

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7427363号  
(P7427363)

(45)発行日 令和6年2月5日(2024.2.5)

(24)登録日 令和6年1月26日(2024.1.26)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 211/26 (2006.01)	C 0 7 D 211/26	C S P
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
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 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
請求項の数 56 (全109頁)		

(21)出願番号	特願2018-506930(P2018-506930)	(73)特許権者	515311132
(86)(22)出願日	平成28年8月11日(2016.8.11)		インサイト・ホールディングス・コーポレーション
(65)公表番号	特表2018-527339(P2018-527339 A)		INCYTE HOLDINGS CORPORATION
(43)公表日	平成30年9月20日(2018.9.20)		アメリカ合衆国19803デラウェア州
(86)国際出願番号	PCT/US2016/046497		ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ1801番
(87)国際公開番号	WO2017/027678	(74)代理人	100106518
(87)国際公開日	平成29年2月16日(2017.2.16)		弁理士 松谷 道子
審査請求日	令和1年8月8日(2019.8.8)	(74)代理人	100156144
審判番号	不服2021-14621(P2021-14621/J 1)		弁理士 落合 康
審判請求日	令和3年10月28日(2021.10.28)	(72)発明者	リー・チュン
(31)優先権主張番号	62/204,105		アメリカ合衆国19803デラウェア州
(32)優先日	平成27年8月12日(2015.8.12)		ウィルミントン、オーガスティン・カット
(33)優先権主張国・地域又は機関			最終頁に続く
	最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 LSD 1 阻害剤の塩

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル } シクロブタンカルボン酸の 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩である塩、またはその水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

前記塩が、1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ビス ( 4 - メチルベンゼンスルホナート ) である、請求項 1 に記載の塩、またはその水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

前記塩が、結晶である、請求項 1 または 2 に記載の塩。

【請求項 4】

水和物である、請求項 2 に記載の塩。

【請求項 5】

前記塩が形態 I を有し、該形態 I が、 $3.6 \pm 0.3$ 、 $4.9 \pm 0.3$ 、 $6.2 \pm 0.3$ 、 $7.7 \pm 0.3$ 、及び  $22.7 \pm 0.3$  度  $2_{\text{—}}$  の特徴的ピークを含む X 線粉末回折パターンを示し、ここで、該特徴的なピークとは、最大ピーク高さ / 強度の少なくとも 3 % の相対高さ / 強度を有する反射を指す、請求項 3 に記載の塩。

【請求項 6】

前記形態 I が、 $8.9 \pm 0.3$ 、 $10.0 \pm 0.3$ 、 $11.5 \pm 0.3$ 、 $14.3 \pm 0.3$ 、 $15.0 \pm 0.3$ 、 $15.5 \pm 0.3$ 、 $16.3 \pm 0.3$ 、 $17.8 \pm 0.3$ 、 $19.1 \pm 0.3$ 、 $19.8 \pm 0.3$ 、 $20.9 \pm 0.3$ 、 $22.2 \pm 0.3$  度<sup>2</sup> から選択される位置、及びそれらの組み合わせで1つ以上の特徴的なピークをさらに含むX線粉末回折パターンを示し、ここで、該特徴的なピークとは、最大ピーク高さ/強度の少なくとも3%の相対高さ/強度を有する反射を指す、請求項5に記載の塩。

【請求項7】

前記形態 I が、 $103.1 \pm 3$  の融点を有する、請求項5または6に記載の塩。

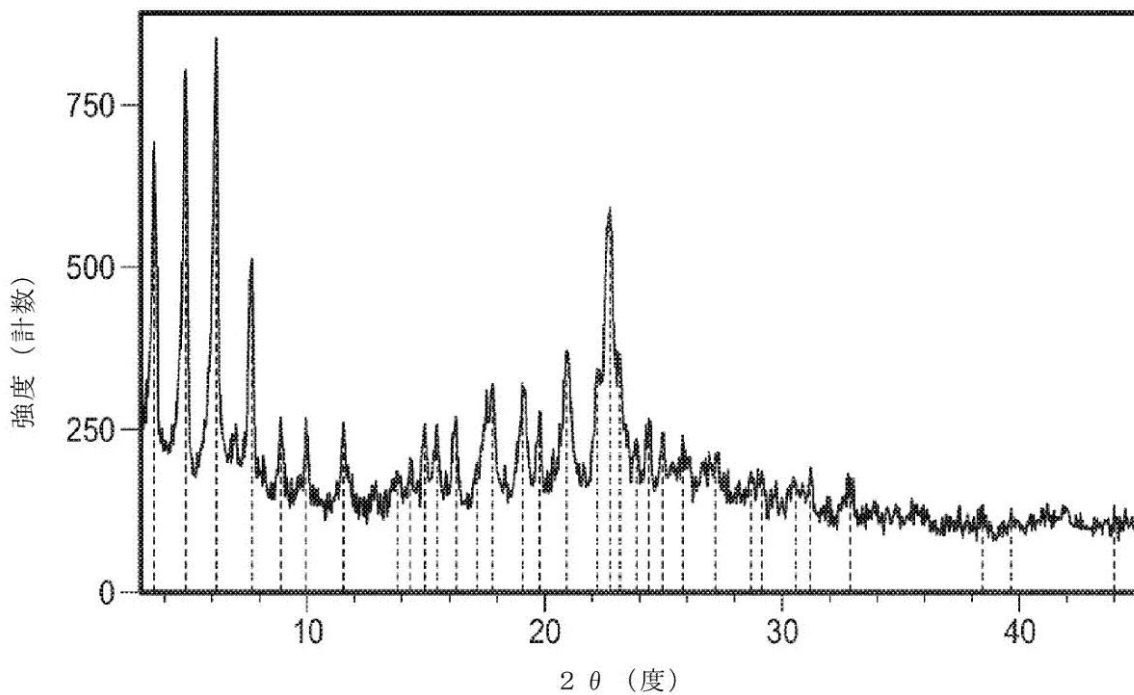
【請求項8】

前記形態 I が、 $94.6 \pm 3$  の開始温度を持つ吸熱を有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項5～7のいずれか1項に記載の塩。

【請求項9】

前記塩が形態 I を有し、該形態 I が、下記の図：

【化1】



に示されるX線粉末回折パターンを示す、請求項3に記載の塩。

【請求項10】

前記形態 I が、下記の図：

10

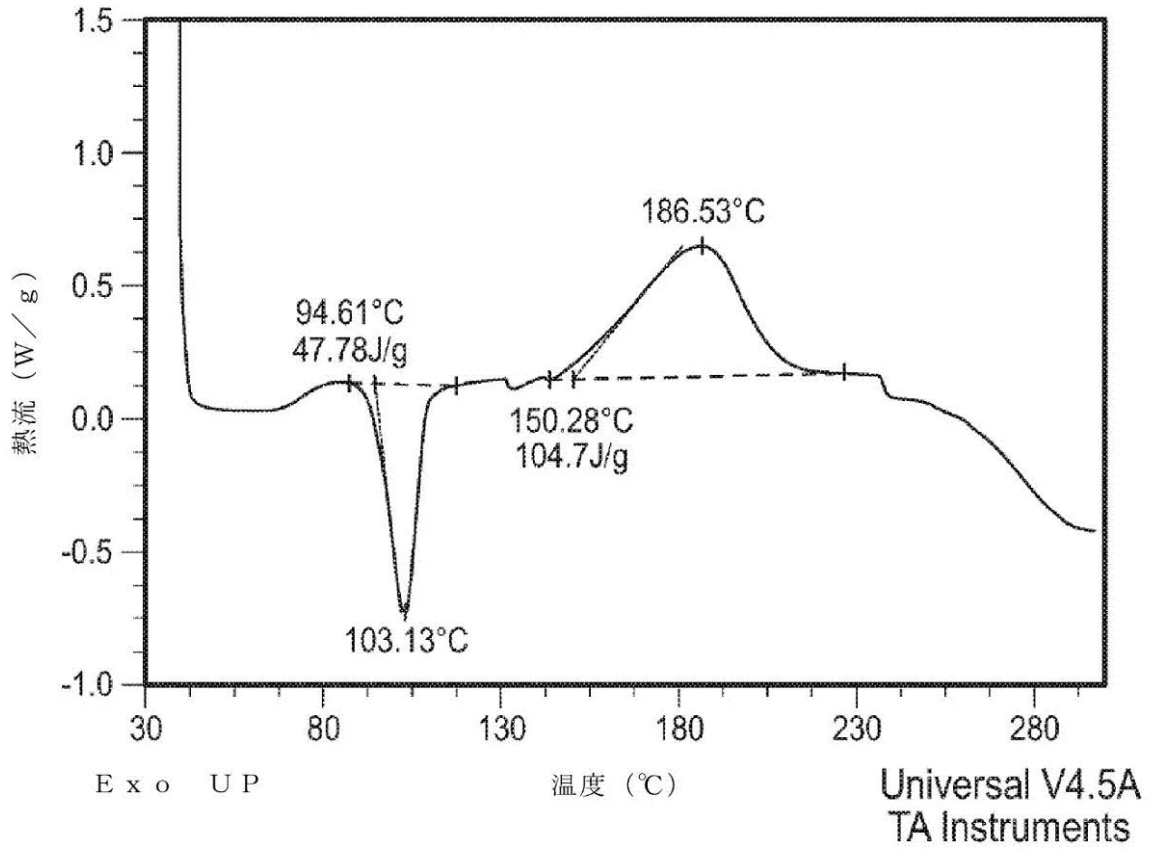
20

30

40

50

## 【化 2】



に描かれる示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 9 に記載の塩。

## 【請求項 11】

前記形態 I が、下記の図：

10

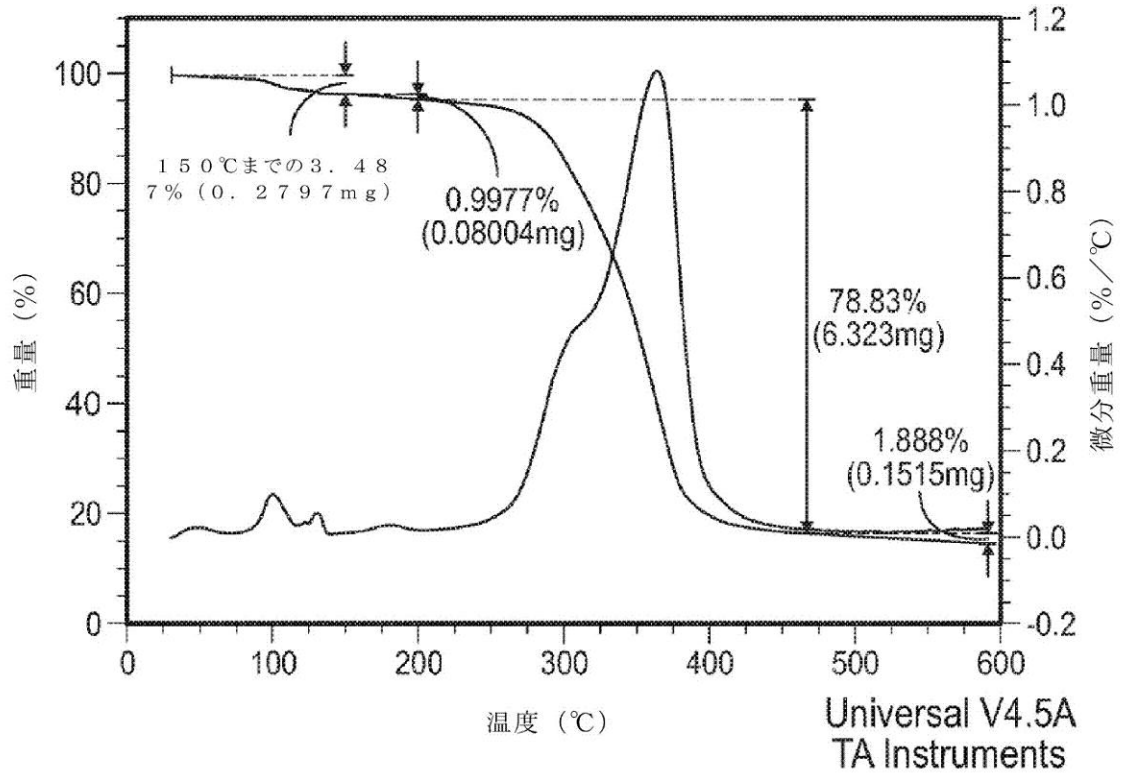
20

30

40

50

## 【化 3】



に描かれるTGAサーモグラムを示す、請求項9または10に記載の塩。

## 【請求項12】

前記塩が形態HIを有する結晶であり、該形態HIが、 $7.0 \pm 0.3$ 、 $10.4 \pm 0.3$ 、 $13.6 \pm 0.3$ 、 $15.5 \pm 0.3$ 、 $17.3 \pm 0.3$ 、 $22.2 \pm 0.3$ 、及び $24.0 \pm 0.3$ 度<sup>2</sup>の特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを示し、ここで、該特徴的なピークとは、最大ピーク高さ/強度の少なくとも3%の相対高さ/強度を有する反射を指す、請求項4に記載の塩。

## 【請求項13】

前記形態HIが、 $80 \pm 3$ の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項12に記載の塩。

## 【請求項14】

前記塩が形態HIを有する結晶であり、該形態HIが、下記の図：

10

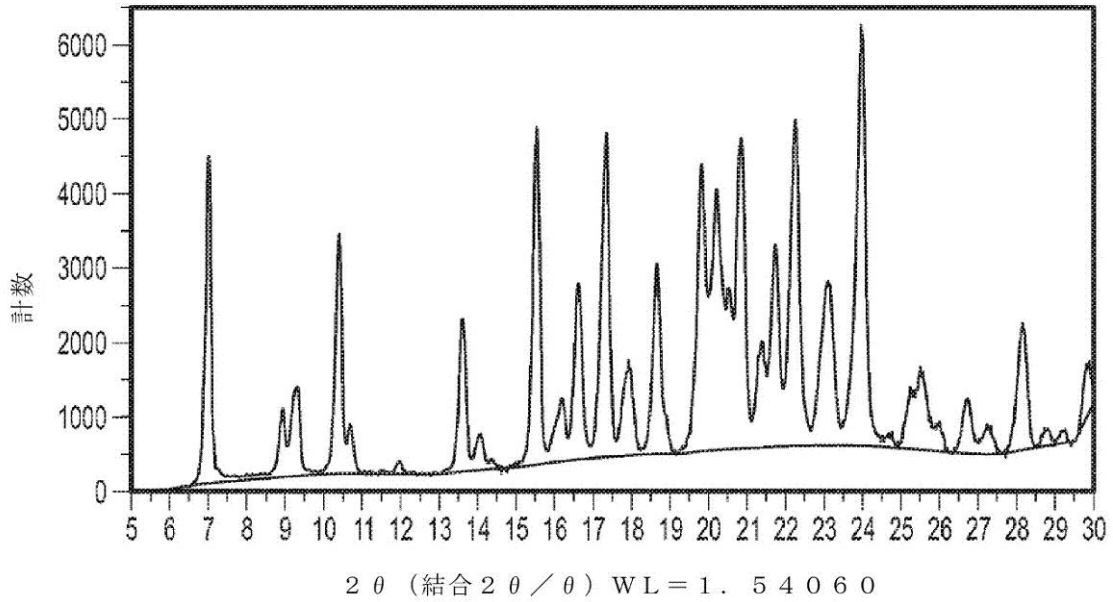
20

30

40

50

【化 4】



10

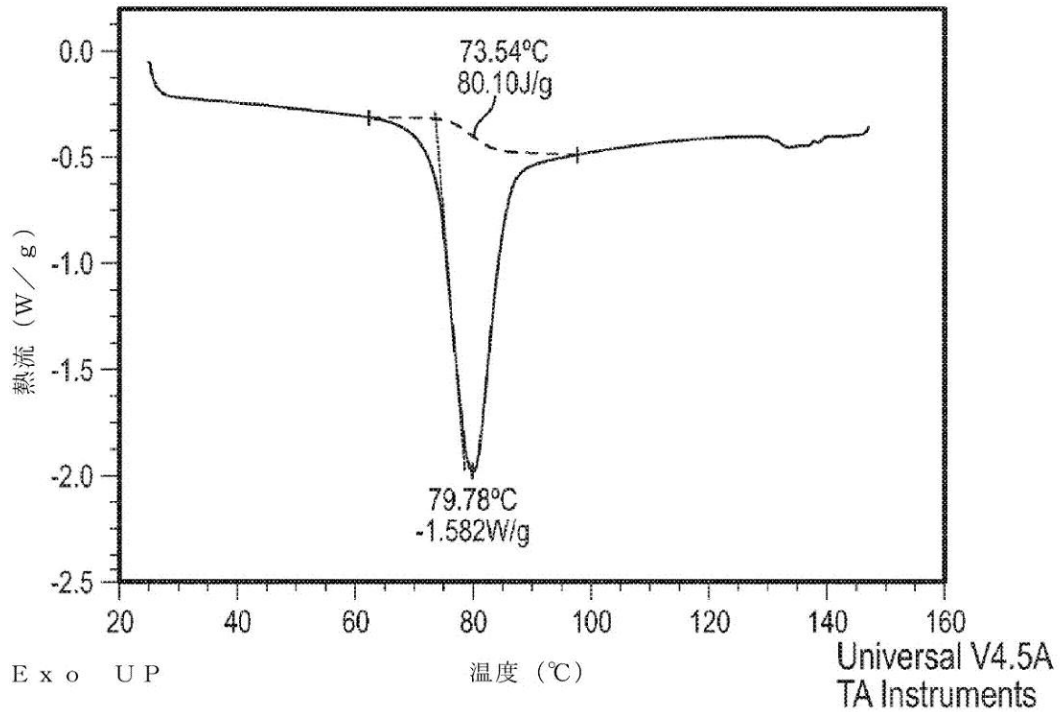
に示される X 線粉末回折パターンを示す、請求項 4 に記載の塩。

20

【請求項 1 5】

前記形態 H I が、下記の図：

【化 5】



30

40

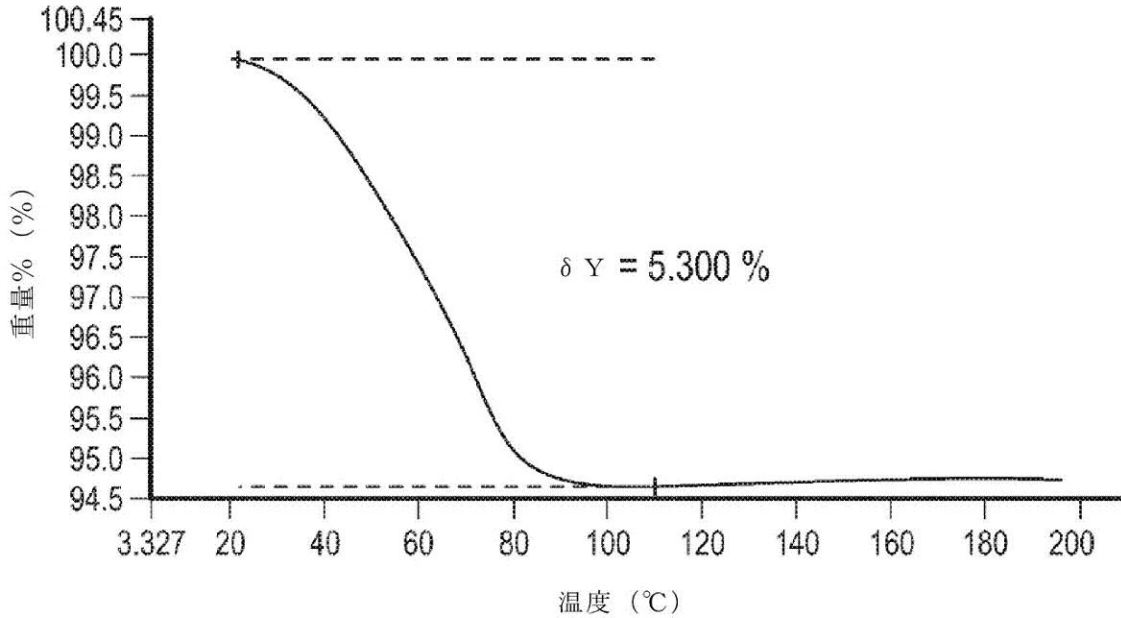
に描かれる示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 1 4 に記載の塩。

【請求項 1 6】

前記形態 H I が、下記の図：

50

【化6】



10

に描かれる TGA サーマグラムを示す、請求項 14 または 15 に記載の塩。

20

【請求項 17】

前記塩が形態 H I I を有する結晶であり、該形態 H I I が、 $8.7 \pm 0.3$ 、 $10.1 \pm 0.3$ 、 $14.8 \pm 0.3$ 、 $21.3 \pm 0.3$ 、 $22.0 \pm 0.3$ 、 $22.7 \pm 0.3$ 、及び  $24.3 \pm 0.3$  度  $2\theta$  の特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを示し、ここで、該特徴的なピークとは、最大ピーク高さ / 強度の少なくとも 3% の相対高さ / 強度を有する反射を指す、請求項 4 に記載の塩。

【請求項 18】

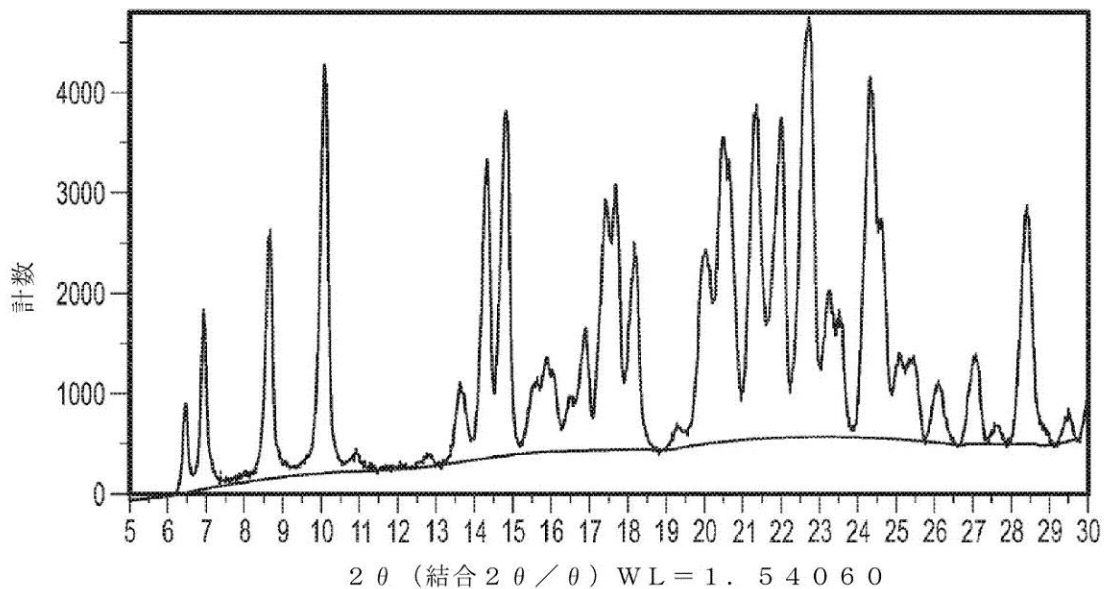
前記形態 H I I が、 $52 \pm 3$  の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 17 に記載の塩。

【請求項 19】

前記塩が形態 H I I を有する結晶であり、該形態 H I I が、下記の図：

30

【化7】



40

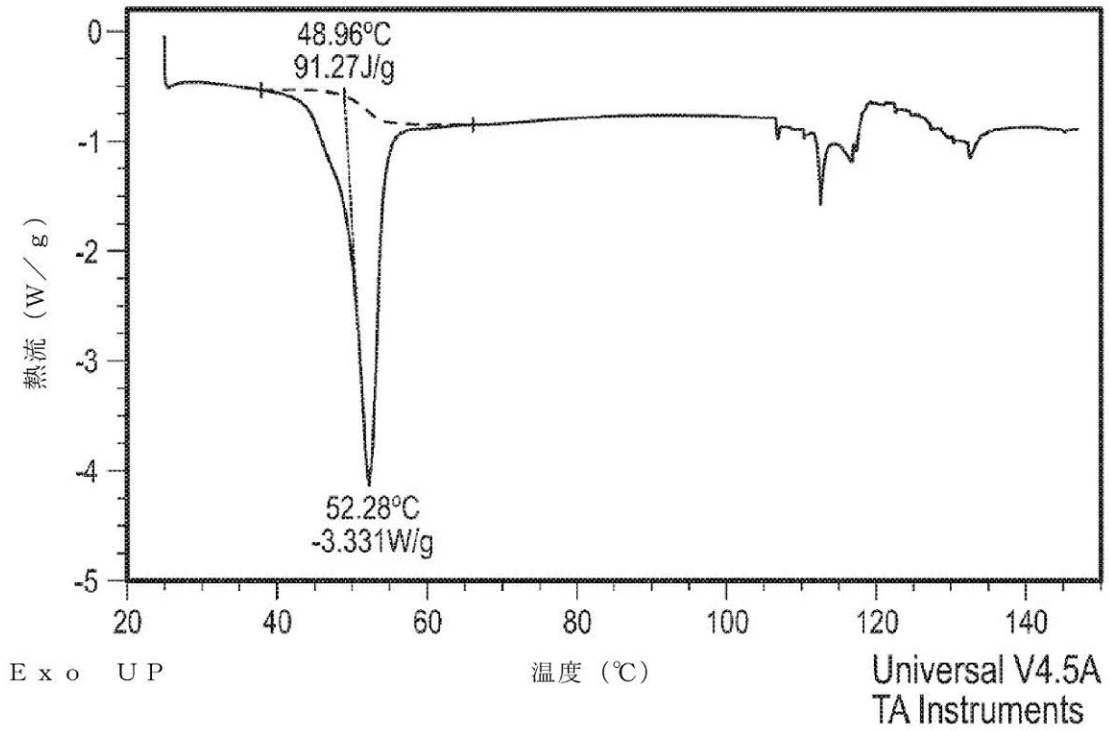
50

に示される X 線粉末回折パターンを示す、請求項 4 に記載の塩。

【請求項 2 0】

前記形態 H I I が、下記の図：

【化 8】



10

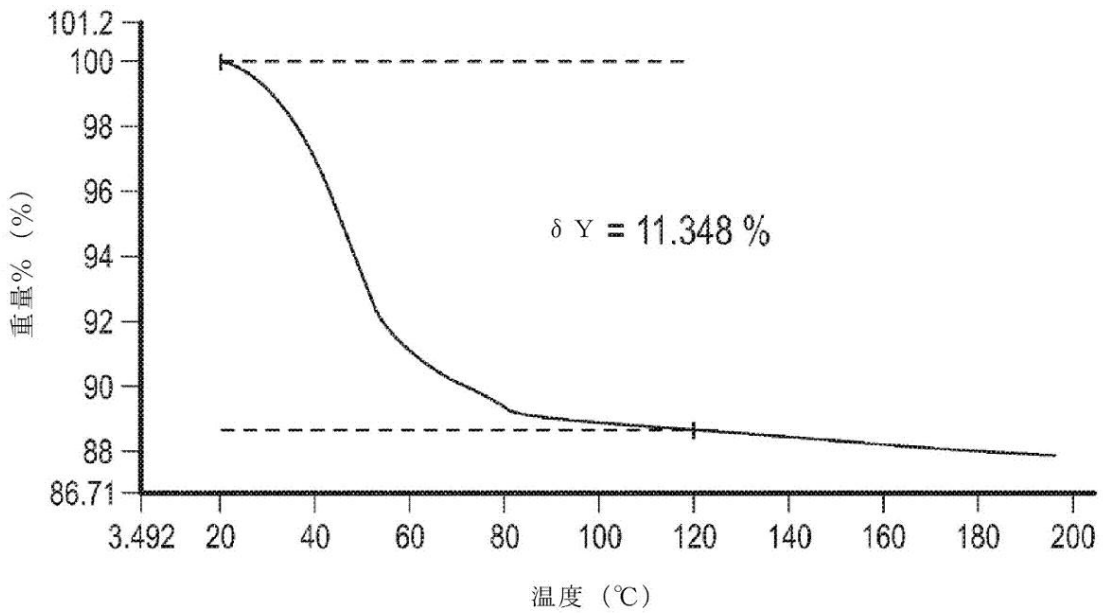
20

に描かれる示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 1 9 に記載の塩。

【請求項 2 1】

前記形態 H I I が、下記の図：

【化 9】



30

40

に描かれる T G A サーモグラムを示す、請求項 1 9 または 2 0 に記載の塩。

【請求項 2 2】

50

前記塩が形態 H I I I を有する結晶であり、該形態 H I I I が、 $7.0 \pm 0.3$ 、 $9.0 \pm 0.3$ 、 $9.2 \pm 0.3$ 、 $10.2 \pm 0.3$ 、 $17.9 \pm 0.3$ 、 $20.3 \pm 0.3$ 、 $22.0 \pm 0.3$ 、及び  $23.8 \pm 0.3$  度  $2\theta$  の特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを示し、ここで、該特徴的なピークとは、最大ピーク高さ / 強度の少なくとも 3 % の相対高さ / 強度を有する反射を指す、請求項 4 に記載の塩。

【請求項 2 3】

前記形態 H I I I が、 $6.7 \pm 3$  の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 2 2 に記載の塩。

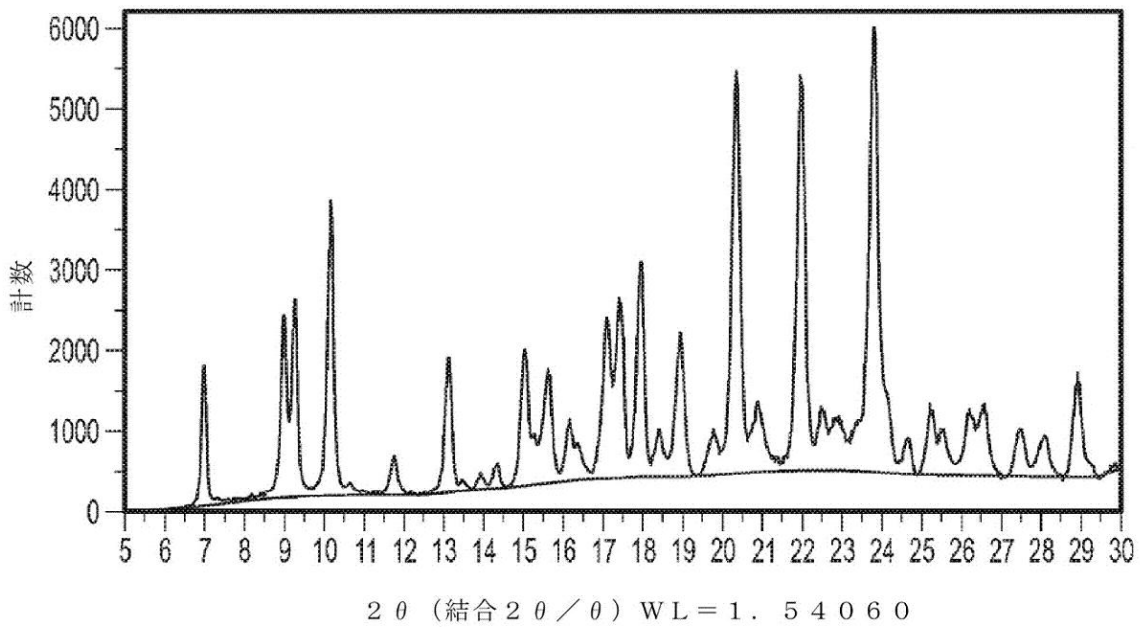
【請求項 2 4】

前記形態 H I I I が、さらに  $9.8 \pm 3$  の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 2 3 に記載の塩。

【請求項 2 5】

前記塩が形態 H I I I を有する結晶であり、該形態 H I I I が、下記の図：

【化 1 0】



に示される X 線粉末回折パターンを示す、請求項 4 に記載の塩。

【請求項 2 6】

前記形態 H I I I が、下記の図：

10

20

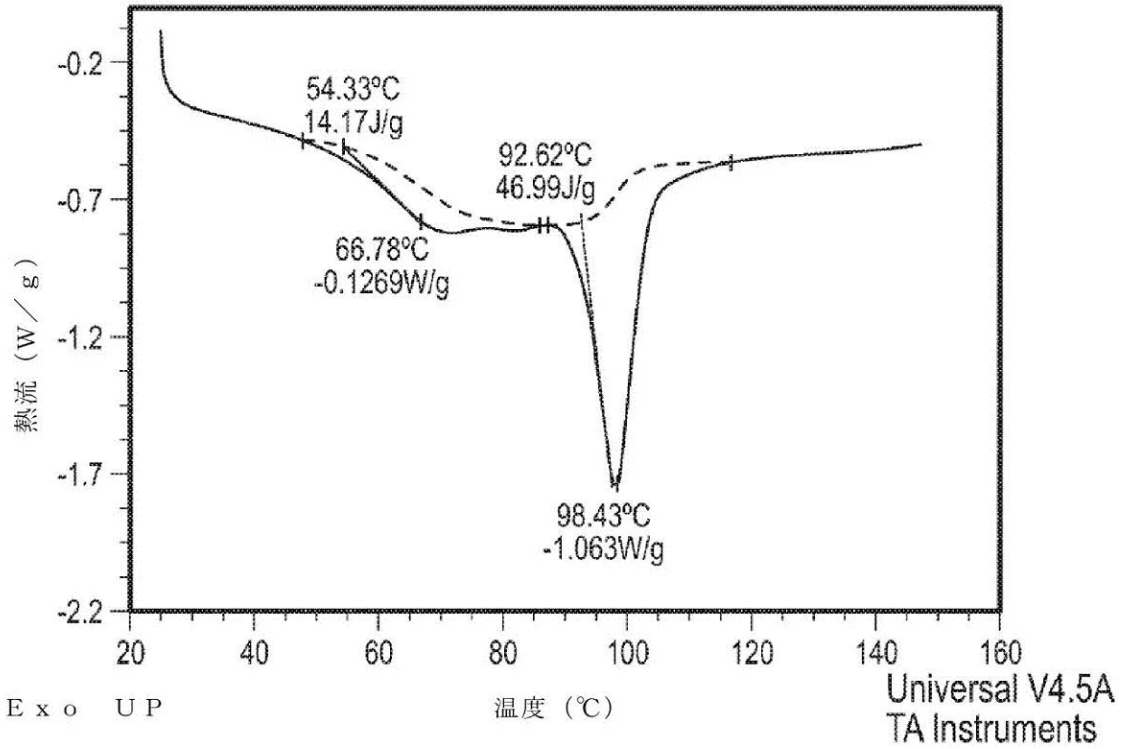
30

40

50



【化 1 1】



10

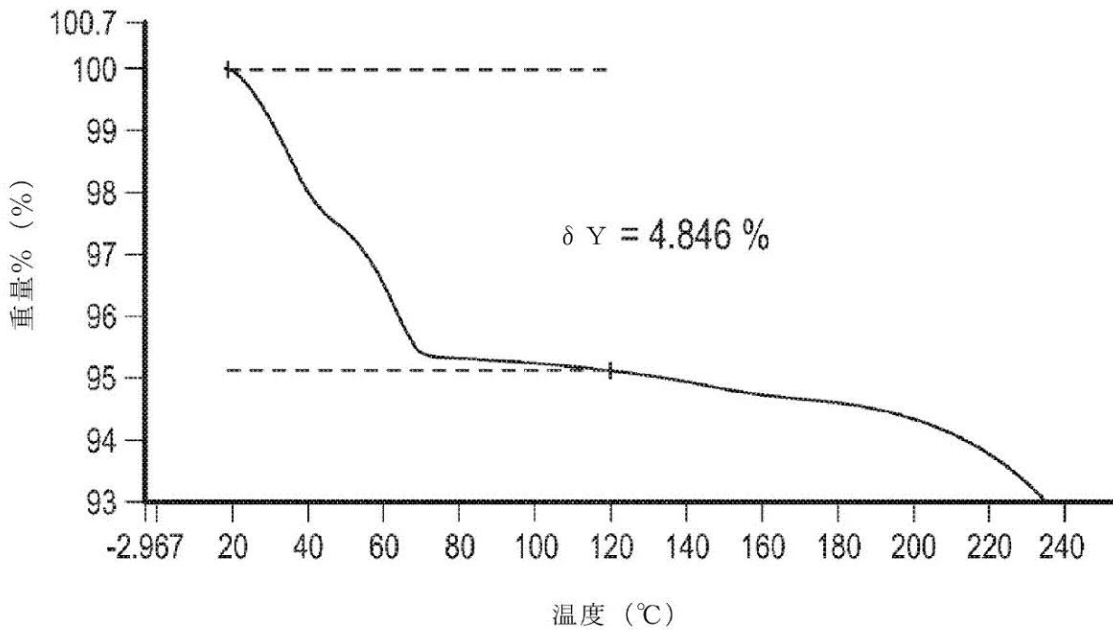
20

に描かれる示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 2 5 に記載の塩。

【請求項 2 7】

前記形態 H I I I が、下記の図：

【化 1 2】



30

40

に描かれる TGA サーモグラムを示す、請求項 2 5 または 2 6 に記載の塩。

【請求項 2 8】

前記塩が形態 D H を有し、該形態 D H が、 $7.5 \pm 0.3$ 、 $9.6 \pm 0.3$ 、 $10.7 \pm 0.3$ 、 $14.8 \pm 0.3$ 、 $20.1 \pm 0.3$ 、 $20.7 \pm 0.3$ 、 $21.6 \pm 0.3$

50

、 $22.9 \pm 0.3$ 、及び $24.7 \pm 0.3$ 度 $2\theta$  の特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを示し、ここで、該特徴的なピークとは、最大ピーク高さ/強度の少なくとも3%の相対高さ/強度を有する反射を指す、請求項3に記載の塩。

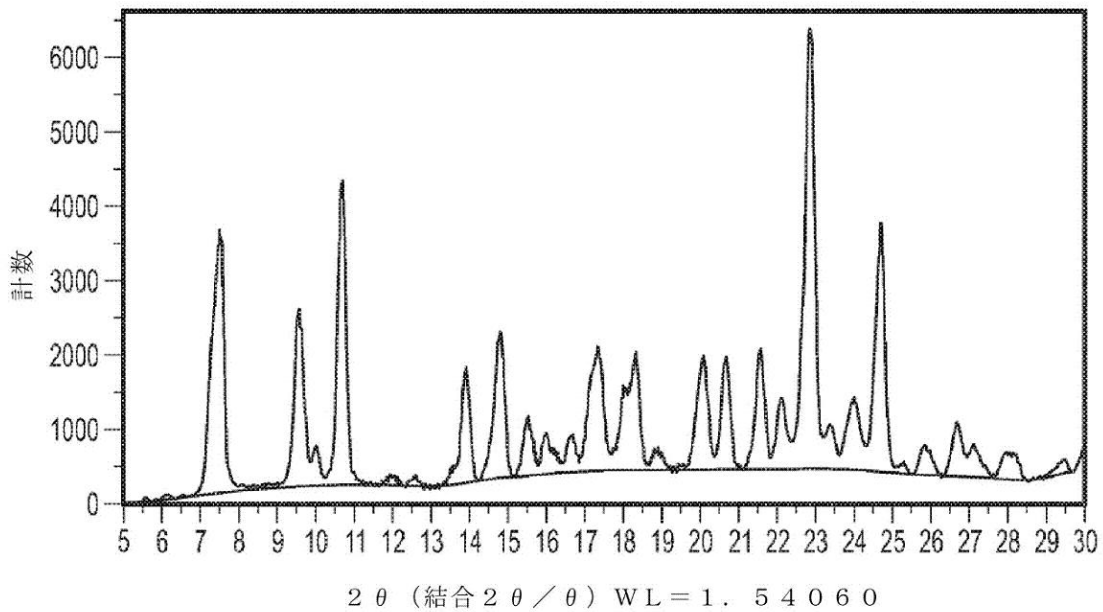
【請求項29】

前記形態DHが、 $98 \pm 3$  の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項28に記載の塩。

