

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-505141

(P2025-505141A)

(43)公表日 令和7年2月21日(2025.2.21)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 0 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 K 31/553(2006.01)	A 6 1 K 31/553	

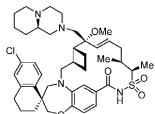
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全76頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-545807(P2024-545807)	(71)出願人	500049716 アムジェン・インコーポレーテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1 3 2 0 , サウザンド オークス , ワン ア ムジェン センター ドライブ
(86)(22)出願日	令和5年2月3日(2023.2.3)	(74)代理人	110001173 弁理士法人川口国際特許事務所
(85)翻訳文提出日	令和6年8月19日(2024.8.19)	(72)発明者	ケリー , ロン・シー アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オーク ス、メール・ストップ・2 8 - 5 - エイ 、ワン・アムジェン・センター・ドライ ブ、アムジェン・インコーポレーテッド 気付
(86)国際出願番号	PCT/US2023/012251	(72)発明者	チャベス , メアリー 最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2023/150249		
(87)国際公開日	令和5年8月10日(2023.8.10)		
(31)優先権主張番号	63/306,776		
(32)優先日	令和4年2月4日(2022.2.4)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW), EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES, FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV 最終頁に続く		

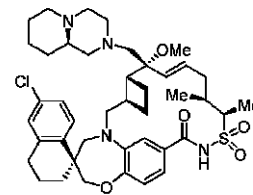
(54)【発明の名称】 M c 1 - 1 阻害剤の結晶形態

(57)【要約】

本明細書では、(4S, 7aR, 9aR, 10R, 11E, 14S, 15R) - 6' - クロロ - 10 - メトキシ - 14, 15 - ジメチル - 10 - { [(9aR) - オクタヒドロ - 2H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル]メチル} - 3', 4', 7a, 8, 9, 9a, 10, 13, 14, 15 - デカヒドロ - 2'H, 3H, 5H - スピロ [1, 19 - エテノ - 16] 6 - シクロブタ [i] [1, 4] オキサゼピノ [3, 4 - f] [1, 2, 7] チアジアザシクロヘキサデシン - 4, 1' - ナフトレン] - 16, 16, 18 (7H, 17H) - トリオン (AMG 397) :



(AMG 397)、その水和物及び溶媒和物の結晶形態が開示される。結晶形態を作製する方法並びに結晶形態で疾患及び障害を処置する方法も開示される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

5.65、15.29、18.06、21.54、24.20、24.87、28.91、29.87、36.86、37.74、39.09、43.79、44.59、48.25、49.01、51.76、54.33、55.45、57.50、60.39、64.99、66.40、80.11、82.55、83.01、115.39、121.81、124.57、127.61、129.92、132.04、133.60、135.32、140.41、142.61、143.54、153.09、173.18 及び 174.17 ± 0.5 ppm での固体 ^{13}C NMR ピークによって特徴付けられる、水和物としての AMG 397 の結晶形態（「水和物形態 2」）。

10

【請求項 2】

Cu K 線を用いて、6.2、7.4 及び 15.7 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 3】

Cu K 線を用いて、11.4、16.0、18.0 及び 22.1 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、請求項 2 に記載の結晶形態。

【請求項 4】

Cu K 線を用いて、10.2、10.6、11.9、17.1、18.5、19.2、19.7、20.3、20.9 及び 21.8 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、請求項 3 に記載の結晶形態。

20

【請求項 5】

実質的に図 11 に示されるような XRPD パターンを有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 6】

示差走査熱量測定によって測定される、245 ~ 251 での吸熱転移を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 7】

前記吸熱転移は、 248 ± 3 におけるものである、請求項 6 に記載の結晶形態。

【請求項 8】

実質的に図 13 に示されるような熱重量分析（「TGA」）を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の結晶形態。

30

【請求項 9】

7.07、17.2、21.14、22.75、23.74、27.01、27.79、29.13、30.12、32.09、33.0、35.45、37.96、45.21、45.88、50.0、54.43、55.23、57.5、59.23、61.66、63.31、64.14、69.06、76.48、82.72、116.84、119.24、121.1、126.62、130.68、132.8、136.76、139.39、140.98、141.7、151.61、172.8 及び 173.61 ± 0.5 ppm での固体 ^{13}C NMR ピークによって特徴付けられる、水和物としての AMG 397 の結晶形態（「水和物形態 3」）。

40

【請求項 10】

Cu K 線を用いて、13.6、15.4 及び 18.1 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、請求項 9 に記載の結晶形態。

【請求項 11】

Cu K 線を用いて、16.5、18.9、21.9、22.6 及び 24.2 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、請求項 10 に記載の結晶形態。

【請求項 12】

Cu K 線を用いて、12.3、13.0、16.0、16.8、17.5、18.5、19.5、23.0、27.2 及び 28.0 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピーク

50

ークによって更に特徴付けられる、請求項 11 に記載の結晶形態。

【請求項 13】

実質的に図 16 に示されるような XRPD パターンを有する、請求項 9 ~ 12 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 14】

示差走査熱量測定によって測定される、234 ~ 240 での吸熱転移を有する、請求項 9 ~ 13 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 15】

前記吸熱転移は、237 ± 3 におけるものである、請求項 14 に記載の結晶形態。

【請求項 16】

実質的に図 18 に示されるような熱重量分析（「TGA」）を有する、請求項 9 ~ 15 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 17】

5.55、17.86、24.02、24.95、29.56、37.70、44.44、47.61、48.86、51.26、54.92、56.72、57.48、58.58、64.86、82.34、114.99、121.30、127.31、131.61、133.04、135.02、139.77、141.92、152.71 及び 173.08 ± 0.5 ppm での固体 ^{13}C NMR ピークによって特徴付けられる、無水の AMG 397 の結晶形態（「無水形態 4」）。

【請求項 18】

Cu K 線を用いて、11.2、15.8 及び 19.3 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、請求項 17 に記載の結晶形態。

【請求項 19】

Cu K 線を用いて、12.9、14.4、16.8 及び 18.2 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、請求項 18 に記載の結晶形態。

【請求項 20】

Cu K 線を用いて、10.7、13.4、15.4、17.3、18.5、20.1、20.4、20.6、21.7、22.3、24.9 及び 26.5 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、請求項 19 に記載の結晶形態。

【請求項 21】

実質的に図 21 に示されるような XRPD パターンを有する、請求項 17 ~ 20 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 22】

示差走査熱量測定によって測定される、239 ~ 245 での吸熱転移を有する、請求項 17 ~ 21 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 23】

前記吸熱転移は、242 ± 3 におけるものである、請求項 22 に記載の結晶形態。

【請求項 24】

実質的に図 23 に示されるような熱重量分析（「TGA」）を有する、請求項 17 ~ 23 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 25】

5.90、15.93、21.71、24.33、24.99、25.92、28.37、29.16、30.25、31.00、37.10、39.31、44.09、48.49、49.30、51.99、54.58、55.81、56.34、57.73、60.59、66.60、80.42、83.22、115.55、122.14、124.75、127.82、130.10、132.40、133.76、140.62、142.89、143.63、153.36 及び 174.41 ± 0.5 ppm での固体 ^{13}C NMR ピークによって特徴付けられる、水和物としての AMG 397 の結晶形態（「水和物形態 5」）。

【請求項 26】

10

20

30

40

50

Cu K 線を用いて、15.8、16.8及び19.4±0.2°2θでのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項25に記載の結晶形態。

【請求項27】

Cu K 線を用いて、11.3、14.5、18.2、20.6及び22.3±0.2°2θでのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項26に記載の結晶形態。

【請求項28】

Cu K 線を用いて、6.4、10.7、12.5、13.0、13.5、16.1、17.3、18.6、19.8、20.1、21.8、24.9及び26.6±0.2°2θでのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項27に記載の結晶形態。 10

【請求項29】

実質的に図26に示されるようなXRPDパターンを有する、請求項25～28のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項30】

示差走査熱量測定によって測定される、234～240での吸熱転移を有する、請求項25～29のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項31】

前記吸熱転移は、237±3におけるものである、請求項30に記載の結晶形態。

【請求項32】

実質的に図28に示されるような熱重量分析(「TGA」)を有する、請求項25～31のいずれか一項に記載の結晶形態。 20

【請求項33】

Cu K 線を用いて、8.3、15.7、16.0、18.6及び20.1±0.2°2θでのXRPDパターンピークによって特徴付けられる、無水のAMG 397の結晶形態(「無水形態6」)。

【請求項34】

Cu K 線を用いて、11.0、12.5、14.0、18.4、19.5及び23.9±0.2°2θでのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項33に記載の結晶形態。 30

【請求項35】

Cu K 線を用いて、8.6、13.1、14.3、14.7、15.4、17.2、17.6、18.1、21.9、22.2、22.5、22.7及び28.2±0.2°2θでのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項34に記載の結晶形態。

【請求項36】

実質的に図30に示されるようなXRPDパターンを有する、請求項33～35のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項37】

示差走査熱量測定によって測定される、231～237での吸熱転移を有する、請求項33～36のいずれか一項に記載の結晶形態。 40

【請求項38】

前記吸熱転移は、234±3におけるものである、請求項37に記載の結晶形態。

【請求項39】

実質的に図32に示されるような熱重量分析(「TGA」)を有する、請求項33～38のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項40】

Cu K 線を用いて、8.3、10.7及び10.8±0.2°2θでのXRPDパターンピークによって特徴付けられる、水和物としてのAMG 397の結晶形態(「水和物形態7」)。

【請求項 4 1】

Cu K 線を用いて、1.0、12.5、13.9、16.8、17.3、18.7 及び 19.3 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、請求項 4 0 に記載の結晶形態。

【請求項 4 2】

Cu K 線を用いて、6.3、13.7、14.2、16.6、18.9、20.5、20.6、21.1、21.7、23.6 及び 23.8 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、請求項 4 1 に記載の結晶形態。

【請求項 4 3】

実質的に図 3 4 に示されるような XRPD パターンを有する、請求項 4 0 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の結晶形態。 10

【請求項 4 4】

示差走査熱量測定によって測定される、216 ~ 224 での吸熱転移を有する、請求項 4 0 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 4 5】

前記吸熱転移は、220 ± 3 におけるものである、請求項 4 4 に記載の結晶形態。

【請求項 4 6】

実質的に図 3 6 に示されるような熱重量分析（「TGA」）を有する、請求項 4 0 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 4 7】

Cu K 線を用いて、9.9、16.9 及び 20.0 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって特徴付けられる、エタノール溶媒和物としての AMG 397 の結晶形態（「エタノール溶媒和物形態 8」）。 20

【請求項 4 8】

Cu K 線を用いて、12.6、14.1、14.7、17.8 及び 18.1 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、請求項 4 7 に記載の結晶形態。

【請求項 4 9】

Cu K 線を用いて、6.4、8.5、14.3、14.4、15.2、16.6、19.3、20.3、20.4、20.8、22.1 及び 23.0 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、請求項 4 8 に記載の結晶形態。 30

【請求項 5 0】

実質的に図 3 8 に示されるような XRPD パターンを有する、請求項 4 7 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 5 1】

示差走査熱量測定によって測定される、64 ~ 70 及び 233 ~ 239 での吸熱転移を有する、請求項 4 7 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 5 2】

前記吸熱転移は、67 及び 236 ± 3 におけるものである、請求項 5 1 に記載の結晶形態。 40

【請求項 5 3】

実質的に図 4 0 に示されるような熱重量分析（「TGA」）を有する、請求項 4 7 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 5 4】

実質的に図 4 1 に示されるような単結晶構造を有する、請求項 4 7 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 5 5】

Cu K 線を用いて、10.0、17.0 及び 20.2 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって特徴付けられる、水和物としての AMG 397 の結晶形態（「水和物形態 9」）。 50

【請求項 56】

Cu K 線を用いて、6.4、14.3、14.9、17.8及び19.3±0.2°2でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項55に記載の結晶形態。

【請求項 57】

Cu K 線を用いて、8.8、10.9、12.7、14.8、15.5、16.8、18.1、18.8、22.3及び23.4±0.2°2でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項56に記載の結晶形態。

【請求項 58】

実質的に図42に示されるようなXRPDパターンを有する、請求項55～57のいずれか一項に記載の結晶形態。 10

【請求項 59】

示差走査熱量測定によって測定される、231～237での吸熱転移を有する、請求項55～58のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 60】

前記吸熱転移は、234±3におけるものである、請求項59に記載の結晶形態。

【請求項 61】

実質的に図44に示されるような熱重量分析(「TGA」)を有する、請求項55～60のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 62】

Cu K 線を用いて、10.1、20.2、20.3±0.2°2でのXRPDパターンピークによって特徴付けられる、水和物としてのAMG 397の結晶形態(「水和物形態10」)。 20

【請求項 63】

Cu K 線を用いて、14.4、14.9、17.1、17.9及び18.3±0.2°2でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項62に記載の結晶形態。

【請求項 64】

Cu K 線を用いて、6.4、6.6、8.5、10.7、12.8、15.4、16.3、16.7、19.4、19.8、21.1、22.3、23.2、25.7、26.5及び26.9±0.2°2でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項63に記載の結晶形態。 30

【請求項 65】

実質的に図45に示されるようなXRPDパターンを有する、請求項62～64のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 66】

示差走査熱量測定によって測定される、230～236での吸熱転移を有する、請求項62～65のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 67】

前記吸熱転移は、233±3におけるものである、請求項66に記載の結晶形態。 40

【請求項 68】

実質的に図47に示されるような熱重量分析(「TGA」)を有する、請求項62～67のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 69】

請求項1～68のいずれか一項に記載の結晶形態と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬製剤。

【請求項 70】

癌に罹患している対象を処置する方法であって、治療有効量の、請求項1～68のいずれか一項に記載の結晶形態又は請求項69に記載の医薬製剤を前記対象に投与することを含む方法。 50

【請求項 7 1】

前記癌は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫又は急性骨髄性白血病である、請求項 7 0 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

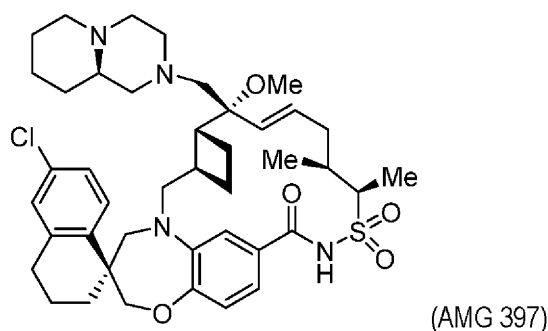
本開示は、骨髄細胞白血病 1 タンパク質 (M c l - 1) の阻害剤として機能する、(4 S, 7 a R, 9 a R, 1 0 R, 1 1 E, 1 4 S, 1 5 R) - 6 ' - クロロ - 1 0 - メトキシ - 1 4, 1 5 - ジメチル - 1 0 - { [(9 a R) - オクタヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] メチル} - 3 ', 4 ', 7 a, 8, 9, 9 a, 1 0, 1 3, 1 4, 1 5 - デカヒドロ - 2 ' H, 3 H, 5 H - スピロ [1, 1 9 - エテノ - 1 6 1 6 - シクロブタ [i] [1, 4] オキサゼピノ [3, 4 - f] [1, 2, 7] チアジアザシクロヘキサデシン - 4, 1 ' - ナフタレン] - 1 6, 1 6, 1 8 (7 H, 1 7 H) - トリオン (A M G 3 9 7)、その水和物及び溶媒和物の結晶形態に関する。

【背景技術】

【0002】

化合物 (4 S, 7 a R, 9 a R, 1 0 R, 1 1 E, 1 4 S, 1 5 R) - 6 ' - クロロ - 1 0 - メトキシ - 1 4, 1 5 - ジメチル - 1 0 - { [(9 a R) - オクタヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] メチル} - 3 ', 4 ', 7 a, 8, 9, 9 a, 1 0, 1 3, 1 4, 1 5 - デカヒドロ - 2 ' H, 3 H, 5 H - スピロ [1, 1 9 - エテノ - 1 6 1 6 - シクロブタ [i] [1, 4] オキサゼピノ [3, 4 - f] [1, 2, 7] チアジアザシクロヘキサデシン - 4, 1 ' - ナフタレン] - 1 6, 1 6, 1 8 (7 H, 1 7 H) - トリオン (A M G 3 9 7) :

【化 1】



は、骨髄細胞白血病 1 (「M c l - 1」) の阻害剤として有用である。

【0003】

ヒト癌の 1 つの一般的な特性は、M c l - 1 の過剰発現である。M c l - 1 過剰発現は、癌細胞がプログラム細胞死 (アポトーシス) を受けることを妨げ、広範な遺伝的損傷にもかかわらず細胞が生き残ることを可能にする。

【0004】

M c l - 1 は、タンパク質の B c l - 2 ファミリーのメンバーである。B c l - 2 ファミリーは、プロアポトーシスメンバー (B A X 及び B A K など) を含み、これは、活性化の直後に外側のミトコンドリア膜内でホモオリゴマーを形成し、これが、ポア形成及びミトコンドリア内容物の逸脱といったアポトーシスをトリガーする工程につながる。B c l - 2 ファミリーの抗アポトーシスメンバー (B c l - 2、B c l - X L 及び M c l - 1 など) は、B A X 及び B A K の活性をブロックする。他のタンパク質 (B I D、B I M、B I K 及び B A D など) は、追加的な調節機能を示す。研究から、M c l - 1 阻害剤が癌の処置に有用であり得ることが示されている。M c l - 1 は、多数の癌で過剰発現する。

【0005】

10

20

30

40

50

その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 10,300,075 号明細書は、M c l - 1 阻害剤としての A M G 397 を開示しており、その調製のための方法を提供している。しかしながら、特に A M G 397 の臨床用途のための、改善された特性を有する A M G 397 の代替形態が望ましい。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献 1】米国特許第 10,300,075 号明細書

【発明の概要】

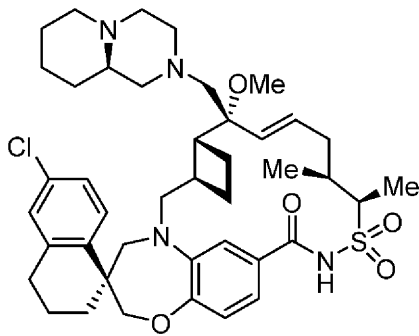
【課題を解決するための手段】

10

【0007】

A M G 397、その水和物及び溶媒和物の結晶形態が本明細書に提供され、A M G 397 は、構造

【化 2】



20

を有する。

【0008】

本明細書では、5.65、15.29、18.06、21.54、24.20、24.87、28.91、29.87、36.86、37.74、39.09、43.79、44.59、48.25、49.01、51.76、54.33、55.45、57.50、60.39、64.99、66.40、80.11、82.55、83.01、115.39、121.81、124.57、127.61、129.92、132.04、133.60、135.32、140.41、142.61、143.54、153.09、173.18 及び 174.17 ± 0.5 ppm での固体 ^{13}C NMR のピークによって特徴付けられる、水和物としての A M G 397 の結晶形態も提供される（「水和物形態 2」）。

30

【0009】

本明細書では、7.07、17.2、21.14、22.75、23.74、27.01、27.79、29.13、30.12、32.09、33.0、35.45、37.96、45.21、45.88、50.0、54.43、55.23、57.5、59.23、61.66、63.31、64.14、69.06、76.48、82.72、116.84、119.24、121.1、126.62、130.68、132.8、136.76、139.39、140.98、141.7、151.61、172.8 及び 173.61 ± 0.5 ppm での固体 ^{13}C NMR のピークによって特徴付けられる、水和物としての A M G 397 の結晶形態も提供される（「水和物形態 3」）。

40

【0010】

本明細書では、5.55、17.86、24.02、24.95、29.56、37.70、44.44、47.61、48.86、51.26、54.92、56.72、57.48、58.58、64.86、82.34、114.99、121.30、127.31、131.61、133.04、135.02、139.77、141.92、1

50

52.71及び173.08±0.5 ppmでの固体¹³C NMRのピークによって特徴付けられる、無水のAMG 397の結晶形態も提供される(「無水形態4」)。

【0011】

本明細書では、5.90、15.93、21.71、24.33、24.99、25.92、28.37、29.16、30.25、31.00、37.10、39.31、44.09、48.49、49.30、51.99、54.58、55.81、56.34、57.73、60.59、66.60、80.42、83.22、115.55、122.14、124.75、127.82、130.10、132.40、133.76、140.62、142.89、143.63、153.36及び174.41±0.5 ppmでの固体¹³C NMRのピークによって特徴付けられる、水和物としてのAMG 397の結晶形態も提供される(「水和物形態5」)。

10

【0012】

本明細書では、Cu K 線を用いて、8.3、15.7、16.0、18.6及び20.1±0.2°でのXRPDパターンピークによって特徴付けられる、無水のAMG 397の結晶形態も提供される(「無水形態6」)。

【0013】

本明細書では、Cu K 線を用いて、8.3、10.7及び10.8±0.2°でのXRPDパターンピークによって特徴付けられる、水和物としてのAMG 397の結晶形態も提供される(「水和物形態7」)。

【0014】

本明細書では、Cu K 線を用いて、9.9、16.9及び20.0±0.2°でのXRPDパターンピークによって特徴付けられる、エタノール溶媒和物としてのAMG 397の結晶形態も提供される(「エタノール溶媒和物形態8」)。

20

【0015】

本明細書では、Cu K 線を用いて、10.0、17.0及び20.2±0.2°でのXRPDパターンピークによって特徴付けられる、水和物としてのAMG 397の結晶形態も提供される(「水和物形態9」)。

【0016】

本明細書では、Cu K 線を用いて、10.1、20.2、20.3±0.2°でのXRPDパターンピークによって特徴付けられる、水和物としてのAMG 397の結晶形態も提供される(「水和物形態10」)。

30

【0017】

本明細書では、本明細書に記載されるようなAMG 397並びにその水和物及び溶媒和物の結晶形態と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬製剤も提供される。

【0018】

本明細書では、癌に罹患している対象を処置する方法であって、治療有効量の、本明細書に記載のようなAMG 397並びにその水和物及び溶媒和物の結晶形態と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬製剤を投与することを含む方法も提供される。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】非晶質AMG 397のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示す。

