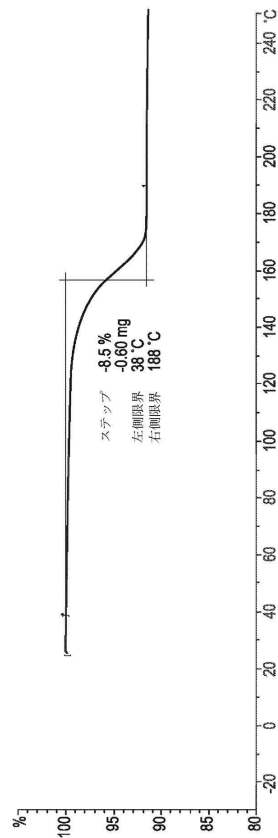
【図 15】



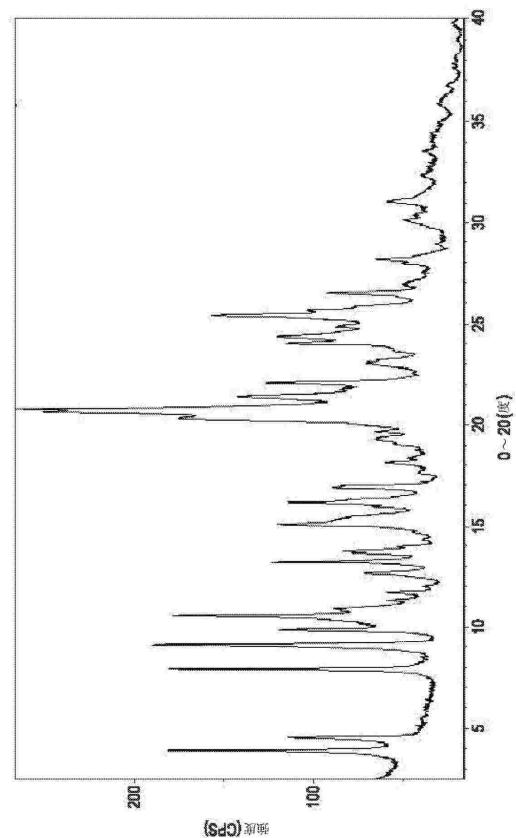
【図 16】



【図 17】



【図 18】



10

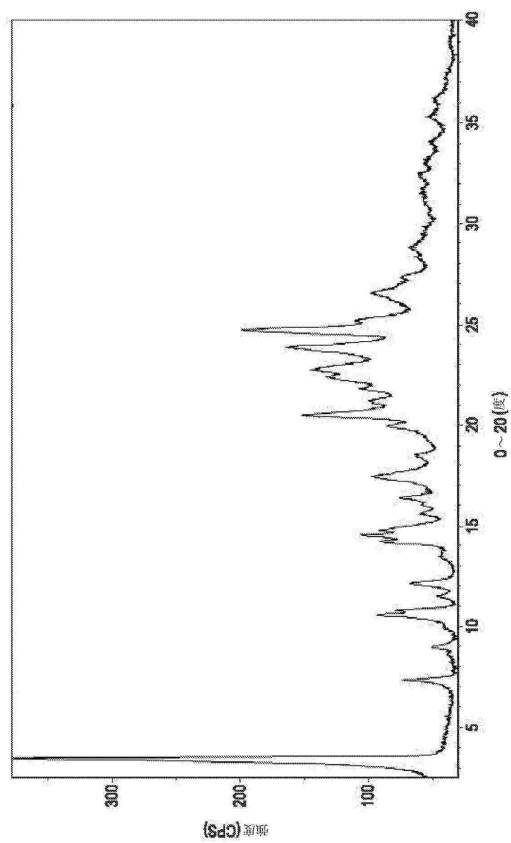
20

30

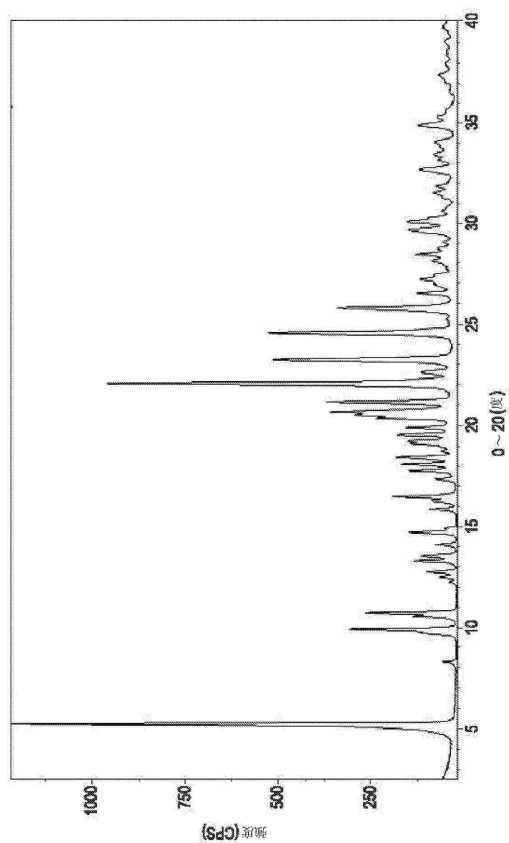
40

50

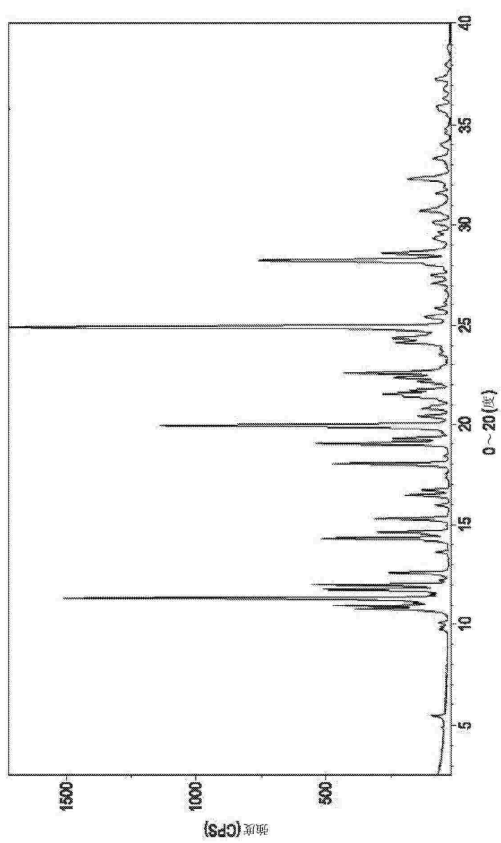
【図 19】



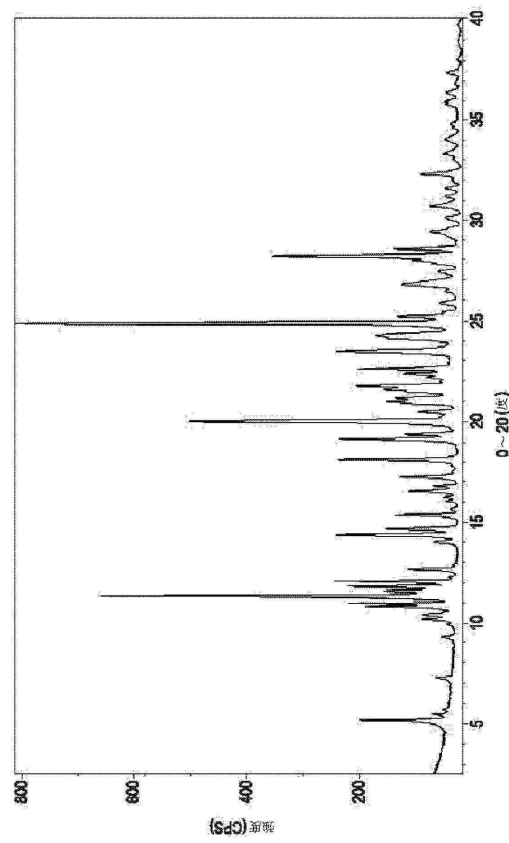
【図 20】



【図 21】



【図 22】



10

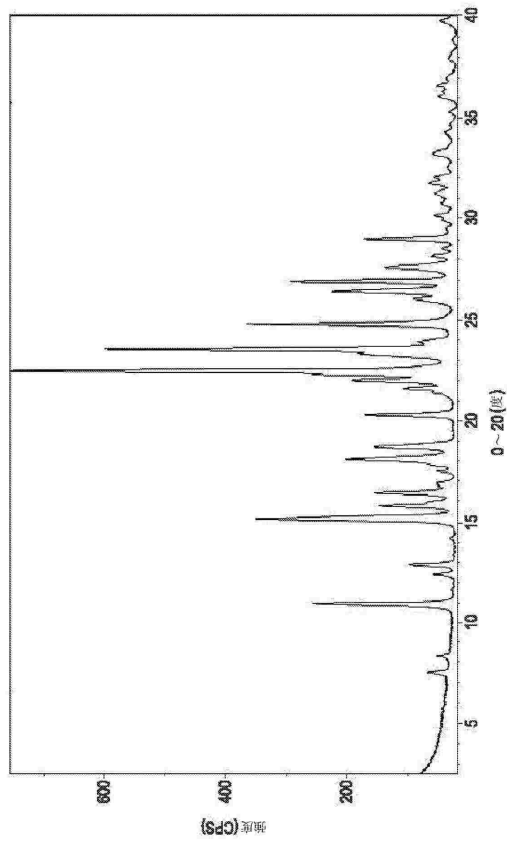
20

30

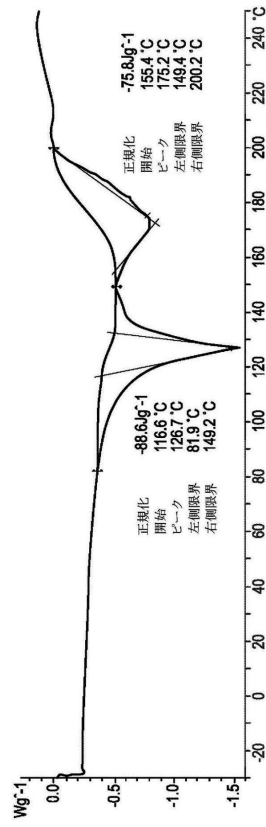
40

50

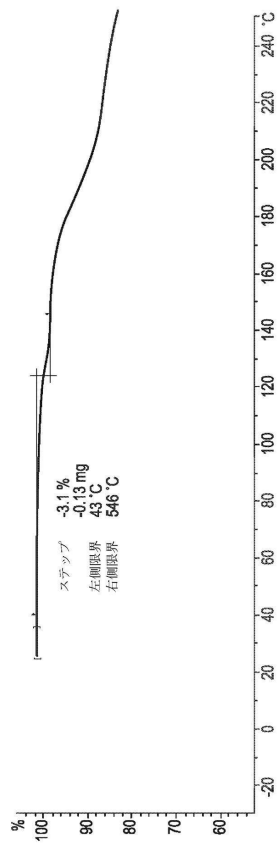
【図 2 3】