【請求項30】

前記塩が形態DHを有し、該形態DHが、下記の図：

【化13】



10

20

に示されるX線粉末回折パターンを示す、請求項3に記載の塩。

【請求項31】

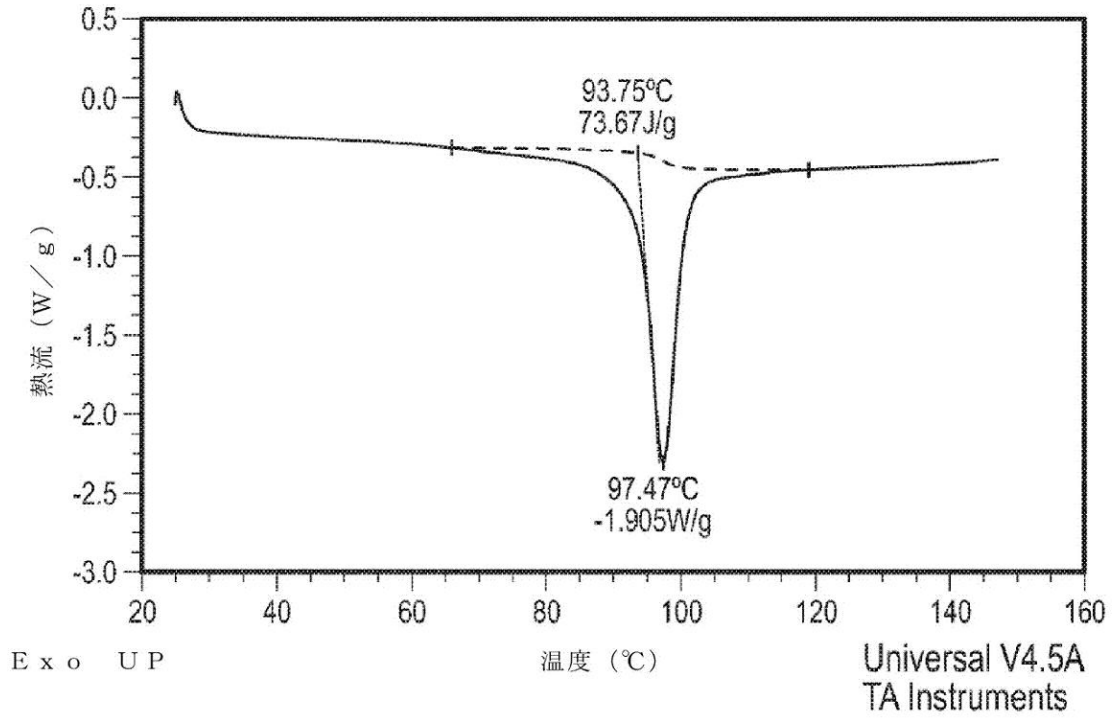
前記形態DHが、下記の図：

30

40

50

【化 1 4】



10

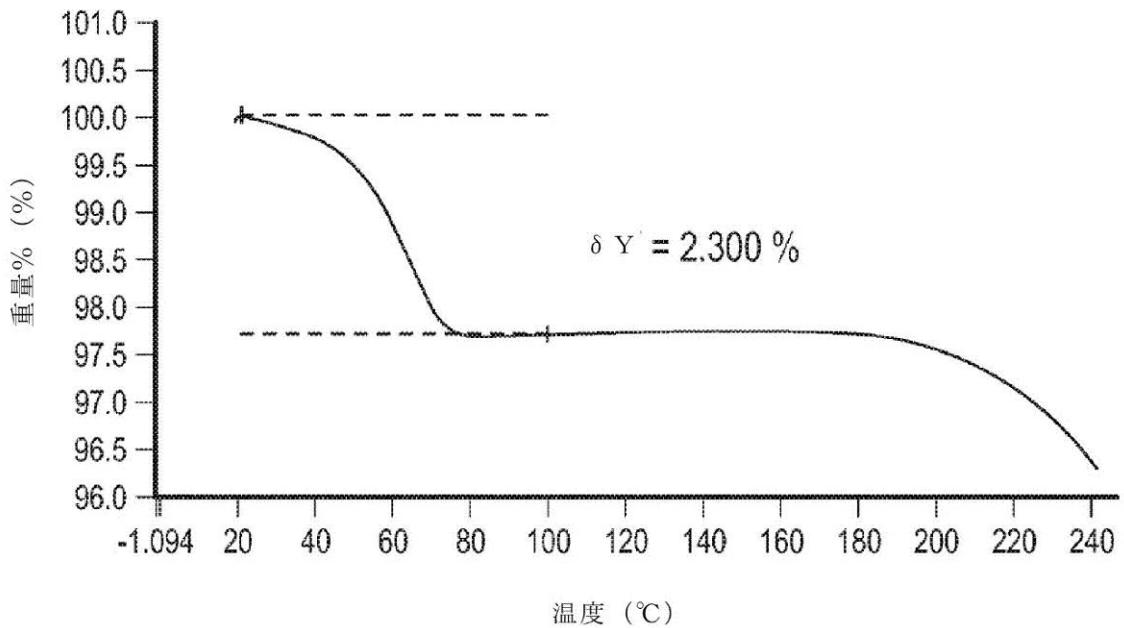
20

に描かれる示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 3 0 に記載の塩。

【請求項 3 2】

前記形態 D H が、下記の図：

【化 1 5】



30

40

に描かれる TGA サーモグラムを示す、請求項 3 1 に記載の塩。

【請求項 3 3】

請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の塩、及び薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 3 4】

50

請求項 3.3 に記載の薬学的組成物を含む、固体経口剤形。

【請求項 3.5】

リジン特異的脱メチル化酵素 1 (LSD1) のインビトロでの阻害方法であって、前記 LSD1 を請求項 1 ~ 3.2 のいずれか 1 項に記載の塩と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 3.6】

癌の治療用医薬品であって、請求項 1 ~ 3.2 のいずれか 1 項に記載の塩または請求項 3.3 に記載の組成物を含む、前記医薬品。

【請求項 3.7】

前記癌が、血液癌、肉腫、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌から選択される、請求項 3.6 に記載の医薬品。

10

【請求項 3.8】

前記血液癌が、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、急性前骨髄球性白血病 (APL)、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、マンツル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、原発性骨髄線維症 (PMF)、真性多血症 (PV)、本態性血小板増加症 (ET)、骨髄異形成症候群 (MDS)、及び多発性骨髄腫から選択される、請求項 3.7 に記載の医薬品。

【請求項 3.9】

前記癌が骨髄異形成症候群である、請求項 3.6 に記載の医薬品。

【請求項 4.0】

前記癌が急性骨髄性白血病である、請求項 3.6 に記載の医薬品。

20

【請求項 4.1】

前記癌が未分化小細胞肺癌である、請求項 3.6 に記載の医薬品。

【請求項 4.2】

前記癌が原発性骨髄線維症である、請求項 3.6 に記載の医薬品。

【請求項 4.3】

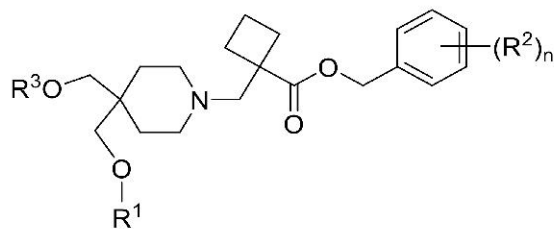
前記癌がユーイング肉腫である、請求項 3.6 に記載の医薬品。

【請求項 4.4】

式 (II) を有する化合物であって、

【化 1.6】

30



(II)

式中、R<sup>1</sup> が、C<sub>1</sub>~6 アルキルまたは C<sub>1</sub>~6 ハロアルキルであり、

R<sup>2</sup> が、ハロ、CN、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>1</sub>~6 アルコキシ、C<sub>1</sub>~4 ハロアルキル、または C<sub>1</sub>~4 ハロアルコキシであり、

40

R<sup>3</sup> が、H、p-トルエンシルホニル、メタンシルホニル、またはトリフルオロメタンシルホニルであり、

下付き文字 n が、0、1、2、または 3 である、前記化合物。

【請求項 4.5】

R<sup>1</sup> が、CH<sub>3</sub> である、請求項 4.4 に記載の化合物。

【請求項 4.6】

n が 0 である、請求項 4.4 または 4.5 に記載の化合物。

【請求項 4.7】

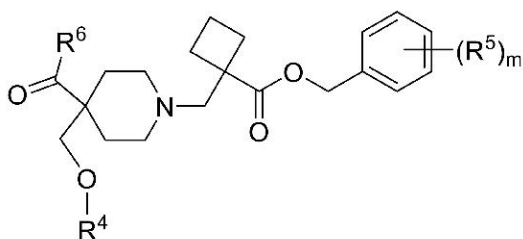
R<sup>1</sup> が CH<sub>3</sub> であり、R<sup>3</sup> が H であり、n が 0 である、請求項 4.4 に記載の化合物。

50

## 【請求項 48】

式 ( I I I ) を有する化合物であって、

## 【化 17】



( I I I )

10

式中、 $R^4$  が、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  ハロアルキルであり、

$R^5$  が、ハロ、 $CN$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり、

$R^6$  が、 $H$  またはハロであり、

下付き文字  $m$  が、 $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、または  $3$  である、前記化合物。

## 【請求項 49】

$R^4$  が  $CH_3$  である、請求項 48 に記載の化合物。

## 【請求項 50】

$m$  が  $0$  である、請求項 48 または 49 に記載の化合物。

20

## 【請求項 51】

$R^6$  が、 $H$ 、 $Cl$ 、または  $Br$  である、請求項 48 ~ 50 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 52】

$R^4$  が  $CH_3$  であり、 $R^6$  が  $H$  であり、 $m$  が  $0$  である、請求項 48 に記載の化合物。

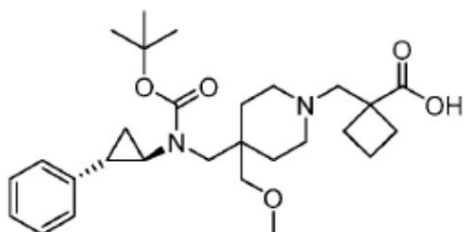
## 【請求項 53】

1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ビス ( 4 - メチルベンゼンスルホナート ) の調製方法であって、

下記式を有する 1 - { [ 4 - ( { ( tert - ブトキシカルボニル ) [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) - 4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸を、

30

## 【化 18】



40

溶媒中の  $p$  - トルエンスルホン酸 (  $TsOH$  ) と反応させて、1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ビス ( 4 - メチルベンゼンスルホナート ) を形成することを含み、前記方法。

## 【請求項 54】

1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ビス ( 4 - メチルベンゼンスルホナート ) を再結晶化することをさらに含み、請求項 53 に記載の方法。

50

## 【請求項 5 5】

前記反応が、 $50 \pm 3 \sim 60 \pm 3$  の温度で実行される、請求項 5 3 または 5 4 に記載の方法。

## 【請求項 5 6】

前記溶媒が、テトラヒドロフラン (THF) である、請求項 5 3 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、リジン特異的脱メチル化酵素 1 (LSD1) 阻害剤のトシル酸塩に関し、その調製方法、及びその調製における中間体を含み、これらは癌などの LSD1 媒介性疾患の治療において有用である。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

リジン特異的脱メチル化酵素 1 (LSD1) の過剰発現は、膀胱癌、NSCLC、乳癌、卵巣癌、神経膠腫、結腸直腸癌、肉腫 (軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、及び横紋筋肉腫を含む)、神経芽腫、前立腺癌、食道扁平上皮癌、及び甲状腺乳頭癌を含む多種の癌において頻繁に観察される。特に、研究では、LSD1 の過剰発現が、臨床的に侵襲性の強い癌、例えば再発性前立腺癌、NSCLC、神経膠腫、乳癌、結腸癌、卵巣癌、食道扁平上皮癌、及び神経芽腫と著しく関連していたことが見出された。これらの研究では、LSD1 発現のノックダウンまたは LSD1 の低分子阻害剤による治療のいずれかが、癌細胞増殖及び/またはアポトーシスの誘導の低下をもたらした。例えば、Hayami, S., et al., Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers. *Int J Cancer*, 2011. 128 (3): p. 574-86、Lv, T., et al., Over-expression of LSD1 promotes proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer. *PloS One*, 2012. 7 (4): p. e35065、Serce, N., et al., Elevated expression of LSD1 (Lysine-specific demethylase 1) during tumour progression from pre-invasive to invasive ductal carcinoma of the breast. *BMC Clin Pathol*, 2012. 12: p. 13、Lim, S., et al., Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressive biology. *Carcinogenesis*, 2010. 31 (3): p. 512-20、Konovalov, S. and I. Garcia-Bassets, A analysis of the levels of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) mRNA in human ovarian tumors and the effects of chemical LSD1 inhibitors in ovarian cancer cell lines. *J Ovarian Res*, 2013. 6 (1): p. 75; Sareddy, G.R., et al., KDM1 is a novel therapeutic target for the treatment of gliomas. *Oncotarget*, 2013. 4 (1): p. 18-28、Ding, J., et al., LSD1-mediated epigenetic modification contributes to proliferation and metastasis of colon cancer. *Br J Cancer*, 2013. 109 (4): p. 994-1003、Benn

20

30

40

50

ani - Baiti, I. M., et al., Lysine - specific demethylase 1 (LSD1 / KDM1A / AOF2 / BHC110) is expressed and is an epigenetic drug target in chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, and rhabdomyosarcoma. Hum Pathol, 2012. 43(8): p. 1300 - 7、Schulte, J. H., et al., Lysine - specific demethylase 1 is strongly expressed in poorly differentiated neuroblastoma: implications for therapy. Cancer Res, 2009. 69(5): p. 2065 - 71、Crea, F., et al., The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer. Mol Cancer, 2012. 11: p. 52、Suikki, H. E., et al., Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer. Prostate, 2010. 70(8): p. 889 - 98、Yu, Y., et al., High expression of lysine - specific demethylase 1 correlates with poor prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma. Biochem Biophys Res Commun, 2013. 437(2): p. 192 - 8、Kong, L., et al., Immunohistochemical expression of RBP2 and LSD1 in papillary thyroid carcinoma. Rom J Morphol Embryol, 2013. 54(3): p. 499 - 503を参照されたい。

#### 【0003】

LSD1の阻害剤は、現在、癌の治療のために開発されている。例えば、分子1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸及びLSD1の他の低分子阻害剤は、例えば、米国公開第2015 - 0225394号、同第2015 - 0225375号、同第2015 - 0225401号、同第2015 - 0225379号、同第2016 - 0009720号、同第2016 - 0009711号、同第2016 - 0009712号、及び同第2016 - 0009721号において報告されている。したがって、当該技術分野において、例えば、安全、有効、かつ高品質の医薬品の製造を容易にすることに關する好適な特性を有する薬学的に有用な製剤及び剤形を調製するための、LSD1阻害分子の新形態が求められている。

#### 【発明の概要】

#### 【0004】

一態様では、本明細書において、1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸のp - トルエンスルホン酸塩、またはその水和物もしくは溶媒和物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書において、1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸の結晶性ジトシル酸塩が提供される。

#### 【0005】

別の態様では、本明細書において、1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸のp - トルエンスルホン酸塩を含む、薬学的組成物が提供される。

#### 【0006】

別の態様では、本明細書において、本明細書に記載される塩及び結晶形態を使用する L S D 1 の阻害方法が提供される。

【 0 0 0 7 】

別の態様では、本明細書において、本明細書に記載される塩及び結晶形態を使用する治療方法が提供される。

【 0 0 0 8 】

別の態様では、本明細書において、本明細書に記載される塩及び結晶形態の調製プロセスが提供される。

【 0 0 0 9 】

別の態様では、本明細書において、本明細書に記載される塩及び結晶形態の調製に有用な中間体が提供される。

10

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 0 】

【図 1】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I の X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを示す。

【図 2】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I の D S C サーモグラムを示す。

【図 3】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I の T G A サーモグラムを示す。

【図 4】化合物 I ジトシル酸塩、形態 H I の X R P D パターンを示す。

【図 5】化合物 I ジトシル酸塩、形態 H I の D S C サーモグラムを示す。

【図 6】化合物 I ジトシル酸塩、形態 H I の T G A サーモグラムを示す。

【図 7】化合物 I ジトシル酸塩、形態 H I I の X R P D パターンを示す。

20

【図 8】化合物 I ジトシル酸塩、形態 H I I の D S C サーモグラムを示す。

【図 9】化合物 I ジトシル酸塩、形態 H I I の T G A サーモグラムを示す。

【図 10】化合物 I ジトシル酸塩、形態 H I I I の X R P D パターンを示す。

【図 11】化合物 I ジトシル酸塩、形態 H I I I の D S C サーモグラムを示す。

【図 12】化合物 I ジトシル酸塩、形態 H I I I の T G A サーモグラムを示す。

【図 13】化合物 I ジトシル酸塩、形態 D H の X R P D パターンを示す。

【図 14】化合物 I ジトシル酸塩、形態 D H の D S C サーモグラムを示す。

【図 15】化合物 I ジトシル酸塩、形態 D H の T G A サーモグラムを示す。

【図 16】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I の D V S 吸着 - 脱着等温線を示す。

【図 17】化合物 I ジトシル酸塩、形態 H I の D V S 吸着 - 脱着等温線を示す。

30

【図 18】化合物 I ジトシル酸塩、形態 D H の D V S 吸着 - 脱着等温線を示す。

【図 19】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I I の X R P D パターンを示す。

【図 20】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I I の D S C サーモグラムを示す。

【図 21】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I I の T G A サーモグラムを示す。

【図 22】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I I I の X R P D パターンを示す。

【図 23】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I I I の D S C サーモグラムを示す。

【図 24】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I I I の T G A サーモグラムを示す。

【図 25】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I I I a の X R P D パターンを示す。

【図 26】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I V の X R P D パターンを示す。

【図 27】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I V の D S C サーモグラムを示す。

40

【図 28】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I V の T G A サーモグラムを示す。

【図 29】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I V a の X R P D パターンを示す。

【図 30】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I V a の D S C サーモグラムを示す。

【図 31】化合物 I ジトシル酸塩、形態 I V a の T G A サーモグラムを示す。

【図 32】化合物 I ジトシル酸塩、形態 V の X R P D パターンを示す。

【図 33】化合物 I ジトシル酸塩、形態 V の D S C サーモグラムを示す。

【図 34】化合物 I ジトシル酸塩、形態 V の T G A サーモグラムを示す。

【図 35】化合物 I ジトシル酸塩、形態 V I の X R P D パターンを示す。

【図 36】化合物 I ジトシル酸塩、形態 V I の D S C サーモグラムを示す。

【図 37】化合物 I ジトシル酸塩、形態 V I の T G A サーモグラムを示す。

50



- 【図38】化合物Iジトシル酸塩、形態VIIのXRPDパターンを示す。  
 【図39】化合物Iジトシル酸塩、形態VIIのDSCサーモグラムを示す。  
 【図40】化合物Iジトシル酸塩、形態VIIのTGAサーモグラムを示す。  
 【図41】化合物Iジトシル酸塩、形態VIIのXRPDパターンを示す。  
 【図42】化合物Iジトシル酸塩、形態VIIのDSCサーモグラムを示す。  
 【図43】化合物Iジトシル酸塩、形態VIIのTGAサーモグラムを示す。  
 【図44】化合物Iジトシル酸塩、形態IXのXRPDパターンを示す。  
 【図45】化合物Iジトシル酸塩、形態IXのDSCサーモグラムを示す。  
 【図46】化合物Iジトシル酸塩、形態IXのTGAサーモグラムを示す。  
 【図47】化合物Iジトシル酸塩、形態XのXRPDパターンを示す。  
 【図48】化合物Iジトシル酸塩、形態XのDSCサーモグラムを示す。  
 【図49】化合物Iジトシル酸塩、形態XのTGAサーモグラムを示す。  
 【図50】化合物Iジトシル酸塩、形態XIのXRPDパターンを示す。  
 【図51】化合物Iジトシル酸塩、形態XIのDSCサーモグラムを示す。  
 【図52】化合物Iジトシル酸塩、形態XIのTGAサーモグラムを示す。  
 【図53】化合物Iジトシル酸塩、形態XIIのXRPDパターンを示す。  
 【図54】化合物Iジトシル酸塩、形態XIIのDSCサーモグラムを示す。  
 【図55】化合物Iジトシル酸塩、形態XIIのTGAサーモグラムを示す。  
 【図56】非晶質化合物Iジトシル酸塩のXRPDパターンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0011】

#### 通則

本開示は、LSD1阻害剤の酸塩及びその結晶形態に関する。具体的には、本明細書において、LSD1阻害剤のp-トルエンスルホン酸(トシル酸)塩及びその結晶形態が提供される。本明細書に記載される塩及び結晶形態は、多くの利点を有し、例えば、取り扱いの容易さ、処理の容易さ、貯蔵安定性、及び精製の容易さなどの望ましい特性を有する。さらに、塩及び結晶形態は、溶解プロファイル、貯蔵寿命、及び生物学的利用能などの医薬製品の性能特性を改善するために有用であり得る。

【0012】

#### 定義

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる「C<sub>i</sub>~jアルキル」という用語は、i~j個の炭素を有する、直鎖または分枝状であり得る飽和炭化水素基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~6個の炭素原子、または1~4個の炭素原子、または1~3個の炭素原子を含有する。アルキル部分の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、及びt-ブチルなどの化学基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0013】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる「C<sub>i</sub>~jアルコキシ」という用語は、式-O-アルキルの基を指し、このアルキル基は、i~j個の炭素を有する。例示的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、及びプロポキシ(例えば、n-プロポキシ及びイソプロポキシ)が挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~3個の炭素原子を有する。

【0014】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、F、Cl、I、またはBrから選択されるハロゲン原子を指す。いくつかの実施形態では、「ハロ」または「ハロゲン」は、F、Cl、またはBrから選択されるハロゲン原子を指す。いくつかの実施形態では、ハロ置換基は、ClまたはBrである。いくつかの実施形態では、ハロ置換基は、Clである。

【0015】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる「C<sub>i</sub>

10

20

30

40

50

「 $i$  -  $j$  ハロアルキル」という用語は、1 個のハロゲン原子 ~ 同一でも異なってもよい  $2s + 1$  個のハロゲン原子を有するアルキル基を指し（「 $s$ 」は、アルキル基中の炭素原子の数である）、このアルキル基は、 $i \sim j$  個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は、フッ素化されるだけである。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は、トリフルオロメチルである。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

【0016】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる「 $C_i$  -  $j$  ハロアルコキシ」という用語は、 $i \sim j$  個の炭素原子を有する式 - O - ハロアルキルの基を指す。例示的なハロアルコキシ基は、 $OCF_3$  である。追加の例示的なハロアルコキシ基は、 $OCHF_2$  である。いくつかの実施形態では、ハロアルコキシ基は、フッ素化されるだけである。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ハロアルコキシ基は、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシである。

10

【0017】

本明細書で使用される場合、「保護基」は、分子中の反応基に結合した場合、その反応性をマスク、低減、または予防する原子の群を指す。保護基の例は、T. W. Green and P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (Wiley, 4th ed. 2006)、Beaucage and Iyer, *Tetrahedron* 48: 2223 - 2311 (1992)、及び Harrison and Harrison et al, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1 - 8 (John Wiley and Sons, 1971 - 1996) において見出され得る。代表的なアミノ保護基としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル (CBZ)、tert - ブトキシカルボニル (Boc)、トリメチルシリル (TMS)、2 - トリメチルシリル - エタンスルホニル (SES)、トリチル及び置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル (FMOC)、ニトロ - ベラトリルオキシカルボニル (NVOC)、トリ - イソプロピルシリル (TIPS)、フェニルスルホニル等 (Boyle, A. L. (Editor) も参照されたい、カルバメート、アミド、N - スルホニル誘導体、式 - C(O)OR の基 (式中、R は、例えば、メチル、エチル、t - ブチル、ベンジル、フェニルエチル、 $CH_2 = CHCH_2$  - 等である)、式 - C(O)R' の基 (式中、R' は、例えば、メチル、フェニル、トリフルオロメチル等である)、式 -  $SO_2R''$  の基 (式中、R'' は、例えば、トリル、フェニル、トリフルオロメチル、2, 2, 5, 7, 8 - ペンタメチルクロマン - 6 - イル、2, 3, 6 - トリメチル - 4 - メトキシフェニル等である)、及びシラニル含有基、例えば 2 - トリメチルシリルエトキシメチル、t - ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル等が挙げられる。カルボキシル保護基は、カルボキシルでエステルを形成することができる部分を含む。例えば、カルボキシル保護基及びカルボキシルは、置換メチルエステル、2 - 置換エチルエステル、2, 6 - ジアルキルフェニルエステル、シリルエステル、置換ベンジルエステル等を形成し得る。代表的なカルボキシル保護基としては、ベンジル、9 - フルオレニルメチル、メトキシメチル、t - ブチル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、2 - (トリメチルシリル) エチル、テトラヒドロピラニル、ベンゾキシメチル、ペンタフルオロフェニル、トリフェニルメチル、ジフェニルメチル、ニトロベンジル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t - ブチルジメチルシリル等が挙げられる。

20

30

40

【0018】

本明細書で使用される場合、TsOH は、p - トルエンスルホン酸、4 - メチルベンゼンスルホン酸、またはトシル酸を指す。

【0019】

50

本明細書で使用される場合、また別途特定されない限り、「約」という用語は、特定の塩または固体形態を説明するために提供される数値または値の範囲、例えば、特定の温度または温度範囲（例えば、溶融、脱水、もしくはガラス遷移を説明するなど）、質量変化（例えば、温度もしくは湿度の関数としての質量変化など）、溶媒または水含有量（例えば、質量もしくはパーセンテージに関する）、あるいはピーク位置（例えば、 $^{13}\text{C}$  NMR、DSC、TGA、及びXRPDなどによる分析における）に関して使用されるとき、その値または値の範囲が、依然として特定の固体形態を説明するが、当業者に相応であるとみなされる程度まで逸脱し得ることを示す。具体的には、「約」という用語は、本文脈において使用されるとき、数値または値の範囲が、依然として特定の固体形態を説明するが、列挙される値または値の範囲の5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、または0.1%だけ変化し得ることを示す。「約」という用語は、度2 値に関して使用されるとき、+ / - 0.3度2 または+ / - 0.2度2 を指す。

10

#### 【0020】

本明細書で使用される場合、「ピーク」または「特徴的なピーク」という用語は、最大ピーク高さ/強度の少なくとも約3%の相対高さ/強度を有する反射を指す。本明細書で使用される場合、「結晶体」または「結晶形態」は、化学化合物の結晶性固体形態を指し、単一成分結晶形態または例えば、溶媒和物、水和物、包接体、及び共結晶を含む多成分結晶形態が挙げられるが、これらに限定されない。「結晶形態」という用語は、結晶性物質のある特定の格子構成を指すことを意味する。同一物質の異なる結晶形態は、典型的には異なる結晶格子（例えば、単位セル）を有し、典型的にはそれらの異なる結晶格子に起因する異なる物理特性を有し、場合によっては異なる水または溶媒の含有量を有する。異なる結晶格子は、固体状態特性化方法によって、例えばX線粉末回折（XRPD）によって特定され得る。他の特性化方法、例えば示差走査熱量測定（DSC）、熱重量分析（TGA）、動的蒸気収着（DVS）等は、結晶形態の特定をさらに助けるだけでなく、安定性及び溶媒/水含有量の決定を助ける。

20

#### 【0021】

特定の物質の異なる結晶形態、例えば本発明の塩は、その物質の無水形態及びその物質の溶媒和/水和形態の両方を含み得、無水形態及び溶媒和/水和形態のそれぞれは、異なるXRPDパターンまたは他の固体状態特性化方法によって互いに区別され、それにより異なる結晶格子を表す。場合によっては、単結晶形態（例えば、固有のXRPDパターンによって特定される）は、可変的な水または溶媒の含有量を有し得、格子は、水及び/または溶媒に関する組成変化にかかわらず、実質的に変わらない（XRPDパターンも同様）。

30

#### 【0022】

反射（ピーク）のXRPDパターンは、典型的には特定の結晶形態のフィンガープリントとみなされる。XRPDピークの相対強度は、特にサンプルの調製技法、結晶サイズの分布、使用されるフィルター、サンプルの取り付け手順、及び用いられる特定の計器に応じて広く変化し得る。場合によっては、機械の種類または設定（例えば、Niフィルターが使用されるか否か）に応じて、新たなピークが観測され得るか、または既存のピークが消失し得る。本明細書で使用される場合、「ピーク」という用語は、最大ピーク高さ/強度の少なくとも約3%または少なくとも約4%の相対高さ/強度を有する反射を指す。さらに、計器の変化及び他の要因は、2 値に影響を及ぼし得る。したがって、本明細書で報告されるものなどのピーク割り当ては、プラスもしくはマイナス約0.2°（2 ）または約0.3°（2 ）だけ変化し得、「実質的に」という用語は、本明細書でXRPDの文脈において使用される場合、上述の変化を包含することを意味する。

40

#### 【0023】

同様に、DSC、TGA、または他の熱実験に関する温度読み取りは、計器、特定の設定、サンプル調製品等に応じて約±3 変化し得る。したがって、図面のうちのいずれかに示されるように「実質的に」DSCサーモグラムを有する本明細書で報告される結晶形

50

態は、そのような変化に対応すると理解される。

【 0 0 2 4 】

物質の結晶形態は、当該技術分野において既知の多くの方法によって得ることができる。そのような方法としては、熔融再結晶化、熔融冷却、溶媒再結晶化、例えばナノポアまたは毛管内などの閉鎖空間内での再結晶化、例えばポリマー上などの表面またはテンプレート上での再結晶化、例えば共結晶対向分子などの添加剤の存在下での再結晶化、脱溶媒和、脱水、急速蒸発、急速冷却、徐冷、蒸気拡散、昇華、湿分暴露、研削、及び溶媒滴研削が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用される場合、「非晶質」または「非晶質形態」という用語は、問題の物質、構成成分、または生成物が、例えば、XRPDによって決定されるように実質的に結晶性でないこと、または例えば問題の物質、構成成分、または生成物が、例えば顕微鏡で見たときに複屈折でないことを意味することが意図される。ある特定の実施形態では、物質の非晶質形態を含むサンプルは、他の非晶質形態及び/または結晶形態を実質的に含まなくてもよい。例えば、非晶質物質は、反射が不在であるXRPDスペクトルによって特定され得る。

10

【 0 0 2 6 】

いくつかの実施形態では、本発明の塩（またはその水和物及び溶媒和物）は、バッチ、サンプル、または調製品と称されるバッチ中で調製される。バッチ、サンプル、または調製品は、水和形態及び非水和形態を含めて本明細書に記載される結晶形態または非結晶形態のいずれかの本発明の塩、ならびにそれらの混合物を含み得る。

20

【 0 0 2 7 】

「水和物」という用語は、本明細書で使用される場合、水を含む化合物イジトシル酸塩の固体形態を指すことを意味する。水和物中の水は、固体中の塩の量に関して化学量で存在し得るか、またはチャンネル水和物に関して見出され得るように可変量で存在し得る。

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用される場合、「結晶純度」という用語は、同一化合物の非晶質形態などの他の形態、またはその化合物の少なくとも1つの他の結晶形態、またはそれらの混合物を含有し得る、調製品またはサンプル中の結晶形態のパーセンテージを意味する。

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用される場合、「実質的に結晶性」という用語は、本発明の塩（またはその水和物もしくは溶媒和物）のサンプルまたは調製品の重量の大半が、結晶性であり、サンプルの残りが、同一化合物の非結晶形態（例えば、非晶質形態）であることを意味する。いくつかの実施形態では、実質的に結晶性のサンプルは、少なくとも約95%結晶化度（例えば、約5%の同一化合物の非結晶形態）、好ましくは少なくとも約96%結晶化度（例えば、約4%の同一化合物の非結晶形態）、より好ましくは少なくとも約97%結晶化度（例えば、約3%の同一化合物の非結晶形態）、さらにより好ましくは少なくとも約98%結晶化度（例えば、約2%の同一化合物の非結晶形態）、さらにより好ましくは少なくとも約99%結晶化度（例えば、約1%の同一化合物の非結晶形態）、最も好ましくは約100%結晶化度（例えば、約0%の同一化合物の非結晶形態）を有する。いくつかの実施形態では、「完全に結晶性」という用語は、少なくとも約99%または約100%結晶化度を意味する。

30

40

【 0 0 3 0 】

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

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体または賦形剤」という語句は、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクル、例えば液体もしくは固体充填剤、希

50

積剤、溶媒、またはカプセル化材料を指す。賦形剤または担体は、一般に安全、非毒性であり、かつ生物学的にもそれ以外にも不所望でなく、獣医学的使用ならびにヒト薬学的使用に許容される賦形剤または担体を含む。一実施形態では、各構成成分は、本明細書に定義されるように「薬学的に許容される」。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed., Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed., Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed., Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009を参照されたい。

10

**【0032】**

本明細書で使用される場合、「接触させる」という用語は、インビトロ系またはインビボ系において示された部分を接合することを指す。例えば、LSD1酵素を本発明の化合物と「接触させる」とは、LSD1酵素を有するヒトなどの個体または患者への本発明の化合物の投与、ならびに例えば、LSD1酵素を含有する細胞調製品または精製調製品を含有するサンプル中に本発明の化合物を導入することを含む。

20

**【0033】**

本明細書で使用される場合、交換可能に使用される「個体」または「患者」という用語は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類を含む任意の動物、最も好ましくはヒトを指す。

**【0034】**

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という語句は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床医によって組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて求められている生物学的または薬物的応答を引き出す、活性化化合物または医薬品の量を指す。治療有効量は、化合物、疾患、障害、または病態及びその重症度、ならびに治療される哺乳動物の年齢、体重等に応じて変化するであろう。一般に、対象における好結果は、対象の体重1kg当たり約0.1~約10gの日用量で得られることが示される。いくつかの実施形態では、日用量は、体重1kg当たり約0.10~10.0mg、体重1kg当たり約1.0~3.0mg、体重1kg当たり約3~10mg、体重1kg当たり約3~150mg、体重1kg当たり約3~100mg、体重1kg当たり約10~100mg、体重1kg当たり約10~150mg、または体重1kg当たり約150~1000mgの範囲である。投与量は、例えば、1日4回までの分割用量で、または持続放出形態で好都合に投与され得る。

30

**【0035】**

本明細書で使用される場合、「治療する」または「治療」という用語は、疾患を阻害すること、例えば、疾患、病態、または障害の病理または総体症状を経験しているかまたは示している個体における疾患、病態、または障害を阻害すること（すなわち、病理及び/もしくは総体症状のさらなる発達を停止させること）、あるいは疾患を改善すること、例えば、疾患、病態、または障害の病理または総体症状を経験しているかまたは示している個体における疾患、病態、または障害を改善すること（すなわち、病理及び/もしくは総体症状を反転させること）、例えば疾患の重症度を減少させることを指す。

40

**【0036】**

本明細書で使用される場合、「反応させる」とは、当該技術分野において既知のとおり使用され、一般に化学試薬を、分子レベルでのそれらの相互作用を可能にして化学的または物理的変換を達成するような方法で接合することを指す。いくつかの実施形態では、こ

50

の反応は、少なくとも2つの試薬を伴い、第1の試薬に関して1等量以上の第2の試薬が使用される。いくつかの実施形態では、合成プロセスの反応ステップは、溶媒及び/または触媒などの試薬に加えて、1つ以上の物質を伴い得る。本明細書に記載されるプロセスの反応ステップは、特定された生成物を調製するために好適な時間及び条件下で行われ得る。

【0037】

本明細書で使用される場合、化学反応の試薬に関して「組み合わせる」及び「混合する」という用語は、本明細書において「反応させる」という用語と交換可能に使用される。「カップリングする」という用語もまた、「反応させる」と交換可能であるとみなされ得るが、2つの有機断片の結合を伴う反応ステップと併せて使用されてもよい。

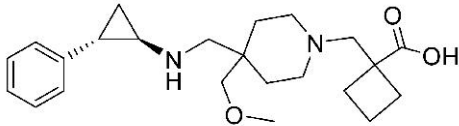
10

【0038】

p - トルエンスルホン酸塩

一態様では、本開示は、1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸の p - トルエンスルホン酸 ( もしくはトシル酸 ) 塩、またはその水和物もしくは溶媒和物を提供する。化合物 I は、下記式を有する 1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸を指す。

【化1】



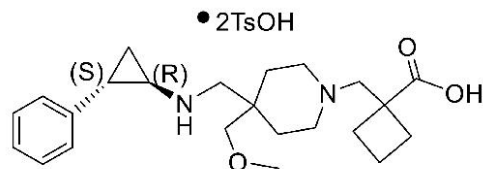
20

化合物 I

いくつかの実施形態では、本開示は、下に示され、本明細書において「化合物 I ジトシル酸塩」、「化合物 I ビス - p - トルエンスルホン酸」、「化合物 I ビス - p - トルエンスルホン酸塩」、「化合物 I ジ - p - トルエンスルホン酸」、「化合物 I ジ - p - トルエンスルホン酸塩」、「化合物 I ビス ( 4 - メチルベンゼンスルホナート )」、または 1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ジトシル酸塩と称される、1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ビス ( 4 - メチルベンゼンスルホナート ) を提供する。

30

【化2】



40

化合物 I ジトシル酸塩

【0039】

1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸のトシル酸塩が、1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸のカチオン (例えば、一実施形態では、1つの原子位置でプロトン化されるか、または他の実施形態では、2つ以上の原子位置でプロトン化される) 及び p - トルエンスルホン酸の少なくとも1つのアニオン (このアニオンは、本明細書において慣習に従い「ト