【図2】195.90のT_gを示す、非晶質AMG 397の示差走査熱量測定(「DSC」)サーモグラフを示す。

【図3】分解前に175まで0.86%の重量減少を示す、非晶質AMG 397の熱重量分析(「TGA」)トレースを示す。

【図4】95%の相対湿度による約6.4%の重量増加を示す、非晶質AMG 397の吸湿性プロファイル(DVS)を示す。

【図5】AMG 397の結晶性水和物形態1のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示す。

【図6】221のT_mを示す、AMG 397の結晶性水和物形態1の示差走査熱量測

40

50

定（「DSC」）サーモグラフを示す。

【図7】溶融/分解前に約200℃まで2.0%の重量減少を示す、AMG 397の結晶性水和物形態1の熱重量分析（「TGA」）トレースを示す。単結晶構造により、水和物の変動が確認され、0.6%~2%の水量が観察された。

【図8】95%の相対湿度により、約3.3%の重量増加を示す、AMG 397の結晶性水和物形態1の吸湿性プロファイル（DVS）を示す。

【図9】AMG 397の結晶性水和物形態1の固体¹³C NMRを示す。

【図10】AMG 397の結晶性水和物形態1の単結晶X線結晶構造を示す。

【図11】AMG 397の結晶性水和物形態2のX線粉末回折（「XRPD」）パターンを示す。

10

【図12】248℃のT_mを示す、AMG 397の結晶性水和物形態2の示差走査熱量測定（「DSC」）サーモグラフを示す。

【図13】溶融/分解前に225℃まで1.8%の重量減少を示す、AMG 397の結晶性水和物形態2の熱重量分析（「TGA」）トレースを示す。

【図14】95%の相対湿度により、約3.0%の重量増加を示す、AMG 397の結晶性水和物形態2の吸湿性プロファイル（DVS）を示す。

【図15】AMG 397の結晶性水和物形態2の固体¹³C NMRを示す。

【図16】AMG 397の結晶性水和物形態3のX線粉末回折（「XRPD」）パターンを示す。

【図17】237℃のT_mを示す、AMG 397の結晶性水和物形態3の示差走査熱量測定（「DSC」）サーモグラフを示す。

20

【図18】溶融/分解前に230℃まで6.2%の重量減少を示す、AMG 397の結晶性水和物形態3の熱重量分析（「TGA」）トレースを示す。

【図19】95%の相対湿度により、約1.9%の重量増加を示す、AMG 397の結晶性水和物形態3の吸湿性プロファイル（DVS）を示す。

【図20】AMG 397の結晶性水和物形態3の固体¹³C NMRを示す。

【図21】AMG 397の結晶性無水形態4のX線粉末回折（「XRPD」）パターンを示す。

【図22】242℃のT_mを示す、AMG 397の結晶性無水形態4の示差走査熱量測定（「DSC」）サーモグラフを示す。

30

【図23】溶融/分解前に225℃まで0.6%の重量減少を示す、AMG 397の結晶性無水形態4の熱重量分析（「TGA」）トレースを示す。

【図24】95%相対湿度により、約4.5%の重量増加を示す、AMG 397の結晶性無水形態4の吸湿性プロファイル（DVS）を示す。

【図25】AMG 397の結晶性無水形態4の固体¹³C NMRを示す。

【図26】AMG 397の結晶性水和物形態5のX線粉末回折（「XRPD」）パターンを示す。

【図27】237℃のT_mを示す、AMG 397の結晶性水和物形態5の示差走査熱量測定（「DSC」）サーモグラフを示す。

【図28】溶融/分解前に225℃まで2.3%の重量減少を示す、AMG 397の結晶性水和物形態5の熱重量分析（「TGA」）トレースを示す。

40

【図29】AMG 397の結晶性水和物形態5の固体¹³C NMRを示す。

【図30】AMG 397の結晶性無水形態6のX線粉末回折（「XRPD」）パターンを示す。

【図31】234℃のT_mを示す、AMG 397の結晶性無水形態6の示差走査熱量測定（「DSC」）サーモグラフを示す。

【図32】溶融/分解前に25~120℃で0.3%の重量減少を示す、AMG 397の結晶性無水形態6の熱重量分析（「TGA」）トレースを示す。

【図33】0~50%の相対湿度で約0.5%及び50~95%の相対湿度で10%の重量増加を示す、AMG 397の結晶性無水形態6の吸湿性プロファイル（DVS）を示

50

す。

【図34】AMG 397の結晶性水和物形態7のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示す。

【図35】AMG 397の結晶性水和物形態7の示差走査熱量測定(「DSC」)サーモグラフを示す。ホットステージ顕微鏡は、216.9~223.8での熔融を確認している。

【図36】熔融/分解前に150まで4.15%の重量減少を示す、AMG 397の結晶性水和物形態7の熱重量分析(「TGA」)トレースを示す。

【図37】0~12重量%の変化する水分含量を示す、AMG 397の結晶性水和物形態7の吸湿性プロファイル(DVS)を示す。

【図38】AMG 397の結晶性エタノール溶媒和物形態8のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示す。

【図39】67のT_m開始(ピーク91)及び236のT_m開始を示す、AMG 397の結晶性エタノール溶媒和物形態8の示差走査熱量測定(「DSC」)サーモグラフを示す。

【図40】熔融/分解前に37~140で31.3%の重量減少を示す、AMG 397の結晶性エタノール溶媒和物形態8の熱重量分析(「TGA」)トレースを示す。

【図41】AMG 397の結晶性エタノール溶媒和物形態8の単結晶X線結晶構造を示す。

【図42】AMG 397の結晶性水和物形態9のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示す。

【図43】234のT_m開始を示す、AMG 397の結晶性水和物形態9の示差走査熱量測定(「DSC」)サーモグラフを示す。

【図44】熔融/分解前に37~130で1.8%の重量減少を示す、AMG 397の結晶性水和物形態9の熱重量分析(「TGA」)トレースを示す。

【図45】AMG 397の結晶性水和物形態10のX線粉末回折(「XRPD」)パターンを示す。

【図46】233のT_m開始を示す、AMG 397の結晶性水和物形態10の示差走査熱量測定(「DSC」)サーモグラフを示す。

【図47】熔融/分解前に25~220で1.63%の重量減少を示す、AMG 397の結晶性水和物形態10の熱重量分析(「TGA」)トレースを示す。

【図48】AMG 397の無水形態及び水和物形態のXRPDパターンのオーバーレイを示す:(上から下に向かって形態1~9)。

【図49】AMG 397の無水形態及び水和物形態についての特徴的なXRPDピークを示す。

【図50】AMG 397の結晶性無水形態及び水和物形態1~5の固体¹³C NMRトレースのオーバーレイを示す。

【図51】AMG 397遊離塩基の形態変換のためのプロセスを示す。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本明細書では、(4S, 7aR, 9aR, 10R, 11E, 14S, 15R)-6'-クロロ-10-メトキシ-14, 15-ジメチル-10-{[(9aR)-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イル]メチル}-3', 4', 7a, 8, 9, 9a, 10, 13, 14, 15-デカヒドロ-2'H, 3H, 5H-スピロ[1, 19-エテノ-16, 16-シクロブタ[i][1, 4]オキサゼピノ[3, 4-f][1, 2, 7]チアジアザシクロヘキサデシン-4, 1'-ナフタレン]-16, 16, 18(7H, 17H)-トリオン(AMG 397):

10

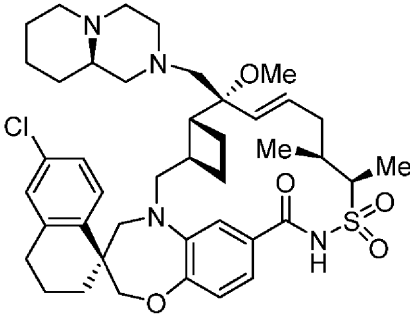
20

30

40

50

【化 3】



10

(AMG 397) 及びその水和物の結晶形態が開示される。AMG 397 の無水形態 4 は、熱力学的に安定な形態である。AMG 397 の結晶性水和物形態 1 などの結晶性 AMG 397 の水和物形態は、より高い溶解性、バイオアベイラビリティ及びロバスタな結晶化プロセスのために AMG 397 無水形態 4 よりも有利であり得る。

【0021】

本明細書では、AMG 397 の結晶形態の医薬製剤及び癌に罹患している対象を処置する方法であって、治療有効量の、本明細書に開示されるような結晶形態の医薬製剤を対象に投与することを含む方法も提供される。

【0022】

その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 10,300,075 号明細書は、AMG 397 などの Mcl-1 阻害剤を合成するための合成手順を開示している。

20

【0023】

本明細書では、AMG 397 の結晶性水和物形態、その医薬製剤及び癌に罹患している対象を処置する方法であって、治療有効量の、本明細書に開示されるような結晶性水和物形態の医薬製剤を対象に投与することを含む方法が更に提供される。

【0024】

本明細書に開示される化合物は、本明細書では、それらの化学構造及び/又は化学名のいずれかによって特定され得る。化学構造及び化学名が不一致である場合、化学構造が化合物の同一性を決定する。

30

【0025】

分子量などの物理的特性又は化学式などの化学的特性について、範囲が本明細書で用いられる場合、範囲の全ての組み合わせ及び部分組み合わせ並びにその中の特定の実施形態が含まれることを意図する。

【0026】

本明細書で使用される場合、破線及び肉太線の結合（即ち、

【化 4】

……及び

) で表示される 1 つ以上の立体中心を含有する化学構造は、化学構造中に存在する立体中心の絶対立体配置を示すことを意味する。本明細書で用いる場合、シンプルな線記号で表される結合は、立体優位性を示さない。特に反対のことを示さない限り、絶対又は相対立体化学を示すことなく本明細書で例示される 1 つ以上の立体中心を含む化学構造は、化合物の全ての可能な立体異性形態（例えば、ジアステレオマー、エナンチオマー）及びそれらの混合物を包含する。単一の肉太線又は破線及び少なくとも 1 つの追加のシンプルな線を有する構造は、全ての可能なジアステレオマーの単一エナンチオマーシリーズを包含する。

40

【0027】

用語「約」は、実験誤差による変動を釈明することを意図する。本明細書で報告される全ての測定値は、特に明確に述べない限り、この用語が明確に用いられているかどうか

50

関わりなく、用語「約」によって修飾されると理解される。本明細書で使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その」は、文脈が特に明確に指示しない限り、複数形指示対象を含む。

【0028】

「処置」又は「処置すること」は、a) 疾患を予防すること、即ち疾患の臨床症状を発現させないこと；b) 疾患を阻害すること；c) 臨床症状の進行を遅らせるか又は阻止すること；及び/又はd) 疾患を軽減すること、即ち臨床症状の退行を引き起こすことを含む、患者の疾患のあらゆる処置を意味する。疾患及び障害の処置は、本明細書では、例えば癌などの処置を必要としていると考えられる対象（即ち動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト）への、本明細書に記載の医薬処方物の予防的投与も含むことを意図する。

10

【0029】

用語「治療有効量」は、疾患を処置するためにヒト又は非ヒト患者に投与された際に有効な量を意味し、例えば、治療有効量は、Mcl-1阻害に応答性がある疾患又は障害を処置するのに十分な量であり得る。治療有効量は、実験的に、例えば化学物質の血中濃度をアッセイすることにより、又は理論的に、又はバイオアベイラビリティを計算することにより確認され得る。

【0030】

用語「溶媒和物」は、溶媒と化合物との交互作用によって形成された化学物質を指す。本明細書の製剤で使用されるAMG 397の結晶性溶媒和物が、具体的に企図される。AMG 397の結晶性溶媒和物形態を形成することができる溶媒としてはエタノールが挙げられるが、これに限定されない。いくつかの場合、溶媒は、1つのAMG 397分子当たり0.5~2個の溶媒分子を有する。

20

【0031】

用語「水和物」は、溶媒が水である溶媒和物の特定のタイプである。水和物は、本明細書で使用される場合、例えば、ヘミ水和物、一水和物、二水和物、三水和物などが含まれる可変量の水を有することができる。AMG 397の結晶性水和物は、本明細書に開示される製剤で使用するために、具体的に企図される。場合により、水和物は、1つのAMG 397の分子当たり0.5~2個の水分子を有する。

【0032】

本明細書で使用される用語「多形体」は、化合物の全ての結晶形態及び非晶質形態を含み、特定の結晶形態又は非晶質形態が言及されない限り、例えば多形体、疑似多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体（無水物を含む）及び立体配座多形体並びにそれらの混合物が含まれる。いくつかの実施形態では、本開示は、AMG 397の結晶形態を提供し、例えば特定の結晶形態が言及されない限り、結晶性多形体、疑似多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体（無水物を含む）及び立体配座多形体並びにそれらの混合物を提供する。

30

【0033】

結晶形態

非晶質形態：AMG 397の非晶質形態は、Cu K 線を使用して、実施例に記載のように得られる、X線粉末回折によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、非晶質形態は、実質的に図1に示されるようなX線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告されるピークが±0.2°だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に対して比較的低感受性であることがXRPDの分野で周知である。

40

【0034】

AMG 397の非晶質形態に対して、示差走査熱量測定(DSC)サーモグラフを実施例に記載のように得た。DSC曲線は、195.9 ± 3での吸熱転移を示す。従って、いくつかの実施形態では、AMG 397の非晶質形態は、192.9 ~ 198.9

50

の開始温度で転移吸熱を有する D S C サーモグラフによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、A M G 3 9 7 の非晶質形態は、図 2 に示されるような D S C によって特徴付けられる。

【 0 0 3 5 】

A M G 3 9 7 の非晶質形態は、熱重量分析 (T G A) によっても特徴付けられ得る。従って、A M G 3 9 7 の非晶質形態は、約 1 7 5 の開始温度で約 0 % ~ 約 0 . 8 6 % の範囲の重量減少によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、A M G 3 9 7 の非晶質形態は、実質的に図 3 に示されるような熱重量分析を有し、「実質的に」とは、報告される T G A の特徴が ± 5 だけ変動し得ることを意味する。

【 0 0 3 6 】

A M G 3 9 7 の非晶質形態は、吸湿性プロファイルによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、A M G 3 9 7 の非晶質形態は、9 5 % R H によって 6 . 4 % の重量増加を示す、図 4 に示されるような吸湿性プロファイルによって特徴付けられる。

【 0 0 3 7 】

水和物形態 1 : 水和物形態 1 は、1 3 . 5 7、1 9 . 1 3、2 0 . 3 9、2 4 . 0 4、2 5 . 5 4、2 7 . 7 5、3 0 . 0 9、3 1 . 0 5、3 6 . 8 4、3 8 . 2 7、3 9 . 4 8、4 3 . 1 5、4 9 . 5 3、5 0 . 3 0、5 1 . 8 4、5 4 . 4 0、5 6 . 1 5、5 7 . 2 8、5 7 . 7 8、6 0 . 2 3、6 1 . 8 0、6 5 . 6 5、7 8 . 0 5、8 5 . 2 3、1 1 5 . 9 1、1 2 3 . 1 0、1 2 4 . 6 0、1 2 8 . 1 1、1 3 0 . 5 3、1 3 3 . 1 8、1 3 3 . 8 7、1 3 4 . 9 9、1 3 9 . 7 2、1 4 1 . 4 7、1 4 3 . 0 8、1 5 1 . 7 6 及び 1 7 4 . 3 0 \pm 0 . 5 p p m でピークを有する、実施例に記載のように得られる固体 ^{13}C N M R によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態 1 は、実質的に図 9 に示されるような固体 ^{13}C N M R を有し、「実質的に」とは、報告されるピークが $\pm 0 . 5$ p p m だけ変動し得ることを意味する。

【 0 0 3 8 】

水和物形態 1 は、C u K 線を用いて、1 0 . 3、1 6 . 3 及び 1 7 . 1 \pm 0 . 2 ° 2 でピークを有する、実施例に記載されるように得られる X 線粉末回折パターンによって特徴付けられ得、任意選択で、C u K 線を用いて、1 0 . 7、1 2 . 5、1 3 . 3、1 5 . 1、1 7 . 7、1 8 . 2 及び 2 0 . 3 \pm 0 . 2 ° 2 での追加のピーク並びに / 又は C u K 線を用いて、8 . 1、1 2 . 0、1 4 . 4、1 4 . 7、1 9 . 8、2 0 . 9、2 1 . 9、2 5 . 0 及び 2 5 . 4 \pm 0 . 2 ° 2 での追加のピークによって更に特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態 1 は、実質的に図 5 に示されるような X 線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告されるピークが $\pm 0 . 2$ ° だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に対して比較的低感受性であることが X R P D の分野で周知である。

【 0 0 3 9 】

水和物形態 1 の示差走査熱量測定 (D S C) サーモグラフを実施例に記載のように得た。D S C 曲線は、2 2 1 \pm 3 での吸熱転移を示す。従って、いくつかの実施形態では、水和物形態 1 は、2 1 8 ~ 2 2 4 の開始温度で転移吸熱を有する D S C サーモグラフによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、水和物形態 1 は、図 6 に示されるような D S C によって特徴付けられる。

【 0 0 4 0 】

水和物形態 1 は、熱重量分析 (T G A) によって特徴付けられ得る。従って、水和物形態 1 は、2 1 8 ~ 2 2 4 の開始温度で約 0 % ~ 約 3 % の範囲の重量減少によって特徴付けられ得る。例えば、水和物形態 1 は、最大約 2 0 0 で約 2 % の重量減少によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態 1 は、実質的に図 7 に示されるような熱重量分析を有し、「実質的に」とは、報告される T G A の特徴が ± 5 だけ変動し得ることを意味する。

【 0 0 4 1 】

10

20

30

40

50

水和物形態 1 は、吸湿性プロファイルによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、水和物形態 1 は、95% RH によって 3.3% の重量増加を示す、図 8 に示されるような吸湿性プロファイルによって特徴付けられる。

【0042】

水和物形態 1 は、実質的に図 10 に示されるような又は実施例に記載のような単結晶構造によって特徴付けられ得る。

【0043】

水和物形態 2：水和物形態 2 は、5.65、15.29、18.06、21.54、24.20、24.87、28.91、29.87、36.86、37.74、39.09、43.79、44.59、48.25、49.01、51.76、54.33、55.45、57.50、60.39、64.99、66.40、80.11、82.55、83.01、115.39、121.81、124.57、127.61、129.92、132.04、133.60、135.32、140.41、142.61、143.54、153.09、173.18 及び 174.17 ± 0.5 ppm でピークを有する、実施例に記載のように得られる固体 ^{13}C NMR によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態 2 は、実質的に図 15 に示されるような固体 ^{13}C NMR を有し、「実質的に」とは、報告されるピークが ± 0.5 ppm だけ変動し得ることを意味する。

10

【0044】

水和物形態 2 は、Cu K 線を用いて、6.2、7.4 及び 15.7 ± 0.2 ° 2 でピークを有する、実施例に記載されるように得られる X 線粉末回折パターンによって特徴付けられ得、任意選択で、Cu K 線を用いて、11.4、16.0、18.0 及び 22.1 ± 0.2 ° 2 での追加のピーク並びに / 又は Cu K 線を用いて、10.2、10.6、11.9、17.1、18.5、19.2、19.7、20.3、20.9 及び 21.8 ± 0.2 ° 2 での追加のピークによって更に特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態 2 は、実質的に図 11 に示されるような X 線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告されるピークが ± 0.2 ° だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に対して比較的低感受性であることが XRPD の分野で周知である。

20

30

【0045】

水和物形態 2 の示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラフを実施例に記載のように得た。DSC 曲線は、248 ± 3 での吸熱転移を示す。従って、いくつかの実施形態では、水和物形態 2 は、245 ~ 251 の開始温度で転移吸熱を有する DSC サーモグラフによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、水和物形態 2 は、図 12 に示されるような DSC によって特徴付けられる。

【0046】

水和物形態 2 は、熱重量分析 (TGA) によって特徴付けられ得る。従って、水和物形態 2 は、約 225 の開始温度で約 0% ~ 約 1.8% の範囲の重量減少によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態 2 は、実質的に図 13 に示されるような熱重量分析を有し、「実質的に」とは、報告される TGA の特徴が ± 5 だけ変動し得ることを意味する。

40

【0047】

水和物形態 2 は、吸湿性プロファイルによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、水和物形態 2 は、95% RH によって 3% の重量増加を示す、図 14 に示されるような吸湿性プロファイルによって特徴付けられる。

【0048】

水和物形態 3：水和物形態 3 は、7.07、17.2、21.14、22.75、23.74、27.01、27.79、29.13、30.12、32.09、33.0、35.45、37.96、45.21、45.88、50.0、54.43、55.23、

50

57.5、59.23、61.66、63.31、64.14、69.06、76.48、82.72、116.84、119.24、121.1、126.62、130.68、132.8、136.76、139.39、140.98、141.7、151.61、172.8及び173.61±0.5 ppmでピークを有する、実施例に記載のように得られる固体¹³C NMRによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態3は、実質的に図20に示されるような固体¹³C NMRを有し、「実質的に」とは、報告されるピークが±0.5 ppmだけ変動し得ることを意味する。

【0049】

水和物形態3は、Cu K 線を用いて、13.6、15.4及び18.1±0.2°でピークを有する、実施例に記載されるように得られるX線粉末回折パターンによって特徴付けられ得、任意選択で、Cu K 線を用いて、16.5、18.9、21.9、22.6及び24.2±0.2°での追加のピーク並びに/又はCu K 線を用いて、12.3、13.0、16.0、16.8、17.5、18.5、19.5、23.0、27.2及び28.0±0.2°での追加のピークによって更に特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態3は、実質的に図16に示されるようなX線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告されるピークが±0.2°だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に対して比較的低感受性であることがXRPDの分野で周知である。

【0050】

水和物形態3の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラフを実施例に記載のように得た。DSC曲線は、237±3での吸熱転移を示す。従って、いくつかの実施形態では、水和物形態3は、234~240の開始温度で転移吸熱を有するDSCサーモグラフによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、水和物形態3は、図17に示されるようなDSCによって特徴付けられる。

【0051】

水和物形態3は、熱重量分析(TGA)によって特徴付けられ得る。従って、水和物形態3は、約230の開始温度で約0%~約6.2%の範囲の重量減少によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態3は、実質的に図18に示されるような熱重量分析を有し、「実質的に」とは、報告されるTGAの特徴が±5だけ変動し得ることを意味する。

【0052】

水和物形態3は、吸湿性プロファイルによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、水和物形態3は、95%RHによって1.9%の重量増加を示す、図19に示されるような吸湿性プロファイルによって特徴付けられる。

【0053】

無水形態4：無水形態4は、5.55、17.86、24.02、24.95、29.56、37.70、44.44、47.61、48.86、51.26、54.92、56.72、57.48、58.58、64.86、82.34、114.99、121.30、127.31、131.61、133.04、135.02、139.77、141.92、152.71及び173.08±0.5 ppmでピークを有する、実施例に記載のように得られる固体¹³C NMRによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、無水形態4は、実質的に図25に示されるような固体¹³C NMRを有し、「実質的に」とは、報告されるピークが±0.5 ppmだけ変動し得ることを意味する。

【0054】

無水形態4は、Cu K 線を用いて、11.2、15.8及び19.3±0.2°でピークを有する、実施例に記載されるように得られるX線粉末回折パターンによって特徴付けられ得、任意選択で、Cu K 線を用いて、12.9、14.4、16.8及び18.2±0.2°での追加のピーク並びに/又はCu K 線を用いて、10.7、13.4、15.4、17.3、18.5、20.1、20.4、20.6、21.