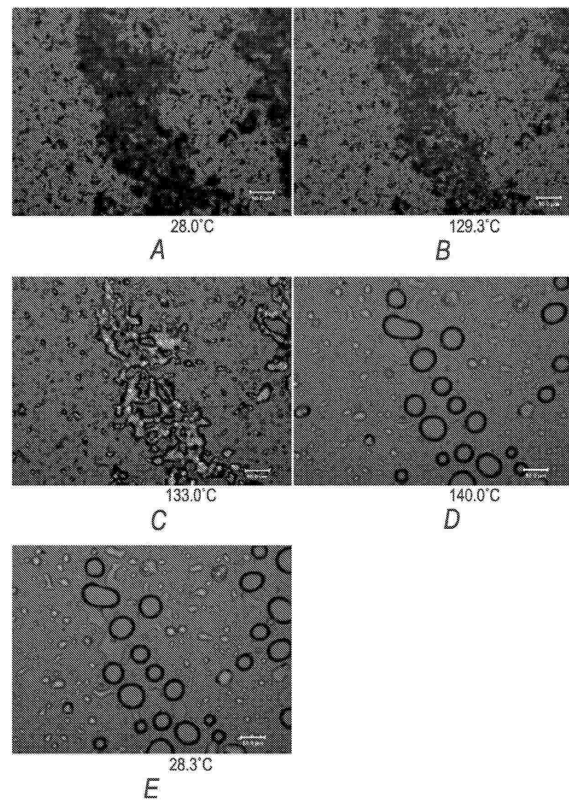
【図 2 4】



【図 2 5】



【図 2 6】



10

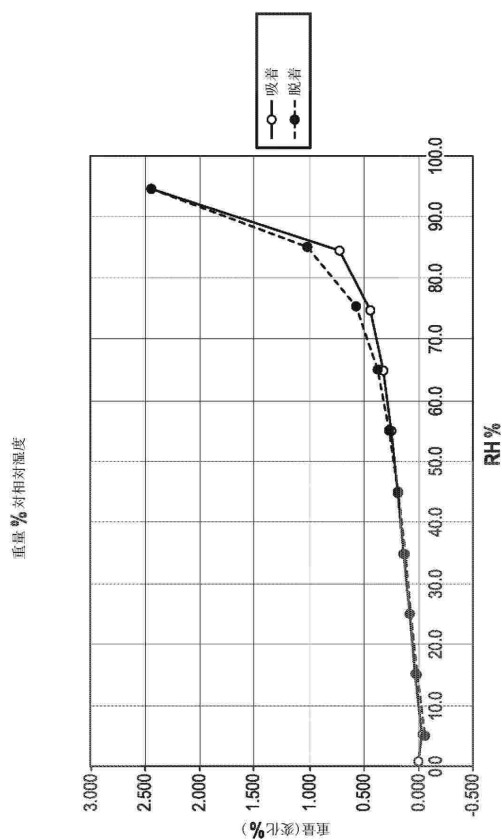
20

30

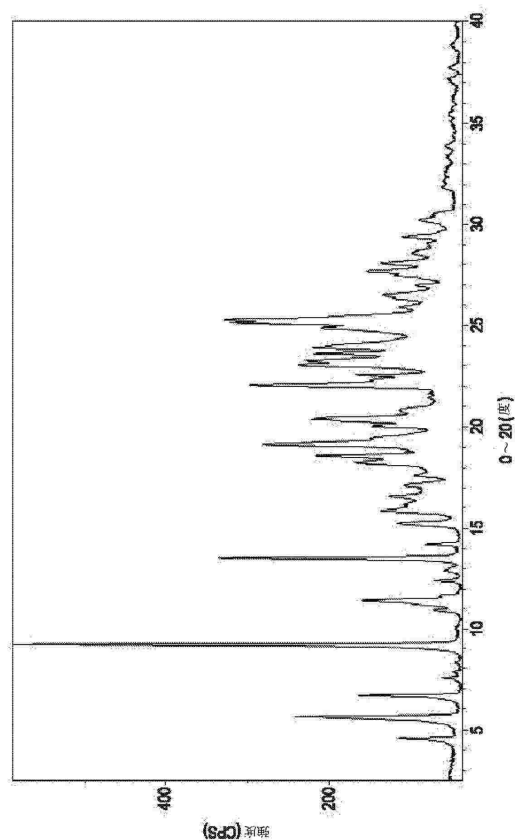
40

50

【図 27】



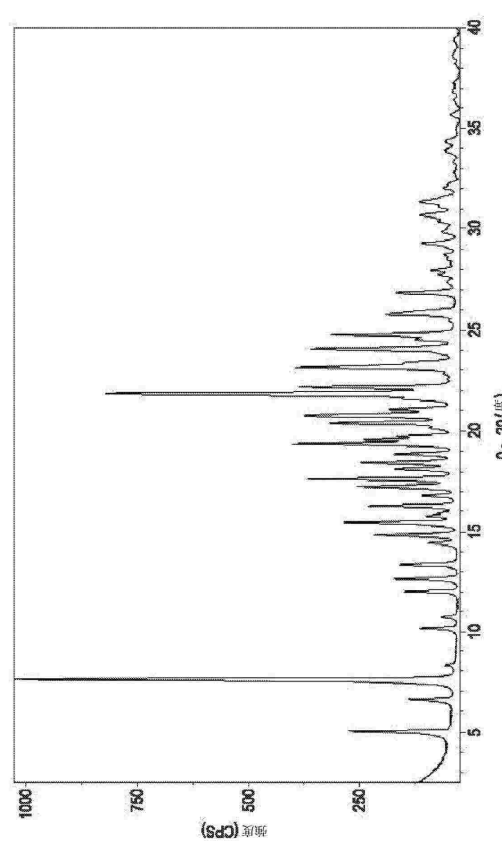
【図 28】



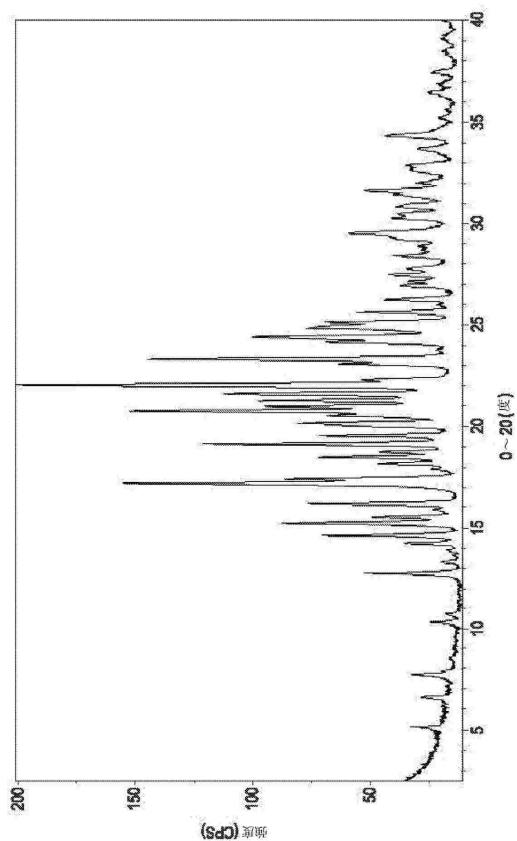
10

20

【図 29】



【図 30】

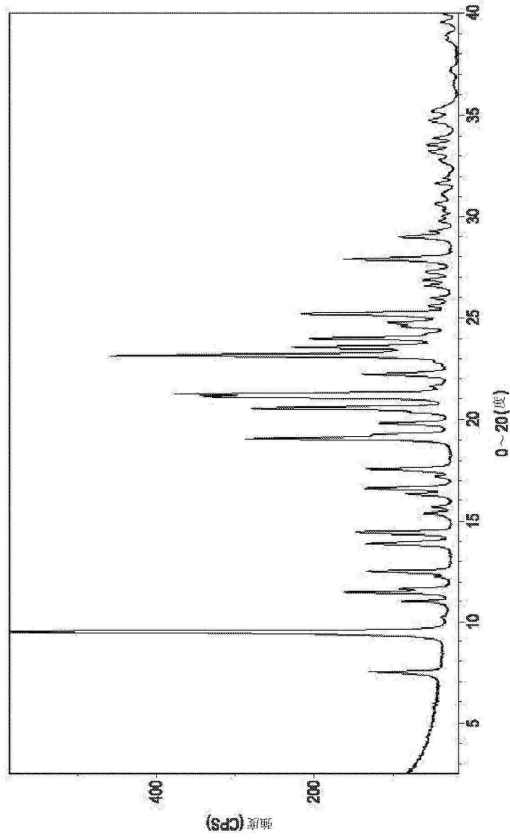


30

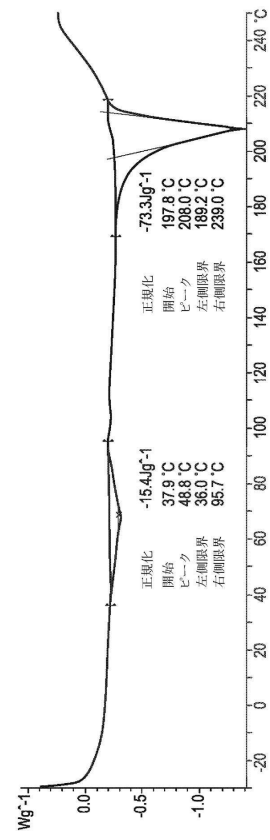
40

50

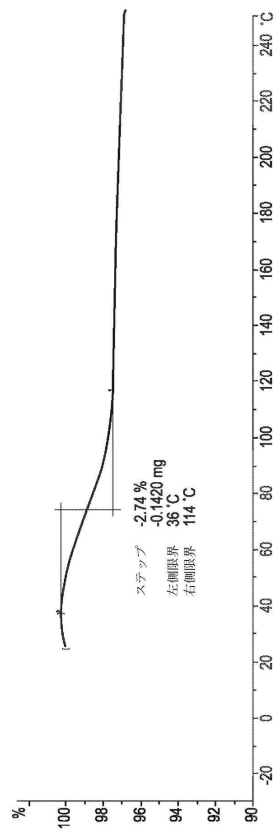
【図 3 1】



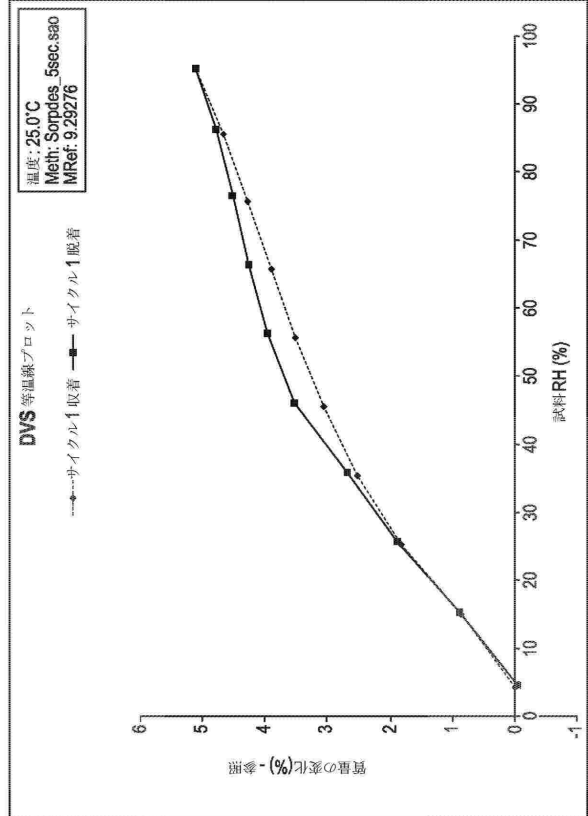
【図 3 2】



【図 3 3】



【図 3 4】



10