50

シル酸塩」と称される)を含むことが理解されるであろう。ある特定の実施形態では、1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸トシル酸塩の固体形態は、1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸及び p - トルエンスルホン酸を、約 1 : 1 のモル比で含むであろう。ある特定の実施形態では、1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ジトシル酸塩の固体形態は、1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ]

10

## 【 0 0 4 0 】

一実施形態では、塩中の化合物 I 対 p - トルエンスルホン酸のモル比は、約 1 : 2 である。別の実施形態では、塩中の化合物 I 対 p - トルエンスルホン酸のモル比は、約 1 : 1 である。別の実施形態では、塩中の化合物 I 対 p - トルエンスルホン酸のモル比は、約 1 : 1 . 5 である。別の実施形態では、塩中の化合物 I 対 p - トルエンスルホン酸のモル比は、約 1 : 0 . 5 である。別の実施形態では、塩中の化合物 I 対 p - トルエンスルホン酸のモル比は、約 1 : 2 . 5 である。別の実施形態では、塩中の化合物 I 対 p - トルエンスルホン酸のモル比は、約 1 : 0 . 5 ~ 約 1 : 2 である。

20

## 【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態では、化合物 I の p - トルエンスルホン酸塩は、水和物である。いくつかの実施形態では、化合物 I の p - トルエンスルホン酸塩は、無水物である。いくつかの実施形態では、化合物 I の p - トルエンスルホン酸塩は、一水和物である (例えば、塩対水のモル比は、約 1 : 1 である)。いくつかの実施形態では、化合物 I の p - トルエンスルホン酸塩は、二水和物である (例えば、塩対水のモル比は、約 1 : 2 である)。いくつかの実施形態では、化合物 I の p - トルエンスルホン酸塩は、半水和物である (例えば、塩対水のモル比は、約 2 : 1 である)。いくつかの実施形態では、化合物 I の p - トルエンスルホン酸塩は、1 つの塩分子当たり 1 つ以上の水分子を有する。

## 【 0 0 4 2 】

化合物 I のトシル酸塩は、疾患の治療において有用な L S D 1 阻害剤である。化合物 I のトシル酸の利点としては、高い結晶化度、高い融点、安定した結晶形態、及び非吸湿特性が挙げられ、それぞれが精製、再現性、スケールアップ、製造、及び薬物化合物の製剤化を促進する。

30

## 【 0 0 4 3 】

化合物 I p - トルエンスルホン酸塩は、非晶質固体として、結晶性固体として、またはそれらの混合物として調製され得る。いくつかの実施形態では、化合物 I p - トルエンスルホン酸塩は、ジトシル酸塩である。いくつかの実施形態では、化合物 I ジトシル酸塩は、実質的に結晶性である。ある特定の実施形態では、化合物 I ジトシル酸塩は、少なくとも約 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の結晶純度を有する。いくつかの実施形態では、化合物 I ジトシル酸塩は、約 1 0 0 % の結晶純度を有する結晶である。

40

## 【 0 0 4 4 】

## 化合物 I ジトシル酸塩の形態 I

いくつかの実施形態では、結晶性固体は、下記の実施例において記載される形態 I を有する。いくつかの実施形態では、形態 I は、2 に関して、約 3 . 6 (例えば、3 . 6 ± 0 . 3 または 3 . 6 ± 0 . 2 ) 度で少なくとも 1 つの特徴的な X R P D ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態 I は、2 に関して、約 4 . 9 (例えば、4 . 9 ± 0 . 3 または 4 . 9 ± 0 . 2 ) 度で少なくとも 1 つの特徴的な X R P D ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態 I は、2 に関して、約 6 . 2 (例えば、6 . 2 ± 0 . 3 または

50

$6.2 \pm 0.2$  ) 度で少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態では、形態Iは、2 に関して、約  $7.7$  (例えば、 $7.7 \pm 0.3$  または  $7.7 \pm 0.2$  ) 度で少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態では、形態Iは、2 に関して、約  $22.7$  (例えば、 $22.7 \pm 0.3$  または  $22.7 \pm 0.2$  ) 度で少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態では、形態Iは、2 に関して、約  $4.9$  (例えば、 $4.9 \pm 0.3$  もしくは  $4.9 \pm 0.2$  ) または約  $6.2$  (例えば、 $6.2 \pm 0.3$  もしくは  $6.2 \pm 0.2$  ) 度で少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態では、形態Iは、2 に関して、約  $3.6$  (例えば、 $3.6 \pm 0.3$  または  $3.6 \pm 0.2$  )、約  $4.9$  (例えば、 $4.9 \pm 0.3$  もしくは  $4.9 \pm 0.2$  )、または約  $6.2$  (例えば、 $6.2 \pm 0.3$  もしくは  $6.2 \pm 0.2$  ) 度で少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態では、形態Iは、2 に関して、約  $3.6$  (例えば、 $3.6 \pm 0.3$  または  $3.6 \pm 0.2$  )、約  $4.9$  (例えば、 $4.9 \pm 0.3$  もしくは  $4.9 \pm 0.2$  )、約  $6.2$  (例えば、 $6.2 \pm 0.3$  または  $6.2 \pm 0.2$  )、約  $7.7$  (例えば、 $7.7 \pm 0.3$  または  $7.7 \pm 0.2$  )、及び約  $22.7$  (例えば、 $22.7 \pm 0.3$  または  $22.7 \pm 0.2$  ) 度から選択される2つ以上の特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態では、形態Iは、2 に関して、約  $3.6$  (例えば、 $3.6 \pm 0.3$  または  $3.6 \pm 0.2$  )、約  $4.9$  (例えば、 $4.9 \pm 0.3$  または  $4.9 \pm 0.2$  )、約  $6.2$  (  $6.2 \pm 0.3$  または  $6.2 \pm 0.2$  )、約  $7.7$  (例えば、 $7.7 \pm 0.3$  または  $7.7 \pm 0.2$  )、約  $22.7$  (例えば、 $22.7 \pm 0.3$  または  $22.7 \pm 0.2$  )、約  $8.9$  (例えば、 $8.9 \pm 0.3$  または  $8.9 \pm 0.2$  )、約  $10.0$  (例えば、 $10.0 \pm 0.3$  または  $10.0 \pm 0.2$  )、約  $11.5$  (例えば、 $11.5 \pm 0.3$  または  $11.5 \pm 0.2$  )、約  $14.3$  (例えば、 $14.3 \pm 0.3$  または  $14.3 \pm 0.2$  )、約  $15.0$  (例えば、 $15.0 \pm 0.3$  または  $15.0 \pm 0.2$  )、約  $15.5$  (例えば、 $15.5 \pm 0.3$  または  $15.5 \pm 0.2$  )、約  $16.3$  (例えば、 $16.3 \pm 0.3$  または  $16.3 \pm 0.2$  )、約  $17.8$  (例えば、 $17.8 \pm 0.3$  または  $17.8 \pm 0.2$  )、約  $19.1$  (例えば、 $19.1 \pm 0.3$  または  $19.1 \pm 0.2$  )、約  $19.8$  (例えば、 $19.8 \pm 0.3$  または  $19.8 \pm 0.2$  )、約  $20.9$  (例えば、 $20.9 \pm 0.3$  または  $20.9 \pm 0.2$  )、及び約  $22.2$  (例えば、 $22.2 \pm 0.3$  または  $22.2 \pm 0.2$  ) 度から選択される2つ以上の特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態では、形態Iは、2 に関して、約  $3.6$  (例えば、 $3.6 \pm 0.3$  または  $3.6 \pm 0.2$  )、約  $4.9$  (例えば、 $4.9 \pm 0.3$  または  $4.9 \pm 0.2$  )、約  $6.2$  (  $6.2 \pm 0.3$  または  $6.2 \pm 0.2$  )、約  $7.7$  (例えば、 $7.7 \pm 0.3$  または  $7.7 \pm 0.2$  )、約  $22.7$  (例えば、 $22.7 \pm 0.3$  または  $22.7 \pm 0.2$  )、約  $8.9$  (例えば、 $8.9 \pm 0.3$  または  $8.9 \pm 0.2$  )、約  $10.0$  (例えば、 $10.0 \pm 0.3$  または  $10.0 \pm 0.2$  )、約  $11.5$  (例えば、 $11.5 \pm 0.3$  または  $11.5 \pm 0.2$  )、約  $14.3$  (例えば、 $14.3 \pm 0.3$  または  $14.3 \pm 0.2$  )、約  $15.0$  (例えば、 $15.0 \pm 0.3$  または  $15.0 \pm 0.2$  )、約  $15.5$  (例えば、 $15.5 \pm 0.3$  または  $15.5 \pm 0.2$  )、約  $16.3$  (例えば、 $16.3 \pm 0.3$  または  $16.3 \pm 0.2$  )、約  $17.8$  (例えば、 $17.8 \pm 0.3$  または  $17.8 \pm 0.2$  )、約  $19.1$  (例えば、 $19.1 \pm 0.3$  または  $19.1 \pm 0.2$  )、約  $19.8$  (例えば、 $19.8 \pm 0.3$  または  $19.8 \pm 0.2$  )、約  $20.9$  (例えば、 $20.9 \pm 0.3$  または  $20.9 \pm 0.2$  )、及び約  $22.2$  (例えば、 $22.2 \pm 0.3$  または  $22.2 \pm 0.2$  ) 度から選択される3つ以上の特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態では、形態Iは、2 に関して、約  $3.6$  (例えば、 $3.6 \pm 0.3$  または  $3.6 \pm 0.2$  )、約  $4.9$  (例えば、 $4.9 \pm 0.3$  または  $4.9 \pm 0.2$  )、約  $6.2$  (  $6.2 \pm 0.3$  または  $6.2 \pm 0.2$  )、約  $7.7$  (例えば、 $7.7 \pm 0.3$  または  $7.7 \pm 0.2$  )、約  $22.7$  (例えば、 $22.7 \pm 0.3$  または  $22.7 \pm 0.2$  )、約  $8.9$  (例えば、 $8.9 \pm 0.3$  または  $8.9 \pm 0.2$  )、約  $10.0$  (例えば、 $10.0 \pm 0.3$  または  $10.0 \pm 0.2$  )、約  $11.5$  (例えば、 $11.5 \pm 0.3$

10

20

30

40

50



または  $11.5 \pm 0.2$  )、約  $14.3$  (例えば、 $14.3 \pm 0.3$  または  $14.3 \pm 0.2$  )、約  $15.0$  (例えば、 $15.0 \pm 0.3$  または  $15.0 \pm 0.2$  )、約  $15.5$  (例えば、 $15.5 \pm 0.3$  または  $15.5 \pm 0.2$  )、約  $16.3$  (例えば、 $16.3 \pm 0.3$  または  $16.3 \pm 0.2$  )、約  $17.8$  (例えば、 $17.8 \pm 0.3$  または  $17.8 \pm 0.2$  )、約  $19.1$  (例えば、 $19.1 \pm 0.3$  または  $19.1 \pm 0.2$  )、約  $19.8$  (例えば、 $19.8 \pm 0.3$  または  $19.8 \pm 0.2$  )、約  $20.9$  (例えば、 $20.9 \pm 0.3$  または  $20.9 \pm 0.2$  )、及び約  $22.2$  (例えば、 $22.2 \pm 0.3$  または  $22.2 \pm 0.2$  ) 度から選択される4つ以上の特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態では、形態Iは、約  $3.6$  (例えば、 $3.6 \pm 0.3$  または  $3.6 \pm 0.2$  )、約  $4.9$  (例えば、 $4.9 \pm 0.3$  または  $4.9 \pm 0.2$  )、約  $6.2$  (例えば、 $6.2 \pm 0.3$  または  $6.2 \pm 0.2$  )、約  $7.7$  (例えば、 $7.7 \pm 0.3$  または  $7.7 \pm 0.2$  )、約  $22.7$  (例えば、 $22.7 \pm 0.3$  または  $22.7 \pm 0.2$  )、約  $8.9$  (例えば、 $8.9 \pm 0.3$  または  $8.9 \pm 0.2$  )、約  $10.0$  (例えば、 $10.0 \pm 0.3$  または  $10.0 \pm 0.2$  )、約  $11.5$  (例えば、 $11.5 \pm 0.3$  または  $11.5 \pm 0.2$  )、約  $14.3$  (例えば、 $14.3 \pm 0.3$  または  $14.3 \pm 0.2$  )、約  $15.0$  (例えば、 $15.0 \pm 0.3$  または  $15.0 \pm 0.2$  )、約  $15.5$  (例えば、 $15.5 \pm 0.3$  または  $15.5 \pm 0.2$  )、約  $16.3$  (例えば、 $16.3 \pm 0.3$  または  $16.3 \pm 0.2$  )、約  $17.8$  (例えば、 $17.8 \pm 0.3$  または  $17.8 \pm 0.2$  )、約  $19.1$  (例えば、 $19.1 \pm 0.3$  または  $19.1 \pm 0.2$  )、約  $19.8$  (例えば、 $19.8 \pm 0.3$  または  $19.8 \pm 0.2$  )、約  $20.9$  (例えば、 $20.9 \pm 0.3$  または  $20.9 \pm 0.2$  )、及び約  $22.2$  (例えば、 $22.2 \pm 0.3$  または  $22.2 \pm 0.2$  ) 度2、及びそれらの組み合わせから選択される1つ以上の特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

#### 【0045】

いくつかの実施形態では、形態Iは、実質的に図1に描かれるXRPDパターンを有する。

#### 【0046】

いくつかの実施形態では、形態Iは、約  $95$  の開始温度及び約  $103$  のピーク温度を持つ吸熱を有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態Iは、約  $94.6$  の開始温度及び約  $103.1$  のピーク温度を持つ吸熱を有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態Iは、約  $103$  の温度で吸熱ピーク(例えば、融点)を有する。いくつかの実施形態では、形態Iは、約  $187$  の温度で発熱ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態Iは、約  $103.1$  の融点を有する。いくつかの実施形態では、形態Iは、実質的に図2に描かれるDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、形態Iは、実質的に図3に描かれるTGAサーモグラムを有する。

#### 【0047】

いくつかの実施形態では、形態Iは、約  $95$  の開始温度及び約  $103$  のピーク温度を持つ吸熱を有するDSCサーモグラム、ならびに約  $3.6$ 、約  $4.9$ 、約  $6.2$ 、約  $7.7$ 、または約  $22.7$  度2で1つ以上の特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを示す。いくつかの実施形態では、形態Iは、約  $103$  で吸熱ピークを有するDSCサーモグラム、ならびに約  $3.6$ 、約  $4.9$ 、約  $6.2$ 、約  $7.7$ 、または約  $22.7$  度2で1つ以上の特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを示す。いくつかの実施形態では、形態Iは、約  $94.6$  の開始温度及び約  $103.1$  のピーク温度を持つ吸熱を有する示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに約  $3.6$  (例えば、 $3.6 \pm 0.3$  もしくは  $3.6 \pm 0.2$  )、約  $4.9$  (例えば、 $4.9 \pm 0.3$  もしくは  $4.9 \pm 0.2$  )、約  $6.2$  (例えば、 $6.2 \pm 0.3$  もしくは  $6.2 \pm 0.2$  )、約  $7.7$  (例えば、 $7.7 \pm 0.3$  もしくは  $7.7 \pm 0.2$  )、または約  $22.7$  (例えば、 $22.7 \pm 0.3$  もしくは  $22.7 \pm 0.2$  ) 度2で特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを示す。いくつかの実施形態では、形態Iは、約  $187$  で発熱ピークを有するDSCサーモグラ

10

20

30

40

50

ム、ならびに約 3.6、約 4.9、約 6.2、約 7.7、または約 22.7 度 2θ で 1 つ以上の特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを示す。

【0048】

いくつかの実施形態では、形態 I は、実質的に図 1 に描かれる XRPD パターン、及び実質的に図 2 に描かれる DSC サーモグラムを有する。

【0049】

化合物 I ジトシル酸塩の形態 H I

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態 H I と称される化合物 I ジトシル酸塩の結晶形態に関する。実験的証拠は、形態 H I が、化合物 I ジトシル酸塩の水和形態であることを示す。

【0050】

いくつかの実施形態では、形態 H I は、2θ に関して、約 7.0 度で特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 H I は、2θ に関して、約 10.4 度で特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 H I は、2θ に関して、約 13.6 度で特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 H I は、2θ に関して、約 15.5 度で特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 H I は、2θ に関して、約 17.3 度で特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 H I は、2θ に関して、約 22.2 度で特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 H I は、2θ に関して、約 24.0 度で特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。

【0051】

いくつかの実施形態では、形態 H I は、2θ に関して、約 7.0、約 10.4、約 13.6、約 15.5、約 17.3、約 22.2、及び約 24.0 度から選択される 2 つ以上の特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 H I は、2θ に関して、約 7.0、約 10.4、約 13.6、約 15.5、約 17.3、約 22.2、及び約 24.0 度から選択される 3 つ以上の特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

【0052】

いくつかの実施形態では、形態 H I は、2θ に関して、約 7.0、約 10.4、約 13.6、約 15.5、約 16.6、約 17.3、約 18.7、約 19.8、約 20.2、約 20.5、約 20.8、約 21.7、約 22.2、約 23.1、約 24.0、及び約 28.2 度から選択される 1 つ以上の特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。

【0053】

いくつかの実施形態では、形態 H I は、2θ に関して、約 7.0、約 10.4、約 13.6、約 15.5、約 16.6、約 17.3、約 18.7、約 19.8、約 20.2、約 20.5、約 20.8、約 21.7、約 22.2、約 23.1、約 24.0、及び約 28.2 度から選択される 2 つ以上の特徴的なピークを含む XRPD を有する。

【0054】

いくつかの実施形態では、形態 H I は、2θ に関して、約 7.0、約 10.4、約 13.6、約 15.5、約 16.6、約 17.3、約 18.7、約 19.8、約 20.2、約 20.5、約 20.8、約 21.7、約 22.2、約 23.1、約 24.0、及び約 28.2 度から選択される 3 つ以上の特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。

【0055】

いくつかの実施形態では、形態 H I は、2θ に関して、約 7.0、約 10.4、約 13.6、約 15.5、約 16.6、約 17.3、約 18.7、約 19.8、約 20.2、約 20.5、約 20.8、約 21.7、約 22.2、約 23.1、約 24.0、及び約 28.2 度から選択される 4 つ以上の特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。

【0056】

いくつかの実施形態では、形態 H I は、実質的に図 4 に描かれる XRPD パターンを有

10

20

30

40

50

する。

【0057】

いくつかの実施形態では、形態H Iは、約74の開始温度及び約80のピーク温度を持つ吸熱を有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態H Iは、約80の温度で吸熱ピーク（例えば、脱水事象）を有する。いくつかの実施形態では、形態H Iは、実質的に図5に描かれるD S Cサーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、形態H Iは、実質的に図6に描かれるT G Aサーモグラムを有する。

【0058】

いくつかの実施形態では、形態H Iは、約80の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに約7.0、約15.5、及び約17.3度<sup>2</sup>から選択される特徴的なピークを含むX R P Dパターンを示す。いくつかの実施形態では、形態H Iは、約74の開始温度及び約80のピーク温度を持つ吸熱を有する示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに約7.0、約15.5、及び約17.3度<sup>2</sup>から選択される特徴的なピークを含むX R P Dパターンを示す。

10

【0059】

いくつかの実施形態では、形態H Iは、約80の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに約7.0、約10.4、約13.6、約15.5、約17.3、約22.2、及び約24.0度から選択される特徴的なピークを含むX R P Dパターンを示す。いくつかの実施形態では、形態H Iは、約74の開始温度及び約80のピーク温度を持つ吸熱を有する示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに約7.0、約10.4、約13.6、約15.5、約17.3、約22.2、及び約24.0度から選択される特徴的なピークを含むX R P Dパターンを示す。

20

【0060】

いくつかの実施形態では、形態H Iは、実質的に図4に描かれるX R P Dパターン、及び実質的に図5に描かれるD S Cサーモグラムを有する。

【0061】

化合物Iジトシル酸塩の形態H I I

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態H I Iと称される化合物Iジトシル酸塩の結晶形態に関する。実験的証拠は、形態H I Iが、化合物Iジトシル酸塩の水和形態であることを示す。

30

【0062】

いくつかの実施形態では、形態H I Iは、2に関して、約8.7度で特徴的なピークを含むX R P Dパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態H I Iは、2に関して、約10.1度で特徴的なピークを含むX R P Dパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態H I Iは、2に関して、約14.8度で特徴的なピークを含むX R P Dパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態H I Iは、2に関して、約21.3度で特徴的なピークを含むX R P Dパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態H I Iは、2に関して、約22.0度で特徴的なピークを含むX R P Dパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態H I Iは、2に関して、約22.7度で特徴的なピークを含むX R P Dパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態H I Iは、2に関して、約24.3度で特徴的なピークを含むX R P Dパターンを有する。

40

【0063】

いくつかの実施形態では、形態H I Iは、2に関して、約8.7、約10.1、約14.8、約21.3、約22.0、約22.7、及び約24.3度<sup>2</sup>から選択される2つ以上の特徴的なピークを含むX R P Dパターンを有する。

【0064】

いくつかの実施形態では、形態H I Iは、2に関して、約8.7、約10.1、約14.8、約21.3、約22.0、約22.7、及び約24.3度<sup>2</sup>から選択される3つ以上の特徴的なピークを含むX R P Dパターンを有する。

【0065】

50

いくつかの実施形態では、形態H I Iは、実質的に図7に示されるX線粉末回折パターンを有する。

【0066】

いくつかの実施形態では、形態H I Iは、約52の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態H I Iは、実質的に図8に描かれるDSCサーモグラムを有する。

【0067】

いくつかの実施形態では、形態H I Iは、実質的に図9に描かれるTGAサーモグラムを有する。

【0068】

いくつかの実施形態では、形態H I Iは、約52の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに約8.7、約10.1、約14.8、約21.3、約22.0、約22.7、及び約24.3度<sup>2</sup>から選択される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを示す。

【0069】

いくつかの実施形態では、形態H I Iは、実質的に図7に描かれるXRPDパターン、及び実質的に図8に描かれるDSCサーモグラムを有する。

【0070】

化合物Iジトシル酸塩の形態H I I I

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態H I I Iと称される化合物Iジトシル酸塩の結晶形態に関する。実験的証拠は、形態H I I Iが、化合物Iジトシル酸塩の水和形態であることを示す。

【0071】

いくつかの実施形態では、形態H I I Iは、2に関して、約7.0度で特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態H I I Iは、2に関して、約9.0度で特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態H I I Iは、2に関して、約9.2度で特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態H I I Iは、2に関して、約10.2度で特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態H I I Iは、2に関して、約17.9度で特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態H I I Iは、2に関して、約20.3度で特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態H I I Iは、2に関して、約22.0度で特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態H I I Iは、2に関して、約23.8度で特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

【0072】

いくつかの実施形態では、形態H I I Iは、2に関して、約7.0、約9.0、約9.2、約10.2、約17.9、約20.3、約22.0、及び約23.8度から選択される2つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

【0073】

いくつかの実施形態では、形態H I I Iは、2に関して、約7.0、約9.0、約9.2、約10.2、約17.9、約20.3、約22.0、及び約23.8度<sup>2</sup>から選択される3つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

【0074】

いくつかの実施形態では、形態H I I Iは、実質的に図10に示されるX線粉末回折パターンを有する。

【0075】

いくつかの実施形態では、形態H I I Iは、約67の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態H I I Iは、約98の温度で吸熱ピークをさらに示す。いくつかの実施形態では、形態H I I Iは、実質的に

10

20

30

40

50

図 1 1 に描かれる D S C サーモグラムを有する。

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態では、形態 H I I I は、実質的に図 1 2 に描かれる T G A サーモグラムを有する。

【 0 0 7 7 】

いくつかの実施形態では、形態 H I I I は、約 6 7 及び約 9 8 の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに約 7 . 0、約 9 . 0、約 9 . 2、約 1 0 . 2、約 1 7 . 9、約 2 0 . 3、約 2 2 . 0、及び約 2 3 . 8 度<sup>2</sup> から選択される特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを示す。

【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態では、形態 H I I I は、実質的に図 1 0 に描かれる X R P D パターン、及び実質的に図 1 1 に描かれる D S C サーモグラムを有する。

【 0 0 7 9 】

化合物 I ジトシル酸塩の形態 D H

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態 D H と称される化合物 I ジトシル酸塩の結晶形態に関する。

【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態では、形態 D H は、2 に関して、約 7 . 5 度で特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 D H は、2 に関して、約 9 . 6 度で特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 D H は、2 に関して、約 1 0 . 7 度で特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 D H は、2 に関して、約 1 4 . 8 度で特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 D H は、2 に関して、約 2 0 . 1 度で特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 D H は、2 に関して、約 2 0 . 7 度で特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 D H は、2 に関して、約 2 1 . 6 度で特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 D H は、2 に関して、約 2 2 . 9 度で特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 D H は、2 に関して、約 2 4 . 7 度で特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態では、形態 D H は、2 に関して、約 7 . 5、約 9 . 6、約 1 0 . 7、約 1 4 . 8、約 2 0 . 1、約 2 0 . 7、約 2 1 . 6、約 2 2 . 9、及び約 2 4 . 7 度<sup>2</sup> から選択される 2 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態では、形態 D H は、2 に関して、約 7 . 5、約 9 . 6、約 1 0 . 7、約 1 4 . 8、約 2 0 . 1、約 2 0 . 7、約 2 1 . 6、約 2 2 . 9、及び約 2 4 . 7 度<sup>2</sup> から選択される 3 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、形態 D H は、実質的に図 1 3 に示される X 線粉末回折パターンを有する。

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態では、形態 D H は、約 9 8 の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態 D H は、実質的に図 1 4 に描かれる D S C サーモグラムを有する。

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、形態 D H は、実質的に図 1 5 に描かれる T G A サーモグラムを有する。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、形態 D H は、約 9 8 の温度で吸熱ピークを有する示差走査

10

20

30

40

50

熱量測定サーモグラム、ならびに約 7.5、約 9.6、約 10.7、約 14.8、約 20.1、約 20.7、約 21.6、約 22.9、及び約 24.7 度から選択される特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを示す。

【0087】

いくつかの実施形態では、形態 DH は、実質的に図 13 に描かれる XRPD パターン、及び実質的に図 14 に描かれる DSC サーモグラムを有する。

【0088】

化合物 I ジトシル酸塩の形態 II

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態 II と称される化合物 I ジトシル酸塩の結晶形態に関する。

【0089】

いくつかの実施形態では、形態 II は、2 に関して、約 6.8 度で特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 II は、2 に関して、約 5.1、約 6.8、及び約 10.2 度から選択される特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 II は、2 に関して、約 5.1、約 6.8、約 10.2、約 14.3、約 15.8、約 17.7、及び約 23.3 度から選択される特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。

【0090】

いくつかの実施形態では、形態 II は、2 に関して、約 5.1、約 6.8、約 10.2、約 14.3、約 15.8、約 17.7、及び約 23.3 度から選択される 2 つ以上の特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。

【0091】

いくつかの実施形態では、形態 II は、2 に関して、約 5.1、約 6.8、約 10.2、約 14.3、約 15.8、約 17.7、及び約 23.3 度から選択される 3 つ以上の特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

【0092】

いくつかの実施形態では、形態 II は、2 に関して、約 5.1、約 6.8、約 10.2、約 14.2、約 15.8、約 17.7、約 20.4、約 23.3、約 24.3、及び約 26.9 度から選択される 1 つ以上の特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。

【0093】

いくつかの実施形態では、形態 II は、2 に関して、約 5.1、約 6.8、約 10.2、約 14.2、約 15.8、約 17.7、約 20.4、約 23.3、約 24.3、及び約 26.9 度から選択される 2 つ以上の特徴的なピークを含む XRPD を有する。

【0094】

いくつかの実施形態では、形態 II は、2 に関して、約 5.1、約 6.8、約 10.2、約 14.2、約 15.8、約 17.7、約 20.4、約 23.3、約 24.3、及び約 26.9 度から選択される 3 つ以上の特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。

【0095】

いくつかの実施形態では、形態 II は、2 に関して、約 5.1、約 6.8、約 10.2、約 14.2、約 15.8、約 17.7、約 20.4、約 23.3、約 24.3、及び約 26.9 度から選択される 4 つ以上の特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。

【0096】

いくつかの実施形態では、形態 II は、実質的に図 19 に描かれる XRPD パターンを有する。

【0097】

いくつかの実施形態では、形態 II は、約 78 の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態 II は、約 185 の温度で発熱ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態 II は、約 78 の温度で吸熱ピーク、及び約 185 の温度で発熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態 II は、実質的に図 20 に描かれる DSC サーモグラム

10

20

30

40

50

を有する。いくつかの実施形態では、形態 I I は、実質的に図 2 1 に描かれる T G A サーマグラムを有する。

【 0 0 9 8 】

化合物 I ジトシル酸塩の形態 I I I

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態 I I I と称される化合物 I ジトシル酸塩の結晶形態に関する。

【 0 0 9 9 】

いくつかの実施形態では、形態 I I I は、2 に関して、約 4 . 6 度で特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 I I I は、2 に関して、約 4 . 6 及び約 5 . 2 度から選択される特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 I I I は、2 に関して、約 4 . 6、約 5 . 2、約 6 . 4、約 9 . 2、約 2 2 . 8、及び約 2 4 . 2 度から選択される特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

10

【 0 1 0 0 】

いくつかの実施形態では、形態 I I I は、2 に関して、約 4 . 6、約 5 . 2、約 6 . 4、約 9 . 2、約 2 2 . 8、及び約 2 4 . 2 度から選択される 2 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

【 0 1 0 1 】

いくつかの実施形態では、形態 I I I は、2 に関して、約 4 . 6、約 5 . 2、約 6 . 4、約 9 . 2、約 2 2 . 8、及び約 2 4 . 2 度から選択される 3 つ以上の特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

20

【 0 1 0 2 】

いくつかの実施形態では、形態 I I I は、2 に関して、約 4 . 6、約 5 . 2、約 6 . 4、約 9 . 2、約 1 4 . 0、約 1 6 . 3、約 1 8 . 4、約 2 2 . 8、及び約 2 4 . 2 度から選択される 1 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

【 0 1 0 3 】

いくつかの実施形態では、形態 I I I は、2 に関して、約 4 . 6、約 5 . 2、約 6 . 4、約 9 . 2、約 1 4 . 0、約 1 6 . 3、約 1 8 . 4、約 2 2 . 8、及び約 2 4 . 2 度から選択される 2 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D を有する。

【 0 1 0 4 】

いくつかの実施形態では、形態 I I I は、2 に関して、約 4 . 6、約 5 . 2、約 6 . 4、約 9 . 2、約 1 4 . 0、約 1 6 . 3、約 1 8 . 4、約 2 2 . 8、及び約 2 4 . 2 度から選択される 3 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

30

【 0 1 0 5 】

いくつかの実施形態では、形態 I I I は、2 に関して、約 4 . 6、約 5 . 2、約 6 . 4、約 9 . 2、約 1 4 . 0、約 1 6 . 3、約 1 8 . 4、約 2 2 . 8、及び約 2 4 . 2 度から選択される 4 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

【 0 1 0 6 】

いくつかの実施形態では、形態 I I I は、実質的に図 2 2 に描かれる X R P D パターンを有する。

40

【 0 1 0 7 】

いくつかの実施形態では、形態 I I I は、約 8 0 の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態 I I I は、約 1 8 1 の温度で発熱ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態 I I I は、約 8 0 の温度で吸熱ピーク、及び約 1 8 1 の温度で発熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態 I I I は、実質的に図 2 3 に描かれる D S C サーマグラムを有する。いくつかの実施形態では、形態 I I I は、実質的に図 2 4 に描かれる T G A サーマグラムを有する。

【 0 1 0 8 】

化合物 I ジトシル酸塩の形態 I I I a

50

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態 I I I a と称される化合物 I ジトシル酸塩の結晶形態に関する。

【0109】

いくつかの実施形態では、形態 I I I a は、2 に関して、約 4.5、約 5.1、及び約 6.9 度から選択される特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 I I I a は、2 に関して、約 4.5、約 5.1、約 6.9、約 8.1、約 10.1、約 22.7、及び約 24.1 度から選択される特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

【0110】

いくつかの実施形態では、形態 I I I a は、2 に関して、約 4.5、約 5.1、約 6.9、約 8.1、約 10.1、約 22.7、及び約 24.1 度から選択される 2 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

10

【0111】

いくつかの実施形態では、形態 I I I a は、2 に関して、約 4.5、約 5.1、約 6.9、約 8.1、約 10.1、約 22.7、及び約 24.1 度から選択される 3 つ以上の特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

【0112】

いくつかの実施形態では、形態 I I I a は、2 に関して、約 4.5、約 5.1、約 6.9、約 8.1、約 10.1、約 16.3、約 20.8、約 22.7、及び約 24.1 度から選択される 1 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

20

【0113】

いくつかの実施形態では、形態 I I I a は、2 に関して、約 4.5、約 5.1、約 6.9、約 8.1、約 10.1、約 16.3、約 20.8、約 22.7、及び約 24.1 度から選択される 2 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

【0114】

いくつかの実施形態では、形態 I I I a は、2 に関して、約 4.5、約 5.1、約 6.9、約 8.1、約 10.1、約 16.3、約 20.8、約 22.7、及び約 24.1 度から選択される 3 つ以上の特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

【0115】

いくつかの実施形態では、形態 I I I a は、実質的に図 25 に描かれる X R P D パターンを有する。

30

【0116】

化合物 I ジトシル酸塩の形態 I V

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態 I V と称される化合物 I ジトシル酸塩の結晶形態に関する。

【0117】

いくつかの実施形態では、形態 I V は、2 に関して、約 7.1 度で特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 I V は、2 に関して、約 7.1、約 8.9、及び約 10.5 度から選択される特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 I V は、2 に関して、約 7.1、約 8.9、約 10.5、約 14.6、及び約 18.0 度から選択される特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

40

【0118】

いくつかの実施形態では、形態 I V は、2 に関して、約 7.1、約 8.9、約 10.5、約 14.6、及び約 18.0 度から選択される 2 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

【0119】

いくつかの実施形態では、形態 I V は、2 に関して、約 7.1、約 8.9、約 10.5、約 14.6、及び約 18.0 度から選択される 3 つ以上の特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

50



## 【0120】

いくつかの実施形態では、形態IVは、2 に関して、約7.1、約8.9、約10.5、約14.6、約18.0、約20.1、約23.1、及び約24.8度から選択される1つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

## 【0121】

いくつかの実施形態では、形態IVは、2 に関して、約7.1、約8.9、約10.5、約14.6、約18.0、約20.1、約23.1、及び約24.8度から選択される2つ以上の特徴的なピークを含むXRPDを有する。

## 【0122】

いくつかの実施形態では、形態IVは、2 に関して、約7.1、約8.9、約10.5、約14.6、約18.0、約20.1、約23.1、及び約24.8度から選択される3つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

10

## 【0123】

いくつかの実施形態では、形態IVは、2 に関して、約7.1、約8.9、約10.5、約14.6、約18.0、約20.1、約23.1、及び約24.8度から選択される4つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

## 【0124】

いくつかの実施形態では、形態IVは、実質的に図26に描かれるXRPDパターンを有する。

## 【0125】

いくつかの実施形態では、形態IVは、約54 の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態IVは、約125 の温度で吸熱ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態IVは、約171 の温度で発熱ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態IVは、約54 及び約125 の温度で吸熱ピーク、ならびに約171 の温度で発熱ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態IVは、実質的に図27に描かれるDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、形態IVは、実質的に図28に描かれるTGAサーモグラムを有する。

20

## 【0126】

化合物Iジトシル酸塩の形態IVa

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態IVaと称される化合物Iジトシル酸塩の結晶形態に関する。

30

## 【0127】

いくつかの実施形態では、形態IVaは、2 に関して、約6.9度で特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態IVaは、2 に関して、約6.4、約6.9、及び約10.5度から選択される特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態IVaは、2 に関して、約6.4、約6.9、約8.7、約10.1、及び約14.4度から選択される特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

## 【0128】

いくつかの実施形態では、形態IVaは、2 に関して、約6.4、約6.9、約8.7、約10.1、及び約14.4度から選択される2つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

40

## 【0129】

いくつかの実施形態では、形態IVaは、2 に関して、約6.4、約6.9、約8.7、約10.1、及び約14.4度から選択される3つ以上の特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

## 【0130】

いくつかの実施形態では、形態IVaは、2 に関して、約6.4、約6.9、約8.7、約10.1、約14.4、約22.1、約22.8、約24.4、約24.7、及び約28.5度から選択される1つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

50

## 【0131】

いくつかの実施形態では、形態 I V a は、2 に関して、約 6 . 4、約 6 . 9、約 8 . 7、約 10 . 1、約 14 . 4、約 22 . 1、約 22 . 8、約 24 . 4、約 24 . 7、及び約 28 . 5 度から選択される 2 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D を有する。

## 【0132】

いくつかの実施形態では、形態 I V a は、2 に関して、約 6 . 4、約 6 . 9、約 8 . 7、約 10 . 1、約 14 . 4、約 22 . 1、約 22 . 8、約 24 . 4、約 24 . 7、及び約 28 . 5 度から選択される 3 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

## 【0133】

いくつかの実施形態では、形態 I V a は、2 に関して、約 6 . 4、約 6 . 9、約 8 . 7、約 10 . 1、約 14 . 4、約 22 . 1、約 22 . 8、約 24 . 4、約 24 . 7、及び約 28 . 5 度から選択される 4 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

10

## 【0134】

いくつかの実施形態では、形態 I V a は、実質的に図 29 に描かれる X R P D パターンを有する。

## 【0135】

いくつかの実施形態では、形態 I V a は、約 53 の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態 I V a は、約 183 の温度で発熱ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態 I V a は、約 53 の温度で吸熱ピーク、及び約 183 の温度で発熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態 I V a は、実質的に図 30 に描かれる D S C サーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、形態 I V a は、実質的に図 31 に描かれる T G A サーモグラムを有する。

20

## 【0136】

化合物 I ジトシル酸塩の形態 V

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態 V と称される化合物 I ジトシル酸塩の結晶形態に関する。

## 【0137】

いくつかの実施形態では、形態 V は、2 に関して、約 7 . 3 度で特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 V は、2 に関して、約 5 . 6、約 7 . 3、及び約 10 . 3 度から選択される特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態 V は、2 に関して、約 5 . 6、約 7 . 3、約 10 . 8、約 16 . 7、約 17 . 6、及び約 21 . 2 度から選択される特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

30

## 【0138】

いくつかの実施形態では、形態 V は、2 に関して、約 5 . 6、約 7 . 3、約 10 . 8、約 16 . 7、約 17 . 6、及び約 21 . 2 度から選択される 2 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

## 【0139】

いくつかの実施形態では、形態 V は、2 に関して、約 5 . 6、約 7 . 3、約 10 . 8、約 16 . 7、約 17 . 6、及び約 21 . 2 度から選択される 3 つ以上の特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