7、22.3、24.9及び26.5±0.2°2での追加のピークによって更に特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、無水形態4は、実質的に図21に示されるようなX線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告されるピークが±0.2°だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に対して比較的低感受性であることがXRPDの分野で周知である。

【0055】

無水形態4の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラフを実施例に記載のように得た。DSC曲線は、242±3での吸熱転移を示す。従って、いくつかの実施形態では、無水形態4は、239~245の開始温度で転移吸熱を有するDSCサーモグラフによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、無水形態4は、図22に示されるようなDSCによって特徴付けられる。

10

【0056】

無水形態4は、熱重量分析(TGA)によって特徴付けられ得る。従って、無水形態4は、約225の開始温度で約0%~約0.6%の範囲の重量減少によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、無水形態4は、実質的に図23に示されるような熱重量分析を有し、「実質的に」とは、報告されるTGAの特徴が±5だけ変動し得ることを意味する。

【0057】

無水形態4は、吸湿性プロファイルによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、無水形態4は、95%RHによって4.5%の重量増加を示す、図24に示されるような吸湿性プロファイルによって特徴付けられる。

20

【0058】

水和物形態5：水和物形態5は、5.90、15.93、21.71、24.33、24.99、25.92、28.37、29.16、30.25、31.00、37.10、39.31、44.09、48.49、49.30、51.99、54.58、55.81、56.34、57.73、60.59、66.60、80.42、83.22、115.55、122.14、124.75、127.82、130.10、132.40、133.76、140.62、142.89、143.63、153.36及び174.41±0.5ppmでピークを有する、実施例に記載のように得られる固体¹³C NMRによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態5は、実質的に図29に示されるような固体¹³C NMRを有し、「実質的に」とは、報告されるピークが±0.5ppmだけ変動し得ることを意味する。

30

【0059】

水和物形態5は、Cu K線を用いて、15.8、16.8及び19.4±0.2°2でピークを有する、実施例に記載されるように得られるX線粉末回折パターンによって特徴付けられ得、任意選択で、Cu K線を用いて、11.3、14.5、18.2、20.6及び22.3±0.2°2での追加のピーク並びに/又はCu K線を用いて、6.4、10.7、12.5、13.0、13.5、16.1、17.3、18.6、19.8、20.1、21.8、24.9及び26.6±0.2°2での追加のピークによって更に特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態5は、実質的に図26に示されるようなX線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告されるピークが±0.2°だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に対して比較的低感受性であることがXRPDの分野で周知である。

40

【0060】

水和物形態5の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラフを実施例に記載のように得た。DSC曲線は、237±3での吸熱転移を示す。従って、いくつかの実施形態では、水和物形態5は、234~240の開始温度で転移吸熱を有するDSCサーモグラフによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、水和物形態5は、図2

50

7に示されるようなDSCによって特徴付けられる。

【0061】

水和物形態5は、熱重量分析(TGA)によって特徴付けられ得る。従って、水和物形態5は、約225の開始温度で約0%~約2.3%の範囲の重量減少によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態5は、実質的に図28に示されるような熱重量分析を有し、「実質的に」とは、報告されるTGAの特徴が±5だけ変動し得ることを意味する。

【0062】

無水形態6：無水形態6は、Cu K線を用いて、8.3、15.7、16.0、18.6及び20.1±0.2°2でピークを有する、実施例に記載されるように得られるX線粉末回折パターンによって特徴付けられ得、任意選択で、Cu K線を用いて、11.0、12.5、14.0、18.4、19.5及び23.9±0.2°2での追加のピーク並びに/又はCu K線を用いて、8.6、13.1、14.3、14.7、15.4、17.2、17.6、18.1、21.9、22.2、22.5、22.7及び28.2±0.2°2での追加のピークによって更に特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、無水形態6は、実質的に図30に示されるようなX線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告されるピークが±0.2°だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に対して比較的低感受性であることがXRPDの分野で周知である。

【0063】

無水形態6の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラフを実施例に記載のように得た。DSC曲線は、234±3での吸熱転移を示す。従って、いくつかの実施形態では、無水形態6は、231~237の開始温度で転移吸熱を有するDSCサーモグラフによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、無水形態6は、図31に示されるようなDSCによって特徴付けられる。

【0064】

無水形態6は、熱重量分析(TGA)によって特徴付けられ得る。従って、無水形態6は、約25~120の開始温度で約0%~約0.3%の範囲の重量減少によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、無水形態6は、実質的に図32に示されるような熱重量分析を有し、「実質的に」とは、報告されるTGAの特徴が±5だけ変動し得ることを意味する。

【0065】

無水形態6は、吸湿性プロファイルによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、無水形態6は、0~50%RHで0.5%及び95%RHによって10%の重量増加を示す、図33に示されるような吸湿性プロファイルによって特徴付けられる。

【0066】

水和物形態7：水和物形態7は、Cu K線を用いて、8.3、10.7及び10.8±0.2°2でピークを有する、実施例に記載されるように得られるX線粉末回折パターンによって特徴付けられ得、任意選択で、Cu K線を用いて、1.0、12.5、13.9、16.8、17.3、18.7及び19.3±0.2°2での追加のピーク並びに/又はCu K線を用いて、6.3、13.7、14.2、16.6、18.9、20.5、20.6、21.1、21.7、23.6及び23.8±0.2°2での追加のピークによって更に特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態7は、実質的に図34に示されるようなX線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告されるピークが±0.2°だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に対して比較的低感受性であることがXRPDの分野で周知である。

【0067】

10

20

30

40

50

水和物形態 7 の示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラフを実施例に記載のように得た。DSC 曲線は、 220 ± 3 での吸熱転移を示す。従って、いくつかの実施形態では、水和物形態 7 は、 $216 \sim 224$ の開始温度で転移吸熱を有する DSC サーモグラフによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、水和物形態 7 は、図 3 5 に示されるような DSC によって特徴付けられる。

【0068】

水和物形態 7 は、熱重量分析 (TGA) によって特徴付けられ得る。従って、水和物形態 7 は、約 150 の開始温度で約 $0\% \sim 4.15\%$ の範囲の重量減少によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態 7 は、実質的に図 3 6 に示されるような熱重量分析を有し、「実質的に」とは、報告される TGA の特徴が ± 5 だけ変動し得ることを意味する。

10

【0069】

水和物形態 7 は、吸湿性プロファイルによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、水和物形態 7 は、 $95\% RH$ によって $0 \sim 12\%$ の重量増加を示す、図 3 7 に示されるような吸湿性プロファイルによって特徴付けられる。

【0070】

エタノール溶媒和物形態 8 : エタノール溶媒和物形態 8 は、Cu K 線を用いて、 9.9 、 16.9 及び $20.0 \pm 0.2^\circ 2$ でピークを有する、実施例に記載されるように得られる X 線粉末回折パターンによって特徴付けられ得、任意選択で、Cu K 線を用いて、 12.6 、 14.1 、 14.7 、 17.8 及び $18.1 \pm 0.2^\circ 2$ での追加のピーク並びに / 又は Cu K 線を用いて、 6.4 、 8.5 、 14.3 、 14.4 、 15.2 、 16.6 、 19.3 、 20.3 、 20.4 、 20.8 、 22.1 及び $23.0 \pm 0.2^\circ 2$ での追加のピークによって更に特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、エタノール溶媒和物形態 8 は、実質的に図 3 8 に示されるような X 線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告されるピークが $\pm 0.2^\circ$ だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に対して比較的低感受性であることが XRPD の分野で周知である。

20

【0071】

エタノール溶媒和物形態 8 の示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラフを実施例に記載のように得た。DSC 曲線は、 67 及び 236 ± 3 での吸熱転移を示す。従って、いくつかの実施形態では、エタノール溶媒和物形態 8 は、 $64 \sim 70$ 及び $233 \sim 239$ の開始温度で転移吸熱を有する DSC サーモグラフによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、エタノール溶媒和物形態 8 は、図 3 9 に示されるような DSC によって特徴付けられる。

30

【0072】

エタノール溶媒和物形態 8 は、熱重量分析 (TGA) によって特徴付けられ得る。従って、エタノール溶媒和物形態 8 は、約 $37 \sim 140$ の開始温度で約 $0\% \sim 31.3\%$ の範囲の重量減少によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、エタノール溶媒和物形態 8 は、実質的に図 4 0 に示されるような熱重量分析を有し、「実質的に」とは、報告される TGA の特徴が ± 5 だけ変動し得ることを意味する。

40

【0073】

エタノール溶媒和物形態 8 は、実質的に図 4 1 に示されるような又は実施例に記載のような単結晶構造によって特徴付けられ得る。

【0074】

水和物形態 9 : 水和物形態 9 は、Cu K 線を用いて、 10.0 、 17.0 及び $20.2 \pm 0.2^\circ 2$ でピークを有する、実施例に記載されるように得られる X 線粉末回折パターンによって特徴付けられ得、任意選択で、Cu K 線を用いて、 6.4 、 14.3 、 14.9 、 17.8 及び $19.3 \pm 0.2^\circ 2$ での追加のピーク並びに / 又は Cu K 線を用いて、 8.8 、 10.9 、 12.7 、 14.8 、 15.5 、 16.8 、 18.1 、 18.8 、 19.3 、 20.3 、 20.4 、 20.8 、 22.1 、 23.0 、 23.3 、 23.6 、 23.9 、 24.1 、 24.4 、 24.7 、 25.0 、 25.3 、 25.6 、 25.9 、 26.2 、 26.5 、 26.8 、 27.1 、 27.4 、 27.7 、 28.0 、 28.3 、 28.6 、 28.9 、 29.2 、 29.5 、 29.8 、 30.1 、 30.4 、 30.7 、 31.0 、 31.3 、 31.6 、 31.9 、 32.2 、 32.5 、 32.8 、 33.1 、 33.4 、 33.7 、 34.0 、 34.3 、 34.6 、 34.9 、 35.2 、 35.5 、 35.8 、 36.1 、 36.4 、 36.7 、 37.0 、 37.3 、 37.6 、 37.9 、 38.2 、 38.5 、 38.8 、 39.1 、 39.4 、 39.7 、 40.0 、 40.3 、 40.6 、 40.9 、 41.2 、 41.5 、 41.8 、 42.1 、 42.4 、 42.7 、 43.0 、 43.3 、 43.6 、 43.9 、 44.2 、 44.5 、 44.8 、 45.1 、 45.4 、 45.7 、 46.0 、 46.3 、 46.6 、 46.9 、 47.2 、 47.5 、 47.8 、 48.1 、 48.4 、 48.7 、 49.0 、 49.3 、 49.6 、 49.9 、 50.2 、 50.5 、 50.8 、 51.1 、 51.4 、 51.7 、 52.0 、 52.3 、 52.6 、 52.9 、 53.2 、 53.5 、 53.8 、 54.1 、 54.4 、 54.7 、 55.0 、 55.3 、 55.6 、 55.9 、 56.2 、 56.5 、 56.8 、 57.1 、 57.4 、 57.7 、 58.0 、 58.3 、 58.6 、 58.9 、 59.2 、 59.5 、 59.8 、 60.1 、 60.4 、 60.7 、 61.0 、 61.3 、 61.6 、 61.9 、 62.2 、 62.5 、 62.8 、 63.1 、 63.4 、 63.7 、 64.0 、 64.3 、 64.6 、 64.9 、 65.2 、 65.5 、 65.8 、 66.1 、 66.4 、 66.7 、 67.0 、 67.3 、 67.6 、 67.9 、 68.2 、 68.5 、 68.8 、 69.1 、 69.4 、 69.7 、 70.0 、 70.3 、 70.6 、 70.9 、 71.2 、 71.5 、 71.8 、 72.1 、 72.4 、 72.7 、 73.0 、 73.3 、 73.6 、 73.9 、 74.2 、 74.5 、 74.8 、 75.1 、 75.4 、 75.7 、 76.0 、 76.3 、 76.6 、 76.9 、 77.2 、 77.5 、 77.8 、 78.1 、 78.4 、 78.7 、 79.0 、 79.3 、 79.6 、 79.9 、 80.2 、 80.5 、 80.8 、 81.1 、 81.4 、 81.7 、 82.0 、 82.3 、 82.6 、 82.9 、 83.2 、 83.5 、 83.8 、 84.1 、 84.4 、 84.7 、 85.0 、 85.3 、 85.6 、 85.9 、 86.2 、 86.5 、 86.8 、 87.1 、 87.4 、 87.7 、 88.0 、 88.3 、 88.6 、 88.9 、 89.2 、 89.5 、 89.8 、 90.1 、 90.4 、 90.7 、 91.0 、 91.3 、 91.6 、 91.9 、 92.2 、 92.5 、 92.8 、 93.1 、 93.4 、 93.7 、 94.0 、 94.3 、 94.6 、 94.9 、 95.2 、 95.5 、 95.8 、 96.1 、 96.4 、 96.7 、 97.0 、 97.3 、 97.6 、 97.9 、 98.2 、 98.5 、 98.8 、 99.1 、 99.4 、 99.7 、 100.0 、 100.3 、 100.6 、 100.9 、 101.2 、 101.5 、 101.8 、 102.1 、 102.4 、 102.7 、 103.0 、 103.3 、 103.6 、 103.9 、 104.2 、 104.5 、 104.8 、 105.1 、 105.4 、 105.7 、 106.0 、 106.3 、 106.6 、 106.9 、 107.2 、 107.5 、 107.8 、 108.1 、 108.4 、 108.7 、 109.0 、 109.3 、 109.6 、 109.9 、 110.2 、 110.5 、 110.8 、 111.1 、 111.4 、 111.7 、 112.0 、 112.3 、 112.6 、 112.9 、 113.2 、 113.5 、 113.8 、 114.1 、 114.4 、 114.7 、 115.0 、 115.3 、 115.6 、 115.9 、 116.2 、 116.5 、 116.8 、 117.1 、 117.4 、 117.7 、 118.0 、 118.3 、 118.6 、 118.9 、 119.2 、 119.5 、 119.8 、 120.1 、 120.4 、 120.7 、 121.0 、 121.3 、 121.6 、 121.9 、 122.2 、 122.5 、 122.8 、 123.1 、 123.4 、 123.7 、 124.0 、 124.3 、 124.6 、 124.9 、 125.2 、 125.5 、 125.8 、 126.1 、 126.4 、 126.7 、 127.0 、 127.3 、 127.6 、 127.9 、 128.2 、 128.5 、 128.8 、 129.1 、 129.4 、 129.7 、 130.0 、 130.3 、 130.6 、 130.9 、 131.2 、 131.5 、 131.8 、 132.1 、 132.4 、 132.7 、 133.0 、 133.3 、 133.6 、 133.9 、 134.2 、 134.5 、 134.8 、 135.1 、 135.4 、 135.7 、 136.0 、 136.3 、 136.6 、 136.9 、 137.2 、 137.5 、 137.8 、 138.1 、 138.4 、 138.7 、 139.0 、 139.3 、 139.6 、 139.9 、 140.2 、 140.5 、 140.8 、 141.1 、 141.4 、 141.7 、 142.0 、 142.3 、 142.6 、 142.9 、 143.2 、 143.5 、 143.8 、 144.1 、 144.4 、 144.7 、 145.0 、 145.3 、 145.6 、 145.9 、 146.2 、 146.5 、 146.8 、 147.1 、 147.4 、 147.7 、 148.0 、 148.3 、 148.6 、 148.9 、 149.2 、 149.5 、 149.8 、 150.1 、 150.4 、 150.7 、 151.0 、 151.3 、 151.6 、 151.9 、 152.2 、 152.5 、 152.8 、 153.1 、 153.4 、 153.7 、 154.0 、 154.3 、 154.6 、 154.9 、 155.2 、 155.5 、 155.8 、 156.1 、 156.4 、 156.7 、 157.0 、 157.3 、 157.6 、 157.9 、 158.2 、 158.5 、 158.8 、 159.1 、 159.4 、 159.7 、 160.0 、 160.3 、 160.6 、 160.9 、 161.2 、 161.5 、 161.8 、 162.1 、 162.4 、 162.7 、 163.0 、 163.3 、 163.6 、 163.9 、 164.2 、 164.5 、 164.8 、 165.1 、 165.4 、 165.7 、 166.0 、 166.3 、 166.6 、 166.9 、 167.2 、 167.5 、 167.8 、 168.1 、 168.4 、 168.7 、 169.0 、 169.3 、 169.6 、 169.9 、 170.2 、 170.5 、 170.8 、 171.1 、 171.4 、 171.7 、 172.0 、 172.3 、 172.6 、 172.9 、 173.2 、 173.5 、 173.8 、 174.1 、 174.4 、 174.7 、 175.0 、 175.3 、 175.6 、 175.9 、 176.2 、 176.5 、 176.8 、 177.1 、 177.4 、 177.7 、 178.0 、 178.3 、 178.6 、 178.9 、 179.2 、 179.5 、 179.8 、 180.1 、 180.4 、 180.7 、 181.0 、 181.3 、 181.6 、 181.9 、 182.2 、 182.5 、 182.8 、 183.1 、 183.4 、 183.7 、 184.0 、 184.3 、 184.6 、 184.9 、 185.2 、 185.5 、 185.8 、 186.1 、 186.4 、 186.7 、 187.0 、 187.3 、 187.6 、 187.9 、 188.2 、 188.5 、 188.8 、 189.1 、 189.4 、 189.7 、 190.0 、 190.3 、 190.6 、 190.9 、 191.2 、 191.5 、 191.8 、 192.1 、 192.4 、 192.7 、 193.0 、 193.3 、 193.6 、 193.9 、 194.2 、 194.5 、 194.8 、 195.1 、 195.4 、 195.7 、 196.0 、 196.3 、 196.6 、 196.9 、 197.2 、 197.5 、 197.8 、 198.1 、 198.4 、 198.7 、 199.0 、 199.3 、 199.6 、 199.9 、 200.2 、 200.5 、 200.8 、 201.1 、 201.4 、 201.7 、 202.0 、 202.3 、 202.6 、 202.9 、 203.2 、 203.5 、 203.8 、 204.1 、 204.4 、 204.7 、 205.0 、 205.3 、 205.6 、 205.9 、 206.2 、 206.5 、 206.8 、 207.1 、 207.4 、 207.7 、 208.0 、 208.3 、 208.6 、 208.9 、 209.2 、 209.5 、 209.8 、 210.1 、 210.4 、 210.7 、 211.0 、 211.3 、 211.6 、 211.9 、 212.2 、 212.5 、 212.8 、 213.1 、 213.4 、 213.7 、 214.0 、 214.3 、 214.6 、 214.9 、 215.2 、 215.5 、 215.8 、 216.1 、 216.4 、 216.7 、 217.0 、 217.3 、 217.6 、 217.9 、 218.2 、 218.5 、 218.8 、 219.1 、 219.4 、 219.7 、 220.0 、 220.3 、 220.6 、 220.9 、 221.2 、 221.5 、 221.8 、 222.1 、 222.4 、 222.7 、 223.0 、 223.3 、 223.6 、 223.9 、 224.2 、 224.5 、 224.8 、 225.1 、 225.4 、 225.7 、 226.0 、 226.3 、 226.6 、 226.9 、 227.2 、 227.5 、 227.8 、 228.1 、 228.4 、 228.7 、 229.0 、 229.3 、 229.6 、 229.9 、 230.2 、 230.5 、 230.8 、 231.1 、 231.4 、 231.7 、 232.0 、 232.3 、 232.6 、 232.9 、 233.2 、 233.5 、 233.8 、 234.1 、 234.4 、 234.7 、 235.0 、 235.3 、 235.6 、 235.9 、 236.2 、 236.5 、 236.8 、 237.1 、 237.4 、 237.7 、 238.0 、 238.3 、 238.6 、 238.9 、 239.2 、 239.5 、 239.8 、 240.1 、 240.4 、 240.7 、 241.0 、 241.3 、 241.6 、 241.9 、 242.2 、 242.5 、 242.8 、 243.1 、 243.4 、 243.7 、 244.0 、 244.3 、 244.6 、 244.9 、 245.2 、 245.5 、 245.8 、 246.1 、 246.4 、 246.7 、 247.0 、 247.3 、 247.6 、 247.9 、 248.2 、 248.5 、 248.8 、 249.1 、 249.4 、 249.7 、 250.0 、 250.3 、 250.6 、 250.9 、 251.2 、 251.5 、 251.8 、 252.1 、 252.4 、 252.7 、 253.0 、 253.3 、 253.6 、 253.9 、 254.2 、 254.5 、 254.8 、 255.1 、 255.4 、 255.7 、 256.0 、 256.3 、 256.6 、 256.9 、 257.2 、 257.5 、 257.8 、 258.1 、 258.4 、 258.7 、 259.0 、 259.3 、 259.6 、 259.9 、 260.2 、 260.5 、 260.8 、 261.1 、 261.4 、 261.7 、 262.0 、 262.3 、 262.6 、 262.9 、 263.2 、 263.5 、 263.8 、 264.1 、 264.4 、 264.7 、 265.0 、 265.3 、 265.6 、 265.9 、 266.2 、 266.5 、 266.8 、 267.1 、 267.4 、 267.7 、 268.0 、 268.3 、 268.6 、 268.9 、 269.2 、 269.5 、 269.8 、 270.1 、 270.4 、 270.7 、 271.0 、 271.3 、 271.6 、 271.9 、 272.2 、 272.5 、 272.8 、 273.1 、 273.4 、 273.7 、 274.0 、 274.3 、 274.6 、 274.9 、 275.2 、 275.5 、 275.8 、 276.1 、 276.4 、 276.7 、 277.0 、 277.3 、 277.6 、 277.9 、 278.2 、 278.5 、 278.8 、 279.1 、 279.4 、 279.7