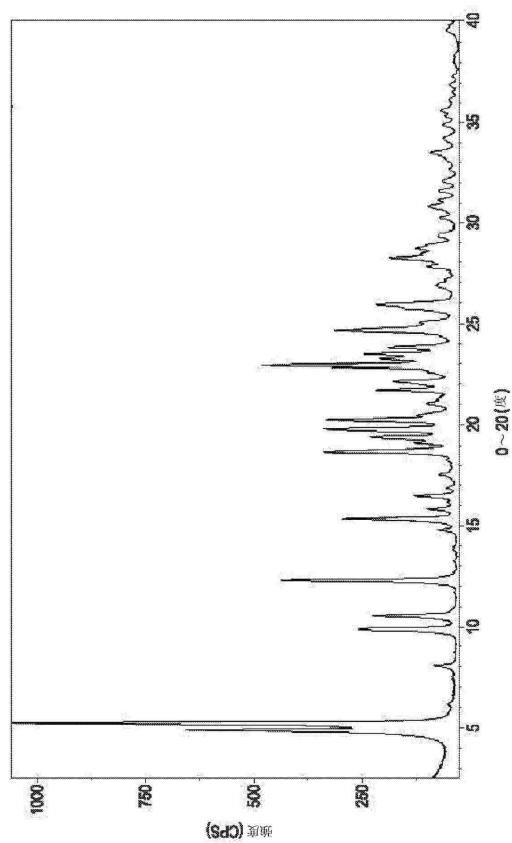
20

30

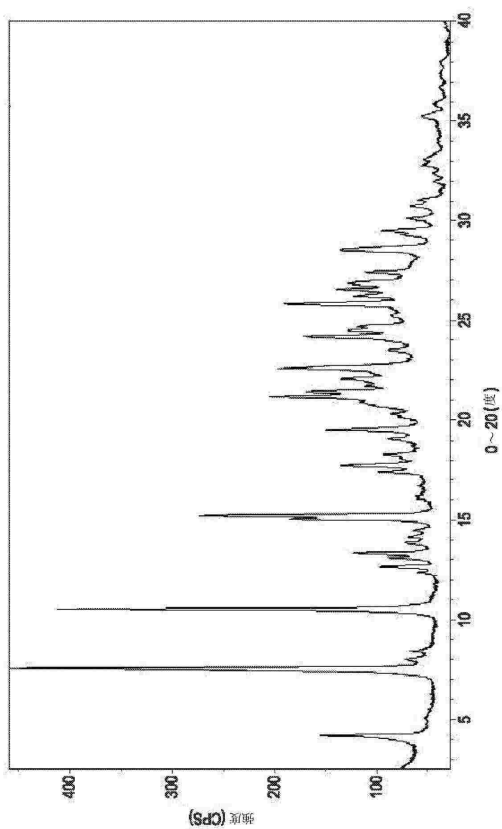
40

50

【図 3 5】



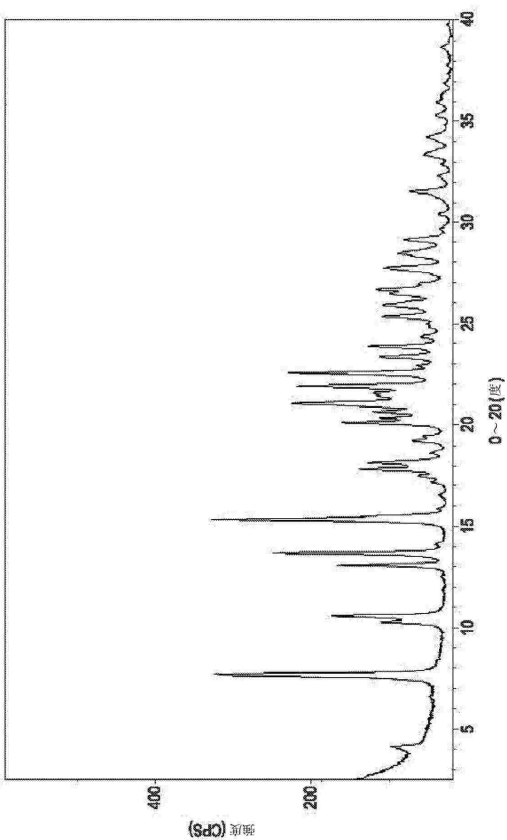
【図 3 6】



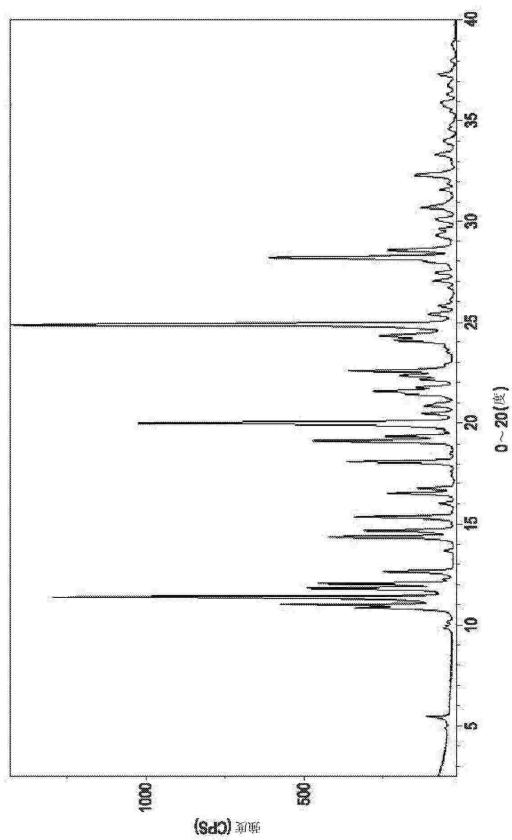
10

20

【図 3 7】



【図 3 8】

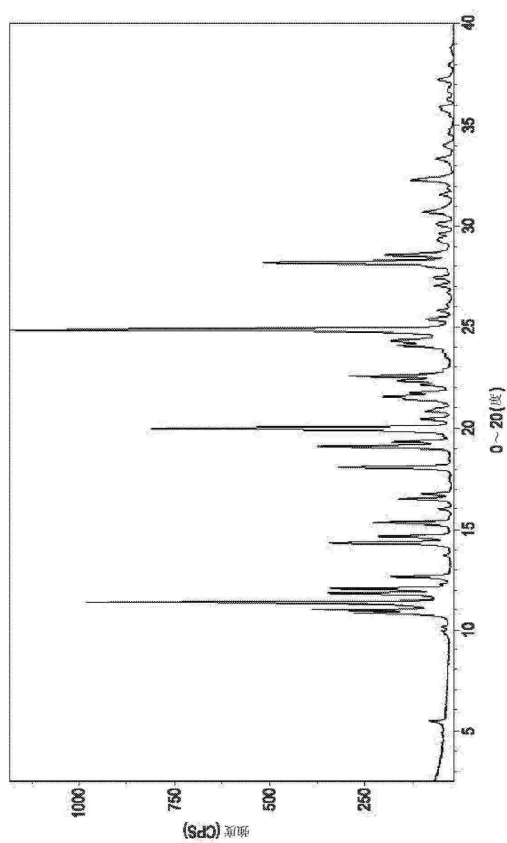


30

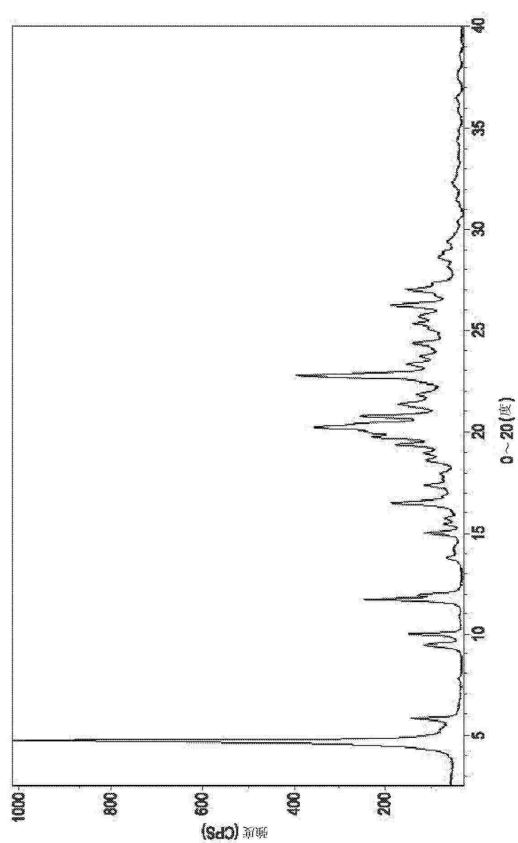
40

50

【図 3 9】



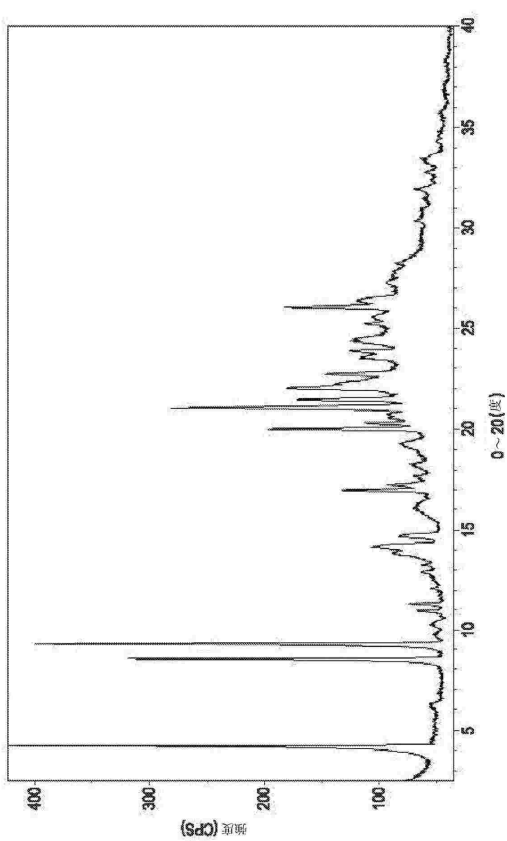
【図 4 0】



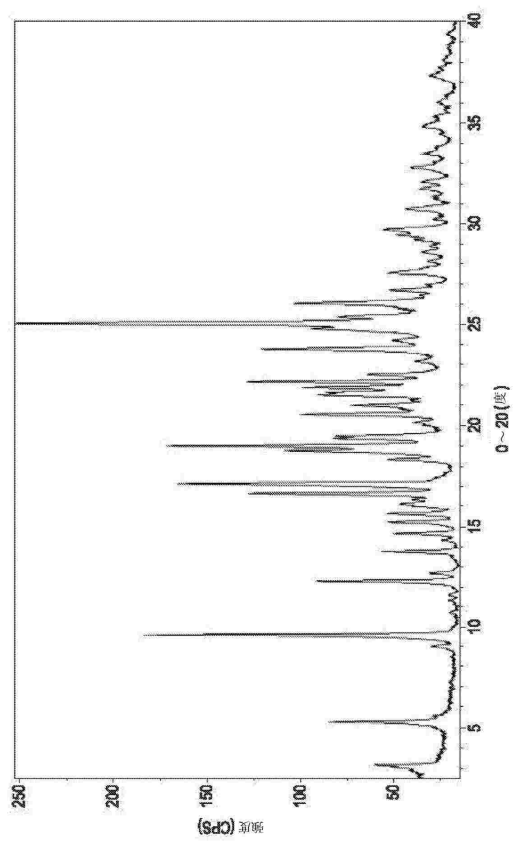
10

20

【図 4 1】



【図 4 2】

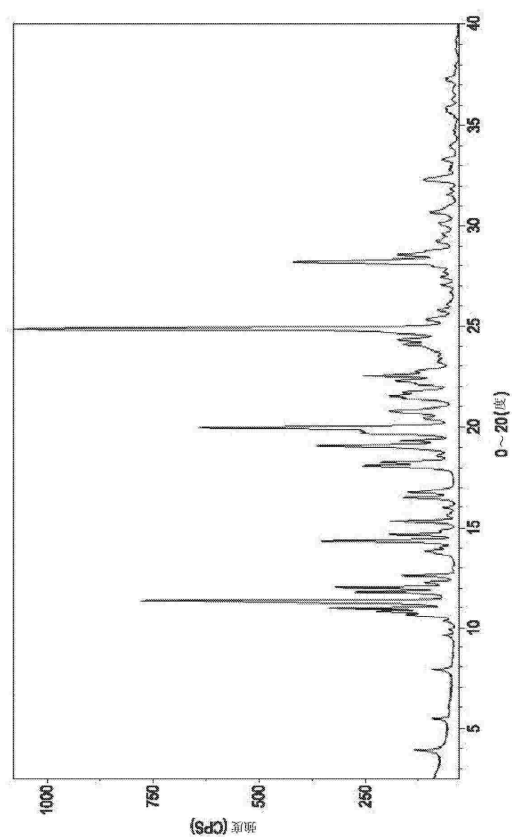


30

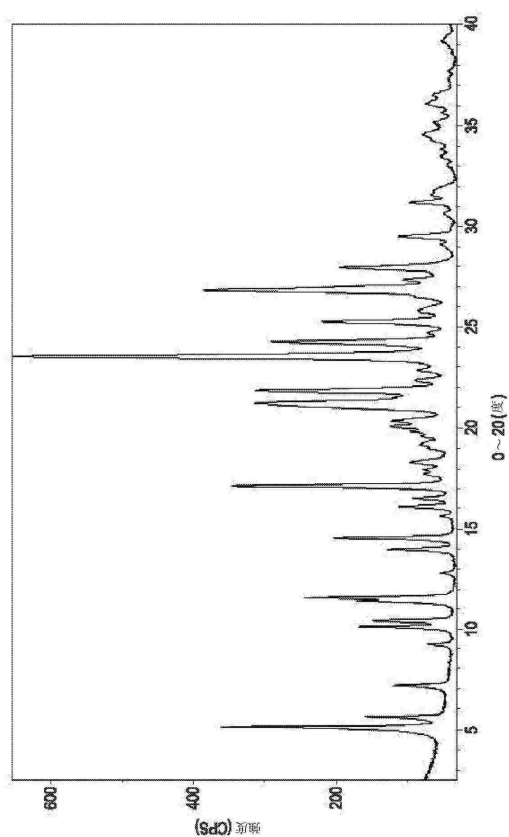