40

## 【0140】

いくつかの実施形態では、形態 V は、2 に関して、約 5 . 6、約 7 . 3、約 10 . 8、約 16 . 7、約 17 . 6、約 20 . 1、約 21 . 2、約 23 . 3、及び約 24 . 3 度から選択される 1 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

## 【0141】

いくつかの実施形態では、形態 V は、2 に関して、約 5 . 6、約 7 . 3、約 10 . 8、約 16 . 7、約 17 . 6、約 20 . 1、約 21 . 2、約 23 . 3、及び約 24 . 3 度から選択される 2 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D を有する。

50

## 【 0 1 4 2 】

いくつかの実施形態では、形態Ⅴは、2 に関して、約 5 . 6、約 7 . 3、約 1 0 . 8、約 1 6 . 7、約 1 7 . 6、約 2 0 . 1、約 2 1 . 2、約 2 3 . 3、及び約 2 4 . 3 度から選択される 3 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

## 【 0 1 4 3 】

いくつかの実施形態では、形態Ⅴは、2 に関して、約 5 . 6、約 7 . 3、約 1 0 . 8、約 1 6 . 7、約 1 7 . 6、約 2 0 . 1、約 2 1 . 2、約 2 3 . 3、及び約 2 4 . 3 度から選択される 4 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

## 【 0 1 4 4 】

いくつかの実施形態では、形態Ⅴは、実質的に図 3 2 に描かれる X R P D パターンを有する。

10

## 【 0 1 4 5 】

いくつかの実施形態では、形態Ⅴは、約 5 3 の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態Ⅴは、約 8 3 の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態Ⅴは、約 1 8 5 の温度で発熱ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態Ⅴは、約 5 3 及び約 8 3 の温度で吸熱ピーク、ならびに約 1 8 5 の温度で発熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態Ⅴは、実質的に図 3 3 に描かれる D S C サーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、形態Ⅴは、実質的に図 3 4 に描かれる T G A サーモグラムを有する。

20

## 【 0 1 4 6 】

化合物 I ジトシル酸塩の形態Ⅴ I

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態Ⅴ I と称される化合物 I ジトシル酸塩の結晶形態に関する。

## 【 0 1 4 7 】

いくつかの実施形態では、形態Ⅴ I は、2 に関して、約 7 . 4、約 1 0 . 9、及び約 1 4 . 1 度から選択される特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。いくつかの実施形態では、形態Ⅴ I は、2 に関して、約 7 . 4、約 1 0 . 9、約 1 4 . 1、約 1 6 . 0、約 1 7 . 1、及び約 1 7 . 4 度から選択される特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

30

## 【 0 1 4 8 】

いくつかの実施形態では、形態Ⅴ I は、2 に関して、約 7 . 4、約 1 0 . 9、約 1 4 . 1、約 1 6 . 0、約 1 7 . 1、及び約 1 7 . 4 度から選択される 2 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

## 【 0 1 4 9 】

いくつかの実施形態では、形態Ⅴ I は、2 に関して、約 7 . 4、約 1 0 . 9、約 1 4 . 1、約 1 6 . 0、約 1 7 . 1、及び約 1 7 . 4 度から選択される 3 つ以上の特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

## 【 0 1 5 0 】

いくつかの実施形態では、形態Ⅴ I は、2 に関して、約 7 . 4、約 1 0 . 9、約 1 4 . 1、約 1 6 . 0、約 1 7 . 1、約 1 7 . 4、約 2 2 . 8、約 2 3 . 5、及び約 2 4 . 5 度から選択される 1 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

40

## 【 0 1 5 1 】

いくつかの実施形態では、形態Ⅴ I は、2 に関して、約 7 . 4、約 1 0 . 9、約 1 4 . 1、約 1 6 . 0、約 1 7 . 1、約 1 7 . 4、約 2 2 . 8、約 2 3 . 5、及び約 2 4 . 5 度から選択される 2 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D を有する。

## 【 0 1 5 2 】

いくつかの実施形態では、形態Ⅴ I は、2 に関して、約 7 . 4、約 1 0 . 9、約 1 4 . 1、約 1 6 . 0、約 1 7 . 1、約 1 7 . 4、約 2 2 . 8、約 2 3 . 5、及び約 2 4 . 5 度から選択される 3 つ以上の特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

50

## 【0153】

いくつかの実施形態では、形態V Iは、2 に関して、約7.4、約10.9、約14.1、約16.0、約17.1、約17.4、約22.8、約23.5、及び約24.5度から選択される4つ以上の特徴的なピークを含むX R P Dパターンを有する。

## 【0154】

いくつかの実施形態では、形態V Iは、実質的に図35に描かれるX R P Dパターンを有する。

## 【0155】

いくつかの実施形態では、形態V Iは、約82 の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態V Iは、約185 の温度で発熱ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態V Iは、約82 の温度で吸熱ピーク、及び約185 の温度で発熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態V Iは、実質的に図36に描かれるD S Cサーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、形態V Iは、実質的に図37に描かれるT G Aサーモグラムを有する。

10

## 【0156】

化合物Iジトシル酸塩の形態V I I

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態V I Iと称される化合物Iジトシル酸塩の結晶形態に関する。

## 【0157】

いくつかの実施形態では、形態V I Iは、2 に関して、約17.2、約21.6、約23.0、約23.8、約24.8、及び約26.0度から選択される特徴的なピークを含むX R P Dパターンを有する。

20

## 【0158】

いくつかの実施形態では、形態V I Iは、2 に関して、約17.2、約21.6、約23.0、約23.8、約24.8、及び約26.0度から選択される2つ以上の特徴的なピークを含むX R P Dパターンを有する。

## 【0159】

いくつかの実施形態では、形態V I Iは、2 に関して、約17.2、約21.6、約23.0、約23.8、約24.8、及び約26.0度から選択される3つ以上の特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

30

## 【0160】

いくつかの実施形態では、形態V I Iは、2 に関して、約17.2、約21.6、約23.0、約23.8、約24.8、及び約26.0度から選択される4つ以上の特徴的なピークを含むX R P Dパターンを有する。

## 【0161】

いくつかの実施形態では、形態V I Iは、実質的に図38に描かれるX R P Dパターンを有する。

## 【0162】

いくつかの実施形態では、形態V I Iは、約90 の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態V I Iは、約185 の温度で発熱ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態V I Iは、約90 の温度で吸熱ピーク、及び約185 の温度で発熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態V I Iは、実質的に図39に描かれるD S Cサーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、形態V I Iは、実質的に図40に描かれるT G Aサーモグラムを有する。

40

## 【0163】

化合物Iジトシル酸塩の形態V I I I

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態V I I Iと称される化合物Iジトシル酸塩の結晶形態に関する。

50

## 【0164】

いくつかの実施形態では、形態V I I Iは、2 に関して、約7.2度で特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態V I I Iは、2 に関して、約7.2、約10.6、約14.7、及び約16.3度から選択される特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態V I I Iは、2 に関して、約7.2、約10.6、約14.7、約16.3、及び約23.8度から選択される特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

## 【0165】

いくつかの実施形態では、形態V I I Iは、2 に関して、約7.2、約10.6、約14.7、約16.3、及び約23.8度から選択される2つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

10

## 【0166】

いくつかの実施形態では、形態V I I Iは、2 に関して、約7.2、約10.6、約14.7、約16.3、及び約23.8度から選択される3つ以上の特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

## 【0167】

いくつかの実施形態では、形態V I I Iは、2 に関して、約7.2、約10.6、約14.7、約16.3、約17.5、約18.1、約20.7、約21.5、約22.9、約23.8、約24.8、及び約27.4度から選択される1つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

20

## 【0168】

いくつかの実施形態では、形態V I I Iは、2 に関して、約7.2、約10.6、約14.7、約16.3、約17.5、約18.1、約20.7、約21.5、約22.9、約23.8、約24.8、及び約27.4度から選択される2つ以上の特徴的なピークを含むXRPDを有する。

## 【0169】

いくつかの実施形態では、形態V I I Iは、2 に関して、約7.2、約10.6、約14.7、約16.3、約17.5、約18.1、約20.7、約21.5、約22.9、約23.8、約24.8、及び約27.4度から選択される3つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

30

## 【0170】

いくつかの実施形態では、形態V I I Iは、2 に関して、約7.2、約10.6、約14.7、約16.3、約17.5、約18.1、約20.7、約21.5、約22.9、約23.8、約24.8、及び約27.4度から選択される4つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

## 【0171】

いくつかの実施形態では、形態V I I Iは、実質的に図41に描かれるXRPDパターンを有する。

## 【0172】

いくつかの実施形態では、形態V I I Iは、約75 の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態V I I Iは、約186 の温度で発熱ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態V I I Iは、約75 の温度で吸熱ピーク、及び約186 の温度で発熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態V I I Iは、実質的に図42に描かれるDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、形態V I I Iは、実質的に図43に描かれるTGAサーモグラムを有する。

40

## 【0173】

化合物Iジトシル酸塩の形態IX

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態IXと称される化合物Iジトシル酸塩の結晶形態に関する。

50

## 【0174】

いくつかの実施形態では、形態IXは、2 に関して、約5.3度で特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態IXは、2 に関して、約5.3、約10.5、約15.7、及び約16.3度から選択される特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

## 【0175】

いくつかの実施形態では、形態IXは、2 に関して、約5.3、約10.5、約15.7、及び約16.3度から選択される2つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

## 【0176】

いくつかの実施形態では、形態IXは、2 に関して、約5.3、約10.5、約15.7、及び約16.3度から選択される3つ以上の特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

## 【0177】

いくつかの実施形態では、形態IXは、2 に関して、約5.3、約10.5、約15.7、約16.3、約21.0、約21.4、及び約26.7度から選択される1つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

## 【0178】

いくつかの実施形態では、形態IXは、2 に関して、約5.3、約10.5、約15.7、約16.3、約21.0、約21.4、及び約26.7度から選択される2つ以上の特徴的なピークを含むXRPDを有する。

## 【0179】

いくつかの実施形態では、形態IXは、2 に関して、約5.3、約10.5、約15.7、約16.3、約21.0、約21.4、及び約26.7度から選択される3つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

## 【0180】

いくつかの実施形態では、形態IXは、2 に関して、約5.3、約10.5、約15.7、約16.3、約21.0、約21.4、及び約26.7度から選択される4つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

## 【0181】

いくつかの実施形態では、形態IXは、実質的に図44に描かれるXRPDパターンを有する。

## 【0182】

いくつかの実施形態では、形態IXは、約82 の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態IXは、約186 の温度で発熱ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態IXは、約82 の温度で吸熱ピーク、及び約186 の温度で発熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態IXは、実質的に図45に描かれるDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、形態IXは、実質的に図46に描かれるTGAサーモグラムを有する。

## 【0183】

化合物Iジトシル酸塩の形態X

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態Xと称される化合物Iジトシル酸塩の結晶形態に関する。

## 【0184】

いくつかの実施形態では、形態Xは、2 に関して、約5.3、約6.9、約10.4、及び約14.5度から選択される特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態Xは、2 に関して、約5.3、約6.9、約10.4、約14.5、約16.4、及び約18.0度から選択される特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

10

20

30

40

50

## 【0185】

いくつかの実施形態では、形態Xは、2 に関して、約5.3、約6.9、約10.4、約14.5、約16.4、及び約18.0度から選択される2つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

## 【0186】

いくつかの実施形態では、形態Xは、2 に関して、約5.3、約6.9、約10.4、約14.5、約16.4、及び約18.0度から選択される3つ以上の特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

## 【0187】

いくつかの実施形態では、形態Xは、2 に関して、約5.3、約6.9、約10.4、約14.5、約16.4、約18.0、約20.8、及び約24.0度から選択される1つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

10

## 【0188】

いくつかの実施形態では、形態Xは、2 に関して、約5.3、約6.9、約10.4、約14.5、約16.4、約18.0、約20.8、及び約24.0度から選択される2つ以上の特徴的なピークを含むXRPDを有する。

## 【0189】

いくつかの実施形態では、形態Xは、2 に関して、約5.3、約6.9、約10.4、約14.5、約16.4、約18.0、約20.8、及び約24.0度から選択される3つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

20

## 【0190】

いくつかの実施形態では、形態Xは、2 に関して、約5.3、約10.5、約15.7、約16.3、約21.0、約21.4、及び約26.7度から選択される4つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

## 【0191】

いくつかの実施形態では、形態Xは、実質的に図47に描かれるXRPDパターンを有する。

## 【0192】

いくつかの実施形態では、形態Xは、約79の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態Xは、約185の温度で発熱ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態Xは、約79の温度で吸熱ピーク、及び約185の温度で発熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態Xは、実質的に図48に描かれるDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、形態Xは、実質的に図49に描かれるTGAサーモグラムを有する。

30

## 【0193】

化合物Iジトシル酸塩の形態XI

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態XIと称される化合物Iジトシル酸塩の結晶形態に関する。

## 【0194】

いくつかの実施形態では、形態XIは、2 に関して、約5.4度で特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態XIは、2 に関して、約5.4、約6.7、約15.5、約16.1、及び約20.7度から選択される特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

40

## 【0195】

いくつかの実施形態では、形態XIは、2 に関して、約5.4、約6.7、約15.5、約16.1、及び約20.7度から選択される2つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

## 【0196】

いくつかの実施形態では、形態XIは、2 に関して、約5.4、約6.7、約15.5、

50

5、約16.1、及び約20.7度から選択される3つ以上の特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

【0197】

いくつかの実施形態では、形態X Iは、2 に関して、約5.4、約6.7、約15.5、約16.1、約20.7、約21.1、約22.5、及び約23.4度から選択される1つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

【0198】

いくつかの実施形態では、形態X Iは、2 に関して、約5.4、約6.7、約15.5、約16.1、約20.7、約21.1、約22.5、及び約23.4度から選択される2つ以上の特徴的なピークを含むXRPDを有する。

10

【0199】

いくつかの実施形態では、形態X Iは、2 に関して、約5.4、約6.7、約15.5、約16.1、約20.7、約21.1、約22.5、及び約23.4度から選択される3つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

【0200】

いくつかの実施形態では、形態X Iは、2 に関して、約5.4、約6.7、約15.5、約16.1、約20.7、約21.1、約22.5、及び約23.4度から選択される4つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

【0201】

いくつかの実施形態では、形態X Iは、実質的に図50に描かれるXRPDパターンを有する。

20

【0202】

いくつかの実施形態では、形態X Iは、約82 の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態X Iは、約186 の温度で発熱ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態X Iは、約82 の温度で吸熱ピーク、及び約186 の温度で発熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態X Iは、実質的に図51に描かれるDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、形態X Iは、実質的に図52に描かれるTGAサーモグラムを有する。

【0203】

30

化合物Iジトシル酸塩の形態X I I

いくつかの実施形態では、本出願は、下記及び実施例において記載される、形態X I Iと称される化合物Iジトシル酸塩の結晶形態に関する。

【0204】

いくつかの実施形態では、形態X I Iは、2 に関して、約5.1及び約6.8度から選択される特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態X I Iは、2 に関して、約5.1、約6.8、約8.8、約10.2、約9.2、及び約13.5度から選択される特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態では、形態X I Iは、2 に関して、約5.1、約6.8、約8.8、約9.2、約10.2、約13.5、約15.4、約16.5、及び約17.2度から選択される特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

40

【0205】

いくつかの実施形態では、形態X I Iは、2 に関して、約5.1、約6.8、約8.8、約9.2、約10.2、約13.5、約15.4、約16.5、及び約17.2度から選択される2つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

【0206】

いくつかの実施形態では、形態X I Iは、2 に関して、約5.1、約6.8、約8.8、約9.2、約10.2、約13.5、約15.4、約16.5、及び約17.2度から選択される3つ以上の特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

【0207】

50



いくつかの実施形態では、形態X I Iは、2 に関して、約5.1、約6.8、約8.8、約9.2、約10.2、約13.5、約15.4、約16.5、約17.2、約20.8、約22.1、及び約23.9度から選択される1つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

【0208】

いくつかの実施形態では、形態X I Iは、2 に関して、約5.1、約6.8、約8.8、約9.2、約10.2、約13.5、約15.4、約16.5、約17.2、約20.8、約22.1、及び約23.9度から選択される2つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

【0209】

いくつかの実施形態では、形態X I Iは、2 に関して、約5.1、約6.8、約8.8、約9.2、約10.2、約13.5、約15.4、約16.5、約17.2、約20.8、約22.1、及び約23.9度から選択される3つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

【0210】

いくつかの実施形態では、形態X I Iは、2 に関して、約5.1、約6.8、約8.8、約9.2、約10.2、約13.5、約15.4、約16.5、約17.2、約20.8、約22.1、及び約23.9度から選択される4つ以上の特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

【0211】

いくつかの実施形態では、形態X I Iは、実質的に図53に描かれるXRPDパターンを有する。

【0212】

いくつかの実施形態では、形態X I Iは、約81の温度で吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態X Iは、約186の温度で発熱ピークを有する。いくつかの実施形態では、形態X I Iは、約81の温度で吸熱ピーク、及び約186の温度で発熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す。いくつかの実施形態では、形態X Iは、実質的に図54に描かれるDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、形態X Iは、実質的に図55に描かれるTGAサーモグラムを有する。

【0213】

本明細書に開示される塩及び化合物は、中間体または最終化合物または塩中で発生する原子の全ての同位体を含み得る。同位体は、同じ原子番号であるが、異なる質量数を有する原子を含む。例えば、水素の同位体は、トリチウム及び重水素を含む。本発明の塩または化合物の1個以上の構成原子は、天然または非天然存在度の原子の同位体で交換または置換され得る。いくつかの実施形態では、塩または化合物は、少なくとも1個の重水素原子を含む。例えば、本開示の塩または化合物中の1個以上の水素原子は、重水素原子によって交換または置換され得る。いくつかの実施形態では、塩または化合物は、2個以上の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、塩または化合物は、1、2、3、4、5、6、7、または8個の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるジトシル酸塩または化合物中の水素原子は、1~32個の重水素原子で交換または置換され得る。いくつかの実施形態では、化合物I中のシクロプロピル基上の水素原子は、1、2、3、または4個の重水素原子で交換または置換され得る。いくつかの実施形態では、化合物I中のフェニル基上の全ての水素原子は、重水素原子で交換または置換され得る。いくつかの実施形態では、化合物I中のピペリジンとNH部分との間の-CH<sub>2</sub>-結合上の水素原子は、1個または2個の重水素原子で交換または置換され得る。いくつかの実施形態では、化合物I中のメトキシメチル基上の水素原子は、1~5個の重水素原子で交換または置換され得る。いくつかの実施形態では、化合物I中のシクロブチル及び/またはピペリジン環上の水素原子は、1~14個の重水素原子で交換または置換され得る。有機化合物中に同位体を含めるための合成方法は、当該技術分野において既知である。

10

20

30

40

50

## 【0214】

本明細書に記載される全ての塩及び化合物は、水及び溶媒（例えば、水和物及び溶媒和物）などの他の物質と共に見出され得るか、または単離され得る。固体状態であるとき、本明細書に記載される塩及び化合物は、様々な形態で発生し得、例えば、水和物を含む溶媒和物の形態をとり得る。

## 【0215】

いくつかの実施形態では、本発明の塩または結晶形態は、実質的に単離される。「実質的に単離される」とは、塩または結晶形態が、それが形成または検出された環境から少なくとも部分的にまたは実質的に分離されることを意味する。部分的な分離は、例えば、本発明の塩または結晶形態が豊富な組成物を含み得る。実質的な分離は、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%の本発明の塩または結晶形態を含有する組成物を含み得る。

10

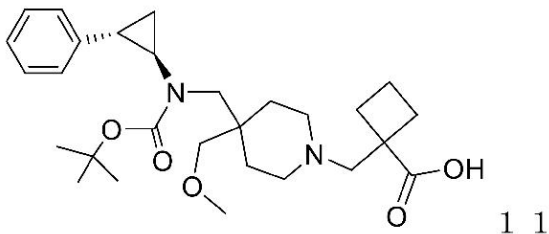
## 【0216】

## 合成調製

別の態様では、本開示は、化合物Iのジトシル酸塩、すなわち、1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ビス ( 4 - メチルベンゼンスルホナート ) の調製方法を提供する。この方法は、下記式を有する 1 - { [ 4 - ( { ( t e r t - ブトキシカルボニル ) [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) - 4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸 ( 11 ) を、

20

## 【化3】



30

溶媒中の p - トルエンシルホン酸 ( T s O H ) と、 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ビス ( 4 - メチルベンゼンスルホナート ) を形成するために十分な条件下で反応させることを含む。いくつかの実施形態では、化合物 ( 11 ) の量に関して、少なくとも約2モル等量の p - トルエンシルホン酸が反応に使用される。この反応を実行するための好適な溶媒としては、T H F、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、2 - メチル - T H F、アセトン、メチル t - ブチルエーテル、水、2 - ブタノン、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、反応は、T H F中で実行される。いくつかの実施形態では、方法は、1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ビス ( 4 - メチルベンゼンスルホナート ) の再結晶化のさらなるステップを含み得る。再結晶化のための好適な溶媒としては、T H F、2 - メチル - T H F、ヘキサン / 2 - ブタノン、ヘプタン / 2 - ブタノン、ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリル、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、再結晶化は、ヘプタン及び2 - ブタノンの混合溶媒中で実行される。反応は、一般に約50 ~ 60 または55 ~ 60の温度範囲で実行される。一実施形態では、反応は、約55 で実行される。

40

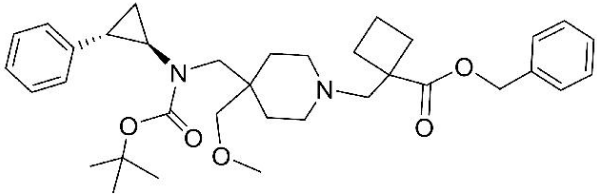
## 【0217】

本開示は、化合物 ( 11 ) の調製方法をさらに提供する。この方法は、下記式を有する

50

化合物(10) ベンジル1 - { [ 4 - ( { ( t e r t - ブトキシカルボニル) [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) - 4 - ( メトキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボキシレートを、

【化4】



10

10

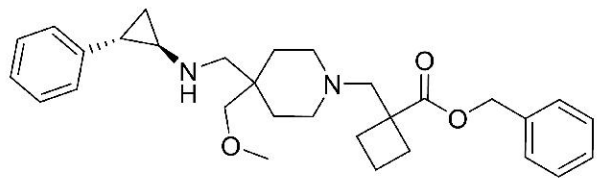
エタノールまたは水/エタノールの混合物などの溶媒中のKOH、NaOH、LiOH、またはCsOHなどの塩基と反応させることを含む。いくつかの実施形態では、この塩基を用いて化合物10中のベンジルエステル部分を加水分解する。一実施形態では、反応は、40 で実行される。いくつかの実施形態では、加水分解反応が完了すると、酸(HClなど、例えば水性HCl)を反応混合物に添加して混合物を中和する。

【0218】

いくつかの実施形態では、本開示は、化合物(10)の調製方法を提供する。この方法は、ベンジル1 - ( ( 4 - ( メトキシメチル ) - 4 - ( ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピルアミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) シクロブタンカルボキシレート(9)を、

20

【化5】



9

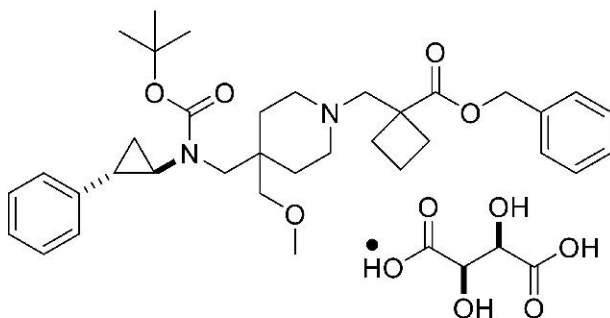
ジクロロメタンなどの溶媒中の二炭酸ジ - t - ブチルと反応させて、1 - { [ 4 - ( { ( t e r t - ブトキシカルボニル) [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) - 4 - ( メトキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸を形成することを含む。

30

【0219】

化合物(10)は、精製され得る。例えば、この精製は、化合物(10)をL-酒石酸と反応させて、化合物(10)L-酒石酸塩を、

【化6】



(10L-酒石酸塩)

40

任意に1つ以上の溶媒(例えば、イソプロパノール、メタノール、及びn-ヘプタン)の存在下で形成することと、化合物(10)L-酒石酸塩をNaHCO<sub>3</sub>と反応させて、任意に溶媒(例えば、ジクロロメタン)の存在下で精製化合物(10)を形成することと、を含む。L-酒石酸は、化合物10と共に結晶塩を形成することができ、これは化合物1

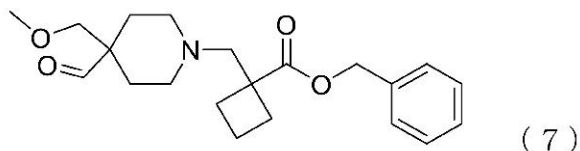
50

0 中の不純物を除去することにおいて有効である。いくつかの実施形態では、前述の精製プロセス後、化合物 10 の純度は、前述の精製プロセスを受けていない化合物 10 の純度（約 90% ~ 約 95% の範囲であり得る）と比較して約 99% 超である。

【0220】

いくつかの実施形態では、本開示は、化合物（9）の調製方法を提供する。この方法は、下記式を有するベンジル 1 - { [ 4 - ホルミル - 4 - （メトキシメチル）ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボキシレート（7）、

【化7】



10

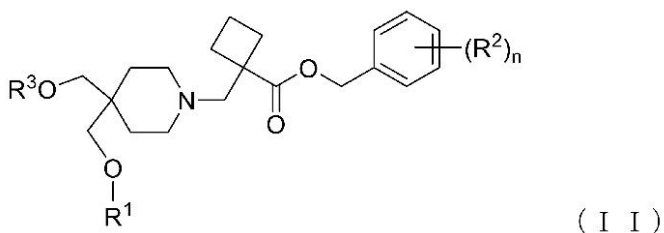
及び（1R, 2S）- 2 - フェニルシクロプロパンアミン（8）を、ジクロロメタンなどの溶媒に溶解して混合物を形成することと、この混合物を、化合物（9）を形成するために十分な条件下で溶媒中の還元剤と反応させることと、を含む。好適な還元剤としては、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiAlH}_4$ 、水素化ジイソブチルアルミニウム、ホウ水素化トリエチルリチウム、水素化ビス（2 - メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム、及びホウ水素化シアノナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。好適な溶媒としては、ジクロロメタン、THF、ヘキサン、ベンゼン、エーテル、メタノール、酢酸、アセトニトリル、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、溶媒は、ジクロロメタン、またはジクロロメタン及び酢酸の混合物である。

20

【0221】

別の態様では、本開示は、化合物 I のトシル酸塩の合成に有用な合成中間体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、式（II）を有する合成中間体を提供し、

【化8】



30

式中、 $R^1$  が、 $C_1 \sim 6$  アルキルまたは  $C_1 \sim 6$  ハロアルキルであり、 $R^2$  が、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $C_1 \sim 4$  ハロアルキル、または  $C_1 \sim 4$  ハロアルコキシであり、 $R^3$  が、H または不安定基であり、下付き文字  $n$  が、0、1、2、または 3 である。式（II）の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^1$  は、 $\text{CH}_3$  である。式（II）の化合物の他の実施形態では、 $n$  は、0 である。式（II）の化合物の他の実施形態では、 $R^3$  は、H、*p*-トルエンシルホニル、メタンシルホニル、またはトリフルオロメタンシルホニルである。式（II）の化合物の他の実施形態では、 $R^3$  は、H である。式（II）の化合物の一実施形態では、 $R^1$  は、 $\text{CH}_3$  であり、 $n$  は、0 であり、 $R^3$  は、H である。

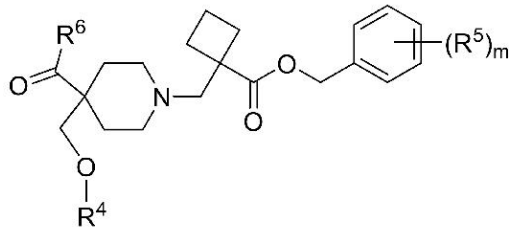
40

【0222】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（III）を有する合成中間体を提供し、

50

## 【化 9】



( I I I )

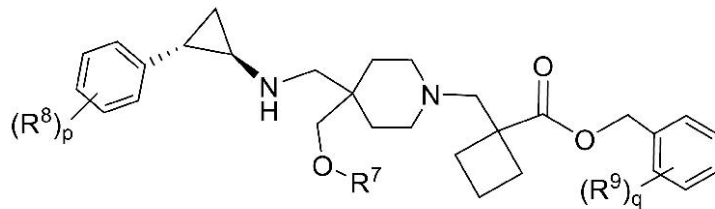
式中、 $R^4$  が、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ ハロアルキルであり、 $R^5$  が、ハロ、 $CN$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり、 $R^6$  が、 $H$ またはハロであり、下付き文字 $m$ が、0、1、2、または3である。式(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^4$  は、 $CH_3$ である。式(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 $m$ は、0である。式(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^6$  は、 $H$ 、 $Cl$ 、または $Br$ である。式(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^6$  は、 $H$ である。式(III)の化合物の一実施形態では、 $R^4$  は、 $CH_3$ であり、 $R^6$  は、 $H$ であり、 $m$ は、0である。

10

## 【0223】

いくつかの実施形態では、本開示は、式(IV)を有する合成中間体を提供し、

## 【化10】



( I V )

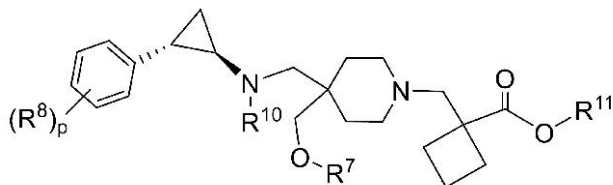
式中、 $R^7$  が、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ ハロアルキルであり、 $R^8$  が、ハロ、 $CN$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり、 $R^9$  が、ハロ、 $CN$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり、下付き文字 $p$ が、0、1、2、または3であり、下付き文字 $q$ が、0、1、2、または3である。式(IV)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^7$  は、 $CH_3$ である。式(IV)の化合物のいくつかの実施形態では、 $p$ は、0である。式(IV)の化合物のいくつかの実施形態では、 $q$ は、0である。式(IV)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^7$  は、 $CH_3$ であり、 $p$ は、0であり、 $q$ は、0である。

30

## 【0224】

いくつかの実施形態では、本開示は、式(V)を有する合成中間体を提供し、

## 【化11】



( V )

式中、 $R^7$  が、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ ハロアルキルであり、 $R^8$  が、ハロ、 $CN$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり、 $R^{10}$  が、アミノ保護基であり、 $R^{11}$  が、カルボキシルまたはヒドロキシル保護基であり、下付き文字 $p$ が、0、1、2、または3である。式(V)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^7$  は、 $CH_3$ である。式(V)の化合物のいくつかの実施形態

40

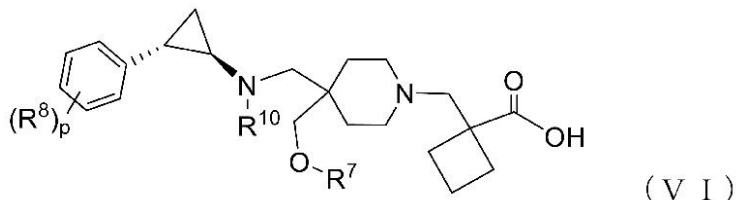
50

では、 $R^{10}$  は、*t*-ブトキシカルボニルである。式(V)の化合物のいくつかの実施形態では、 $p$  は、0である。式(V)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{11}$  は、ベンジル基であり、フェニルは、1~3個の $R^9$ 置換基で任意に置換される。式(V)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{11}$  は、ベンジル基である。式(V)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^7$  は、 $CH_3$ であり、 $R^{10}$  は、*t*-ブトキシカルボニルであり、 $R^{11}$  は、ベンジルであり、 $p$  は、0である。

【0225】

いくつかの実施形態では、本開示は、式(VI)を有する合成中間体を提供し、

【化12】



式中、 $R^7$  が、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ ハロアルキルであり、 $R^8$  が、ハロ、 $CN$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり、 $R^{10}$  が、アミノ保護基であり、下付き文字 $p$ が、0、1、2、または3である。式(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^7$  は、 $CH_3$ である。式(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^{10}$  は、*t*-ブトキシカルボニルである。式(VI)の化合物のいくつかの実施形態では、 $p$  は、0である。式(V)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R^7$  は、 $CH_3$ であり、 $R^{10}$  は、*t*-ブトキシカルボニルであり、 $p$  は、0である。式(II)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の中間体化合物は、実施例1に記載される合成プロトコルを使用して調製され得る。

【0226】

本明細書に記載されるプロセスは、当該技術分野において既知の任意の好適な方法に従ってモニタリングされ得る。例えば、生成物形成は、核磁気共鳴分光法(例えば、 $^1H$ もしくは $^{13}C$ )、赤外線分光法、分光光度法(例えば、UV-可視)、または質量分光法などの分光法的手段によって、あるいは高性能液体クロマトグラフィ(HPLC)または薄層クロマトグラフィなどのクロマトグラフィによってモニタリングされ得る。反応によって得られる化合物は、当該技術分野において既知の任意の好適な方法によって精製され得る。例えば、好適な吸着剤(例えば、シリカゲル、アルミナ等)上のクロマトグラフィ(中間圧)、HPLC、もしくは分取薄層クロマトグラフィ; 蒸留; 昇華; 滴定; または再結晶化。化合物の純度は、一般に、融点を測定する(固体の場合)、NMRスペクトルを得る、またはHPLC分離を行うなどの物理的方法によって決定される。融点が減少する場合、NMRスペクトルにおける望ましくないシグナルが減少する場合、またはHPLCトレースにおける外来性ピークが除去される場合、化合物は精製されたと言える。いくつかの実施形態では、化合物は、実質的に精製される。

【0227】

化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を伴い得る。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学的性質は、例えば、Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>th</sup> Ed., John Wiley & Sons: New York, 2006において見出され、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0228】

本明細書に記載されるプロセスの反応は、熟練者によって容易に決定され得る適切な温度で実行され得る。反応温度は、例えば、試薬及び溶媒の融点及び沸点(存在する場合)、反応の熱力学(例えば、激しい発熱性反応は、低温で実行される必要があり得る)、な

らびに反応の動力学（例えば、高い活性化エネルギー障壁は、高温を必要とし得る）に依存するであろう。「高温」は、室温（約 22 °C）より上の温度を指す。

#### 【0229】

本明細書に記載されるプロセスの反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中で実行され得る。好適な溶媒は、反応が実行される温度、すなわち、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲に及び得る温度において、出発物質（反応物質）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所定の反応は、1つの溶媒または2つ以上の溶媒の混合物中で実行され得る。反応ステップに応じて、その特定の反応ステップに好適な溶媒（複数可）が選択され得る。適切な溶媒としては、水、アルカン（例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等、またはそれらの混合物）、芳香族溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等）、エーテル（ジアルキルエーテル、メチル tert - ブチルエーテル（MTBE）、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン等）、エステル（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、ハロゲン化炭化水素溶媒（例えば、ジクロロメタン（DCM）、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン）、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、アセトン、アセトニトリル（ACN）、ヘキサメチルホスホルアミド（HMPA）、及びN - メチルピロリドン（NMP）が挙げられる。そのような溶媒は、それらの湿潤形態または無水形態のいずれかで使用され得る。

10

#### 【0230】

化合物のラセミ混合物の分解は、当該技術分野において既知の多くの方法のうちのいずれかによって実行され得る。例示的な方法としては、光学活性塩形成有機酸である「キラル分解酸」を使用する部分再結晶化が挙げられる。部分再結晶化方法のための好適な分解剤は、例えば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、または様々な光学活性カンファースルホン酸のD形態及びL形態などの光学活性酸である。ラセミ混合物の分解はまた、光学活性分解剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）で充填したカラム上の溶出によって実行され得る。好適な溶出溶媒組成物は、当業者によって決定され得る。

20

#### 【0231】

使用方法

ジトシル酸塩を含む本明細書に記載される化合物Iのトシル酸塩は、LSD1の活性を阻害することができ、したがってLSD1の活性と関連した疾患及び障害の治療において有用である。本開示は、個体（例えば、患者）におけるLSD1関連または媒介性疾患または障害の治療方法であって、そのような治療を必要とする個体に、治療有効量または用量の化合物Iトシル酸塩、またはその実施形態のうちのいずれか、またはその薬学的組成物を投与することによる治療方法を提供する。本開示はまた、LSD1関連または媒介性疾患または障害の治療に使用するための、化合物Iジトシル酸塩、またはその実施形態のうちのいずれか、またはその薬学的組成物を提供する。また、LSD1関連または媒介性疾患または障害を治療するための医薬品の製造における、化合物I p - トルエンシルホン酸塩、またはその実施形態のうちのいずれか、またはその薬学的組成物が提供される。

30

40

#### 【0232】

LSD1関連もしくは媒介性疾患は、LSD1が役割を果たすか、またはその疾患もしくは病態がLSD1の発現もしくは活性と関連している任意の疾患もしくは病態を指す。LSD1関連疾患は、過剰発現及び/または異常活性レベルを含むLSD1の発現または活性に直接または間接的に関連付けられる任意の疾患、障害、または病態を含み得る。異常活性レベルは、正常な健康組織または細胞における活性レベルを、罹患した細胞における活性レベルと比較することによって決定され得る。LSD1関連疾患はまた、LSD1活性を調節することによって予防、改善、阻害、または治癒され得る任意の疾患、障害、または病態を含み得る。いくつかの実施形態では、疾患は、LSD1の異常な活性または発現（例えば、過剰発現）を特徴とする。いくつかの実施形態では、疾患は、変異体LSD

50

D 1 を特徴とする。L S D 1 関連疾患はまた、L S D 1 の発現または活性の調節が有益である任意の疾患、障害、または病態を指し得る。したがって、本開示のトシル酸塩を使用して、L S D 1 が役割を果たすことが知られている疾患及び病態を治療するか、またはその重症度を軽減することができる。

【 0 2 3 3 】

本開示のトシル酸塩を使用して治療可能な疾患及び病態としては、一般に、癌、炎症、自己免疫疾患、ウイルス誘導性病理、 $\alpha$ -グロビン症 ( g l o b i n o p a t h i e s )、及び L S D 1 活性に関連付けられた他の疾患が挙げられる。

【 0 2 3 4 】

本開示に従うトシル酸塩を使用して治療可能な癌としては、例えば、血液癌、肉腫、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌が挙げられる。

10

【 0 2 3 5 】

例示的な血液癌としては、リンパ腫及び白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病 ( A L L )、急性骨髄性白血病 ( A M L )、急性前骨髄球性白血病 ( A P L )、慢性リンパ球性白血病 ( C L L )、慢性骨髄性白血病 ( C M L )、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( D L B C L )、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫 ( 再発性または難治性 N H L 及び再発濾胞性を含む )、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患 ( 例えば、原発性骨髄線維症 ( P M F )、真性多血症 ( P V )、本態性血小板増加症 ( E T ) )、骨髄異形成症候群 ( M D S )、T - 細胞急性リンパ芽球性白血病 ( T - A L L )、及び多発性骨髄腫が挙げられる。