1、18.8、22.3及び23.4±0.2°2での追加のピークによって更に特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態9は、実質的に図42に示されるようなX線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告されるピークが±0.2°だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に対して比較的低感受性であることがXRPDの分野で周知である。

【0075】

水和物形態9の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラフを実施例に記載のように得た。DSC曲線は、234±3での吸熱転移を示す。従って、いくつかの実施形態では、水和物形態9は、231~237の開始温度で転移吸熱を有するDSCサーモグラフによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、水和物形態9は、図43に示されるようなDSCによって特徴付けられる。

10

【0076】

水和物形態9は、熱重量分析(TGA)によって特徴付けられ得る。従って、水和物形態9は、約37~130の開始温度で約0%~約1.8%の範囲の重量減少によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態9は、実質的に図44に示されるような熱重量分析を有し、「実質的に」とは、報告されるTGAの特徴が±5だけ変動し得ることを意味する。

【0077】

水和物形態10：水和物形態10は、Cu K線を用いて、10.1、20.2及び20.3±0.2°2でピークを有する、実施例に記載されるように得られるX線粉末回折パターンによって特徴付けられ得、任意選択で、Cu K線を用いて、14.4、14.9、17.1、17.9及び18.3±0.2°2での追加のピーク並びに/又はCu K線を用いて、6.4、6.6、8.5、10.7、12.8、15.4、16.3、16.7、19.4、19.8、21.1、22.3、23.2、25.7、26.5及び26.9±0.2°2での追加のピークによって更に特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態10は、実質的に図45に示されるようなX線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告されるピークが±0.2°だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に対して比較的低感受性であることがXRPDの分野で周知である。

20

30

【0078】

水和物形態10の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラフを実施例に記載のように得た。DSC曲線は、233±3での吸熱転移を示す。従って、いくつかの実施形態では、水和物形態10は、230~236の開始温度で転移吸熱を有するDSCサーモグラフによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、水和物形態10は、図46に示されるようなDSCによって特徴付けられる。

【0079】

水和物形態10は、熱重量分析(TGA)によって特徴付けられ得る。従って、水和物形態10は、約25~220の開始温度で約0%~約1.63%の範囲の重量減少によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、水和物形態10は、実質的に図47に示されるような熱重量分析を有し、「実質的に」とは、報告されるTGAの特徴が±5だけ変動し得ることを意味する。

40

【0080】

医薬製剤

本明細書では、本明細書に開示されるような結晶形態と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬製剤が提供される。

【0081】

いくつかの実施形態では、医薬処方物は、錠剤の形態である。いくつかの実施形態では、医薬処方物は、即放錠の形態である。固体経口薬物組成物(例えば、錠剤)又は調製物

50

は、FDAガイドラインにより言及されるような即時放出プロファイルなど、様々な放出プロファイルを有する(“Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms” August 1997 issued, Section IV-A)。即時放出プロファイルに対する溶解試験ガイドラインでは、溶液中において最初の30~60分間で少なくとも80%を溶解させる物質は、即時放出プロファイルとみなされる。従って、即時放出固体剤形は、短時間、例えば60分以下などにわたり活性成分の殆ど又は全てを放出させ、薬物の迅速な吸収を可能にする。対照的に、持続放出固体経口剤形は、同様に長い時間間隔にわたり治療的有効血漿レベルを維持し、投与コンプライアンスを改善しようとするため及び/又は活性成分の他の薬物動態学的特性を変化させようとするための、長時間にわたる活性成分の放出を可能にする。

10

【0082】

「薬学的に許容される賦形剤」は、医薬組成物又は処方物を調製するために本発明の化合物又は塩と組み合わせられ得る広範囲にわたる成分を指す。賦形剤は、それらが薬物製品の安定性、送達及び製造性を与えるか又は高めるかのいずれかであるために処方物中に含まれる添加剤であり、そのレシピエントに対して生理学的に無害である。賦形剤を含有する理由に関係なく、賦形剤は、薬物製品の不可欠な成分であり、従って安全且つ患者にとって十分に忍容性である必要がある。本明細書で教示及び指針が提供されることで、当業者は、粘度を望ましくないレベルまで増大させることなく、賦形剤の量又は範囲を容易に変動させるであろう。賦形剤は、所望のバイオアベイラビリティ、所望の安定性、凝集若しくは分解若しくは沈殿に対する耐性、凍結、凍結乾燥若しくは高温の条件下での保護又は他の特性を達成するために選択され得る。一般的には、賦形剤としては、希釈剤、着色剤、ビヒクル、抗粘着剤、流動促進剤、崩壊剤、香味剤、コーティング剤、結合剤、甘味料、滑沢剤、吸着剤、保存剤などが挙げられるが、これらに限定されない。好適な賦形剤の例は、錠剤製剤の分野における当業者に周知であり、例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6th edition 2009に見出され得る。

20

【0083】

本明細書で使用される場合、用語「賦形剤」は、とりわけ、塩基性化剤、可溶化剤、流動促進剤、充填剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、保存剤、界面活性剤、分散剤などを指すものとする。この用語は、甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤などの物質も含む。このような構成成分は、一般に錠剤内で混合されて存在する。

30

【0084】

可溶化剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、セチルトリメチルアンモニウムブロミド、ポリソルベート(ポリソルベート20又は80など)、ポロキサマー(ポロキサマー188又は207など)及びマクロゴールなどのイオン性界面活性剤(イオン性及び非イオン性界面活性剤の両方を含む)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0085】

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

40

【0086】

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

【0087】

充填剤の例(増量剤又は希釈剤としても知られる)としては、デンプン、マルトデキストリン、ポリオール(ラクトースなど)及びセルロースが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で提供される錠剤は、ラクトース及び/又は微結晶セルロースを含み得

50

る。無水又は水和形態（例えば、一水和物）でラクトースが使用され得、一般的に噴霧乾燥、流動床造粒又はローラー乾燥によって調製される。

【0088】

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

【0089】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、1つ以上の希釈剤、結合剤又は崩壊剤を含み得る。実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、微結晶セルロース、デンプン、リン酸ニカルシウム、ラクトース、ソルビトール、マンニトール、スクロース及びメチルデキストリンの1つ以上を含む希釈剤、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムの1つ以上を含む結合剤及びクロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムの1つ以上を含む崩壊剤を含む希釈剤を含み得る。

10

【0090】

本明細書で提供される錠剤は、コーティングされていなくてもよい又はコーティングされ得る（この場合、これらは、コーティングを含む）。コーティングされていない錠剤を使用し得るものの、コーティングされる錠剤を提供することがより一般的であり、この場合、従来の非腸溶性コーティングが使用され得る。フィルムコーティングは、当技術分野で公知であり、親水性ポリマー材料から構成され得るが、多糖類材料、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリ（ビニルアルコール-コ-エチレングリコール）及び他の水溶性ポリマーに限定されない。本発明のフィルムコーティングに含まれる水溶性材料が単一のポリマー材料を含み得るものの、これは、複数のポリマーの混合物を使用しても形成され得る。コーティングは、白色又は有色、例えば灰色であり得る。適切なコーティングとしては、（酸化鉄又はインディゴカーミン又は酸化鉄黄色又はFD&C黄色#6などの任意選択の着色剤と共に部分的加水分解PVA、二酸化チタン、マクロゴール3350及びタルクを含む）、ポリマー性フィルムコーティング、例えばポリビニルアルコールを含むもの、例えば「Opadry（登録商標）II」が挙げられるが、これらに限定されない。コーティングの量は、一般にコア重量の2~4%であり、特定の具体的な実施形態では3%である。具体的に別段述べられない限り、剤形がコーティングされる場合、錠剤の重量%への言及は、総錠剤、即ちコーティングを含む重量の%を意味することが理解されるはずである。

20

30

【0091】

本明細書で開示される医薬組成物は、界面活性剤を更に含み得る。本明細書で使用される場合、界面活性剤は、陽イオン性、陰イオン性又は非イオン性であり得る。いくつかの実施形態では、医薬処方物は、非イオン性界面活性剤を含み得る。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート、ポロキサマー又はそれらの組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80又はそれらの組み合わせを含み得る。

【0092】

対象を処置する方法

本明細書では、癌に罹患している対象を処置する方法であって、治療有効量の、任意選択で本明細書に開示されるような医薬製剤としての、本明細書で開示されるような結晶形態を対象に投与することを含む方法が更に提供される。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫又は急性骨髄性白血病である。

40

【0093】

結晶形態の調製

本明細書に開示される結晶形態は、当業者に既知の様々な方法によって調製され得る。例えば、結晶形態は、AMG 397の非晶質形態、粗製形態又は別の結晶形態から調製され得る。いくつかの実施形態では、AMG 397は、例えば、以下の実施例で論議さ

50

れるように、溶媒と組み合わせられて、所望の結晶形態を形成する。いくつかの実施形態では、AMG 397は、溶媒中に溶解されるか、又は溶媒と組み合わせられてスラリーを形成する。いくつかの実施形態では、AMG 397は、溶媒と組み合わせられ、そのように形成された溶液又はスラリーはエージングされて、結晶形態を形成する。いくつかの実施形態では、エージング又は結晶形成の前に、溶液又はスラリーは加熱される。

【実施例】

【0094】

以下の実施例は、例示のために提供され、本発明の範囲を限定することを意図しない。

【0095】

材料及び方法

明記しない限り、市販の試薬を更なる精製なしにそのまま使用する。

【0096】

以下の方法のための出発原料 (AMG 397) の合成は、米国特許第 10,300,075 号明細書に開示されている。本明細書に開示される結晶形態は、物理定数及びスペクトルデータを含む従来の手段を用いて特性決定され得る。

【0097】

X線粉末回折：XRPDパターンを、Optix長微小焦点源を使用して生成したCu放射の入射ビームを使用して、PANalytical X'Pert PRO MPD回折計又はPANalytical Empyrean回折計で収集した。楕円面多層膜ミラーを使用して、検体を通して且つ検出器上にCu K α X線を集中させた。分析前に、ケイ素検体 (NIST SRM 640e) を分析して、観測されたSi (111) ピーク位置がNIST認定位置と一致することを確認する。試料の検体は、厚さ3 μ mのフィルムで挟み、透過形状で分析した。ビームストップ、短い抗散乱拡大及び抗散乱ナイフ縁部を用いて、大気によって生じたバックグラウンドを最小化した。入射及び回折ビームのソーラスリットを使用して、軸の発散からの広がりを最小化した。回折パターンを、検体から240mm離れて位置する操作位置敏感検出器 (X' Celerator) 及びデータ収集ソフトウェア v. 2.2 b 又はソフトウェア v. 5.5 を使用して収集した。

【0098】

代わりに、X線粉末回折 (XRPD) データは、RTMS検出器を備えたPANalytical X'Pert PRO X線回折システム上で得た。試料を、Cu K α 線 (1.541874 \AA) を用いて、45 kV 及び 40 mA での 50 秒の 1 ステップ当たりの時間において、0.0334 $^\circ$ のステップサイズを有する 5 ~ 45 $^\circ$ (2 θ) の連続モードで周囲温度において走査した。

【0099】

XRPDインデクシングを、米国特許第 8,576,985 号明細書に開示された専用SSCIソフトウェアのTRIADS (商標) を用いて実施した。

【0100】

示差走査熱量測定：示差走査熱量測定 (DSC) を、Mettler-Toledo DSC 3 + 示差走査熱量計を使用して実行した。インジウム、スズ及び亜鉛を用いて、tau lag 調整を実施する。温度及びエンタルピーをオクタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ及び亜鉛を用いて調整する。次いで、調整をオクタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ及び亜鉛を用いて確認する。試料を、気密封止されたアルミニウムDSCパンに置き、重量を正確に記録した。パンの蓋に器具で穴をあけ、次いで分析のためにDSCセル中に挿入した。試料用パンとして構成された秤量したアルミニウムパンをセルの参照側に置いた。

【0101】

代わりに、示差走査熱量測定 (DSC) 分析を 50 ml / 分で乾燥窒素下において、アルミニウムパン内で 25 から 250 ~ 350 $^\circ$ C まで 10 $^\circ$ / 分で TA Instrument s Q 及び Discovery Series 熱量計上において実施した。

【0102】

10

20

30

40

50

熱分析：熱重量分析 (TGA) 及び TGA / DSC Combo 分析を、Mettler - Toledo TGA / DSC 3 + 分析装置を使用して実行した。温度及びエンタルピー調整を、インジウム、スズ及び垂鉛を使用して実行し、次いでインジウムで確認した。バランスを、シュウ酸カルシウムを用いて確認した。試料を開放アルミニウムパンに置いた。パンを気密封止し、蓋に穴をあけ、次いで TG 炉に挿入した。試料パンとして構成された秤量したアルミニウムパンを参照プロットフォーム上に置いた。炉を窒素下で加熱した。

【0103】

代わりに、熱重量分析 (TGA) を 25 ml / 分で乾燥窒素下において、白金パン内で周囲温度から 250 ~ 350 まで 10 / 分で TA Instruments Q 及び Discovery Series 分析装置上において実行した。 10

【0104】

吸湿性：吸湿性データを、VTI SGA 100 対称蒸気吸着分析装置を使用して収集した。約 5 ~ 10 mg の試料サイズを白金パンで使用した。吸湿性を 5 % RH の増分で 5 ~ 95 % RH で評価した。吸着及び脱着サイクルについてのデータを収集した。平衡基準は、180 分の最大平衡時間で 10 分において 0.001 % の重量変化に設定した。

【0105】

NMR：溶液プロトン NMR スペクトルを、Varian UNITY INOVA - 400 分光計を用いて、25 で Spectral Data Services (Champaign, IL) によって取得した。試料を DMSO - d6 中に溶解した。場合により、溶液 NMR スペクトルを、重水素化 DMSO 又はメタノールを使用して、Agilent DD2 - 400 分光計を用いて SSCI で取得した。 20

【0106】

^{13}C SSNMR データを、600 MHz (^1H) で動作する Bruker DSX 分光計上で収集した。全ての実験に、14 kHz のスピニング周波数で動作する 4 mm H / F / X スピニングプローブを使用した。TOS S プログラムを備えた CPMAS を 10 秒のリサイクル遅延で使用した。2.5 μs の ^1H 90° パルス及び 8 μs の ^{13}C 180° パルスを使用した。デカップリングを、spinal 64 シーケンスを使用して実行した。4096 個の過渡的構造をシグナル積算のために取得した。データを Topspin 3.0 ソフトウェアを用いて処理した。 30

【0107】

実施例 1：非晶質 AMG 397

52 mL のテトラヒドロフラン (THF) 中で 1031.06 mg の AMG 397 を溶解させ、振盪して溶液を形成することにより、非晶質 AMG 397 を調製した。次いで、溶液を 63 の入口温度、50 の出口温度、97 % のアスピレータ、0.58 kg / 分での空気流、7.0 SI / m でのノズルエア、20 でのノズル冷却及び 30 でのサイクロン冷却を用いて、2.5 mL / 分のスプレー速度でスプレー乾燥させた。生成物を収集し、30 での真空オープン下で -10 bar の圧力を用いて 2 日間乾燥させ、残留 THF を除去した。

【0108】

実施例 2：AMG 397 の水和物形態 1

AMG 397 を約 10 体積の 95 : 5 エタノール / 水と組み合わせることにより、AMG 397 の水和物形態 1 を形成した。溶液を密閉バイアル内で 70 まで 15 分間熱サイクルさせ、次いで冷却して、AMG 397 の水和物形態 1 を形成し、これを以下の表に示すように特性決定した。

【0109】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1: XRPD データ表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
8.08	0.13	10.95	8694.81	13.74
10.28	0.13	8.6	40462.38	63.92
10.72	0.13	8.25	15279.74	24.14
11.98	0.15	7.39	9563.74	15.11
12.48	0.15	7.1	14996.68	23.69
13.25	0.18	6.68	13655.34	21.57
14.38	0.15	6.16	10404.72	16.44
14.69	0.15	6.03	11131.1	17.58
15.11	0.2	5.87	23166.31	36.6
15.9	0.13	5.58	6572.05	10.38
16.3	0.2	5.44	38727.58	61.18
17.13	0.23	5.18	63299.61	100
17.74	0.17	5	15095.93	23.85
18.23	0.2	4.87	14190.89	22.42
19.78	0.2	4.49	11371.71	17.96
20.29	0.18	4.38	28258.72	44.64
20.88	0.2	4.25	11394.74	18
21.69	0.1	4.1	7304.56	11.54
21.92	0.18	4.06	9295.19	14.68
25.01	0.17	3.56	8487.99	13.41
25.44	0.15	3.5	8971.11	14.17
25.62	0.23	3.48	7561.08	11.94

10

20

30

40

50

【 0 1 1 0 】

【表 2】

表 2: 固体 ^{13}C NMR データ

ピーク	$\nu(\text{F1})$ [ppm]	強度[絶対]	強度[相対]
1	174.30	3342800.86	5.47
2	151.76	4875738.84	7.98
3	143.08	4937517.05	8.08
4	141.47	4895517.41	8.01
5	139.72	5473393.72	8.95
6	134.99	5045623.66	8.25
7	133.87	4070943.45	6.66
8	133.18	6027611.34	9.86
9	130.53	5629472.55	9.21
10	128.11	4354315.61	7.13
11	124.60	2996501.88	4.90
12	123.10	3691109.91	6.04
13	115.91	3157834.66	5.17
14	85.23	6108149.53	10.00
15	78.05	2851707.20	4.67
16	65.65	4420846.34	7.23
17	61.80	2795012.02	4.57
18	60.23	6067426.56	9.93
19	57.78	3987290.50	6.52
20	57.28	4156007.39	6.80
21	56.15	3763019.48	6.16
22	54.40	3012506.42	4.93
23	51.84	4997182.81	8.17
24	50.30	3249618.88	5.32
25	49.53	4677813.33	7.66
26	43.15	5294261.23	8.67
27	39.48	2715242.14	4.44
28	38.27	3420418.53	5.60
29	36.84	3868181.97	6.33
30	31.05	3434460.58	5.62
31	30.09	3714100.47	6.08
32	27.75	2815977.80	4.61
33	25.54	3625318.16	5.93
34	24.04	2903757.64	4.75
35	20.39	2695161.47	4.41
36	19.13	4118642.73	6.74
37	13.57	3585801.05	5.87

10

20

30

40

【0111】

単結晶データ：AMG 397の形態1の乾燥粉末試料を単結晶構造測定のために使用した。データ収集のために選択された検体は、およそ寸法 $0.002 \times 0.008 \times 0.025 \text{ mm}^3$ の針状結晶であった。鉱油 (STP Oil Treatment) と共に MiTeGen (商標) 取付け具に結晶を載せた。最初の回折パターンは、結晶が、スミアで細長く、分離した反射を生じさせ、且つ非常に弱く回折するにすぎない最低限度の品質のものであることを示した。

【0112】

$\text{I} \mu\text{S}$ マイクロソースからの CuK 線 ($\lambda = 1.54178$) を用いる Bruker

50

r A P E X 2 C C D 検出器と組み合わせた B r u k e r - A X S X 8 K a p p a 回折計で 1 0 0 K において回折データ(- 及び - 走査)を回収した。プログラム S A I N T [1] を使用してデータ整理を実施し、プログラム S A D A B S [2] を使用して、当量に基づく半経験的な吸収補正を行った。結晶特性及びデータ/微調整統計値のまとめを表 3 に示す。

【 0 1 1 3 】

A M G 3 9 7 の形態 1 の構造を、非対称ユニット中に 1 分子の化合物 A 及び水分子の 8 0 % を伴う単斜晶系キラル空間群 P 2₁ において 1 0 0 K で決定した。

【 0 1 1 4 】

【表 3】

表 3: X 線単結晶構造データ

波長	1.54178 Å	
結晶系	単斜晶系	
空間群	P2 ₁	
単位格子寸法	a = 10.9544(10) Å b = 13.6828(9) Å c = 13.4164(9) Å	α=90° β=92.724(6)° γ=90°
体積	2008.7(3) Å ³	
Z	2	
密度(計算値)	1.289 Mg/m ³	
絶対構造パラメーター	-0.008(18)	

10

20

【 0 1 1 5 】

実施例 3 : A M G 3 9 7 の水和物形態 2

6 3 0 m g の A M G 3 9 7 を 6 . 5 m L の M e T H F 及び 6 m L の水(二相性)中でスラリー化させることにより、A M G 3 9 7 の水和物形態 2 を形成した。スラリーを 7 8 に約 5 時間加熱した後、冷却した。次いで、材料を濾過し、ケーキを、真空を用いてフリット上で乾燥させて、A M G 3 9 7 の水和物形態 2 を提供し、これを以下の表に示すように特性決定した。