40

50

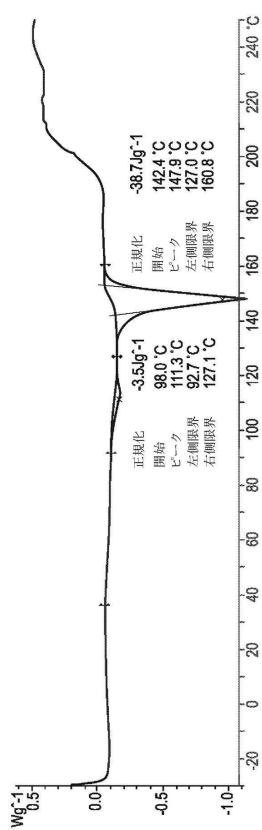
【図 4 3】



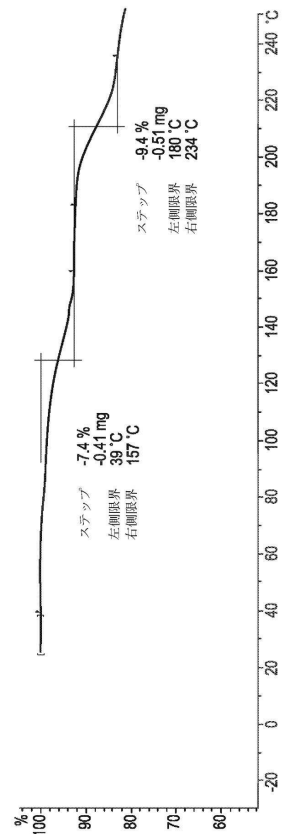
【図 4 4】



【図 4 5】



【図 4 6】



10

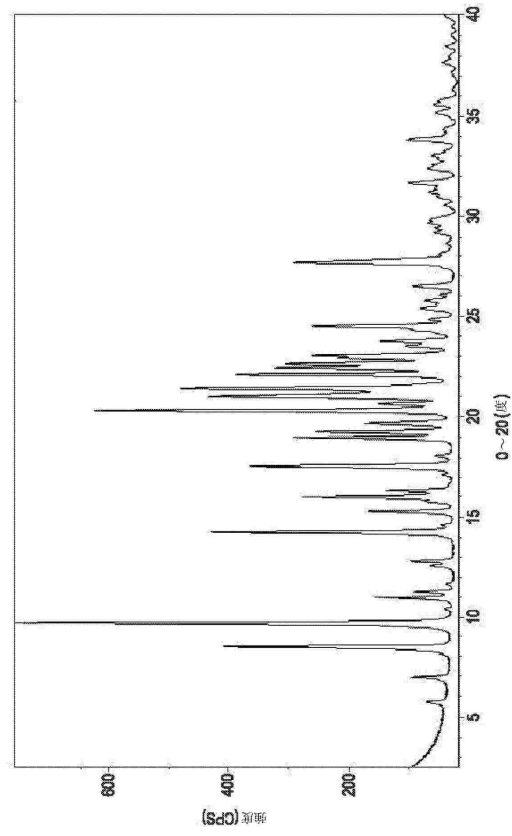
20

30

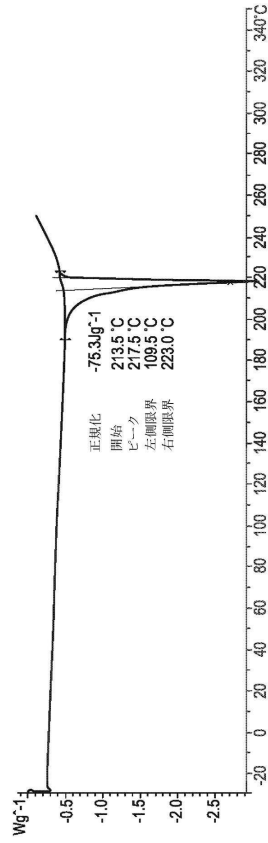
40

50

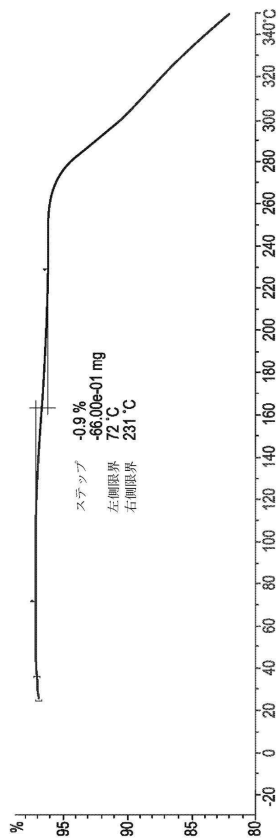
【図 4 7】



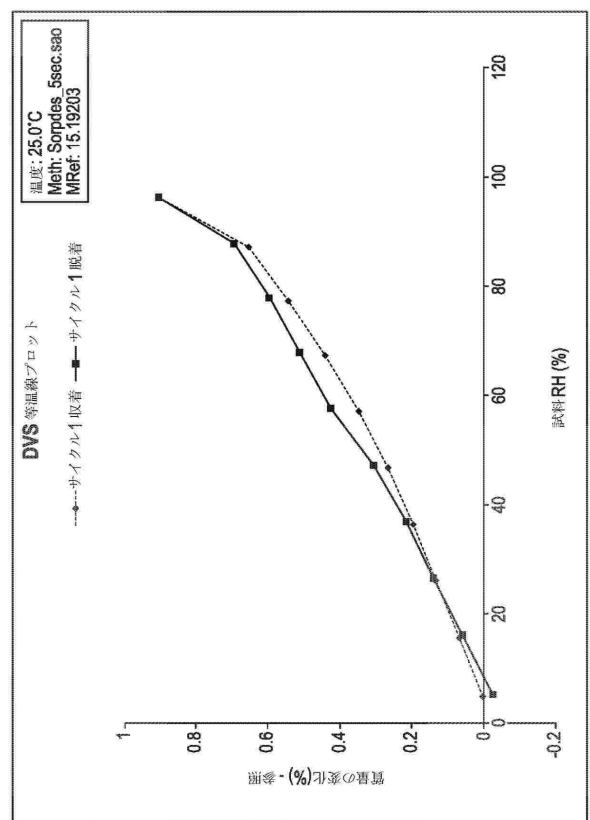
【図 4 8】



【図 4 9】



【図 5 0】



10

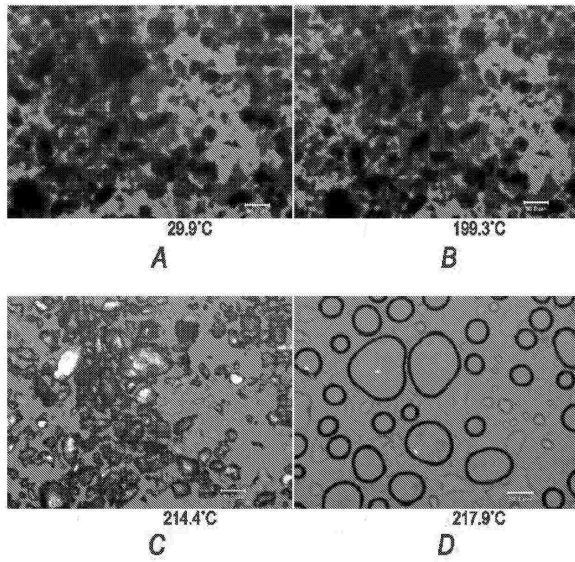
20

30

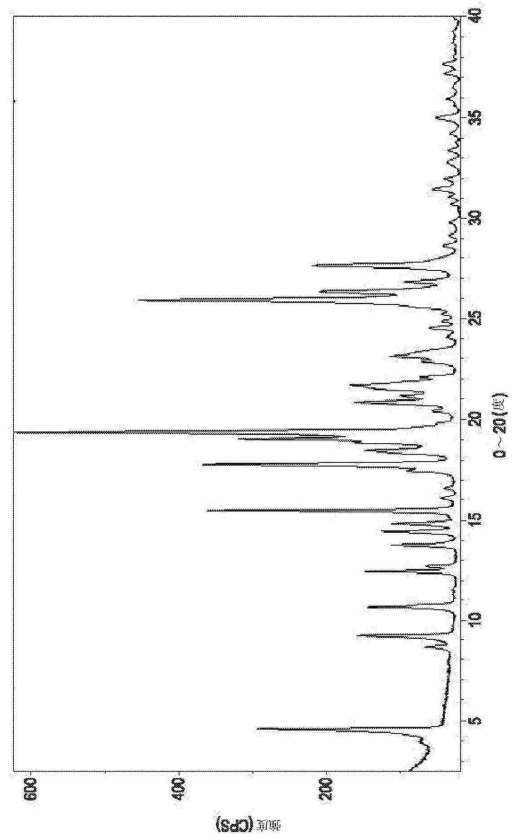
40

50

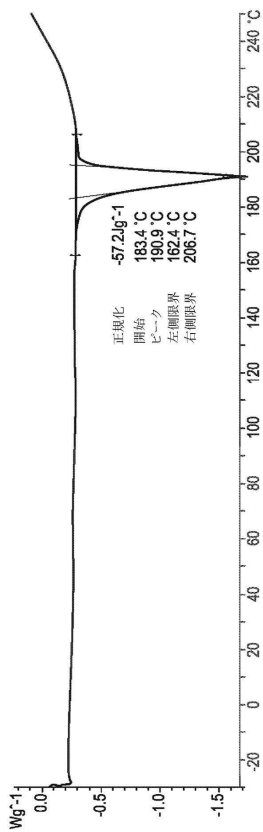