20

【 0 2 3 6 】

例示的な肉腫としては、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋肉腫、線維腫、脂肪腫、過誤腫、及び奇形腫が挙げられる。

【 0 2 3 7 】

例示的な肺癌としては、非小細胞肺癌 ( N S C L C )、小細胞肺癌、気管支原性癌 ( 扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌 )、肺泡 ( 気管支 ) 癌、気管支腺腫、軟骨性過誤腫、及び中皮腫が挙げられる。

【 0 2 3 8 】

例示的な胃腸癌としては、食道 ( 扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫 )、胃 ( 上皮性悪性腫瘍、リンパ腫、平滑筋肉腫 )、膵臓 ( 管腺癌、膵島細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、V I P 産生腫瘍 )、小腸 ( 腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫 ( K a p o s i ' s s a r c o m a )、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫 )、大腸 ( 腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫 ) の癌、及び直腸結腸癌が挙げられる。

30

【 0 2 3 9 】

例示的な泌尿生殖路癌としては、腎臓 ( 腺癌、ウィルムス腫瘍、[ 腎芽細胞腫 ] )、膀胱及び尿道 ( 扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌 )、前立腺 ( 腺癌、非上皮性悪性腫瘍 )、ならびに睾丸 ( 精上皮腫、奇形腫、胚性癌、奇形癌、絨毛腫、非上皮性悪性腫瘍、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫 ) の癌が挙げられる。

40

【 0 2 4 0 】

例示的な肝臓癌としては、肝癌 ( 肝細胞癌 )、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が挙げられる。

【 0 2 4 1 】

例示的な骨癌としては、例えば、骨原性肉腫 ( 骨肉腫 )、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫 ( 細網肉腫 )、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫 ( o s t e o c h r o n f r o m a ) ( 骨軟骨性外骨腫 )、良性軟骨腫瘍、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫 ( c h o n d r o m y x o f i b r o m a )、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍が挙げられる。

50



## 【0242】

例示的な神経系癌としては、頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫（meningioma）、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫（medulloblastoma）、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽腫、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、及び脊髄（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、非上皮性悪性腫瘍）の癌、ならびに神経芽細胞腫及びレルミット・ダクロス病が挙げられる。

## 【0243】

例示的な婦人科癌としては、子宮（子宮内膜癌）、頸部（子宮頸癌、前腫瘍（pre-tumor）子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌）、顆粒膜 - 莢膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、腔（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、及び卵管（上皮性悪性腫瘍）の癌が挙げられる。

10

## 【0244】

例示的な皮膚癌としては、黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫（Kaposi's sarcoma）、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが挙げられる。

## 【0245】

本開示のトシル酸塩をさらに使用して、例えば、乳癌、前立腺癌、頭頸部癌、咽頭癌、口腔癌、及び甲状腺癌（例えば、甲状腺乳頭癌）を含む、LSD1が過剰発現され得る癌種を治療することができる。

20

## 【0246】

本開示のトシル酸塩をさらに使用して、カウデン症候群及びBannayan-Zonana症候群などの遺伝性障害を治療することができる。

## 【0247】

本開示のトシル酸塩をさらに使用して、単純ヘルペスウイルス（HSV）、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、ヒトサイトメガロウイルス、B型肝炎ウイルス（HBV）、及びアデノウイルスなどのウイルス疾患を治療することができる。

## 【0248】

本開示のトシル酸塩をさらに使用して、例えば、サラセミア及び鎌状赤血球貧血を含むグロビン症を治療することができる。

30

## 【0249】

本開示のトシル酸塩を使用して、三種陰性乳癌（TNBC）、骨髄異形成症候群、精巣癌、胆管癌、食道癌、及び尿路上皮癌を治療することができる。

## 【0250】

いくつかの実施形態では、本開示の塩は、疾患を発症する危険性の予防または低減、例えば、疾患、病態、または障害の素因があり得るが、その疾患の病理または総体症状をまだ経験していないかまたは示していない個体における、疾患、病態、または障害を発症する危険性の予防または低減に有用であり得る。

40

## 【0251】

併用療法

癌細胞成長及び生存は、複数のシグナル伝達経路によって影響を受け得る。したがって、異なるキナーゼ阻害剤を組み合わせて（それらが活性を調節するキナーゼにおいて異なる選好を示す）、そのような病態を治療することが有用である。2つ以上のシグナル伝達経路（または所定のシグナル伝達経路に関与する2つ以上の生物学的分子）を標的とすることは、細胞集団において生じる薬物抵抗の可能性を低減し、かつ/または治療の毒性を低減することができる。

## 【0252】

本明細書に記載されるLSD1阻害剤の塩は、複数のシグナル伝達経路によって影響を

50

受ける癌などの疾患の治療のための1つ以上の他のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用され得る。例えば、組み合わせは、癌の治療のための以下のキナーゼの1つ以上の阻害剤を含み得る。Akt1、Akt2、Akt3、TGF-R、Pim、PKA、PKG、PKC、Cam-キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGFR、PDGFR、CSFIR、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK、及びB-Raf。追加として、本明細書に記載されるLSD1阻害剤の塩は、PI3K、Akt(Akt1、Akt2、及びAkt3を含む)、ならびにmTORキナーゼなどのPIK3/Akt/mTORシグナル伝達経路と関連したキナーゼの阻害剤と組み合わせることができる。

#### 【0253】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるLSD1阻害剤の塩は、エピジェネティック調節因子を標的とする治療剤と組み合わせて使用され得る。エピジェネティック調節因子の例としては、プロモドメイン阻害剤、ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ、ヒストン脱メチル化酵素、ヒストンデアセチラーゼ、ヒストンアセチラーゼ、及びDNAメチルトランスフェラーゼが挙げられる。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤としては、例えば、ポリノスタットが挙げられる。

#### 【0254】

癌及び他の増殖性疾患を治療するために、本明細書に記載されるLSD1阻害剤の塩は、化学療法剤、核受容体のアゴニストもしくはアンタゴニスト、または他の抗増殖剤と組み合わせて使用され得る。本発明の化合物はまた、手術または放射線療法などの医学療法、例えば、放射線、中性子線放射線療法、電子線放射線療法、陽子療法、近接照射療法、及び全身性放射活性同位体と組み合わせて使用され得る。好適な化学療法剤の例としては、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザチジン、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、プレオマイシン、ボルテゾミブ(bortezomib)、ボルテゾミブ、静脈ブスルファン、経口ブスルファン、カルステロン、カペシタピン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタピン、デニロイキン、デニロイキンジフチトックス、デキシラゾキサン、ドセタキセル、ドキシソルピシン、ドロモスタノロンプロピオネート、エクリズマブ、エピルピシン、エルロチニブ、エストラムスチン、エトポシドリン酸塩、エトポシド、エキセメスタン、フェンタニルクエン酸塩、フィルグラスチム、フロキシウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブオゾガミシン、ゴセレリン酢酸塩、ヒストレリン酢酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブメシル酸塩、インターフェロン $\gamma$ 2a、イリノテカン、ラパチニブジトシル酸塩、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド酢酸塩、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メゲストロール酢酸塩、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、ミトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロンフェンプロピオン酸塩、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、バクリタキセル、パミドロネート、パノビノスタット、パニツムマブ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスプリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スニチニブマレイン酸塩、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクト

ン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルピシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルピン、ポリノスタット、及びゾレドロン酸塩のうちのいずれかが挙げられる。

【0255】

いくつかの実施形態では、抗体及びサイトカインなどの生物学的抗癌薬は、本明細書に記載されるLSD1阻害剤の塩と組み合わせることができる。加えて、微小環境または免疫応答を調節する薬物は、本発明の化合物と組み合わせることができる。そのような薬物の例としては、抗Her2抗体、抗CD20抗体、抗CTLA1、抗PD-1、抗PDL1、及び他の免疫治療薬が挙げられる。

10

【0256】

癌及び他の増殖性疾患を治療するために、本明細書に記載されるLSD1阻害剤の塩は、FGFR阻害剤(FGFR1、FGFR2、FGFR3、またはFGFR4)、JAKキナーゼ阻害剤(ルキソリチニブ、追加のJAK1/2及びJAK1-選択的パリシチニブまたはINCB39110)、Pimキナーゼ阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤(PI3K-選択的及び広域スペクトルPI3K阻害剤を含む)、PI3K-阻害剤(PI3K-選択的阻害剤など)、MEK阻害剤、CSF1R阻害剤、TAM受容体チロシンキナーゼ阻害剤(Tyro-3、Ax1、及びMer)、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、BRAf阻害剤、mTOR阻害剤、プロテアソーム阻害剤(ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ)、HDAC阻害剤(パノピノスタット、ポリノスタット)、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、デキサメタゾン、プロモ及び特異的末端ファミリーメンバー阻害剤(例えば、プロモドメイン阻害剤またはBET阻害剤)、及びインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ阻害剤(エパカドスタット及びNLG919)を含む、標的化療法と組み合わせ使用され得る。

20

【0257】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるLSD1阻害剤の塩は、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせ使用され得る。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としてはCD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K、PI3K、TAM、アルギナーゼ、CD137(4-1BBとしても知られる)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、PD-1、PDL1、及びPDL2などの免疫チェックポイント分子に対する阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、及びCD137から選択される刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、及びVISTAから選択される阻害性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤、及びTGFR阻害剤から選択される1種以上の薬剤と組み合わせ使用され得る。

30

40

【0258】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗PD1抗体、抗PDL1抗体、または抗CTLA-4抗体である。

【0259】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1の阻害剤、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペムプロリズマブ(MK-3475としても知られる)、ピジリズマブ、SHR-1210、PDR001、イピルミマブ、またはAMP-224である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペムプロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体は、ペムプロリズ

50

マブである。

【0260】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、BMS-935559、MED14736、MPDL3280A(RG7446としても知られる)、またはMSB0010718Cである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、MPDL3280AまたはMED14736である。

【0261】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA-4の阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブである。

10

【0262】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害剤、例えば、抗LAG3抗体である。いくつかの実施形態では、抗LAG3抗体は、BMS-986016またはLAG525である。

【0263】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、GITRの阻害剤、例えば、抗GITR抗体である。いくつかの実施形態では、抗GITR抗体は、TRX518またはMK-4166である。

20

【0264】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、OX40の阻害剤、例えば、抗OX40抗体またはOX40L融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、抗OX40抗体は、MED10562である。いくつかの実施形態では、OX40L融合タンパク質は、MED16383である。

【0265】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるLSD1阻害剤の塩は、癌などの疾患の治療のための1種以上の薬剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、この薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド(CY)、メルファラン(MEL)、及びベンダムスチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、カルフィルゾミブである。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、デキサメタゾン(DEX)である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、レナリドミド(LEN)またはポマリドミド(POM)である。

30

【0266】

自己免疫または炎症病態を治療するために、本明細書に記載されるLSD1阻害剤の塩は、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、コルチゾン、プレドニゾン、またはフルメトロンなどのコルチコステロイドと組み合わせて投与され得る。

【0267】

自己免疫または炎症病態を治療するために、本明細書に記載されるLSD1阻害剤の塩は、フルオシノロンアセトニド(Retisert(登録商標))、リメキソロン(AL-2178、Vexol、Alcon)、またはシクロスポリン(Restasis(登録商標))と組み合わせて投与され得る。

40

【0268】

自己免疫または炎症病態を治療するために、本明細書に記載されるLSD1阻害剤の塩は、Dehydrex(商標)(Holles Labs)、Civamide(Opko)、ヒアルロン酸ナトリウム(Vismed、Lantibio/TRB Chemedia)、シクロスポリン(ST-603、Sirion Therapeutics)、ARG101(T)(テストステロン、Argentis)、AGR1012(P)(Argentis)、エカベトナトリウム(Senju-Ista)、ゲファルナート(

50

Santen)、15-(s)-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(15(S)-HETE)、セビレミン、ドキシサイクリン(ALT-0501, Alacrity)、ミノサイクリン、iDestrin(商標)(NP50301, Nascent Pharmaceuticals)、シクロスポリンA(Nova22007, Novagali)、オキシテトラサイクリン(Duramycin, MOL1901, Lantibio)、CF101(2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-[6-[(3-ヨードフェニル)メチルアミノ]プリン-9-イル]-N-メチル-オキソラン-2-カルバミル、Can-Fite Biopharma)、ボククロスポリン(LX212またはLX214, Lux Biosciences)、ARG103(Agentis)、RX-10045(合成レゾルピン類似体, Resolvix)、DYN15(Dyanmis Therapeutics)、リボグリタゾン(DE011, Daiichi Sanko)、TB4(RegeneRx)、OPH-01(Ophthalmis Monaco)、PCS101(Pericor Science)、REV1-31(Evolutec)、Lacritin(Senju)、レバミピド(Otsuka-Novartis)、OT-551(Othera)、PAI-2(ペンシルバニア大学及びテンプル大学)、ピロカルピン、タクロリムス、ピメクロリムス(AMS981, Novartis)、エタボン酸ロテブレドノール、リツキシマブ、ジクアフォソル四ナトリウム(INS365, Inspire)、KLS-0611(Kissei Pharmaceuticals)、デヒドロエピアンドロステロン、アナキンラ、エファリズマブ、ミコフェノール酸ナトリウム、エタネルセプト(Embre1(登録商標))、ヒドロキシクロロキン、NGX267(TorreyPines Therapeutics)、またはサリドマイドから選択される1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与され得る。

【0269】

- サラセミアまたは鎌状赤血球症(鎌状赤血球貧血)を治療するために、本明細書に記載されるLSD1阻害剤の塩は、単独で、またはHydrea(登録商標)(ヒドロキシ尿素)などの本明細書に記載される1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与され得る。

【0270】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるLSD1阻害剤の塩は、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、麻酔剤、抗炎症剤(ステロイド系及び非ステロイド系抗炎症薬を含む)、ならびに抗アレルギー剤から選択される1種以上の薬剤と組み合わせて投与され得る。好適な医薬品の例としては、アミカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、ストレプトマイシン、ネチルマイシン、及びカナマイシンなどのアミノグリコシド；シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、ロメフロキサシン、レボフロキサシン、及びエノキサシンなどのフルオロキノロン；ナフチリジン；スルホンアミド；ポリミキシン；クロラムフェニコール；ネオマイシン；パラモマイシン；コリスチメタート；バシトラシン；バンコマイシン；テトラサイクリン；リファムピン及びその誘導体(「リファムピン」)；シクロセリン；β-ラクタム；セファロスポリン；アムホテリシン；フルコナゾール；フルシトシン；ナタマイシン；ミコナゾール；ケトコナゾール；コルチコステロイド；ジクロフェナク；フルルビプロフェン；ケトロラク；スプロフェン；クロモリン；ロドキサミド；レボカバステン；ナファゾリン；アンタゾリン；フェニラミン；またはアザリド抗生物質が挙げられる。

【0271】

本明細書に記載されるLSD1阻害剤の塩と組み合わされ得る薬剤の他の例としては、ドネペジル及びリバスチグミンなどのアルツハイマー病の治療薬；L-DOPA/カルビドパ、エンタカボン、ロピニロール、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル、及びアマンタジンなどのパーキンソン病の治療薬；インターフェロン(例えば、Avonex(登録商標)及びRebif(登録商標))、グラチラマー酢酸塩、及びミトキサントロンなどの多発性硬化症(MS)を治療するための薬剤；アルブテロール及びモンテルカストなどの喘息の治療薬；ジプレキサ、リスベルダル、セロクエル、及びハロペリドールなどの統合失調症を治療するための薬剤；コルチコステロ

10

20

30

40

50

イドなどの抗炎症剤、例えばデキサメタゾンもしくはプレドニゾン、TNF遮断剤、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、及びスルファサラジン；シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、及びスルファサラジンなどの免疫抑制剤を含む免疫調節剤；アセチルコリンステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャンネル遮断剤、リルゾール、もしくは抗パーキンソン剤などの神経栄養因子； $\alpha$ -遮断剤、ACE阻害剤、利尿剤、硝酸塩、カルシウムチャンネル遮断剤、もしくはスタチンなどの心血管疾患を治療するための薬剤；コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、及び抗ウイルス剤などの肝疾患を治療するための薬剤；コルチコステロイド、抗白血病薬、もしくは成長因子などの血液障害を治療するための薬剤；または グロブリンなどの免疫不全障害を治療するための薬剤が挙げられる。

10

#### 【0272】

2つ以上の製剤が患者に投与される場合、それらは同時に、順次、または組み合わせで（例えば、2種より多くの薬剤の場合）投与され得る。

#### 【0273】

製剤化、剤形、及び投与

本開示の塩は、薬学的組成物の形態で投与され得る。したがって、本開示は、本発明の塩、またはその実施形態のうちのいずれか、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。これらの組成物は、薬学的分野において周知の方法で調製され得、局所または全身治療が示されるかどうか、及び治療される領域に応じて様々な経路によって投与され得る。投与は、局所（経皮、上皮、眼を含む、及び粘膜（鼻腔内、膈、及び直腸送達を含む））、肺（例えば、粉末またはエアロゾルの吸入または吹送（噴霧器によるものを含む））、髄腔内または鼻腔内）、経口または非経口であり得る。非経口投与としては、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内注射もしくは注入、または頭蓋内、例えば髄腔内もしくは心室内投与が挙げられる。非経口投与は、単回ボラス用量の形態であり得るか、または例えば、連続かん流ポンプによるものであり得る。局所投与のための薬学的組成物及び製剤としては、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、坐薬、スプレー、液体、及び粉末が挙げられ得る。従来の薬学的担体、水性、粉末、または油性基剤、増粘剤等は、必須であるか、または望ましい場合がある。

20

#### 【0274】

本開示はまた、1つ以上の薬学的に許容される担体（賦形剤）と組み合わせ、本発明の塩を活性成分として含有する薬学的組成物を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、局所投与に好適である。本発明の組成物を作製する際に、活性成分は、典型的に賦形剤と混合され、賦形剤によって希釈されるか、または例えば、カプセル、小袋、紙、または他の容器の形態でそのような担体に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、活性成分のためのビヒクル、担体、または媒質として作用する固体、半固体、または液体材料であり得る。したがって、組成物は、錠剤、ピル、粉末、舐剤、小袋、カセット、エリキシル、懸濁液、乳剤、溶液、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒質中）、例えば、10重量%までの活性化化合物を含有する軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐薬、無菌注射液、ならびに無菌包装粉末の形態であり得る。

30

40

#### 【0275】

製剤を調製する際は、他の成分と組み合わせる前に、活性化化合物を粉碎して適切な粒径を提供することができる。活性化化合物が実質的に不溶性である場合、200メッシュ未満の粒径まで粉碎され得る。活性化化合物が実質的に水溶性である場合、粒径を粉碎によって例えば、約40メッシュに調整して、製剤中の実質的に均一な分布を提供することができる。

#### 【0276】

本発明の塩は、湿式粉碎などの既知の粉碎手順を使用して粉碎され、錠剤形成及び他の製剤型に適切な粒径を得ることができる。本発明の化合物の細分された（ナノ粒子）調製品は、当該技術分野において既知のプロセスによって調製され得る。例えば、WO200

50

2 / 0 0 0 1 9 6 を参照されたい。

【 0 2 7 7 】

好適な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤は、追加としてタルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱物油などの潤沢剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁剤；メチル及びプロピルヒドロキシ安息香酸塩などの保存剤；ならびに甘味剤及び香味剤を含み得る。本発明の組成物は、当該技術分野において既知の手順を用いることによって患者に投与した後に、活性成分の迅速、持続、または遅延放出を提供するように製剤化

10

【 0 2 7 8 】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、ケイ酸化微結晶セルロース（SMCC）、及び少なくとも1つの本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、ケイ酸化微結晶セルロースは、約98%微結晶セルロース及び約2%二酸化ケイ素w/wを含む。

【 0 2 7 9 】

いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも本明細書に記載される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む持続放出組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される塩、ならびに微結晶セルロース、ラクトース一水和物、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリエチレンオキッドから選択される少なくとも1つの構成成分を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも1つの本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び微結晶セルロース、ラクトース一水和物、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される塩、及び微結晶セルロース、ラクトース一水和物、及びポリエチレンオキッドを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、ステアリン酸マグネシウムまたは二酸化ケイ素をさらに含む。いくつかの実施形態では、微結晶セルロースは、Avicel PH102（商標）である。いくつかの実施形態では、ラクトース一水和物は、Fast-flor 316（商標）である。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 K4M（例えば、Methocel K4 M Premier（商標））、及び/またはヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 K100LV（例えば、Methocel K00LV（商標））である。いくつかの実施形態では、ポリエチレンオキッドは、ポリエチレンオキッドWSR 1105（例えば、Polyox WSR 1105（商標））である。

20

30

【 0 2 8 0 】

いくつかの実施形態では、湿式造粒プロセスを使用して組成物を生成する。いくつかの実施形態では、乾式造粒プロセスを使用して組成物を生成する。

【 0 2 8 1 】

組成物は、単位剤形で製剤化され得、各投与量は、約5～約1,000mg（1g）、より通常は約100mg～約500mgの活性成分を含有する。いくつかの実施形態では、各投与量は、約10mgの活性成分を含有する。いくつかの実施形態では、各投与量は、約50mgの活性成分を含有する。いくつかの実施形態では、各投与量は、約25mgの活性成分を含有する。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単位投薬量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤に関連して、所望の治療効果を生み出すように算出された、既定量の活性物質を含有する。固体経口剤形としては、例えば、錠剤、カプセル、及びピルが挙げられる。

40

【 0 2 8 2 】

薬学的組成物を製剤化するために使用される構成成分は、高純度のものであり、実質的に潜在的に有害な汚染物質を含まない（例えば、少なくとも国の食品グレード、一般には

50

少なくとも分析グレード、より典型的には少なくとも医薬品グレード)。特にヒト消費の場合、組成物は、好ましくは米国食品医薬品局の適用規定において定義される優良製造規範の基準に従って製造または製剤化される。例えば、好適な製剤は、無菌及び/または実質的に等張性であり、及び/または全ての米国食品医薬品局の優良製造規範の規定を完全に順守し得る。

【0283】

活性化化合物は、広い投与量範囲にわたって有効であり得、一般に治療有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、治療される病態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度等を含む関連状況に従い、医師によって決定されることが理解されよう。

10

【0284】

本発明の化合物の治療投与量は、治療が施される特定の用途、化合物の投与様式、患者の健康及び病態、ならびに処方医師の判断に従って変化し得る。薬学的組成物中の本発明の化合物の比率または濃度は、投与量、化学的性質(例えば、疎水性)、及び投与経路を含む多くの要因に応じて変化し得る。例えば、本発明の化合物は、非経口投与の場合、約0.1~約10% w/vの化合物を含有する生理的緩衝水溶液中で提供され得る。いくつかの典型的な用量範囲は、1日当たり約1 µg/kg体重~約1 g/kg体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日当たり約0.01 mg/kg体重~約100 mg/kg体重である。投与量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体健康状態、選択された化合物の相対生体効能、賦形剤の製剤、及びその投与経路などの変数に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から誘導された用量反応曲線から外挿することができる。

20

【0285】

例えば錠剤、カプセル、ピル、または他の経口剤形用の固体組成物を調製するために、主要活性成分を薬学的賦形剤と混合して、本発明の化合物の均質な混合物を含有する固体予備処方組成物を形成する。これらの予備処方組成物が均質物として言及される場合、活性成分は、典型的に組成物全体に均一に分散され、それによりこの組成物は、錠剤、ピル、及びカプセルなどの等しく有効な単位剤形に容易に細分され得る。次いでこの固体予備処方物は、例えば、約0.1~約1000 mgの本発明の活性成分を含有する上記種類の単位剤形に細分される。

30

【0286】

本発明の錠剤またはピルをコーティングまたは他の方法で化合して、長期作用の利点をもたらす剤形を提供する。例えば、錠剤またはピルは、内側投与構成成分及び外側投与構成成分を含み得、後者は前者を覆う外被の形態である。2つの構成成分は、胃内の分解に耐えるように機能する腸溶層によって分離され得、内側構成成分が無傷で十二指腸に入るか、または遅延放出されることを可能にする。様々な材料をそのような腸溶層またはコーティングに使用することができ、そのような材料は、多くのポリマー酸、ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコール、及びセルロース酢酸塩などの材料との混合物を含む。

【0287】

本発明の化合物及び組成物が経口または注射による投与のために組み込まれ得る液体形態としては、水溶液、好適に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油で風味付けされた乳剤、ならびにエリキシル剤及び類似の薬学的ビヒクルが挙げられる。

40

【0288】

吸入または吹送のための組成物は、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはこれらの混合物中の溶液及び懸濁液、ならびに粉末を含む。液体または固体の組成物は、上記のような好適な薬学的に許容される賦形剤を含有し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局所または全身効果のために口または鼻呼吸経路により投与される。組成物は、不活性ガスの使用により噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接的に吸入され得るか、または噴霧デバイスが、顔面マスク、テント、もしくは断続的陽圧呼吸機

50



器に装着され得る。溶液、懸濁液、または粉末の組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから経口的または経鼻的に投与され得る。

【0289】

局所製剤は、1つ以上の従来の担体を含むし得る。いくつかの実施形態では、軟膏は、水、及び例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリン（登録商標）（ワセリン）等から選択される1つ以上の疎水性担体を含むし得る。クリームは、水と、グリセロール及び1つ以上の他の構成成分、例えば、グリセリンモノステアリン酸塩、PEG-グリセリンモノステアリン酸塩、及びセチルステアリルアルコールとの組み合わせに基づき得る。ゲルは、イソプロピルアルコール及び水を使用して、好適に、例えばグリセロール、ヒドロキシエチルセルロース等の他の構成成分との組み合わせで製剤化され得る。いくつかの実施形態では、局所製剤は、少なくとも約0.1、少なくとも約0.25、少なくとも約0.5、少なくとも約1、少なくとも約2、または少なくとも約5重量%の本発明の化合物を含む。局所製剤は、例えば、選択された適応症、例えば乾癬または他の皮膚病態の治療に関する指示と任意に関連した100gのチューブに好適に包装され得る。

10

【0290】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療などの投与の目的、患者の状態、投与の様式等に応じて変化する。治療的用途では、組成物は、疾患及びその合併症の症状を治癒するか、または少なくとも部分的に止めるのに十分な量で、すでにその疾患に罹患している患者に投与され得る。有効用量は、治療される疾患病態、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び一般状態などの因子に基づく担当医師の判断に依存する。

20

【0291】

患者に投与される組成物は、上記の薬学的組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の殺菌技法によって殺菌され得るか、または無菌濾過されてもよい。水溶液は、そのまま使用するために包装され、または凍結乾燥させられ得、凍結乾燥調製品は、投与の前に無菌水性担体と組み合わせられる。化合物調製品のpHは、典型的に3~11、より好ましくは5~9、最も好ましくは7~8である。前述の賦形剤、担体、または安定化剤のうちのいずれかの使用は、薬学的塩の形成をもたらすことが理解されよう。

【0292】

本発明の化合物の治療投与量は、治療が施される特定の用途、化合物の投与様式、患者の健康及び病態、ならびに処方医師の判断に従って変化する。薬学的組成物中の本発明の化合物の比率または濃度は、投与量、化学的性質（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む多くの因子に応じて変化する。例えば、本発明の化合物は、非経口投与の場合、約0.1~約10% w/vの化合物を含む生体的緩衝水溶液中で提供され得る。いくつかの典型的な用量範囲は、1日当たり約1µg/kg体重~約1g/kg体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日当たり約0.01mg/kg体重~約100mg/kg体重である。投与量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体健康状態、選択された化合物の相対生体効能、賦形剤の製剤化、及びその投与経路などの変数に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から誘導された用量反応曲線から外挿することができる。

30

40

【0293】

明確にするために、別個の実施形態の文脈において説明される本発明のある特徴を、単一の実施形態において組み合わせで提供することもできることが理解される（一方でこれらの実施形態は、多重従属形態で記述されるかのように組み合わせることが意図される）。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈において説明される本発明の様々な特徴を、別々に、または任意の好適な部分組み合わせで提供することもできる。

【0294】

本発明は、特定の実施例によってより詳細に記載される。以下の実施例は、例証目的で提示されるにすぎず、決して本発明の範囲を限定するようには意図されていない。当業者

50

は、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正され得る、様々な重要でないパラメータを容易に認識するであろう。

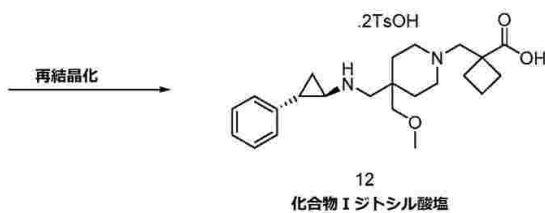
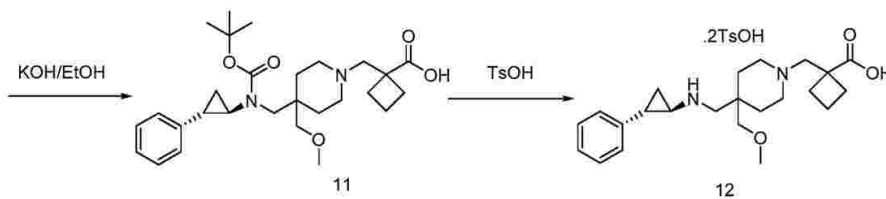
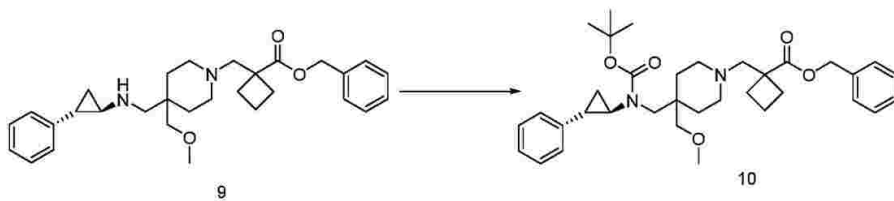
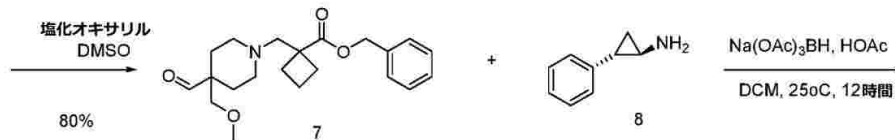
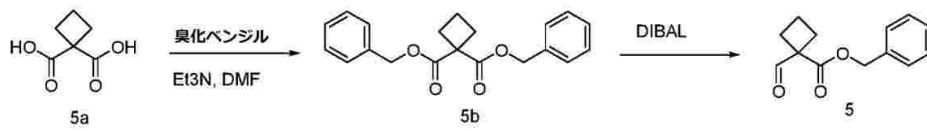
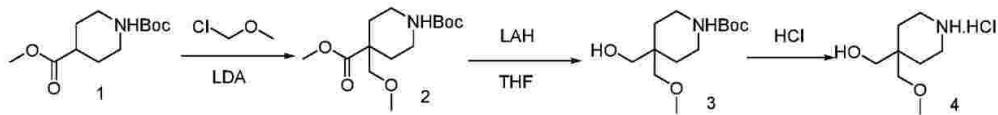
【実施例】

【0295】

実施例 1 .

1 - { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ビス ( 4 - メチルベンゼンスルホナート ) ( 1 2 ) ( 化合物 ( I ) ジトシル酸塩 ) の合成スキーム 1 .

【化 1 3】



10

20

30

40

50

ステップ1. 1-tert-ブチル4-(メトキシメチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(2)の合成:

【化14】



THF中のN,N-ジイソプロピルアミン(165.0mL、1180mmol)の溶液に、ヘキサン(0.46L、1150mmol)中の2.5M n-ブチルリチウムを-78で添加した。反応混合物を-78で15分間攪拌し、0まで20分間温めた。

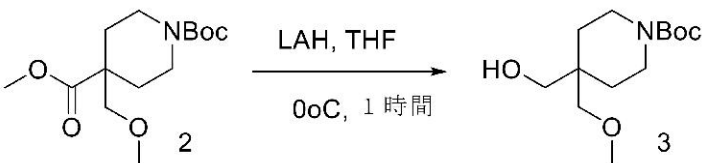
【0296】

上で調製したLDA溶液を、THF(2.4L)中の1-tert-ブチル4-メチルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(200.0g、822.03mmol)を含有するフラスコに-78で添加した。反応混合物を-78で10分間攪拌し、-40まで1時間にわたって温めた。反応混合物を-78まで再冷却し、次いでクロロメチルエーテル(93.6mL、1230mmol)を滴下添加した。混合物を2.5時間攪拌し、反応物を室温にした。反応混合液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で反応停止させ、酢酸エチル(2×1.5L)で抽出した。合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して油生成物(2)を得た。残渣をさらに精製することなく次のステップで使用した(定量的収率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.85(d, J=13.9Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.39(s, 2H), 3.31(s, 3H), 3.02-2.90(m, 2H), 2.13-2.03(m, 2H), 1.40-1.46(m, 11H)。

【0297】

ステップ2. tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(3)の合成

【化15】



機械的攪拌のための攪拌軸、熱電対、N<sub>2</sub>注入口、添加管、及び圧力開放のための黄色キャップを備えた22Lの乾いた5首丸底フラスコに、3225mLの無水THFを充填した。溶液を、ドライアイス/IPA浴を使用して-15まで冷却し、THF(1180mL、1180mmol)中の1.0Mテトラヒドロアルミン酸リチウムを、ベンダーボトルから直接カニューレを介して反応器に充填した(追加のLAHを、NMRによって基質中に存在するEtOAcに使用した)。混合物を-5まで温めた。THF(4000mL)中の1-tert-ブチル4-(メトキシメチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(429.50g、1494.7mmol)の溶液を調製し、12L丸底フラスコに移した。エステルを、正のN<sub>2</sub>圧を使用してLAH溶液にゆっくり添加し、添加管(プラスチックカニューレのような)を介して溶液を送達した。添加速度を調整することによって、添加の間、内部温度を8より下で保持した。反応混合物を0で1時間攪拌した。

【0298】

反応混合物を、1.0N NaOH水溶液(260mL)を使用して反応停止させた。最初の21mLを、N<sub>2</sub>下でゆっくり添加した。反応停止のこの部分の間に激しいH<sub>2</sub>放

10

20

30

40

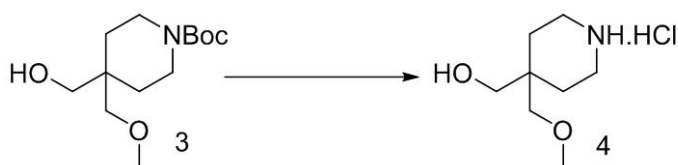
50

出及び温度増加が観測された。温度は、8より上に増加させなかった。固体が形成し始め、水性添加を、顕著なガス放出及び温度増加を伴うことなくより急速に行うことができた。総反応停止時間は、20分であった。混合物を15分間攪拌させて固体を粉砕した。セライト(500g)を添加し、45分間攪拌した。混合物を濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル(EtOAc)(2000mL)で洗浄した。濾過物を分離漏斗に添加し、EtOAc(6000mL)と水(1000mL)とに分配した。層をゆっくり分離した。いくらかの乳剤が観測された。Biota(ヘキサン中の0~30% EtOAc)によって材料を精製して、純生成物(3)(369.5g、95.3%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.62(s, 2H), 3.45(d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.41 - 3.32(m, 7H), 2.33(s, 2H), 1.55 - 1.42(m, 13H)。

【0299】

ステップ3. [4-(メトキシメチル)ピペリジン-イル]メタノール塩酸塩(4)の合成:

【化16】

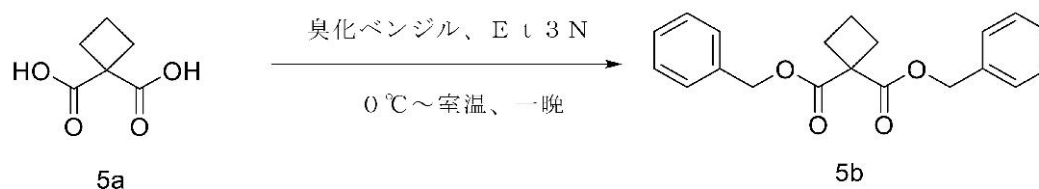


DCM(0.667L)中のtert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(113.70g、438.42mmol)の溶液に、ジオキサン(0.767mL、3070mmol)中の4.0M HClを0で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物の濾過は、純生成物(4)(77.0g、89.8%)をもたらした。LC-MS C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>m/zに対する計算値: 196.1、実測値196.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) 9.02(s, 1H), 3.31 - 3.18(m, 7H), 2.98(d, J = 6.0 Hz, 4H), 1.61 - 1.53(m, 4H)。

【0300】

ステップ4. ジベンジルシクロブタン-1,1-ジカルボキシレート(5b)の合成:

【化17】



DMF(180mL)中の1,1-シクロブタンジカルボン酸(50.00g、346.9mmol)の溶液に、トリメチルアミン(102mL、728mmol)を0で添加した(添加の間、温度を15より下で保持する)。反応混合物を0で15分間攪拌し、その後、臭化ベンジル(144mL、1210mmol)を添加した(温度を30より下で保持する)。10分後、氷浴を除去した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。

【0301】

反応混合物に、水(300mL)を添加した。混合物を、DCM(300mL)と水溶液とに分配した。有機物を、1.0N HCl溶液(200mL)、10% NaHCO<sub>3</sub>溶液(200mL)、及びブライン(200mL)で洗浄し、その後MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して粗材料(5b)(111.10g)を得て、これを次のステップに使用した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37 - 7.24(m, 10H), 5.17(s, 4H), 2.64 - 2.55(t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.02(p, J = 8.0 Hz, 2H)。

10

20

30

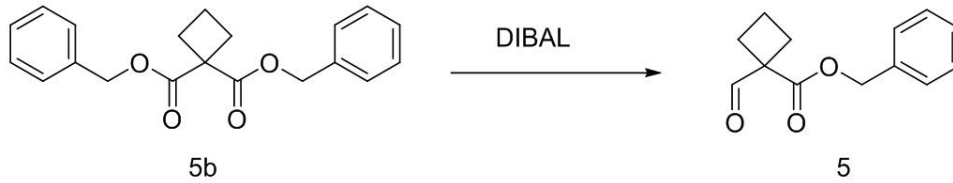
40

50

## 【0302】

ステップ5 . ベンジル 1 - ホルミルシクロブタンカルボキシレート ( 5 ) の合成 :