30

【 0 1 1 6 】

40

50

【表 4】

表 4: XRPD データ表

位 置 [°2θ]	FWHM [°2θ]	d- 格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相 対 強 度 [%]
6.17	0.13	14.32	13770.7	1 77.22
7.36	0.13	12.01	17833.2	9 100.00
10.17	0.13	8.7	3790.04	21.25
10.63	0.15	8.32	2703.53	15.16
11.42	0.17	7.75	5695.76	31.94
11.9	0.17	7.44	2967.75	16.64
13.35	0.17	6.63	2306.23	12.93
14.54	0.17	6.09	2121.85	11.9
15.71	0.17	5.64	8182.67	45.88
16.01	0.13	5.54	6407.94	35.93
16.26	0.11	5.45	2255.42	12.65
16.58	0.15	5.35	2192.74	12.3
17.05	0.17	5.2	3615.4	20.27
17.96	0.21	4.94	5884.73	33
18.49	0.19	4.8	4593.96	25.76
19.17	0.17	4.63	4703.53	26.37
19.72	0.19	4.5	3565.66	19.99
20.31	0.19	4.37	3786.99	21.24
20.86	0.13	4.26	1952.74	10.95
21.82	0.17	4.07	3796.3	21.29
22.14	0.13	4.02	5066.97	28.41
22.43	0.07	3.96	2139.93	12
25.86	0.15	3.45	1810.64	10.15

10

20

30

40

50

【 0 1 1 7 】

【表 5】

表 5: 固体 ^{13}C NMR データ

ピーク	$\nu(\text{F1})$ [ppm]	強度[絶対]	強度[相対]
1	174.17	3800981	4.74
2	173.18	1951029	2.43
3	153.09	6878902	8.57
4	143.54	5108126	6.37
5	142.61	7104043	8.85
6	140.41	5210609	6.49
7	135.32	2004425	2.5
8	133.6	7704824	9.6
9	132.04	7312391	9.11
10	129.92	5183342	6.46
11	127.61	4264137	5.31
12	124.57	2630715	3.28
13	121.81	3734339	4.65
14	115.39	3412330	4.25
15	83.01	7026289	8.75
16	82.55	4945741	6.16
17	80.11	1727021	2.15
18	66.4	2922826	3.64
19	64.99	1794251	2.24
20	60.39	3259503	4.06
21	57.5	8025559	10
22	55.45	3169318	3.95
23	54.33	2073804	2.58
24	51.76	4778295	5.95
25	49.01	2939093	3.66
26	48.25	4143097	5.16
27	44.59	3194563	3.98
28	43.79	5163509	6.43
29	39.09	1608093	2
30	37.74	1795042	2.24
31	36.86	2724560	3.39
32	29.87	5480975	6.83
33	28.91	4843549	6.03
34	24.87	3261282	4.06
35	24.2	2827211	3.52
36	21.54	1418289	1.77
37	18.06	1377257	1.72
38	15.29	3327603	4.15
39	5.65	3876183	4.83

10

20

30

40

【 0 1 1 8 】

50

【表 6】

表 6: X線単結晶構造データ

結晶系	単純直方格子	
消滅則シンボル	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)	
単位格子寸法	a = 11.556 Å b = 13.281 Å c = 28.765 Å	α=90° β=90° γ=90°
体積	4414.6 Å ³	
キラルを含有するか?	キラル	

10

【0119】

実施例 4 : AMG 397 の水和物形態 3

約 705 mg の AMG 397 を、密閉バイアル内の加熱ブロック上で 80 °C の 7 mL の IPA 中において 50 rpm で攪拌しながら、スラリー化させることにより、AMG 397 の水和物形態 3 を形成した。室温に冷却後、材料を 80 °C に戻すように 2 回加熱サイクルさせ、次いで加熱ブロック上で冷却して、室温で一晩放置した。試料をスラリーとして 60 °C まで再加熱し、次いで室温に急激に冷却して、濾過し、1 mL のイソプロピルアルコールで洗浄して、AMG 397 の水和物形態 3 を提供し、これを以下の表に示すように特性決定した。

20

【0120】

30

40

50

【表 7】

表 7: XRPD データ表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
9.94	0.13	8.9	970.9	14.8
12.29	0.15	7.2	1299.61	19.81
12.96	0.17	6.83	1457.54	22.22
13.59	0.19	6.52	5414.52	82.54
14.52	0.09	6.1	681.72	10.39
15.4	0.19	5.75	5603.9	85.42
16.04	0.11	5.53	1666.86	25.41
16.45	0.11	5.39	2400.23	36.59
16.77	0.17	5.29	1312.91	20.01
17.46	0.11	5.08	1839.78	28.04
18.08	0.22	4.91	6560.2	100
18.5	0.13	4.8	1642.04	25.03
18.93	0.21	4.69	4982.89	75.96
19.46	0.21	4.56	1946.75	29.68
19.8	0.22	4.48	827.9	12.62
21.91	0.15	4.06	2237.32	34.1
22.6	0.17	3.93	2561.01	39.04
23.1	0.15	3.85	727.04	11.08
24.17	0.15	3.68	2413.88	36.8
25.28	0.15	3.52	749.01	11.42
25.74	0.11	3.46	1506.26	22.96
27.21	0.11	3.28	1580.22	24.09
27.95	0.17	3.19	1743.58	26.58
30.68	0.13	2.91	740.9	11.29

10

20

30

40

50

【 0 1 2 1 】

【表 8】

表 8: 固体 ^{13}C NMR データ

ピーク	$\nu(\text{F1})$ [ppm]	強度[絶対]	強度[相対]
1	173.61	10049533	2.48
2	172.8	6734534	1.66
3	151.61	23768466	5.86
4	141.7	25894199	6.39
5	140.98	27963011	6.9
6	139.39	22803598	5.63
7	136.76	17146575	4.23
8	132.8	15536159	3.83
9	130.68	40539675	10
10	126.62	15640220	3.86
11	121.1	15238969	3.76
12	119.24	16906552	4.17
13	116.84	11095321	2.74
14	82.72	32209889	7.95
15	76.48	7494130	1.85
16	69.06	5862090	1.45
17	64.14	21469963	5.3
18	63.31	19344581	4.77
19	61.66	5051676	1.25
20	59.23	23540938	5.81
21	57.5	20640152	5.09
22	55.23	24577865	6.06
23	54.43	24646185	6.08
24	50	14330816	3.54
25	45.88	16254451	4.01
26	45.21	10536664	2.6
27	37.96	10004723	2.47
28	35.45	18391689	4.54
29	33	9561381	2.36
30	32.09	8044066	1.98
31	30.12	19949222	4.92
32	29.13	31561780	7.79
33	27.79	14952904	3.69
34	27.01	16331625	4.03
35	23.74	11039978	2.72
36	22.75	12299968	3.03
37	21.14	18336542	4.52
38	17.2	14930347	3.69
39	7.07	10099597	2.49

10

20

30

40

【0122】

実施例 5 : AMG 397 の無水形態 4

150 ml のフラスコ内で材料を MeTHF 溶媒と共に共沸乾燥させることにより、約 2.5 g の AMG 397 をスラリー化させることによって AMG 397 の無水形態 4 を形成した。試料を取り出し、乾燥させた後、約 25 mL の MeTHF 及び 1 mL の水をフラスコに添加した。フラスコを約 73 まで加熱した後、濾過し、追加の溶媒で洗浄して、次いで窒素及び真空下で約 3 日間乾燥させて、AMG 397 の無水形態 4 を提供し、それを以下の表に示すように特性決定した。

【0123】

50

【表 9】

表 9: XRPD データ表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
10.71	0.15	8.26	6724.29	49.15
11.21	0.18	7.89	12197.36	89.15
12.52	0.17	7.07	2484.01	18.16
12.89	0.2	6.87	6874.67	50.25
13.39	0.18	6.61	6387.41	46.69
14.43	0.18	6.14	8493.08	62.08
15.44	0.12	5.74	3117.93	22.79
15.84	0.18	5.59	13681.24	100
16.18	0.15	5.48	2128.08	15.55
16.77	0.18	5.29	11695.98	85.49
17.31	0.18	5.12	6015.86	43.97
18.19	0.17	4.88	8813.63	64.42
18.46	0.12	4.81	3733.03	27.29
19.3	0.18	4.6	13279.92	97.07
19.73	0.13	4.5	2598.85	19
20.13	0.17	4.41	5599.07	40.93
20.36	0.1	4.36	6691.63	48.91
20.63	0.23	4.3	6189.95	45.24
21.73	0.18	4.09	4612.97	33.72
22.32	0.18	3.98	6468.65	47.28
23.29	0.1	3.82	2049.12	14.98
23.37	0.12	3.81	2186.08	15.98
24.85	0.22	3.58	4228.58	30.91
26.02	0.17	3.42	1523.5	11.14
26.5	0.12	3.36	3217.63	23.52
26.8	0.08	3.33	1825.28	13.34
28.05	0.08	3.18	1579.06	11.54

10

20

30

【 0 1 2 4 】

40

50

【表 1 0】

表 10: 固体 ^{13}C NMR データ

ピーク	$\nu(\text{F1})$ [ppm]	強度[絶対]	強度[相対]
1	173.08	4193477	4.22
2	152.71	5613779	5.65
3	141.92	9110565	9.17
4	139.77	5784194	5.82
5	135.02	4788589	4.82
6	133.04	5730517	5.77
7	131.61	7068963	7.12
8	127.31	4350116	4.38
9	121.3	6633485	6.68
10	114.99	3196611	3.22
11	82.34	9933206	10
12	64.86	4451853	4.48
13	58.58	5450602	5.49
14	57.48	8087075	8.14
15	56.72	7044327	7.09
16	54.92	3074377	3.1
17	51.26	5439714	5.48
18	48.86	2930052	2.95
19	47.61	4619419	4.65
20	44.44	7323821	7.38
21	37.7	3766570	3.79
22	29.56	7543149	7.59
23	24.95	4902202	4.94
24	24.02	2990135	3.01
25	17.86	3606095	3.63
26	5.55	2234979	2.25

10

20

30

40

【 0 1 2 5】

50

【表 1 1】

表 11: X 線単結晶構造データ

結晶系	単純直方格子	
消滅則シンボル	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)	
単位格子寸法	a = 10.535 Å b = 13.767 Å c = 23.818 Å	α=90° β=90° γ=90°
体積	4034.5 Å ³	
キラルを含有するか?	キラル	

10

【 0 1 2 6】

実施例 6 : A M G 3 9 7 の水和物形態 5

5 0 0 m L の反応器内において、7 0 に加熱したジャケットで 8 容量の M e T H F 中で約 2 0 g の A M G 3 9 7 をスラリー化させることにより、A M G 3 9 7 の水和物形態 5 を形成した。これに 1 容量 (2 0 m L の水) を添加し、スラリーの大部分を溶解した後、結晶性材料が急速に溶液から出現し始めた。約 2 0 分後、4 0 m L のヘプタンの添加を約 2 0 分かけて開始した。次いで、スラリーを 2 0 に冷却し、ゆっくりと攪拌した。約 3 時間後、追加の 2 0 m L のヘプタンを添加し、スラリーを同時に約 4 5 分間かけて再度 7 0 に加熱し、その後、2 0 に冷却し、一晚エージングさせた。次いで、材料を濾過し、1 0 0 m L の 7 0 : 3 0 の M e T H F / ヘプタンで洗浄し、真空及び空気を用いてフリット上で約 6 時間乾燥させた。

20

【 0 1 2 7】

30

40

50

【表 1 2】

表 12: XRPD データ表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
6.4	0.18	13.8	1284.39	21.75
7.59	0.17	11.64	1139.91	19.3
10.28	0.17	8.6	951.67	16.11
10.73	0.15	8.25	2615.41	44.29
11.29	0.27	7.84	3828.9	64.84
11.57	0.1	7.65	941.51	15.94
12.05	0.23	7.34	656.45	11.12
12.52	0.17	7.07	1260.1	21.34
12.97	0.08	6.82	2468.87	41.81
13.48	0.17	6.57	2723.58	46.12
14.47	0.2	6.12	3154.18	53.41
15.83	0.23	5.6	5905.57	100
16.14	0.13	5.49	2173.03	36.8
16.79	0.25	5.28	4945.45	83.74
17.33	0.13	5.12	2376.82	40.25
18.2	0.18	4.87	3832.71	64.9
18.58	0.13	4.78	2206.54	37.36
19.4	0.25	4.58	4199.23	71.11
19.78	0.17	4.49	2100.01	35.56
20.12	0.17	4.41	2485.72	42.09
20.63	0.28	4.3	3490.49	59.11
21.76	0.2	4.08	2307.49	39.07
22.29	0.12	3.99	2958.03	50.09
23.33	0.12	3.81	963.18	16.31
24.91	0.27	3.57	1579.58	26.75
26.04	0.23	3.42	993.04	16.82
26.63	0.33	3.35	1248.69	21.14
28.12	0.2	3.17	629.62	10.66
28.78	0.27	3.1	893.39	15.13

10

20

30

40

【 0 1 2 8】

50

【表 1 3】

表 13: 固体 ^{13}C NMR データ

ピーク	v(F1) [ppm]	強度[絶対]	強度[相対]
1	174.41	2536581	4.26
2	153.36	3494516	5.87
3	143.63	3642869	6.12
4	142.89	3830041	6.43
5	140.62	3031375	5.09
6	133.76	4950008	8.31
7	132.4	4592861	7.71
8	130.1	4634637	7.78
9	127.82	2618844	4.4
10	124.75	2188952	3.68
11	122.14	2269538	3.81
12	115.55	2458481	4.13
13	83.22	4885649	8.2
14	80.42	2008221	3.37
15	66.6	3112469	5.23
16	60.59	3844730	6.46
17	57.73	5952634	10
18	56.34	2798490	4.7
19	55.81	2943539	4.94
20	54.58	2058953	3.46
21	51.99	3880193	6.52
22	49.3	2328414	3.91
23	48.49	3463168	5.82
24	44.09	4038022	6.78
25	39.31	1847964	3.1
26	37.1	2496021	4.19
27	31	2667016	4.48
28	30.25	3474256	5.83
29	29.16	3478037	5.84
30	28.37	2263036	3.8
31	25.92	2083175	3.5
32	24.99	2796131	4.7
33	24.33	2310642	3.88
34	21.71	1584397	2.66
35	15.93	2710099	4.55
36	5.9	2677404	4.5

10

20

30

40

【0 1 2 9】

実施例 7 : A M G 3 9 7 の無水形態 6

約 1 g の A M G 3 9 7 を 1 - プロパノールと共に充填して、5 5 で 3 日間スラリー化することにより、A M G 3 9 7 の無水形態 6 を調製した。単離された固体を、その後、1 0 6 ~ 1 0 8 で 3 日間真空下において乾燥させた。

【0 1 3 0】

50

【表 1 4】

表 14: XRPD データ表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
6.95	0.07	12.73	624.75	5.74
8.34	0.07	10.6	9022.72	82.85
8.56	0.08	10.33	2744.06	25.2
9.99	0.07	8.86	4867.34	44.69
10.17	0.05	8.69	975.74	8.96
10.98	0.1	8.06	2034.16	18.68
11.76	0.07	7.52	111.66	1.03
12.45	0.1	7.11	6315.74	57.99
13.12	0.1	6.75	2028.32	18.62
13.96	0.12	6.34	5225.42	47.98
14.34	0.08	6.18	2469.23	22.67
14.74	0.12	6.01	2156.02	19.8
14.98	0.07	5.92	507.71	4.66
15.37	0.08	5.77	1525.68	14.01
15.69	0.1	5.65	10890.96	100
15.96	0.08	5.55	7780.96	71.44
16.93	0.07	5.24	995.53	9.14
17.18	0.12	5.16	2869.57	26.35
17.62	0.08	5.03	2702.7	24.82
18.11	0.1	4.9	1515.76	13.92
18.41	0.08	4.82	3976.58	36.51
18.62	0.12	4.77	6853.37	62.93
19.45	0.1	4.56	6444.7	59.17
20.06	0.17	4.43	7023.76	64.49
20.99	0.05	4.23	81.23	0.75
21.67	0.12	4.1	591.52	5.43
21.91	0.12	4.06	1111.11	10.2
22.19	0.15	4.01	3262.39	29.96
22.47	0.1	3.96	1899.39	17.44
22.72	0.1	3.91	1135.54	10.43

10

20

30

40

【 0 1 3 1 】

50

【表 1 5】

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
23.37	0.1	3.81	292.05	2.68
23.61	0.1	3.77	555	5.1
23.92	0.12	3.72	3702.69	34
24.28	0.1	3.67	132.56	1.22
24.68	0.1	3.61	365.49	3.36
25.05	0.08	3.55	307.45	2.82
25.29	0.07	3.52	369.87	3.4
25.51	0.12	3.49	751.21	6.9
25.81	0.1	3.45	561.98	5.16
25.95	0.08	3.43	442.95	4.07
26.56	0.05	3.36	224.42	2.06
26.82	0.12	3.32	175.57	1.61
27.26	0.05	3.27	80.06	0.74
27.55	0.08	3.24	812.14	7.46
27.63	0.07	3.23	885.69	8.13
28.23	0.15	3.16	1275.56	11.71
28.66	0.08	3.12	187.9	1.73
29.02	0.17	3.08	209.02	1.92
29.52	0.13	3.03	551.11	5.06
29.77	0.08	3	297.93	2.74
29.96	0.08	2.98	358.11	3.29
30.31	0.13	2.95	396.01	3.64
30.82	0.13	2.9	463.4	4.25
31.03	0.07	2.88	654.11	6.01
31.71	0.14	2.82	401.12	3.68
31.84	0.12	2.82	315.98	2.9
32.41	0.08	2.76	96.48	0.89
33.13	0.06	2.7	107.94	0.99
33.49	0.12	2.67	101.69	0.93
33.8	0.24	2.65	179.17	1.65
34.32	0.24	2.61	397.13	3.65
35.06	0.1	2.56	114.87	1.05
35.62	0.08	2.52	178.18	1.64
36.07	0.1	2.49	247.36	2.27

10

20

30

40

【 0 1 3 2 】

50

【表 1 6】

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
36.76	0.06	2.44	137.02	1.26
37.79	0.12	2.38	267.98	2.46
38.09	0.18	2.36	641.09	5.89
39.04	0.29	2.31	253.52	2.33
39.64	0.16	2.27	251.73	2.31

10

【 0 1 3 3】

¹H NMR データ

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.91 (br d, J = 6.61 Hz, 3H) 1.18 (br s, 2H) 1.21 - 1.29 (m, 1H) 1.30 - 1.47 (m, 3H) 1.48 - 1.72 (m, 4H) 1.73 - 1.88 (m, 2H) 2.00 (br d, J = 13.85 Hz, 2H) 2.12 - 2.29 (m, 3H) 2.29 - 2.39 (m, 1H) 2.39 - 2.48 (m, 2H) 2.54 - 2.82 (m, 4H) 2.86 - 3.01 (m, 2H) 3.01 - 3.16 (m, 1H) 3.17 - 3.26 (m, 3H) 3.46 - 3.66 (m, 3H) 3.66 - 3.79 (m, 2H) 3.86 (br d, J = 14.28 Hz, 2H) 3.91 - 4.08 (m, 3H) 5.23 - 5.52 (m, 2H) 5.61 (br d, J = 15.77 Hz, 1H) 6.81 (br d, J = 8.10 Hz, 1H) 6.91 - 7.12 (m, 2H) 7.17 (d, J = 2.13 Hz, 2H) 7.27 (dd, J = 8.42, 2.24 Hz, 1H) 7.67 (d, J = 8.52 Hz, 1H).

20

【 0 1 3 4】

【表 1 7】

表 15: X線単結晶構造データ

結晶系	単純直方格子	
消滅則シンボル	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)	
単位格子寸法	a = 12.341 Å b = 16.116 Å c = 20.623 Å	α=90° β=90° γ=90°
体積	4101.8 Å ³	
キラルを含有するか?	キラル	

30

【 0 1 3 5】

実施例 8 : AMG 397 の水和物形態 7

約 4 g の AMG 397 を 1 - プロパノールと共に充填し、次いで 55 で 4 日間スラリー化させることにより、AMG 397 水和物形態 7 を調製した。単離された固体を続いて 95 ~ 105 で真空下において 7 日間乾燥させた。KF による水分含量は、最初に 0.9 % であり、周囲条件での平衡化後に 5.6 % であった。DVS は、環境に基づいて 0 ~ 12 % で変動する水分含量を示す。

40

【 0 1 3 6】

50

【表 1 8】

表 16: XRPD データ表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
1.01	0.05	87.15	14412.15	25.28
6.3	0.08	14.02	4275.95	7.5
8.3	0.07	10.65	57008.04	100
9.17	0.08	9.65	398.48	0.7
10.67	0.07	8.29	24233.22	42.51
10.81	0.07	8.18	30451.54	53.42
12.52	0.08	7.07	11377.02	19.96
12.86	0.1	6.89	1959.12	3.44
13.74	0.05	6.45	5326.33	9.34
13.9	0.12	6.37	21684.22	38.04
14.21	0.1	6.23	5619.66	9.86
16.64	0.03	5.33	3573.2	6.27
16.82	0.12	5.27	14167.88	24.85
17.33	0.1	5.12	7265.15	12.74
17.99	0.08	4.93	1995.29	3.5
18.16	0.07	4.88	1529.53	2.68
18.46	0.1	4.81	2028.12	3.56
18.69	0.1	4.75	12727.92	22.33
18.89	0.07	4.7	4101.51	7.19
19.27	0.12	4.61	5856.36	10.27
19.79	0.07	4.49	222.13	0.39
20.46	0.08	4.34	4002.26	7.02
20.63	0.08	4.3	4209.42	7.38
21.11	0.12	4.21	4279.73	7.51
21.46	0.08	4.14	1360.5	2.39
21.72	0.1	4.09	3885.97	6.82
22.24	0.1	4	1616.44	2.84
22.63	0.1	3.93	131.88	0.23
23.63	0.1	3.77	4067.87	7.14
23.84	0.1	3.73	3739.66	6.56

10

20

30

40

【 0 1 3 7 】

【表 19】

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
24.16	0.08	3.68	972.63	1.71
24.33	0.06	3.65	1115.84	1.96
24.42	0.07	3.64	1410.53	2.47
24.69	0.13	3.61	2476.43	4.34
25.08	0.07	3.55	421.15	0.74
25.32	0.12	3.52	762.51	1.34
25.99	0.13	3.43	314.23	0.55
26.31	0.12	3.39	1772.13	3.11
26.44	0.08	3.37	1411.28	2.48
26.89	0.12	3.32	2712.01	4.76
27.1	0.07	3.29	1222.33	2.14
27.69	0.07	3.22	481.75	0.85
27.92	0.13	3.2	1150.49	2.02
28.41	0.07	3.14	2488.03	4.36
28.74	0.1	3.11	545	0.96
29.02	0.13	3.08	1409.22	2.47
29.96	0.17	2.98	303.43	0.53
30.21	0.1	2.96	355.82	0.62
30.57	0.12	2.92	549.24	0.96
30.78	0.17	2.9	585.07	1.03
31.24	0.08	2.86	773.08	1.36
31.46	0.08	2.84	438.4	0.77
31.98	0.17	2.8	32.02	0.06
32.47	0.12	2.76	589.55	1.03
32.83	0.1	2.73	332.33	0.58
33.13	0.13	2.7	285.27	0.5
33.68	0.07	2.66	261.11	0.46
33.96	0.1	2.64	273.38	0.48
34.41	0.15	2.61	371.08	0.65
34.96	0.05	2.57	875.99	1.54
35.69	0.1	2.52	192.57	0.34
36.09	0.1	2.49	305.44	0.54
36.8	0.08	2.44	427.9	0.75
37.35	0.08	2.41	305.31	0.54
37.94	0.13	2.37	309.9	0.54
38.24	0.07	2.35	348.42	0.61
38.92	0.07	2.31	259.82	0.46
39.42	0.17	2.29	346.58	0.61

10

20

30

40

【 0 1 3 8 】

¹H NMR データ

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.91 (br d, J = 6.61 Hz, 2H) 1.17 (br d, J = 6.61 Hz, 3H) 1.21 - 1.29 (m, 1H) 1.29 - 1.49 (m, 3H) 1.49 - 1.70 (m, 4H) 1.70 - 1.91 (m, 3H) 1.92 - 2.11 (m, 2H) 2.11 - 2.37 (m, 4H) 2.39 - 2.48 (m, 2H) 2.53 - 2.82 (m, 4H) 2.86 - 3.01 (m, 2H) 3.01 - 3.17 (m, 2H) 3.17 - 3.26 (m, 3H) 3.42 - 3.64 (m, 2H) 3.72 (br s, 2H) 3.78 - 3.91 (m, 2H)

50

3.91 - 4.07 (m, 2H) 5.32 - 5.52 (m, 1H) 5.52 - 5.77 (m, 2H) 6.81 (br d, J = 8.10 Hz, 2H) 6.94 - 7.13 (m, 1H) 7.17 (d, J = 2.34 Hz, 2H) 7.26 (dd, J = 8.52, 2.13 Hz, 1H) 7.67 (d, J = 8.74 Hz, 1H).

【0139】

【表20】

表 17: X線単結晶構造データ

結晶系	単純直方格子	
消滅則シンボル	P 1 2 ₁ 1	
空間群	P2 ₁ (4)	
単位格子寸法	a = 10.226 Å b = 16.351 Å c = 14.888 Å	α=90° β=109.84° γ=90°
体積	2314.6 Å ³	
キラルを含有するか?	キラル	

10

【0140】

実施例 9 : A M G 397 のエタノール溶媒和物形態 8

20

A M G 397 を E t O H と共に充填し、55 で3日間攪拌することにより、A M G 397 のエタノール溶媒和物形態 8 を調製した。

【0141】

単結晶について、約 500 mg の A M G 397 を 5 mL のエタノール及び 1.5 当量の 5 N N a O H 中に溶解することにより、A M G 397 のエタノール溶媒和物を形成した。試料をホットプレート上で 60 に加熱した。次いで、0.75 当量の 6 M 酢酸を攪拌しながらこの溶液に添加した。次いで、溶液を攪拌することなく、60 でエージングさせた。追加の 0.25 当量の 6 M 酢酸を添加し、試料を密閉バイアル内で一晩エージングさせた。バイアルを 50 に冷却し、一晩保持した後 40 に冷却し、一晩保持した。次いで、結晶が沈殿したら、試料を 30 に冷却した。

30

【0142】

40

50

【表 2 1】

表 18: XRPD データ表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
2.67	0.4	33.12	97.19	0.18
6.39	0.05	13.83	9303.59	16.86
7.62	0.07	11.6	645.19	1.17
8.47	0.07	10.44	6897.59	12.5
8.96	0.07	9.87	1753.16	3.18
9.89	0.07	8.95	55179.41	100
10.55	0.07	8.38	4926.85	8.93
11.26	0.07	7.86	1383.55	2.51
12.58	0.07	7.04	14378.02	26.06
12.81	0.07	6.91	1158.16	2.1
12.94	0.07	6.84	1279.48	2.32
14.13	0.07	6.27	15192.69	27.53
14.28	0.05	6.2	6487.57	11.76
14.41	0.05	6.15	5949.89	10.78
14.73	0.07	6.01	17782.75	32.23
15.18	0.07	5.84	7354.25	13.33
15.3	0.05	5.79	3128.89	5.67

10

20

30

40

50

【 0 1 4 3 】

【表 2 2】

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
15.68	0.07	5.65	212.72	0.39
16.12	0.07	5.5	3183.26	5.77
16.55	0.07	5.36	6197.02	11.23
16.69	0.05	5.31	3313.49	6
16.91	0.1	5.24	27637.98	50.09
17.84	0.07	4.97	13395.18	24.28
17.99	0.05	4.93	8421.8	15.26
18.14	0.08	4.89	15082.36	27.33
18.6	0.1	4.77	815.82	1.48
19.26	0.1	4.61	9833.21	17.82
19.5	0.05	4.55	1756.59	3.18
19.67	0.07	4.51	4545.15	8.24
19.99	0.1	4.44	49351.1	89.44
20.28	0.07	4.38	8026.6	14.55
20.43	0.07	4.35	7142.96	12.94
20.76	0.08	4.28	7327.01	13.28
20.95	0.08	4.24	4807.28	8.71
22.07	0.1	4.03	8737.97	15.84
22.53	0.08	3.95	4115.78	7.46
22.91	0.06	3.88	5134.71	9.31
22.99	0.1	3.87	7045.44	12.77
23.07	0.06	3.86	5385.66	9.76
23.55	0.16	3.78	2669.22	4.84
23.87	0.12	3.72	2835.96	5.14
24.12	0.1	3.69	1074.27	1.95
24.41	0.06	3.64	2057.53	3.73
24.56	0.08	3.62	3426.35	6.21
25.31	0.1	3.52	3147.99	5.71
25.52	0.16	3.49	4084.76	7.4
26.01	0.06	3.42	2372.54	4.3
26.14	0.08	3.41	3614.13	6.55
26.4	0.1	3.37	4736.43	8.58
26.48	0.06	3.37	3940.25	7.14
26.67	0.12	3.34	3764.94	6.82

10

20

30

40

【 0 1 4 4 】

50

【表 2 3】

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
26.84	0.08	3.32	2746.76	4.98
27.14	0.1	3.28	969.83	1.76
27.78	0.14	3.21	2670.53	4.84
28.46	0.1	3.13	2097.97	3.8
28.65	0.1	3.11	2238.56	4.06
29.23	0.08	3.05	459.52	0.83
29.46	0.1	3.03	1595.7	2.89
29.69	0.14	3.01	3821.37	6.93
29.96	0.08	2.98	759.4	1.38
30.15	0.06	2.96	569.8	1.03
30.47	0.08	2.93	1977.99	3.58
30.73	0.08	2.91	986.41	1.79
31.33	0.14	2.85	1079.1	1.96
31.62	0.06	2.83	517.61	0.94
31.72	0.08	2.82	438.04	0.79
32.01	0.04	2.79	420.43	0.76
32.18	0.1	2.78	953.95	1.73
32.55	0.08	2.75	677.51	1.23
32.77	0.08	2.73	276.45	0.5
33.03	0.08	2.71	315.82	0.57
33.44	0.06	2.68	411.23	0.75
33.83	0.08	2.65	1499.7	2.72
33.94	0.06	2.65	973.31	1.76
34.22	0.08	2.62	546.22	0.99
34.46	0.1	2.6	882.45	1.6
34.83	0.08	2.57	1052.22	1.91
35.23	0.08	2.55	187.37	0.34
35.44	0.08	2.53	379.93	0.69
35.69	0.12	2.51	641.66	1.16
36.32	0.12	2.47	402.71	0.73
36.45	0.06	2.47	464.29	0.84
36.86	0.08	2.44	210.46	0.38
37.1	0.06	2.42	356.4	0.65
37.43	0.08	2.4	640.03	1.16
37.53	0.08	2.39	666.29	1.21
37.78	0.08	2.38	371.18	0.67
38.06	0.1	2.36	221.59	0.4
38.82	0.06	2.32	676.71	1.23
39.08	0.08	2.3	538.12	0.98
39.38	0.08	2.29	1279.85	2.32
39.63	0.04	2.27	864.52	1.57

10

20

30

40

【 0 1 4 5 】

¹H NMR データ¹H NMR - 0.02 mol の EtOH (乾燥のために部分的に脱溶媒和された)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.73 - 0.98 (m, 2H) 0.98 - 1.12 (m, 1H) 1.00 - 1.10 (m, 1H) 1.00 - 1.10 (m, 1H) 1.12 - 1.20 (m, 1H) 1.20 - 1.29 (m, 1H) 1.29 - 1.45 (m, 1H) 1.45 - 1.56 (m, 1H) 1.56 - 1.70 (m, 2H) 1.70 - 1.82 (m, 1H) 1.85 (br s, 1H) 1.91 (s, 1H) 2.00 (br d, J = 13.27 Hz, 1H) 2.12 - 2.29 (m, 2H) 2

50

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

【 0 1 4 6 】

【 表 2 4 】

10

表 19: X 線単結晶構造データ

結晶系	単純直方格子	
消滅則シンボル	P 1 2 ₁ 1	
空間群	P2 ₁ (4)	
単位格子寸法	a = 12.062 Å b = 14.057 Å c = 14.379 Å	α=90° β=106.24° γ=90°
体積	2314.6 Å ³	
キラルを含有するか?	キラル	

20

【 0 1 4 7 】

【 表 2 5 】

表 20: X 線単結晶構造データ

波長	0.710730 Å	
結晶性	単斜晶系	
消滅則シンボル	P 2 ₁	
空間群	P2 ₁ (4)	
単位格子寸法	a = 12.0521 (16) Å b = 13.8878 (18) Å c = 14.1166 (18) Å	α=90° β=105.576 (2)° γ=90°
体積	2277.1 (5) Å ³	
Z	2	
密度(計算値)	1.252 g/cm ³	
絶対構造パラメーター	-0.08(5)	

30

40

【 0 1 4 8 】

実施例 10 : A M G 3 9 7 の水和物形態 9

A M G 3 9 7 を無水 M e O H 又は M e O H / H₂O (9 4 : 6) と共に充填し、室温で 2 週間攪拌することにより、A M G 3 9 7 の水和物形態 9 を調製した。単離された固体は、水和物形態 9 であった。

【 0 1 4 9 】

50

【表 2 6】

表 21: XRPD データ表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
2.20	0.67	40.12	99.97	0.15
3.28	0.2	26.9	127.55	0.19
6.4	0.07	13.81	17604.21	25.69
7.76	0.07	11.4	2250.69	3.29
8.79	0.07	10.06	11582.64	16.91
9.03	0.07	9.79	2315.45	3.38
10.04	0.08	8.81	68513.92	100
10.86	0.07	8.14	11329.68	16.54
11.2	0.08	7.9	2850.16	4.16
12.74	0.08	6.95	13207.54	19.28
13.3	0.07	6.66	809.54	1.18
14.29	0.13	6.2	17064.76	24.91
14.76	0.07	6	11241.3	16.41
14.94	0.07	5.93	17293.22	25.24
15.33	0.05	5.78	2396.43	3.5
15.51	0.1	5.71	7148.45	10.43
16.61	0.12	5.34	4973.68	7.26
16.82	0.05	5.27	9414.36	13.74
17	0.08	5.22	27929.15	40.76
17.75	0.1	5	20426.57	29.81
18.12	0.07	4.9	8207.72	11.98
18.24	0.07	4.86	5107.73	7.46
18.46	0.07	4.81	1678.21	2.45
18.78	0.08	4.73	13101.17	19.12
19.32	0.1	4.59	13704.12	20
20.03	0.03	4.43	5369.52	7.84
20.23	0.1	4.39	46419.55	67.75
20.71	0.08	4.29	4422.45	6.45
20.94	0.07	4.24	4456.64	6.5
21.13	0.08	4.21	5092.46	7.43

10

20

30

40

【 0 1 5 0 】

50

【表 2 7】

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
21.85	0.08	4.07	609.89	0.89
22.26	0.12	3.99	8384.92	12.24
22.53	0.07	3.95	1526.71	2.23
22.74	0.07	3.91	3506.15	5.12
22.94	0.08	3.88	5923.6	8.65
23.14	0.12	3.84	5354.36	7.81
23.42	0.1	3.8	7387.31	10.78
23.64	0.07	3.76	1840.23	2.69
24.3	0.13	3.66	795.9	1.16
24.74	0.12	3.6	4412.54	6.44
25.26	0.12	3.53	2935.8	4.28
25.64	0.1	3.47	2394.94	3.5
25.96	0.1	3.43	4469.34	6.52
26.16	0.08	3.41	3125.3	4.56
26.45	0.03	3.37	2517.93	3.68
26.59	0.12	3.35	6149.45	8.98
26.86	0.08	3.32	2055.77	3
27.13	0.12	3.29	4619.56	6.74
27.35	0.07	3.26	1880.89	2.75
27.58	0.1	3.23	2578.26	3.76
27.69	0.08	3.23	1984.23	2.9
28.06	0.12	3.18	2622.05	3.83
28.45	0.08	3.13	1618.29	2.36
28.52	0.04	3.13	1386.26	2.02
28.77	0.12	3.1	2602.09	3.8
29.51	0.08	3.02	1882.97	2.75
29.74	0.12	3	3487.61	5.09
30.01	0.06	2.97	2152.03	3.14
30.12	0.08	2.96	1843.88	2.69
30.44	0.06	2.93	1138.48	1.66
30.68	0.14	2.91	3386.05	4.94
31.25	0.16	2.86	1242.54	1.81
31.62	0.16	2.83	1585.75	2.31
32.12	0.1	2.78	539.02	0.79

10

20

30

40

【 0 1 5 1 】

50

【表 2 8】

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
32.37	0.16	2.76	1257.02	1.83
33.16	0.18	2.7	1347.05	1.97
33.6	0.1	2.66	1021.94	1.49
33.91	0.06	2.64	1073.46	1.57
34.03	0.08	2.63	1116.53	1.63
34.2	0.06	2.63	808.33	1.18
34.54	0.08	2.59	870.41	1.27
34.65	0.06	2.59	965.08	1.41
34.81	0.08	2.57	1139.95	1.66
35.02	0.1	2.56	1227.14	1.79
35.38	0.06	2.53	478.71	0.7
36.27	0.2	2.47	1079.48	1.58
36.68	0.08	2.45	521.99	0.76
37.05	0.12	2.42	701.46	1.02
37.29	0.08	2.41	559.05	0.82
37.64	0.1	2.39	815.36	1.19
37.97	0.1	2.37	561.89	0.82
38.46	0.1	2.34	484.1	0.71
38.93	0.1	2.31	470.24	0.69

10

20

【0 1 5 2】

1 H NMR データ

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

30

40

【0 1 5 3】

50

【表 2 9】

表 22: X 線単結晶構造データ

結晶系	単純直方格子	
消滅則シンボル	P 1 2 ₁ 1	
空間群	P2 ₁ (4)	
単位格子寸法	a = 11.727 Å b = 13.872 Å c = 14.210 Å	α=90° β=103.94° γ=90°
体積	2243.7 Å ³	
キラルを含有するか?	キラル	

10

【 0 1 5 4】

実施例 1 1 : A M G 3 9 7 の水和物形態 1 0

Me - T H F を使用して、1 0 0 m g の医薬品錠剤から A M G 3 9 7 を抽出し、溶媒をエタノールに交換し、次いで N a O H を添加してナトリウム塩を形成することにより、A M G 3 9 7 の水和物形態 1 0 を調製した。スラリーを濾過して濁った濾液を収集し、一部の結晶性材料が E t O H 濾液を保持するフラスコの側面上に成長していることに留意

20

【 0 1 5 5】

30

40

50

【表 3 0】

表 23: XRPD データ表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
6.4105	0.1428	13.77674	1464.48	26.31
6.6433	0.1224	13.29456	1076.79	19.34
7.4385	0.0612	11.87501	43.36	0.78
8.5442	0.0612	10.34053	641.98	11.53
8.7417	0.0612	10.10731	408.41	7.34
9.1269	0.1632	9.68157	153.14	2.75
10.0536	0.1632	8.7912	4340.99	77.98
10.7198	0.1428	8.24627	631.56	11.35
11.4839	0.1632	7.6993	76.1	1.37
12.0899	0.2448	7.31466	30.15	0.54
12.812	0.1632	6.904	1223.15	21.97
13.9066	0.0408	6.36292	88.09	1.58
14.3991	0.1632	6.14637	2396.4	43.05
14.9389	0.102	5.92547	1800.51	32.34
15.3622	0.1836	5.76315	1104.58	19.84
16.2813	0.1632	5.43982	638.41	11.47
16.6895	0.1224	5.3077	1330.22	23.9
17.0864	0.1836	5.18528	3607.99	64.81
17.9166	0.0816	4.94683	1779.74	31.97
18.2564	0.1224	4.85552	2708.7	48.66
19.3659	0.1428	4.57977	884.89	15.9
19.7818	0.1224	4.48442	719.9	12.93
20.2119	0.1224	4.38995	5202.76	93.46
20.306	0.1224	4.36981	5566.8	100
21.0616	0.1632	4.21472	1137.15	20.43
22.3071	0.102	3.98213	1049.35	18.85
22.7144	0.1632	3.91163	556.79	10
23.1774	0.204	3.83454	1215.45	21.83
23.6824	0.2448	3.75389	234.42	4.21
23.8197	0.0612	3.73257	146.49	2.63

10

20

30

40

【 0 1 5 6 】

50

【表 3 1】

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-格子面間隔 [Å]	高さ[cts]	相対強度[%]
23.9841	0.0612	3.70735	94.15	1.69
24.1647	0.0612	3.68006	94.73	1.7
24.7162	0.0816	3.59917	526.56	9.46
25.2123	0.1632	3.52946	124.04	2.23
25.7138	0.204	3.46176	698.69	12.55
26.1588	0.1632	3.40387	290.88	5.23
26.5316	0.204	3.35687	592.74	10.65
26.9101	0.2856	3.31051	824.6	14.81
27.3284	0.0612	3.26079	212.76	3.82
28.0846	0.2448	3.17468	401.17	7.21
28.6763	0.3672	3.11051	332.49	5.97
29.6444	0.1224	3.0111	168.16	3.02
29.8368	0.1428	2.99212	508.16	9.13
30.7204	0.3264	2.90804	188.14	3.38
31.6051	0.3264	2.82862	159.17	2.86
31.8478	0.0612	2.80762	83.1	1.49
32.2408	0.1632	2.77429	82.43	1.48

10

20

【0157】

上記の説明は、明確な理解のために示されているにすぎず、そこから余計な限定があるものと解釈すべきではなく、なぜなら、本発明の範囲に含まれる改変形態が当業者に明らかであり得るためである。

30

【0158】

本明細書及びそれに続く特許請求の範囲全体にわたり、文脈上他の意味が要求されない限り、語「含む (comprise)」並びに「含む (comprises)」及び「含んでいる」などの変形は、述べられる整数若しくは工程又は整数若しくは工程の群の包含を意味するが、任意の他の整数若しくは工程又は整数若しくは工程の群の排除を意味しないと理解されるであろう。

【0159】

本明細書の全体にわたり、組成物が成分又は原材料を含むとして記載される場合、その組成物は、特に記載しない限り、列挙された成分又は原材料の任意の組み合わせからも本質的になるか又はなり得ると考えられる。同様に、方法が特定の工程を含むと記載される場合、その方法は、別段の記載がない限り、列挙された工程の任意の組み合わせから実質的になるか又はそれらからなり得ることも企図される。本明細書に例示的に開示される本発明は、好適には、本明細書に具体的に開示されていない任意の要素又は工程の不在下で実施され得る。

40

【0160】

本開示を読むことで当業者に明らかであるように、本明細書に記載及び例示される個別の実施形態のそれぞれは、本開示の範囲及び趣旨から逸脱することなく、他のいくつかの実施形態のいずれかの特徴から容易に分離され得るか又は特徴と組み合わせられ得る別個の成分及び特徴を有する。任意の列挙された方法は、列挙された事象の順又は論理的に可能である任意の他の順に実施され得る。

50

【0161】

本明細書に開示される方法及びその個別の工程の実施は、手動で及び/又は電子設備によって提供される自動化を用いて行われ得る。方法を特定の実施形態に関して記載したが、当業者であれば、その方法に関連する行為を行う他の方法を用い得ることを容易に理解するであろう。例えば、様々な工程の順は、特に記載しない限り、本方法の範囲又は趣旨から逸脱することなく変えられ得る。加えて、個別の工程のいくつかは、組み合わせるか、省略するか又は追加の工程に更に細かく分けることができる。

【0162】

本明細書での開示に関連して(とりわけ特許請求の範囲に関連して)、用語「1つの(a)」、「1つの(an)」、「その」及び類似の指示対象の使用は、特に明記しない限り、単数形及び複数形の両方を含むと解釈されるべきである。本明細書での値の範囲の列挙は、本明細書で特に明記しない限り、その範囲内に入るそれぞれの別個の値に個別に言及する簡潔な方法としての役割を果たすことを意図するにすぎず、それぞれの別個の値は、あたかも本明細書で個別に列挙されているかのように本明細書に援用される。本明細書で提供される任意の及び全ての例又は例示的言語(例えば、「など」)の使用は、本明細書での開示をよりよく説明することを意図し、特に明記しない限り、本明細書での開示の範囲への限定ではない。本明細書での言語は、任意の特許請求されない要素が本明細書での開示の実施にとって必須であることを示すと解釈されるべきではない。

10

【0163】

本明細書に引用される全ての特許、刊行物及び参考文献は、参照により本明細書に完全に援用される。本開示と、組み込まれる特許、刊行物及び参考文献との間に矛盾がある場合、本開示が優先されるべきである。

20

【0164】

実施形態

前述の本開示は、以下の実施形態を通してよりよく理解され得る。

【0165】

実施形態1.5.65、15.29、18.06、21.54、24.20、24.87、28.91、29.87、36.86、37.74、39.09、43.79、44.59、48.25、49.01、51.76、54.33、55.45、57.50、60.39、64.99、66.40、80.11、82.55、83.01、115.39、121.81、124.57、127.61、129.92、132.04、133.60、135.32、140.41、142.61、143.54、153.09、173.18及び174.17±0.5ppmでの固体¹³C NMRピークによって特徴付けられる、水和物としてのAMG 397の結晶形態(「水和物形態2」)。

30

【0166】

実施形態2. Cu K 線を用いて、6.2、7.4及び15.7±0.2°2θでのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態1に記載の結晶形態。

【0167】

実施形態3. Cu K 線を用いて、11.4、16.0、18.0及び22.1±0.2°2θでのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態2に記載の結晶形態。

40

【0168】

実施形態4. Cu K 線を用いて、10.2、10.6、11.9、17.1、18.5、19.2、19.7、20.3、20.9及び21.8±0.2°2θでのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態3に記載の結晶形態。

【0169】

実施形態5. 実質的に図11に示されるようなXRPDパターンを有する、実施形態1~4のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0170】

実施形態6. 示差走査熱量測定によって測定される、245~251での吸熱転移

50

を有する、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【0171】

実施形態 7 . 吸熱転移は、248 ± 3 におけるものである、実施形態 6 に記載の結晶形態。

【0172】

実施形態 8 . 実質的に図 13 に示されるような熱重量分析 (「TGA」) を有する、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【0173】

実施形態 9 . 7 . 07、17 . 2、21 . 14、22 . 75、23 . 74、27 . 01、27 . 79、29 . 13、30 . 12、32 . 09、33 . 0、35 . 45、37 . 96、45 . 21、45 . 88、50 . 0、54 . 43、55 . 23、57 . 5、59 . 23、61 . 66、63 . 31、64 . 14、69 . 06、76 . 48、82 . 72、116 . 84、119 . 24、121 . 1、126 . 62、130 . 68、132 . 8、136 . 76、139 . 39、140 . 98、141 . 7、151 . 61、172 . 8 及び 173 . 61 ± 0 . 5 ppm での固体 ^{13}C NMR ピークによって特徴付けられる、水和物としての AMG 397 の結晶形態 (「水和物形態 3」)。

【0174】

実施形態 10 . Cu K 線を用いて、13 . 6、15 . 4 及び 18 . 1 ± 0 . 2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態 9 に記載の結晶形態。

【0175】

実施形態 11 . Cu K 線を用いて、16 . 5、18 . 9、21 . 9、22 . 6 及び 24 . 2 ± 0 . 2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態 10 に記載の結晶形態。

【0176】

実施形態 12 . Cu K 線を用いて、12 . 3、13 . 0、16 . 0、16 . 8、17 . 5、18 . 5、19 . 5、23 . 0、27 . 2 及び 28 . 0 ± 0 . 2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態 11 に記載の結晶形態。

【0177】

実施形態 13 . 実質的に図 16 に示されるような XRPD パターンを有する、実施形態 9 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【0178】

実施形態 14 . 示差走査熱量測定によって測定される、234 ~ 240 での吸熱転移を有する、実施形態 9 ~ 13 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【0179】

実施形態 15 . 吸熱転移は、237 ± 3 におけるものである、実施形態 14 に記載の結晶形態。

【0180】

実施形態 16 . 実質的に図 18 に示されるような熱重量分析 (「TGA」) を有する、実施形態 9 ~ 15 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【0181】

実施形態 17 . 5 . 55、17 . 86、24 . 02、24 . 95、29 . 56、37 . 70、44 . 44、47 . 61、48 . 86、51 . 26、54 . 92、56 . 72、57 . 48、58 . 58、64 . 86、82 . 34、114 . 99、121 . 30、127 . 31、131 . 61、133 . 04、135 . 02、139 . 77、141 . 92、152 . 71 及び 173 . 08 ± 0 . 5 ppm での固体 ^{13}C NMR ピークによって特徴付けられる、無水の AMG 397 の結晶形態 (「無水形態 4」)。

【0182】

実施形態 18 . Cu K 線を用いて、11 . 2、15 . 8 及び 19 . 3 ± 0 . 2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態 17 に記載の結晶

形態。

【0183】

実施形態19．Cu K 線を用いて、12.9、14.4、16.8及び18.2 ± 0.2 ° 2 でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態18に記載の結晶形態。

【0184】

実施形態20．Cu K 線を用いて、10.7、13.4、15.4、17.3、18.5、20.1、20.4、20.6、21.7、22.3、24.9及び26.5 ± 0.2 ° 2 でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態19に記載の結晶形態。

10

【0185】

実施形態21．実質的に図21に示されるようなXRPDパターンを有する、実施形態17～20のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0186】

実施形態22．示差走査熱量測定によって測定される、239 ~ 245 での吸熱転移を有する、実施形態17～21のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0187】

実施形態23．吸熱転移は、242 ± 3 におけるものである、実施形態22に記載の結晶形態。

【0188】

実施形態24．実質的に図23に示されるような熱重量分析(「TGA」)を有する、実施形態17～23のいずれか1つに記載の結晶形態。

20

【0189】

実施形態25．5.90、15.93、21.71、24.33、24.99、25.92、28.37、29.16、30.25、31.00、37.10、39.31、44.09、48.49、49.30、51.99、54.58、55.81、56.34、57.73、60.59、66.60、80.42、83.22、115.55、122.14、124.75、127.82、130.10、132.40、133.76、140.62、142.89、143.63、153.36及び174.41 ± 0.5 ppmでの固体¹³C NMRピークによって特徴付けられる、水和物としてのAMG 397の結晶形態(「水和物形態5」)。

30

【0190】

実施形態26．Cu K 線を用いて、15.8、16.8及び19.4 ± 0.2 ° 2 でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態25に記載の結晶形態。

【0191】

実施形態27．Cu K 線を用いて、11.3、14.5、18.2、20.6及び22.3 ± 0.2 ° 2 でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態26に記載の結晶形態。

【0192】

実施形態28．Cu K 線を用いて、6.4、10.7、12.5、13.0、13.5、16.1、17.3、18.6、19.8、20.1、21.8、24.9及び26.6 ± 0.2 ° 2 でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態27に記載の結晶形態。

40

【0193】

実施形態29．実質的に図26に示されるようなXRPDパターンを有する、実施形態25～28のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0194】

実施形態30．示差走査熱量測定によって測定される、234 ~ 240 での吸熱転移を有する、実施形態25～29のいずれか1つに記載の結晶形態。

50

【0195】

実施形態31．吸熱転移は、237 ± 3 におけるものである、実施形態30に記載の結晶形態。

【0196】

実施形態32．実質的に図28に示されるような熱重量分析（「TGA」）を有する、実施形態25～31のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0197】

実施形態33．Cu K 線を用いて、8.3、15.7、16.0、18.6及び20.1 ± 0.2 ° 2 でのXRPDパターンピークによって特徴付けられる、無水のAMG 397の結晶形態（「無水形態6」）。

10

【0198】

実施形態34．Cu K 線を用いて、11.0、12.5、14.0、18.4、19.5及び23.9 ± 0.2 ° 2 でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態33に記載の結晶形態。

【0199】

実施形態35．Cu K 線を用いて、8.6、13.1、14.3、14.7、15.4、17.2、17.6、18.1、21.9、22.2、22.5、22.7及び28.2 ± 0.2 ° 2 でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態34に記載の結晶形態。

【0200】

実施形態36．実質的に図30に示されるようなXRPDパターンを有する、実施形態33～35のいずれか1つに記載の結晶形態。

20

【0201】

実施形態37．示差走査熱量測定によって測定される、231 ~ 237 での吸熱転移を有する、実施形態33～36のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0202】

実施形態38．吸熱転移は、234 ± 3 におけるものである、実施形態37に記載の結晶形態。

【0203】

実施形態39．実質的に図32に示されるような熱重量分析（「TGA」）を有する、実施形態33～38のいずれか1つに記載の結晶形態。

30

【0204】

実施形態40．Cu K 線を用いて、8.3、10.7及び10.8 ± 0.2 ° 2 でのXRPDパターンピークによって特徴付けられる、水和物としてのAMG 397の結晶形態（「水和物形態7」）。

【0205】

実施形態41．Cu K 線を用いて、1.0、12.5、13.9、16.8、17.3、18.7及び19.3 ± 0.2 ° 2 でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態40に記載の結晶形態。

【0206】

実施形態42．Cu K 線を用いて、6.3、13.7、14.2、16.6、18.9、20.5、20.6、21.1、21.7、23.6及び23.8 ± 0.2 ° 2 でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態41に記載の結晶形態。

40

【0207】

実施形態43．実質的に図34に示されるようなXRPDパターンを有する、実施形態40～42のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0208】

実施形態44．示差走査熱量測定によって測定される、216 ~ 224 での吸熱転移を有する、実施形態40～43のいずれか1つに記載の結晶形態。

50

【0209】

実施形態45．吸熱転移は、 220 ± 3 におけるものである、実施形態44に記載の結晶形態。

【0210】

実施形態46．実質的に図36に示されるような熱重量分析（「TGA」）を有する、実施形態40～45のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0211】

実施形態47．Cu K 線を用いて、 9.9 、 16.9 及び $20.0 \pm 0.2^\circ 2$ でのXRPDパターンピークによって特徴付けられる、エタノール溶媒和物としてのAMG 397の結晶形態（「エタノール溶媒和物形態8」）。

10

【0212】

実施形態48．Cu K 線を用いて、 12.6 、 14.1 、 14.7 、 17.8 及び $18.1 \pm 0.2^\circ 2$ でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態47に記載の結晶形態。

【0213】

実施形態49．Cu K 線を用いて、 6.4 、 8.5 、 14.3 、 14.4 、 15.2 、 16.6 、 19.3 、 20.3 、 20.4 、 20.8 、 22.1 及び $23.0 \pm 0.2^\circ 2$ でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態48に記載の結晶形態。

【0214】

実施形態50．実質的に図38に示されるようなXRPDパターンを有する、実施形態47～49のいずれか1つに記載の結晶形態。

20

【0215】

実施形態51．示差走査熱量測定によって測定される、 $64 \sim 70$ 及び $233 \sim 239$ での吸熱転移を有する、実施形態47～50のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0216】

実施形態52．吸熱転移は、 67 及び 236 ± 3 におけるものである、実施形態51に記載の結晶形態。

【0217】

実施形態53．実質的に図40に示されるような熱重量分析（「TGA」）を有する、実施形態47～52のいずれか1つに記載の結晶形態。

30

【0218】

実施形態54．実質的に図41に示されるような単結晶構造を有する、実施形態47～53のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0219】

実施形態55．Cu K 線を用いて、 10.0 、 17.0 及び $20.2 \pm 0.2^\circ 2$ でのXRPDパターンピークによって特徴付けられる、水和物としてのAMG 397の結晶形態（「水和物形態9」）。

【0220】

実施形態56．Cu K 線を用いて、 6.4 、 14.3 、 14.9 、 17.8 及び $19.3 \pm 0.2^\circ 2$ でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態55に記載の結晶形態。

40

【0221】

実施形態57．Cu K 線を用いて、 8.8 、 10.9 、 12.7 、 14.8 、 15.5 、 16.8 、 18.1 、 18.8 、 22.3 及び $23.4 \pm 0.2^\circ 2$ でのXRPDパターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態56に記載の結晶形態。

【0222】

実施形態58．実質的に図42に示されるようなXRPDパターンを有する、実施形態55～57のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0223】

50

実施形態 59 . 示差走査熱量測定によって測定される、231 ~ 237 での吸熱転移を有する、実施形態 55 ~ 58 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【0224】

実施形態 60 . 吸熱転移は、234 ± 3 におけるものである、実施形態 59 に記載の結晶形態。

【0225】

実施形態 61 . 実質的に図 44 に示されるような熱重量分析 (「TGA」) を有する、実施形態 55 ~ 60 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【0226】

実施形態 62 . Cu K 線を用いて、10.1、20.2、20.3 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって特徴付けられる、水和物としての AMG 397 の結晶形態 (「水和物形態 10」)。

10

【0227】

実施形態 63 . Cu K 線を用いて、14.4、14.9、17.1、17.9 及び 18.3 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態 62 に記載の結晶形態。

【0228】

実施形態 64 . Cu K 線を用いて、6.4、6.6、8.5、10.7、12.8、15.4、16.3、16.7、19.4、19.8、21.1、22.3、23.2、25.7、26.5 及び 26.9 ± 0.2 ° 2 での XRPD パターンピークによって更に特徴付けられる、実施形態 63 に記載の結晶形態。

20

【0229】

実施形態 65 . 実質的に図 45 に示されるような XRPD パターンを有する、実施形態 62 ~ 64 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【0230】

実施形態 66 . 示差走査熱量測定によって測定される、230 ~ 236 での吸熱転移を有する、実施形態 62 ~ 65 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【0231】

実施形態 67 . 吸熱転移は、233 ± 3 におけるものである、実施形態 66 に記載の結晶形態。

30

【0232】

実施形態 68 . 実質的に図 47 に示されるような熱重量分析 (「TGA」) を有する、実施形態 62 ~ 67 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【0233】

実施形態 69 . 実施形態 1 ~ 68 のいずれか 1 つに記載の結晶形態と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬製剤。

【0234】

実施形態 70 . 癌に罹患している対象を処置する方法であって、治療有効量の、実施形態 1 ~ 68 のいずれか 1 つに記載の結晶形態又は実施形態 69 に記載の医薬製剤を対象に投与することを含む方法。

40

【0235】

実施形態 71 . 癌は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫又は急性骨髄性白血病である、実施形態 70 に記載の方法。

【0236】

他の実施形態

本開示は、その詳細な説明と併せて読まれる一方、前述の説明は、添付の特許請求の範囲によって定義される本開示の範囲を例示し、限定しないことを意図することが理解されるべきである。他の態様、利点及び修正形態は、以下の特許請求の範囲内にある。

50

【 図面 】

【 図 1 】

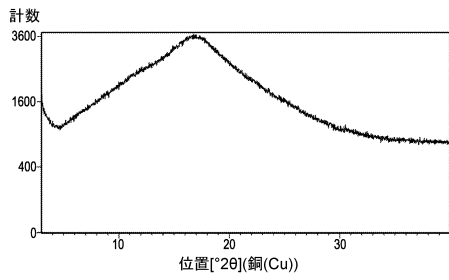


図1

【 図 2 】

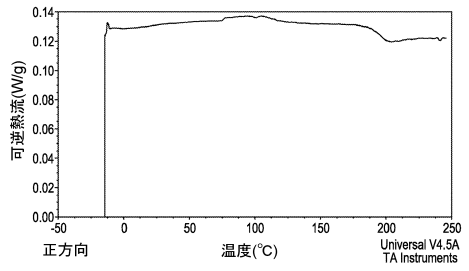


図2

10

【 図 3 】

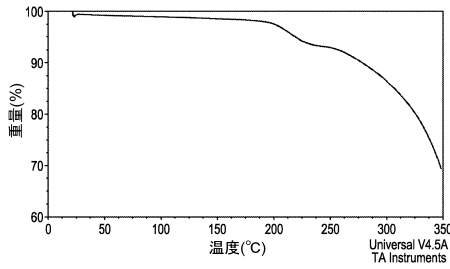


図3

【 図 4 】

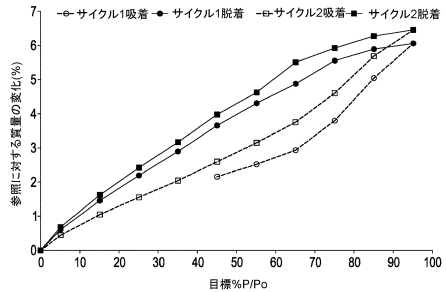


図4

20

30

40

50

【 図 5 】

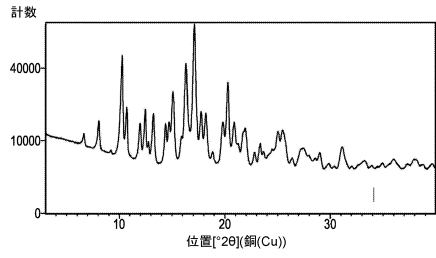


図5

【 図 6 】

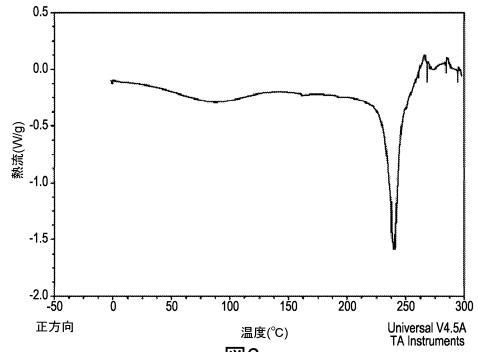


図6

10

【 図 7 】

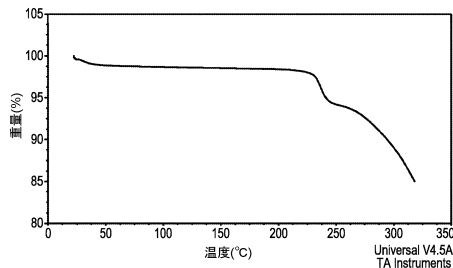


図7

【 図 8 】

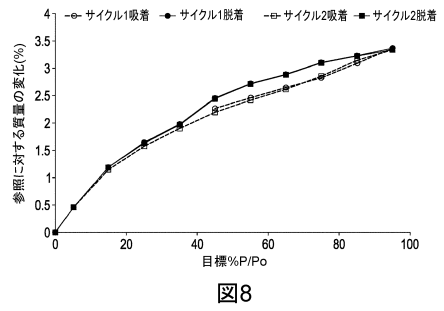


図8

20

30

40

50

【 図 9 】

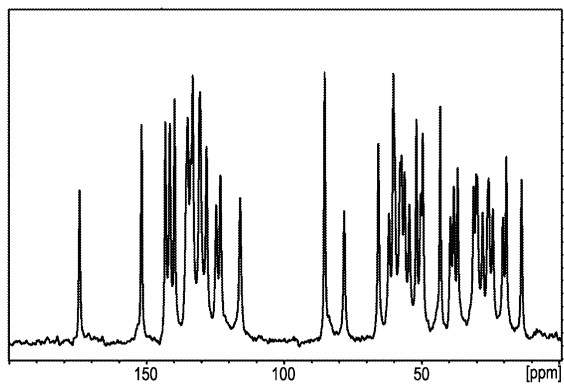


図 9

【 図 10 】

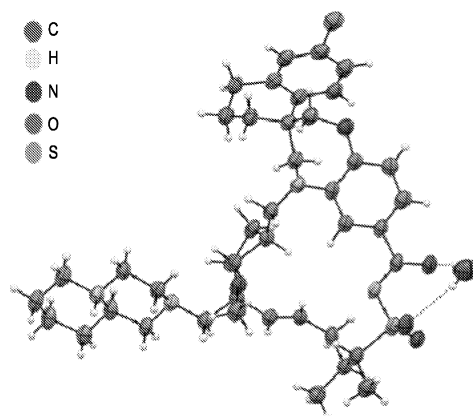


図 10

10

【 図 11 】

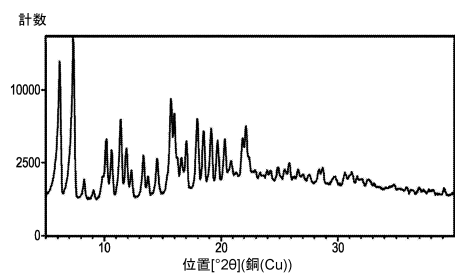


図 11

【 図 12 】

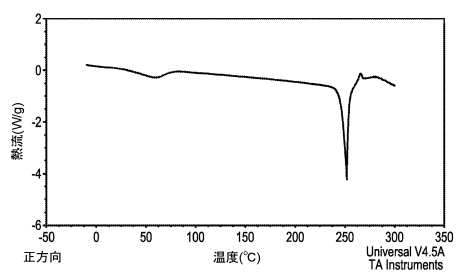


図 12

20

30

40

50

【 図 1 3 】

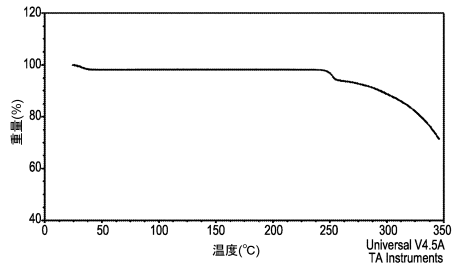


図13

【 図 1 4 】

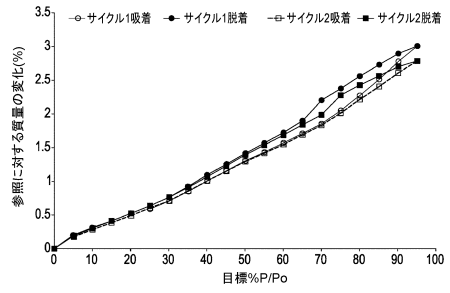


図14

10

【 図 1 5 】

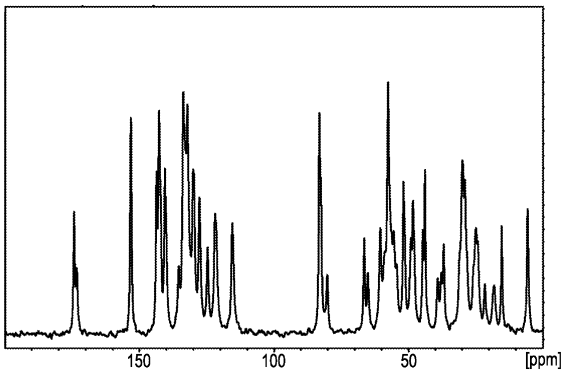


図15

【 図 1 6 】

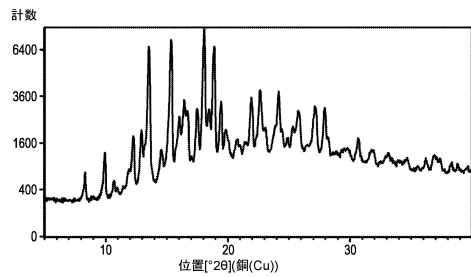


図16

20

30

40

50

【 図 17 】

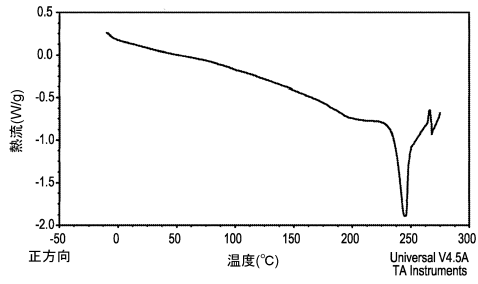


図17

【 図 18 】

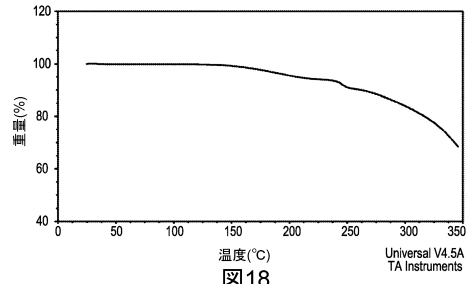


図18

10

【 図 19 】

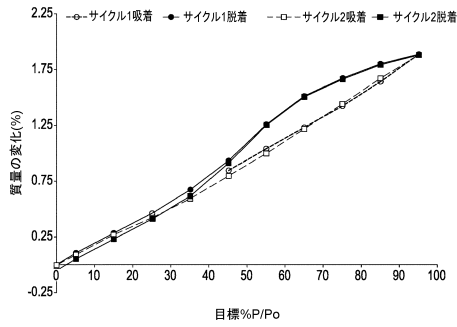


図19

【 図 20 】

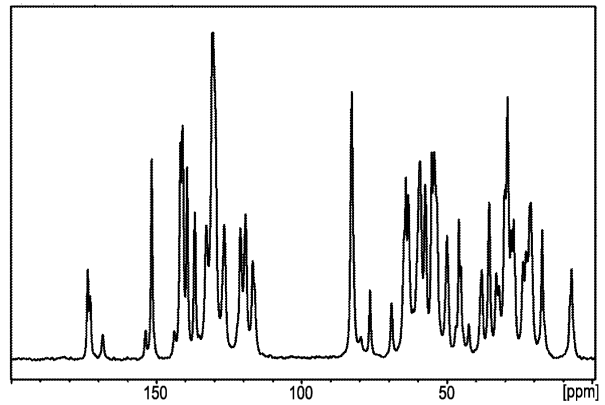


図20

20

30

40

50

【 図 2 1 】

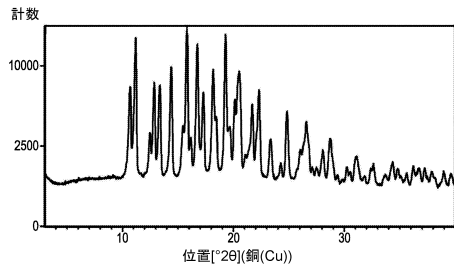


図21

【 図 2 2 】

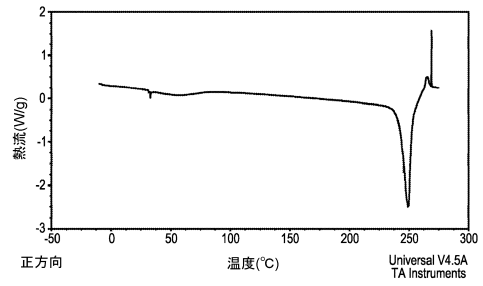


図22

10

【 図 2 3 】

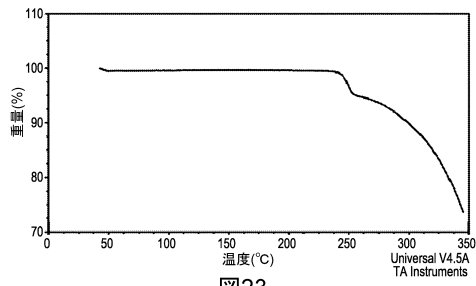


図23

【 図 2 4 】

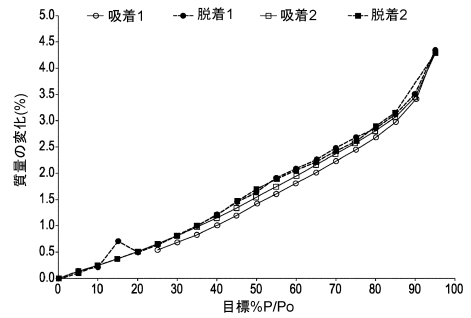


図24

20

30

40

50

【 図 2 5 】

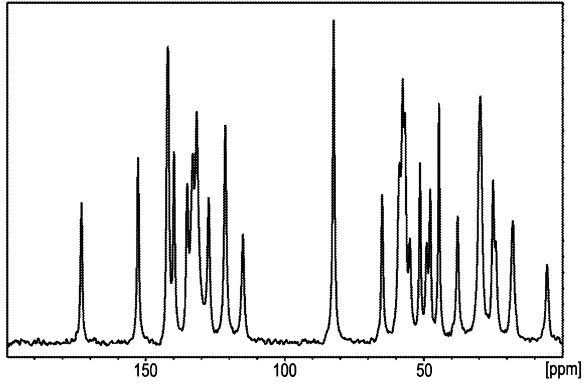


図 25

【 図 2 6 】

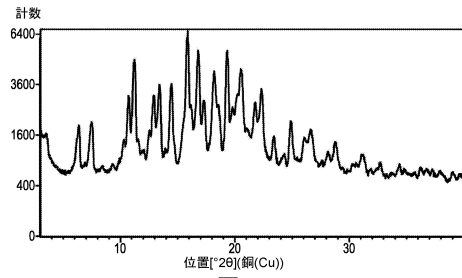


図 26

10

【 図 2 7 】

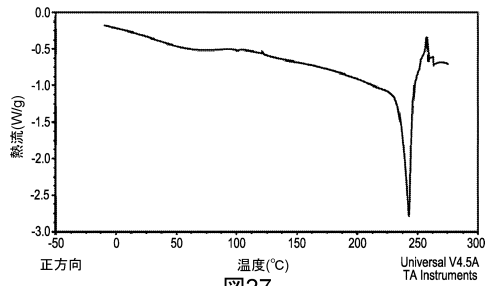


図 27

【 図 2 8 】

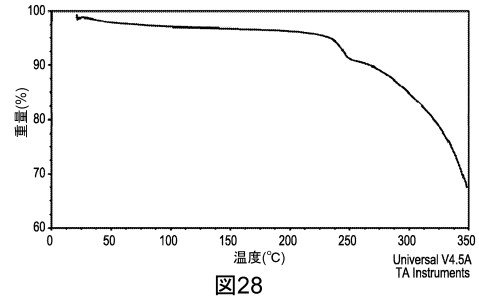


図 28

20

30

40

50

【 図 2 9 】

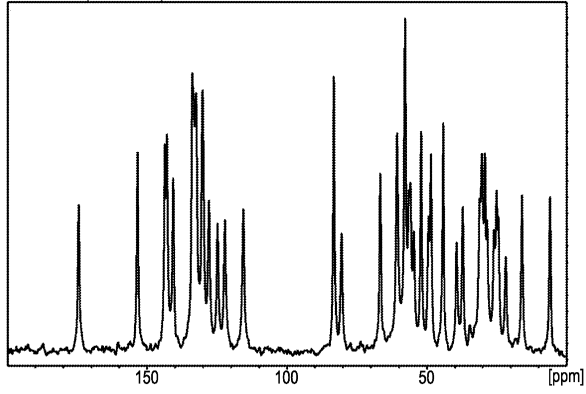


図29

【 図 3 0 】

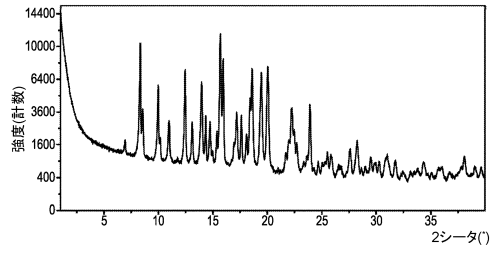


図30

10

【 図 3 1 】

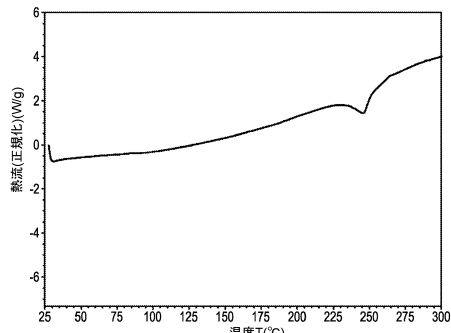


図31

【 図 3 2 】

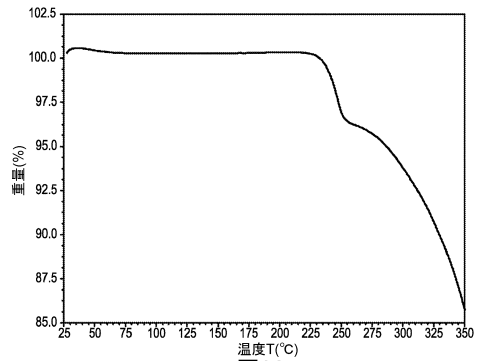


図32

20

30

40

50

【 図 3 3 】

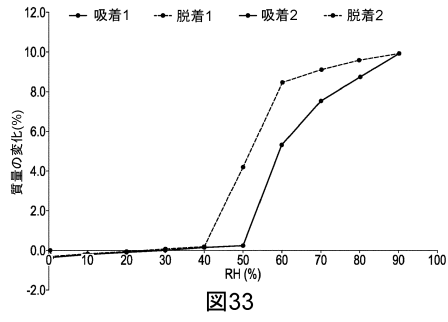


図33

【 図 3 4 】

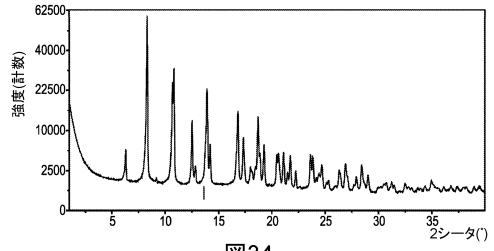


図34

10

【 図 3 5 】

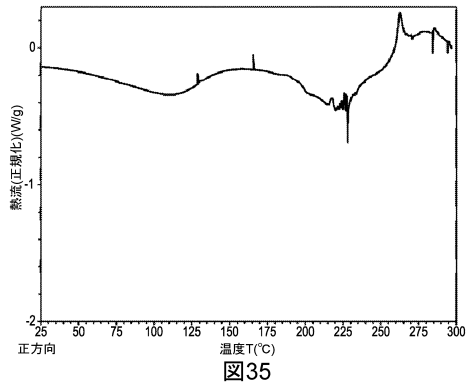


図35

【 図 3 6 】

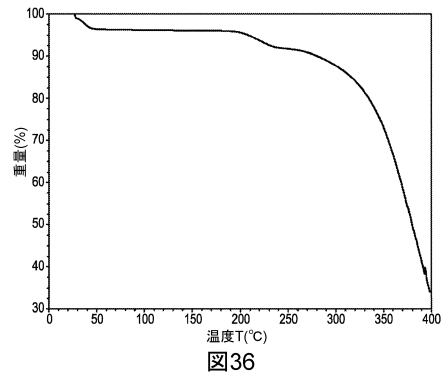


図36

20

30

40

50

【 図 3 7 】

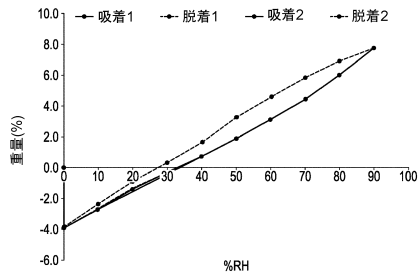


図37

【 図 3 8 】

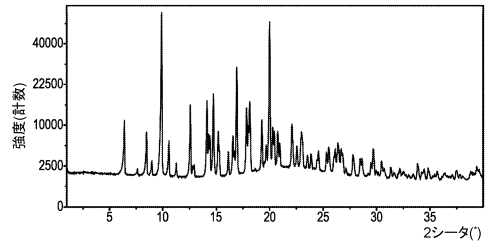


図38

10

【 図 3 9 】

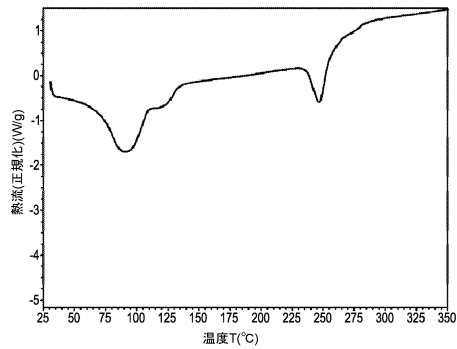


図39

【 図 4 0 】

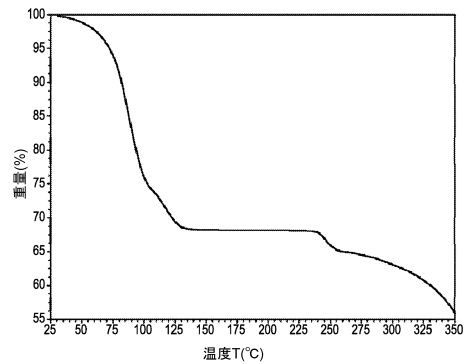


図40

20

30

40

50

【 図 4 1 】

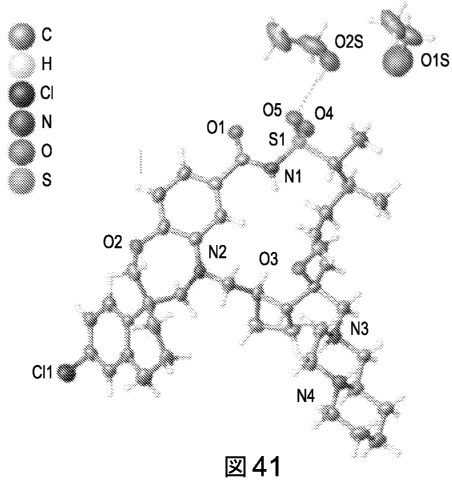


図 41

【 図 4 2 】

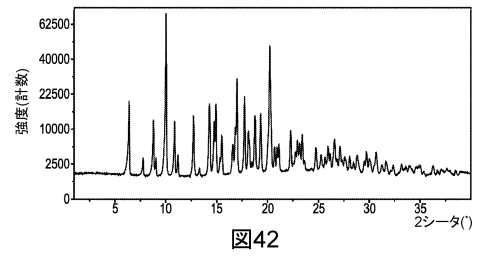


図 42

10

【 図 4 3 】

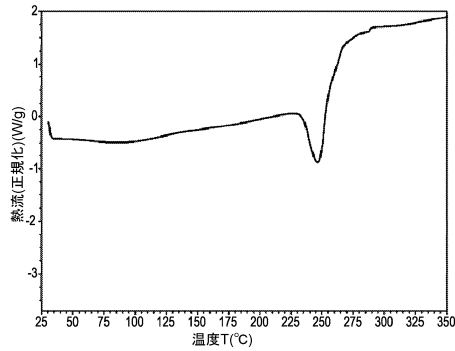


図 43

【 図 4 4 】

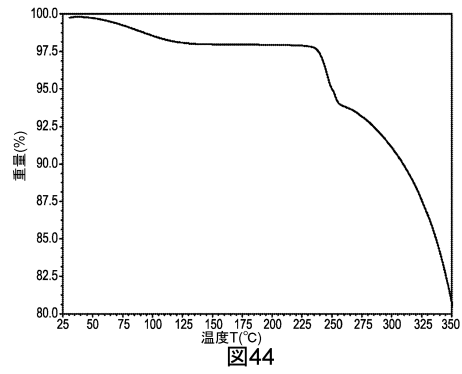


図 44

20

30

40

50

【 図 4 5 】

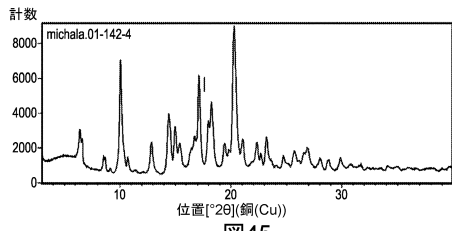


図45

【 図 4 6 】

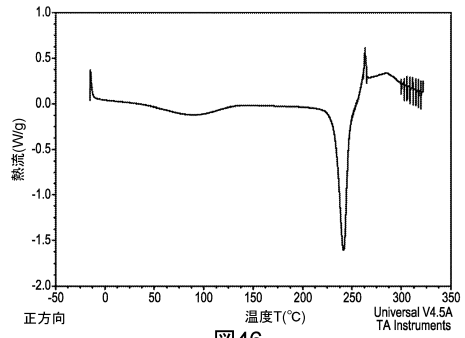


図46

10

【 図 4 7 】

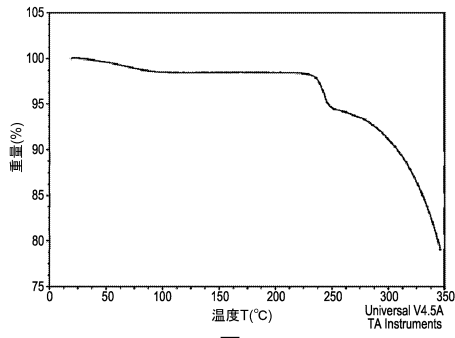


図47

【 図 4 8 】

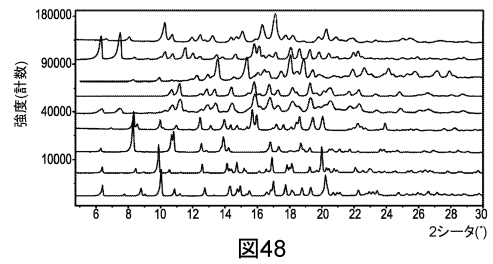


図48

20

30

40

50

【 図 4 9 】

遊離塩基形態	各形態に特有なピーク(KA1 ⁺)					
形態1	6.63	8.05	13.22	15.07	16.3	
形態2	10.30	11.52				
形態3	12.25	13.54	14.55	17.47		
形態4						
形態5						
形態6	6.92	8.55	10.95	13.10	15.67	17.61
形態7	10.80	14.22	18.68			
形態8	7.62	8.44	8.96	9.66	10.53	14.11
形態9	7.75	8.77	9.03	10.85		

図49

【 図 5 0 】

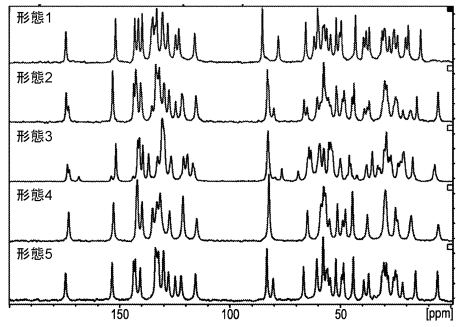


図50

10

【 図 5 1 】

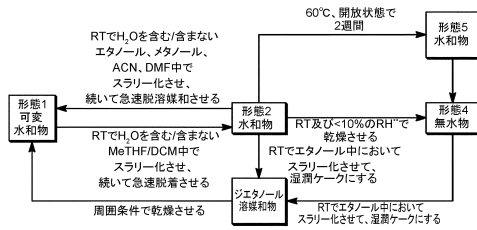


図51

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2023/012251
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D519/00 A61K31/553 A61P35/00		
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/202452 A1 (AMGEN INC [US]) 7 October 2021 (2021-10-07) abstract page 18, paragraph 70 - page 19, paragraph 79 claims 42-66	1-71
X	MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26] page 165 - page 166 Chapter 3.1	1-71
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 27 April 2023	Date of mailing of the international search report 09/05/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bissmire, Stewart	

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

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/012251

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021202452 A1	07-10-2021	AU 2021246447 A1	13-10-2022
		BR 112022019761 A2	16-11-2022
		CA 3175912 A1	07-10-2021
		CN 115397828 A	25-11-2022
		CO 2022013968 A2	31-10-2022
		CR 20220490 A	10-11-2022
		EP 4126883 A1	08-02-2023
		IL 296447 A	01-11-2022
		JP 2021161114 A	11-10-2021
		KR 20220161368 A	06-12-2022
		PE 20221907 A1	23-12-2022
		TW 202140479 A	01-11-2021
		US 2023117777 A1	20-04-2023
		UY 39153 A	29-10-2021
		WO 2021202452 A1	07-10-2021

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

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

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

(72)発明者

テン, ジン

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

(72)発明者

ペアレント, スティーブン

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

(72)発明者

ステック, マーキアン

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

(72)発明者

ルー, バン

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

(72)発明者

ファレル, ロバート・ピー

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

(72)発明者

ハックル, ジェームズ・イー

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

(72)発明者

アフマトビッチ, ミハウ

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

(72)発明者

ウー, ティアン

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

(72)発明者

リード, ダーレン・エル

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

(72)発明者

シャオ, リンユン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、メール・スト

ップ・28-5-エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテ
ッド気付

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 NA03 ZA51 ZB26 ZB27
ZC01 ZC41