【図 5 1】



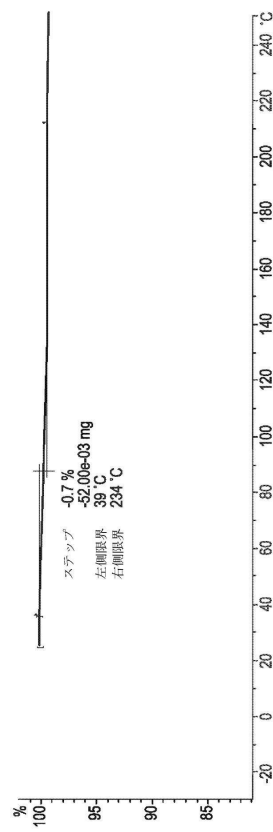
【図 5 2】



【図 5 3】



【図 5 4】



10

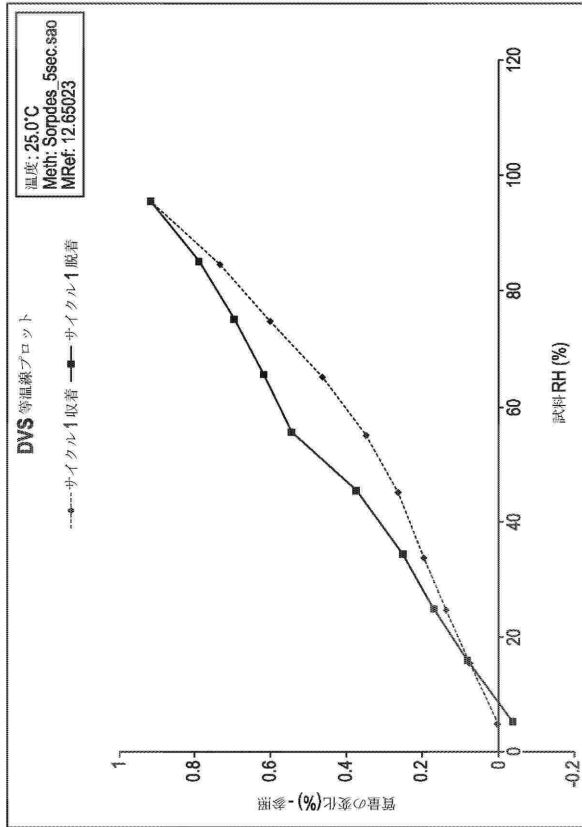
20

30

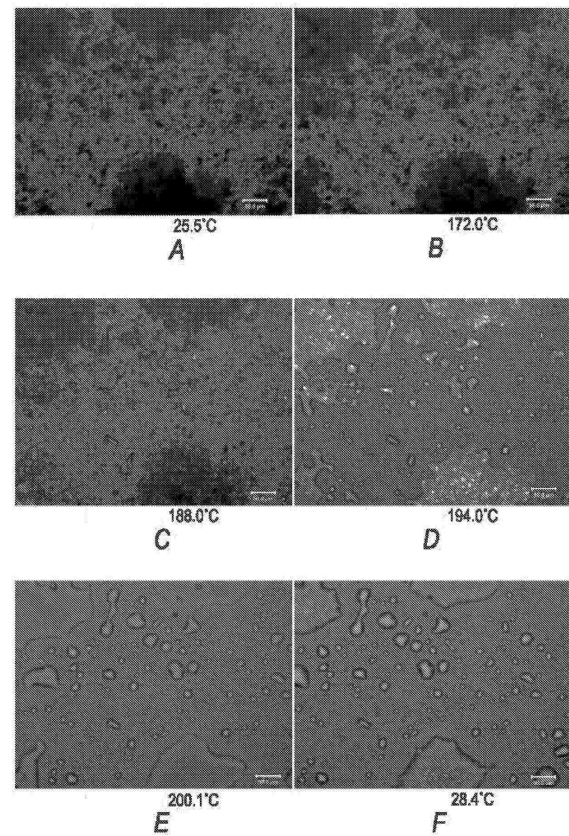
40

50

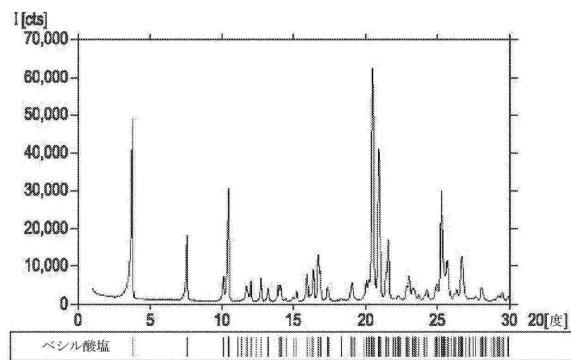
【図 5 5】



【図 5 6】

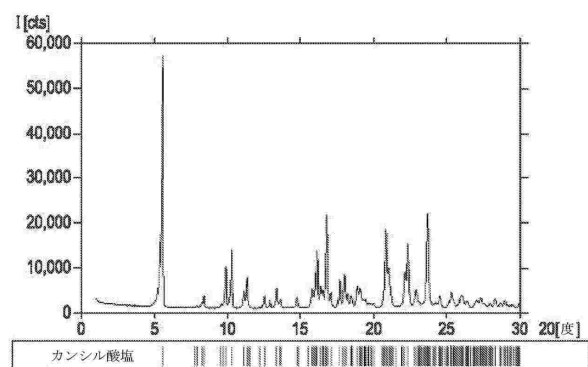


【図 5 7】



ブラベタイプ	ベシル酸塩 三斜晶系
a [Å]	8.913
b [Å]	9.121
c [Å]	23.727
α [度]	93.17
β [度]	98.70
γ [度]	105.12
体積 [Å³/セル]	1,831.6
キラル内容物?	非特定
吸光度シンボル	P-
空間群 (複数可)	P1 (1), P1 (2)

【図 5 8】



ブラベタイプ	カンシル酸塩 原始単斜晶系
a [Å]	11.413
b [Å]	31.799