## 【化18】



10

DCM ( 200 . 00 mL ) 中のジベンジルシクロブタン - 1 , 1 - ジカルボキシレート ( 30 . 00 g , 92 . 49 mmol ) の溶液に、 - 75 °C で、 DCM ( 185 mL ) 中の 1 . 0 M ジイソブチルアルミニウム水素化物を滴下添加した。温度を - 70 °C ~ - 60 °C で制御した。反応混合物を - 75 °C で 1 時間撹拌した。

## 【0303】

反応を、水 ( 200 . 0 mL ) 中の 1 . 0 M 塩化水素をゆっくり添加することによって反応停止させた。結果として生じる混合物を室温まで温め、さらに 30 分間撹拌した。混合物を、DCM と水溶液とに分配した。有機層を水及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。Biota (ヘキサン中の 0 ~ 10 % EtOAc) により、純生成物 ( 5 ) 11 . 6 g を生じた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 9 . 82 ( s , 1 H ) , 7 . 37 ( p , J = 4 . 3 Hz , 5 H ) , 5 . 25 ( s , 2 H ) , 2 . 51 ( t , J = 8 . 0 Hz , 4 H ) , 2 . 11 - 1 . 89 ( p , J = 8 . 0 Hz , 2 H ) 。

20

## 【0304】

ステップ6 . ベンジル 1 - ( ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - ( メトキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) シクロブタン - 1 - カルボキシレート ( 6 ) の合成 :

## 【化19】



30

DCM ( 300 mL ) 中の [ 4 - ( メトキシメチル ) ピペリジン - 4 - イル ] メタノール塩酸塩 ( 10 . 8 g , 55 . 4 mmol ) 及びベンジル 1 - ホルミルシクロブタンカルボキシレート ( 14 . 40 g , 52 . 78 mmol ) の溶液に、トリメチルアミン ( 18 . 4 mL , 132 mmol ) を室温で添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。ホウ水素化トリアセトキシナトリウム ( 22 . 4 g , 106 mmol ) を、水浴で滴下添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。

40

## 【0305】

反応混合物に、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 200 mL ) を添加した。混合物を、DCM と NaHCO<sub>3</sub> 溶液とに分配した。有機物を乾燥させ、濃縮して油粗生成物を得た。Biota (EtOAc / ヘキサン : 0 ~ 45 %) により、純生成物 ( 6 ) ( 16 . 6 g , 87 % ) を生じた。LC - MS C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> m / z に対する計算値 : 362 . 2、実測値 362 . 2。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CD<sub>3</sub>CN ) 7 . 47 - 7 . 30 ( m , 5 H ) , 5 . 16 ( s , 2 H ) , 3 . 38 ( s , 2 H ) , 3 . 30 ( s , 3 H ) , 3 . 24 ( s , 2 H ) , 2 . 71 ( s , 2 H ) , 2 . 43 ( ddd , J = 12 . 1 , 9 . 4 , 7 . 2 Hz , 2 H ) , 2 . 36 - 2 . 28 ( m , 4 H ) , 2 . 09 - 1 . 82

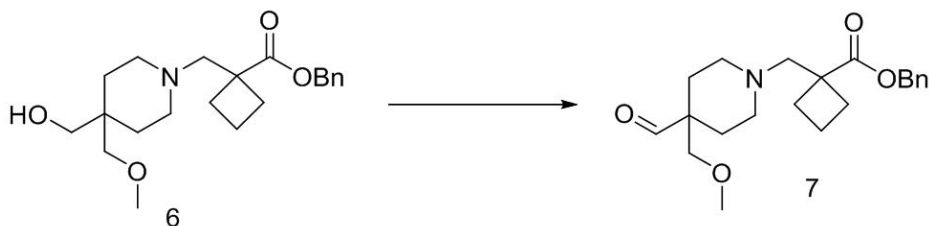
50

(m, 4H), 1.39 - 1.31 (m, 4H)。

【0306】

ステップ7. ベンジル 1 - { [ 4 - ホルミル - 4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボキシレート (7) の合成 :

【化20】



10

内部温度を - 55 より下で維持しながら、ジクロロメタン ( 1 . 1 L ) 中の塩化オキサリル ( 226 mL、339 g、2.67 モル ) の溶液に、ジクロロメタン ( 500 mL ) 中のジメチルスルホキシド ( 378 mL、416 g、5.32 モル ) の溶液を 1 時間にわたって添加する。 - 50 で 30 分間攪拌した後、内部温度を - 50 より下で維持しながら、ジクロロメタン ( 1 . 1 L ) 中のベンジル 1 - ( ( 4 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) シクロブタン - 1 - カルボキシレート ( 475 g、1.315 mol ) を、45 分間にわたって添加した。 - 50 で 30 分間攪拌した後、トリエチルアミン ( 1480 mL、10.62 モル ) を添加した。添加の間、反応温度を 15 まで上昇させた。20 分間攪拌した後、氷冷水 ( 5 L ) を添加し、層を分離した。有機層を、水 ( 2 L ) 及び 10 % 重炭酸ナトリウム ( 6 . 2 L ) で洗浄した。各水性層を、ジクロロメタン ( 3 . 5 L ) で再抽出した。合わせた有機層を、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲル ( 5 kg ) で精製し、0 ~ 100 % の勾配のヘプタン中酢酸エチルで溶出して化合物 ( 7 ) ( 402 g、85 % 収率、98 % 純度 ) を無色油として得た。LC - MS  $C_{21}H_{29}NO_4$  [ M + H ] <sup>+</sup> m / z に対する計算値 : 361 . 2、実測値 361 . 2。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>CN ) 9 . 47 ( s, 1 H ), 7 . 47 - 7 . 33 ( m, 5 H ), 5 . 16 ( s, 2 H ), 3 . 38 ( s, 2 H ), 3 . 26 ( s, 3 H ), 2 . 67 ( s, 2 H ), 2 . 54 - 2 . 38 ( m, 4 H ), 2 . 16 - 1 . 93 ( m, 4 H ), 1 . 91 - 1 . 78 ( m, 4 H ), 1 . 38 ( d d d, J = 13 . 9, 10 . 3, 4 . 0 Hz, 2 H )。

20

30

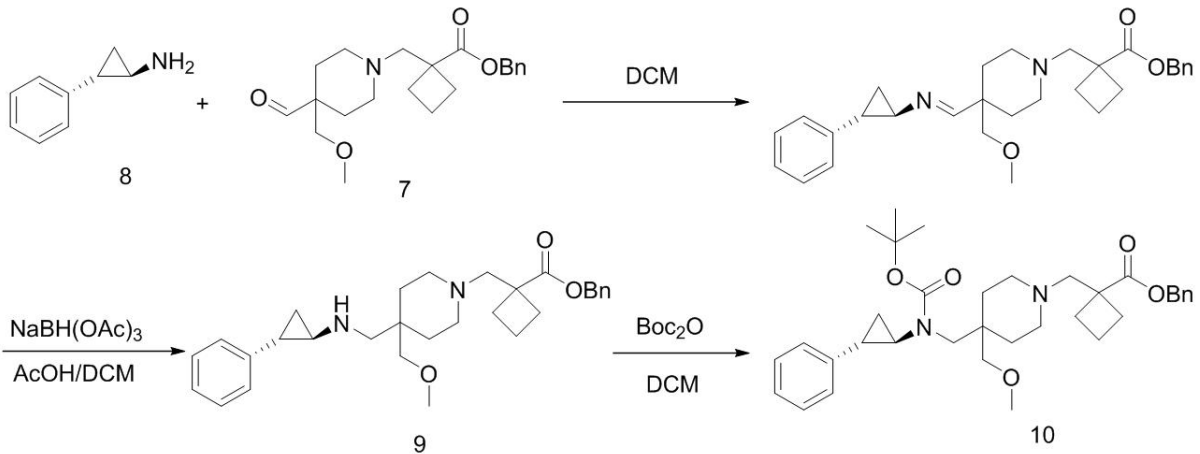
【0307】

ステップ8. ベンジル 1 - ( ( 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( ( ( 1 R, 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピルアミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) シクロブタンカルボキシレート ( 9 ) 及びベンジル 1 - { [ 4 - ( { ( tert - ブトキシカルボニル ) [ ( 1 R, 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) - 4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボキシレート ( 10 ) の合成 :

40

50

## 【化 2 1】



ベンジル 1 - { [ 4 - ホルミル - (メトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボキシレート ( 7 ) ( 136.10 g、378.62 mmol ) 及び ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロパンアミン ( 8 ) ( 61.0 g、458.0 mmol ) を、塩化メチレン ( 1225 mL ) 中で混合した。その後、混合物を、真空下 40 の浴温度で濃縮した。油性残渣を、塩化メチレン ( 1225 mL ) 中に再溶解した。その後、溶液を、真空下 40 の浴温度で濃縮した。イミンの形成は、LC - MS によって pH 10 で確認された。

## 【 0 3 0 8 】

残渣を、塩化メチレン ( 1225 mL ) に溶解し、酢酸 ( 45.1 mL、793.0 mmol ) に続いてホウ水素化トリアセトキシナトリウム ( 79.4 g、793.0 mmol ) を添加した。混合物を 1.5 時間攪拌した。HPLC は、反応の完了を示した。塩化メチレン ( 1225 mL ) を添加して反応物を希釈した。混合物に、7% 重炭酸ナトリウム ( 2449.6 g ) 水溶液を添加し、混合物を 30 分間攪拌して、DCM 相を収集した。有機相を 7% 重炭酸ナトリウム ( 2449.6 g ) 水溶液で洗浄し、その後、真空下で約 1300 ~ 1500 mL 量まで濃縮し、次のステップに直接使用した。

## 【 0 3 0 9 】

上記溶液に、ジ - tert - ブチルジカルボネート ( 180.0 g、377.63 mmol ) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に、7% 重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、30 分間攪拌した後、有機相を収集し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。残渣を、Biotage によって精製して (ヘキサン中の 0 ~ 20% 酢酸エチル、アニスアルデヒドによって汚れとして確認される)、化合物 ( 10 ) ( 190.0 g、87.2% ) を得た。化合物 ( 9 ) : LC - MS C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> m / z に対する計算値 : 477.3、実測値 477.3。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, D<sub>2</sub>O ) 7.49 - 7.23 ( m, 8 H ), 7.18 ( d, J = 7.3 Hz, 2 H ), 5.23 ( s, 2 H ), 3.56 ( s, 2 H ), 3.34 ( s, 3 H ), 3.23 ( s, 2 H ), 3.16 ( s, 3 H ), 3.01 ( s, 2 H ), 2.48 ( dt, J = 11.2, 8.1 Hz, 3 H ), 2.17 - 1.93 ( m, 4 H ), 1.55 - 1.49 ( m, 5 H ), 1.37 ( q, J = 7.2 Hz, 1 H )。化合物 ( 10 ) : LC - MS C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> m / z に対する計算値 : 577.3、実測値 577.3。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>CN ) 7.46 - 7.23 ( m, 8 H ), 7.15 ( dd, J = 28.9, 7.3 Hz, 2 H ), 5.15 ( s, 2 H ), 3.44 ( d, J = 14.5 Hz, 1 H ), 3.31 - 3.07 ( m, 5 H ), 2.78 - 2.67 ( m, 3 H ), 2.43 ( dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 4 H ), 2.26 ( ddd, J = 24.0, 11.7, 4.7 Hz, 4 H ), 2.08 - 1.95 ( m, 4 H ), 1.86 ( p, J = 7.3, 6.6 Hz, 2 H ), 1.55 - 1.44 ( m, 1 H ), 1.44 - 1.28 ( m, 13 H ), 1.21 ( dq, J = 13.5, 6.8 Hz, 1 H )。

## 【0310】

化合物(10)はまた、化合物(10)を、イソプロパノール、メタノール、及びn-ヘプタンの存在下でL-酒石酸と反応させて、化合物(10)L-酒石酸を形成し、化合物(10)L-酒石酸塩を、ジクロロメタン中のNaHCO<sub>3</sub>と反応させて精製化合物(10)を得ることによって精製され得る。対応する塩形成及び中和手順を下で説明する。

## 【0311】

粗化合物10及び2-プロパノールを、溶液が得られるまで15~30℃で約15分間攪拌する。L-酒石酸及びメタノールを、溶液が得られるまで15~30℃で約1時間攪拌する。その後、L-酒石酸溶液を、粗化合物10の溶液に添加し、反応混合物を15~30℃で約1時間攪拌する。その後、n-ヘプタンを反応混合物に添加し、結果として生じる混合物を15~30℃で約1時間攪拌する。反応混合物を濾過し、ウェットケーキをn-ヘプタンで洗浄し、乾燥させて、対応する化合物10のL-酒石酸塩を得る。

10

## 【0312】

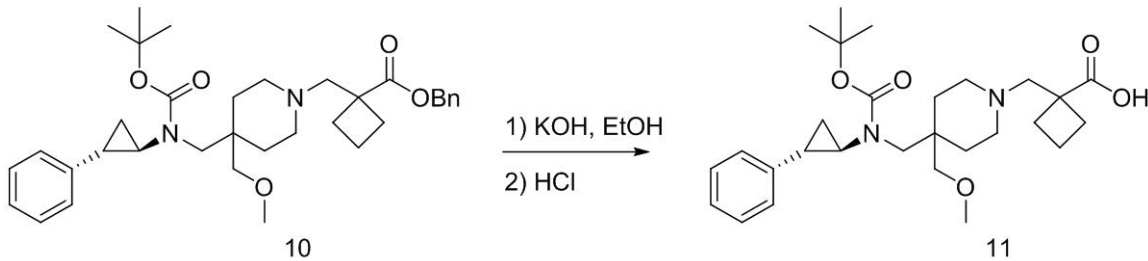
ジクロロメタン(DCM)及び化合物10のL-酒石酸塩を、周囲温度で反応器に充填し、反応混合物を30℃以下で維持しながら、NaHCO<sub>3</sub>水溶液を反応器に充填する。反応混合物を15~30℃で30分間攪拌し、相を分離する。有機相を、蒸留が止まるまで減圧下で濃縮する。その後、蒸留残渣をエタノール(EtOH)で処理し、エタノール(EtOH)中の結果として生じる化合物10の溶液を、さらに精製することなく後続反応で直接使用する。

## 【0313】

ステップ9.1- {[4-(tert-ブトキシカルボニル)[(1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}メチル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル}シクロブタンカルボン酸(11)の合成:

20

## 【化22】



30

ベンジル1- {[4-(tert-ブトキシカルボニル)[(1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}メチル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル}シクロブタンカルボキシレート(10)(449.10g、778.65mmol)を、エタノール(1570mL)に溶解した。この溶液を、真空下40℃の浴温度で濃縮した。残渣をエタノール(1570mL)に再度溶解し、溶液を真空を使用して40℃の浴温度で濃縮した。残渣に、エタノール(1570mL)及び水(224.6mL)中の水酸化カリウム(89.9g、1604mmol)の溶液に添加した。その後、混合物を40℃の浴中で加熱した。HPLCは、反応が8時間後に完了したことを示した(PCT 0.5%)。

40

## 【0314】

真空を適用してエタノールを除去し、その後、水を添加し(2000mL)、混合物を濃縮し、その後プロセスを再度繰り返して粗生成物を得た。水(1570mL)、2-メトキシ-2-メチルプロパン(2246mL)、塩化ナトリウム(200.0mL)を、粗生成物に添加した。その後、有機層を収集し、濃縮した。残渣を水(2000mL)に再溶解し、その後、乾燥するまで濃縮した。

## 【0315】

残渣を、水(2000mL)に再溶解し、溶液を、2-メトキシ-2-メチルプロパン(2246mL)で再度洗浄した。ベンジルアルコールが水性層中で0.5%未満になる

50



まで、MTBEでの繰り返し洗浄を行った。その後、水溶液を氷浴中で冷却した後、濃縮した塩酸（濃縮HCl、95.0g、951mmol）及び水（450.0g）から作製されたHCl水溶液で、pH5になるまで滴下処理した。

【0316】

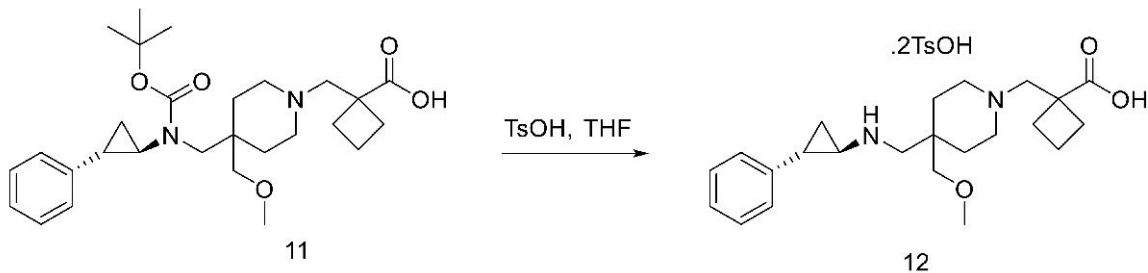
混合物を、塩化メチレン（3000mL×2）で2回抽出した。合せたDCM層を濃縮して、所望の生成物（11）を白色固体として得、それを次のステップで直接使用した。LC-MS  $C_{28}H_{42}N_2O_5$  [M+H]<sup>+</sup>m/z に対する計算値：487.3、実測値487.3。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CD<sub>3</sub>CN） 7.29（t, J=7.5Hz, 2H）, 7.17（dd, J=24.1, 7.3Hz, 3H）, 3.53（d, J=14.4Hz, 1H）, 3.34-3.14（m, 5H）, 3.01-2.73（m, 7H）, 2.43-2.36（m, 2H）, 2.21-1.82（m, 7H）, 1.79-1.58（m, 4H）, 1.38（s, 9H）, 1.23（q, J=6.5Hz, 1H）。

10

【0317】

ステップ10.1- { [ 4 - (メトキシメチル) - 4 - ( { [ (1R, 2S) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ビス ( 4 - メチルベンゼンスルホナート ) ( 12 ) の合成：

【化23】



20

化合物 ( I ) ジトシル酸塩

1 - { [ 4 - ( { ( tert - ブトキシカルボニル ) [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) - 4 - ( メトキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸 ( 11 ) ( 370.0g, 722.4mmol ) を、テトラヒドロフラン ( 2000.0mL ) に溶解した。この溶液に、p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 300.0g, 1577mmol ) を添加した。この混合物を、55 ~ 60 まで加熱した。14 時間で、HPLC は、反応が完了したことを示した ( SM < 1 % ) 。混合物に、加熱しながら、2 - メトキシ - 2 - メチルプロパン ( 4000mL ) を、添加漏斗を通して添加した。反応混合物を、55 ~ 60 で6時間攪拌し続けた後、加熱を中断した。混合物を室温まで冷却し、一晚攪拌した。固体生成物を濾過によって収集し、ケーキを2 - メトキシ - 2 - メチルプロパン ( 1000mL ) で2回洗浄し、フィルター上で一晚乾燥させた。1 - { [ 4 - ( メトキシメチル ) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ジトシル酸塩としても知られる、材料 1 - { [ 4 - ( メトキシメチル ) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ビス ( 4 - メチルベンゼンスルホナート ) ( 12 ) を、再結晶化に直接使用した。

30

40

【0318】

ステップ11.1- { [ 4 - ( メトキシメチル ) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ビス ( 4 - メチルベンゼンスルホナート ) の結晶形態 I ( 化合物 ( I ) ジトシル酸塩、形態 I )

1 - { [ 4 - ( メトキシメチル ) - 4 - ( { [ ( 1 R , 2 S ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } メチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル } シクロブタンカルボン酸ビス

50

(4-メチルベンゼンスルホナート)(12)(532.9g、729.1mmol)を、2-ブタノン(7223mL)と混合した。混合物を、透明な溶液になるまで55(設定内部温度)に加熱した。熱い溶液を、インラインフィルターを通して濾過研磨し、55(設定内部温度)で加熱しながら、透明な溶液を、真空下で約4L量まで蒸留した。溶液に、ヘプタン(4676mL)を攪拌しながら添加した。添加後、混合物を55(設定内部温度)で4時間保持し、その後、室温まで冷ました。混合物を一晩攪拌した。固体を濾過し、ヘプタン(1000.0mL)及び2-ブタノン(1000.0mL)の混合物で洗浄した。再結晶化生成物1- {[4-(メトキシメチル)-4-({[(1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}シクロブタンカルボン酸ビス(4-メチルベンゼンスルホナート)(12)を、フィルター上で一晩、その後、高真空下50で一晩乾燥させて純生成物を得た。LC-MS C<sub>37</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>m/zに対する計算値:387.2、実測値387.2。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD) 7.73(d, J=8.2Hz, 4H), 7.34-7.19(m, 7H), 7.15(d, J=7.2Hz, 2H), 3.70-3.51(m, 4H), 3.43(d, J=18.4Hz, 7H), 3.36-3.22(m, 3H), 3.13-2.97(m, 1H), 2.67-2.50(m, 3H), 2.38(s, 6H), 2.21(q, J=9.5, 8.6Hz, 2H), 2.05(dt, J=28.5, 11.6Hz, 2H), 1.94-1.78(m, 1H), 1.66-1.55(m, 1H), 1.32(d, J=8.0Hz, 2H), 0.92(t, J=6.8Hz, 1H)。

10

【0319】

実施例2.

形態IのX線粉末回折(XRPD)

形態Iは、XRPDによって特徴付けられた。X線粉末回折(XRPD)は、Rigaku MiniFlex X線粉末回折計(XRPD)から得られた。XRPDの一般的な実験手順は、以下のとおりであった。(1)1.054056でのKフィルターによる銅からのX線放射、(2)30KV、15mAでのX線パワー、及び(3)サンプル粉末を、ゼロバックグラウンドサンプルホルダー上に分散させた。XRPDの一般的な測定条件は、以下のとおりであった。開始角度3度、停止角度45度、サンプリング0.02度、及び走査速度2度/分。XRPDパターンを図1に示し、XRPDデータを表1に提供する。

20

30

40

50

【表 1】

表 1

2θ (°)	高さ	H%
3.6	460	70
4.9	608	92.5
6.2	658	100
7.7	326	49.6
8.9	116	17.6
10.0	128	19.5
11.5	132	20.1
13.8	42	6.3
14.3	51	7.8
15.0	98	14.9
15.5	105	15.9
16.3	123	18.7
17.1	49	7.4
17.8	170	25.8
19.1	163	24.8
19.8	108	16.4
20.9	202	30.8
22.2	170	25.9
22.7	408	62
23.1	133	20.3
23.9	49	7.5
24.4	94	14.3
24.9	73	11
25.8	65	9.9
27.2	55	8.4
28.7	43	6.5
29.1	53	8.1
30.6	47	7.1
31.2	70	10.6
32.8	59	9
38.4	39	5.9
39.6	35	5.4
43.9	36	5.5

10

20

30

40

## 【0320】

実施例 3 .

形態 I の示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラム

形態 I は、DSC によって特徴付けられた。DSC は、オートサンプラーを有する T A Instruments 視差走査熱量測定、モデル Q 200 から得られた。DSC 計器の条件は、以下のとおりであった。10 /分 で 30 ~ 300 、Tゼロアルミニウムサンプルパン及び蓋、ならびに 50 mL /分での窒素ガス流。DSC サーモグラムを図 2 に示す。DSC サーモグラムは、94.6 の開始温度、103.1 のピーク温度で主要な吸熱事象を明らかにし、これは化合物の溶融であると考えられる。

50

## 【0321】

## 実施例4.

## 形態Iの熱重量分析(TGA)

形態Iは、TGAによって特徴付けられた。TGAは、TA Instrument熱重量分析器、モデルQ500を使用して得られた。TGAの一般的な実験条件は、以下のとおりであった。20 から600 まで20 /分での傾斜；40 mL /分での窒素パージガス流に続いてパージ流の均衡；60 mL /分でのサンプルパージ流；白金サンプルパン。TGAサーモグラムを図3に示す。150 までで約3.5%の重量喪失が観測され、水分及び残留溶媒の喪失と関連すると考えられた。化合物は、200 以降で著しく分解し始めた。

10

## 【0322】

## 実施例5.

## 形態Iの動的蒸気吸着(DVS)分析

形態Iは、DVSによって特徴付けられた。DVS分析は、TA Instruments蒸気吸着分析器、モデルVTI-SA<sup>+</sup>上で行った。サンプルをVTI上で、50 まで0%RH N<sub>2</sub>により1時間予備乾燥させた。その後、吸湿プロファイルは、0%RHから95%RHまで5%RH増分の吸着に続いて、95%から5%RHまで5%増分の脱着で1サイクルで完了した。平衡基準は、180分の最大平衡時間で5分以内に0.0050重量%であった。全ての吸着及び脱着は、25 で行った。

## 【0323】

吸着/脱着等温線を図16に示す。形態Iは、吸湿性であり、異なる条件下で異なる水和物に変化し得る。

20

## 【0324】

## 実施例6.

## 形態HIの調製及び特徴付け

化合物Iジトシル酸塩の形態HIは、周囲温度条件下、化合物Iジトシル酸塩、形態Iのウェットサンプルを乾燥するプロセス中に調製した。形態Iは、大気中の水分をゆっくり吸収し、結晶形態HIへと徐々に変化した。25 /60%RH及び40 /75%RHの貯蔵条件下においても、形態Iは、形態HIに変換された。形態HIはまた、湿った空気(例えば、60~85%RH)を形態Iの固体を通してパージすることによって生成され得る。

30

## 【0325】

形態HIは、XRPDによって特徴付けられた。X線粉末回折(XRPD)は、Bruker D2 PHASER X線粉末回折計(XRPD)計器から得られた。XRPDの一般的な実験手順は、以下のとおりであった。(1)1.054056 でのK フィルター及びLYNXEYE(商標)検出器による銅からのX線放射、(2)30KV、10mAでのX線パワー、ならびに(3)サンプル粉末を、ゼロバックグラウンドサンプルホルダー上に分散させた。XRPDの一般的な測定条件は、以下のとおりであった。開始角度5度、停止角度30度、サンプリング0.015度、及び走査速度2度/分。XRPDパターンを図4に示し、XRPDデータを表2に提供する。

40

【表 2】

表 2

2θ (°)	高さ	H%
7.0	4354	77.6
8.9	886	15.8
9.3	1185	21.1
10.4	3139	55.9
10.7	660	11.8
11.5	51	0.9
12.0	151	2.7
13.6	2036	36.3
14.1	491	8.7
14.4	124	2.2
15.5	4512	80.4
16.2	857	15.3
16.6	2374	42.3
17.3	4304	76.7
17.9	1242	22.1
18.7	2547	45.4
19.8	3854	68.7
20.2	3439	61.3
20.5	2144	38.2
20.8	4164	74.2
21.4	1389	24.8
21.7	2735	48.7
22.2	4344	77.4
23.1	2229	39.7
24.0	5611	100
24.7	126	2.2
25.3	786	14.0
25.5	1072	19.1
26.0	379	6.8
26.7	730	13.0
27.3	340	6.1
28.2	1649	29.4
28.8	246	4.4
29.2	144	2.6

10

20

30

40

## 【0326】

形態HIは、DSCによって特徴付けられた。DSCは、オートサンプラーを有するTA Instruments視差走査熱量測定、モデルQ2000から得られた。DSC計器の条件は、以下のとおりであった。10 /分で25~150、Tゼロアルミニウムサンプルパン及び蓋、ならびに50mL /分での窒素ガス流。DSCサーモグラムを図5に示す。DSCサーモグラムは、73.5の開始温度、79.8のピーク温度で主要な吸熱事象を明らかにし、これは脱水事象であると考えられる。

## 【0327】

形態HIは、TGAによって特徴付けられた。TGAは、PerkinElmer熱重

50

量分析器、モデルPyris 1を使用して得られた。TGAの一般的な実験条件は、以下のとおりであった。25 から200 まで10 /分での傾斜；60 mL /分での窒素パージガス流；セラミックるつぼサンプルホルダー。TGAサーモグラムを図6に示す。110 までで約5.3%の重量喪失が観測され、大部分が水の喪失と関連すると考えられた。

#### 【0328】

形態HIは、DVSによって特徴付けられた。DVS分析は、TA Instruments 蒸気吸着分析器、モデルVTI-SA<sup>+</sup>上で行った。吸湿プロファイルは、35% RHから95% RHまで5% RH増分の吸着に続いて、95%から5% RHまで5%増分の脱着で1サイクルで完了した。平衡基準は、180分の最大平衡時間で5分以内に0.0010重量%であった。全ての吸着及び脱着は、25 で行った。予備乾燥ステップは、サンプルに適用しなかった。

10

#### 【0329】

吸着/脱着等温線を図17に示す。形態HIは、わずかに吸湿性である。高湿度でより多くの水を吸収し得、低湿度で脱水され得る。

#### 【0330】

実施例7.

形態HIIの調製及び特徴付け

形態HIIは、室温で3日間、水中の形態Iのスラリー化によって調製した。結果として生じた懸濁液を濾過した。残渣固体を収集し、周囲条件で5~7日間空気乾燥させた。

20

#### 【0331】

形態HIIは、XRPDによって特徴付けられた。XRPDは、Bruker D2 PHASER X線粉末回折計測器から得られた。XRPDの一般的な実験手順は、形態HIに対するものと同様である。XRPDパターンを図7に示し、XRPDデータを表3に提供する。

30

40

50

【表 3】

表 3

2θ (°)	高さ	H%
6.5	902	21.6
6.9	1739	43.0
8.0	74.7	1.8
8.7	2372	56.9
10.1	4023	96.5
10.9	212	5.1
12.8	103	2.5
13.7	717	17.2
14.3	2944	70.6
14.8	3399	81.5
15.5	699	16.8
15.6	662	15.9
15.9	873	20.9
16.0	808	19.4
16.5	526	12.6
16.9	1215	29.1
17.4	2487	59.6
17.7	2644	63.4
18.2	2023	48.5
19.3	195	4.7
20.0	1888	45.3
20.5	3037	72.8
20.6	2694	64.6
21.3	3226	77.4
22.1	2317	55.6
22.0	3129	75.0
22.7	4170	100
23.2	1453	34.8
23.5	1263	30.3
24.3	3560	85.4
24.6	2153	51.6
25.1	804	19.3
25.4	792	19.0
26.1	594	14.2
27.1	817	19.6
27.6	184	4.4
28.4	2374	56.9
29.5	290	7.0

10

20

30

40

## 【0332】

形態HIIは、DSCによって特徴付けられた。DSCは、オートサンプラーを有するTA Instruments視差走査熱量測定、モデルQ2000から得られた。DSC計器の条件は、形態HIのものと同様である。DSCサーモグラムを図8に示す。DSCサーモグラムは、49.0の開始温度、52.3のピーク温度で主要な吸熱事象を明らかにし、これは化合物の脱水であると考えられる。

## 【0333】

形態HIIは、TGAによって特徴付けられた。TGAは、PerkinElmer熱重量分析器、モデルPyris 1を使用して得られた。TGAの一般的な実験手順は、

50

形態HIに対するものと同様である。TGAサーモグラムを図9に示す。120℃までで約11.3%の重量喪失が観測され、大部分が水の喪失と関連すると考えられる。

【0334】

実施例8.

形態HIIIの調製及び特徴付け

形態HIIIは、蒸気吸着分析器(TA Instruments VTI-SA+)上の形態HIを、40℃で0%RH N<sub>2</sub>により3時間乾燥させ、その後、それを約30~50%RHの湿度に25℃で1日間曝露することによって調製した。形態HIIIは、それが約60~85%RHで高湿度に曝露されると、形態HIに変化し得る。

【0335】

形態HIIIは、XRPDによって特徴付けられた。XRPDは、Bruker D2 PHASER X線粉末回折計(XRPD)計器から得られた。XRPDの一般的な実験手順は、形態HIに対するものと同様である。XRPDパターンを図10に示し、XRPDデータを表4に提供する。

10

20

30

40

50



【表 4】

表4

2θ (°)	高さ	H%
7.0	1719	31.2
8.6	86.6	1.6
9.0	2232	40.5
9.2	2435	44.1
10.2	3550	64.4
10.6	110	2.0
11.7	481	8.7
13.1	1671	30.3
13.5	99.6	1.8
13.9	150	2.7
14.3	269	4.9
15.0	1698	30.8
15.6	1398	25.3
16.2	742	13.4
16.3	443	8.0
17.1	1989	36.1
17.4	2147	38.9
17.9	2597	47.1
18.4	519	9.4
18.9	1756	31.8
19.8	475	8.6
20.3	4956	89.8
20.9	842	15.3
22.0	4791	86.9
22.5	736	13.3
22.9	635	11.5
23.4	603	10.9
23.5	826	15.0
23.8	5517	100
24.0	1063	19.3
24.6	453	8.2
25.2	849	15.4
25.5	580	10.5
26.2	778	14.1
26.5	854	15.5
27.5	603	10.9
28.1	515	9.3
28.9	2297	43.5
29.1	210	3.8
29.8	101	1.8

10

20

30

40

## 【0336】

形態HIIIは、DSCによって特徴付けられた。DSCは、オートサンプラーを有するTA Instruments視差走査熱量測定、モデルQ2000から得られた。DSC計器の条件は、形態HIのものと同様である。DSCサーモグラムを図11に示す。DSCサーモグラムは、2つの主要な吸熱事象を明らかにした。第1の事象は、54.3の開始温度、66.8のピーク温度で出現し、これは化合物の脱水であると考えられる。第2の事象は、92.6の開始温度、98.4のピーク温度で出現し、これは化合物の熔融であると考えられる。

## 【0337】

50

形態H I I Iは、T G Aによって特徴付けられた。T G Aは、P e r k i n E l m e r 熱重量分析器、モデルP y r i s 1から得られた。T G Aの一般的な実験手順は、形態H Iに対するものと同様である。T G Aサーモグラムを図12に示す。120℃までで約4.8%の重量喪失が観測され、大部分が水の喪失と関連すると考えられる。

【0338】

実施例9.

形態D Hの調製及び特徴付け

形態D Hは、蒸気吸着分析器(T A I n s t r u m e n t s V T I - S A + )上の形態H Iを、25℃で0% R H N<sub>2</sub>により2日間乾燥させることによって調製した。形態D Hが湿度に曝露されると、水を吸収して、約30~50% R Hで形態H I I Iに変化し得るか、または約60~85% R Hの高湿度で形態H Iに変化し得る。

10

【0339】

形態D Hは、X R P Dによって特徴付けられた。X R P Dは、B r u k e r D 2 P H A S E R X線粉末回折計(X R P D)計器から得られた。X R P Dの一般的な実験手順は、形態H Iに対するものと同様である。X R P Dパターンを図13に示し、X R P Dデータを表5に提供する。

20

30

40

50

【表 5】

表5

2θ (°)	高さ	H%
5.6	57.5	1.0
6.1	69.2	1.2
6.6	62.7	1.1
7.4	2956	50.0
7.5	3560	60.2
9.6	2326	39.4
10.0	534	9.0
10.7	4068	68.8
12.0	128	2.2
12.6	95.4	1.6
13.6	217	3.7
13.9	1487	25.2
14.8	1943	32.9
15.5	780	13.2
16.0	533	9.0
16.1	311	5.3
16.6	450	7.6
17.2	1437	24.3
17.3	1675	28.3
18.1	1061	18.0
18.3	1500	25.4
18.9	282	4.8
19.5	61.7	1.0
20.1	1482	25.1
20.7	1423	24.1
21.6	1585	26.8
22.1	936	15.8
22.9	5909	100
23.4	588	10.0
24.0	955	16.2
24.7	3283	55.6
25.3	94.8	1.6
25.8	754	12.7
26.7	721	12.2
27.1	433	7.3
28.0	335	5.7
28.2	322	5.4
29.5	200	3.4

10

20

30

40

## 【0340】

形態DHは、DSCによって特徴付けられた。DSCは、オートサンプラーを有するTA Instruments視差走査熱量測定、モデルQ2000から得られた。DSC計器の条件は、形態HIのものと同様である。DSCサーモグラムを図14に示す。DSCサーモグラムは、93.8の開始温度、97.5のピーク温度で1つの主要な吸熱事象を明らかにし、これは化合物の溶融であると考えられる。

## 【0341】

形態DHは、TGAによって特徴付けられた。TGAは、PerkinElmer熱重量分析器、モデルPyris 1から得られた。TGAの一般的な実験条件は、形態HI

50

に対するものと同様である。TGAサーモグラムを図15に示す。120℃までで約2.3%の重量喪失が観測され、大部分が水の喪失と関連すると考えられる。

【0342】

形態DHは、DVSによって特徴付けられた。DVS分析は、TA Instruments蒸気吸着分析器、モデルVTI-SA+上で行った。形態DHは、形態HIをVTI上で、40℃で0%RH N<sub>2</sub>により3時間予備乾燥させることによって生成した。その後、吸湿プロファイルは、0%RHから95%RHまで5%RH増分の吸着に続いて、95%から85%RHまで5%増分の脱着で1サイクルで完了した。平衡基準は、180分の最大平衡時間で5分以内に0.0010重量%であった。全ての吸着及び脱着は、25℃で行った。

10

【0343】

吸着/脱着等温線を図18に示す。形態DHは、吸湿性であり、水を段階的に吸収して異なる水和物を形成する。85%RHでDVS後に収集された固体は、形態HIとして特徴付けられる。

【0344】

実施例10.

形態HIの物理的安定性

形態HIの物理的安定性を、異なる湿度条件下で研究した。湿度は、蒸気吸着分析器(TA Instruments、モデルVTI-SA+)を使用して25℃で制御した。サンプルホルダー中のおよそ20mgの形態HIを、計器の湿度チャンバ内に置き、一定の湿度下で保持した。また、オープンガラスバイアル内のサンプルは、周囲条件下で設定した。ある特定の期間後、サンプルを除去し、XRPD、DSC、及びTGAによって特徴付けた。TGAによる重量喪失は、大部分が水の喪失と関連していた。XRPD、DSC、及びTGAの実験パラメータは、形態HIの実施例6におけるものと同様である。

20

【0345】

形態HIは、10~85%RHの湿度条件下で10日間安定であり、周囲条件下で60日間安定であった。形態HIは、10%RHより下で脱水し、水を吸収して90%RHで形態HIIに変化した。下記表は、25℃(オープンバイアル)での形態HIの物理的安定性についてのデータを提供する。

【表6】

表6

湿度 (%RH)	時間 (日)	DSC (°C) (ピーク温度)	TGAによる重量喪失% (25~120°C)	XRPD
0	2	97.5	2.30	形態DH
5	7	81.2	2.93	形態HI
10	10	82.4	5.05	形態HI
30	5	80.7	5.38	形態HI
75	10	79.8	5.30	形態HI
85	10	79.9	5.35	形態HI
90	4	80.0	6.04	形態HI+形態HII (少量)
	10	55.7、79.1	9.4	形態HI+形態HII
周囲	60	79.8	4.77	形態HI

40

【0346】

実施例11.