c [Å]	11.622
α [度]	90
β [度]	101.91
γ [度]	90
体積 [Å³/セル]	4,127.1
キラル内容物?	キラル
吸光度シンボル	P1 2, 1
空間群 (複数可)	P2 ₁ (4)

10

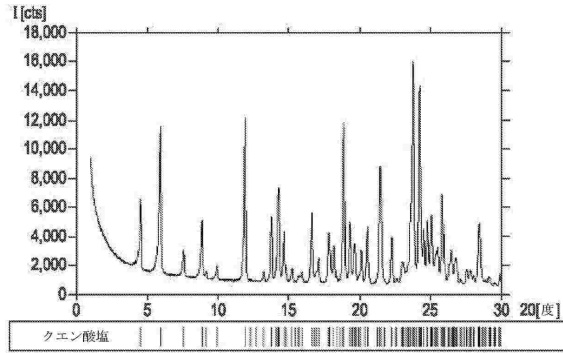
20

30

40

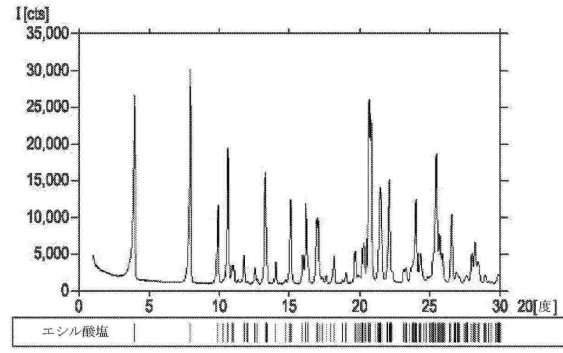
50

【図 59】



ブラベタイプ	クエン酸塩
	原始直方晶系
a [Å]	38.495
b [Å]	23.202
c [Å]	7.473
α [度]	90
β [度]	90
γ [度]	90
体積 [Å ³ /セル]	6.674.6
キラル内容物?	アキラル
吸光度シンボル	P b c a
空間群 (複数可)	Pbca (61)

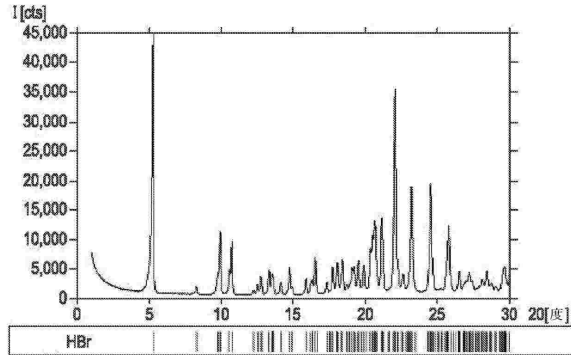
【図 60】



ブラベタイプ	エシール酸塩
	三斜晶系
a [Å]	8.593
b [Å]	9.223
c [Å]	22.439
α [度]	94.60
β [度]	95.33
γ [度]	103.05
体積 [Å ³ /セル]	1,715.6
キラル内容物?	非特定
吸光度シンボル	P-
空間群 (複数可)	P1 (1), P1̄ (2)

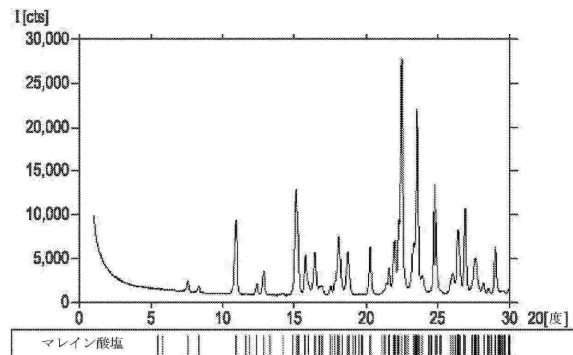
10

【図 61】



ブラベタイプ	HBr
	原始単斜晶系
a [Å]	10.652
b [Å]	9.460
c [Å]	33.496
α [度]	90
β [度]	91.13
γ [度]	90
体積 [Å ³ /セル]	3,374.7
キラル内容物?	アキラル
吸光度シンボル	P1 2 ₁ /c 1
空間群 (複数可)	P2 ₁ /c (14)

【図 62】



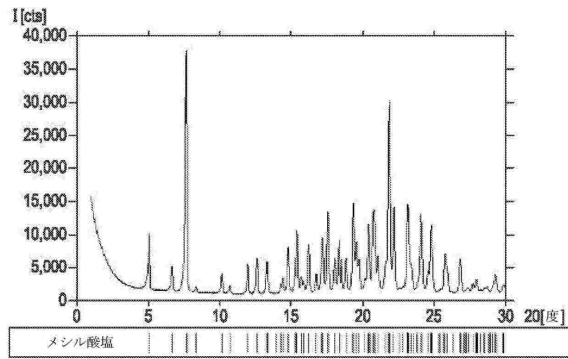
ブラベタイプ	マレイン酸塩
	三斜晶系
a [Å]	6.264
b [Å]	15.319
c [Å]	16.232
α [度]	95.43
β [度]	90.51
γ [度]	94.67
体積 [Å ³ /セル]	1,545.2
キラル内容物?	アキラル
吸光度シンボル	P-
空間群 (複数可)	P1 (1), P1̄ (2)

30

40

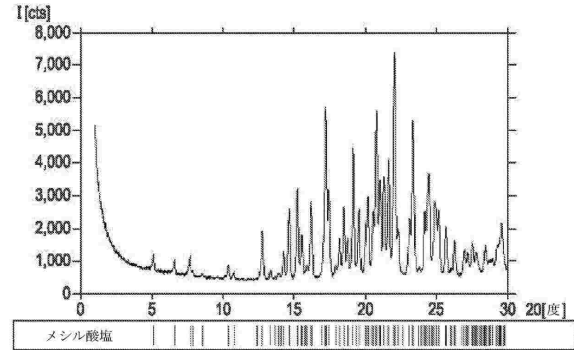
50

【 図 6 3 】



ブラベタイプ	メシル酸塩
	原始単斜晶系
a [Å]	16.369
b [Å]	23.054
c [Å]	26.467
α [度]	90
β [度]	90
γ [度]	90
体積 [Å ³ /セル]	3,886.2
キラル内容物?	アキラル
吸光度シンボル	P 2 ₁ , 2 ₁ , 2 ₁
空間群 (複数可)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

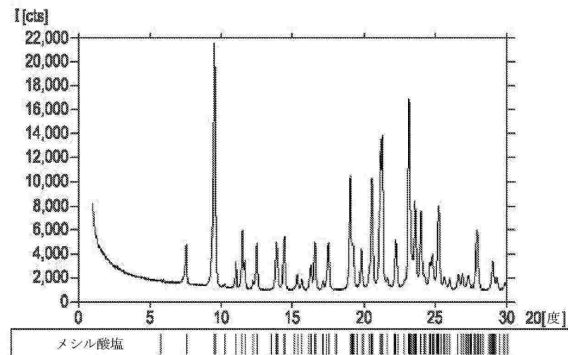
【 図 6 4 】



ブラベタイプ	メシル酸塩
	原始直方晶系
a [Å]	6.472
b [Å]	22.323
c [Å]	26.607
α [度]	90
β [度]	90
γ [度]	90
体積 [Å ³ /セル]	3,844.0
キラル内容物?	非特定
吸光度シンボル	P 2 ₁ , 2 ₁ , 2 ₁
空間群 (複数可)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

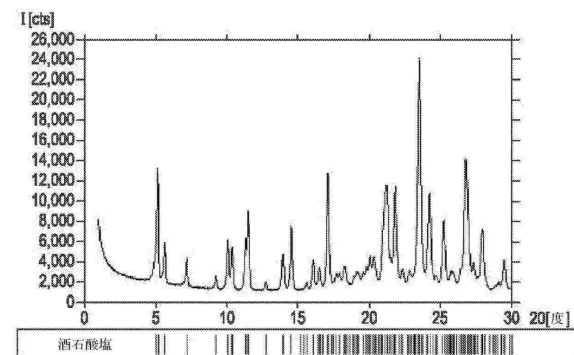
10

【 図 6 5 】



ブラベタイプ	メシル酸塩
	三斜晶系
a [Å]	8.884
b [Å]	11.922
c [Å]	15.312
α [度]	88.79
β [度]	81.68
γ [度]	78.70
体積 [Å ³ /セル]	1,573.6
キラル内容物?	非特定
吸光度シンボル	P-
空間群 (複数可)	P1 (1), P1̄ (2)

【 図 6 6 】



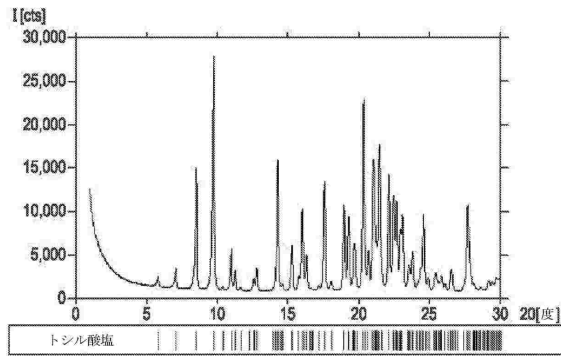
ブラベタイプ	酒石酸塩
	原始単斜晶系
a [Å]	5.356
b [Å]	34.062
c [Å]	17.503
α [度]	90
β [度]	92.11
γ [度]	90
体積 [Å ³ /セル]	3,191.0
キラル内容物?	キラル
吸光度シンボル	P1 2 ₁ , 1
空間群 (複数可)	P2 ₁ (4)

30

40

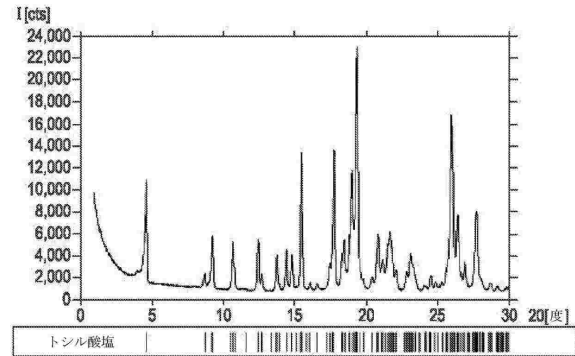
50

【図 6 7】



トシル酸塩	
ブラベタイプ	三斜晶系
a [Å]	8.824
b [Å]	13.010
c [Å]	15.364
α [度]	98.03
β [度]	95.62
γ [度]	103.96
体積 [Å ³ /セル]	1,688.2
キラル内容物?	非特定
吸光度シンボル	P-
空間群 (複数可)	P1 (1), P1̄ (2)

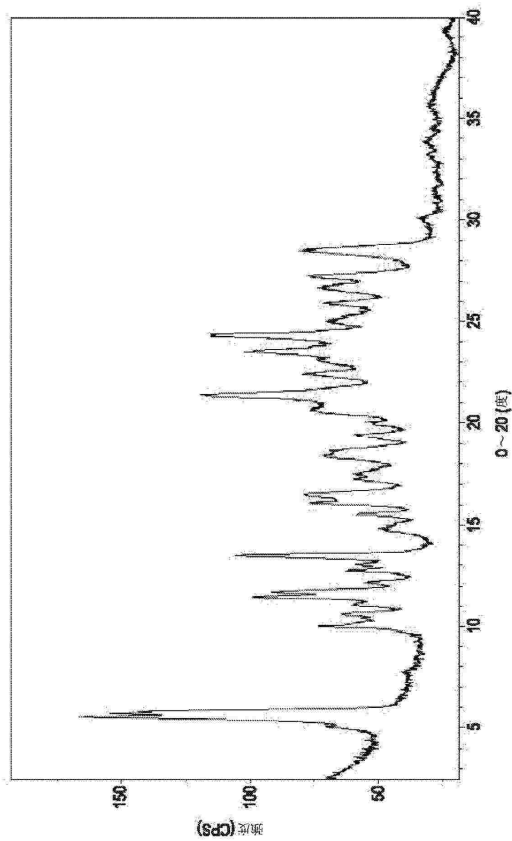
【図 6 8】



トシル酸塩	
ブラベタイプ	三斜晶系
a [Å]	8.501
b [Å]	10.393
c [Å]	19.667
α [度]	98.40
β [度]	99.75
γ [度]	97.34
体積 [Å ³ /セル]	1,673.3
キラル内容物?	アキラル
吸光度シンボル	P-
空間群 (複数可)	P1 (1), P1̄ (2)

10

【図 6 9】



20

30

40

50

フロントページの続き

- 1 9 , ハーフ ムーン ベイ , イーグル トレース ドライブ 2 8 1
- (72)発明者 シャキヤ , サーガル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9 , サンディエゴ , ドーマウス ロード 1 2 1 8 0
- (72)発明者 ウォン , ピーター
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 0 5 , ブリスベン , シエラ ポイント ロード 6 8 4
- (72)発明者 ジョンソン , コートニー エス .
アメリカ合衆国 インディアナ 4 7 9 0 6 , ウェスト ラファイエット , カスケード コート 2 4 8 8
- (72)発明者 ベビル , メラニー ジャネール
アメリカ合衆国 インディアナ 4 7 9 0 6 , ウェスト ラファイエット , フラワーマウンド ドライブ 5 1 3 6
- (72)発明者 ペアレント , ステファン ディー .
アメリカ合衆国 インディアナ 4 7 9 0 6 , ウェスト ラファイエット , フォーン リッジ ドライブ 1 2 0 0
- 審査官 薄井 慎矢
- (56)参考文献 特表 2 0 2 1 - 5 1 1 3 6 0 (J P , A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)