50

## 25 及び50 での相平衡

クロロホルム、ジメチルホルムアミド (DMF)、1,4-ジオキサン、メチルイソブチルケトン (MIBK)、テトラヒドロフラン (THF)、アセトン、n-BuOH、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル (IPAc)、イソプロピルアルコール (IPA)、水、メチルエチルケトン (MEK)、メタノール、2-メトキシエタノール、EtOH、酢酸エチル (EtOAc)、ギ酸エチル、酢酸イソブチル、ヘプタン、または1-プロパノールなどの溶媒に、白濁溶液が得られるまで化合物Iジトシル酸を添加し、その後、約30mgの化合物Iジトシル酸塩を白濁溶液に添加した。混合物を25で3日間、50で2日間攪拌した。固体を濾過し、XRPDによって分析し、DSC及びTGAによって特徴付けた。25での相平衡は、形態II (n-BuOH)、形態III (IPAc)、形態IV (水)、及び非晶質 (1,4-ジオキサン) をもたらした。

10

## 【0347】

## 実施例12.

## 25 及び50 での蒸発

化合物Iジトシル酸塩溶液の蒸発研究は、アセトニトリル (MeCN)、クロロホルム、ジクロロメタン、DMF、1,4-ジオキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、MIBK、THF、アセトン、n-BuOH、メチルト-ブチルエーテル (MTBE)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、EtOH、EtOAc、ギ酸エチル、酢酸イソブチル、IPAc、1-プロパノール、水、及びMEKなどの様々な溶媒中、 $25 \pm 1$  で実行した。形態IV (水)、形態V (MeCN、1-プロパノール)、形態VI ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )、及び形態VII (EtOH) が発見された。上記溶媒中の  $50 \pm 1$  での蒸発は、形態V (MeCN、EtOH、及び1-プロパノール)、形態VI (2-メトキシエタノール及びIPAc)、ならびに形態VIII (n-BuOH) をもたらした。

20

## 【0348】

## 実施例13.

## 貧溶媒添加

化合物Iジトシル酸塩の飽和またはほぼ飽和した溶液は、化合物Iジトシル酸塩を下記表7の溶媒に添加することによって調製した。MTBE、IPAc、ヘプタン、及びヘキサンなどの貧溶媒を添加して沈殿を誘導した。結果を表7に提示する。貧溶媒添加は、形態II (n-BuOH/IPAc)、形態III (IPA/ヘキサン、IPA/MTBE、及びIPA/ヘプタン)、形態IIIa (EtOH/IPAc)、形態V (MeCN/MTBE及びMeCN/IPAc)、形態IX (n-BuOH/MTBE及びn-BuOH/ヘプタン)、形態X (EtOH/ヘプタン)、ならびに非晶質 (THF/MTBE、THF/ヘプタン、THF/ヘキサン、MEK/ヘプタン、及びMEK/ヘキサン) をもたらした。

30

40

50

【表 7】

表 7. 貧溶媒添加からの沈殿

溶媒 (mL)	貧溶媒 (mL)	形態
MeCN (0.3)	MTBE (2.0)	V
MeCN (0.3)	IPAc (2.0)	V
THF* (1.5)	MTBE (3.0)	非晶質
THF* (1.0)	ヘプタン (1.8)	非晶質
THF* (1.0)	ヘキサン (1.5)	非晶質
n-BuOH** (0.4)	MTBE (3.5)	IX
n-BuOH** (0.4)	ヘプタン (3.0)	IX
n-BuOH** (0.4)	IPAc (3.0)	II****
EtOH*** (0.3)	ヘプタン (2.5)	X
EtOH*** (0.4)	IPAc (3.0)	IIIIa
IPA (1.0)	ヘキサン (6.0)	III
IPA (1.0)	MTBE (9.0)	III
IPA (1.0)	ヘプタン (6.0)	III
MEK* (1.5)	ヘプタン (1.8)	非晶質
MEK* (1.5)	ヘキサン (1.8)	非晶質

\* 約 4.5 飽和溶液

\*\* 約 50 mg/mL の n-BuOH 溶液

\*\*\* 約 60 mg/mL のエタノール溶液

\*\*\*\* 25 分攪拌でスラリーを得る

【0349】

実施例 14 .

逆添加

化合物 I ジトシル酸塩の飽和溶液は、表 8 に列挙した溶媒中で調製し、より大量の混和性貧溶媒に添加した。逆添加は、形態 II (n-BuOH/IPAc)、形態 III (IPA/ヘキサン、IPA/MTBE、及び IPA/ヘプタン)、形態 IIIIa (EtOH/IPAc)、形態 V (MeCN/MTBE 及び MeCN/IPAc)、形態 IX (n-BuOH/MTBE 及び n-BuOH/ヘプタン)、ならびに形態 X (EtOH/ヘプタン) をもたらした。

【表 8】

表 8. 逆添加からの沈殿

溶媒 (mL)	貧溶媒 (mL)	形態
MeCN (0.5)	MTBE (3.0)	V
MeCN (0.5)	IPAc (0.5)	V
n-BuOH** (0.3)	MTBE (2.0)	IX
n-BuOH** (0.3)	ヘプタン (2.0)	IX
n-BuOH** (0.3)	IPAc (3.5)	II****
EtOH*** (0.3)	ヘプタン (2.5)	X
EtOH*** (0.4)	IPAc (3.0)	IIIIa
IPA (0.6)	ヘキサン (3.0)	III
IPA (0.6)	MTBE (3.0)	III
IPA (0.6)	ヘプタン (3.0)	III

\* 約 4.5 飽和溶液

\* \* 約 50 mg / mL の n - B u O H 溶液

\* \* \* 約 60 mg / mL のエタノール溶液

\* \* \* \* 25 分攪拌でスラリーを得る

【 0 3 5 0 】

実施例 15 .

飽和溶液の急冷

35 で調製された飽和溶液を、約 - 20 ~ 約 25 まで急冷した。結果を表 9 に示す。急冷は、形態 I I ( n - B u O H )、形態 I I I ( I P A )、形態 V ( M e C N )、及び形態 X I ( 1 - プロパノール ) をもたらした。

【表 9】

表 9. 急冷からの多形特定

溶媒	固体状態形態
M e C N	V
n - B u O H	I I
1 - プロパノール	X I
I P A	I I I

【 0 3 5 1 】

実施例 16 .

加熱及び冷却サイクルによる飽和溶液の結晶化

化合物 I ジトシル酸塩の飽和溶液は、50 で調製し、プログラムした循環浴を使用することによって浴中でゆっくり冷却した。化合物 I ジトシル酸塩の透明溶液に、約 20 ~ 30 mg の化合物 I ジトシル酸塩形態 I を添加してスラリーを得た。その後、形成されたスラリーを 50 で 2 時間にわたって加熱し、その後、5 まで 2 時間にわたって冷却した。このプロセスは、3 日間繰り返し、結果として生じる固体をさらなる分析のために濾過した。結果を表 10 に示す。加熱及び冷却は、形態 I ( E t O A c、M E K、及び M E K / ヘプタン)、形態 I V ( 水)、及び形態 X I I ( アセトン及び I P A ) をもたらした。

【表 10】

表 10. 飽和溶液の結晶化

溶媒	固体状態形態
アセトン	X I I
酢酸エチル	I
I P A	X I I
水	I V
M E K	I
M E K / ヘプタン ( 2 : 1 )	I

【 0 3 5 2 】

実施例 17 .

形態 I I の調製及び特徴付け

一実験では、形態 I I は、約 60 mg の形態 I を n - ブタノール中 3 mL の形態 I の飽和または白濁溶液に添加することによって調製した。結果として生じる混合物を、25 ± 1 で 3 日間攪拌した。結果として生じる固体を濾過した。形態 I I はまた、実施例 13、14、及び 15 に記載される手順に従い、それぞれ n - B u O H / I P A c、n - B u O H / I P A c、及び n - B u O H 中で調製した。

【 0 3 5 3 】

形態 I I は、X R P D によって特徴付けられた。X R P D は、形態 I のものと同様の条件を使用して得られた。X R P D パターンを図 19 に示し、X R P D データを表 11 に提

10

20

30

40

50

供する。

【表 1 1】

表 1 1

2θ	高さ	H%
5.1	265	17.3
6.8	930	60.5
9.0	46	3.0
10.2	207	13.5
14.2	229	14.9
15.8	213	13.9
17.7	219	14.3
20.4	477	31.1
22.0	220	14.3
23.3	1536	100
24.3	301	19.6
26.9	564	36.7
28.5	54	3.5
29.3	69	4.5
30.1	205	13.3
30.8	86	5.6
33.6	88	5.7
35.6	79	5.1
39.0	61	4.0
41.5	81	5.3
44.2	45	2.9

10

20

30

【0354】

形態IIは、DSCによって特徴付けられた。DSCは、形態Iのものと同様の条件を使用して得られた。DSCサーモグラムを図20に示す。DSCサーモグラムは、74.0の開始温度、77.8のピーク温度で吸熱事象、及び149.3の開始温度、185.0のピーク温度で発熱事象を明らかにした。

【0355】

形態IIは、TGAによって特徴付けられた。TGAは、形態Iと同様の条件を使用して得られた。TGAサーモグラムを図21に示す。

【0356】

実施例18.

形態IIIの調製及び特徴付け

一実験では、形態IIIは、約50mgの形態Iを、IPA中約3mLの形態Iの飽和または白濁溶液に添加することに続いて、25±1で3日間攪拌することによって調製した。結果として生じる固体を濾過した。形態IIIはまた、実施例13、14、及び15に記載される手順に従い、IPA/ヘキサン、IPA/ヘプタン、またはIPA/MTBEを貧溶媒添加における溶媒対として、IPA/ヘキサン、IPA/MTBE、またはIPA/ヘプタンを逆添加における溶媒対として、及びIPAを急冷において使用して調製した。

【0357】

形態IIIは、XRPDによって特徴付けられた。XRPDは、形態Iのものと同様の

40

50



条件を使用して得られた。XRPDパターンを図22に示し、XRPDデータを表12に提供する。

【表12】

表12

2θ	高さ	H%
4.6	2943	70.2
5.2	4194	100
6.5	203	4.8
8.2	141	3.4
9.2	299	7.1
10.3	234	5.6
11.4	32	0.8
14.0	304	7.2
15.4	160	3.8
16.3	287	6.8
18.4	390	9.3
18.9	59	1.4
19.6	183	4.4
20.2	46	1.1
20.7	188	4.5
22.2	222	5.3
22.8	1027	24.5
24.2	565	13.5
26.4	110	2.6
27.4	94	2.2
28.0	40	1.0
29.2	54	1.3
30.9	118	2.8
32.7	44	1.0
33.1	60	1.4
37.5	33	0.8
42.5	31	0.7

【0358】

形態IIIは、DSCによって特徴付けられた。DSCは、形態Iのものと同様の条件を使用して得られた。DSCサーモグラムを図23に示す。DSCサーモグラムは、73.5の開始温度、79.6のピーク温度で吸熱事象、及び152.5の開始温度、181.0のピーク温度で発熱事象を明らかにした。

【0359】

形態IIIは、TGAによって特徴付けられた。TGAは、形態Iと同様の条件を使用して得られた。TGAサーモグラムを図24に示す。

【0360】

実施例19.

形態IIIaの調製及び特徴付け

一実験では、形態IIIaは、エタノール(60mg/mL)中0.4mLの形態Iの

飽和溶液を、3.0 mLのIPA cに添加することによって調製した。結果として生じる固体を濾過した。形態III aはまた、実施例13に記載される手順に従い、EtOH / IPA cを溶媒対として使用して調製した。

【0361】

形態III aは、XRPDによって特徴付けられた。XRPDは、形態Iのものと同様の条件を使用して得られた。XRPDパターンを図25に示し、XRPDデータを表13に提供する。

【表13】

表13

2θ	高さ	H%
4.5	1206	56.7
5.1	2128	100
6.9	856	40.2
8.1	400	18.8
9.2	138	6.5
10.1	537	25.2
11.3	88	4.1
13.5	183	8.6
14.1	140	6.6
14.6	59	2.8
15.2	144	6.8
16.3	359	16.9
17.8	229	10.8
18.3	185	8.7
19.4	132	6.2
20.8	484	22.7
21.4	230	10.8
22.2	559	26.3
22.7	1493	70.2
24.1	756	35.5
25.2	81	3.8
25.7	58	2.7
26.4	140	6.6
27.3	125	5.9
29.1	91	4.3
30.7	70	3.3
31.4	48	2.3
32.9	57	2.7

10

20

30

40

【0362】

実施例20.

形態IVの調製及び特徴付け

一実験では、形態IVは、約50 mgの形態Iを、水中約3 mLの形態Iの飽和または白濁溶液に添加することに続いて、 $25 \pm 1$  で3日間攪拌することによって調製した。結果として生じる固体を濾過し、フード内で4日間空気乾燥させた。形態IVはまた、実

50

施例 1 2 及び 1 6 に記載される手順に従い、水を溶媒として使用して調製した。

【 0 3 6 3 】

形態 I V は、X R P D によって特徴付けられた。X R P D は、形態 I のものと同様の条件を使用して得られた。X R P D パターンを図 2 6 に示し、X R P D データを表 1 4 に提供する。

【表 1 4】

表 1 4

2 $\theta$	高さ	H%
7. 1	1 8 6	9 3. 5
8. 9	6 3	3 1. 7
1 0. 5	7 0	3 5. 2
1 4. 6	1 0 0	5 0. 3
1 5. 2	5 5	2 7. 6
1 8. 0	1 0 7	5 3. 8
1 8. 5	6 3	3 1. 7
2 0. 6	1 0 2	5 1. 3
2 0. 9	1 2 3	6 1. 8
2 1. 7	6 8	3 4. 2
2 2. 3	6 1	3 0. 7
2 3. 1	1 9 9	1 0 0
2 4. 8	1 9 1	9 6. 0
2 7. 5	7 6	3 8. 2
2 8. 8	1 4 6	7 3. 4
3 0. 4	5 0	2 5. 1
3 2. 5	4 3	2 1. 6

10

20

30

【 0 3 6 4 】

形態 I V は、D S C によって特徴付けられた。D S C は、形態 I のものと同様の条件を使用して得られた。D S C サーモグラムを図 2 7 に示す。D S C サーモグラムは、4 9 . 1 の開始温度、5 3 . 6 のピーク温度及び 1 2 5 . 1 のピーク温度で吸熱事象を明らかにした。D S C サーモグラムはまた、1 5 3 . 5 の開始温度、1 7 1 . 1 のピーク温度で発熱事象を明らかにした。

【 0 3 6 5 】

形態 I V は、T G A によって特徴付けられた。T G A は、形態 I のものと同様の条件を使用して得られた。T G A サーモグラムを図 2 8 に示す。

【 0 3 6 6 】

実施例 2 1 .

形態 I V a の調製及び特徴付け

形態 I V a は、形態 I V を真空下、4 5 ~ 5 0 で一晩乾燥させることによって調製し、2 8 日間空気乾燥させた。

【 0 3 6 7 】

形態 I V a は、X R P D によって特徴付けられた。X R P D は、形態 I のものと同様の条件を使用して得られた。X R P D パターンを図 2 9 に示し、X R P D データを表 1 5 に提供する。

40

50

## 【表 1 5】

表 1 5

2θ	高さ	H%
6.4	1419	82.2
6.9	1727	100
8.7	349	20.2
10.1	927	53.7
11.0	40	2.3
13.8	134	7.8
14.4	668	38.7
14.7	96	5.6
15.6	130	7.5
16.5	56	3.2
17.5	90	5.2
17.8	80	4.6
18.3	47	2.7
20.1	63	3.6
20.7	328	19.0
20.9	175	10.1
21.6	239	13.8
22.1	547	31.7
22.8	1373	79.5
23.3	83	4.8
23.7	68	3.9
24.4	1657	95.9
24.7	554	32.1
25.1	53	3.1
25.6	69	4.0
26.2	79	4.6
27.2	130	7.5
27.8	111	6.4
28.5	630	36.5
29.0	68	3.9
29.6	40	2.3
30.2	147	8.5
31.2	62	3.6
31.4	168	9.7
32.1	136	7.9
32.6	97	5.6
33.3	58	3.4
34.6	98	5.7
35.9	138	8.0
36.6	64	3.7
38.0	39	2.3
39.0	84	4.9
39.6	53	3.1
40.9	75	4.3
41.3	64	3.7
42.2	68	3.9
42.7	75	4.3
44.1	44	2.5

10

20

30

40

## 【0368】

形態 I V a は、D S C によって特徴付けられた。D S C は、形態 I のものと同様の条件を使用して得られた。D S C サーモグラムを図 3 0 に示す。D S C サーモグラムは、5 0 . 1 の開始温度、5 3 . 3 のピーク温度で吸熱事象、及び 1 8 2 . 9 のピーク温度で発熱事象を明らかにした。

## 【0369】

形態 I V a は、T G A によって特徴付けられた。T G A は、形態 I と同様の条件を使用して得られた。T G A サーモグラムを図 3 1 に示す。

## 【0370】

50

## 実施例 22 .

## 形態 V の調製及び特徴付け

一実験では、形態 V は、アセトニトリル中およそ 2 mL の形態 I の飽和溶液を、 $25 \pm 1$  で攪拌することなく空気下で蒸発させることによって調製した。形態 V はまた、実施例 11 に記載される手順に従い、MeCN、EtOH、または 1 - プロパノール中の化合物 I の溶液を 50 で蒸発させることによって調製した。他の実験では、形態 V は、実施例 13、14、及び 15 に記載される手順に従い、MeCN / MTBE または MeCN / IPA c を貧溶媒添加における溶媒対として、MeCN / MTBE、MeCN / IPA c を逆添加における溶媒対として、及び MeCN を急冷において使用して調製した。

## 【0371】

形態 V は、XRPD によって特徴付けられた。XRPD は、形態 I のものと同様の条件を使用して得られた。XRPD パターンを図 32 に示し、XRPD データを表 16 に提供する。

10

20

30

40

50

【表 1 6】

表 1 6

2 θ	高さ	H%
5. 6	7 7 2	4 3. 5
7. 3	1 7 7 3	1 0 0
9. 4	1 4 7	8. 3
1 0. 8	4 6 4	2 6. 2
1 4. 1	7 1	4. 0
1 4. 8	2 6 1	1 4. 7
1 5. 9	2 5 9	1 4. 6
1 6. 7	4 8 4	2 7. 3
1 7. 6	5 0 1	2 8. 3
1 8. 3	1 8 7	1 0. 5
1 9. 3	2 0 1	1 1. 3
2 0. 1	3 6 8	2 0. 8
2 1. 2	1 2 9 3	7 2. 9
2 1. 6	6 9 6	3 9. 3
2 3. 3	3 8 3	2 1. 6
2 4. 3	8 7 0	4 9. 1
2 5. 4	3 2 4	1 8. 3
2 5. 9	6 9	3. 9
2 6. 9	3 2 3	1 8. 2
2 7. 9	1 9 0	1 0. 7
2 9. 8	1 9 1	1 0. 8
3 0. 6	1 0 5	5. 9
3 1. 3	1 0 9	6. 1
3 1. 7	9 7	5. 5
3 2. 5	1 4 2	8. 0
3 3. 3	7 8	4. 4
3 4. 0	6 0	3. 4
3 7. 0	8 9	5. 0
3 8. 2	9 3	5. 2
3 9. 8	1 6 7	9. 4
4 1. 9	5 6	3. 2
4 2. 6	8 3	4. 7
4 4. 0	7 9	4. 5

10

20

30

40

## 【 0 3 7 2】

形態 V は、D S C によって特徴付けられた。D S C は、形態 I のものと同様の条件を使用して得られた。D S C サーモグラムを図 3 3 に示す。D S C サーモグラムは、4 7 . 4 の開始温度、5 2 . 9 のピーク温度、及び約 7 2 . 3 の開始温度、8 2 . 9 のピーク温度で吸熱事象明らかにした。D S C サーモグラムはまた、1 7 6 . 7 の開始温度、1 8 4 . 8 のピーク温度で発熱事象を明らかにした。

## 【 0 3 7 3】

形態 V は、T G A によって特徴付けられた。T G A は、形態 I と同様の条件を使用して得られた。T G A サーモグラムを図 3 4 に示す。

50

## 【 0 3 7 4 】

## 実施例 2 3 .

## 形態 V I の調製及び特徴付け

一実験では、形態 V I は、ジクロロメタン中およそ 2 m L の形態 I の飽和溶液を、 $2.5 \pm 1$  で攪拌することなく空気下で蒸発させることによって調製した。形態 V I はまた、実施例 1 1 に記載される手順に従い、2 - メトキシエタノールまたは I P A 中の化合物 I の溶液を 5 0 で蒸発させることによって調製した。

## 【 0 3 7 5 】

形態 V I は、X R P D によって特徴付けられた。X R P D は、形態 I のものと同様の条件を使用して得られた。X R P D パターンを図 3 5 に示し、X R P D データを表 1 7 に提供する。

10

20

30

40

50

【表 17】

表 17

2θ	高さ	H%
5.6	63	3.0
7.4	308	14.5
9.4	75	3.5
9.7	84	3.9
10.9	280	13.2
14.1	310	14.6
14.6	78	3.7
16.0	268	12.6
17.1	386	18.1
17.7	262	12.3
18.3	179	8.4
19.1	222	10.4
20.4	579	27.2
21.3	1059	49.7
22.0	228	10.7
22.8	1291	60.6
23.5	542	25.5
24.5	2129	100
25.7	423	19.9
27.2	166	7.8
27.8	119	5.6
28.6	400	18.8
30.3	446	20.9
31.8	313	14.7
32.8	206	9.7
33.8	120	5.6
35.1	203	9.5
36.8	207	9.7
38.5	237	11.1
41.5	107	5.0
42.7	251	11.8

10

20

30

40

## 【0376】

形態VIは、DSCによって特徴付けられた。DSCは、形態Iのものと同様の条件を使用して得られた。DSCサーモグラムを図36に示す。DSCサーモグラムは、66.5の開始温度、82.1のピーク温度で吸熱事象、及び148.5の開始温度、184.9のピーク温度で発熱事象を明らかにした。

## 【0377】

形態VIは、TGAによって特徴付けられた。TGAは、形態Iと同様の条件を使用して得られた。TGAサーモグラムを図37に示す。

## 【0378】

実施例24.

50



## 形態VIIの調製及び特徴付け

形態VIIは、エタノール中およそ2 mLの形態Iの飽和溶液を、 $25 \pm 1$  で攪拌することなく空気下で蒸発させることによって調製した。

## 【0379】

形態VIIは、XRPDによって特徴付けられた。XRPDは、形態Iのものと同様の条件を使用して得られた。XRPDパターンを図38に示し、XRPDデータを表18に提供する。

## 【表18】

表18

2θ	高さ	H%
11.0	65	4.1
14.4	145	9.2
16.3	71	4.5
17.2	255	16.1
18.0	78	4.9
18.5	124	7.8
19.3	102	6.4
21.6	786	49.7
23.0	802	50.7
23.8	256	16.2
24.8	1582	100
25.6	229	14.5
26.0	366	23.1
26.4	251	15.9
27.5	95	6.0
28.9	142	9.0
30.1	190	12.0
30.5	334	21.1
32.1	190	12.0
33.0	143	9.0
34.2	77	4.9
34.9	102	6.4
35.4	226	14.3
37.2	170	10.7
38.9	144	9.1
40.2	96	6.1
40.9	69	4.4
41.6	82	5.2
42.6	115	7.3
43.0	177	11.2

10

20

30

40

## 【0380】

形態VIIは、DSCによって特徴付けられた。DSCは、形態Iのものと同様の条件を使用して得られた。DSCサーモグラムを図39に示す。DSCサーモグラムは、 $81.2$  の開始温度、 $90.3$  のピーク温度で吸熱事象、及び $148.8$  の開始温度、

50

184.9 のピーク温度で発熱事象を明らかにした。

【0381】

形態VIIは、TGAによって特徴付けられた。TGAは、形態Iと同様の条件を使用して得られた。TGAサーモグラムを図40に示す。

【0382】

実施例25.

形態VIIの調製及び特徴付け

形態VIIは、n-ブタノール中およそ2mLの形態Iの飽和溶液を、 $50 \pm 1$  で攪拌することなく空気下で蒸発させることによって調製した。

【0383】

形態VIIは、XRPDによって特徴付けられた。XRPDは、形態Iのものと同様の条件を使用して得られた。XRPDパターンを図41に示し、XRPDデータを表19に提供する。

【表19】

表19

2θ	高さ	H%
7.2	646	24.4
9.4	49	1.8
10.6	186	7.0
14.7	252	9.5
15.8	163	6.2
16.3	924	34.9
17.5	380	14.3
18.1	340	12.8
19.0	83	3.1
20.7	986	37.2
21.5	919	34.7
22.6	777	29.3
23.8	2650	100
24.8	1020	38.5
25.7	185	7.0
27.4	1366	51.5
29.4	452	17.1
30.4	487	18.4
31.2	163	6.2
32.2	279	10.5
33.1	112	4.2
33.8	321	12.1
36.1	215	8.1
37.2	143	5.4
39.4	216	8.2
40.5	143	5.4
41.9	297	11.2
43.2	159	6.0

10

20

30

40

50

## 【0384】

形態VIIは、DSCによって特徴付けられた。DSCは、形態Iのものと同様の条件を使用して得られた。DSCサーモグラムを図42に示す。DSCサーモグラムは、69.7の開始温度、74.7のピーク温度で吸熱事象、及び157.0の開始温度、185.9のピーク温度で発熱事象を明らかにした。

## 【0385】

形態VIIは、TGAによって特徴付けられた。TGAは、形態Iと同様の条件を使用して得られた。TGAサーモグラムを図43に示す。

## 【0386】

実施例26.

形態IXの調製及び特徴付け

一実験では、形態IXは、n-ブタノール(50mg/mL)中約0.3mLの形態Iの溶液を、2.0mLのヘプタンに添加することによって、約5分間攪拌することによって調製した。結果として生じる固体を濾過した。形態IXはまた、実施例13に記載される手順に従い、n-BuOH/MTBEまたはn-BuOH/ヘプタンを溶媒対として使用して調製した。

## 【0387】

形態IXは、XRPDによって特徴付けられた。XRPDは、形態Iのものと同様の条件を使用して得られた。XRPDパターンを図44に示し、XRPDデータを表20に提供する。

## 【表20】

表20

2θ	高さ	H%
3.3	36	1.1
5.3	3233	100
6.9	73	2.3
10.5	498	15.4
15.7	252	7.8
16.3	612	18.9
21.0	309	9.6
21.4	366	11.3
22.8	118	3.6
25.0	29	0.9
26.7	454	14.0
27.8	50	1.5
32.0	156	4.8
33.0	27	0.8
37.1	25	0.8
38.3	31	1.0

## 【0388】

形態IXは、DSCによって特徴付けられた。DSCは、形態Iのものと同様の条件を使用して得られた。DSCサーモグラムを図45に示す。DSCサーモグラムは、76.6の開始温度、81.9のピーク温度で吸熱事象、及び154.4の開始温度、185.9のピーク温度で発熱事象を明らかにした。

## 【0389】

形態 I X は、TGA によって特徴付けられた。TGA は、形態 I と同様の条件を使用して得られた。TGA サーモグラムを図 46 に示す。

【0390】

実施例 27 .

形態 X の調製及び特徴付け

一実験では、形態 X は、エタノール (60 mg / mL) 中 0.3 mL の形態 I の飽和溶液を、2.5 mL のヘプタンに添加することによって調製した。結果として生じる固体を濾過した。形態 X はまた、実施例 13 に記載される手順に従い、EtOH / ヘプタンを溶媒対として使用して調製した。

【0391】

形態 X は、XRPD によって特徴付けられた。XRPD は、形態 I のものと同様の条件を使用して得られた。XRPD パターンを図 47 に示し、XRPD データを表 21 に提供する。

10

20

30

40

50

【表 2 1】

表 2 1

2 θ	高さ	H%
5. 3	2 4 1 7	4 5. 7
6. 9	5 2 9 0	1 0 0
9. 0	2 8 9	5. 5
1 0. 4	1 2 3 6	2 3. 4
1 1. 4	9 6	1. 8
1 3. 8	1 4 8	2. 8
1 4. 5	7 8 2	1 4. 8
1 5. 7	1 7 9	3. 4
1 6. 4	1 6 1 0	3 0. 4
1 8. 0	6 7 7	1 2. 8
1 8. 8	1 3 7	2. 6
2 0. 8	3 6 4 5	6 8. 9
2 1. 5	5 5 1	1 0. 4
2 2. 9	9 9 1	1 8. 7
2 3. 2	2 5 4	4. 8
2 4. 0	2 2 5 0	4 2. 5
2 5. 0	9 7 8	1 8. 5
2 6. 7	6 1 8	1 1. 7
2 7. 6	2 9 1	5. 5
2 9. 7	6 5	1. 2
3 1. 0	1 7 6	3. 3
3 1. 5	2 8 8	5. 4
3 2. 1	4 7 1	8. 9
3 3. 0	8 5	1. 6
3 4. 6	8 0	1. 5
3 6. 7	2 0 0	3. 8
3 8. 4	5 5	1. 0
3 9. 7	1 5 2	2. 9
4 1. 7	1 2 5	2. 4

10

20

30

## 【 0 3 9 2】

形態 X は、D S C によって特徴付けられた。D S C は、形態 I のものと同様の条件を使用して得られた。D S C サーモグラムを図 4 8 に示す。D S C サーモグラムは、7 3 . 8 の開始温度、7 9 . 2 のピーク温度で吸熱事象、及び 1 4 9 . 7 の開始温度、1 8 5 . 1 のピーク温度で発熱事象を明らかにした。

40

## 【 0 3 9 3】

形態 X は、T G A によって特徴付けられた。T G A は、形態 I と同様の条件を使用して得られた。T G A サーモグラムを図 4 9 に示す。

## 【 0 3 9 4】

実施例 2 8 .

形態 X I の調製及び特徴付け

形態 X I は、以下のとおり調製した。n - プロパノール中約 2 . 0 m L の形態 I の飽和

50

溶液を、 $-20$  まで冷却し、 $-20$  で1時間保持してスラリーを得た。結果として生じる固体を濾過し、1時間空気乾燥させた。

【0395】

形態XIは、XRPDによって特徴付けられた。XRPDは、形態Iのものと同様の条件を使用して得られた。XRPDパターンを図50に示し、XRPDデータを表22に提供する。

【表22】

表22

$2\theta$	高さ	H%
5.1	5949	100
6.7	2049	34.4
10.1	104	1.7
11.2	49	0.8
14.1	69	1.2
15.5	466	7.8
16.1	1975	33.2
17.0	238	4.0
17.4	46	0.8
17.8	255	4.3
18.7	59	1.0
19.6	99	1.7
20.3	448	7.5
20.7	2654	44.6
21.1	1098	18.5
22.5	1000	16.8
22.8	90	1.5
23.4	892	15.0
24.6	388	6.5
24.9	95	1.6
25.9	491	8.3
26.3	226	3.8
26.8	63	1.1
27.4	631	10.6
29.2	168	2.8
30.3	152	2.6
30.7	45	0.8
31.2	91	1.5
31.6	473	8.0
32.3	90	1.5
32.6	96	1.6
34.0	172	2.9
36.0	45	0.8
36.6	416	7.0
37.7	101	1.7
39.1	71	1.2
40.9	115	1.9
43.2	62	1.0
44.3	115	1.9

10

20

30

40

【0396】

形態XIは、DSCによって特徴付けられた。DSCは、形態Iのものと同様の条件を使用して得られた。DSCサーモグラムを図51に示す。DSCサーモグラムは、77 .

50

3 の開始温度、82.1 のピーク温度で吸熱事象、及び153.7 の開始温度、185.7 のピーク温度で発熱事象を明らかにした。

【0397】

形態X I は、TGAによって特徴付けられた。TGAは、形態Iと同様の条件を使用して得られた。TGAサーモグラムを図52に示す。

【0398】

実施例29.

形態X I I の調製及び特徴付け

形態X I I は、以下のとおり調製した。アセトン中およそ7mLの形態Iの飽和溶液は、約30 で調製し、プログラムした循環浴を使用することによって浴中で25 まで冷却した。結果として生じる溶液を、50 まで2時間にわたって加熱し、その後、5 まで2時間にわたって冷却し、このプロセスを80時間繰り返した。結果として生じる固体を濾過し、空気乾燥させた。

10

【0399】

形態X I I は、XRPDによって特徴付けられた。XRPDは、形態Iのものと同様の条件を使用して得られた。XRPDパターンを図53に示し、XRPDデータを表23に提供する。

20

30

40

50

【表 2 3】

表 2 3

2θ	高さ	H%
5.1	956	80.3
6.8	1190	100
8.8	120	10.1
9.2	140	11.8
10.3	345	29.0
13.5	264	22.2
14.0	74	6.2
15.4	331	27.8
16.5	262	22.0
17.2	260	21.8
17.8	115	9.7
18.6	155	13.0
19.7	267	22.4
20.1	231	19.4
20.8	633	53.2
21.3	69	5.8
21.7	192	16.1
22.2	750	63.0
23.0	243	20.4
23.9	1072	90.1
25.2	140	11.8
25.5	105	8.8
25.9	81	6.8
26.7	83	7.0
27.2	55	4.6
28.1	180	15.1
28.7	45	3.8
29.2	47	3.9
29.8	156	13.1
31.2	120	10.1
32.3	61	5.1
34.6	65	5.5
36.3	70	5.9
37.5	45	3.8
38.1	70	5.9
41.0	41	3.4
42.2	56	4.7

10

20

30

40

## 【0400】

形態XIIは、DSCによって特徴付けられた。DSCは、形態Iのものと同様の条件を使用して得られた。DSCサーモグラムを図54に示す。DSCサーモグラムは、73.9の開始温度、80.5のピーク温度で吸熱事象、及び153.8の開始温度、185.2のピーク温度で発熱事象を明らかにした。

## 【0401】

形態XIIは、TGAによって特徴付けられた。TGAは、形態Iのものと同様の条件を使用して得られた。TGAサーモグラムを図55に示す。

## 【0402】

50



## 実施例 30 .

## 非晶質固体の調製及び特徴付け

一実験では、化合物 I ジトシル酸塩の非晶質固体は、以下のとおり調製した。1, 4 - ジオキサン中約 3 mL の形態 I の飽和または白濁溶液に、約 30 mg の形態 I を添加し、続いて  $25 \pm 1$  で 2 日間攪拌した。結果として生じる固体を濾過した。化合物 I ジトシル酸塩の非晶質形態はまた、実施例 13 に記載される手順に従い、THF / ヘプタン、THF / MTBE、THF / ヘキサン、MEK / ヘプタン、または MEK / ヘキサンを溶媒対として使用して調製した。

## 【0403】

非晶質固体は、XRPD によって特徴付けられた。XRPD は、形態 I のものと同様の条件を使用して得られた。XRPD パターンを図 56 に示す。

10

## 【0404】

## 実施例 31 .

## 多形形態の安定性

様々な化合物 I ジトシル酸塩多形形態の相対安定性関係を評価するために、形態 I、I I、I I I、及び I I I a ~ 形態 X I I の混合物による競合スラリー実験を、ブタノン - ヘプタン中 50 で下記手順 1 に従って行い、またブタノン中 25 で下記手順 2 に従って行った。13 個の多形の混合物は、ブタノン / ヘプタン (1 : 1) 中 50 で 6 ~ 18 時間攪拌した後、及びブタノン中 25 で 6 ~ 18 時間攪拌した後に形態 I に変換された。これらの結果は、形態 I が、ブタノン及びブタノン / ヘプタン (1 : 1) 中で最も安定な多形形態であることを示す。

20

手順 1 50 でのブタノン - ヘプタン中の競合実験 :

## 【表 24】

番号	操作
1	ブタノン - ヘプタン (1 : 1) 中 2.5 mL の化合物 I ジトシル酸塩の飽和溶液を、14 mL バイアルに添加した。
2	3 mg の化合物 I ジトシル酸塩形態 I をステップ 1 の溶液に添加し、結果として生じる混合物を攪拌して白濁溶液を得た。
3	ステップ 2 の白濁溶液に、各 3 mg の化合物 I 多形 (形態 I I、I I I、I I I a、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、及び X I I) の混合物を添加した。
4	ステップ 3 のスラリーを 50°C で 6 時間攪拌した。部分的スラリーを濾過し、XRPD によって分析したところ、形態 I を示した。
5	ステップ 3 のスラリーを 50°C で 18 時間攪拌した。部分的スラリーを濾過し、XRPD によって分析したところ、形態 I を示した。

30

手順 2 25 でのブタノン中の競合実験 :

40

50

【表 2 5】

番号	操作
1	ブタノン中 2.5 mL の化合物 I ジトシル酸塩の飽和溶液を、4 mL バイアルに添加した。
2	3 mg の化合物 I ジトシル酸塩形態 I をステップ 1 の溶液に添加し、結果として生じる混合物を攪拌して白濁溶液を得た。
3	ステップ 2 の白濁溶液に、各 3 mg の化合物 I 多形 (形態 I I、I I I、I I I a、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、及び X I I) の混合物を添加した。
4	ステップ 3 のスラリーを 25℃ で 6 時間攪拌した。部分的スラリーを濾過し、X R P D によって分析したところ、形態 I を示した。
5	ステップ 3 のスラリーを 25℃ で 18 時間攪拌した。部分的スラリーを濾過し、X R P D によって分析したところ、形態 I を示した。

10

## 【0405】

実施例 A : L S D 1 ヒストン脱メチル化酵素生化学アッセイ

L A N C E L S D 1 / K D M 1 A 脱メチル化酵素アッセイ - アッセイ緩衝液 ( 5 0 m M T r i s、p H 7 . 5、0 . 0 1 % T w e e n - 2 0、2 5 m M N a C l、5 m M D T T ) 中 1 0 μ L の 1 n M L S D - 1 酵素 ( E N Z O B M L - S E 5 4 4 - 0 0 5 0 ) を、2 5 ° C で 1 時間、黒色 3 8 4 ウェルポリスチレンプレートに滴下させた 0 . 8 μ L 化合物 / D M S O でプレインキュベートした。0 . 4 μ M ビオチン標識化ヒストン H 3 ペプチド基質 : A R T - K ( M e 1 ) - Q T A R K S T G G K A P R K Q L A - G G K ( ビオチン ) 配列番号 1 ( A n a S p e c 6 4 3 5 5 ) を含有する 1 0 μ L のアッセイ緩衝液を添加することによって反応を開始し、2 5 ° C で 1 時間インキュベートした。1 . 5 n M E u - 抗非修飾 H 3 K 4 抗体 ( P e r k i n E l m e r T R F 0 4 0 4 ) 及び 2 2 5 n M L A N C E U l t r a ストレプトアビジン ( P e r k i n E l m e r T R F 1 0 2 ) で補充した 1 0 μ L の 1 × L A N C E 検出緩衝液 ( P e r k i n E l m e r C R 9 7 - 1 0 0 ) を、0 . 9 m M トラニルシプロミン - H C l ( M i l l i p o r e 6 1 6 4 3 1 ) と共に添加することによって、反応を止めた。反応を止めた後、プレートを 3 0 分間インキュベートし、P H E R A s t a r F S プレートリーダー ( B M G L a b t e c h ) 上で読み取った。本開示の塩を試験し、1 0 0 n M 未満の I C 5 0 で L S D 1 に対して活性であることが見出された。

20

30

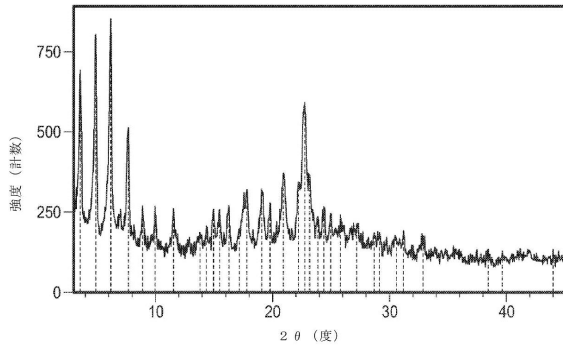
## 【0406】

本明細書に説明されるものに加えて、本発明の種々の修正は、前述の説明から当業者には明らかとなるであろう。そのような修正はまた、添付の特許請求の範囲内に入ることが意図される。本出願において引用される全ての特許、特許出願、及び刊行物を含むが、これらに限定されない各参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

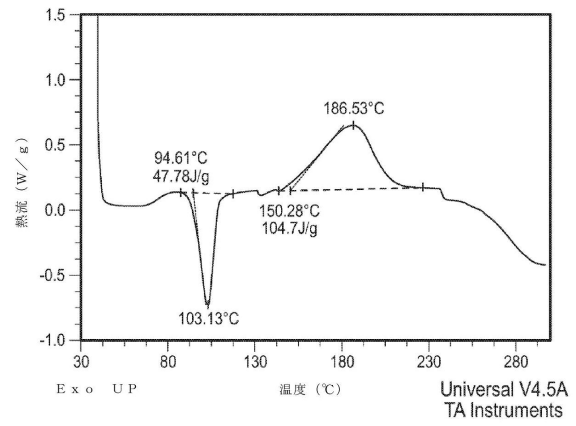
40

【 図面 】

【 図 1 】

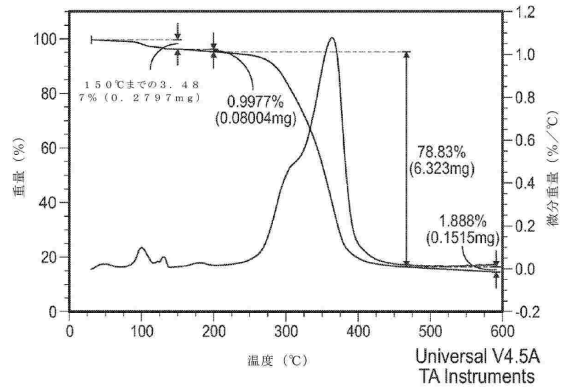


【 図 2 】

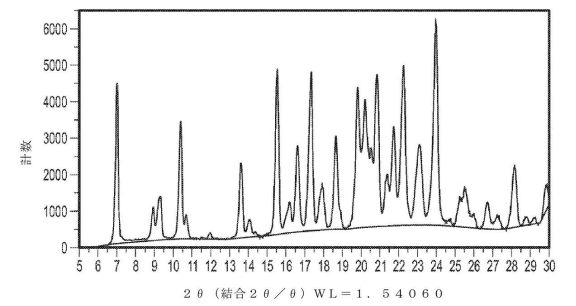


10

【 図 3 】



【 図 4 】



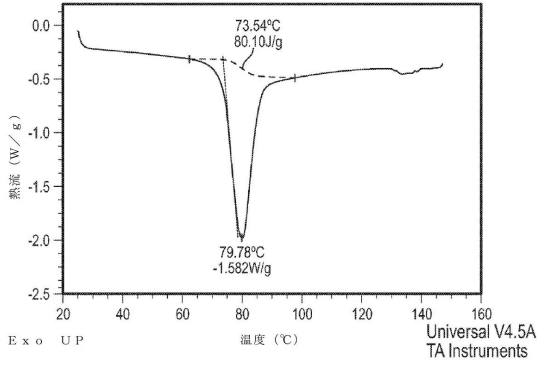
20

30

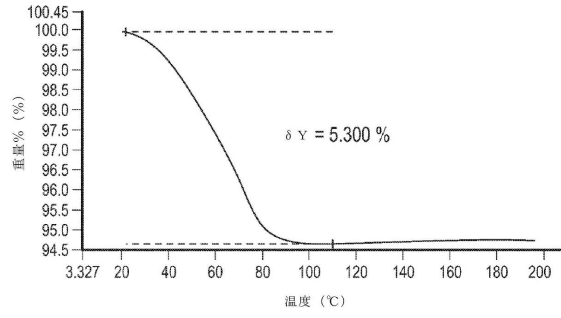
40

50

【 図 5 】

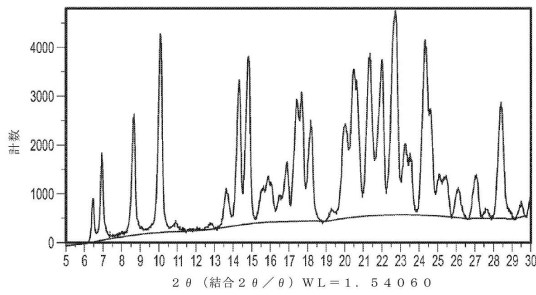


【 図 6 】

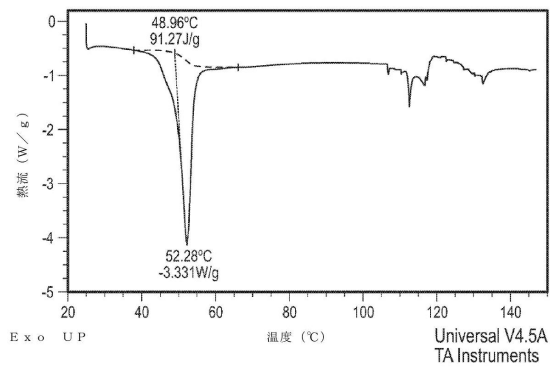


10

【 図 7 】

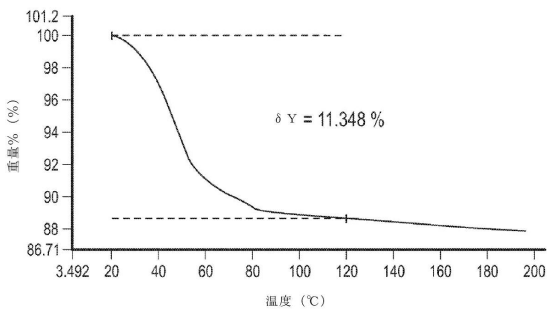


【 図 8 】

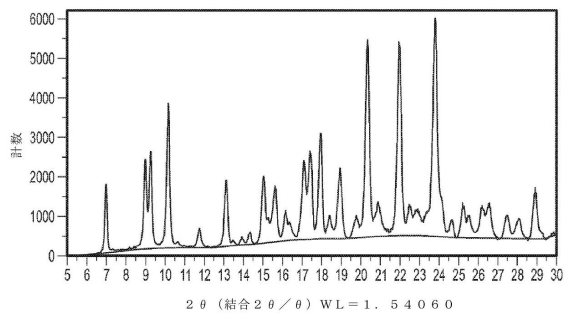


20

【 図 9 】



【 図 10 】

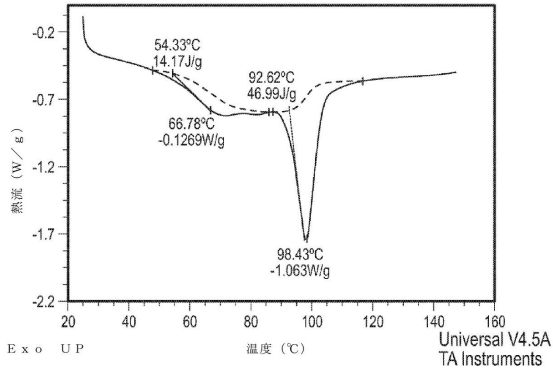


30

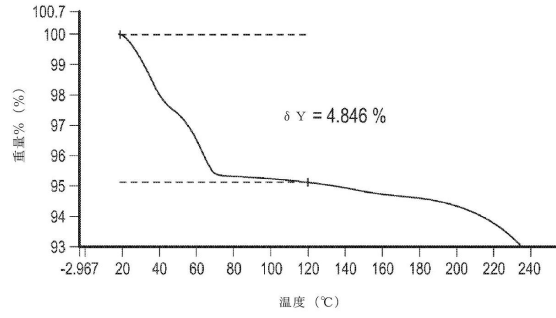
40

50

【 図 1 1 】

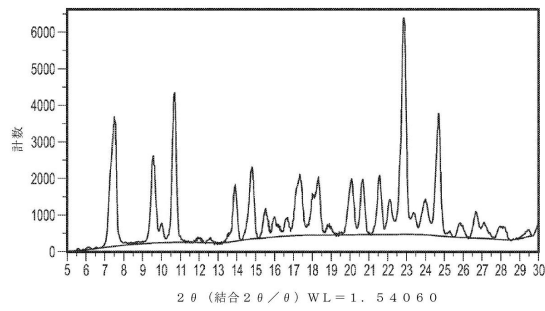


【 図 1 2 】

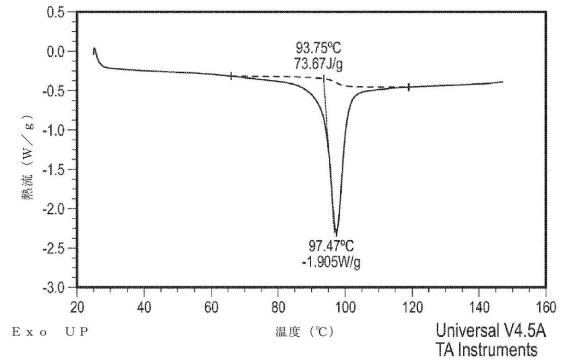


10

【 図 1 3 】

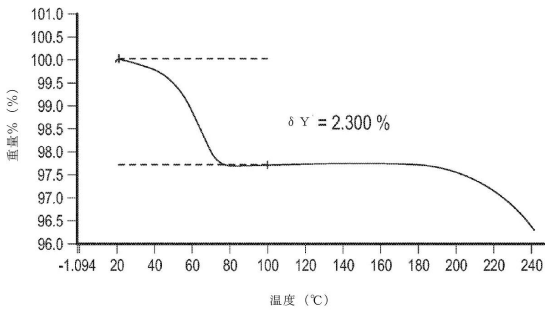


【 図 1 4 】

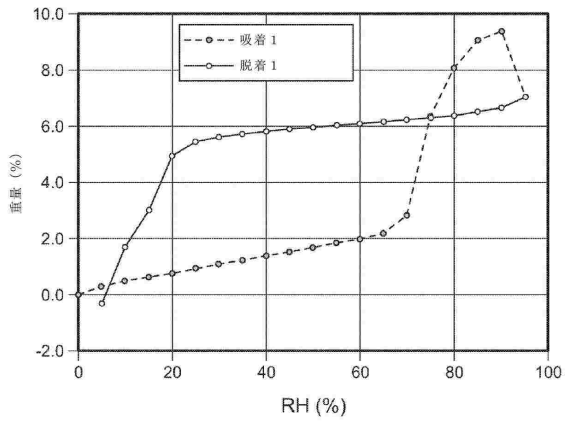


20

【 図 1 5 】



【 図 1 6 】

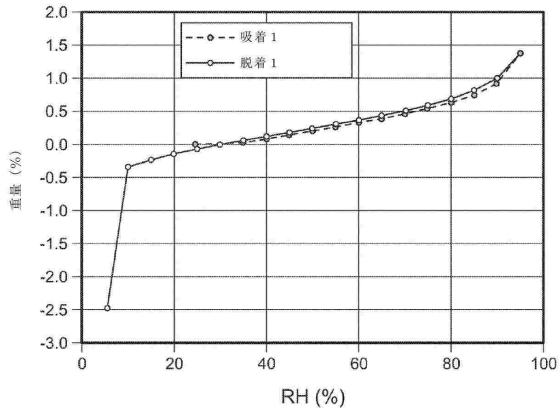


30

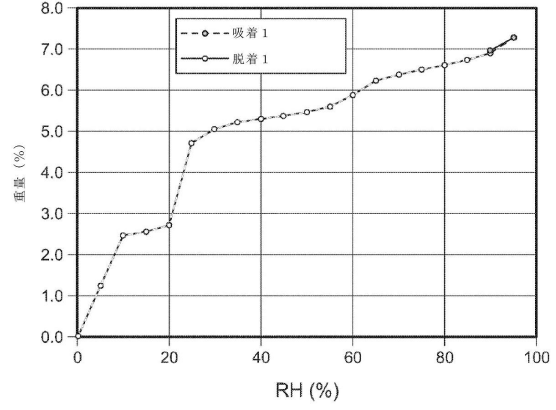
40

50

【 図 1 7 】

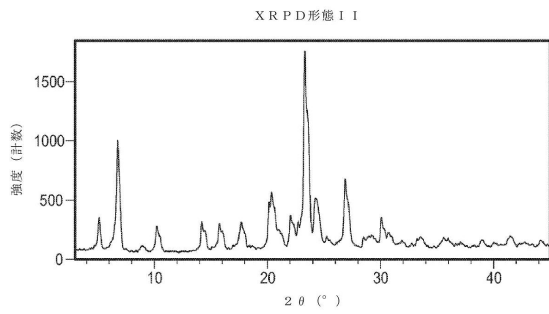


【 図 1 8 】

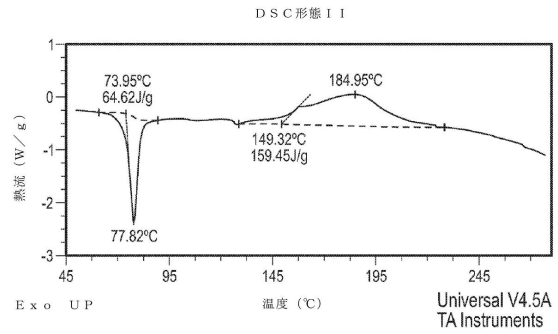


10

【 図 1 9 】

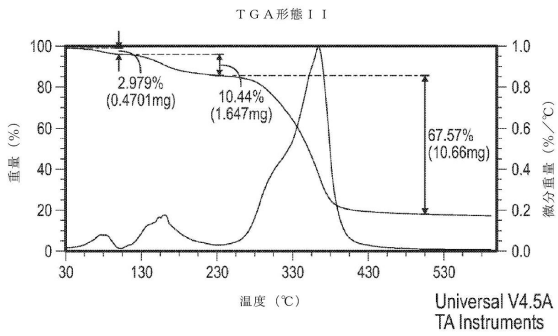


【 図 2 0 】

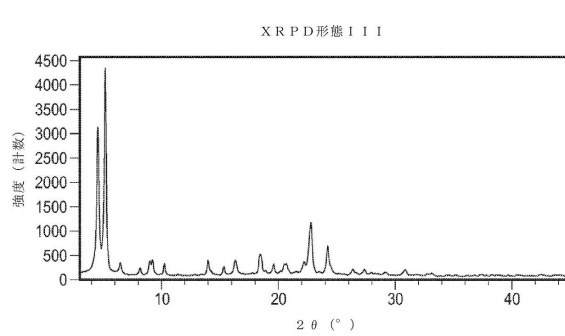


20

【 図 2 1 】



【 図 2 2 】

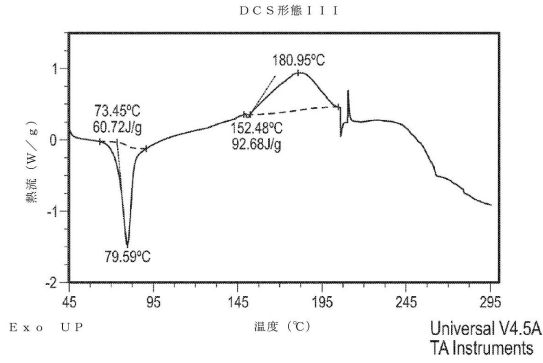


30

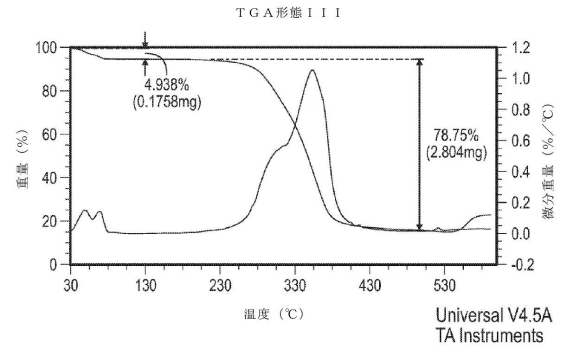
40

50

【 図 2 3 】

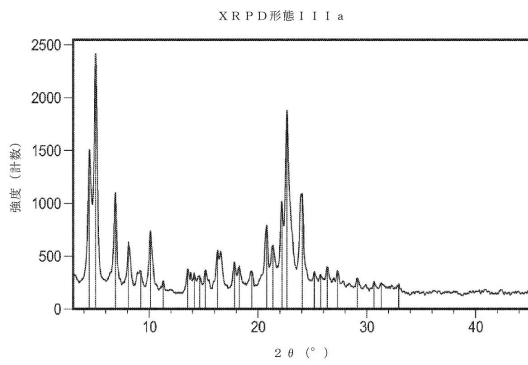


【 図 2 4 】

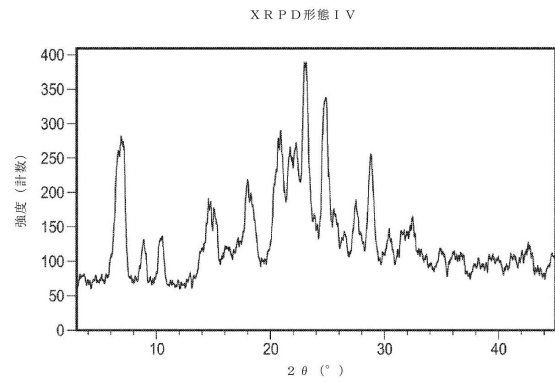


10

【 図 2 5 】

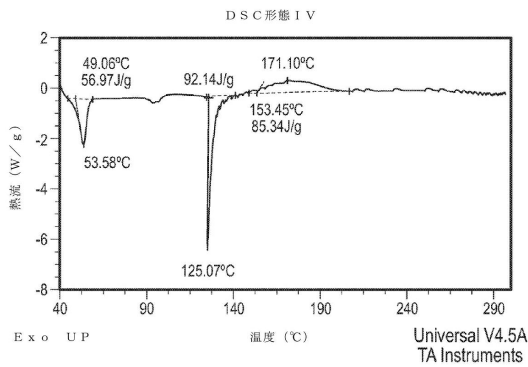


【 図 2 6 】

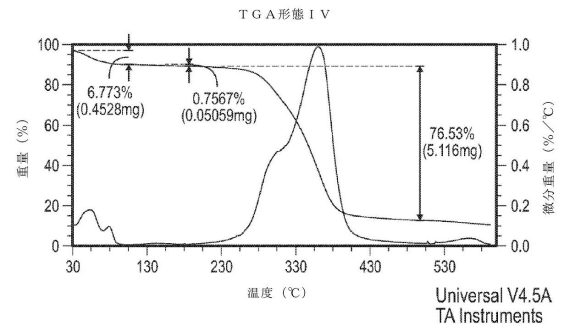


20

【 図 2 7 】



【 図 2 8 】

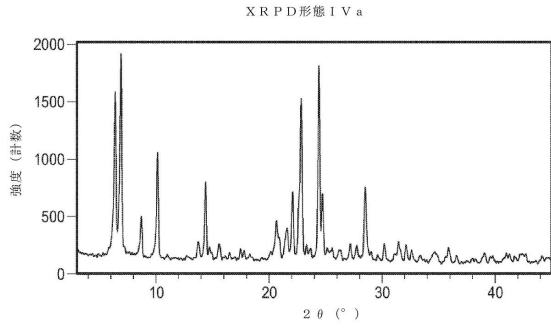


30

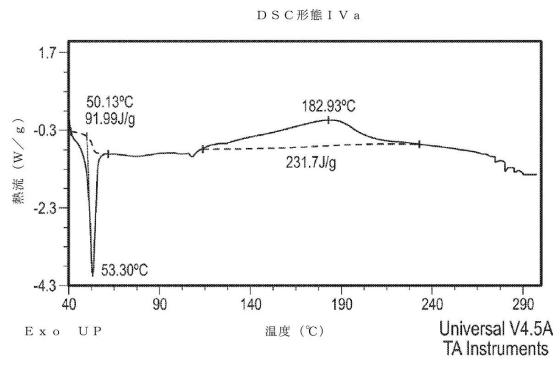
40

50

【 図 2 9 】

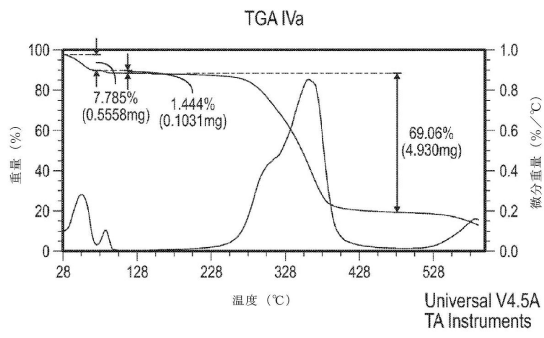


【 図 3 0 】

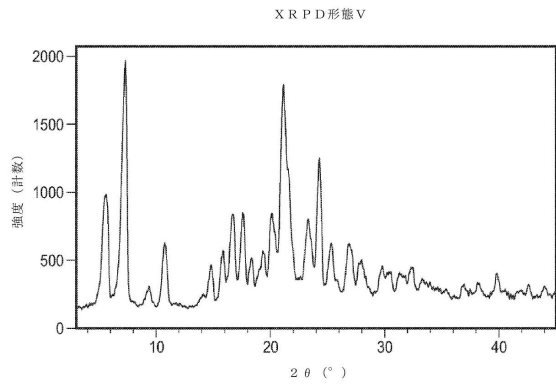


10

【 図 3 1 】

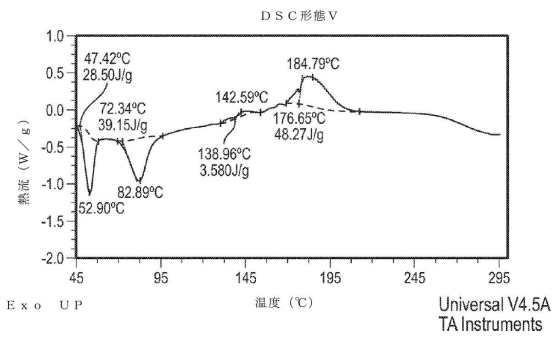


【 図 3 2 】

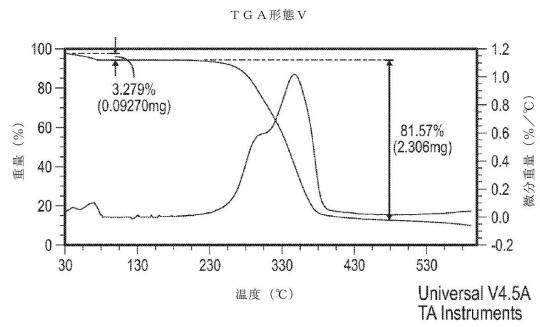


20

【 図 3 3 】



【 図 3 4 】



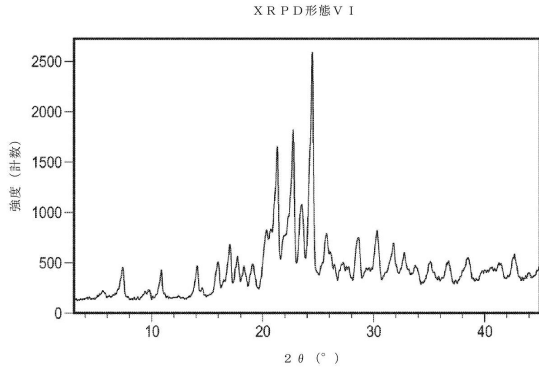
30

40

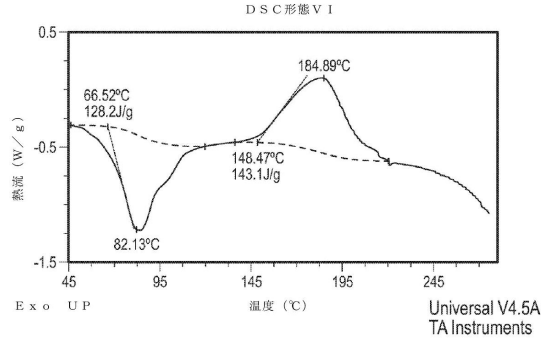
50



【 図 3 5 】

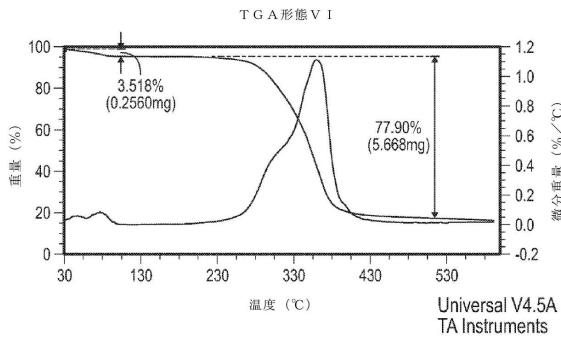


【 図 3 6 】

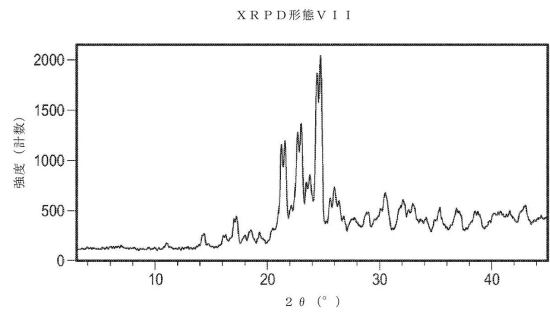


10

【 図 3 7 】

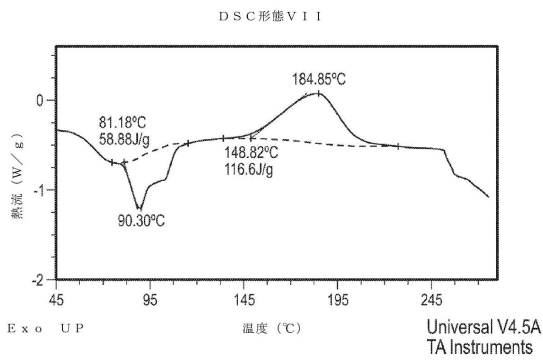


【 図 3 8 】

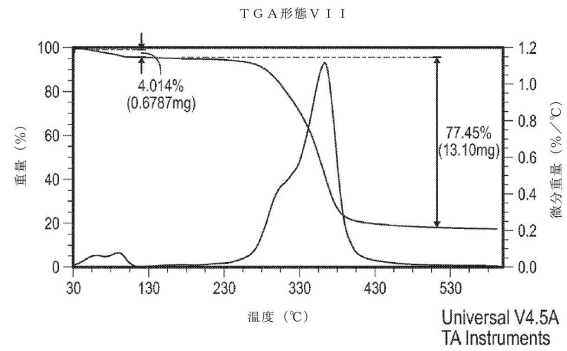


20

【 図 3 9 】



【 図 4 0 】

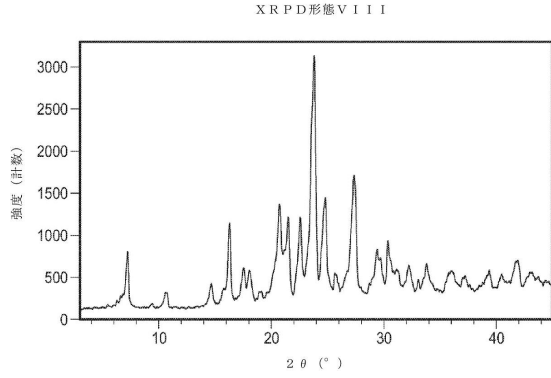


30

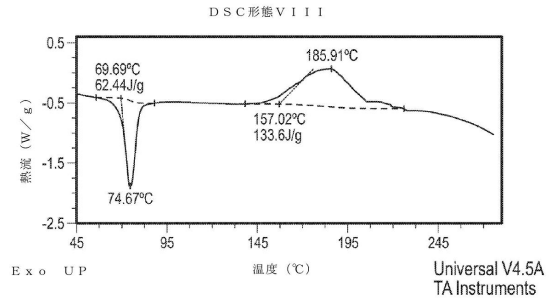
40

50

【 図 4 1 】

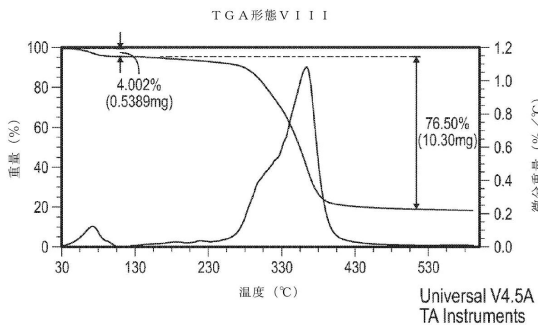


【 図 4 2 】

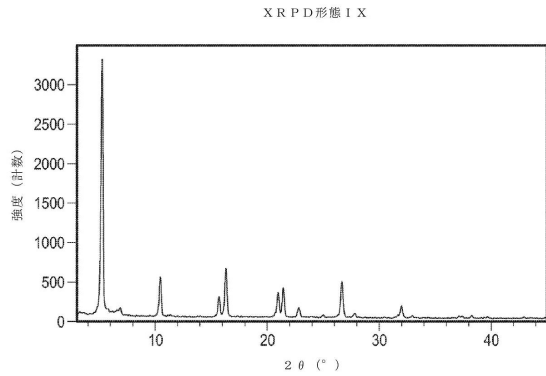


10

【 図 4 3 】

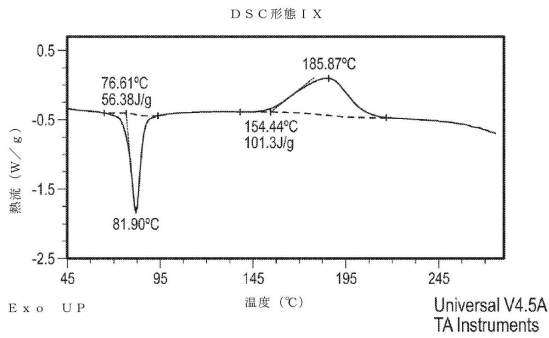


【 図 4 4 】

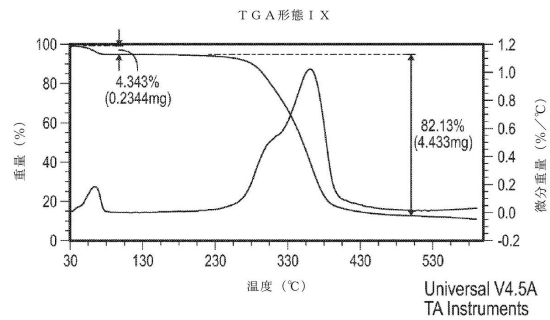


20

【 図 4 5 】



【 図 4 6 】

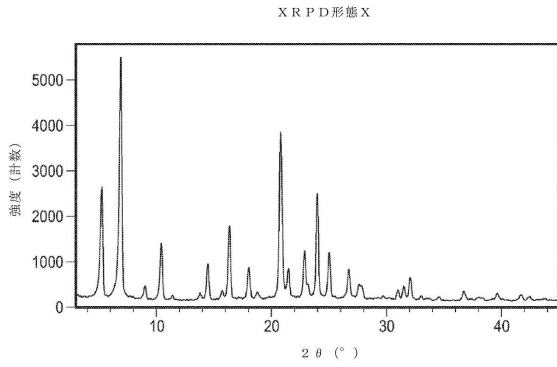


30

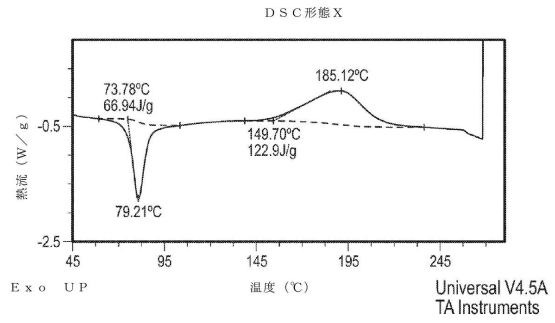
40

50

【 図 4 7 】

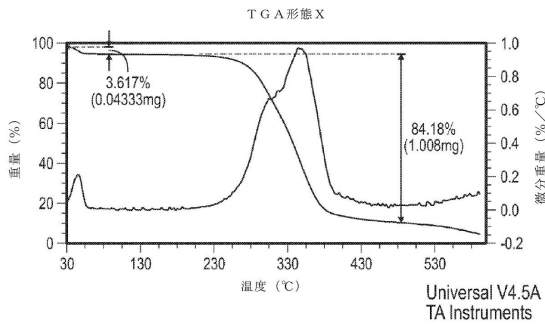


【 図 4 8 】

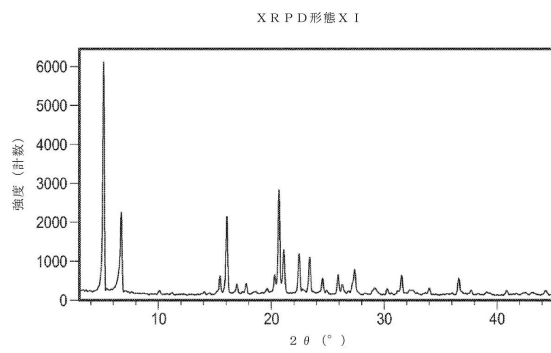


10

【 図 4 9 】

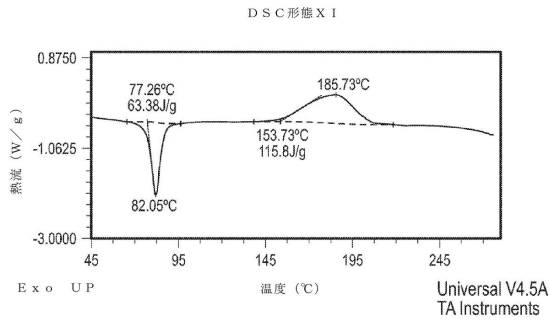


【 図 5 0 】

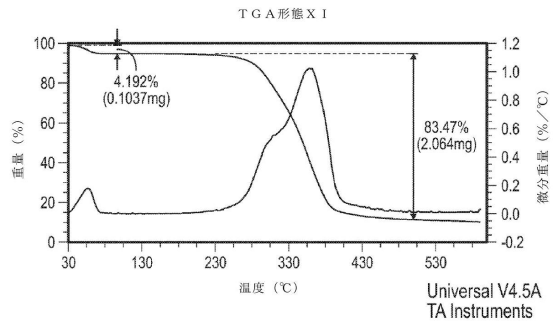


20

【 図 5 1 】



【 図 5 2 】

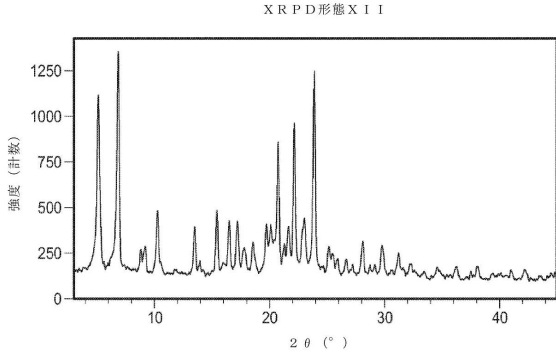


30

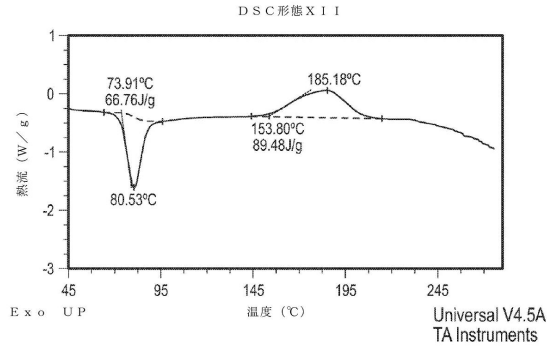
40

50

【 図 5 3 】

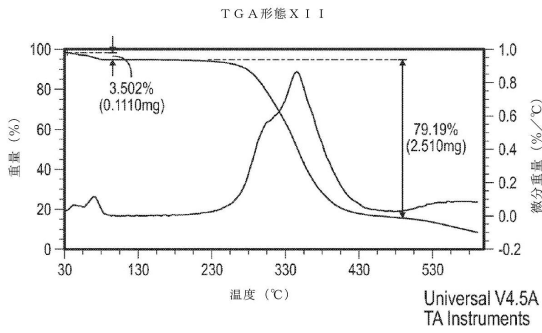


【 図 5 4 】

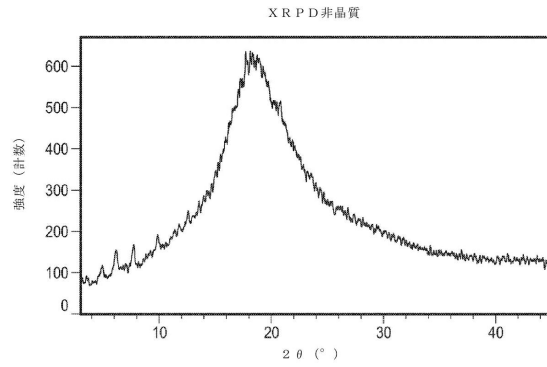


10

【 図 5 5 】



【 図 5 6 】



20

【 配列表 】

0007427363000001.app

30

40

50

## フロントページの続き

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/326,246

(32)優先日 平成28年4月22日(2016.4.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ト - オフ 1 8 0 1 番、インサイト・コーポレーション

(72)発明者 ヨンチュン・パン

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番、インサイト・コーポレーション

(72)発明者 ウェイン・ハン

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番、インサイト・コーポレーション

(72)発明者 ツァオ・ガンフォン

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番、インサイト・コーポレーション

(72)発明者 ウィリアム・フリーツェ

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番、インサイト・コーポレーション

(72)発明者 ジョンジアン・ジア

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番、インサイト・コーポレーション

(72)発明者 バカー・シャリーフ

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番、インサイト・コーポレーション

(72)発明者 ジアチェン・チョウ

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番、インサイト・コーポレーション

合議体

審判長 阪野 誠司

審判官 野田 定文

審判官 関 美祝

(56)参考文献 特表 2 0 1 4 - 5 1 5 0 1 3 ( J P , A )

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C07D

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )