

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-523120

(P2021-523120A)

(43) 公表日 令和3年9月2日(2021.9.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 239/48 (2006.01)	C O 7 D 239/48 C S P	4 C O 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A61P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A61P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-561740 (P2020-561740)
 (86) (22) 出願日 令和1年5月3日 (2019.5.3)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年12月9日 (2020.12.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/030717
 (87) 国際公開番号 WO2019/213606
 (87) 国際公開日 令和1年11月7日 (2019.11.7)
 (31) 優先権主張番号 62/667, 226
 (32) 優先日 平成30年5月4日 (2018.5.4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 506109155
 ポートラ ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サン フランシスコ,
 イー. グランド アベニュー 270,
 スイート 22
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】セルデュラチニブ (CERDULATINIB) の固体形態

(57) 【要約】

セルデュラチニブ及びその塩または共結晶の形態を調製し、その固体状態で特徴づけた。セルデュラチニブ及びその塩または共結晶の形態の製造方法及び使用方法もまた提供する。

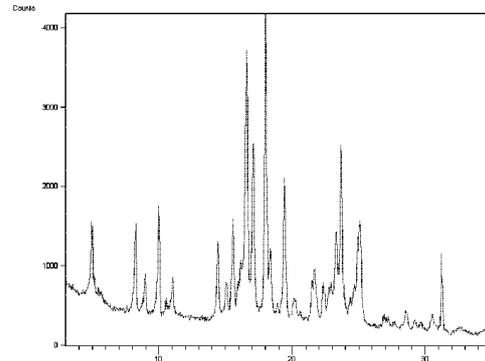


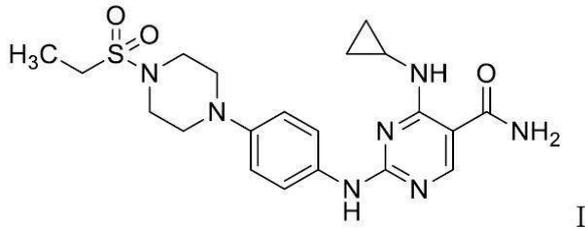
FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 I :

【化 8】



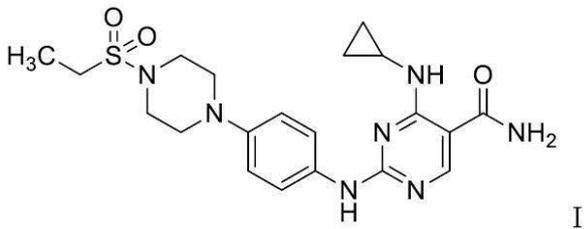
10

、
 ならびに塩酸、ナフタレン - 1 , 5 - ジスルホン酸、硫酸、エタン - 1 , 2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トリルスルホン酸、メタンスルホン酸、グリコール酸、アジピン酸、シュウ酸、リン酸、マレイン酸、酒石酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、グルコン酸、コハク酸、マロン酸、ゲンチジン酸、ベンゼンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、4 - クロロベンゼンスルホン酸、及びカンファースルホン酸からなる群から選択される酸を含む結晶塩。

【請求項 2】

化合物 I :

【化 9】



20

の結晶性一塩酸塩。

【請求項 3】

Cu - K 線を使用した回折計で測定して、8 . 7、15 . 9、及び20 . 0 ° 2⁻¹、各々 ± 0 . 2 ° 2⁻¹ にピークを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる、請求項 2 に記載の塩（化合物 I の HCl 形態 I）。

30

【請求項 4】

さらに、11 . 5、22 . 5、及び25 . 5 ° 2⁻¹、各々 ± 0 . 2 ° 2⁻¹ での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項 3 に記載の塩。

【請求項 5】

さらに、約288 で開始する吸熱を含む示差走査熱量測定曲線によって特徴づけられる、請求項 3 または 4 に記載の塩。

【請求項 6】

1 つ以上の医薬的に許容される担体、及び治療有効量の請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の塩を含む医薬組成物。

40

【請求項 7】

前記塩が、請求項 3 に記載の化合物 I の HCl 形態 I を少なくとも約 50 % w / w 含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の塩、及び別の治療薬を含む医薬組成物。

【請求項 9】

少なくとも部分的にプロテインキナーゼによって媒介される疾患または状態の治療を必要とする患者における前記治療の方法であって、前記患者に対して、治療有効量の請求項

50

1～5のいずれか1項に記載の塩、または請求項6～8のいずれか1項に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項10】

前記プロテインキナーゼがJAKまたはその任意の変異体である、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記プロテインキナーゼがSYKまたはその任意の変異体である、請求項9または10に記載の方法。

【請求項12】

前記疾患または状態が、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、濾胞性リンパ腫(FL)、形質転換濾胞性リンパ腫(tFL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、B細胞非ホジキンリンパ腫(NHL)、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織(MALT)、またはヴァルデンストレームマクログロブリン血症(WM)である、請求項9～11のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項13】

前記疾患または状態が慢性リンパ球性白血病(CLL)である、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記疾患または状態が小リンパ球性リンパ腫(SLL)である、請求項12に記載の方法。

20

【請求項15】

前記疾患または状態が、濾胞性リンパ腫(FL)または形質転換濾胞性リンパ腫(tFL)である、請求項12に記載の方法。

【請求項16】

前記疾患または状態がびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である、請求項12に記載の方法。

【請求項17】

前記疾患または状態がマントル細胞リンパ腫(MCL)である、請求項12に記載の方法。

30

【請求項18】

前記疾患または状態がB細胞非ホジキンリンパ腫(NHL)である、請求項12に記載の方法。

【請求項19】

前記疾患または状態が末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)または皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)である、請求項12に記載の方法。

【請求項20】

前記疾患または状態が辺縁帯リンパ腫である、請求項12に記載の方法。

【請求項21】

前記疾患または状態が粘膜関連リンパ組織(MALT)である、請求項12に記載の方法。

40

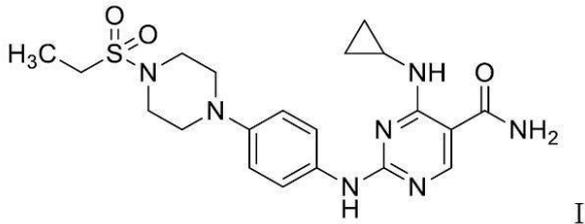
【請求項22】

前記疾患または状態がヴァルデンストレームマクログロブリン血症(WM)である、請求項12に記載の方法。

【請求項23】

化合物I：

【化 1 0】



の結晶塩であって、エシル酸塩、塩酸塩、メシル酸塩、イセチオン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、クロロベンゼンスルフェート、トシル酸塩、ベシル酸塩、エジシル酸塩、及びカンファースルホン酸塩から選択される、前記結晶塩。 10

【請求項 2 4】

Cu - K 線を使用した回折計で測定して、7.5、18.1、及び14.9°2θ、各々±0.2°2θ にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記エシル酸塩である、請求項 2 3 に記載の塩（化合物 I のエシル酸塩タイプ A）。

【請求項 2 5】

さらに、15.9、16.2、及び24.6°2θ、各々±0.2°2θ での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項 2 4 に記載の塩。

【請求項 2 6】

Cu - K 線を使用した回折計で測定して、7.9、19.6、及び13.3°2θ、各々±0.2°2θ にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記塩酸塩である、請求項 2 3 に記載の塩（化合物 I の HCl タイプ B）。 20

【請求項 2 7】

さらに、22.5、17.2、及び9.7°2θ、各々±0.2°2θ での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項 2 6 に記載の塩。

【請求項 2 8】

Cu - K 線を使用した回折計で測定して、16.0、16.4、及び16.7°2θ、各々±0.2°2θ にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記メシル酸塩である、請求項 2 3 に記載の塩（化合物 I のメシル酸塩タイプ A）。

【請求項 2 9】

さらに、24.2、8.1、及び18.3°2θ、各々±0.2°2θ での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項 2 8 に記載の塩。 30

【請求項 3 0】

Cu - K 線を使用した回折計で測定して、15.8、17.9、及び20.1°2θ、各々±0.2°2θ にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記イセチオン酸塩である、請求項 2 3 に記載の塩（化合物 I のイセチオン酸塩タイプ A）。

【請求項 3 1】

さらに、12.9、24.5、及び9.9°2θ、各々±0.2°2θ での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項 3 0 に記載の塩。 40

【請求項 3 2】

Cu - K 線を使用した回折計で測定して、14.4、20.2、及び7.5°2θ、各々±0.2°2θ にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記ナフタレンスルホン酸塩である、請求項 2 3 に記載の塩（化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ A）。

【請求項 3 3】

さらに、13.4、8.1、及び11.1°2θ、各々±0.2°2θ での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項 3 2 に記載の塩。

【請求項 3 4】

Cu - K 線を使用した回折計で測定して、9.0、15.6、及び19.7°2θ、 50

各々±0.2°2 にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記ナフタレンスルホン酸塩である、請求項23に記載の塩（化合物Iのナフタレンスルホン酸塩タイプB）。

【請求項35】

さらに、5.7、13.4、及び25.1°2、各々±0.2°2 での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項34に記載の塩。

【請求項36】

Cu-K 線を使用した回折計で測定して、6.9、13.6、及び13.3°2、各々±0.2°2 にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記ナフタレンスルホン酸塩である、請求項23に記載の塩（化合物Iのナフタレンスルホン酸塩タイプC）。

10

【請求項37】

さらに、20.3、18.0、及び16.7°2、各々±0.2°2 での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項36に記載の塩。

【請求項38】

Cu-K 線を使用した回折計で測定して、7.4、14.9、及び15.3°2、各々±0.2°2 にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記ベシル酸塩である、請求項23に記載の塩（化合物Iのベシル酸塩タイプA）。

【請求項39】

さらに、22.3、23.7、及び17.6°2、各々±0.2°2 での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項38に記載の塩。

20

【請求項40】

Cu-K 線を使用した回折計で測定して、6.0、11.9、及び6.9°2、各々±0.2°2 にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記ベシル酸塩である、請求項23に記載の塩（化合物Iのベシル酸塩タイプB）。

【請求項41】

さらに、20.6、25.3、及び14.9°2、各々±0.2°2 での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項40に記載の塩。

【請求項42】

Cu-K 線を使用した回折計で測定して、14.7、24.5、及び19.1°2、各々±0.2°2 にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記エジシル酸塩である、請求項23に記載の塩（化合物Iのエジシル酸塩タイプD）。

30

【請求項43】

さらに、10.7、22.8、及び20.7°2、各々±0.2°2 での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項42に記載の塩。

【請求項44】

Cu-K 線を使用した回折計で測定して、5.9、14.3、及び17.8°2、各々±0.2°2 にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記カンファースルホン酸塩である、請求項23に記載の塩（化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプA）。

40

【請求項45】

さらに、11.4、23.0、及び14.0°2、各々±0.2°2 での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項44に記載の塩。

【請求項46】

Cu-K 線を使用した回折計で測定して、4.7、14.0、及び17.2°2、各々±0.2°2 にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記カンファースルホン酸塩である、請求項23に記載の塩（化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプB）。

【請求項47】

50

さらに、18.3、19.5、及び15.9°2、各々±0.2°2での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項46に記載の塩。

【請求項48】

Cu-K線を使用した回折計で測定して、13.5、16.8、及び9.5°2、各々±0.2°2にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記カンファースルホン酸塩である、請求項23に記載の塩（化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプC）。

【請求項49】

さらに、19.3、8.0、及び22.7°2、各々±0.2°2での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項48に記載の塩。

【請求項50】

Cu-K線を使用した回折計で測定して、8.8、18.5、及び9.5°2、各々±0.2°2にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記クロロベンゼンスルフェートである、請求項23に記載の塩（化合物IのクロロベンゼンスルフェートタイプB）。

【請求項51】

さらに、17.7、4.7、及び12.7°2、各々±0.2°2での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項50に記載の塩。

【請求項52】

Cu-K線を使用した回折計で測定して、7.5、15.0、及び8.9°2、各々±0.2°2にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記トシル酸塩である、請求項23に記載の塩（化合物Iのトシル酸塩タイプC）。

【請求項53】

さらに、9.5、17.2、及び11.4°2、各々±0.2°2での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項52に記載の塩。

【請求項54】

Cu-K線を使用した回折計で測定して、9.2、19.2、及び6.3°2、各々±0.2°2にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる前記トシル酸塩である、請求項23に記載の塩（化合物Iのトシル酸塩タイプD）。

【請求項55】

さらに、17.2、13.5、及び12.6°2、各々±0.2°2での1つ以上のピークによって特徴づけられる、請求項54に記載の塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第119条の定めにより、2018年5月4日に提出された米国出願第62/667226号に対する優先権を主張する。当該出願は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、概して、セルデュラチニブ及びその塩または共結晶の固体形態、該形態を含む医薬組成物、該形態の治療的使用、ならびに該形態の作製方法に関する。

【背景技術】

【0003】

プロテインキナーゼ媒介性の疾患または状態、例えば、少なくとも部分的に、JAK及び/またはSYK活性によって媒介される疾患または状態に罹患している、またはそのリスクがある対象のための効果的な治療を開発する必要性がある。かかる疾患及び状態の治療に適切なセルデュラチニブを含めた化合物は、米国特許第8,138,339号及び第8,501,944号に開示されている。それらの開示は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

少なくとも部分的にプロテインキナーゼによって媒介される疾患の治療に有効であり、安定性及び溶解性の改善を示すセルデュラチニブまたはその塩もしくは共結晶の固体形態の必要性が残る。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】米国特許第8,138,339号明細書

【特許文献1】米国特許第8,501,944号明細書

【発明の概要】

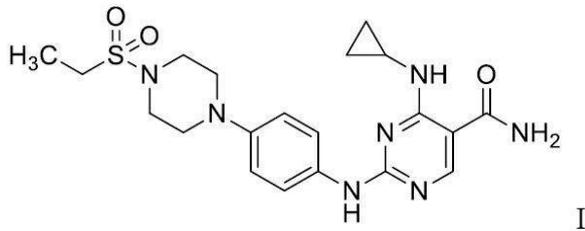
【課題を解決するための手段】

10

【0005】

セルデュラチニブは、SYK及びJAK活性を阻害または調節することが知られており、例えば、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる米国特許第8,138,339号及び第8,501,944号に記載されている。本明細書において化合物Iまたは化合物I（遊離塩基）として指定されるセルデュラチニブは、以下の式を有する：

【化1】



20

【0006】

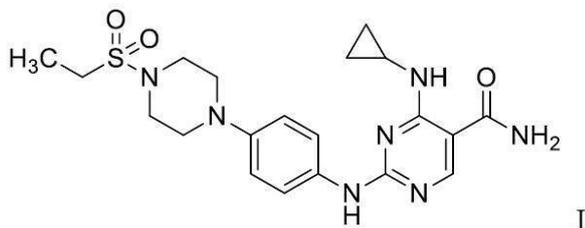
本開示は、化合物I及びその塩または共結晶の固体形態を提供する。化合物Iの該形態の作製方法、化合物I及びその塩または共結晶の固体形態を含む医薬組成物、ならびに少なくとも部分的にSYK及び/またはJAKキナーゼ活性によって媒介される疾患の治療におけるかかる形態及び医薬組成物の使用方法もまた本明細書に提供する。

【0007】

30

従って、いくつかの実施形態では、化合物I：

【化2】



40

ならびに塩酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、及びメタンスルホン酸からなる群から選択される酸を含む結晶塩を提供する。いくつかの実施形態では、該酸は、塩酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、メタンスルホン酸、グリコール酸、アジピン酸、シュウ酸、リン酸、マレイン酸、酒石酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、グルコン酸、コハク酸、マロン酸、ゲンチジン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、及びカンファースルホン酸から選択される。いくつかの実施形態では、化合物Iと含まれる酸のモル比は変化し得る。例えば、化合物Iと該酸のモル比は、1、2、または3であり得る。該モル比は、非整数値で

50

もよく、例えば、1 : 2、2 : 1、2 : 3、または3 : 2でよい。

【0008】

いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶性一塩酸塩を提供する。いくつかの実施形態において、化合物Iの結晶性一塩酸塩は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、8 . 7、15 . 9、及び20 . 0 ° 2⁻¹、各±0 . 2 ° 2⁻¹ にピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる（化合物IのHCl形態I）。いくつかの実施形態では、該X線粉末ディフラクトグラムは、さらに、11 . 5、22 . 5、及び25 . 5 ° 2⁻¹、各±0 . 2 ° 2⁻¹ に1つ以上のピークを含む。いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶性一塩酸塩は、さらに、約288 で開始する吸熱を含む示差走査熱量測定曲線によって特徴づけられる。

10

【0009】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の固体形態、例えば、結晶塩、及び1つ以上の医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、該結晶塩は、少なくとも約50% w/wの化合物IのHCl形態Iを含む。

【0010】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の固体形態、例えば、結晶塩、及び別の治療薬を含む医薬組成物を提供する。

【0011】

いくつかの実施形態では、少なくとも部分的にプロテインキナーゼによって媒介される疾患または状態の治療方法を、それを必要とする患者において提供する。該方法は、該患者に対して、治療有効量の本明細書に記載の固体形態、例えば、結晶塩、または組成物を投与することを含む。ある特定の実施形態では、該プロテインキナーゼは、JAKまたはその任意の変異体である。ある特定の実施形態では、該プロテインキナーゼは、SYKまたはその任意の変異体である。ある特定の実施形態では、該疾患または状態は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、濾胞性リンパ腫（FL）、形質転換濾胞性リンパ腫（tFL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マンテル細胞リンパ腫（MCL）、B細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（MALT）、またはヴァルデンストレームマクログロブリン血症（WM）である。

20

30

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】化合物Iの形態IのX線粉末ディフラクトグラム（XRPD）である。

【図2】化合物Iの形態IIのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図3】化合物IのHCl形態IのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図4】化合物IのHCl形態IIのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図5】化合物Iのビス-HCl形態IのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図6】化合物IのHCl形態I非晶質のX線粉末ディフラクトグラムである。

【図7】化合物Iのエシル酸塩形態IのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図8】化合物Iのエジシル酸塩形態IのX線粉末ディフラクトグラムである。

40

【図9】化合物Iのエジシル酸塩形態IIのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図10】化合物Iのエジシル酸塩形態IIIのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図11】化合物Iのエジシル酸塩形態IVのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図12】化合物Iのメシル酸塩形態IのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図13】化合物Iのメシル酸塩形態IIのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図14】化合物Iのメシル酸塩形態IIIのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図15】化合物Iのビスメシル酸塩形態IIのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図16】化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図17】化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IIのX線粉末ディフラクトグラム

50

である。

【図 1 8】化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I I の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 1 9】化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I V の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 2 0】化合物 I の硫酸塩形態 I の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 2 1】化合物 I の硫酸塩形態 I I の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 2 2】化合物 I の硫酸塩形態 I I I の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 2 3】化合物 I のトシル酸塩形態 I の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 2 4】化合物 I のトシル酸塩形態 I I の X 線粉末ディフラクトグラムである。

10

【図 2 5】化合物 I のトシル酸塩形態 I I I の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 2 6】化合物 I のトシル酸塩形態 I V の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 2 7】化合物 I のトシル酸塩形態 V の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 2 8】化合物 I のトシル酸塩形態 V I の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 2 9】化合物 I のトシル酸塩形態 V I I の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 3 0】A ~ D は、異なる溶媒から及び / または異なるスケールアップ工程で調製した化合物 I のエシル酸塩 / 共結晶の X 線粉末ディフラクトグラムである。A ~ B は、それぞれ、スケールアップ工程（本明細書、特に実施例において、「第 2 のスケールアップ工程」と呼ばれる）の過程でトルエンから調製した化合物 I の物質 A、及び I P A から調製した化合物 I の物質 B の X 線粉末ディフラクトグラムを示す。比較のため、C ~ D は、異なるスケールアップ工程（本明細書、特に実施例において、「最初のスケールアップ工程」と呼ばれる）でそれぞれ、I P A 及びトルエンから調製した化合物 I のエシル酸塩形態 I の X 線粉末ディフラクトグラムを示す。

20

【図 3 1】化合物 I のエシル酸塩物質 A 及び化合物 I のエシル酸塩物質 B の示差走査熱量測定（D S C）曲線及び熱重量分析（T G A）サーモグラムを示す。

【図 3 2】A ~ D は、異なる溶媒から及び / または異なるスケールアップ工程で調製した化合物 I の硫酸塩 / 共結晶の X 線粉末ディフラクトグラムである。A ~ B は、それぞれ、その形態 I I と同様の形態を有し、第 2 のスケールアップ工程で水から調製した化合物 I の硫酸塩、及び形態 I と同様の形態を有し、第 2 のスケールアップ工程で I P A から調製した化合物 I の硫酸塩の X 線粉末ディフラクトグラムを示す。比較のため、C ~ D は、それぞれ、最初のスケールアップ工程で水から調製した化合物 I の硫酸塩形態 I I 及び I P A から調製した化合物 I の硫酸塩形態 I の X 線粉末ディフラクトグラムを示す。

30

【図 3 3】その形態 I I と同様の形態を有する化合物 I の硫酸塩の示差走査熱量測定（D S C）曲線及び熱重量分析（T G A）サーモグラムを示す。

【図 3 4】その形態 I と同様の形態を有する化合物 I の硫酸塩の示差走査熱量測定（D S C）曲線及び熱重量分析（T G A）サーモグラムを示す。

【図 3 5】A ~ D は、異なる溶媒から及び / または異なるスケールアップ工程で調製した化合物 I の塩酸塩 / 共結晶の X 線粉末ディフラクトグラムである。A ~ B は、それぞれ、第 2 のスケールアップ工程で H C l 水溶液（約 2 当量）及びエタノールから調製した化合物 I の H C l 形態 I、及び第 2 のスケールアップ工程で乾燥 H C l（約 1 当量）及びアセトニトリルから調製した化合物 I の形態 I I の X 線粉末ディフラクトグラムを示す。比較のため、C ~ D は、それぞれ、最初のスケールアップ工程で乾燥 H C l（約 1 当量）及び水から、ならびに乾燥 H C l（約 1 当量）及びアセトニトリルから調製した化合物 I の H C l 形態 I の X 線粉末ディフラクトグラムを示す。

40

【図 3 6】化合物 I の H C l 形態 I の示差走査熱量測定（D S C）曲線及び熱重量分析（T G A）サーモグラムを示す。

【図 3 7】化合物 I の H C l 形態 I I の示差走査熱量測定（D S C）曲線及び熱重量分析（T G A）サーモグラムを示す。

【図 3 8】A ~ D は、異なる溶媒から及び / または異なるスケールアップ工程で調製した化合物 I のメシル酸塩 / 共結晶の X 線粉末ディフラクトグラムである。A ~ B は、それぞ

50

れ、第2のスケールアップ工程でエタノールから調製した化合物Iのメシル酸塩物質A、及びその形態IIIと同様の形態を有し、第2のスケールアップ工程でEtOAcから調製した化合物Iのメシル酸塩のX線粉末ディフラクトグラムを示す。比較のため、C~Dは、それぞれ、最初のスケールアップ工程で水から調製した化合物Iのメシル酸塩形態I、及びエタノールから調製した化合物Iのメシル酸塩形態IIIのX線粉末ディフラクトグラムを示す。

【図39】化合物Iのメシル酸塩物質Aの示差走査熱量測定(DSC)曲線及び熱重量分析(TGA)サーモグラムを示す。

【図40】その形態IIIと同様の形態を有する化合物Iのメシル酸塩の示差走査熱量測定(DSC)曲線及び熱重量分析(TGA)サーモグラムを示す。

【図41】A~Bは、それぞれ、その溶解度分析の後及び前に測定した、化合物IのHCl形態IのX線粉末ディフラクトグラムである。C~Dは、それぞれ、その溶解度分析の後及び前に測定した、化合物IのHCl形態IIIのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図42】A及びCは、それぞれ、その溶解度分析の後及び前に測定した、化合物Iのメシル酸塩物質AのX線粉末ディフラクトグラムである。B及びDは、それぞれ、その溶解度分析の後及び前に測定された、その形態IIIと同様の形態を有する化合物Iのメシル酸塩のX線粉末ディフラクトグラムである。

【図43】A~Bは、それぞれ、その溶解度分析の後及び前に測定した、化合物Iの硫酸塩形態IのX線粉末ディフラクトグラムである。C~Dは、それぞれ、その溶解度分析の前後に測定した、化合物Iの硫酸塩形態IのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図44】A~Bは、それぞれ、溶解度分析後に測定した、それぞれ、化合物Iのエシル酸塩物質A及び化合物Iのエシル酸塩物質BのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図45】化合物Iのエシル酸塩形態Iの重量蒸気収着(GVS)等温線である。

【図46】A~Bは、それぞれ、その重量蒸気収着(GVS)分析の後及び前に測定した、化合物Iのエシル酸塩形態IのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図47】化合物Iのメシル酸塩形態IIIの重量蒸気収着(GVS)等温線である。

【図48】A~Bは、それぞれ、その重量蒸気収着(GVS)分析の前後に測定した、化合物Iのメシル酸塩形態IIIのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図49】化合物IのHCl形態Iの重量蒸気収着(GVS)等温線である。

【図50】A~Bは、それぞれ、その重量蒸気収着(GVS)分析の後及び前に測定した、化合物IのHCl形態IのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図51】化合物Iの硫酸塩形態Iの重量蒸気収着(GVS)等温線である。

【図52】A~Bは、それぞれ、その重量蒸気収着(GVS)分析の後及び前に測定した、化合物Iの硫酸塩形態IのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図53】Aは、様々なスラリー成熟で使用した化合物IのHCl形態Iの出発物質のX線粉末ディフラクトグラムである。B~Eは、アセトニトリル(53B)、EtOAc(53C)、エタノール(53D)、及びIPA(53E)を含むスラリーから単離して得られた結晶物質のX線粉末ディフラクトグラムである。

【図54】Aは、様々なスラリー成熟で使用した化合物IのHCl形態IIIの出発物質のX線粉末ディフラクトグラムである。B~Eは、アセトニトリル(54B)、EtOAc(54C)、エタノール(54D)、及びIPA(54E)を含むスラリーから単離して得られた結晶物質のX線粉末ディフラクトグラムである。

【図55】Aは、様々なスラリー成熟で使用した化合物Iのメシル酸塩物質Aの出発物質のX線粉末ディフラクトグラムである。B~Eは、アセトニトリル(55B)、EtOAc(55C)、エタノール(55D)、及びIPA(55E)を含むスラリーから単離して得られた結晶物質のX線粉末ディフラクトグラムである。

【図56】Aは、様々なスラリー成熟で使用した化合物Iのメシル酸塩形態IIIの出発物質のX線粉末ディフラクトグラムである。B~Eは、アセトニトリル(56B)、EtOAc(56C)、エタノール(56D)、及びIPA(56E)を含むスラリーから単離して得られた結晶物質のX線粉末ディフラクトグラムである。

10

20

30

40

50

【図57】A～Gは、化合物IのHCl非晶質出発物質(57A)、ならびにその結果クメン(57B)、n-BuOAc(57C)、ジオキサン(57D)、水(57E)、IPA(57F)、及びアセトニトリル(57G)を含むスラリーから生じた化合物IのHCl非晶質サンプルのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図58】A～Fは、化合物IのHCl非晶質出発物質(58A)、ならびにその結果MEK(58B)、EtOH(58C)、EtOAc(58D)、TBME(58E)、及びDCM(58F)を含むスラリーから生じた化合物IのHCl非晶質サンプルのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図59】化合物IのHCl非晶質の重量蒸気収着等温線である。

【図60】化合物IのHCl形態Iの動的蒸気収着(DVS)曲線である。

【図61】様々な緩衝液または非緩衝液中での化合物IのHCl形態Iの熱力学的pH-溶解度プロファイルである。

【図62】pH範囲約1.2～約10.0にわたる様々な緩衝液中での化合物IのHCl形態Iの溶液安定性を示すプロットである。

【図63A】実施例12に従って調製した化合物IのHClタイプBの分析を示す。化合物IのHClタイプBのX線粉末ディフラクトグラムである。

【図63B】実施例12に従って調製した化合物IのHClタイプBの分析を示す。化合物IのHClタイプBの示差走査熱量測定(DSC)曲線(下)及び熱重量分析(TGA)サーモグラム(上)である。

【図64A】実施例13に従う化合物Iの遊離塩基形態Iの分析を示す。化合物Iの遊離塩基形態Iの温度サイクルの過程で観察された固体形態のX線粉末ディフラクトグラムである。

【図64B】実施例13に従う化合物Iの遊離塩基形態Iの分析を示す。化合物Iの遊離塩基形態Iの3つの温度サイクルの示差走査熱量測定(DSC)曲線である。

【図65A】実施例13に従う化合物Iの遊離塩基形態IIの分析を示す。化合物Iの遊離塩基形態IIの温度サイクルの過程で観察された固体形態のX線粉末ディフラクトグラムである。

【図65B】実施例13に従う化合物Iの遊離塩基形態IIの分析を示す。化合物Iの遊離塩基形態IIの示差走査熱量測定(DSC)曲線(下)及び熱重量分析(TGA)サーモグラム(上)である。

【図66】化合物Iの遊離塩基タイプEの示差走査熱量測定(DSC)曲線(下)及び熱重量分析(TGA)サーモグラム(上)である。

【図67】実施例14に従う化合物IのHCl塩形態Iの、真空下40及び60での安定性試験の過程で観察された結晶形態のXRPDディフラクトグラムのオーバーレイである。

【図68】実施例14に従う化合物IのHCl塩形態Iの、25/60%RH及び40/75%RHでの安定性試験の過程で観察された結晶形態のXRPDディフラクトグラムのオーバーレイである。

【図69A】実施例14に従う化合物IのHCl塩形態Iの低湿度試験の過程で観察された固体形態のXRPDディフラクトグラムのオーバーレイである。

【図69B】該低湿度試験後に測定した化合物IのHCl塩形態Iの示差走査熱量測定(DSC)曲線(下)及び熱重量分析(TGA)サーモグラム(上)である。

【図70A】水中での化合物Iのエシル酸塩タイプAの動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質のX線粉末ディフラクトグラムである。

【図70B】疑似胃液(「SGF」)での化合物Iのエシル酸塩タイプAの動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質のX線粉末ディフラクトグラムである。

【図70C】絶食状態疑似胃液(「FaSSIF」)での化合物Iのエシル酸塩タイプAの動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質のX線粉末ディフラクトグラムである。

【図70D】給餌状態疑似胃液(「FeSSIF」)での化合物Iのエシル酸塩タイプA

10

20

30

40

50

の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 7 1 A】水中での化合物 I のイセチオン酸塩タイプ A の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 7 1 B】疑似胃液（「S G F」）での化合物 I のイセチオン酸塩タイプ A の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 7 1 C】絶食状態疑似胃液（「F a S S I F」）での化合物 I のイセチオン酸塩タイプ A の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 7 1 D】給餌状態疑似胃液（「F e S S I F」）での化合物 I のイセチオン酸塩タイプ A の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

10

【図 7 2 A】水中での化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩タイプ A の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 7 2 B】疑似胃液（「S G F」）での化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩タイプ A の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 7 2 C】絶食状態疑似胃液（「F a S S I F」）での化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩タイプ A の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

20

【図 7 2 D】給餌状態疑似胃液（「F e S S I F」）での化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩タイプ A の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 7 3 A】水中での化合物 I のメシル酸塩タイプ A の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 7 3 B】疑似胃液（「S G F」）での化合物 I のメシル酸塩タイプ A の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 7 3 C】絶食状態疑似胃液（「F a S S I F」）での化合物 I のメシル酸塩タイプ A の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

30

【図 7 3 D】給餌状態疑似胃液（「F e S S I F」）での化合物 I のメシル酸塩タイプ A の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 7 4 A】水中での化合物 I の H C l 形態 I の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 7 4 B】疑似胃液（「S G F」）での化合物 I の H C l 形態 I の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 7 4 C】絶食状態疑似胃液（「F a S S I F」）での化合物 I の H C l 形態 I の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【図 7 4 D】給餌状態疑似胃液（「F e S S I F」）での化合物 I の H C l 形態 I の動力的溶解度実験の過程で単離された固体物質の X 線粉末ディフラクトグラムである。

40

【図 7 5】A ~ D は、化合物 I のエシル酸塩タイプ A（三角）、化合物 I の 2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩（「イセチオン酸塩」）ヒドロキシエタンスルホン酸塩（四角）、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩タイプ A（丸）、化合物 I のメシル酸塩タイプ A（プラス）、及び化合物 I の H C l 形態 I（ひし形）の水（A）、疑似胃液（「S G F」）（B）、絶食状態疑似胃液（「F a S S I F」）（C）、及び給餌状態疑似胃液（「F e S S I F」）（D）中での動力的溶解度のチャートである。

【図 7 6】A ~ D は、化合物 I のエシル酸塩タイプ A（ひし形）、化合物 I のシュウ酸塩タイプ A（プラス）、化合物 I の H C l 形態 I（「X」）、化合物 I のグリコール酸塩タイプ A（四角）、化合物 I のアジピン酸塩タイプ C（丸）、化合物 I の硫酸塩タイプ C（

50

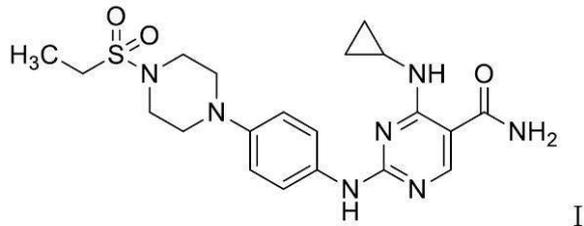
三角)、及び化合物 I の形態 I (アスタリスク) の水 (A)、疑似胃液 (「S G F」) (B)、絶食状態疑似胃液 (「F a S S I F」) (C)、及び給餌状態疑似胃液 (「F e S S I F」) (D) 中での動力的溶解度のチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本明細書において化合物 I または化合物 I (遊離塩基) として指定されるセルデュラニブ (4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - ((4 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミドまたは 4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - ({ 4 - [4 - (エタンスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル } アミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド) は、以下の式を有する:

【化 3】



化合物 I は、小分子であり、A T P 競合的な S Y K 及び J A K の両ファミリーメンバーの可逆的阻害剤である。その合成及び使用方法は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる米国特許第 8, 138, 339 号に記載されている。

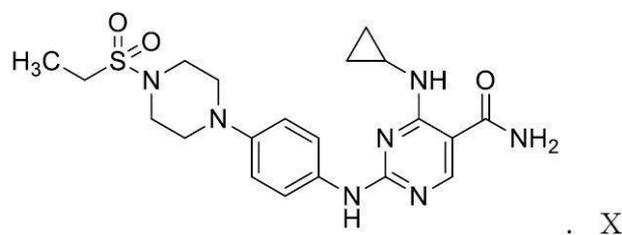
【0014】

本開示は、化合物 I の様々な結晶形態、及びかかる結晶形態の作製方法に関する。例えば、本明細書に記載の化合物 I の形態には、「化合物 I の形態 I」、「化合物 I の形態 I I」、「化合物 I の遊離塩基タイプ C」、「化合物 I の遊離塩基タイプ D」、及び「化合物 I の遊離塩基タイプ E」が含まれる。

【0015】

化合物 I の塩または共結晶の結晶形態もまた本明細書に記載する。いくつかの実施形態では、化合物 I の塩または共結晶は、以下の式を有し得る:

【化 4】



式中、X は、ヒドロクロリド (モノまたはビス)、エシレート、エジシレート、メシレート (モノまたはビス)、ナフタレンジスルホネート、スルフェート、またはトシレートであり得る。いくつかの実施形態では、X は、ヒドロクロリド (モノまたはビス)、エシレート、エジシレート、メシレート (モノまたはビス)、ナフタレンジスルホネート、スルフェート、トシレート、グリコレート、アジペート、オキサレート、ホスフェート、マレエート、タートレート、フマレート、シトレート、マレート、グルコネート、スクシネート、マロネート、ゲンチセート、ベンゼンスルホネート、2 - ヒドロキシエタンスルホネート、ナフタレン - 2 - スルホネート、4 - クロロベンゼンスルホネート、及びカンファースルホネートであり得る。本明細書に記載の化合物 I の塩または共結晶の以下の例示的な形態としては、「化合物 I の H C l 形態 I」、「化合物 I の H C l 形態 I I」、「化合物 I のビス - H C l 形態 I」、「化合物 I の H C l 非晶質」、「化合物 I のエシル酸塩形

10

20

30

40

50

態 I」、「化合物 I のエジシル酸塩形態 I」、「化合物 I のエジシル酸塩形態 I I」、「化合物 I のエジシル酸塩形態 I I I」、「化合物 I のエジシル酸塩形態 I V」、「化合物 I のメシル酸塩形態 I」、「化合物 I のメシル酸塩形態 I I」、「化合物 I のメシル酸塩形態 I I I」、「化合物 I のピスマシル酸塩形態 I」、「化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I」、「化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I」、「化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I I」、「化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I V」、「化合物 I の硫酸塩形態 I」、「化合物 I の硫酸塩形態 I I」、「化合物 I の硫酸塩形態 I I I」、「化合物 I のトシル酸塩形態 I」、「化合物 I のトシル酸塩形態 I I」、「化合物 I のトシル酸塩形態 I I I」、「化合物 I のトシル酸塩形態 I V」、「化合物 I のトシル酸塩形態 V」、「化合物 I のトシル酸塩形態 V I」、「化合物 I のトシル酸塩形態 V I I」、「化合物 I の H C l タイプ B」、「化合物 I の硫酸塩タイプ A」、「化合物 I の硫酸塩タイプ B」、「化合物 I の硫酸塩タイプ C」、「化合物 I のグリコール酸塩タイプ A」、「化合物 I のアジピン酸塩タイプ A」、「化合物 I のアジピン酸塩タイプ B」、「化合物 I のシュウ酸塩タイプ A」、「化合物 I のエシル酸塩タイプ A」、「化合物 I のリン酸塩タイプ A」、「化合物 I のマレイン酸塩タイプ A」、「化合物 I のマレイン酸塩タイプ B」、「化合物 I の L - 酒石酸塩タイプ A」、「化合物 I のフマル酸塩タイプ A」、「化合物 I のクエン酸塩タイプ A」、「化合物 I のクエン酸塩タイプ B」、「化合物 I のクエン酸塩タイプ C」、「化合物 I の L - リンゴ酸塩タイプ A」、「化合物 I の L - リンゴ酸塩タイプ B」、「化合物 I のグルコン酸塩タイプ A」、「化合物 I のコハク酸塩タイプ A」、「化合物 I のトシル酸塩タイプ A」、「化合物 I のトシル酸塩タイプ B」、「化合物 I のメシル酸塩タイプ A」、「化合物 I のメシル酸塩タイプ B」、「化合物 I のマロン酸塩タイプ A」、「化合物 I のゲンチジン酸塩タイプ A」、「化合物 I のエジシル酸塩タイプ A」、「化合物 I のエジシル酸塩タイプ B」、「化合物 I のエジシル酸塩タイプ C」、「化合物 I のエジシル酸塩タイプ D」、「化合物 I のベシル酸塩タイプ A」、「化合物 I のベシル酸塩タイプ B」、「化合物 I のトシル酸塩タイプ C」、「化合物 I のトシル酸塩タイプ D」、「化合物 I のイセチオン酸塩タイプ A」、「化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩タイプ A」、「化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ A」、「化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ B」、「化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ C」、「化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ A」、「化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ B」、「化合物 I のカンファースルホン酸塩タイプ A」、「化合物 I のカンファースルホン酸塩タイプ B」、及び「化合物 I のカンファースルホン酸塩タイプ C」が挙げられる。

【 0 0 1 6 】

化合物 I の他の形態、例えば、化合物 I の塩酸塩の非晶質形態をさらに本明細書に記載する。

【 0 0 1 7 】

1. 定義

本明細書で使用される、以下の単語及び句は、それらが使用される文脈が特に指示する場合を除いて、一般に、以下に記載する意味を有することを意図している。

【 0 0 1 8 】

「含む (c o m p r i s e) 」という用語ならびにその変形、例えば、「含む (c o m p r i s e s) 」及び「含む (c o m p r i s i n g) 」は、オープンで包括的な意味、すなわち「含むが、それに限定されない」と解釈されるべきである。さらに、単数形「 a 」、「 a n 」、及び「 t h e 」は、文脈上明らかにそうではないという指示がない限り、複数の指示対象を含む。従って、「化合物」への言及は、複数のかかる化合物を含み、「アッセイ」への言及は、1つ以上のアッセイ及び当業者に既知のその均等物への言及を含む。

【 0 0 1 9 】

本明細書における「約」値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（及び説明する）。ある特定の実施形態では、「約」という

用語は、示された量 ± 10 % を含む。他の実施形態では、「約」という用語は、示された量 ± 5 % を含む。ある特定の他の実施形態では、「約」という用語は、示された量 ± 1 % を含む。また、「約 X」という用語には、「X」の記述が含まれる。

【0020】

本開示を通して、値の数値範囲の列挙は、該範囲を画定する値を含めた該範囲内に入る各別々の値に個々に言及するための簡便な表記法の役割を果たすことが意図され、各別々の値は、それが個々に本明細書に列挙されたものとして本明細書に組み込まれる。

【0021】

化合物 I 及び塩 / 共結晶の形態を本明細書に提供する。1つの実施形態では、化合物 I の形態への言及は、組成物中に存在する少なくとも 50 % ~ 99 % (例えば、少なくとも 50 %、少なくとも 55 %、少なくとも 60 %、少なくとも 65 %、少なくとも 70 %、少なくとも 75 %、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、または少なくとも 99 %) の化合物 I またはその塩もしくは共結晶が、指定された形態であることを意味する。例えば、1つの実施形態では、化合物 I の HCl 形態 I への言及は、組成物中に存在する化合物 I の塩酸塩の少なくとも 50 %、少なくとも 55 %、少なくとも 60 %、少なくとも 65 %、少なくとも 70 %、少なくとも 75 %、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、または少なくとも 99 % が形態 I であることを意味する。

10

【0022】

「固体形態」という用語は、非晶質形態及び結晶形態を含む固体状物質のタイプを指す。

20

【0023】

「結晶形態」という用語は、当該物質が分子レベルで規則的な秩序内部構造を有し、明らかなピークを有する特有の X 線回折パターンをもたらす固相を指す。かかる物質は、十分に加熱された場合に液体の特性も呈するが、固体から液体への変化は、相転移、通常は一次相転移(「融点」)によって特徴づけられる。「結晶形態」という用語は、本明細書で定義される共結晶を包含する。特徴的な結晶形態は、「形態」、「物質」、または「タイプ」という用語によって指定される場合もあり、これらの用語は同義で使用される。

【0024】

本明細書で使用される、「実質的に結晶性」という用語は、組成物中に存在する化合物の 50 % 超、または 55 % 超、または 60 % 超、または 65 % 超、または 70 % 超、または 75 % 超、または 80 % 超、または 85 % 超、または 90 % 超、または 95 % 超、または 99 % 超が結晶形態であることを意味することを意図している。「実質的に結晶性」とは、約 20 % 未満、または約 10 % 未満、または約 5 % 未満、または約 2 % 未満非晶質形態で有する物質を指すこともできる。同様に、本明細書に記載の化合物の任意の形態を修飾する場合の「実質的に」という用語は、当該化合物の 50 % 超、または 55 % 超、または 60 % 超、または 65 % 超、または 70 % 超、または 75 % 超、または 80 % 超、または 85 % 超、または 90 % 超、または 95 % 超、または 99 % 超が指定された形態で存在することを意味することを意図している。

30

【0025】

「非晶質形態」という用語は、当該物質が分子レベルで長距離秩序を欠き、温度によって固体または液体の物理特性を呈し得る状態を指す。通常、かかる物質は、特徴的な X 線回折パターンを示さない。

40

【0026】

「共結晶」という用語は、非共有相互作用を介して接続された化合物と 1 つ以上の共結晶形成剤の分子複合体を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に開示する共結晶は、化合物 I の非イオン化形態(例えば、化合物 I の遊離塩基)及び 1 つ以上の非イオン化共結晶形成剤を含む場合があり、ここで、非イオン化化合物 I 及び該共結晶形成剤(複数可)は、非共有相互作用を介して接続される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示する共結晶は、化合物 I のイオン化形態(例えば、化合物 I の塩)及び 1 つ以上の非イオン

50

化共結晶形成剤を含む場合があり、ここで、イオン化合物 I 及び該共結晶形成剤（複数可）は、非共有相互作用を介して接続される。共結晶はさらに、無水、溶媒和、または水和形態で存在し得る。いくつかの実施形態では、該化合物と該共結晶形成剤との間に水素移動はない。

【0027】

「共結晶形成剤」または「コフォーマー」という用語は、化合物、例えば、化合物 I と会合して共結晶を形成することができる 1 つ以上の医薬的に許容される化合物を指す。

【0028】

「溶媒和物」という用語は、化合物 I、またはその塩もしくは共結晶と溶媒とを組み合わせることによって形成される複合体を指す。本明細書で使用される、「溶媒和物」という用語は、水和物（すなわち、溶媒が水である場合の溶媒和物）を含む。

10

【0029】

「脱溶媒和された」という用語は、本明細書に記載の溶媒和物であり、そこから溶媒分子が部分的または完全に除去された化合物 I の形態を指す。脱溶媒和形態を生成するための脱溶媒和技術には、化合物 I の形態（溶媒和物）を真空に曝露すること、溶媒和物を高温にさらすこと、溶媒和物を空気または窒素等のガス流に曝露すること、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。従って、脱溶媒和された化合物 I の形態は、無水、すなわち、溶媒分子を完全に含まない場合もあれば、溶媒分子が化学量論量または非化学量論量で存在する部分的脱溶媒和の場合もある。

【0030】

「医薬組成物」という用語は、治療目的で、意図された対象に対して投与するために適切な医薬品を指し、本明細書に記載の化合物 I またはその塩 / 共結晶の 1 つ以上の固体形態を含む。該組成物は、少なくとも 1 つの医薬的に許容される成分、例えば、適切な担体または賦形剤を含んで該化合物の製剤化に改良をもたらしてもよい。

20

【0031】

本明細書に示す、化合物 I を含めた任意の式または構造はまた、非標識形態だけでなく、同位体標識した該化合物の形態を表すことを意図している。同位体標識した化合物は、選択された原子質量または質量数を有する原子で 1 つ以上の原子が置き換えられていること以外は、本明細書に示す式によって表現される構造を有する。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、例えば、²H（重水素、D）、³H（トリチウム）、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl 及び ¹²⁵I が挙げられるがこれらに限定されない。様々な本開示の同位体標識化合物、例えば、³H、¹³C 及び ¹⁴C 等の同位体が組み込まれたものが調製され得る。かかる同位体標識化合物は、代謝研究、反応速度研究、検出または画像化技術、例えば、薬物もしくは基質の組織分布アッセイを含めたポジトロン放出断層撮影（PET）もしくは単光子放出コンピューター断層撮影（PECT）または患者の放射性治療において有用な場合がある。

30

【0032】

本開示はまた、式 I の化合物の「重水素化類似体」も含み、ここでは、炭素原子に結合した 1 ~ n 個の水素が重水素で置き換えられており、n は、当該分子中の水素の数である。かかる化合物は、代謝に対して耐性の向上を示し、ひいては、哺乳類、特にヒトに投与された場合、式 I の任意の化合物の半減期を増加させるのに有用である。例えば、Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5 (12): 524 - 527 (1984) を参照されたい。かかる化合物は、当技術分野で周知の手段によって、例えば、1 つ以上の水素が重水素で置き換えられた出発物質を使用することによって合成される。

40

【0033】

重水素で標識または置換された本開示の治療用化合物は、分布、代謝及び排せつ（ADME）に関連する改善された DMPK（薬物代謝及び薬物動態）特性を有し得る。重同位

50

体、例えば、重水素での置換は、より大きな代謝安定性の結果として生じるある特定の治療上の利点、例えば、インビボで半減期の延長、必要な投与量の減少及び/または治療指数の改良をもたらす可能性がある。¹⁸F 標識化合物は、PETまたはSPECT研究に有用な場合がある。同位体標識された本開示の化合物及びそのプロドラッグは一般に、以下に記載のスキームまたは実施例及び調製に開示される手順を、容易に入手可能な同位体標識試薬で非同位体標識試薬を置換して実施することにより調製することができる。この文脈における重水素は、式Iの化合物における置換基と見なされることが理解される。

【0034】

かかる重同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義される場合がある。本開示の化合物において、特定の同位体として特に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことを意味する。特に明記しない限り、位置が特に「H」または「水素」として指定される場合、その位置は、その天然存在比の同位体組成で水素を有すると理解される。従って、本開示の化合物において、重水素(D)として特に指定される任意の原子は、重水素を表すことを意味する。

10

【0035】

「治療」または「治療すること」という用語は、有益なまたは所望の臨床結果を含めた結果を得るためのアプローチを指す。有益なまたは所望の臨床結果としては、以下のうちの1つ以上が挙げられ得る：a) 疾患もしくは状態の抑制(例えば、疾患もしくは状態から生じる1つ以上の症状の低減、及び/または疾患もしくは状態の程度の軽減)、b) 疾患もしくは状態と関連する1つ以上の臨床症状の進行の減速もしくは停止(例えば、疾患もしくは状態の安定化、疾患もしくは状態の悪化もしくは進行の予防もしくは遅延、及び/または疾患もしくは状態の拡大(例えば、転移)の予防もしくは遅延、及び/またはc) 疾患の緩和、すなわち、臨床症状の退行を引き起こすこと(例えば、病態を改善すること、疾患もしくは状態の部分的もしくは完全な寛解をもたらすこと、別の薬剤の効果を高めること、疾患の進行を遅延させること、生活の質を向上させること、及び/または生存期間を延長すること。

20

【0036】

「予防」または「予防すること」という用語は、当該疾患または状態の臨床症状を発症させない疾患または状態の任意の治療を指す。本明細書に記載の化合物は、いくつかの実施形態では、疾患または状態のリスクがあるか、またはその家族歴を有する対象(ヒトを含む)に投与され得る。

30

【0037】

「投与」という用語は、対象への経口投与、坐剤としての投与、局所接触、静脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病巣内投与、鼻腔内投与もしくは皮下投与、または徐放器具、例えば、ミニ浸透圧ポンプの埋め込みを指す。投与は、非経口及び経粘膜(例えば、頬、舌下、口蓋、歯肉、鼻、膣、直腸、または経皮)を含めた任意の経路による。非経口投与には、例えば、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内、及び頭蓋内が含まれる。他の送達様式には、リボソーム製剤、静脈内注入、経皮パッチ等の使用が含まれるがこれらに限定されない。

【0038】

「調節すること」または「調節する」という用語は、生物活性、特にプロテインキナーゼ等の特定の生体分子と関連する生物活性を変化させる効果を指す。例えば、特定の生体分子のアゴニストまたはアンタゴニストは、当該生体分子、例えば、酵素の活性を増加させること(例えば、アゴニスト、活性化因子)、または減少させること(例えば、アンタゴニスト、阻害物質)のいずれかによって、その生体分子、例えば、酵素の活性を調節する。かかる活性は、通常、例えば酵素に関して、それぞれ、阻害物質または活性化因子の化合物の阻害濃度(IC₅₀)または刺激濃度(EC₅₀)に関して示される。

40

【0039】

「プロテインキナーゼ媒介性の疾患または状態」という用語は、任意の変異体を含めたプロテインキナーゼの生物学的機能が当該疾患もしくは状態の進行、経過、及び/または

50

症状に影響を及ぼす疾患もしくは状態、及び/または該プロテインキナーゼの調節が、当該疾患もしくは状態の進行、経過、及び/または症状を変更する疾患もしくは状態を指す。該プロテインキナーゼ媒介性の疾患または状態には、阻害が治療効果をもたらす疾患もしくは状態、例えば、化合物Iの1つ以上の固体、結晶性もしくは多形等の、または本明細書に記載のプロテインキナーゼ阻害剤（複数可）による治療が、疾患もしくは状態に罹患している、またはそのリスクがある対象に治療効果をもたらす疾患もしくは状態が含まれる。

【0040】

「対象」という用語は、本明細書に記載の化合物で治療される生物、すなわち、任意の哺乳類、例えば、ヒト、他の霊長類、スポーツ動物、商業目的の動物、例えば、ウシ、家畜、例えば、ウマ、またはペット、例えば、イヌ及びネコ等を指すが、これらに限定されない。

10

【0041】

「医薬的に許容される」という用語は、示された物質が、合理的に慎重な医師に、治療される疾患または状態及びそれぞれの投与経路を考慮して、患者への該物質の投与を回避させる特性を有さないことを示す。例えば、かかる物質は一般に、例えば、注射剤用に本質的に無菌であることが要求される。

【0042】

本明細書に記載の化合物の「治療有効量」または「有効量」という用語は、対象に投与された場合に、症状の改善または疾患進行の減速等の治療効果をもたらすための治療を行うのに十分な量を意味する。該治療有効量は、治療される対象、及び疾患または状態、該対象の体重及び年齢、該疾患または状態の重症度、ならびに投与方法に応じて変化する可能性があり、当業者によって容易に特定され得る。

20

【0043】

X線粉末ディフラクトグラムに適用される、図に「実質的に示されている」という句は、各ピークに関して $\pm 0.2^\circ$ の変動を含むことを意味し、DSCサーモグラムに適用される場合、セ氏 $\pm 3^\circ$ の変動を含むことを意味し、DSCサーモグラムに適用される場合、セ氏 $\pm 3^\circ$ の変動を含むことを意味し、熱重量分析(TGA)に適用される場合、重量減少または増加に $\pm 2\%$ の変動を含むことを意味する。

【0044】

モジュレーターである、またはモジュレーターである可能性のある化合物の使用、試験、またはスクリーニングとの関連で、「接触」という用語は、該化合物（複数可）が、特定の分子、複合体、細胞、組織、生物、または該化合物と他の特定の物質の間で潜在的な結合相互作用及び/または化学反応が起こる可能性のある他の特定の物質に十分に近接されることを意味する。

30

【0045】

さらに、本明細書で使用される略語は、以下のそれぞれの意味を有する：

【表 A - 1】

ACN (MeCN)	アセトニトリル
DCM	ジクロロメタン
ベシル酸塩	ベンゼンスルホン酸塩
BuOH	ブタノール
BuOAc	酢酸ブチル
CPME	シクロペンチルメチルエーテル
DMAc	ジメチルアセトアミド
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DSC	示差走査熱量測定
エジシル酸塩	エタンジスルホン酸塩
エシル酸塩 (esylate) またはエシル酸塩 (esilate)	エタンスルホン酸塩
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
FB	遊離塩基
FaSSIF	絶食状態疑似腸液

10

20

【表 A - 2】

F e S S I F	給餌状態疑似腸液
F I G.	図
H P - β - C D	ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン
H P L C	高圧液体クロマトグラフィー
イセチオン酸塩	2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩
I P A	イソプロパノール
I P A c	酢酸イソプロピル
M E K	メチルエチルケトン
M e O H	メタノール
2-M e T H F	2-メチルテトラヒドロフラン
メシル酸塩	メタンスルホン酸塩
M I B K	メチルイソブチルケトン
ナパジシル酸塩	ナフタレンジスルホン酸塩
N M P	N-メチル-2-ピロリドン
P E G	ポリエチレングリコール
P G	プロピレングリコール
R H	相対湿度
R T	室温
S G F	疑似胃液
T B M E	t e r t-ブチルメチルエーテル
T G A	熱重量分析
T H F	テトラヒドロフラン
トシル酸塩	p-トルエンスルホン酸塩
X R P D	X線粉末回折

10

20

30

【0046】

2. セルデュラチニブの形態

上記で一般的に記載したように、本開示は、化合物 I 及びその塩 / 共結晶の結晶形態を提供する。さらなる形態（非晶質形態を含む）もまた、本明細書でさらに論じられる。化合物 I（遊離塩基）の結晶形態、化合物 I の塩 / 共結晶の結晶形態、ならびに化合物 I（遊離塩基）及びその塩 / 共結晶の他の形態（例えば、非晶質または無秩序形態）は、本明細書ではまとめて「化合物 I の形態」と呼ばれる。

【0047】

化合物 I の塩酸塩 / 共結晶は、予想外かつ驚くべきことに、化合物 I、ならびに化合物 I の他の固体形態、特に化合物 I のエシル酸塩、エジシル酸塩、メシル酸塩、ナフタレンジスルホン酸塩、硫酸塩、及びトシル酸塩 / 共結晶と比較して、優れた安定性、吸湿性、溶解性、及び熱特性を示すことが見出された。例えば、化合物 I のメシル酸塩及びエシル酸塩 / 共結晶は、高溶解性ではあるが、取り扱いの過程で複数の形態の変動 / 溶媒和を示し、単一の安定な結晶物が単離されなかった。化合物 I の硫酸塩 / 共結晶は、高度に不溶性であることがわかり、化合物 I のメシル酸塩及びエシル酸塩 / 共結晶で認められた形態の変動を示した。化合物 I の他の塩 / 共結晶（例えば、エジシル酸塩、ナフタレンジスルホン酸塩、及びトシル酸塩 / 共結晶）もまた、形態の変動を示した。

40

【0048】

さらに、化合物 I の一塩酸塩（例えば、化合物 I の H C l 形態 I）及びモノメシル酸塩 / 共結晶は、その対応するビス塩 / 共結晶より安定であり、該ビス塩 / 共結晶は、溶液中

50

で取り扱う際、モノ型に解離することが分かった。さらに、化合物 I の一塩酸塩 / 共結晶の結晶形態（例えば、化合物 I の H C l 形態 I ）は、化合物 I のモノメシル酸塩 / 共結晶の固体形態と比較して、優れた安定性を示すことが分かった。

【 0 0 4 9 】

化合物 I の H C l 形態 I は、驚くべきことにかつ予想外に、最も物理化学的に安定な化合物 I の固体形態であることが分かった。以下で詳述するように、化合物 I の H C l 形態 I は、室温、周囲条件下で安定であり、水和の際にも結晶性を保持する。化合物 I の H C l 形態 I の水和挙動は可逆的であり、化合物 I の H C l 形態 I の再水和はその単結晶形態を取り戻し、化合物 I の H C l 形態 I を乾燥剤なしで周囲条件にて保存することを可能にする。

10

【 0 0 5 0 】

一塩酸塩（化合物 I の H C l 形態 I ）は、他の塩と比較して、変動、D V S 安定性、溶解性及び結晶化プロセス制御から全体的に改善されたものを示すことも企図される。さらに、スルホン酸塩（例えば、エシル酸塩、メシル酸塩、イセチオン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、クロロベンゼンスルフェート、トシル酸塩、ベシル酸塩、エジシル酸塩、及び / またはカンファースルホン酸塩の結晶形態）は、他の塩と比較して、改善された溶解性を示す。

【 0 0 5 1 】

a . 化合物 I の形態 I （「化合物 I のタイプ A 」または「化合物 I の遊離塩基タイプ A 」とも呼ばれる）

20

本開示は、1つの実施形態において、4 - （シクロプロピルアミノ） - 2 - （4 - （4 - （エチルスルホニル）ピペラジン - 1 - イル）フェニルアミノ）ピリミジン - 5 - カルボキサミド（化合物 I の形態 I ）の結晶形態を提供し、該形態は、Cu - K 線（1 . 5 4 ）を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：1 6 . 6、1 8 . 0、及び 2 3 . 7 ° 2 、各々 ± 0 . 2 ° 2 。1つの実施形態では、化合物 I の形態 I のディフラクトグラムは、さらに、1 0 . 0、1 7 . 1、及び 1 9 . 4 ° 2 、各々 ± 0 . 2 ° 2 に1つ以上のピークを含む。

【 0 0 5 2 】

1つの実施形態では、化合物 I の形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも2つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5 . 0、8 . 3、1 0 . 0、1 4 . 4、1 5 . 6、1 6 . 6、1 7 . 1、1 8 . 0、1 8 . 4、1 9 . 4、2 1 . 7、2 3 . 3、2 3 . 7、2 5 . 1、及び 3 1 . 2 ° 2 、各々 ± 0 . 2 ° 2 。1つの実施形態では、化合物 I の形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも4つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5 . 0、8 . 3、1 0 . 0、1 4 . 4、1 5 . 6、1 6 . 6、1 7 . 1、1 8 . 0、1 8 . 4、1 9 . 4、2 1 . 7、2 3 . 3、2 3 . 7、2 5 . 1、及び 3 1 . 2 ° 2 、各々 ± 0 . 2 ° 2 。1つの実施形態では、化合物 I の形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも6つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5 . 0、8 . 3、1 0 . 0、1 4 . 4、1 5 . 6、1 6 . 6、1 7 . 1、1 8 . 0、1 8 . 4、1 9 . 4、2 1 . 7、2 3 . 3、2 3 . 7、2 5 . 1、及び 3 1 . 2 ° 2 、各々 ± 0 . 2 ° 2 。1つの実施形態では、化合物 I の形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも8つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5 . 0、8 . 3、1 0 . 0、1 4 . 4、1 5 . 6、1 6 . 6、1 7 . 1、1 8 . 0、1 8 . 4、1 9 . 4、2 1 . 7、2 3 . 3、2 3 . 7、2 5 . 1、及び 3 1 . 2 ° 2 、各々 ± 0 . 2 ° 2 。1つの実施形態では、化合物 I の形態 I は、以下のピークのそれぞれを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5 . 0、8 . 3、1 0 . 0、1 4 . 4、1 5 . 6、1 6 . 6、1 7 . 1、1 8 . 0、1 8 . 4、1 9 . 4、2 1 . 7、2 3 . 3、2 3 . 7、2 5 . 1、及び 3 1 . 2 ° 2 、各々 ± 0 . 2 ° 2 。1つの実施形態では、化合物 I の形態 I は、実質的に図 1 に示される全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

30

40

【 0 0 5 3 】

50

別の実施形態では、化合物 I の形態 I の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I の形態 I の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0054】

b. 化合物 I の形態 I I (「化合物 I のタイプ B」または「化合物 I の遊離塩基タイプ B」とも呼ばれる)

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドの結晶形態(化合物 I の形態 I I)を提供し、該形態は、Cu-K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる: 13.2、18.7、及び 22.0° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I の形態 I I のディフラクトグラムは、さらに、8.6、10.0、及び 16.5° 2θ ± 0.2° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ に 1つ以上のピークを含む。

10

【0055】

1つの実施形態では、化合物 I の形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも 2つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる: 8.6、10.0、11.7、13.2、14.0、14.8、15.9、16.0、16.5、17.1、18.7、18.8、22.0、23.0、及び 27.2° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I の形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも 4つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる: 8.6、10.0、11.7、13.2、14.0、14.8、15.9、16.0、16.5、17.1、18.7、18.8、22.0、23.0、及び 27.2° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I の形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも 6つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる: 8.6、10.0、11.7、13.2、14.0、14.8、15.9、16.0、16.5、17.1、18.7、18.8、22.0、23.0、及び 27.2° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I の形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも 8つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる: 8.6、10.0、11.7、13.2、14.0、14.8、15.9、16.0、16.5、17.1、18.7、18.8、22.0、23.0、及び 27.2° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I の形態 I I は、以下のピークのそれぞれを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる: 8.6、10.0、11.7、13.2、14.0、14.8、15.9、16.0、16.5、17.1、18.7、18.8、22.0、23.0、及び 27.2° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I の形態 I は、実質的に図 2 に示される全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

20

30

【0056】

別の実施形態では、化合物 I の形態 I I の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I の形態 I I の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0057】

c. 化合物 I のタイプ C

本開示は、1つの実施形態において、実質的に図 6 4 A に示される X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる 4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドの結晶形態(化合物 I のタイプ C)を提供する。

40

【0058】

別の実施形態では、化合物 I のタイプ C の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のタイプ C の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0059】

d. 化合物 I のタイプ D

本開示は、1つの実施形態において、実質的に図 6 5 A に示される X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる 4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エ

50

チルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドの結晶形態(化合物 I のタイプ D)を提供する。

【0060】

別の実施形態では、化合物 I のタイプ D の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のタイプ D の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0061】

e . 化合物 I のタイプ E

本開示は、1つの実施形態において、実質的に図 6 5 A に示される X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる 4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドの結晶形態(化合物 I のタイプ E)を提供する。

10

【0062】

別の実施形態では、化合物 I のタイプ E の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のタイプ E の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0063】

セルデュラチニブ塩

H C l 塩

a . 化合物 I の H C l 形態 I

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドの塩酸塩の結晶形態(化合物 I の H C l 形態 I、本明細書では化合物 I のモノ - H C l 形態 I と呼ばれる)を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：8 . 7、15 . 9、及び 20 . 0 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ。1つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I のディフラクトグラムは、さらに、11 . 5、22 . 5、及び 25 . 5 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ に 1 つ以上のピークを含む。

20

【0064】

1つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも 2 つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4 . 3、8 . 0、8 . 6、8 . 7、11 . 5、15 . 3、15 . 9、17 . 3、18 . 1、20 . 0、21 . 7、22 . 5、25 . 0、25 . 5、及び 28 . 9 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ。1つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも 4 つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4 . 3、8 . 0、8 . 6、8 . 7、11 . 5、15 . 3、15 . 9、17 . 3、18 . 1、20 . 0、21 . 7、22 . 5、25 . 0、25 . 5、及び 28 . 9 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ。1つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも 6 つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4 . 3、8 . 0、8 . 6、8 . 7、11 . 5、15 . 3、15 . 9、17 . 3、18 . 1、20 . 0、21 . 7、22 . 5、25 . 0、25 . 5、及び 28 . 9 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ。1つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも 8 つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4 . 3、8 . 0、8 . 6、8 . 7、11 . 5、15 . 3、15 . 9、17 . 3、18 . 1、20 . 0、21 . 7、22 . 5、25 . 0、25 . 5、及び 28 . 9 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ。1つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I は、以下のピークのそれぞれを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4 . 3、8 . 0、8 . 6、8 . 7、11 . 5、15 . 3、15 . 9、17 . 3、18 . 1、20 . 0、21 . 7、22 . 5、25 . 0、25 . 5、及び 28 . 9 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ。1つの実施形態では、化合物 I の形態 I は、実質的に図 3 に示される全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

30

40

【0065】

1つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I は、水和形態として特徴づけられる。 1

50

つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I は、一水和物として特徴づけられる。

【 0 0 6 6 】

別の実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I の作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、溶媒中、化合物 I の遊離塩基と塩酸を接触させることを含む。1つの実施形態では、該溶媒は、DMSO、DMF、3 - Me - 1 - BuOH、n - BuOAc、トルエン、水、IPA、EtOH及びTHFのうちの一つ以上を含む。1つの実施形態では、該方法は、化合物 I の形態 I の溶媒、例えば、DMSO溶液を塩酸及び溶媒、例えば、DMF、3 - Me - 1 - BuOH、n - BuOAc、トルエン、水、IPA、EtOHまたはTHFと接触させることを含み、これにより化合物 I の H C l 形態 I が生じる。1つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

10

【 0 0 6 7 】

ある特定の実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I は、本明細書に記載の化合物 I の遊離塩基もしくは他の塩またはそれらの固体形態と比較して、改善された特性を一つ以上有する。これらの改善された特性には、溶解度の向上、溶解の増加、バイオアベイラビリティの向上、用量反応の増加、吸湿性の低下、より望ましい形態等が含まれ得る。

【 0 0 6 8 】

b . 化合物 I の H C l 形態 I I

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミドの塩酸塩の結晶形態 (化合物 I の H C l 形態 I I、本明細書では化合物 I のモノ - H C l 形態 I Iとも呼ばれる) を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9 . 6、16 . 8、及び 23 . 3 ° 2、各々 ± 0 . 2 ° 2。1つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I I のディフラクトグラムは、さらに、18 . 1、20 . 9、及び 21 . 7 ° 2、各々 ± 0 . 2 ° 2 に一つ以上のピークを含む。

20

【 0 0 6 9 】

1つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I I は、以下のピークのうち少なくとも2つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：8 . 8、9 . 6、10 . 2、11 . 5、13 . 1、14 . 0、16 . 8、17 . 6、18 . 1、18 . 9、20 . 1、20 . 9、21 . 7、23 . 3、及び 31 . 2 ° 2、各々 ± 0 . 2 ° 2。1つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I I は、以下のピークのうち少なくとも4つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：8 . 8、9 . 6、10 . 2、11 . 5、13 . 1、14 . 0、16 . 8、17 . 6、18 . 1、18 . 9、20 . 1、20 . 9、21 . 7、23 . 3、及び 31 . 2 ° 2、各々 ± 0 . 2 ° 2。1つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I I は、以下のピークのうち少なくとも6つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：8 . 8、9 . 6、10 . 2、11 . 5、13 . 1、14 . 0、16 . 8、17 . 6、18 . 1、18 . 9、20 . 1、20 . 9、21 . 7、23 . 3、及び 31 . 2 ° 2、各々 ± 0 . 2 ° 2。1つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I I は、以下のピークのうち少なくとも8つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：8 . 8、9 . 6、10 . 2、11 . 5、13 . 1、14 . 0、16 . 8、17 . 6、18 . 1、18 . 9、20 . 1、20 . 9、21 . 7、23 . 3、及び 31 . 2 ° 2、各々 ± 0 . 2 ° 2。1つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I I は、以下に示される全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

30

40

【 0 0 7 0 】

50

1つの実施形態では、化合物IのHCl形態IIは、無水の特徴とする。

【0071】

1つの実施形態では、化合物IのHCl形態IIの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液を塩酸及びアセトニトリルと接触させることを含み、これにより化合物IのHCl形態IIが生じる。1つの実施形態では、化合物IのHCl形態IIの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0072】

c. 化合物IのHClタイプB

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドの塩酸塩の結晶形態(化合物IのHClタイプB)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：7.9、19.6、及び13.3°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物IのHClタイプBのディフラクトグラムは、さらに、22.5、17.2、及び9.7°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

10

【0073】

1つの実施形態では、化合物IのHClタイプBは、実質的に図63Aに示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【0074】

1つの実施形態では、化合物IのHClタイプBの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

20

【0075】

d. 化合物Iのビス-HCl形態I

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドの二塩酸塩の結晶形態(化合物Iのビス-HCl形態I)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：10.1、19.4、及び20.9°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのビス-HCl形態Iのディフラクトグラムは、さらに、13.1、19.6、及び23.6°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

30

【0076】

1つの実施形態では、化合物Iのビス-HCl形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.7、10.1、11.8、13.1、15.3、17.7、18.2、19.1、19.4、19.6、20.9、23.6、24.7、26.0、及び27.9°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのビス-HCl形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.7、10.1、11.8、13.1、15.3、17.7、18.2、19.1、19.4、19.6、20.9、23.6、24.7、26.0、及び27.9°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのビス-HCl形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.7、10.1、11.8、13.1、15.3、17.7、18.2、19.1、19.4、19.6、20.9、23.6、24.7、26.0、及び27.9°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのビス-HCl形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.7、10.1、11.8、13.1、15.3、17.7、18.2、19.1、19.4、19.6、20.9、23.6、24.7、26.0、及び27.9°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのビス-HCl形態Iは、以下のピークのそれぞれ含む

40

50

X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.7、10.1、11.8、13.1、15.3、17.7、18.2、19.1、19.4、19.6、20.9、23.6、24.7、26.0、及び27.9°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのビス-HCl形態Iは、実質的に図5に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【0077】

1つの実施形態では、化合物Iのビス-HCl形態Iの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液をアセトニトリルと室温で接触させ、その後乾燥塩酸を含むTHFを加えることを含み、これにより化合物Iのビス-HCl形態Iが生じる。別の方法として、別の実施形態において、本方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液をアセトニトリルと室温で接触させ、その後塩酸水溶液を含むTHFを加えることを含み、これにより化合物Iのビス-HCl形態Iが生じる。

10

【0078】

e. 化合物IのHCl非晶質

本開示は、1つの実施形態において、実質的に図6に示されるX線粉末によって特徴づけられる4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドの塩酸塩の非晶質形態(化合物IのHCl非晶質)を提供する。化合物IのHCl非晶質のX線粉末ディフラクトグラムは、最小限の化合物IのHCl形態Iの存在も示す。

20

【0079】

1つの実施形態では、化合物IのHCl非晶質の作製方法を提供する。例えば、1つの実施形態では、化合物IのHCl非晶質は、化合物IのHCl形態I、水及びTHFを含む溶液の凍結乾燥によって形成される。

【0080】

エシル酸塩

a. 化合物Iのエシル酸塩形態I

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのエシル酸塩の結晶形態(化合物Iのエシル酸塩形態I)を提供し、該形態は、Cu-Kα線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.6、20.2、及び23.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのエシル酸塩形態Iのディフラクトグラムは、さらに、7.2、16.8、及び17.5°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

30

【0081】

1つの実施形態では、化合物Iのエシル酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.6、7.2、9.9、13.6、15.8、16.8、17.5、18.2、18.7、20.2、21.8、22.3、23.5、24.2、及び29.4°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのエシル酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.6、7.2、9.9、13.6、15.8、16.8、17.5、18.2、18.7、20.2、21.8、22.3、23.5、24.2、及び29.4°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのエシル酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.6、7.2、9.9、13.6、15.8、16.8、17.5、18.2、18.7、20.2、21.8、22.3、23.5、24.2、及び29.4°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのエシル酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.6、7.2、9.9、13.6、15.8、16.8、17.5、18.2、18.7、20.2、21.8、22.3、2

40

50

3.5、24.2、及び29.4°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのエシル酸塩形態Iは、以下のピークのそれぞれを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.6、7.2、9.9、13.6、15.8、16.8、17.5、18.2、18.7、20.2、21.8、22.3、23.5、24.2、及び29.4°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのエシル酸塩形態Iは、実質的に図7に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【0082】

1つの実施形態では、化合物Iのエシル酸塩形態Iの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液をエタンスルホン酸及び溶媒、例えば、3-Me-1-BuOH、n-BuOAc、トルエン、水、IPA、アセトニトリル、MEK、EtOH、またはTHFと接触させることを含み、これにより化合物Iのエシル酸塩形態Iが生じる。1つの実施形態では、化合物Iのエシル酸塩形態Iの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

10

【0083】

b. 化合物Iのエシル酸塩タイプA

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのエシル酸塩の結晶形態(化合物Iのエシル酸塩タイプA)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：7.5、18.1、及び14.9°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのエシル酸塩タイプAのディフラクトグラムは、さらに、15.9、16.2、及び24.6°2 ±0.2°2、各々±0.2°2に1つ以上のピークを含む。

20

【0084】

別の実施形態では、化合物Iのエシル酸塩タイプAの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物Iのエシル酸塩タイプAの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0085】

エジシル酸塩

30

a. 化合物Iのエジシル酸塩形態I

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態(化合物Iのエジシル酸塩形態I)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：17.0、17.7、及び19.3°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態Iのディフラクトグラムは、さらに、10.4、18.3、及び22.1°2、各々±0.2°2に1つ以上のピークを含む。

【0086】

40

1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.2、6.8、7.2、9.6、10.4、10.6、15.7、15.9、16.5、17.0、17.7、18.3、18.6、19.3、21.4、及び22.1°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.2、6.8、7.2、9.6、10.4、10.6、15.7、15.9、16.5、17.0、17.7、18.3、18.6、19.3、21.4、及び22.1°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.2、

50

6.8、7.2、9.6、10.4、10.6、15.7、15.9、16.5、17.0、17.7、18.3、18.6、19.3、21.4、及び22.1°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.2、6.8、7.2、9.6、10.4、10.6、15.7、15.9、16.5、17.0、17.7、18.3、18.6、19.3、21.4、及び22.1°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態Iは、以下のピークのそれぞれを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.2、6.8、7.2、9.6、10.4、10.6、15.7、15.9、16.5、17.0、17.7、18.3、18.6、19.3、21.4、及び22.1°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態Iは、実質的に図8に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【0087】

1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態Iの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液をエタン1,2-ジスルホン酸及び溶媒、例えば、3-Me-1-BuOH、またはIPAと接触させることを含み、これにより化合物Iのエジシル酸塩形態Iが生じる。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態Iの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0088】

b. 化合物Iのエジシル酸塩形態II

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態(化合物Iのエジシル酸塩形態II)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.1、17.8、及び18.6°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIのディフラクトグラムは、さらに、13.7、19.5、及び20.1°2、各々±0.2°2に1つ以上のピークを含む。

【0089】

1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：7.9、8.2、9.1、10.1、13.7、16.5、16.9、17.8、18.4、18.6、19.5、20.1、22.1、及び23.6°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIは、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：7.9、8.2、9.1、10.1、13.7、16.5、16.9、17.8、18.4、18.6、19.5、20.1、22.1、及び23.6°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：7.9、8.2、9.1、10.1、13.7、16.5、16.9、17.8、18.4、18.6、19.5、20.1、22.1、及び23.6°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：7.9、8.2、9.1、10.1、13.7、16.5、16.9、17.8、18.4、18.6、19.5、20.1、22.1、及び23.6°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIは、実質的に図9に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

10

20

30

40

50

【0090】

1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液をエタン1,2-ジスルホン酸及び溶媒、例えば、n-BuOAc、トルエン、MEK、EtOH、またはTHFと接触させることを含み、これにより化合物Iのエジシル酸塩形態IIが生じる。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0091】

c. 化合物Iのエジシル酸塩形態III

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態(化合物Iのエジシル酸塩形態III)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.1、16.3、及び21.8°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIIのディフラクトグラムは、さらに、8.2、13.1、及び17.0°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

10

【0092】

1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIIは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.1、8.2、8.4、10.3、12.3、13.1、16.3、17.0、17.3、18.4、18.6、21.7、22.9、及び23.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIIは、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.1、8.2、8.4、10.3、12.3、13.1、16.3、17.0、17.3、18.4、18.6、21.7、22.9、及び23.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIIは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.1、8.2、8.4、10.3、12.3、13.1、16.3、17.0、17.3、18.4、18.6、21.7、22.9、及び23.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIIは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.1、8.2、8.4、10.3、12.3、13.1、16.3、17.0、17.3、18.4、18.6、21.7、22.9、及び23.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIIは、以下のピークのそれぞれを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.1、8.2、8.4、10.3、12.3、13.1、16.3、17.0、17.3、18.4、18.6、21.7、22.9、及び23.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIIは、実質的に図10に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

20

30

【0093】

1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIIの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液をエタン1,2-ジスルホン酸及び水と接触させることを含み、これにより化合物Iのエジシル酸塩形態IIIが生じる。1つの実施形態では、化合物Iのエジシル酸塩形態IIIの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

40

【0094】

d. 化合物Iのエジシル酸塩形態IV

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態(化合物Iのエジシル酸塩形態IV)を提供し、該

50

形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：3.4、10.1、及び20.1°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 I V のディフラクトグラムは、さらに、16.8、19.5、及び22.8°2θ、各々±0.2°2θ に1つ以上のピークを含む。

【0095】

1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 I V は、以下のピークのうちの少なくとも2つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：3.4、5.5、8.2、10.1、11.4、13.5、16.8、18.6、19.5、20.1、22.8、23.3、及び26.0°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 I V は、以下のピークのうちの少なくとも4つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：3.4、5.5、8.2、10.1、11.4、13.5、16.8、18.6、19.5、20.1、22.8、23.3、及び26.0°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 I V は、以下のピークのうちの少なくとも6つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：3.4、5.5、8.2、10.1、11.4、13.5、16.8、18.6、19.5、20.1、22.8、23.3、及び26.0°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 I V は、以下のピークのうちの少なくとも8つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：3.4、5.5、8.2、10.1、11.4、13.5、16.8、18.6、19.5、20.1、22.8、23.3、及び26.0°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 I V は、実質的に図 11 に示される全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【0096】

1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 I V の作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物 I の形態 I の DMSO 溶液をエタン 1, 2 - ジスルホン酸及びアセトニトリルと接触させることを含み、これにより化合物 I のエジシル酸塩形態 I V が生じる。1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 I V の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0097】

e. 化合物 I のエジシル酸塩タイプ A

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態 (化合物 I のエジシル酸塩タイプ A) を提供する。

【0098】

1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩タイプ A の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩タイプ A の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0099】

f. 化合物 I のエジシル酸塩タイプ B

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態 (化合物 I のエジシル酸塩タイプ B) を提供する。

【0100】

1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩タイプ B の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩タイプ B の作製方法は、本明細書に提供する実施

例に記載の通りである。

【0101】

g. 化合物 I のエジシル酸塩タイプ C

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態 (化合物 I のエジシル酸塩タイプ C) を提供する。

【0102】

1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩タイプ C の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩タイプ C の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

10

【0103】

h. 化合物 I のエジシル酸塩タイプ D

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのエジシル酸塩の結晶形態 (化合物 I のエジシル酸塩タイプ D) を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：14.7、24.5、及び19.1°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩タイプ D のディフラクトグラムは、さらに、10.7、22.8、及び20.7°2θ、各々±0.2°2θ に1つ以上のピークを含む。

20

【0104】

1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩タイプ D の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩タイプ D の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0105】

メシル酸塩

a. 化合物 I のメシル酸塩形態 I

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのメシル酸塩の結晶形態 (化合物 I のメシル酸塩形態 I) を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、8.0、及び18.7°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I のディフラクトグラムは、さらに、5.5、17.3、及び20.0°2θ、各々±0.2°2θ に1つ以上のピークを含む。

30

【0106】

1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも2つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、5.5、8.0、16.0、17.3、18.7、20.0、21.9、23.0、23.8、及び24.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも4つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、5.5、8.0、16.0、17.3、18.7、20.0、21.9、23.0、23.8、及び24.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも6つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、5.5、8.0、16.0、17.3、18.7、20.0、21.9、23.0、23.8、及び24.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも8つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、5.5、8.0、16.0、17.3、18.7、20.0、21.9、23.0、23.8、及び24.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化

40

50

合物 I のメシル酸塩形態 I は、以下のピークのそれぞれを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、5.5、8.0、16.0、17.3、18.7、20.0、21.9、23.0、23.8、及び 24.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I は、実質的に図 12 に示される全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【0107】

1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I の作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物 I の形態 I の DMSO 溶液をメタンスルホン酸及び IPA と接触させることを含み、これにより化合物 I のメシル酸塩形態 I が生じる。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

10

【0108】

b. 化合物 I のメシル酸塩形態 I I

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのメシル酸塩の結晶形態(化合物 I のメシル酸塩形態 I I)を提供し、該形態は、Cu-K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、8.0、及び 18.7°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I I のディフラクトグラムは、さらに、12.0、20.0、及び 23.8°2θ、各々±0.2°2θ に1つ以上のピークを含む。

20

【0109】

1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも2つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、5.5、8.0、12.0、16.0、17.3、18.5、18.7、20.0、22.0、23.0、23.8、24.5、26.1、26.4、及び 27.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも4つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、5.5、8.0、12.0、16.0、17.3、18.5、18.7、20.0、22.0、23.0、23.8、24.5、26.1、26.4、及び 27.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも6つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、5.5、8.0、12.0、16.0、17.3、18.5、18.7、20.0、22.0、23.0、23.8、24.5、26.1、26.4、及び 27.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも8つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、5.5、8.0、12.0、16.0、17.3、18.5、18.7、20.0、22.0、23.0、23.8、24.5、26.1、26.4、及び 27.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I I は、以下のピークのそれぞれを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、5.5、8.0、12.0、16.0、17.3、18.5、18.7、20.0、22.0、23.0、23.8、24.5、26.1、26.4、及び 27.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I I は、実質的に図 13 に示される全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

30

40

【0110】

1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I I の作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物 I の形態 I の DMSO 溶液をメタンスルホン酸及び溶媒、例えば、DMF、3-Me-1-BuOH、n-BuOH、トルエン、水、アセトニトリル、MEK、EtOH、または THF と接触させることを含み、これにより化合物 I のメシル酸塩形態 I が生じる。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I I の作製方

50

法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0111】

c. 化合物 I のメシル酸塩形態 III

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのメシル酸塩の結晶形態 (化合物 I のメシル酸塩形態 III) を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、8.0、及び 18.5° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 III のディフラクトグラムは、さらに、18.7、20.1、及び 23.9° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ に1つ以上のピークを含む。

10

【0112】

1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 III は、以下のピークのうちの少なくとも2つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、8.0、9.0、12.0、14.1、16.0、16.5、17.3、18.5、18.7、20.1、22.0、23.0、23.9、24.6° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 III は、以下のピークのうちの少なくとも4つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、8.0、9.0、12.0、14.1、16.0、16.5、17.3、18.5、18.7、20.1、22.0、23.0、23.9、及び 24.6° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 III は、以下のピークのうちの少なくとも6つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、8.0、9.0、12.0、14.1、16.0、16.5、17.3、18.5、18.7、20.1、22.0、23.0、23.9、及び 24.6° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 III は、以下のピークのうちの少なくとも8つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、8.0、9.0、12.0、14.1、16.0、16.5、17.3、18.5、18.7、20.1、22.0、23.0、23.9、及び 24.6° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 III は、以下のピークのそれぞれを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、8.0、9.0、12.0、14.1、16.0、16.5、17.3、18.5、18.7、20.1、22.0、23.0、23.9、及び 24.6° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 III は、実質的に図 14 に示される全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

20

30

【0113】

1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 III の作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物 I の形態 III の DMSO 溶液をメタンスルホン酸及び溶媒、例えば、エタノールまたは EtOAc と接触させることを含み、これにより化合物 I のメシル酸塩形態 III が生じる。1つの実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 III の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

40

【0114】

d. 化合物 I のビスメシル酸塩形態 I

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのビスメシル酸塩の結晶形態 (化合物 I のビスメシル酸塩形態 I) を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：10.1、18.0、及び 20.0° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I のビスメシル酸塩形態 I のディフラクトグラムは、さらに、7.9、9.7、及び 17.1° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ に1つ以上のピークを含む。

50

【0115】

1つの実施形態では、化合物Iのビスメシル酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.0、6.4、6.9、7.9、9.0、9.7、10.1、17.1、18.0、18.5、19.5、20.0、20.2、21.1、及び23.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのビスメシル酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.0、6.4、6.9、7.9、9.0、9.7、10.1、17.1、18.0、18.5、19.5、20.0、20.2、21.1、及び23.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのビスメシル酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.0、6.4、6.9、7.9、9.0、9.7、10.1、17.1、18.0、18.5、19.5、20.0、20.2、21.1、及び23.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのビスメシル酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.0、6.4、6.9、7.9、9.0、9.7、10.1、17.1、18.0、18.5、19.5、20.0、20.2、21.1、及び23.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのビスメシル酸塩形態Iは、以下のピークのそれぞれを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.0、6.4、6.9、7.9、9.0、9.7、10.1、17.1、18.0、18.5、19.5、20.0、20.2、21.1、及び23.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのビスメシル酸塩形態Iは、実質的に図15に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

10

20

【0116】

1つの実施形態では、化合物Iのビスメシル酸塩形態Iの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液をメタンスルホン酸及び溶媒、例えば、EtOH、EtOAc、及びエタノールと接触させることを含み、これにより化合物Iのビスメシル酸塩形態Iが生じる。1つの実施形態では、化合物Iのビスメシル酸塩形態Iの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0117】

e. 化合物Iのメシル酸塩タイプA

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのメシル酸塩の結晶形態(化合物Iのメシル酸塩タイプA)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：16.0、16.4、及び16.7°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのメシル酸塩タイプAのディフラクトグラムは、さらに、24.2、8.1、及び18.3°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

30

【0118】

1つの実施形態では、化合物Iのメシル酸塩タイプAの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物Iのメシル酸塩タイプAの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

40

【0119】

f. 化合物Iのメシル酸塩タイプB

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのメシル酸塩の結晶形態(化合物Iのメシル酸塩タイプB)を提供する。

【0120】

1つの実施形態では、化合物Iのメシル酸塩タイプBの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物Iのメシル酸塩タイプBの作製方法は、本明細書に提供する実施例に

50

記載の通りである。

【0121】

ナフタレンジスルホン酸塩

a. 化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態I

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのナフタレンジスルホン酸塩の結晶形態(化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態I)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：11.7、19.3、及び22.3°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態Iのディフラクトグラムは、さらに、5.4、15.6、及び23.0°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

10

【0122】

1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.4、6.0、11.4、11.7、12.0、15.6、16.5、16.9、17.6、18.7、19.1、19.3、22.3、23.1、及び24.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.4、6.0、11.4、11.7、12.0、15.6、16.5、16.9、17.6、18.7、19.1、19.3、22.3、23.1、及び24.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.4、6.0、11.4、11.7、12.0、15.6、16.5、16.9、17.6、18.7、19.1、19.3、22.3、23.1、及び24.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.4、6.0、11.4、11.7、12.0、15.6、16.5、16.9、17.6、18.7、19.1、19.3、22.3、23.1、及び24.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態Iは、以下のピークのそれぞれを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.4、6.0、11.4、11.7、12.0、15.6、16.5、16.9、17.6、18.7、19.1、19.3、22.3、23.1、及び24.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態Iは、実質的に図16に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

20

30

【0123】

別の実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態Iの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液をナフタレンジスルホン酸塩及び溶媒、例えば、DMF、n-BuOHまたはEtOHと接触させることを含み、これにより化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態Iが生じる。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態Iの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

40

【0124】

b. 化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態II

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのナフタレンジスルホン酸塩の結晶形態(化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態II)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：7.2、9.4、及

50

び $11.3^{\circ}2$ 、各々 $\pm 0.2^{\circ}2$ 。1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I のディフラクトグラムは、さらに、 15.9 、 17.9 、 20.6 、及び $20.8^{\circ}2$ 、各々 $\pm 0.2^{\circ}2$ に1つ以上のピークを含む。

【0125】

1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる： 7.2 、 9.4 、 11.3 、 15.9 、 17.9 、 19.2 、 20.1 、 20.6 、 20.8 、 22.7 、及び $27.4^{\circ}2$ 、各々 $\pm 0.2^{\circ}2$ 。1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる： 7.2 、 9.4 、 11.3 、 15.9 、 17.9 、 19.2 、 20.1 、 20.6 、 20.8 、 22.7 、及び $27.4^{\circ}2$ 、各々 $\pm 0.2^{\circ}2$ 。1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる： 7.2 、 9.4 、 11.3 、 15.9 、 17.9 、 19.2 、 20.1 、 20.6 、 20.8 、 22.7 、及び $27.4^{\circ}2$ 、各々 $\pm 0.2^{\circ}2$ 。1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる： 7.2 、 9.4 、 11.3 、 15.9 、 17.9 、 19.2 、 20.1 、 20.6 、 20.8 、 22.7 、及び $27.4^{\circ}2$ 、各々 $\pm 0.2^{\circ}2$ 。1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I は、以下のピークのそれぞれを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる： 7.2 、 9.4 、 11.3 、 15.9 、 17.9 、 19.2 、 20.1 、 20.6 、 20.8 、 22.7 、及び $27.4^{\circ}2$ 、各々 $\pm 0.2^{\circ}2$ 。1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I は、実質的に図17に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【0126】

1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I の作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物 I の形態 I の DMSO 溶液をナフタレンジスルホン酸及び溶媒、例えば、アセトニトリル、MEK、または THF と接触させることを含み、これにより化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I が生じる。1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0127】

c. 化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I I

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのナフタレンジスルホン酸塩の結晶形態(化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I I)を提供し、該形態は、Cu-K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる： 13.4 、 16.9 、及び $19.2^{\circ}2$ 、各々 $\pm 0.2^{\circ}2$ 。1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I I のディフラクトグラムは、さらに、 8.9 、 16.0 、及び $21.4^{\circ}2$ 、各々 $\pm 0.2^{\circ}2$ に1つ以上のピークを含む。

【0128】

1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I I は、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる： 8.9 、 9.9 、 11.6 、 13.4 、 14.7 、 16.0 、 16.9 、 17.5 、 17.8 、 19.0 、 19.2 、 19.6 、 20.2 、 21.1 、 21.4 、 22.0 、及び $22.8^{\circ}2$ 、各々 $\pm 0.2^{\circ}2$ 。1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I I は、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる： 8.9 、 9.9 、 11.6 、 13.4 、 14.7 、 16.0 、 16.9 、 17.5 、 17.8 、 19.0 、 19.2 、 19.6 、 20.2 、

21.1、21.4、22.0、及び22.8°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IIIは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：8.9、9.9、11.6、13.4、14.7、16.0、16.9、17.5、17.8、19.0、19.2、19.6、20.2、21.1、21.4、22.0、及び22.8°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IIIは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：8.9、9.9、11.6、13.4、14.7、16.0、16.9、17.5、17.8、19.0、19.2、19.6、20.2、21.1、21.4、22.0、及び22.8°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IIIは、以下のピークのそれぞれを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：8.9、9.9、11.6、13.4、14.7、16.0、16.9、17.5、17.8、19.0、19.2、19.6、20.2、21.1、21.4、22.0、及び22.8°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IIIは、実質的に図18に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

10

【0129】

1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IIIの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液をナフタレンジスルホン酸及び溶媒、例えば、トルエン3、Me-1BuOH、またはIPAと接触させることを含み、これにより化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IIIが生じる。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IIIの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

20

【0130】

d. 化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IV

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのナフタレンジスルホン酸塩の結晶形態(化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IV)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：6.1、12.1、及び15.0°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IVのディフラクトグラムは、さらに、13.8、14.0、及び17.7°2、各々±0.2°2に1つ以上のピークを含む。

30

【0131】

1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IVは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：6.1、12.1、13.8、14.0、15.0、16.3、17.0、17.7、18.6、20.2、20.8、21.1、23.4、及び24.2°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IVは、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：6.1、12.1、13.8、14.0、15.0、16.3、17.0、17.7、18.6、20.2、20.8、21.1、23.4、及び24.2°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IVは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：6.1、12.1、13.8、14.0、15.0、16.3、17.0、17.7、18.6、20.2、20.8、21.1、23.4、及び24.2°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IVは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：6.1、12.1、13.8、14.0、15.0、16.3、17.0、17.7、18.6、20.2、20.8、21.1、23.4、及び24.2°2、各

40

50

々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IVは、以下のピークのそれぞれを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：6.1、12.1、13.8、14.0、15.0、16.3、17.0、17.7、18.6、20.2、20.8、21.1、23.4、及び24.2°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IVは、実質的に図19に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【0132】

1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IVの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液をナフタレンジスルホン酸及び水と接触させることを含み、これにより化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IVが生じる。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IVの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

10

【0133】

e. 化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩タイプA

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのナフタレンジスルホン酸塩の結晶形態(化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩タイプA)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：21.9、17.3、及び13.7°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩タイプAのディフラクトグラムは、さらに、20.1、16.4、及び9.1°2、各々±0.2°2に1つ以上のピークを含む。

20

【0134】

別の実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩タイプAの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩タイプAの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0135】

硫酸塩

a. 化合物Iの硫酸塩形態I

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドの硫酸塩の結晶形態(化合物Iの硫酸塩形態I)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.0、8.0、及び20.6°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態Iのディフラクトグラムは、さらに、10.1、16.1、及び22.6°2、各々±0.2°2に1つ以上のピークを含む。

30

【0136】

1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：3.1、4.0、8.0、9.4、10.1、13.5、16.1、17.1、19.0、20.6、22.6、及び27.1°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：3.1、4.0、8.0、9.4、10.1、13.5、16.1、17.1、19.0、20.6、22.6、及び27.1°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：3.1、4.0、8.0、9.4、10.1、13.5、16.1、17.1、19.0、20.6、22.6、及び27.1°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態Iは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：3.1、4.0、8.0、9.4、10.1、13.5、16.1、17.1、19.0、20.6、22.6、及び27.1°2、各々±0.2°2。

40

50

1、19.0、20.6、22.6、及び27.1°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態Iは、以下のピークのそれぞれを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：3.1、4.0、8.0、9.4、10.1、13.5、16.1、17.1、19.0、20.6、22.6、及び27.1°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態Iは、実質的に図20に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【0137】

1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態Iは、水和形態として特徴づけられる。

【0138】

1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態Iの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液を硫酸及び溶媒、例えば、DMF、トルエン、IPA、アセトニトリル、MEKまたはTHFと接触させることを含み、これにより化合物Iの硫酸塩形態Iが生じる。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態Iの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

10

【0139】

b. 化合物Iの硫酸塩形態II

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドの硫酸塩の結晶形態(化合物Iの硫酸塩形態II)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：8.7、16.7、及び22.9°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIのディフラクトグラムは、さらに、16.9、18.0、及び20.5°2、各々±0.2°2に1つ以上のピークを含む。

20

【0140】

1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.3、7.8、8.7、9.0、9.9、11.4、12.8、13.3、16.7、16.9、17.4、18.0、18.2、18.7、18.9、20.5、22.9、及び25.8°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIは、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.3、7.8、8.7、9.0、9.9、11.4、12.8、13.3、16.7、16.9、17.4、18.0、18.2、18.7、18.9、20.5、22.9、及び25.8°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.3、7.8、8.7、9.0、9.9、11.4、12.8、13.3、16.7、16.9、17.4、18.0、18.2、18.7、18.9、20.5、22.9、及び25.8°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.3、7.8、8.7、9.0、9.9、11.4、12.8、13.3、16.7、16.9、17.4、18.0、18.2、18.7、18.9、20.5、22.9、及び25.8°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIは、以下のピークのそれぞれを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.3、7.8、8.7、9.0、9.9、11.4、12.8、13.3、16.7、16.9、17.4、18.0、18.2、18.7、18.9、20.5、22.9、及び25.8°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIは、実質的に図21に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

30

40

【0141】

1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIは、水和形態として特徴づけられる。

50

【0142】

1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液を硫酸及び水と接触させることを含み、これにより化合物Iの硫酸塩形態IIが生じる。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0143】

c. 化合物Iの硫酸塩形態III

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドの硫酸塩の結晶形態(化合物Iの硫酸塩形態III)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：13.4、16.7、及び18.3°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIIのディフラクトグラムは、さらに、11.6、19.7、及び24.6°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

10

【0144】

1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIIは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.5、9.2、11.6、11.9、13.4、14.1、16.4、16.7、17.1、18.3、18.7、19.7、22.0、及び24.6°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIIは、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.5、9.2、11.6、11.9、13.4、14.1、16.4、16.7、17.1、18.3、18.7、19.7、22.0、及び24.6°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIIは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.5、9.2、11.6、11.9、13.4、14.1、16.4、16.7、17.1、18.3、18.7、19.7、22.0、及び24.6°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIIは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.5、9.2、11.6、11.9、13.4、14.1、16.4、16.7、17.1、18.3、18.7、19.7、22.0、及び24.6°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIIは、実質的に図22に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

20

30

【0145】

1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIIの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液を硫酸及び溶媒、例えば、n-BuOAcまたはEtOHと接触させることを含み、これにより化合物Iの硫酸塩形態IIIが生じる。1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態IIIの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

40

【0146】

d. 化合物Iの硫酸塩タイプA

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドの硫酸塩の結晶形態(化合物Iの硫酸塩タイプA)を提供する。

【0147】

1つの実施形態では、化合物Iの硫酸塩タイプAの作製方法は、本明細書に提供する実

50

施例に記載の通りである。

【0148】

e. 化合物 I の硫酸塩タイプ B

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドの硫酸塩の結晶形態 (化合物 I の硫酸塩タイプ B) を提供する。

【0149】

1つの実施形態では、化合物 I の硫酸塩タイプ B の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0150】

f. 化合物 I の硫酸塩タイプ C

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドの硫酸塩の結晶形態 (化合物 I の硫酸塩タイプ C) を提供する。

【0151】

1つの実施形態では、化合物 I の硫酸塩タイプ C の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0152】

トシル酸塩

a. 化合物 I のトシル酸塩形態 I

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態 (化合物 I のトシル酸塩形態 I) を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：17.5、19.1、及び20.7°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I のディフラクトグラムは、さらに、18.1、24.0、及び24.7°2θ、各々±0.2°2θ に1つ以上のピークを含む。

【0153】

1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも2つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.3、13.5、15.9、16.4、17.5、18.1、19.1、20.7、24.0、24.2、及び24.7°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも4つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.3、13.5、15.9、16.4、17.5、18.1、19.1、20.7、24.0、24.2、及び24.7°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも6つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.3、13.5、15.9、16.4、17.5、18.1、19.1、20.7、24.0、24.2、及び24.7°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I は、以下のピークのうちの少なくとも8つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.3、13.5、15.9、16.4、17.5、18.1、19.1、20.7、24.0、24.2、及び24.7°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I は、以下のピークのそれぞれを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.3、13.5、15.9、16.4、17.5、18.1、19.1、20.7、24.0、24.2、及び24.7°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I は、実質的に図23に示される全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【0154】

1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I の作製方法を提供する。1つの実施

10

20

30

40

50

形態では、該方法は、化合物 I の形態 I の DMSO 溶液を p - トリルスルホン酸及び溶媒、例えば、n - BuOAc または MEK と接触させることを含み、これにより化合物 I のトシル酸塩形態 I が生じる。1 つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【 0 1 5 5 】

b . 化合物 I のトシル酸塩形態 I I

本開示は、1 つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態 (化合物 I のトシル酸塩形態 I I) を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5 . 7、17 . 6、及び 19 . 9 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ。1 つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I I のディフラクトグラムは、さらに、14 . 4、18 . 2、及び 20 . 6 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ に 1 つ以上のピークを含む。

10

【 0 1 5 6 】

1 つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも 2 つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5 . 7、9 . 3、14 . 4、15 . 9、17 . 3、17 . 6、18 . 2、18 . 8、19 . 9、20 . 6、22 . 7、及び 24 . 9 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ。1 つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも 4 つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5 . 7、9 . 3、14 . 4、15 . 9、17 . 3、17 . 6、18 . 2、18 . 8、19 . 9、20 . 6、22 . 7、及び 24 . 9 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ。1 つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも 6 つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5 . 7、9 . 3、14 . 4、15 . 9、17 . 3、17 . 6、18 . 2、18 . 8、19 . 9、20 . 6、22 . 7、及び 24 . 9 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ。1 つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I I は、以下のピークのうちの少なくとも 8 つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5 . 7、9 . 3、14 . 4、15 . 9、17 . 3、17 . 6、18 . 2、18 . 8、19 . 9、20 . 6、22 . 7、及び 24 . 9 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ。1 つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I I は、以下のピークのそれぞれを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5 . 7、9 . 3、14 . 4、15 . 9、17 . 3、17 . 6、18 . 2、18 . 8、19 . 9、20 . 6、22 . 7、及び 24 . 9 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ。1 つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I I は、実質的に図 24 に示される全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

20

30

【 0 1 5 7 】

1 つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I I の作製方法を提供する。1 つの実施形態では、該方法は、化合物 I の形態 I の DMSO 溶液を p - トリルスルホン酸及び溶媒、例えば、IPA または アセトニトリル と接触させることを含み、これにより化合物 I のトシル酸塩形態 I I が生じる。1 つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I I の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

40

【 0 1 5 8 】

c . 化合物 I のトシル酸塩形態 I I I

本開示は、1 つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態 (化合物 I のトシル酸塩形態 I I I) を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9 . 9、16 . 2、及び 19 . 5 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ。1 つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I I I のディフラクトグラムは、さらに、7 . 8、22 . 2、及び 24 . 3 ° 2^θ、各々 ± 0 . 2 ° 2^θ に 1 つ以

50

上のピークを含む。

【0159】

1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IIIは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：7.8、9.9、16.2、17.7、19.5、21.2、22.2、24.4、及び25.8°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IIIは、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：7.8、9.9、16.2、17.7、19.5、21.2、22.2、24.4、及び25.8°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IIIは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：7.8、9.9、16.2、17.7、19.5、21.2、22.2、24.4、及び25.8°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IIIは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：7.8、9.9、16.2、17.7、19.5、21.2、22.2、24.4、及び25.8°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IIIは、以下のピークのそれぞれを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：7.8、9.9、16.2、17.7、19.5、21.2、22.2、24.4、及び25.8°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IIIは、実質的に図25に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

10

20

【0160】

1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IIIの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液をp-トリルスルホン酸及び溶媒、例えば、トルエンまたはTHFと接触させることを含み、これにより化合物Iのトシル酸塩形態IIIが生じる。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IIIの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0161】

d. 化合物Iのトシル酸塩形態IV

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態(化合物Iのトシル酸塩形態IV)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.5、17.3、及び20.0°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IVのディフラクトグラムは、さらに、4.7、16.5、及び19.0°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

30

【0162】

1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IVは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.7、5.5、8.5、9.4、13.6、16.5、17.3、19.0、20.0、及び23.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IVは、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.7、5.5、8.5、9.4、13.6、16.5、17.3、19.0、20.0、及び23.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IVは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.7、5.5、8.5、9.4、13.6、16.5、17.3、19.0、20.0、及び23.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IVは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.7、5.5、8.5、9.4、13.6、16.5、17.3、19.0、20.0、及び23.2°2θ、各

40

50

々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IVは、以下のピークのそれぞれを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.7、5.5、8.5、9.4、13.6、16.5、17.3、19.0、20.0、及び23.2°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IVは、実質的に図26に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【0163】

1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IVの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液をp-トリルスルホン酸及び3-Me-1-BuOHと接触させることを含み、これにより化合物Iのトシル酸塩形態IVが生じる。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態IVの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

10

【0164】

e. 化合物Iのトシル酸塩形態V

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態(化合物Iのトシル酸塩形態V)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.7、17.9、及び18.6°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態Vのディフラクトグラムは、さらに、6.7、19.4、及び24.8°2、各々±0.2°2に1つ以上のピークを含む。

20

【0165】

1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態Vは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.7、6.7、12.6、13.5、14.3、15.5、17.9、18.6、19.4、22.0、23.4、及び24.8°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態Vは、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.7、6.7、12.6、13.5、14.3、15.5、17.9、18.6、19.4、22.0、23.4、及び24.8°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態Vは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.7、6.7、12.6、13.5、14.3、15.5、17.9、18.6、19.4、22.0、23.4、及び24.8°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態Vは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.7、6.7、12.6、13.5、14.3、15.5、17.9、18.6、19.4、22.0、23.4、及び24.8°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態Vは、実質的に図27に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

30

40

【0166】

1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態Vの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液をp-トリルスルホン酸及び水と接触させることを含み、これにより化合物Iのトシル酸塩形態Vが生じる。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態Vの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0167】

f. 化合物Iのトシル酸塩形態VI

50

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態(化合物Iのトシル酸塩形態VI)を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：6.2、16.2、及び20.3°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態VIのディフラクトグラムは、さらに、4.2、17.4、及び21.2°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

【0168】

1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態VIは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.2、6.0、6.2、11.4、15.7、16.2、16.9、17.4、18.0、20.3、及び21.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態VIは、以下のピークのうちの少なくとも4つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.2、6.0、6.2、11.4、15.7、16.2、16.9、17.4、18.0、20.3、及び21.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態VIは、以下のピークのうちの少なくとも6つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.2、6.0、6.2、11.4、15.7、16.2、16.9、17.4、18.0、20.3、及び21.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態VIは、以下のピークのうちの少なくとも8つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.2、6.0、6.2、11.4、15.7、16.2、16.9、17.4、18.0、20.3、及び21.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態VIは、以下のピークのそれぞれを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.2、6.0、6.2、11.4、15.7、16.2、16.9、17.4、18.0、20.3、及び21.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態VIは、実質的に図28に示される全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

【0169】

1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態VIの作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物Iの形態IのDMSO溶液をp - トリルスルホン酸及びTHFと接触させることを含み、これにより化合物Iのトシル酸塩形態VIが生じる。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態VIの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0170】

g. 化合物Iのトシル酸塩形態VII

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態(化合物Iのトシル酸塩形態VII)を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：14.5、18.5、及び20.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態VIIのディフラクトグラムは、さらに、9.5、及び19.9°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

【0171】

1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態VIIは、以下のピークのうちの少なくとも1つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.5、14.5、18.5、19.9、及び20.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのトシル酸塩形態VIIは、以下のピークのうちの少なくとも2つを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.5、14.5、18.5、19

・ 9、及び 20.2°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 V I I は、以下のピークのうちの少なくとも 3 つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.5、14.5、18.5、19.9、及び 20.2°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 V I I は、以下のピークのうちの少なくとも 4 つを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.5、14.5、18.5、19.9、及び 20.2°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 V I I は、以下のピークのそれぞれを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.5、14.5、18.5、19.9、及び 20.2°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 V I I は、実質的に図 29 に示される全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる。

10

【0172】

1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 V I I の作製方法を提供する。1つの実施形態では、該方法は、化合物 I の形態 I の DMSO 溶液を p-トリルスルホン酸及び EtOH と接触させることを含み、これにより化合物 I のトシル酸塩形態 V I I が生じる。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 V I I の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0173】

h. 化合物 I のトシル酸塩タイプ A

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態(化合物 I のトシル酸塩タイプ A)を提供する。

20

【0174】

1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩タイプ A の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩タイプ A の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0175】

i. 化合物 I のトシル酸塩タイプ B

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態(化合物 I のトシル酸塩タイプ B)を提供する。

30

【0176】

1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩タイプ B の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩タイプ B の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0177】

j. 化合物 I のトシル酸塩タイプ C

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態(化合物 I のトシル酸塩タイプ C)を提供し、該形態は、Cu-K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：7.5、15.0、及び 8.9°2、各々±0.2°2。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩タイプ C のディフラクトグラムは、さらに、9.5、17.2、及び 11.4°2、各々±0.2°2 に 1 つ以上のピークを含む。

40

【0178】

1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩タイプ C の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩タイプ C の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0179】

50

k . 化合物 I のトシル酸塩タイプ D

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのトシル酸塩の結晶形態 (化合物 I のトシル酸塩タイプ D) を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9 . 2、19 . 2、及び 6 . 3 ° 2、各々 ± 0 . 2 ° 2。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩タイプ D のディフラクトグラムは、さらに、17 . 2、13 . 5、及び 12 . 6 ° 2、各々 ± 0 . 2 ° 2 に 1 つ以上のピークを含む。

【 0 1 8 0 】

1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩タイプ D の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩タイプ D の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【 0 1 8 1 】**グリコール酸塩****a . 化合物 I のグリコール酸塩タイプ A**

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのグリコール酸塩の結晶形態 (化合物 I のグリコール酸塩タイプ A) を提供する。

【 0 1 8 2 】

1つの実施形態では、化合物 I のグリコール酸塩タイプ A の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のグリコール酸塩タイプ A の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【 0 1 8 3 】**アジピン酸塩****a . 化合物 I のアジピン酸塩タイプ A**

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのアジピン酸塩の結晶形態 (化合物 I のアジピン酸塩タイプ A) を提供する。

【 0 1 8 4 】

1つの実施形態では、化合物 I のアジピン酸塩タイプ A の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のアジピン酸塩タイプ A の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【 0 1 8 5 】**b . 化合物 I のアジピン酸塩タイプ B**

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのアジピン酸塩の結晶形態 (化合物 I のアジピン酸塩タイプ B) を提供する。

【 0 1 8 6 】

1つの実施形態では、化合物 I のアジピン酸塩タイプ B の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のアジピン酸塩タイプ B の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【 0 1 8 7 】**シュウ酸塩****a . 化合物 I のシュウ酸塩タイプ A**

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのシュウ酸塩の結晶形態 (化合物 I のシュウ酸塩タイプ A) を提供する。

【 0 1 8 8 】

10

20

30

40

50

1つの実施形態では、化合物Iのシュウ酸塩タイプAの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物Iのシュウ酸塩タイプAの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0189】

リン酸塩

a. 化合物Iのリン酸塩タイプA

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのリン酸塩の結晶形態(化合物Iのリン酸塩タイプA)を提供する。

【0190】

1つの実施形態では、化合物Iのリン酸塩タイプAの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物Iのリン酸塩タイプAの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0191】

マレイン酸塩

a. 化合物Iのマレイン酸塩タイプA

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのマレイン酸塩の結晶形態(化合物Iのマレイン酸塩タイプA)を提供する。

【0192】

1つの実施形態では、化合物Iのマレイン酸塩タイプAの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物Iのマレイン酸塩タイプAの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0193】

a. 化合物Iのマレイン酸塩タイプB

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのマレイン酸塩の結晶形態(化合物Iのマレイン酸塩タイプB)を提供する。

【0194】

1つの実施形態では、化合物Iのマレイン酸塩タイプBの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物Iのマレイン酸塩タイプBの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0195】

L-酒石酸塩

a. 化合物IのL-酒石酸塩タイプA

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのL-酒石酸塩の結晶形態(化合物IのL-酒石酸塩タイプA)を提供する。

【0196】

1つの実施形態では、化合物IのL-酒石酸塩タイプAの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物IのL-酒石酸塩タイプAの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0197】

フマル酸塩

a. 化合物Iのフマル酸塩タイプA

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのフマル酸塩の結晶形態(化合物Iのフマル酸塩タイプA)を提供する。

【0198】

1つの実施形態では、化合物Iのフマル酸塩タイプAの作製方法を提供する。1つの実

10

20

30

40

50

施形態では、化合物 I のフマル酸塩タイプ A の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0199】

クエン酸塩

a . 化合物 I のクエン酸塩タイプ A

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのクエン酸塩の結晶形態 (化合物 I のクエン酸塩タイプ A) を提供する。

【0200】

1つの実施形態では、化合物 I のクエン酸塩タイプ A の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のクエン酸塩タイプ A の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

10

【0201】

b . 化合物 I のクエン酸塩タイプ B

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのクエン酸塩の結晶形態 (化合物 I のクエン酸塩タイプ B) を提供する。

【0202】

1つの実施形態では、化合物 I のクエン酸塩タイプ B の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のクエン酸塩タイプ B の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

20

【0203】

c . 化合物 I のクエン酸塩タイプ C

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのクエン酸塩の結晶形態 (化合物 I のクエン酸塩タイプ C) を提供する。

【0204】

1つの実施形態では、化合物 I のクエン酸塩タイプ C の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のクエン酸塩タイプ C の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

30

【0205】

リンゴ酸塩

a . 化合物 I のリンゴ酸塩タイプ A

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのリンゴ酸塩の結晶形態 (化合物 I のリンゴ酸塩タイプ A) を提供する。

【0206】

1つの実施形態では、化合物 I のリンゴ酸塩タイプ A の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のリンゴ酸塩タイプ A の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

40

【0207】

b . 化合物 I のリンゴ酸塩タイプ B

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのリンゴ酸塩の結晶形態 (化合物 I のリンゴ酸塩タイプ B) を提供する。

【0208】

1つの実施形態では、化合物 I のリンゴ酸塩タイプ B の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のリンゴ酸塩タイプ B の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0209】

50

グルコン酸塩

a. 化合物 I のグルコン酸塩タイプ A

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのグルコン酸塩の結晶形態 (化合物 I のグルコン酸塩タイプ A) を提供する。

【0210】

1つの実施形態では、化合物 I のグルコン酸塩タイプ A の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のグルコン酸塩タイプ A の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0211】

コハク酸塩

a. 化合物 I のコハク酸塩タイプ A

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのコハク酸塩の結晶形態 (化合物 I のコハク酸塩タイプ A) を提供する。

【0212】

1つの実施形態では、化合物 I のコハク酸塩タイプ A の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のコハク酸塩タイプ A の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0213】

マロン酸塩

a. 化合物 I のマロン酸塩タイプ A

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのマロン酸塩の結晶形態 (化合物 I のマロン酸塩タイプ A) を提供する。

【0214】

1つの実施形態では、化合物 I のマロン酸塩タイプ A の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のマロン酸塩タイプ A の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0215】

ゲンチジン酸塩

a. 化合物 I のゲンチジン酸塩タイプ A

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのゲンチジン酸塩の結晶形態 (化合物 I のゲンチジン酸塩タイプ A) を提供する。

【0216】

1つの実施形態では、化合物 I のゲンチジン酸塩タイプ A の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のゲンチジン酸塩タイプ A の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0217】

ベシル酸塩

a. 化合物 I のベシル酸塩タイプ A

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのベシル酸塩の結晶形態 (化合物 I のベシル酸塩タイプ A) を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：7.4、14.9、及び15.3°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物 I のベシル酸塩タイプ A のディフラクトグラムは、さらに、22.3、23.7、及び17.6°2θ、各々±0.2°2θ に1つ以上

10

20

30

40

50

のピークを含む。

【0218】

1つの実施形態では、化合物Iのベシル酸塩タイプAの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物Iのベシル酸塩タイプAの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0219】

b. 化合物Iのベシル酸塩タイプB

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのベシル酸塩の結晶形態(化合物Iのベシル酸塩タイプB)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：6.0、11.9、及び6.9°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのベシル酸塩タイプBのディフラクトグラムは、さらに、20.6、25.3、及び14.9°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

10

【0220】

1つの実施形態では、化合物Iのベシル酸塩タイプBの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物Iのベシル酸塩タイプBの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0221】

イセチオン酸塩

a. 化合物Iのイセチオン酸塩タイプA

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのイセチオン酸塩の結晶形態(化合物Iのイセチオン酸塩タイプA)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：15.8、17.9、及び20.1°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのイセチオン酸塩タイプAのディフラクトグラムは、さらに、12.9、24.5、及び9.9°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

20

30

【0222】

1つの実施形態では、化合物Iのイセチオン酸塩タイプAの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物Iのイセチオン酸塩タイプAの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0223】

ナフタレンスルホン酸塩

a. 化合物Iのナフタレンスルホン酸塩タイプA

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのナフタレンスルホン酸塩の結晶形態(化合物Iのナフタレンスルホン酸塩タイプA)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：14.4、20.2、及び7.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンスルホン酸塩タイプAのディフラクトグラムは、さらに、13.4、8.1、及び11.1°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

40

【0224】

1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンスルホン酸塩タイプAの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物Iのナフタレンスルホン酸塩タイプAの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0225】

50

b. 化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ B

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのナフタレンスルホン酸塩の結晶形態 (化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ B) を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：9.0、15.6、及び 19.7° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ B のディフラクトグラムは、さらに、5.7、13.4、及び 25.1° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ に 1つ以上のピークを含む。

【0226】

1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ B の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ B の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0227】

c. 化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ C

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのナフタレンスルホン酸塩の結晶形態 (化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ C) を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：6.9、13.6、及び 13.3° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ C のディフラクトグラムは、さらに、20.3、18.0、及び 16.7° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ に 1つ以上のピークを含む。

【0228】

1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ C の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ C の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0229】

クロロベンゼンスルフェート塩

a. 化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ A

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのクロロベンゼンスルフェート塩の結晶形態 (化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ A) を提供する。

【0230】

1つの実施形態では、化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ A の作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ A の作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0231】

b. 化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ B

本開示は、1つの実施形態において、4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキサミドのクロロベンゼンスルフェート塩の結晶形態 (化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ B) を提供し、該形態は、Cu - K 線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全 X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：8.8、18.5、及び 9.5° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ。1つの実施形態では、化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ B のディフラクトグラムは、さらに、17.7、4.7、及び 12.7° 2θ、各々 ± 0.2° 2θ に 1つ以上のピークを含む。

【0232】

1つの実施形態では、化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ B の作製方法を提

10

20

30

40

50

供する。1つの実施形態では、化合物IのクロロベンゼンスルフェートタイプBの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0233】

カンファースルホン酸塩

a. 化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプA

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのカンファースルホン酸塩の結晶形態(化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプA)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：5.9、14.3、及び17.8°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプAのディフラクトグラムは、さらに、11.4、23.0、及び14.0°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

10

【0234】

1つの実施形態では、化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプAの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプAの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0235】

b. 化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプB

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのカンファースルホン酸塩の結晶形態(化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプB)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：4.7、14.0、及び17.2°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプBのディフラクトグラムは、さらに、18.3、19.5、及び15.9°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

20

【0236】

1つの実施形態では、化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプBの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプBの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

30

【0237】

c. 化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプC

本開示は、1つの実施形態において、4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミドのカンファースルホン酸塩の結晶形態(化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプC)を提供し、該形態は、Cu-K線を使用した回折計で測定して、以下のピークを含む全X線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけられる：13.5、16.8、及び9.5°2θ、各々±0.2°2θ。1つの実施形態では、化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプCのディフラクトグラムは、さらに、19.3、8.0、及び22.7°2θ、各々±0.2°2θに1つ以上のピークを含む。

40

【0238】

1つの実施形態では、化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプCの作製方法を提供する。1つの実施形態では、化合物Iのカンファースルホン酸塩タイプCの作製方法は、本明細書に提供する実施例に記載の通りである。

【0239】

3. 医薬組成物及び投与方法

本明細書に記載の化合物Iの形態は、医薬組成物で投与され得る。従って、本開示は、本明細書に記載の化合物Iのまたはその塩/共結晶の1つ以上の形態ならびに1つ以上の医薬的に許容される媒体、例えば、担体、アジュバント及び賦形剤を含む医薬組成物を提

50

供する。適切な医薬的に許容される媒体としては、例えば、不活性固体希釈剤及び充填剤、希釈剤、すなわち、滅菌水溶液及び様々な有機溶媒等、透過促進剤、可溶化剤ならびにアジュバントを挙げてもよい。かかる組成物は、製薬分野で周知の方法で調製される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985)、及びModern Pharmaceuticals, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)を参照されたい。該医薬組成物は、単独で、または他の治療薬と組み合わせて投与され得る。

【0240】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物Iの形態を含む医薬組成物に関する。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも75%は、本明細書に記載の形態である。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも75%は、形態Iである。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも75%は、形態IIである。

10

【0241】

1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも80%は、本明細書に記載の形態である。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも80%は、形態Iである。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも80%は、形態IIである。

20

【0242】

1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも85%は、本明細書に記載の形態である。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも85%は、形態Iである。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも85%は、形態IIである。

【0243】

1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも90%は、本明細書に記載の形態である。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも90%は、形態Iである。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも90%は、形態IIである。

30

【0244】

1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも95%は、本明細書に記載の形態である。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも95%は、形態Iである。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも95%は、形態IIである。

【0245】

1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも97%は、本明細書に記載の形態である。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも97%は、形態Iである。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも97%は、形態IIである。

40

【0246】

1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも99%は、本明細書に記載の形態である。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも97%は、形態Iである。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物Iを含み、ここで、化合物Iの少なくとも97%は、形態IIである。

【0247】

いくつかの実施形態は、化合物Iの塩酸塩を本明細書に記載の形態で含む医薬組成物に関する。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物IのHClを含み、ここで、化合物IのHClの少なくとも75%は、本明細書に記載の形態Iである。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物IのHClを含み、ここで、化合物IのHClの少なくとも80%は

50

、本明細書に記載の形態 I である。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物 I の H C l を含み、ここで、化合物 I の H C l の少なくとも 8 5 % は、本明細書に記載の形態 I である。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物 I の H C l を含み、ここで、化合物 I の H C l の少なくとも 9 0 % は、本明細書に記載の形態 I である。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物 I の H C l を含み、ここで、化合物 I の H C l の少なくとも 9 5 % は、本明細書に記載の形態 I である。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物 I の H C l を含み、ここで、化合物 I の H C l の少なくとも 9 7 % は、本明細書に記載の形態 I である。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物 I の H C l を含み、ここで、化合物 I の H C l の少なくとも 9 9 % は、本明細書に記載の形態 I である。

【 0 2 4 8 】

いくつかの実施形態は、化合物 I の塩酸塩を本明細書に記載の非晶質形態で含む医薬組成物に関する。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物 I の H C l を含み、ここで、化合物 I の H C l の少なくとも 9 5 % は、本明細書に記載の非晶質形態である。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物 I の H C l を含み、ここで、化合物 I の H C l の少なくとも 9 7 % は、本明細書に記載の非晶質形態である。1つの実施形態では、医薬組成物は化合物 I の H C l を含み、ここで、化合物 I の H C l の少なくとも 9 9 % は、本明細書に記載の非晶質形態である。

【 0 2 4 9 】

いくつかの実施形態は、1つ以上の医薬的に許容される担体ならびに治療有効量の以下から選択される化合物を含む医薬組成物に関する：化合物 I の形態 I、化合物 I の形態 I I、化合物 I の H C l 形態 I、化合物 I の H C l 形態 I I、化合物 I のビス - H C l 形態 I、化合物 I の H C l 非晶質、化合物 I のエシル酸塩形態 I、化合物 I のエジシル酸塩形態 I、化合物 I のエジシル酸塩形態 I I、化合物 I のエジシル酸塩形態 I I I、化合物 I のエジシル酸塩形態 I V、化合物 I のメシル酸塩形態 I、化合物 I のメシル酸塩形態 I I、化合物 I のメシル酸塩形態 I I I、化合物 I のビスメシル酸塩形態 I、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I I、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I V、化合物 I の硫酸塩形態 I、化合物 I の硫酸塩形態 I I、化合物 I の硫酸塩形態 I I I、化合物 I のトシル酸塩形態 I、化合物 I のトシル酸塩形態 I I、化合物 I のトシル酸塩形態 I I I、化合物 I のトシル酸塩形態 I V、化合物 I のトシル酸塩形態 V、化合物 I のトシル酸塩形態 V I、化合物 I のトシル酸塩形態 V I I、化合物 I の H C l タイプ B、化合物 I の硫酸塩タイプ A、化合物 I の硫酸塩タイプ B、化合物 I の硫酸塩タイプ C、化合物 I のグリコール酸塩タイプ A、化合物 I のアジピン酸塩タイプ A、化合物 I のアジピン酸塩タイプ B、化合物 I のシュウ酸塩タイプ A、化合物 I のエシル酸塩タイプ A、化合物 I のリン酸塩タイプ A、化合物 I のマレイン酸塩タイプ A、化合物 I のマレイン酸塩タイプ B、化合物 I の L - 酒石酸塩タイプ A、化合物 I のフマル酸塩タイプ A、化合物 I のクエン酸塩タイプ A、化合物 I のクエン酸塩タイプ B、化合物 I のクエン酸塩タイプ C、化合物 I の L - リンゴ酸塩タイプ A、化合物 I の L - リンゴ酸塩タイプ B、化合物 I のグルコン酸塩タイプ A、化合物 I のコハク酸塩タイプ A、化合物 I のトシル酸塩タイプ A、化合物 I のトシル酸塩タイプ B、化合物 I のトシル酸塩タイプ C、化合物 I のトシル酸塩タイプ D、化合物 I のメシル酸塩タイプ A、化合物 I のメシル酸塩タイプ B、化合物 I のマロン酸塩タイプ A、化合物 I のゲンチジン酸塩タイプ A、化合物 I のエジシル酸塩タイプ A、化合物 I のエジシル酸塩タイプ B、化合物 I のエジシル酸塩タイプ C、化合物 I のエジシル酸塩タイプ D、化合物 I のベシル酸塩タイプ A、化合物 I のベシル酸塩タイプ B、化合物 I のイセチオン酸塩タイプ A、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩タイプ A、化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ A、化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ B、化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ C、化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ A、化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ B、化合物 I のカンファースルホン酸塩タイプ A、化合物 I のカンファースルホン酸塩タイプ B、及び化合物 I のカンファースルホン酸塩タイプ C。

10

20

30

40

50

【0250】

いくつかの実施形態は、1つ以上の医薬的に許容される担体及び治療有効量の化合物 I の HCl 形態 I を含む医薬組成物に関する。

【0251】

本明細書に記載の医薬組成物は、単回投与または複数回投与で提示され得る。適切な剤形は、一部分において、その用途または投与経路、例えば、経口、経皮、経粘膜、吸入、もしくは注射（非経口）によって決まる。かかる剤形は、当該化合物を標的細胞に到達させるべきである。他の要因は当技術分野で周知であり、これには、毒性及び当該化合物または組成物はその効果を発揮するのを遅らせる剤形等の考慮事項が含まれる。技術及び製剤は、概して、The Science and Practice of Pharmacology, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005（参照することにより本明細書に組み込まれる）に見出され得る。

10

【0252】

本明細書に記載の化合物（例えば、化合物 I またはその塩/共結晶の固体形態）は、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経口、経粘膜、直腸、経皮、または吸入を含めた様々な経路によって投与することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、経口投与によって投与することができる。経口投与の場合、例えば、該化合物は、従来の経口剤形、例えば、カプセル、錠剤、ならびに液体製剤、例えば、シロップ、エリキシル剤、及び濃縮ドロップに製剤化することができる。

20

【0253】

吸入剤の場合、本明細書に記載の化合物は、乾燥粉末または適切な溶液、懸濁液、またはエアロゾルとして製剤化され得る。粉末及び溶液は、当技術分野で既知の適切な添加剤とともに製剤化され得る。例えば、粉末は、適切な粉末基剤、例えば、ラクトースまたはデンプンを含んでよく、溶液は、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール、塩化ナトリウム、ならびに他の添加剤、例えば、酸、アルカリ及び緩衝塩を含み得る。かかる溶液または懸濁液は、スプレー、ポンプ、噴霧器、またはネブライザー等を介して吸入することによって投与され得る。本開示の化合物はまた、他の吸入療法、例えば、コルチコステロイド、例えば、プロピオン酸フルチカゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ブデソニド、及びフロ酸モメタゾン、ベータアゴニスト、例えば、アルブテロール、サルメテロール、及びホルモテロール、抗コリン薬、例えば、臭化イpratロピウムまたはチオトロピウム、血管拡張薬、例えば、トレプロスチナル (treprostinil) 及びイロprost、酵素、例えば、DNAアーゼ、治療用タンパク質、免疫グロブリン抗体、オリゴヌクレオチド、例えば、一本鎖または二本鎖 DNA または RNA、siRNA、抗生物質、例えば、トブラマイシン、ムスカリン受容体アンタゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニスト、サイトカインアンタゴニスト、プロテアーゼ阻害剤、クロモリンナトリウム、ネドクリルナトリウム (nedocril sodium)、ならびにクロモグリク酸ナトリウムと組み合わせて使用してもよい。

30

【0254】

経口使用のための医薬品は、例えば、本明細書に記載の化合物を固体賦形剤と混合し、任意に、得られた混合物を粉砕し、該顆粒混合物を、必要に応じて適切な補助剤を添加した後に、錠剤または糖衣錠のコアが得られるように処理することにより得ることができる。適切な賦形剤は、特に、充填剤、例えば、糖類、すなわち、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトール等、セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC)、及び/またはポリビニルピロリドン (PVP、ポビドン) である。必要に応じて、崩壊剤、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩、例えば、アルギン酸ナトリウムを加えてもよい。

40

【0255】

50

糖衣錠のコアは、適切なコーティングとともに提供される。このために、濃縮糖液を用いてもよく、これらは任意に、例えば、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール（PEG）、及び/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適切な有機溶媒または溶媒混合物を含んでもよい。染料または顔料を、識別のため、または異なる活性化化合物用量の組み合わせを特徴づけるために、錠剤または糖衣錠コーティングに添加してもよい。

【0256】

経口的に使用され得る医薬品としては、ゼラチン製の押し込み型カプセル（「gelcaps」）、ならびにゼラチン及び可塑剤、例えば、グリセロールまたはソルビトールからなる軟密封カプセルが挙げられる。押し込み型カプセルは、該活性成分を、充填剤、例えば、ラクトース、結合剤、例えば、デンプン、及び/または滑沢剤、例えば、タルクもしくはステアリン酸マグネシウム、ならびに任意に安定剤との混合で含むことができる。軟カプセルでは、該活性化化合物は、適切な液体、例えば、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコール（PEG）に溶解または懸濁され得る。さらに、安定剤を加えてもよい。

10

【0257】

別の方法として、注射（非経口投与）、例えば、筋肉内、静脈内、腹腔内、及び/または皮下注射を用いてもよい。注射の場合、本明細書に記載の化合物は、滅菌溶液、例えば、生理学的に適合性のある緩衝剤または溶液、例えば、生理食塩水、ハंकス液、またはリンゲル液に製剤化され得る。さらに、本明細書に記載の化合物を固体形態で製剤化し、使用直前に再溶解または懸濁してもよい。凍結乾燥形態もまた製造することができる。

20

【0258】

本明細書に記載の化合物の投与はまた、経粘膜的、局所的、経皮的、または吸入手段によることもできる。経粘膜、局所または経皮投与の場合、浸透すべき障壁に適切な浸透剤が当該製剤に使用される。かかる浸透剤は、当技術分野で一般に知られており、例えば、経粘膜投与の場合、胆汁酸塩及びフシジン酸誘導体を含む。さらに、界面活性剤を用いて浸透を促進してもよい。経粘膜投与は、例えば、鼻腔用スプレーまたは坐剤（直腸または膣）を介して行われ得る。

【0259】

本開示の局所組成物は、当技術分野で既知の適切な担体の選択により、油、クリーム、ローション、軟膏等として製剤化される。適切な担体としては、植物油または鉱油、白色ワセリン（白色軟パラフィン）、分岐鎖脂肪または油、動物性脂肪及び高分子量アルコール（ C_{12} 以上）が挙げられる。別の実施形態では、該担体は、該活性成分が溶解できるものである。必要に応じて、乳化剤、安定剤、保湿剤及び抗酸化剤、ならびに色または芳香を与える薬剤を含めてもよい。局所塗布用のクリームは、少量の溶媒（例えば、油）に溶解した該活性成分を混合した、鉱油、自己乳化性蜜蝋及び水の混合物から製剤化される。さらに、経皮的手段による投与は、活性成分及び任意に当技術分野で既知の1つ以上の担体または希釈剤を含浸した経皮パッチまたは包帯（dressing）、例えば、包帯（bandage）を含み得る。経皮送達システムの形で投与される用量の投与は、当然ながら、投与レジメン全体を通して断続的ではなく連続的である。

30

40

【0260】

本明細書に記載の化合物はまた、同じ疾患を治療するために、他の治療、薬物、医療処置等と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、かかる組み合わせは、1つ以上の他の治療、薬物、もしくは医療処置の本明細書に記載の化合物と異なる時点（例えば、短時間、例えば、数時間以内（例えば、1、2、3、4～24時間）、またはより長時間で（例えば、1～2日、2～4日、4～7日、1～4週間））での、または本明細書に記載の化合物と同じ時点での実施を含む。いくつかの実施形態では、組み合わせでの使用としては、一度または低頻度で実施される少なくとも1つの他の治療、薬物または医療処置、例えば、外科手術と、該他の治療、薬物または処置の短時間または長時間前もしくは後に投与される本明細書に記載の化合物の使用が挙げられる。いくつかの実施形態では

50

、組み合わせでの使用には、本明細書に記載の化合物及び1つ以上の他の薬物治療を、同じまたは異なる投与経路で送達することが含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び1つ以上の他の薬物治療は、任意の製剤で同じ投与経路で一緒に送達される場合があり、これには、該化合物及び他の薬物治療（複数可）が、投与時にそれらの治療活性を維持するように化学的に結合する製剤が含まれる。いくつかの実施形態では、該他の薬物治療（複数可）は、本明細書に記載の化合物と同時投与され得る。いくつかの実施形態では、同時投与には、共製剤または化学的に結合された化合物の製剤の投与、または別々の製剤で2つ以上の化合物を互いに短時間以内（例えば、1時間、2時間、3時間、または最大24時間以内）で、同じまたは異なる経路で実施される投与が含まれる。別々の製剤の同時投与には、1つの器機、例えば、同じ吸入器機、同じシリンジ等を介した送達による同時投与、または短時間間隔での別々の器機からの投与が含まれる。同じ経路で送達される本明細書に記載の化合物及び1つ以上のさらなる薬物治療の共製剤には、それらを1つの器機で投与することができるような当該物質の一緒の製剤、すなわち、1つの製剤に組み合わせた別々の化合物、またはそれらが化学的に結合され、なおそれらの生物活性を維持するように修飾された化合物等が含まれる。かかる化学的に結合された化合物は、インビボで実質的に維持される結合を有する場合もあれば、該結合がインビボで分解され、2つの活性成分に分かれる場合もある。いくつかの実施形態では、本明細書に開示する化合物は、本明細書に記載の他の治療または治療薬と組み合わせて、アジュバント療法またはネオアジュバント療法において使用され得る。組み合わせでの使用を含めたいくつかの実施形態では、投与量は、1つ以上の本開示の化合物、または組み合わせて使用される他の治療に関して変更される場合があり、例えば、単独で使用される化合物または治療に対して、当業者に周知の方法で投与量が低減される場合がある。例示的な併用療法を以下に論じる。

【0261】

4. 使用方法

本開示は、いくつかの実施形態において、プロテインキナーゼ媒介性の疾患または状態に罹患している、またはそのリスクがある対象の治療方法を提供する。該方法は、該対象に対して、治療有効量の本明細書に記載の形態（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態、例えば、化合物Iの形態I、化合物Iの形態II、化合物IのHCl形態I、化合物IのHCl形態II、化合物Iのビス-HCl形態I、化合物IのHCl非晶質、化合物Iのエシル酸塩形態I、化合物Iのエジシル酸塩形態I、化合物Iのエジシル酸塩形態II、化合物Iのエジシル酸塩形態III、化合物Iのエジシル酸塩形態IV、化合物Iのメシル酸塩形態I、化合物Iのメシル酸塩形態II、化合物Iのメシル酸塩形態III、化合物Iのビスメシル酸塩形態I、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態I、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態II、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態III、化合物Iのナフタレンジスルホン酸塩形態IV、化合物Iの硫酸塩形態I、化合物Iの硫酸塩形態II、化合物Iの硫酸塩形態III、化合物Iのトシル酸塩形態I、化合物Iのトシル酸塩形態II、化合物Iのトシル酸塩形態III、化合物Iのトシル酸塩形態IV、化合物Iのトシル酸塩形態V、化合物Iのトシル酸塩形態VI、化合物Iのトシル酸塩形態VII、化合物IのHClタイプB、化合物Iの硫酸塩タイプA、化合物Iの硫酸塩タイプB、化合物Iの硫酸塩タイプC、化合物Iのグリコール酸塩タイプA、化合物Iのアジピン酸塩タイプA、化合物Iのアジピン酸塩タイプB、化合物Iのシュウ酸塩タイプA、化合物Iのエシル酸塩タイプA、化合物Iのリン酸塩タイプA、化合物Iのマレイン酸塩タイプA、化合物Iのマレイン酸塩タイプB、化合物IのL-酒石酸塩タイプA、化合物Iのフマル酸塩タイプA、化合物Iのクエン酸塩タイプA、化合物Iのクエン酸塩タイプB、化合物Iのクエン酸塩タイプC、化合物IのL-リンゴ酸塩タイプA、化合物IのL-リンゴ酸塩タイプB、化合物Iのグルコン酸塩タイプA、化合物Iのコハク酸塩タイプA、化合物Iのトシル酸塩タイプA、化合物Iのトシル酸塩タイプB、化合物Iのトシル酸塩タイプC、化合物Iのトシル酸塩タイプD、化合物Iのメシル酸塩タイプA、化合物Iのメシル酸塩タイプB、化合物Iのマロン酸塩タイ

ブ A、化合物 I のゲンチジン酸塩タイプ A、化合物 I のエジシル酸塩タイプ A、化合物 I のエジシル酸塩タイプ B、化合物 I のエジシル酸塩タイプ C、化合物 I のエジシル酸塩タイプ D、化合物 I のベシル酸塩タイプ A、化合物 I のベシル酸塩タイプ B、化合物 I のイセチオン酸塩タイプ A、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩タイプ A、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩タイプ B、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩タイプ C、化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ A、化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ B、化合物 I のカンファースルホン酸塩タイプ A、化合物 I のカンファースルホン酸塩タイプ B、及び化合物 I のカンファースルホン酸塩タイプ C) を投与することを含む。ある特定の実施形態では、該方法は、該対象に対して、有効量の本明細書に記載の化合物 I またはその塩 / 共結晶の任意の 1 つ以上の固体形態を、当該疾患または状態に対する 1 つ以上の他の治療と組み合わせて投与することを含む。

10

【0262】

いくつかの実施形態では、本開示は、プロテインキナーゼ媒介性の疾患または状態に罹患している、またはそのリスクがある対象の治療方法を提供し、該方法は、該対象に対して、治療有効量の化合物 I の H C I 形態 I または化合物 I の H C I 形態 I を含む医薬組成物投与することを含む。

【0263】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物で治療可能な疾患または状態には、少なくとも部分的に J A K 及び / または S Y K 活性によって媒介される疾患または状態が含まれる。例示的な J A K 及び / または S Y K 媒介性の疾患または状態としては、心血管疾患、アレルギー、喘息、自己免疫疾患、例えば、移植片拒絶反応 (例えば、腎臓、心臓、肺、肝臓、膵臓、皮膚、小腸、大腸、宿主対移植片反応 (H V G R)、及び移植片対宿主反応 (G V H R))、関節リウマチ、ならびに筋萎縮性側索硬化症、T 細胞媒介性自己免疫疾患、例えば、多発性硬化症、乾癬、シェーグレン症候群、I I 型炎症性疾患、例えば、血管炎症 (血管炎、動脈炎、アテローム性動脈硬化症、及び冠状動脈疾患を含む) または他の炎症性疾患、例えば、骨関節炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、特発性炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、痙攣性結腸、低悪性度の瘢痕 (例えば、強皮症、線維症の増加、ケロイド、術後瘢痕、肺線維症、血管痙攣、片頭痛、再灌流傷害及び心筋梗塞後)、ならびに合併乾燥症または症候群、中枢神経系の疾患、例えば、卒中、肺疾患、

20

30

【0264】

いくつかの実施形態では、本開示は、望ましくない血栓症によって特徴づけられる対象の状態を治療または予防する方法を提供し、該方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に開示する化合物 (例えば、化合物 I またはその塩 / 共結晶の任意の 1 つ以上の固体形態) を投与することを含む。かかる状態 (すなわち、望ましくない血栓症) には、再狭窄、急性冠症候群、心筋梗塞、不安定狭心症、難治性狭心症、血栓溶解療法後または冠動脈血管形成術後に発生する閉塞性冠状動脈血栓症、血栓媒介性脳血管症候群、塞栓性脳卒中、血栓性脳卒中、一過性脳虚血発作、静脈血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、凝固障害、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、閉塞性血栓血管炎、ヘパリン起因性血小板減少症に関連する血栓症、体外循環に関連する血栓性合併症、器具の使用、例えば、心臓または他の血管内カテーテル法、大動脈内バルーンポンプ、冠状動脈ステントまたは心臓弁に関連する血栓性合併症、人工器官の取り付けを必要とする状態等が含まれるがこれらに限定されない。

40

【0265】

いくつかの実施形態では、本開示は、自己免疫疾患もしくは状態または炎症性疾患もしくは状態の治療法を、それを必要とする対象において、治療有効量の本明細書に開示する化合物 (例えば、化合物 I またはその塩 / 共結晶の任意の 1 つ以上の固体形態) を該対象

50

に投与することによって提供する。例示的な自己免疫疾患もしくは状態または炎症性疾患もしくは状態としては、多発性硬化症（MS）、乾癬、シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血の自己免疫性萎縮性胃炎、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性精巣炎、グッドパスチャー症候群、自己免疫性血小板減少症、交感性眼炎、重症筋無力症、グレーブス病、原発性胆汁性肝硬変、慢性悪性肝炎、潰瘍性大腸炎及び膜性糸球体症、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、ライター症候群、多発性筋炎 - 皮膚筋炎、全身性硬化症、結節性多発動脈炎、水疱性類天疱瘡、ベータ細胞（体液性）ベースのまたはT細胞ベースの自己免疫疾患、例えば、コーガン症候群、強直性脊椎炎、ウェグナー肉芽腫症、自己免疫性脱毛症、I型または若年発症糖尿病、及び甲状腺炎が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0266】

いくつかの実施形態では、本開示は、血液がんの治療法を、それを必要とする対象において、治療有効量の本明細書に開示する化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態）を該対象に投与することによって提供する。例示的な血液がんとしては、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、濾胞性リンパ腫（FL）、形質転換濾胞性リンパ腫（tFL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、B細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）、侵襲性NHL、T細胞リンパ腫、例えば、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）、特記のない末梢性T細胞リンパ腫（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、濾胞性T細胞リンパ腫（FTCL）、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、腸症関連T細胞リンパ腫（EATL）、成人T細胞白血病/リンパ腫（ATLL）、鼻NK/T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫、または皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）（例えば、菌状息肉腫またはセザリー症候群）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（MALT）、及びワルデンストレーム型マクログロブリン血症（WM）が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0267】

いくつかの実施形態では、本開示は、再発性または難治性血液がんの治療法を、それを必要とする患者において提供し、該方法は、有効量の本明細書に開示する化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態）を該患者に投与することを含む。

30

【0268】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態）によって治療可能な疾患または状態は、以下から選択される：血栓症、溶血性貧血、免疫性血小板紫斑病、ヘパリン起因性血小板減少症、拡張型心筋症、鎌状赤血球病、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、血管炎症、不安定狭心症及び急性冠症候群。1つの実施形態では、該疾患または状態は血栓症である。1つの実施形態では、該疾患または状態は貧血である。1つの実施形態では、該疾患または状態は免疫性血小板紫斑病である。1つの実施形態では、該疾患または状態は血栓症である。1つの実施形態では、該疾患または状態はヘパリン起因性血小板減少症である。1つの実施形態では、該疾患または状態は拡張型心筋症である。1つの実施形態では、該疾患または状態は鎌状赤血球病である。1つの実施形態では、該疾患または状態はアテローム性動脈硬化症である。1つの実施形態では、該疾患または状態は心筋梗塞である。1つの実施形態では、該疾患または状態は血管炎症である。1つの実施形態では、該疾患または状態は、不安定狭心症または急性冠症候群である。

40

【0269】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態）によって治療可能な疾患または状態は、以下から選択される：アレルギー、喘息、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群、狼瘡、乾癬、多発性硬化症、及び末期腎不全。1つの実施形態では、該疾患または状態はアレルギーである。1つの実施形態では、該疾患または状態は喘息である。1つの実施形態では、該疾患ま

50

たは状態は関節リウマチである。1つの実施形態では、該疾患または状態は抗リン脂質抗体症候群である。1つの実施形態では、該疾患または状態は狼瘡である。1つの実施形態では、該疾患または状態は乾癬である。1つの実施形態では、該疾患または状態は多発性硬化症である。1つの実施形態では、該疾患または状態は末期腎不全である。

【0270】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態）によって治療可能な疾患または状態は、以下から選択される：B細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）、侵襲性NHL、形質転換NHL、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、濾胞性リンパ腫（FL）（例えば、グレード1、グレード2、グレード3A、またはグレード3B（FL3b）、形質転換濾胞性リンパ腫（tFL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（MALT）、及びワルデンストレーム型マクログロブリン血症（WM）。1つの実施形態では、該疾患または状態はB細胞非ホジキンリンパ腫（NHL）である。1つの実施形態では、該疾患または状態は侵襲性NHLである。1つの実施形態では、該疾患または状態は形質転換NHLである。1つの実施形態では、該疾患または状態は慢性リンパ球性白血病（CLL）である。1つの実施形態では、該疾患または状態は小リンパ球性リンパ腫（SLL）である。1つの実施形態では、該疾患または状態は末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）である。1つの実施形態では、該疾患または状態は皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）である。1つの実施形態では、該疾患または状態は濾胞性リンパ腫（FL）である。1つの実施形態では、該疾患または状態はFLグレード1である。1つの実施形態では、該疾患または状態はFLグレード2である。1つの実施形態では、該疾患または状態はFLグレード3Aである。1つの実施形態では、該疾患または状態はFL3bである。1つの実施形態では、該疾患または状態は形質転換濾胞性リンパ腫（FL）である。1つの実施形態では、該疾患または状態はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。1つの実施形態では、該疾患または状態は辺縁帯リンパ腫である。1つの実施形態では、該疾患または状態は粘膜関連リンパ組織（MALT）である。1つの実施形態では、該疾患または状態はワルデンストレーム型マクログロブリン血症（WM）である。

【0271】

本明細書に開示する化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態）は、複数の治療歴を有する対象（患者）及び/またはCLL、FL、NHL、及びDLBCLが挙げられるがこれらに限定されない再発性/難治性血液がんにも有用であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、インビトロで原発性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）細胞にアポトーシスを誘導し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、原発性CLLの予後不良の症例、例えば、未変異IGHV、高CD49d、ZAP-70、または表面IgM発現において優先的な活性を伴ってアポトーシスを誘導し得る。

【0272】

いくつかの実施形態では、それを必要とする対象（患者）は、B細胞悪性腫瘍を有する患者である。いくつかの実施形態では、該対象は、骨髄性悪性腫瘍、例えば、多発性骨髄腫及び急性骨髄性白血病を有する。

【0273】

いくつかの実施形態では、それを必要とする対象（患者）は、様々な意味で血液がんに対して薬剤耐性を示す、及び/または再発を示す患者である。例えば、該患者は再発に関連する突然変異を有している場合、及び/または血液がんを治療するための薬剤に対する耐性を有している場合がある。従って、いくつかの実施形態は、血液がんの治療法を、それを必要とする患者において提供し、該方法は、有効量の本明細書に開示する化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態）を該患者に投与することを含み、該患者は、再発に関連する突然変異を有している、及び/または血液がんを

10

20

30

40

50

治療するための別の薬剤に対する耐性を有している。

【0274】

いくつかの実施形態では、該患者は、de117p突然変異、de111q突然変異、TP53突然変異、ATM突然変異、STAT突然変異、STAT6突然変異、C481S STAT6突然変異、NOTCH経路に関連する突然変異、カデリン(Caderin)経路に関連する突然変異、またはそれらの組み合わせを有し得る。いくつかの実施形態では、該患者は、STATにS86A突然変異を有し得る。いくつかの実施形態では、該患者は、P53、BTK、及びEP300の各々に突然変異を有さない。

【0275】

いくつかの実施形態では、該患者は、de117p突然変異、de111q突然変異、P53突然変異、ATM突然変異、STAT突然変異、STAT6突然変異、C481S STAT6突然変異、NOTCH経路に関連する突然変異、カドヘリン経路に関連する突然変異、またはそれらの組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態では、該患者は、de117p突然変異、de111q突然変異、TP53突然変異、ATM突然変異、STAT突然変異、STAT6突然変異、C481S BTK突然変異、NOTCH経路に関連する突然変異、カドヘリン経路に関連する突然変異、またはそれらの組み合わせを含み得る。

10

【0276】

いくつかの実施形態では、該患者は、MYD88突然変異、CARD11突然変異、またはA20突然変異を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、de111q、トリソミー12、及びde117pを含めた高リスクの遺伝的異常を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、de117p突然変異を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、de111q突然変異を有する。

20

【0277】

いくつかの実施形態では、該患者は、CD79B突然変異、MYD88突然変異、CARD11突然変異、またはA20突然変異を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、CD79B突然変異を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、IKB欠失を有さない。

【0278】

いくつかの実施形態では、該患者は、PLC2突然変異を有する。

30

【0279】

いくつかの実施形態では、該患者は、BTK突然変異を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、IKB欠失を有さない。いくつかの実施形態では、該患者は、IKB-アルファ、IKB-ベータ、IKB-イプシロン、またはIKB-ガンマの欠失を有さない。

【0280】

いくつかの実施形態では、該患者は、予後が不良である場合があり、例えば、未変異IGHV、高CD49d、ZAP-70、または表面IgM発現を有し得る。

【0281】

いくつかの実施形態では、該患者は、セルデュラチニブではない薬物に対して耐性を有する。これら薬物の非限定的な例は、抗CD20抗体、BCL-2阻害剤、BTK阻害剤、P13K阻害剤、リツキシマブ、白金系薬物、代謝拮抗剤、イブルチニブ、イデラリシブ、フルダラビン(リン酸フルダラビン、FLUDARA(登録商標))、アントラサイクリン、BCR経路阻害剤、ABT-199(ベネトクラックス)、または血液がんの治療に使用される別の化学療法剤である。化学療法剤の他の非限定的な例としては、アルキル化剤、細胞骨格破壊剤、エポチロン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼIの阻害剤、トポイソメラーゼIIの阻害剤、ヌクレオチド類似体及び前駆体類似体、抗生物質、白金系薬剤、レチノイド、ビンカルカロイド、またはそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、該患者は、化学療法剤に対して耐性を有する。

40

【0282】

50

いくつかの実施形態では、該患者は、抗CD20抗体、BCL-2阻害剤、BTK阻害剤、P13K阻害剤、白金系薬物、代謝拮抗剤、アントラサイクリン、BCR経路阻害剤、または血液がんの治療に使用される別の化学療法剤に対して耐性を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、ABT-199（ベネトクラックス）、リツキシマブ、イブルチニブ、イデラリシブ、及びフルダラビン（リン酸フルダラビン、FLUDARA（登録商標））からなる群から選択される薬物に対して耐性を有する。いくつかの実施形態では、該患者は、イブルチニブに対して耐性を有する。

【0283】

いくつかの実施形態では、該患者は、血液がんを治療するための薬物を以前に投与されている。該薬物の非限定的な例としては、アルキル化剤、抗CD20抗体、BCL-2阻害剤、BTK阻害剤、P13K阻害剤、リツキシマブ、白金系薬物、代謝拮抗剤、イブルチニブ、イデラリシブ、フルダラビン（リン酸フルダラビン、FLUDARA（登録商標））、アントラサイクリン、BCR経路阻害剤、ABT-199（ベネトクラックス）、及び血液がんの治療に使用される他の薬物が挙げられる。化学療法剤の他の非限定的な例としては、細胞骨格破壊剤、エポチロン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼIの阻害剤、トポイソメラーゼIIの阻害剤、ヌクレオチド類似体及び前駆体類似体、抗生物質、白金系薬物、レチノイド、ビンカアルカロイド、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0284】

いくつかの実施形態では、該患者は、アルキル化剤、抗CD20抗体、BCL-2阻害剤、BTK阻害剤、P13K阻害剤、白金系薬物、代謝拮抗剤、アントラサイクリン、BCR経路阻害剤、及び血液がんの治療に使用される別の化学療法剤からなる群から選択される薬物を以前に投与されている。いくつかの実施形態では、該患者は、ベネトクラックス、リツキシマブ、イブルチニブ、イデラリシブ、及びフルダラビンからなる群から選択される薬物を以前に投与されている。いくつかの実施形態において、薬物は、R-CHOP（リツキシマブ；シクロホスファミド；ドキシソルピシン塩酸塩；オンコピン（ピンクリスチン）；プレドニゾン）である。いくつかの実施形態では、該薬物は、R-CVP（リツキシマブ、シクロホスファミド、ピンクリスチン、プレドニゾン）である。いくつかの実施形態では、該薬物はベパシズマブである。いくつかの実施形態では、該薬物は、フルダラビンとリツキシマブの組み合わせ、ベンダムスチンとリツキシマブの組み合わせ、またはベパシズマブとリツキシマブの組み合わせである。

20

30

【0285】

いくつかの実施形態では、該患者は、ベネトクラックス、リツキシマブ、イブルチニブ、イデラリシブ、及びフルダラビンから選択される薬物を以前に投与されている。

【0286】

いくつかの実施形態では、該患者は60歳以上であり、がんの一次治療後に再発している。いくつかの実施形態では、該患者は18歳以上であり、がんの二次治療後に再発しているか、または耐性を示している。いくつかの実施形態では、該患者は60歳以上であり、がんの一次治療に対して一次難治性である。いくつかの実施形態では、該患者は70歳以上であり、未治療である。いくつかの実施形態では、該患者は70歳以上であり、がん治療から恩恵をうけるのに不適応である及び/または恩恵を受ける可能性が低い。

40

【0287】

5. 併用療法

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の固体形態（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の固体形態、例えば、化合物Iの形態I、化合物Iの形態II、化合物IのHCl形態I、化合物IのHCl形態II、化合物Iのビス-HCl形態I、化合物IのHCl非晶質、化合物Iのエシル酸塩形態I、化合物Iのエジシル酸塩形態I、化合物Iのエジシル酸塩形態II、化合物Iのエジシル酸塩形態III、化合物Iのエジシル酸塩形態IV、化合物Iのメシル酸塩形態I、化合物Iのメシル酸塩形態II、化合物Iのメシル酸塩形態III、化合物Iのビスメシル酸塩形態I、化合物Iのナフタレンジスルホン酸

50

塩形態 I、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I I I、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩形態 I V、化合物 I の硫酸塩形態 I、化合物 I の硫酸塩形態 I I、化合物 I の硫酸塩形態 I I I、化合物 I のトシル酸塩形態 I、化合物 I のトシル酸塩形態 I I、化合物 I のトシル酸塩形態 I I I、化合物 I のトシル酸塩形態 I V、化合物 I のトシル酸塩形態 V、化合物 I のトシル酸塩形態 V I、化合物 I のトシル酸塩形態 V I I、化合物 I の H C l タイプ B、化合物 I の硫酸塩タイプ A、化合物 I の硫酸塩タイプ B、化合物 I の硫酸塩タイプ C、化合物 I のグリコール酸塩タイプ A、化合物 I のアジピン酸塩タイプ A、化合物 I のアジピン酸塩タイプ B、化合物 I のシュウ酸塩タイプ A、化合物 I のエシル酸塩タイプ A、化合物 I のリン酸塩タイプ A、化合物 I のマレイン酸塩タイプ A、化合物 I のマレイン酸塩タイプ B、化合物 I の L - 酒石酸塩タイプ A、化合物 I のフマル酸塩タイプ A、化合物 I のクエン酸塩タイプ A、化合物 I のクエン酸塩タイプ B、化合物 I のクエン酸塩タイプ C、化合物 I の L - リンゴ酸塩タイプ A、化合物 I の L - リンゴ酸塩タイプ B、化合物 I のグルコン酸塩タイプ A、化合物 I のコハク酸塩タイプ A、化合物 I のトシル酸塩タイプ A、化合物 I のトシル酸塩タイプ B、化合物 I のトシル酸塩タイプ C、化合物 I のトシル酸塩タイプ D、化合物 I のメシル酸塩タイプ A、化合物 I のメシル酸塩タイプ B、化合物 I のマロン酸塩タイプ A、化合物 I のゲンチジン酸塩タイプ A、化合物 I のエジシル酸塩タイプ A、化合物 I のエジシル酸塩タイプ B、化合物 I のエジシル酸塩タイプ C、化合物 I のエジシル酸塩タイプ D、化合物 I のベシル酸塩タイプ A、化合物 I のベシル酸塩タイプ B、化合物 I のイセチオン酸塩タイプ A、化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩タイプ A、化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ A、化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ B、化合物 I のナフタレンスルホン酸塩タイプ C、化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ A、化合物 I のクロロベンゼンスルフェートタイプ B、化合物 I のカンファースルホン酸塩タイプ A、化合物 I のカンファースルホン酸塩タイプ B、及び化合物 I のカンファースルホン酸塩タイプ C) は、特に、がんまたは本明細書に記載の他の疾患もしくは状態の治療において、別の治療薬と組み合わせられる場合もあれば、2つ以上の他の治療薬と組み合わせられる場合もある。1つの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I は、特に、がんまたは本明細書に記載の他の疾患もしくは状態の治療において、別の治療薬と組み合わせられる場合もあれば、2つ以上の他の治療薬と組み合わせられる場合もある。

10

20

30

【 0 2 8 8 】

いくつかの実施形態では、ある組成物は、記載される任意の1つ以上の化合物（例えば、化合物 I またはその塩 / 共結晶の任意の1つ以上の固体形態）を、同じ疾患の兆候に対して治療効果のある1つ以上の化合物とともに含み、これら化合物は、該疾患の兆候に対して相乗効果を有する。例えば、1つの実施形態では、該組成物は、がんの治療に有効な本明細書に記載の任意の1つ以上の化合物、及び同じがんの治療に有効な1つ以上の他の化合物を含み、さらに、これら化合物は、該がんの治療に相乗効果がある。

【 0 2 8 9 】

いくつかの実施形態では、本開示は、部分的に S Y K または J A K 活性によって媒介される疾患または状態の治療法を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の任意の1つ以上の化合物（例えば、化合物 I またはその塩 / 共結晶の任意の1つ以上の固体形態）、または本明細書に記載の化合物を含む組成物を、本明細書に記載の1つ以上の他の治療薬と組み合わせることで該対象に投与することによって提供する。いくつかの実施形態では、該1つ以上の治療薬としては、一般的な免疫抑制療法、例えば、メルカプトプリン、コルチコステロイド、例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾン及びプレドニゾン、アルキル化剤、例えば、シクロホスファミド、カルシニューリン阻害剤、例えば、シクロスポリン、シロリムス、及びタクロリムス、イノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ (I M P D H) の阻害剤、例えば、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、及びアザチオプリン、細胞性免疫を抑制し、レシピエントの液性免疫反応をそのままにしておくように設計された薬剤、すなわち、様々な抗体（例えば、抗リンパ球グロブリン (A L G)、抗胸腺細胞グロブリン (A T G)、モノクローナル抗 T 細胞抗体 (O K T 3))

40

50

等、照射、ならびに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。

【0290】

いくつかの実施形態では、本開示は、血液がんの治療法を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の任意の1つ以上の化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態）、または本明細書に記載の化合物を含む組成物を、血液がんを治療するのに有効な1つ以上の他の治療薬と組み合わせて該対象に投与することによって提供する。血液がんの治療に有効な例示的な治療薬としては、抗CD20抗体、BCL-2阻害剤、BTK阻害剤、P13K阻害剤、リツキシマブ、白金系の薬物、代謝拮抗物質、イブルチニブ、イデラリシブ、フルダラビン（リン酸フルダラビン、FLUDARA（登録商標））、R-CHOP（リツキシマブ、シクロホスファミド、塩酸ドキシルピシン、（ピンクリスチン）、プレドニゾン）、R-CVP（リツキシマブ、シクロホスファミド、ピンクリスチン、プレドニゾン）、ペバシズマブ、ペンダムスチン、アントラサイクリン、BCR経路阻害剤、ABT-199（ベネトクラックス）、細胞骨格破壊剤、エポチロン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、ヌクレオチド類似体及び前駆体類似体、抗生物質、レチノイド、ピンカアルカロイド、アルキル化剤、ならびに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。

10

【0291】

いくつかの実施形態では、本開示は、血液がんの治療法を、それを必要とする患者において提供し、該方法は、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の固体形態）及び血液がんを治療するのに有効な量のベネトクラックスを患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及びベネトクラックスは、同時にまたは連続して投与される。

20

【0292】

いくつかの実施形態では、本開示は、血液がんの治療法を、それを必要とする患者において提供し、該方法は、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の固体形態）及び同じ血液がんを治療するために使用される化学療法剤（例えば、ベネトクラックス）の組み合わせを治療有効量投与することを含み、該組み合わせは、治療有効量未満の本明細書に開示する化合物及び治療有効量未満の該化学療法剤を含む。

30

【0293】

いくつかの実施形態は、B細胞リンパ腫の治療法を、I B 遺伝子の下方制御を示すがん性細胞を有する患者において提供し、該方法は、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態）及びNF-B阻害剤を該患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、該細胞は、脱制御されたCD40受容体シグナル伝達または脱制御されたトール様受容体シグナル伝達を有する。いくつかの実施形態では、該CD40受容体シグナル伝達経路の脱制御は、CD40の活性化を含む。

40

【0294】

いくつかの実施形態では、本開示は、がんの治療法を、それを必要とする対象において、有効量の本明細書に記載の任意の1つ以上の化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態）、または本明細書に記載の化合物を含む組成物を、がんを治療するのに有効な1つ以上の他の治療または医療処置と組み合わせて該対象に投与することによって提供する。他の治療または医療処置としては、適切な抗がん療法（例えば、薬物療法、ワクチン療法、遺伝子療法、光学的療法）または医療処置（例えば、外科手術、放射線治療、ハイパーサーミア加熱、骨髄または幹細胞移植）が挙げられる。1つの実施形態では、該1つ以上の適切な抗がん療法または医療処置は、化学療法剤（例えば、化学療法薬）による治療、放射線治療（例えば、X線、光線、または電子線、陽子線、中性子線、もしくは粒子線）、ハイパーサーミア加熱（例えば、マイクロ波、超音波、高周波アブレーション）、ワクチン療法（例えば、AFP遺伝子肝細胞癌ワクチン、AFPアデノウイルスベクターワクチン、AG-858、同種異系GM-CSF分泌乳癌ワ

40

50

クチン、樹状細胞ペプチドワクチン)、遺伝子治療(例えば、Ad5CMV-p53ベクター、MDA7をコードするアデノベクター、アデノウイルス5-腫瘍壊死因子アルファ)、光力学的療法(例えば、アミノレプリン酸、モテキサフィンルテチウム)、外科手術、または骨髄及び幹細胞移植から選択される。いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態)、ならびにBCL-2阻害剤、BTK阻害剤、P13K阻害剤、白金系薬物、代謝拮抗剤、及びそれらの組み合わせから選択される化学療法剤を含む組成物を提供する。

【0295】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態)、ならびにBCL-2阻害剤、BTK阻害剤、P13K阻害剤、抗CD20抗体、ABT-199(ベネトクラックス)、リツキシマブ(Rituxan(登録商標)、Mabthera(登録商標)、Zytux(登録商標))、白金系薬物、代謝拮抗剤、イブルチニブ(Imbruvica(登録商標))、イデラリシブ(Zydelig(登録商標))、及びそれらの組み合わせから選択される化学療法剤を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、該化学療法剤は、ベネトクラックス、リツキシマブ、イブルチニブ、イデラリシブ、ゲムシタピン、オキサリプラチン、及びそれらの組み合わせから選択される。

10

【0296】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態)、ならびにデュベリシブ(PI3K-及びPI3K阻害剤)、ウブリツキシマブ(抗CD20抗体)、オビヌツズマブ(抗CD20抗体)、ACP-196(BTK阻害剤)、TGR-1202(PI3K阻害剤)、ニボルマブ(抗PD-1抗体)、ペンプロリズマブ(抗PD-1抗体)、ピジリズマブ(抗PD-1抗体)、CTL019(CAR-T阻害剤)、KTE-C19CAR(CAR-T阻害剤)、またはEPZ-6438(EZH2阻害剤)、アリセルチブ(オーロラキナーゼ阻害剤)、及びモガムリズマブ(抗CCR4抗体)から選択される化学療法剤を含む組成物を提供する。

20

【0297】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態)及び該化学療法剤は、アポトーシスにおいて相乗効果をもたらすことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び該化学療法剤は、Bcl-2タンパク質を発現する細胞株において相乗効果をもたらすことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び該化学療法剤は、Bimタンパク質を発現する細胞株において相乗効果をもたらすことができる。

30

【0298】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態)は、治療用量で投与され、該他の化学療法剤の量は、該薬剤の治療用量の約10%~約65%減少された量でよく、この用量は、本明細書に記載されている。

【0299】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態)及び化学療法剤を、モル比約300:1~約3:1で含む組成物を提供する。

40

【0300】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態)、及びABT-199(ベネトクラックス)、及び少なくとも1つの医薬的に許容される担体または賦形剤を含む組成物を提供する。ベネトクラックスはBCL2阻害剤であり、例えば、米国特許第8,722,657号及び米国特許第8,580,794号に記載されている。ベネトクラックスは、化学名4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]

50

メチル}ピペラジン-1-イル)-N-({3-ニトロ-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]フェニル}-スルホニル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)ベンズアミドを有する。

【0301】

本明細書に記載の実施形態では、ベネトクラックスはまた、その医薬的に許容される塩を指す場合もある(上記の通り)。

【0302】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態)及びベネトクラックスは、アポトーチスにおいて相乗効果をもたらす。

10

【0303】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態)、及びベネトクラックスを、モル比約300:1~約3:1で含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、該組成物は、本明細書に記載の化合物及び/またはベネトクラックスを、治療量未満で含む。例えば、本明細書に記載の化合物が治療用量で投与され、ベネトクラックスの量が、該薬剤の治療用量の約10%~約65%減少された量であり得ることが企図され、この用量は、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、本明細書に定義される治療有効量で投与され、ベネトクラックスの量は、ベネトクラックスの治療用量の約10%~約50%減少された量でよい。

20

【0304】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態)、及びベネトクラックスを、約9:1~約1:9で含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、該組成物は、本明細書に記載の化合物及びベネトクラックスを、モル比約2:1~約1:2で含む。いくつかの実施形態では、該組成物は、本明細書に記載の化合物及びベネトクラックスを、モル比約2:1~約1:5で含む。いくつかの実施形態では、該組成物は、本明細書に記載の化合物及びベネトクラックスを、モル比約1:1で含む。いくつかの実施形態では、該組成物は、本明細書に記載の化合物及びベネトクラックスを、モル比約1:1、約1:2、約1:9、約2:1、または約9:1で含む。

30

【0305】

いくつかの実施形態において、ベネトクラックスは、単独であるか、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態)と組み合わせるかにかかわらず、治療される対象の約0.01~50mg/kg、または0.1~20mg/kgで投与される。いくつかの実施形態では、ベネトクラックスは、単独であるか、本明細書に記載の化合物と組み合わせるかにかかわらず、1日1回約10mg、20mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、または約450mgで投与される。いくつかの実施形態では、ベネトクラックスは、単独であるか、本明細書に記載の化合物と組み合わせるかにかかわらず、1日当たり約600mg、約550mg、約500mg、約450mg、約400mg、約350mg、約300mg、約250mg、約200mg、約150mg、約100mg、または約50mg未満で投与される。

40

【0306】

いくつかの実施形態では、ベネトクラックスは、単独であるか、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の任意の1つ以上の固体形態)と組み合わせるかにかかわらず、1日当たり約400mg投与される。いくつかの実施形態では、ベネトクラックスは、単独であるか、本明細書に開示の化合物と組み合わせるかにかかわらず、当該対象がベネトクラックスを投与される最初の7日間、1日当たり20mg投与される。

【0307】

50

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物 I またはその塩 / 共結晶の任意の 1 つ以上の固体形態）、及びイブルチニブを含む組成物を提供する。イブルチニブ（Imbruvica（登録商標））は BTK 阻害剤であり、例えば、米国特許第 7,514,444 号に記載されている。イブルチニブは、化学名 1 - [(3 R) - 3 - [4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル] プロパ - 2 - エン - 1 - オンを有する。

【 0 3 0 8 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及びイブルチニブは、モル比約 3 0 : 1 ~ 約 3 : 1 で投与される。

【 0 3 0 9 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物 I またはその塩 / 共結晶の任意の 1 つ以上の固体形態）、及びイブルチニブは、モル比約 1 : 5 で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及びイブルチニブは、治療量未満の量で投与される。

【 0 3 1 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物 I またはその塩 / 共結晶の任意の 1 つ以上の固体形態）及びイブルチニブは、モル比約 9 : 1 ~ 約 1 : 9 で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及びイブルチニブは、モル比約 2 : 1 ~ 約 1 : 2 で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及びイブルチニブは、モル比約 1 : 1 で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及びイブルチニブは、モル比約 1 : 1、約 1 : 2、約 1 : 9、約 2 : 1、または約 9 : 1 で投与される。

【 0 3 1 1 】

いくつかの実施形態では、イブルチニブは、1 日当たり約 4 2 0 m g から約 5 6 0 m g で投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、約 1 4 0 m g 投与され、1 日 3 回または 4 回投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物 I またはその塩 / 共結晶の任意の 1 つ以上の固体形態）と組み合わせて投与される場合、1 日当たり約 2 1 0 m g ~ 約 2 8 0 m g 投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、本明細書に記載の化合物と組み合わせて投与される場合、約 1 4 0 m g 投与され、1 日 1 回、1 回半、または 2 回投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、1 日当たり 5 6 0 m g 投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、1 日当たり 4 2 0 m g 投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、1 日当たり 2 8 0 m g 投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、1 日当たり 1 4 0 m g 投与される。

【 0 3 1 2 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物 I またはその塩 / 共結晶の任意の 1 つ以上の固体形態）は、本明細書で定義される治療有効量で投与され、イブルチニブの量は、イブルチニブの治療用量の約 1 0 % ~ 約 5 0 % 減少された量でよい。

【 0 3 1 3 】

本明細書に記載の化合物（例えば、化合物 I またはその塩 / 共結晶の任意の 1 つ以上の固体形態）と組み合わせて使用するのに有用な治療薬、治療または医療処置のさらなる例は、各々参照することにより全体として本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 2 3 7 4 9 3 号、ならびに PCT 出願第 PCT / US 1 6 / 3 4 8 6 1 号、第 PCT / US 2 0 1 6 / 6 4 8 2 4 号、及び第 PCT / US 2 0 1 6 / 0 4 6 8 6 2 号に記載されている。

【 0 3 1 4 】

6 . 投与量

本明細書に記載の化合物のいずれか 1 つ（例えば、化合物 I またはその塩 / 共結晶の固体形態のいずれか 1 つ）の投与量は、該化合物の IC_{50} 、該化合物の生物学的半減期、

10

20

30

40

50

対象の年齢、サイズ、及び体重、ならびに治療される適応症等の要因を考慮に入れ、標準的な手順によって決定することができる。これら及び他の要因の重要性は、当業者に周知である。一般に、用量は、治療される対象の約0.01~50mg/kg、または0.1~20mg/kgである。複数回投与が使用される場合もある。

【0315】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の治療有効量は、IL-4及び/またはCD40Lの存在下、インビトロでアポトーシスの15%未満の減少を示す量であり、この場合、IL-4及び/またはCD40Lは、リンパ節組織部位に存在すると予想される任意の量で存在する。いくつかの実施形態では、該化学療法剤は、IL-4及び/またはCD40Lの存在下、インビトロでアポトーシスの少なくとも15%の減少をもたらす量で投与され、この場合、IL-4及び/またはCD40Lは、リンパ節組織部位に存在すると予想される任意の量で存在する。

10

【0316】

いくつかの実施形態では、該方法で使用される本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の固体形態）の治療有効量は、単独で、または処方される組み合わせの1つのいずれかで、1日当たり少なくとも約10mgである。1つの実施形態では、本明細書に記載の化合物の治療有効量は、投与量当たり少なくとも約10、20、30、40、または50mgである。1つの実施形態では、セルデュラチニブの治療有効量は、1日当たり少なくとも約10、20、30、40、50、60、70、80、90、または100mgである。

20

【0317】

1つの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の固体形態）の治療有効量は、1日当たり少なくとも約30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、または65mgである。1つの実施形態では、本明細書に記載の化合物の治療有効量は、少なくとも約15mg、20mg、25mg、30mg、または35mgであり、1日2回投与される。

【0318】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の固体形態）の治療有効量は、1日当たり約500、400、300、200、150、120、または100mg未満である。1つの実施形態では、本明細書に記載の化合物の治療有効量は、投与量当たり約300、200、150、120、100、90、80、70、60、55または50mg未満である。

30

【0319】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の固体形態）の治療有効量は、1日当たり約100mg、95mg、90mg、85mg、80mg、または75mg未満である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物の治療有効量は、45mg、40mg、35mg、または30mg未満であり、1日2回投与される。

【0320】

1つの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の固体形態）は、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうにかかわらず、1日当たり約10mg~200mg、約25mg~150mg、約50~120mg、または約80~100mg投与される。

40

【0321】

1つの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の固体形態）の治療有効量は、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうにかかわらず、1日当たり25mg~120mgである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の有効量は、1日2回25mg~50mgである。

【0322】

1つの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、化合物Iまたはその塩/共結

50

晶の固体形態)は、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうにかかわらず、1日1回または2回、投与量当たり約10mg~150mg、約25mg~120mg、約30~80mg、約40~50mgで投与される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうにかかわらず、1日1回、2回、3回または4回投与される。

【0323】

1つの実施形態では、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の固体形態)は、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうにかかわらず、1日1回約30mg~約80mg投与される。1つの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうにかかわらず、1日2回約15mg~約40mg投与される。

10

【0324】

1つの実施形態では、45mgの本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の固体形態)が、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうにかかわらず、1日2回投与される。1つの実施形態では、35mgの本明細書に記載の化合物が、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうにかかわらず、1日2回投与される。

【0325】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の固体形態)、またはその医薬的に許容される塩の有効量は、約40mg~約50mgであり、1日2回投与される。

20

【0326】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の固体形態)、またはその医薬的に許容される塩の有効量は、約30mg~約40mgであり、1日2回投与される。

【0327】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の固体形態)、またはその医薬的に許容される塩の有効量は、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうにかかわらず、1日当たり約30mg~約45mg投与される。

【0328】

いくつかの実施形態では、30mgの本明細書に記載の化合物(例えば、化合物Iまたはその塩/共結晶の固体形態)、またはその医薬的に許容される塩が、単独であるか別の薬剤と組み合わせるかどうにかかわらず、1日2回投与される。

30

【0329】

7. キット

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の化合物もしくは組み合わせのいずれか1つ、またはその医薬組成物を含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、該化合物(複数可)または組成物は、例えば、バイアル、ボトル、フラスコに包装され、これはさらに、例えば、箱、エンベロープ、またはバッグ内に包装される場合がある。該化合物(複数可)または組成物は、哺乳類、例えば、ヒトへの投与について、米国食品医薬品局または同様の規制機関によって承認されている。該化合物(複数可)または組成物は、プロテインキナーゼ媒介性の疾患または状態に関して、哺乳類、例えば、ヒトへの投与が承認されている。本明細書に記載のキットは、使用説明書及び/または該化合物(複数可)もしくは組成物がプロテインキナーゼ媒介性の疾患もしくは状態に関して、哺乳類、例えば、ヒトへの投与に適切であることまたはそれに関して承認されていることの表示が含まれている場合がある。また、該化合物(複数可)または組成物は、単用量または単回用量形態、例えば、単回用量丸薬、カプセル等に包装され得る。

40

【実施例】

【0330】

1. 実験方法

50

a. X線粉末回折 (XRPD)

X線粉末回折パターンは、Cu K線 (45 kV、40 mA、1.54 Å)、ゴニオメーター、集束ミラー、発散スリット (1/2°)、入射ビームと発散ビーム (4 mm) の両方にあるソーラスリット及び PIXcel 検出器を使用して、PANalytical X'Pert PRO 回折計で収集した。データ収集に使用したソフトウェアは、X'Pert Data Collector、バージョン 2.2 f であり、データは、X'Pert Data Viewer、バージョン 1.2 d を使用して示した。

【0331】

サンプルは周囲条件下でランし、粉末をそのまま使用して、トランスミッションフォイル XRPD によって分析した。約 2 ~ 5 mg のサンプルを、ポリイミド (Kapton、厚さ 12.7 μm) フィルムに支持された 96 ポジションのサンプルプレートにマウントした。データは、連続スキャン (速度 0.146°/s) で 3 ~ 40° の範囲で収集した。

10

【0332】

b. 示差走査熱量測定 (DSC)

DSC データは、PerkinElmer Pyris 6 DSC で収集した。機器は、エネルギー及び温度較正を、認定インジウムを用いて確認した。ミリグラム mg での所定量のサンプルを、ピンホールを開けたアルミニウムパンに入れ、20 °C/min で、30 °C から 350 °C に加熱した。機器の制御及びデータ分析は、Pyris ソフトウェア v 9.0.1.0174 であった。

20

【0333】

c. 熱重量分析 (TGA)

TGA データは、20 ポジションのオートサンプラーを備えた Pyris 1 TGA で収集した。機器は、認定アルメル及びパーカロイ (perkalloy) を使用して較正した。ミリグラムでの所定量のサンプルを、予め計量したアルミニウムるつぼにロードし、40 °C/min で、周囲温度から 500 °C まで加熱した。サンプル上で、窒素パーージを 20 mL/min で維持した。機器の制御及びデータ分析は、Pyris ソフトウェア v 9.0.1.0174 であった。

【0334】

d. 重量蒸気収着 (GVS)

収着等温線は、IGAsorp Systems ソフトウェア v 6.50.48 によって制御される Hidden Isochema の水分収着分析装置 (モデル IGAsorp) を用いて得た。サンプルを、この測定器制御により、定温 (25 °C) で維持した。湿度は、乾燥窒素と湿潤窒素の流れを混合することによって制御し、総流量は 250 mL/min であった。機器は、3つの較正口ロニック塩溶液 (10 - 50 - 88%) を測定することにより、相対湿度含量を確認した。サンプルの重量変化を、微量天秤 (精度 + / - 0.005 mg) により、湿度の関数として観察した。規定量のサンプルを、周囲条件下で、風袋重量を測定したメッシュステンレス鋼籠に入れた。完全な実験サイクルは、定温 (25 °C) 及び 10% RH 間隔で 10 ~ 90% の範囲 (各湿度レベルについて 90 分間) での 2 回のスキャン (収着及び脱着) で構成した。このタイプの実験は、調べたサンプルが一連の明確な湿度範囲にわたって水分を吸収する (または吸収しない) 能力を実証するはずである。

30

40

【0335】

e. 核磁気共鳴 (NMR) ¹H

NMR スペクトルは、オートサンプラーを備え、DRX 400 コンソールによって制御される Bruker 270 MHz 機器で収集した。自動化実験は、Delta NMR Processing & Control ソフトウェアバージョン 4.3 を用いて取得した。特に明記しない限り、サンプルは d6 - DMSO で調製した。分析は、(ACD/Specmanager 7.11) を使用して行った。

【0336】

50

f. ホットステージ顕微鏡法 (HSM)

ホットステージ顕微鏡法は、Leica DME 偏光顕微鏡を Mettler - Toledo MTFP 82 HT ホットステージ及び画像キャプチャ用のデジタルビデオカメラと組み合わせて使用して行った。少量の各サンプルを、個々の粒子を可能な限り分離した状態でスライドガラスに載せた。サンプルを、周囲温度から通常 20 . 分 - 1 で加熱しながら、適切な倍率及び部分偏光で観察した。

【0337】

g. HPLC による熱力学的水溶解度

水溶解度は、化合物の親化合物を含まない形態の最大最終濃度が 10 mg . mL⁻¹ になるのに十分な化合物を HPLC グレードの水に懸濁して決定した。その懸濁液を 25 で 24 時間平衡化した。その懸濁液を、次に、フィルターに通して HPLC バイアルに入れた。その濾液を次いで適切な係数で希釈した。定量は、約 1 mg . mL⁻¹ のアセトニトリル：水 (1 : 1) 標準溶液を基準にして HPLC で行った。異なる量の標準、希釈及び未希釈のサンプル溶液を注入した。溶解度は、標準注入液の主ピークと同じ保持時間で検出されたピークの積分によって決定されるピーク面積を使用して計算した。HPLC 法のパラメータを表 1 及び表 2 に示す。

【0338】

分析は、254 nm の UV 検出器 (DAD または VWD) を備えた Agilent 1100 シリーズ液体クロマトグラフィーで行い、データ処理については、Chemstation Rev. B. 01. 03 ソフトウェアを用いた。

表 1 : LC 測定の実験パラメータ

【表 1 - 1】

方法の種類	勾配法での逆相分析		
カラム	Zorbax XDB-C18 5 μm 4.6 x 150 mm		
移動相 A	10 mM 重炭酸アンモニウム緩衝液、pH 7.0		
移動相 B	アセトニトリル		
流量 (mL . 分 ⁻¹)	1.0 mL . 分 ⁻¹		
注入量 (μl)	15 μl / 8 μl		
カラム温度 (°C)	25°C		
検出波長 (nm)	235 nm での UV		
ポストランタイム (分)	7.5 分		
勾配	時間 (分)	%A	%B
	0	90	10

【表 1 - 2】

	2	90	10
	15	65	35
	22	65	35
	30	5	95
	37	5	95
	37.5	90	10

表 2 : LC 分析の実験の詳細

【表 2】

希釈剤	アセトニトリル：水（１：１）
試料の調製	<p>最初に、供給された溶液が濾過されていることを確認し、濾過されていない場合は、$0.22\ \mu\text{m}$のシリンジフィルターで濾過する。その化学者が推定したおよそのサンプル溶解度レベルを決定し、次のようにサンプルを調製する：</p> <p>推定溶解度 $1\ \text{mg}/\text{mL}$ - 1分の1希釈 そのまま注入する。</p> <p>推定溶解度 $5\ \text{mg}/\text{mL}$ - 10分の1希釈 濾過した溶液 $200\ \mu\text{L}$ を $1800\ \mu\text{L}$ の希釈剤が入った $14\ \text{mL}$ のガラスバイアルに正確にピペットで入れ、よく混合し、この溶液を注入に使用する。</p> <p>推定溶解度 $20\ \text{mg}/\text{mL}$ - 50分の1希釈 濾過した溶液 $200\ \mu\text{L}$ を約 $2\ \text{mL}$ の希釈剤が入った $10\ \text{mL}$ の容量フラスコに正確にピペットで入れ、希釈剤で容量まで希釈し、よく混合し、この溶液を注入に使用する。</p> <p>推定溶解度 $50\ \text{mg}/\text{mL}$ - 100分の1希釈 濾過した溶液 $100\ \mu\text{L}$ を約 $2\ \text{mL}$ の希釈剤が入った $10\ \text{mL}$ の容量フラスコに正確にピペットで入れ、希釈剤で容量まで希釈し、よく混合し、この溶液を注入に使用する。</p> <p>推定溶解度 $100\ \text{mg}/\text{mL}$ - 200分の1希釈 濾過した溶液 $100\ \mu\text{L}$ を約 $2\ \text{mL}$ の希釈剤が入った $20\ \text{mL}$ の容量フラスコに正確にピペットで入れ、希釈剤で容量まで希釈し、よく混合し、この溶液を注入に使用する。</p>
通常反応時間	19.7分

10

20

【0339】

30

2. 化合物 I (遊離塩基) の固体形態

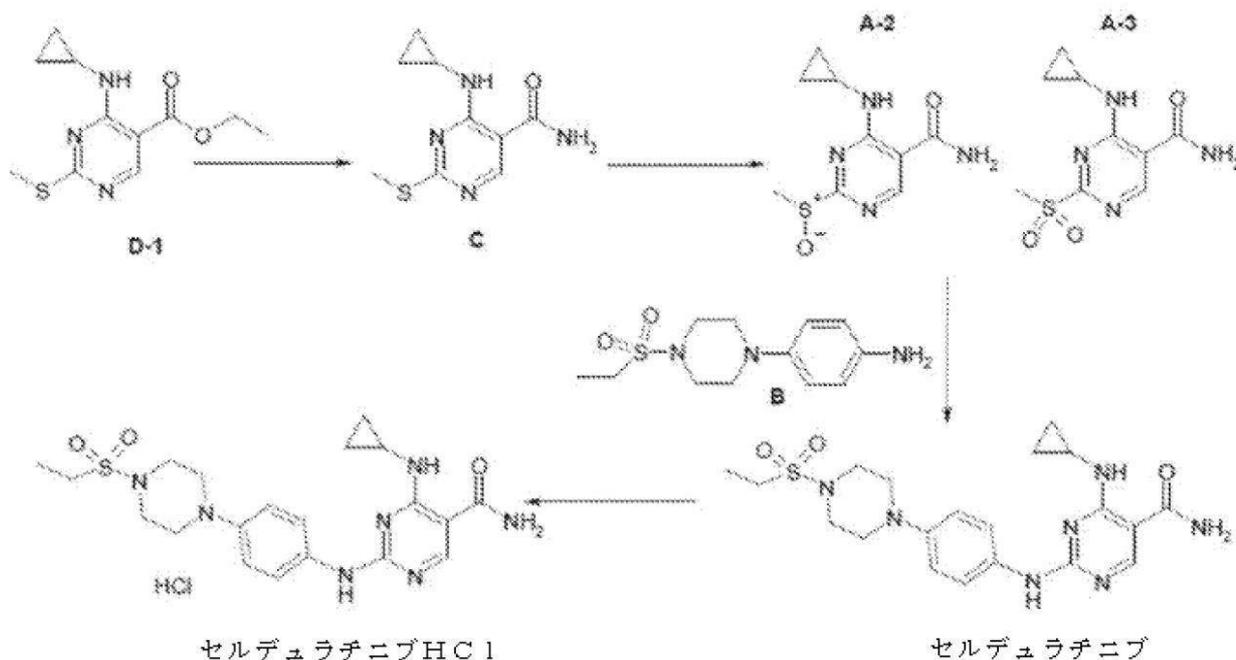
a. 化合物 I 及び化合物 I の塩酸塩

化合物 I 及び化合物 I の塩酸塩は、スキーム 1 に従って調製することができる。例示的な合成を以下に記載する。

【0340】

スキーム 1 :

【化5】



10

ステップ1：化合物D-1の化合物Cへの変換

20

86.0kgのDMF、76.5kgのホルムアミド、及び45.5kgの化合物D-1を反応器に充填した。内部温度が0~10°Cに達した後、この混合物に、84.0kgのナトリウムエトキシド21%を、内部温度を0~10°Cに維持しながら加えた。この混合物を50まで加温し、60分間撹拌した。工程内管理により、化合物D-1の残存含量が3.14%であることが示された。この混合物を0まで冷却し、900Lの水を加え、水の添加の終了後、その反応物を再び-5まで冷却し、それを16時間撹拌した。この混合物を濾過し、濾過ケーキを50kgの冷メチルtert-ブチルエーテルで洗浄した。

【0341】

化合物Cを含む濾過ケーキ(52.95kg)を乾燥機に移した。化合物Cの粗製湿潤生成物の乾燥(60で21時間40分)により、37.30kg(収率92.6%)の化合物Cの粗製乾燥生成物を得た。純度97.54%。

30

【0342】

ステップ2：化合物Iの合成

235kgのNMP、及び32.1kgの化合物Cの粗製乾燥生成物を反応器に充填した。内部温度は0~10°Cに設定した。その温度を5未満に維持しながら、72.95kgのMCPBAを充填した。この混合物をその後25まで加温し、1時間撹拌した。IPCにより、酸化反応物の化合物Cの残存含量が0.00%であることが示された。この混合物を25でさらに1時間撹拌し続けた。

【0343】

上記の混合物に、40.05kgの化合物Bを加えた。その内部温度を40に設定し、この混合物を終夜17時間17分間撹拌し、その後さらに4時間撹拌した。工程内管理により、化合物A-2+化合物A-3の残存含量が2.05%であることが示された。その混合物を3に冷却し、予冷した水(642L)及びNaHCO₃(48kg)の塩基性溶液をその混合物に加えた。その混合物を1時間撹拌し、次にその内部温度を0~10に維持しながら水(193L)を加えた。その混合物を40分間撹拌した。固体は、N₂/真空の両方でそのケーキを圧搾しながら、51時間濾過(20μmのメッシュを備えたフィルター乾燥機)で単離した。

40

【0344】

化合物Iの粗製湿潤生成物(106.9kg)をその後反応器に再充填し、水(143

50

4 L) とともに 25 ℃ で 9 時間スラリー化した。

【0345】

固体は、N₂ / 真空の両方でそのケーキを圧搾しながら、60 時間濾過 (20 μm メッシュクロスを備えたフィルター乾燥機) で単離した。

【0346】

湿潤固体を、それぞれ、水 (877 L) を使用してフィルター乾燥機で 4 倍多くスラリー化及び圧搾した。

【0347】

固体を、その後単離と乾燥のためにフィルター乾燥機に送った (真空下 43 ℃ で 20 時間)。化合物 I の粗製乾燥生成物の全収率は 88% (63.76 kg) で純度は 90.84% であった。

10

【0348】

ステップ 3 : 化合物 I の塩酸塩の合成

252 Kg の DMSO 及び 56.2 kg の化合物 I を反応器に充填した。その混合物を 75 ℃ まで加温し、完全に溶解するまで撹拌した。664 Kg の無水 EtOH を加え、その反応物を 30 分間撹拌した。その内部温度を 70 ~ 80 ℃ (72.9 ℃) に維持し、347 kg の水と 43 kg の HCl 33% w/w を混合して作製した酸性溶液を加えた。その反応物をさらに 30 分間撹拌した。その混合物その後を 20 ℃ に冷却し、19 時間撹拌した。固体をその後、単離のためにフィルター乾燥機 (20 μm のメッシュクロス) に送った。湿潤固体を、それぞれ、EtOH (1073 L) を使用してフィルター乾燥機で直接 2 回スラリー化及び圧搾し、その後乾燥した (真空下 35 ℃ で 50 時間)。化合物 I の塩酸塩の収率は 58.4% (35.44 kg) で純度は 99.41% であった。

20

【0349】

b. 化合物 I の形態 I

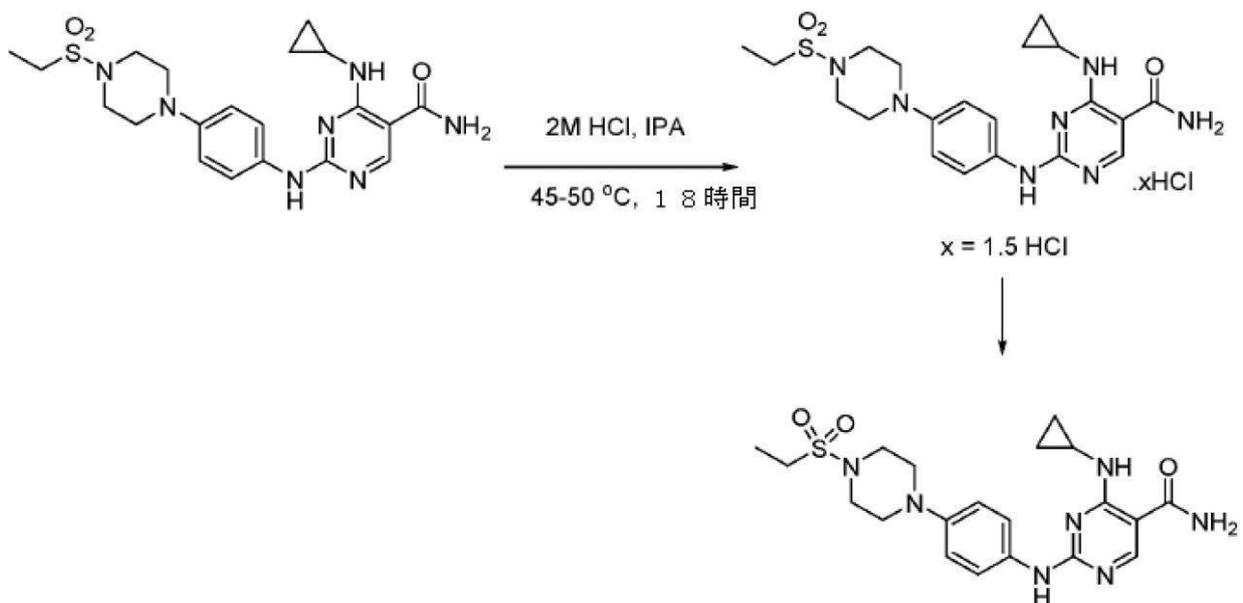
化合物 I の形態 I は、XRPD 分析 (図 1) によって特定される結晶である。化合物 I の形態 I は、以下のピークを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけることができる: 16.6、18.0、及び 23.7° 2θ ± 0.2° 2θ。

【0350】

1 つの実施形態では、化合物 I の形態 I は、化合物 I の塩酸塩から形成され、ここで、該塩酸塩は、以下に従って調製される:

30

【化 6】



40

【0351】

化合物 I (10.0 g) を含む IPA (50 mL) 及び 2 M の HCl 水溶液 (50 mL) の懸濁液を 45 ~ 50 ℃ に加熱し、この温度で 18 時間撹拌した後、25 ℃ まで冷却し

50

た。この固体を真空濾過により回収し、1 : 1のIPA : 2 MのHCl (100 mL)、IPA (100 mL) 及びメチルtert - ブチルエーテル (100 mL) で洗浄した。この乾燥固体は、収量7 . 9 g (73 . 15 %) で化合物Iの塩酸塩を与えた。

【0352】

この化合物Iの塩酸塩 (約3 . 5 g、約7 mmol) をEtOAc (約35 mL) に懸濁し、飽和K₂CO₃ (約35 mL) を加える間攪拌した。この懸濁液を混合し、約50で約4時間加熱し、その後冷却し、濾過し、EtOAc及び水で洗浄した。得られた固体を真空中、約45で乾燥し、化合物Iの形態Iを生成した。

【0353】

1つの実施形態では、化合物Iの形態Iはまた、塩酸塩出発物質から、THF及び1 NのNaOHを使用して形成される。

10

【0354】

b . 化合物Iの形態II

化合物Iの形態IIは、XRPD分析 (図2) によって特定される結晶である。化合物Iの形態IIは、以下のピークを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけることができる : 13 . 2、18 . 7、及び22 . 0° ± 0 . 2°。

【0355】

1つの実施形態では、化合物Iの形態IIは、前述の塩酸塩出発物質から、EtOAc / THF (9 : 1) 及び1 NのNaOHを用いて50で形成される。化合物Iの形態IIをTHF及びEtOAcのスラリーから単離した。

20

【0356】

3 . 化合物Iの塩 / 共結晶のスクリーニング

塩 / 共結晶のスクリーニングは、化合物Iの形態Iを出発物質として使用して行った。

【0357】

化合物Iの形態Iの様々な溶媒への溶解度を最初に特定し、表3にまとめた。

表3 : 化合物Iの形態Iの溶解度

【表3】

質量 / 体積	溶媒	観察結果
25 mg / 1 mL	DCM	約10 mg
25 mg / 1 mL	EtOAc	< 5 mg
25 mg / 1 mL	ヘプタン	< 5 mg
25 mg / 1 mL	IPA	< 5 mg
25 mg / 1 mL	THF	< 5 mg
25 mg / 1 mL	アセトン	< 5 mg
25 mg / 1 mL	MeOH	< 5 mg
25 mg / 1 mL	TBME	< 5 mg
25 mg / 1 mL	トルエン	約10 mg
25 mg / 1 mL	アセトニトリル	< 5 mg

30

40

【0358】

化合物Iの形態Iを含むTHF、トルエン、またはアセトニトリルの組み合わせは、スラリーを形成した。化合物Iの形態IのDMSO溶液を、塩 / 共結晶のスクリーニングに選択した。

【0359】

該塩 / 共結晶のスクリーニングに使用したコフォーマーは、塩酸、ナフタレン - 1 , 5 - ジスルホン酸、硫酸、エタン - 1 , 2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トリルスルホン酸、及びメタンスルホン酸を含んでいた。

【0360】

化合物Iの塩 / 共結晶は、約20 mgの化合物Iの形態Iを含むDMSO (約5 M) と

50

、約1当量の選択されたコフォーマー(1MストックTHF)を含む様々な溶媒、例えば、NMP、DMSO、DMF、3-Me-1-BuOH、n-BuOAc、トルエン、水、IPA、CH₃CN、MEK、EtOH及びTHFを混合することにより得た。固体物質が得られたサンプルを40にて真空中で乾燥し、XRPDで分析した。例示的な化合物Iの塩/共結晶及びそれらのそれぞれの固体形態を以下の表4にまとめる。

表4：化合物Iの塩/共結晶のXRPDの結果

【表4-1】

	化合物I のエシル 酸塩	化合物 Iのエ ジシル 酸塩	化合物I のHCl	化合物I のメシル 酸塩	化合物 Iのナ フタレ ンジス ルホン 酸塩	化合物I の硫酸塩	化合物 Iのト シル酸 塩
NMP	0	0	0	0	0	0	0
DMSO	0	0	0	0	0	0	0

10

【表4-2】

DMF	0	0	I	II	I*	II	0
3-Me-1-BuOH	I+E	I	PD(I)	II	III+E	II/I	IV
n-BuOAc	I	II	I	II	I	III(PO)	I
トルエン	I	II	I	II	III	I	III
水	PD(I)	III	I	II	IV	II*	V
IPA	PD(I)	I	I	I	III	I	II
CH ₃ CN	I	IV	II	II	II*	I	II
MEK	I	II	PD(I)	II	II	I	I
EtOH	I	II	I	PD(I)	I	III	VII
THF	I	II	I	II	II	I	III

20

30

40

0：固体なし

I、II、III、...：観察された特定の化合物Iの塩/共結晶の形態

PD：回折不良

PO：選択配向

* 良好な回折プロファイル

E：余分なピーク

【0361】

50

4．化合物 I の塩 / 共結晶のスケールアップ形成

様々な化合物 I の結晶塩 / 共結晶の最初のスケールアップ形成（「最初のスケールアップ」）を行った。最初のスケールアップのために選択された溶媒は、上記の表 4 に記載されている塩のスクリーニング実験で良好な回折パターンを得たものであった。最初のスケールアップの結果を以下の表 5 にまとめる。

表 5：化合物 I の塩 / 共結晶の最初のスケールアップ形成

【表 5 - 1】

	溶媒	XRPD	HSM	TGA	GVS
化合物 I のエシル 酸塩	トルエン	形態 I	250℃付 近で熔融	約250℃ま で約7%の緩 やかな重量減 少とともに約 316℃で主 要な重量減少 開始	0～約60% RHで吸湿性 はなく、約6 0%～約9 0%で約5m gの重量の取 り込み
	I P A	形態 I			

【表 5 - 2】

	溶媒	XRPD	HSM	TGA	GVS
化合物 I のエジシ ル酸塩	水	形態 3	約 110℃ で急上昇 し、約 260℃ を超えて溶融が認 められた	RT~約 150℃ で溶媒損 失(約 2.9%)の可 能性、続いて約 1.5%の重 量減少の後、 約 300℃を 超えて分解	---
	アセトニト リル	形態 I	約 210℃ で溶融、約 260℃超 で分解	約 200℃ま で継続的な重 量減少(約 3.6%)、 200の間に さらに 3.2% の重量減 少 200℃ 及び 270℃ まで 3.6 5%の緩やか な重量減少	---
化合物 I のメシル 酸塩	水	形態 II	約 235℃ で溶融	約 150℃~ 約 300℃で 約 1.74% の重量減少 (約 296℃ で開始)	約 12mgの 水を吸収
	エタノール	形態 II I	約 210℃ でごく一部 が再結晶、 約 250℃ 超で溶融	温度範囲(R T~約 50 0℃)で約 0.1%の重 量減少	---
化合物 I のナフタ レンジス ルホン酸 塩	3-Me- ブタノール	形態 II と同様	約 210℃ 超で溶融が 認められた	約 200℃ま で約 2.4 2%の緩やか な重量減少、 約 209℃で 開始	---

10

20

30

40

【表 5 - 3】

	溶媒	X R P D	H S M	T G A	G V S
	アセトニトリル	形態 I V と同様	熔融は認められず、直接分解に進む	約 1 5 0 ° C 未 満で重量減 少、約 1 8 2 ° C で開始 (約 1 0 % の 重量減少)	--
化合物 I の硫酸塩	水	形態 I I と同様	結晶化が生 じた後、約 2 4 0 ° C で 最終熔融	約 2 0 0 ° C ま で約 3 . 6 5 % の緩やか な重量減少、 約 2 7 5 ° C で 分解	RHにより次 第に約 0 . 5 m g の水が吸 収された
	I P A	形態 I と 同様	約 2 5 0 ° C 超で熔融	約 2 7 1 ° C ま で約 5 . 1 5 % の緩やか な重量減少、 約 2 7 1 ° C で 分解が認めら れた 2 0 0 ° C まで 3 . 6 5 % の緩やか な重量減少	--
化合物 I のトシル 酸塩	水	X R P D の結果 は、化合 物 I のト シル酸塩 の表 4 に 示す X R P D の結 果と異なる	約 2 2 0 ° C で熔融	約 1 0 0 ° C 未 満で約 0 . 7 3 % の重量減 少、約 1 4 1 ° C で最初の 約 4 . 6 % の 重量減少開 始、約 3 0 0 ° C で 2 回目 の開始	--
	トルエン	X R P D の結果 は、化合 物 I のト シル酸塩 の表 4 に 示す X R P D の結 果と異なる	約 2 1 0 ° C 及び約 2 6 0 ° C で熔融 を評価	約 1 0 0 ° C 未 満で約 0 . 4 % の重量減 少、約 1 3 2 . 6 ° C で最 初の約 6 % の 重量減少開 始、約 2 9 8 ° C で 2 回目 の開始	--

10

20

30

40

【表 5 - 4】

	溶媒	X R P D	H S M	T G A	G V S
化合物 I の H C I (乾燥、 1 : 1)	水	形態 I	約 2 5 0 ° C 超で溶解	約 1 0 0 ° C 未 満で約 3 . 3 % の重量減 少、約 2 6 7 ° C で開始	---
	アセトニト リル	形態 I	---		
化合物 I の H C I (水溶 液、1 : 2)	エタノール	形態 I	---	---	約 7 0 % R H で約 5 . 9 % の重量増加

10

- - 利用可能なデータなし

【0362】

表 4 及び表 5 に示した X R P D の結果を比較すると、最初の塩スクリーニング実験と、化合物 I のエシル酸塩、ナフタレンジスルホン酸塩、及びトシル酸塩 / 共結晶の最初のスケールアップ形成との間の形態の変化が明らかになる。化合物 I のエシル酸塩、メシル酸塩、硫酸塩及び塩酸塩 / 共結晶は、かかる形態の変化を示さないと考えられたため、以下のサブセクション (a) ~ (d) 及び表 6 に記載の通り、その後のスケールアップ実験 (「第 2 のスケールアップ」) に選択された。

20

【0363】

a . 化合物 I のエシル酸塩

約 2 0 0 m g の化合物 I (遊離塩基) を含む D M S O (約 0 . 5 M 、 約 0 . 9 m L) を、トルエンまたは I P A (約 1 5 体積) を含む加熱 (約 7 0) チューブに充填した。約 1 当量のエタンスルホン酸を、1 M の T H F 溶液として、この化合物 I (遊離塩基) 溶液に加えた。得られた溶液 / 懸濁液を約 4 時間等温に保ち、終夜冷却した後、濾過、乾燥、及び分析した。

30

【0364】

第 2 のスケールアップ工程でトルエン及び I P A から調製した化合物 I のエシル酸塩の X 線粉末ディフラクトグラムをそれぞれ、図 3 0 A 及び図 3 0 B に示す。最初のスケールアップ工程で I P A 及びトルエンから調製した化合物 I のエシル酸塩形態 I の X 線粉末ディフラクトグラムをそれぞれ、図 3 0 C 及び図 3 0 D に示す。

【0365】

図 3 0 A と図 3 0 D の比較により、化合物 I のエシル酸塩のトルエンによる最初の及び第 2 のスケールアップ形成で、異なる結晶形態が生じたことが示される。トルエンによる化合物 I のエシル酸塩の第 2 のスケールアップ形成は、結晶物質 (化合物 I のエシル酸塩物質 A) を生じ、これは結晶形態の混合物である可能性が高い。

40

【0366】

図 3 0 B と図 3 0 C の比較により、化合物 I のエシル酸塩の I P A による最初の及び第 2 のスケールアップ形成でもまた、異なる結晶形態が生じたことが示される。I P A による化合物 I のエシル酸塩の第 2 のスケールアップ形成は、結晶物質 (化合物 I のエシル酸塩物質 B) を生じ、これは結晶形態の混合物である可能性が高い。

【0367】

図 3 1 は、化合物 I のエシル酸塩物質 A 及び物質 B の示差走査熱量測定 (D S C) 曲線及び熱重量分析 (T G A) サーモグラムのオーバーレイを示す。両サンプルの D S C / T G A データは、約 2 5 0 で大きな吸熱に続いて分解を生じ、両サンプルが少なくとも 1

50

つの同じ形態を含む可能性が高いことを示している。化合物 I の物質 A は、DSC で、例えば、DSC では約 155 で少なくとも 1 つの他の結晶形態の存在を示し、これは、TGA による約 100 超からの質量損失に対応している。この質量損失は、約 1 モルの水に相当する可能性があり、水和したサンプルを示唆している。化合物 I の物質 B に関する約 1.57% の質量損失は、半水和物に相当し得る。これらの物質（化合物 I の物質 A 及び物質 B）は両方とも吸湿性である。

【0368】

b. 化合物 I の硫酸塩

約 200 mg の化合物 I（遊離塩基）を含む DMSO（約 0.5 M、約 0.9 mL）を、水または IPA（約 15 体積）を含む加熱（約 70）チューブに充填した。約 1 当量の硫酸を、1 M の THF 溶液として、この化合物 I（遊離塩基）溶液に加えた。得られた溶液 / 懸濁液を約 4 時間等温に保ち、終夜冷却した後、濾過、乾燥、及び分析した。

10

【0369】

第 2 のスケールアップ工程で水及び IPA から調製した化合物 I の硫酸塩の X 線粉末ディフラクトグラムをそれぞれ、図 32A 及び図 32B に示す。水から調製した化合物 I の硫酸塩形態 II 及び最初のスケールアップ工程で IPA から調製した化合物 I の硫酸塩形態 I の X 線粉末ディフラクトグラムをそれぞれ、図 32C 及び 32D に示す。

【0370】

図 32A と図 32C の比較により、化合物 I の硫酸塩の水による最初の及び第 2 のスケールアップ形成で、実質的に同じ結晶形態（化合物 I の硫酸塩形態 II）が生じたことが示される。

20

【0371】

図 32B と図 32D の比較により、化合物 I の硫酸塩の IPA による最初の及び第 2 のスケールアップ形成で、実質的に同様の結晶形態が生じたことが示される。例えば、IPA による化合物 I の硫酸塩の第 2 のスケールアップ形成で、少なくとも 1 つのさらなる形態が存在する可能性とともに、化合物 I の硫酸塩形態 I と実質的に同様の結晶形態が生じた。

【0372】

図 33 は、第 2 のスケールアップ工程で水から調製した化合物 I の硫酸塩の結晶形態の DSC 曲線及び TGA サーモグラムのオーバーレイを示す。図 34 は、第 2 のスケールアップ工程で IPA から調製した化合物 I の硫酸塩の結晶形態の DSC 曲線及び TGA サーモグラムのオーバーレイを示す。熱分析により、水から調製した化合物 I の硫酸塩サンプルは、TGA（表面水は恐らく N₂ 流下、約 100 未満）で乾燥し、その後約 100 超で水が損失し、これが、半水和物—硫酸塩または一水和物半硫酸塩に相当し得る。重量蒸気収着（GVS）等温線（図示せず）もまた、このサンプルの表面水の容易な取り出しを示している。IPA から調製した化合物 I の硫酸塩サンプルでも同様の結果が得られ、約 100 の後に約 1 モル質量の水が損失し、約 269 で融解分解する前に DSC に有意な吸熱は存在しない。

30

【0373】

c. 化合物 I の HCl

約 200 mg の化合物 I（遊離塩基）を含む DMSO（約 0.5 M、約 0.9 mL）を、エタノールまたはアセトニトリル（約 15 体積）を含む加熱（約 70）チューブに充填した。約 2 当量の塩酸（水溶液）を、1 M の THF 溶液として、エタノールを含む化合物 I（遊離塩基）溶液に加えた。約 1 当量の塩酸（乾燥）を、1 M の THF 溶液として、アセトニトリルを含む化合物 I（遊離塩基）溶液に加えた。得られた溶液 / 懸濁液を約 4 時間等温に保ち、終夜冷却した後、濾過、乾燥、及び分析した。

40

【0374】

第 2 のスケールアップ工程で HCl 水溶液（約 2 当量）及びエタノールから調製した化合物 I の HCl の X 線粉末ディフラクトグラムを図 35A に示す。第 2 のスケールアップ工程で乾燥 HCl（約 1 当量）及びアセトニトリルから調製した化合物 I の HCl の X 線

50

粉末ディフラクトグラムを図35Bに示す。最初のスケールアップ工程で乾燥HCl（約1当量）及び水から、ならびに乾燥HCl（約1当量）及びアセトニトリルから形成した化合物IのHCl形態IのX線粉末ディフラクトグラムをそれぞれ、図35C及び35Dに示す。

【0375】

図35A、図35C、及び図35Dの比較により、約2当量のHCl（水溶液）及びエタノールを用いた化合物IのHClの第2のスケールアップ形成で、約2当量のHCl（水溶液）及びエタノールまたは約1当量のHCl（乾燥）及びアセトニトリルを用いた化合物IのHClの最初のスケールアップ形成と実質的に同じ結晶形態（化合物IのHCl形態I）が生じたことが示される。

10

【0376】

しかしながら、図35Bに示すように、約1当量のHCl（乾燥）及びアセトニトリルを用いた化合物IのHClの第2のスケールアップ形成で、これら実施例に記載の以前のスラリーまたは溶液系の実験では観察されなかった新たな形態（本明細書では形態IIと呼ぶ）が生じた。

【0377】

図36は、第2のスケールアップ工程でHCl（水溶液）及びエタノールを用いて調製した化合物IのHCl形態IのDSC曲線及びTGAサーモグラムのオーバーレイを示す。当該サンプルエタノールのTGAサーモグラムは、約3%の質量損失を示す。従って、当該サンプルは水和物であり得る。当該サンプルのDSC曲線は、約288で開始し、約292がピークの吸熱を含む。

20

【0378】

図37は、第2のスケールアップ工程で約1当量のHCl（乾燥）及びアセトニトリルを用いて形成した化合物IのHCl形態IIのDSC曲線及びTGAサーモグラムのオーバーレイを示す。当該サンプルのTGAサーモグラムは、約50未満でわずかな質量損失を示し、約150で約4.3%のより大きな重量減少を示す。当該サンプルのDSC曲線は、約225で開始し、約246がピークの吸熱、及び約277で開始し、284がピークのさらなる吸熱を含む。

【0379】

化合物IのHCl形態Iの他の調製法は、以下を含む：窒素下で加熱還流したエタノール（825 mL）に、化合物Iの遊離塩基（55 g）のDMSO（248 mL）研磨濾過溶液を、温度を74超に維持しながら、定常流として加えた。得られた溶液を還流で5分間攪拌した。次に、1MのHCl水溶液（370.4 mL）を、温度を70超に維持しながら定常流としてその溶液に加えた。得られた緑色の懸濁液を75で30分間攪拌した後、室温まで終夜冷却した。その固体を濾過し、エタノール（3×220 mL）、水（2×220 mL）で洗浄し、吸引して72時間乾燥した。この時点でのKF分析で、23.7%の水が示された。この固体をそれ故30の真空オープンで24時間乾燥した。KF分析で2.4%の水が示された。再水和（20で実施）により、水分含量が5.37%に増加した。20でさらに30分間乾燥し、平均KF4.3%を得た。生成された化合物IのHCl形態Iの収量は55.7 g、94%であった。¹H NMR及びHPLC分析により、その固有性及び純度（98.78%）を確認した。

30

40

【0380】

d. 化合物Iのメシル酸塩

約200 mgの化合物I（遊離塩基）を含むDMSO（約0.5 M、約0.9 mL）を、エタノールまたはEtOAc（約15体積）を含む加熱（約70）チューブに充填した。約1当量のメタンサルホン酸を、1MのTHF溶液として、この化合物I（遊離塩基）溶液に加えた。得られた溶液/懸濁液を約4時間等温に保ち、終夜冷却した後、濾過、乾燥、及び分析した。

【0381】

50

第2のスケールアップ工程でエタノール及びEtOAcから調製した化合物Iのメシル酸塩のX線粉末ディフラクトグラムをそれぞれ、図38A及び図38Bに示す。最初のスケールアップ工程で水から調製した化合物Iのメシル酸塩形態III、及びエタノールから調製した化合物Iのメシル酸塩形態IIIのX線粉末ディフラクトグラムをそれぞれ、図38C及び38Dに示す。

【0382】

図38Aと図38Dの比較により、化合物Iのメシル酸塩のエタノールによる最初の及び第2のスケールアップ形成で、異なる結晶形態が生じたことが示される。特に、エタノールによる化合物Iのメシル酸塩の第2のスケールアップ形成は、新たな結晶物質（化合物Iのメシル酸塩物質A）を生じ、これは結晶形態の混合物である可能性が高い。

10

【0383】

図38Bと図38Dの比較により、化合物Iのメシル酸塩のEtOAcによる第2のスケールアップ形成及び化合物Iのメシル酸塩のエタノールによる最初のスケールアップ形成で、実質的に同じ形態（形態III）が少量のわずかな相違で生じたことが示される。

【0384】

図39は、第2のスケールアップ工程でエタノールから調製した化合物Iのメシル酸塩物質AのDSC曲線及びTGAサーモグラムのオーバーレイを示す。化合物Iの物質AのTGAサーモグラムは、当該物質が形態の混合物を含み、かなりの数の小さな質量損失があることを示す。化合物Iの物質AのDSC曲線は、約261で開始し、その後分解する吸熱を含む。

20

【0385】

図40は、第2のスケールアップ工程でEtOAcから調製した化合物Iのメシル酸塩形態IIIのDSC曲線及びTGAサーモグラムのオーバーレイを示す。当該サンプルの熱分析は、約3.1の質量損失に相当する約156で開始するブロードな吸熱（一水和物を示す）、その後約2.3%の損失、すなわち、分解、及び約266で開始する吸熱を示す。

表6：化合物Iの塩/共結晶の第2のスケールアップ形成

【表6-1】

	溶媒	XRPD	DSC	TGA	溶解度 (mg/mL)
化合物I のエシル 酸塩	トルエン	形態の混合物を含む結晶物質（物質A）、物質Bと同じ形態を含む	吸熱が約150℃、190℃、及び250℃で開始	RT～約160℃で約3.5%の重量減少の後、約250℃で分解開始	1.98
	IPA	形態の混合物を含む低結晶性物質（物質B）、物質Aと同じ形態を含む	約160℃でガラス転移の可能性、約197℃でピークを有するわずかな吸熱、約251℃で主要な吸熱が開始	約200℃～約250℃で約1.6%の重量減少の後、約275℃で分解開始	2.84

30

40

【表 6 - 2】

	溶媒	X R P D	D S C	T G A	溶解度 (m g / m L)
化合物 I のメ シル 酸塩	E t O A c	形態 I I I と同 様 (わずかな相 違)	ブロードな吸熱 が約 1 6 0 °C で 開始、約 2 0 0 °C 未満で約 3 . 1 % の重量 減少、主要な吸 熱が 2 6 5 °C で 開始	R T ~ 約 1 0 0 °C で約 0 . 4 % の緩やか な重量減少、 続いて約 1 3 0 °C ~ 約 1 8 0 °C で約 3 . 1 % の重量減 少、約 2 0 0 °C ~ 約 2 7 0 °C で約 2 . 3 % の最終的 な重量減少、 約 2 7 5 °C 超 で分解開始	2 . 3 2
	エタノ ール	形態の混合物を 含む結晶物質 (物質 A)	ブロードな吸熱 が約 1 4 8 °C 及 び 2 0 4 °C で開 始、2 つの特定 の実体からなる 主要な吸熱が約 2 6 1 °C で開始 (主要な吸熱の 左側に肩が存在 する)	R T ~ 約 1 6 0 °C で約 1 . 7 % の重量減 少、続いて約 1 6 0 °C ~ 約 2 3 0 °C で約 0 . 9 3 % の 重量減少、約 2 3 0 °C ~ 約 2 6 0 °C で最 終的な重量減 少、約 2 7 5 °C で分解開 始	2 . 0 1
化合物 I の硫 酸塩	水	形態 I I と同様	真の脱溶媒和に より約 1 4 0 °C でブロードな吸 熱が開始、約 2 7 3 °C で主要な 吸熱が開始	R T ~ 約 8 0 °C で約 1 . 7 % の重量減 少、約 1 0 0 °C ~ 約 1 3 0 °C で約 1 . 6 % の重量減 少、約 2 6 0 °C で分解が 開始	0 . 0 0 7

10

20

30

40

【表 6 - 3】

	溶媒	XRPD	DSC	TGA	溶解度 (mg/mL)	
	I PA	形態 I と同様	約 90℃～約 181℃で吸熱が開始、約 263℃で主要な吸熱が開始	RT～約 80℃で約 0.84%の重量減少、約 100℃～約 160℃で約 3.07%の第 2 の重量減少、約 240℃で分解が開始	0.01	10
化合物 I の HCl (乾燥 HCl を使用して形成)	ACN	新たな結晶形態 (形態 II)	約 225℃でブロードな吸熱が開始、約 277℃で主要な吸熱	RT～約 70℃で約 1%の重量減少、約 130℃～約 210℃で約 4.4%の重量減少、約 250℃で分解が開始	0.12	20
化合物 I の HCl (HCl 水溶液を使用して形成)	エタノール	形態 I	約 50℃～約 120℃でブロードな吸熱、約 288℃で主要な吸熱が開始	RT～約 80℃で約 3.1%の重量減少、約 250℃で分解開始	0.35	30 40

【0386】

5. 化合物 I の塩 / 共結晶の溶解度

第 2 のスケールアップ工程から調製した化合物 I の塩 / 共結晶の溶解度を分析した。溶解度分析の後に回収した物質を、XRPD によって評価し、任意の形態変化を観察した。結果を以下のサブセクション (a) ~ (d) に示す。

【0387】

a. 化合物 I の HCl

それぞれ、溶解度分析の後及び前の当該サンプルに関する図 4 1 A 及び図 4 1 B の X 線粉末ディフラクトグラムに示す通り、約 2 当量の HCl 水溶液及びエタノールから調製し

た化合物 I の H C l 形態 I は、溶解度分析の影響を受けなかった（すなわち、形態変化がなかった）。しかしながら、それぞれ、溶解度分析の後及び前の当該サンプルに関する図 4 1 C 及び図 4 1 D の X 線粉末ディフラクトグラムに示す通り、無水条件下で形成した化合物 I の H C l 形態 I I の溶解度分析により、相転移が生じ、化合物 I の H C l 形態 I への形態変化が生じた。

【 0 3 8 8 】

第 2 のスケールアップ及び溶解度実験では、化合物 I の H C l 形態 I は、形態の再現性 / 安定性及び実際の溶解度の観点から最良の結果を表した。

【 0 3 8 9 】

b . 化合物 I のメシル酸塩

溶解度分析用の化合物 I のメシル酸塩投入物質は、異なる結晶形態（すなわち、エタノールから調製した化合物 I のメシル酸塩物質 A（図 4 2 B）、及び E t O A c から調製した化合物 I のメシル酸塩の形態（すなわち、形態 I I I と実質的に同様の形態、図 4 2 D）のものであった。化合物 I のメシル酸塩物質 A（図 4 2 A）及び化合物 I のメシル酸塩形態 I I I（図 4 2 C）から回収した物質（溶解度分析後）は、各々、同じ形態によって特徴づけられ、これは、どちらの投入物質の形態とも異なる。

【 0 3 9 0 】

c . 化合物 I の硫酸塩

それぞれ、溶解度分析の後及び前の当該サンプルに関する図 4 3 A 及び図 4 3 B の X 線粉末ディフラクトグラムに示す通り、水から調製した化合物 I の硫酸塩形態（すなわち、化合物 I の硫酸塩形態 I I と同様の形態）は、溶解度分析の影響を受けなかった（すなわち、形態変化がなかった）。しかしながら、それぞれ、溶解度分析の前及び後の当該サンプルに関する図 4 3 C 及び図 4 3 D の X 線粉末ディフラクトグラムに示す通り、I P A から調製した化合物 I の硫酸塩の結晶形態（すなわち、化合物 I の硫酸塩形態 I と実質的に同様の形態）の溶解度分析により、化合物 I の硫酸塩形態 I I への形態変化が生じた。

【 0 3 9 1 】

d . 化合物 I のエシル酸塩

溶解度分析用の化合物 I のエシル酸塩投入物質は、異なる結晶形態（すなわち、トルエンから調製した化合物 I のエシル酸塩物質 A、及び I P A から調製した化合物 I のエシル酸塩物質 B）のものであった。化合物 I のメシル酸塩物質 A（図 4 4 A）及び化合物 I のエシル酸塩物質 B（図 4 4 B）から回収した物質（溶解度分析後）は、各々、同じ形態によって特徴づけられ、これは、どちらの投入物質の形態とも異なる。

【 0 3 9 2 】

6 . 化合物 I の塩 / 共結晶の吸湿性

最初のスケールアップ工程により形成した化合物 I のエシル酸塩、メシル酸塩、H C l、及び硫酸塩 / 共結晶の吸湿性を分析した。すべての吸湿性実験は、広範囲の湿度（相対湿度 0 ~ 約 9 0 %）をカバーし、約 2 5 で行って挙動を評価した。結果を以下のサブセクション（a）~（d）に示す。

【 0 3 9 3 】

a . 化合物 I のエシル酸塩形態 I

最初のスケールアップ工程で I P A から調製した化合物 I のエシル酸塩形態 I を吸湿性に関して評価した。G V S 分析の結果を図 4 5 に示す。これらは、主に約 6 0 % R H 超で、湿度がサンプルに与える強い影響を示している。このサンプルは、0 ~ 約 6 0 % R H の収着サイクルでは水分を取り込まなかった。主に乾燥に起因して、0 ~ 約 1 0 % R H で最小限の重量減少が認められたものの、重量変化は実質的に存在しない。約 6 0 % R H 超で、重量の急激な増加（例えば、約 3 5 % の重量変化）が、サンプルへの水の顕著な影響を示している。この傾向は、約 9 0 ~ 約 6 0 % R H の脱着サイクルで逆転し、サンプルはすべての水を損失し、収着サイクルにおいて約 6 0 % R H で測定された同じ値に戻る。大量の水の取り込みが認められたが、潮解は生じず、高い水和レベルと表面水の取り込みを示した。約 1 0 % R H まで乾燥した場合、サンプルは投入重量に対して約 4 . 6 % の質量を

10

20

30

40

50

損失する。これらの結果は、サンプル（化合物 I のエシル酸塩形態 I）が水和することを示す。

【0394】

図 4 6 A 及び 4 6 B は、それぞれ、G V S 分析の後及び前の化合物 I のエシル酸塩形態 I サンプルの X 線粉末ディフラクトグラムを示す。湿潤への曝露は、サンプルの結晶形態に強い影響を及ぼす。G V S 分析後、サンプルは、結晶性の消失、及び X 線粉末ディフラクトグラムにおけるいくつかのピークの消滅を示している（図 4 6 A）。かかる結果は、乾燥効果による構造変化（水の損失に起因する可能性）及び約 60 ~ 約 90 % R H の可逆的な水の取り込みの結果として生じた可能性のある変化を示している。

【0395】

b . 化合物 I のメシル酸塩形態 I I

最初のスケールアップ工程で水から調製した化合物 I のメシル酸塩形態 I I を吸湿性に関して評価した。G V S 分析の結果を図 4 7 に示す。これらは、湿度がサンプルに与える相対的影響を示している。特に、相対湿度が高くなるに従って、重量の取り込みが変化する。開始点からの重量の取り込みの合計は、約 1 . 4 % を超えない。脱着は、合計で約 2 % の質量が損失するのみであることを示している。このサンプルが完全に水和された場合（一水和物）、乾燥時の重量減少の合計は約 3 . 2 % に相当するはずである。

【0396】

図 4 8 A 及び 4 8 B は、それぞれ、G V S 分析の前及び後の化合物 I のメシル酸塩形態 I I サンプルの X 線粉末ディフラクトグラムを示す。湿潤への曝露では、このサンプルに対する形態変化を生じない。

【0397】

c . 化合物 I の H C l 形態 I

最初のスケールアップ工程で水から調製した化合物 I の H C l 形態 I を吸湿性に関して評価した。G V S 分析の結果を図 4 9 に示す。これらは、湿度がサンプルに与える相対的影響を示している。特に、サンプルの重量は、約 70 % R H まで大幅に変化せず、その後、重量の取り込みの合計約 5 . 9 % が認められる。このサンプルの脱着サイクルは、その重量が、約 50 % R H で、G V S 分析の開始時と同じ重量値に戻ることを示している。さらに、このサンプルを約 100 % 乾燥雰囲気維持した場合、約 0 . 5 % の質量が損失する。

【0398】

図 5 0 A 及び 5 0 B は、それぞれ、G V S 分析の後及び前の化合物 I の H C l 形態 I サンプルの X 線粉末ディフラクトグラムを示す。湿潤への曝露では、このサンプルに対する形態変化を生じない。

【0399】

d . 化合物 I の硫酸塩形態 I I

最初のスケールアップ工程で水から調製した化合物 I の硫酸塩形態（すなわち、形態 I I と実質的に同様の形態）を吸湿性に関して評価した。G V S 分析の結果を図 5 1 に示す。これらは、湿度がサンプルに与える相対的影響を示している。この G V S 等温線は、約 80 % R H まで約 4 . 2 % の緩やかな重量増加の後、約 90 % R H への曝露時に急激な重量の増加を示している。この重量増加は、脱着等温線で同様に損失する。0 % R H まで乾燥した場合の重量減少の合計は約 5 . 9 % である。

【0400】

図 5 2 A 及び 5 1 B は、それぞれ、G V S 分析の後及び前の結晶化合物 I の硫酸塩サンプルの X 線粉末ディフラクトグラムを示す。湿潤への曝露で、ピーク分布に影響を与えることなく、サンプルの結晶化度がわずかに増加した。

【0401】

7 . 化合物 I の塩 / 共結晶のスラリー形成

様々な溶媒中で一連のスラリー成熟を行い、化合物 I のエシル酸塩、メシル酸塩、H C l、及び硫酸塩 / 共結晶の形態再現性 / 安定性をさらに分析した。選択した溶媒は、アセ

10

20

30

40

50

トニトリル、EtOAc、エタノール、及びIPAであった。投入物質は、第2のスケールアップ工程で形成した化合物Iの塩/共結晶であった。各サンプル約20mgを還流チューブに充填し、約25~約50の温度サイクルで約4日間加熱した。得られた物質を濾過により単離し、約40で真空中乾燥した。得られたHCl及びメシル酸塩/共結晶のスラリー成熟の結果を以下のサブセクション(a)~(d)に示す。得られた化合物のエシル酸塩及び硫酸塩/共結晶のデータは、顕著な形態変化のために省略した。

【0402】

a. 化合物IのHCl形態I

これらのスラリー成熟に使用した出発物質は、第2のスケールアップ工程で約2当量のHCl水溶液及びエタノールから調製した化合物IのHCl(モノ-HCl)形態Iであった。図53Aは、化合物IのHCl形態I出発物質のX線粉末ディフラクトグラムを示しており、図53B~53Eは、アセトニトリル(53B)、EtOAc(53C)、エタノール(53D)、及びIPA(53E)を含むスラリーから単離した結晶物質のX線粉末ディフラクトグラムを示す。図53A~53Eから明らかのように、化合物IのHCl形態Iは、スラリー化で形態変化を経験せず、EtOAcを除くすべての場合で結晶性にわずかな改善を経験した。

10

【0403】

b. 化合物IのHCl形態II

これらのスラリー成熟に使用した出発物質は、第2のスケールアップ工程で約1当量の乾燥HCl及びアセトニトリルから調製した化合物IのHCl(モノ-HCl)形態IIであった。図54Aは、化合物IのHCl形態II出発物質のX線粉末ディフラクトグラムを示しており、図54B~54Eは、アセトニトリル(54B)、EtOAc(54C)、エタノール(54D)、及びIPA(54E)を含むスラリーから単離した結晶物質のX線粉末ディフラクトグラムを示す。これら物質のXRPDプロファイルは著しく異なる。アセトニトリル及びEtOAcから単離したサンプルは、化合物Iの形態I、化合物Iの形態II、及び場合により他の形態の混合物からなる物質を示す。IMAから単離したサンプルは、化合物Iの形態Iへの変換を示す。IPAから単離したサンプルもまた、化合物Iの形態Iへの変換を示すが、いくつかの混合特徴を保持している。

20

【0404】

c. 化合物Iのメシル酸塩物質A

これらのスラリー成熟に使用した出発物質は、第2のスケールアップ工程でエタノールから調製した化合物Iのメシル酸塩(モノメシル酸塩)物質Aであった。図55Aは、化合物Iのメシル酸塩物質A出発物質のX線粉末ディフラクトグラムを示しており、図55B~55Eは、アセトニトリル(55B)、EtOAc(55C)、エタノール(55D)、及びIPA(55E)を含むスラリーから単離した結晶物質のX線粉末ディフラクトグラムを示す。各溶媒から単離したサンプルは、投入物質とは異なるが、形態の混合物に由来するそれらの結晶構造の点で互いにほぼ同じである。

30

【0405】

d. 化合物Iのメシル酸塩形態III

これらのスラリー成熟に使用した出発物質は、第2のスケールアップ工程でEtOAcから調製した化合物Iのメシル酸塩(モノメシル酸塩)形態IIIであった。図56Aは、化合物Iのメシル酸塩形態III出発物質のX線粉末ディフラクトグラムを示しており、図56B~56Eは、アセトニトリル(56B)、EtOAc(56C)、エタノール(56D)、及びIPA(56E)を含むスラリーから単離した結晶物質のX線粉末ディフラクトグラムを示す。スラリー後に単離した各サンプルは、化合物Iのメシル酸塩形態III及び他の形態を含む形態の混合物を示す可能性が高い複雑なパターンを示す。

40

【0406】

8. 化合物Iのモノ-HCl塩/共結晶の多形スクリーニング

化合物Iの遊離塩基の0.5MのDMSO溶液約7mLを、約40mLの攪拌熱エタノール(約70)にゆっくりと加えた。約10.5mLの1MのHCl水溶液を同じ温度

50

(約70)でその攪拌溶液にゆっくりと加えた。その溶液を室温まで終夜放冷した。この物質を濾過し、炉内で約72時間乾燥した。

【0407】

多形スクリーニングのため、得られた化合物Iのモノ-HCl塩/共結晶約20mg及び選択した溶媒約1mLをチューブに加え、約50まで約3時間加熱して溶解を改善した。析出沈殿を回避し、任意のシードを除去するために、サンプルをPTFEフリットで熱濾過した。蒸発しない極めて高沸点の溶媒をジェネバックに入れて蒸発を促進し、物質を析出させた。XRPDが分析の主要な手段であったが、新たな形態が明らかになった場合にはDSC/TGAを続けた。比較に使用したディフラクトグラムは、化合物Iのモノ-HCl形態I及び化合物Iのビス-HCl形態Iのものであった。結果を以下の表7に示す。

表7：モノ-HCl塩/共結晶の多形試験の結果のまとめ

【表7】

溶媒	XRPD
テトラリン	ガム
NMP	ガム
エチレングリコール	回折不良
DMSO	化合物Iのジ-HCl形態I
アニソール	化合物Iのモノ-HCl形態I
DMF	化合物Iのジ-HCl形態I
クメン	化合物Iのモノ-HCl形態I
3-Me-1-BuOH	化合物Iのモノ-HCl形態I
n-BuOAc	化合物Iのモノ-HCl形態I
トルエン	化合物Iのモノ-HCl形態I
ジオキサン	化合物Iのモノ-HCl形態I
水	化合物Iのモノ-HCl形態I
ヘプタン	化合物Iのモノ-HCl形態I
n-PrOH	化合物Iのモノ-HCl形態I
IPA	化合物Iのモノ-HCl形態I
CH ₃ CN	化合物Iのモノ-HCl形態I
MEK	化合物Iのモノ-HCl形態I
EtOH	化合物Iのモノ-HCl形態I
EtOAc	化合物Iのモノ-HCl形態I
THF	回折不良
MeOH	化合物Iのモノ-HCl形態I
アセトン	化合物Iのモノ-HCl形態I
TBME	化合物Iのモノ-HCl形態I
DCM	化合物Iのモノ-HCl形態I

【0408】

実施例で論じた様々な試験で一貫して見出されるように、化合物Iのモノ-HCl形態Iは、本明細書に記載の化合物Iの他の塩/共結晶と比較して、優れた熱力学的安定性を示す。

【0409】

9. 化合物IのHCl非晶質

化合物 I の H C l 非晶質は、化合物 I の H C l 形態 I を含む T H F / 水溶液を高真空で約 4 ~ 5 日間凍結乾燥することで得た。この物質を次に、室温 ~ 約 4 5 の熱 / 冷サイクルを使用して 1 2 種の溶媒でのスラリー成熟に供した (約 4 日間) 。得られた固体を濾過し、X R P D による分析前に、約 4 0 で真空中、終夜乾燥した。図 5 7 A ~ 5 7 G は、化合物 I の H C l 非晶質出発物質 (5 7 A) 、ならびにその結果クメン (5 7 B) 、n - B u O A c (5 7 C) 、ジオキサン (5 7 D) 、水 (5 7 E) 、I P A (5 7 F) 、及びアセトニトリル (5 7 G) のスラリーから生じた化合物 I の H C l 非晶質サンプルの X 線粉末ディフラクトグラムを示す。同様に、図 5 8 A ~ 5 8 F は、化合物 I の H C l 非晶質出発物質 (5 8 A) 、ならびにその結果 M E K (5 8 B) 、E t O H (5 8 C) 、E t O A c (5 8 D) 、T B M E (5 8 E) 、及び D C M (5 8 F) のスラリーから生じた化合物 I の H C l 非晶質サンプルの X 線粉末ディフラクトグラムを示す。これらのディフラクトグラムで明らかのように、化合物 I の H C l 非晶質は、ある量の化合物 I の H C l 形態 I を含む。

10

【 0 4 1 0 】

図 5 9 は、化合物 I の H C l 非晶質の G V S 等温線を示す。この G V S 等温線に示されるように、約 4 0 % R H 超で、最も顕著には約 8 0 % R H 超で質量の大幅な増加が認められ、これは乾燥への曝露で除去することができる。

【 0 4 1 1 】

化合物 I の H C l 非晶質の水分取り込み試験も行ったところ、周囲条件に曝露するだけで結晶性の緩やかな増加が認められることが実証された。

20

【 0 4 1 2 】

1 0 . 化合物 I の H C l 形態 I

表 4 に示すように、化合物 I の H C l 形態 I は、化合物 I の形態 I と約 1 当量の塩酸を D M F 、3 - M e - 1 - B u O H 、n - B u O A c 、トルエン、水、I P A 、M E K 、E t O H 、D M S O または T H F を含めた様々な溶媒に混合して得られる。約 2 、約 3 、または約 4 当量の塩酸を利用する工程もまた、化合物 I の H C l 形態 I を生成することが見出された。

【 0 4 1 3 】

化合物 I の H C l 形態 I は、X R P D 分析 (図 3) によって特定される結晶である。化合物 I の H C l 形態 I は、以下のピークを含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴づけることができる：8 . 7 、1 5 . 9 、及び 2 0 . 0 ° 2 ± 0 . 2 ° 2 。

30

【 0 4 1 4 】

化合物 I の H C l 形態 I の単結晶分析により、次の単位格子サイズが得られる：

【 化 7 】

結晶系：三斜晶
 空間群：P - 1
 単位格子サイズ：a = 5 . 2 4 4 1 (3) Å、α = 8 9 . 4 2 8 (6) °
 b = 1 1 . 3 2 8 3 (9) Å、β = 8 5 . 4 9 3 (5) °
 c = 2 0 . 1 7 9 8 (1 3) Å、γ = 8 4 . 0 0 8 (6) °

40

【 0 4 1 5 】

化合物 I の H C l 形態 I は、約 2 8 8 で開始し、約 2 9 3 でピーク最大値を有する吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線によって特徴づけることができる (図 3 6) 。

【 0 4 1 6 】

化合物 I の H C l 形態 I は、約 1 0 0 未満で約 3 . 5 % の重量減少、及び約 2 7 0

50

で約 4.5% の重量減少を示す熱重量分析 (TGA) サーマグラムによって特徴づけられる (図 36)。

【0417】

化合物 I の HCl 形態 I は、約 40% ~ 約 90% RH でヒステリシスなく最小限の水分の取り込みを示す動的蒸気収着 (DVS) 分析によって特徴づけられる。DVS 分析では、約 10% RH 未満で最大約 3.5% の重量が追加で示されるが、完全な水分の再取り込みが約 20% RH で認められる。従って、化合物 I の HCl 形態 I の脱水及び再水和は、可逆的であり、その結晶構造を乱さないことが見出された。化合物 I の HCl 形態 I の例示的な DVS 曲線を図 60 に示す。この DVS 分析を考慮すると、化合物 I の HCl 形態 I は、一水和物として特徴づけられる可能性がある。

10

【0418】

化合物 I の HCl 形態 I は、様々な溶媒及び溶媒系で溶解性を示す。有機溶媒、疑似体液、及び一般的な医薬品共溶媒における化合物 I の HCl 形態 I の近似動力学的溶解度のまとめをそれぞれ、表 8 ~ 10 に示す。

表 8 : 有機溶媒中の化合物 I の HCl 形態 I の近似動力学的溶解度

【表 8】

溶媒	近似動力学的溶解度 (mg/mL)
DMSO	10 - 33.3
DMF、PEG300	1 - 10
メタノール、エタノール、P G、ベニバナ種子油、Twee n 80	0.1 - 1
アセトン、MeCN、IPA、 EtOAc、THF、ジオキサ ン、DCM	< 0.1

20

表 9 : 約 3.7 での疑似体液における化合物 I の HCl 形態 I の近似動力学的溶解度

【表 9】

疑似体 液	近似動力学的溶解度 (µg/mL)	
	平衡化 2 時間	平衡化 1 日
SGF (pH 1.2)	6.7	7.8
FeSSIF (pH 5.0)	3.5	3.9
FaSSIF (pH 6.1)	3	3

30

40

表 10 : 医薬品共溶媒における化合物 I の HCl 形態 I の近似動力学的溶解度 (pH 調整なし)

【表 10 - 1】

共溶媒 (水溶液中)	近似動力学的溶解度 (mg/mL)		
	2時間	24時間	7日間
10% Labrasol***	1.15	0.82	0.70
20% Labrasol***	1.84	1.85	1.71

【表 10 - 2】

共溶媒 (水溶液中)	近似動力学的溶解度 (mg/mL)		
	2時間	24時間	7日間
35% Labrasol***	1.90	2.01	1.80
50% Labrasol***	2.05	2.65	2.20
20% PEG	0.27	0.37	--
30% PEG	0.42	0.45	0.41
50% PEG	2.17	0.87	0.69
3% HP-β-CD	0.99	1.12	1.02
5% HP-β-CD	1.45	1.39	1.59
10% HP-β-CD	1.88	2.03	1.93
20% HP-β-CD	2.63	2.81	2.65
30% HP-β-CD	2.98	2.94	--
40% HP-β-CD	3.86	3.84	4.12
2% Captisol*	2.04	2.51	2.54
5% Captisol*	3.01	3.61	3.75
10% Captisol*	3.04	3.41	3.67
40% Captisol*	4.25	4.40	4.33
5% ポロキサマーF68	0.23	0.18	--
10% ポロキサマーF68	0.26	0.21	--
5% Pharmsolve**	0.43	0.69	--
10% Pharmsolve**	0.70	0.57	--
3% TP GS****	1.06	0.64	0.54
5% TP GS****	1.61	1.53	1.32
10% TP GS**** *	1.80	1.93	1.72
20% TP GS**** *	2.45	2.42	2.62

10

20

30

40

* Captisol : スルホブチルエーテル - シクロデキストリン (SBE - - CD) 50

)

* * P h a r m a s o l v e : N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)

* * * L a b r a s o l : カプリロカプロイルポリオキシル - 8 グリセリド

* * * * T P G S : アルファ - トコフェリルスクシネートエステル化ポリエチレングリコール 1000

【 0 4 1 9 】

様々な緩衝液または非緩衝液中での化合物 I の H C 1 形態 I の熱力学的 p H - 溶解度プロファイルを示す。図 6 1 はさらに、化合物 I の遊離塩基の熱力学的 p H - 溶解度プロファイルを含む。化合物 I の遊離塩基は、p H 約 2 . 0 未満で化合物 I の H C 1 形態 I に変化したため、p H 約 2 . 0 未満の化合物 I の遊離塩基のプロファイルにデータが示されていないことに留意されたい。同様に、化合物 I の H C 1 形態 I は、p H 約 3 . 0 超で化合物 I の遊離塩基に変化したため、p H 約 3 . 0 超の化合物 I の H C 1 形態 I のプロファイルにデータは示されていない。化合物 I の遊離塩基及び化合物 I の H C 1 形態 I 系の熱力学的溶解度は、約 3 7 の水浴でそれぞれの系を 7 日間振盪後に特定した。

10

【 0 4 2 0 】

化合物 I の H C 1 形態 I はさらに、望ましい安定性を示す。例えば、粉末形態の化合物 I の H C 1 形態 I は、約 4 0 / 7 5 % R H で、オープンディッシュ条件下、約 6 ヶ月後に X R P D、T G A 及び D S C で測定して形態変化を示さなかった。

【 0 4 2 1 】

p H 範囲約 1 . 2 ~ 約 1 0 . 0 にわたる緩衝液中での化合物 I の H C 1 形態 I の安定性も評価した。これらの溶液を約 6 0 で保存し、2 日目の p H 及び残存 % をアッセイした。データは、化合物 I の H C 1 形態 I が、p H 約 4 . 5 で最も安定であることを示した (図 6 2) 。

20

【 0 4 2 2 】

化合物 I の H C 1 形態 I もまた、高温で多形安定性を示した。化合物 I の H C 1 形態 I を約 5 0 で約 7 2 時間乾熱しても、化合物 I の H C 1 形態 I の結晶形態は、X R P D、D S C、及びプロトン N M R で測定して変化しなかった。約 3 % 重量減少するまで、化合物 I の H C 1 形態 I を T G A 内で約 1 2 0 まで加熱することでわずかな結晶性の損失が見られたが、新たな形態は出現しなかった。この T G A 後の物質を再水和した後 (約 6 0 % R H で 3 日間)、D S C では多形性に大きな影響を示さなかったが、非晶質の内容が出現した (T g 約 2 5 0) 。

30

【 0 4 2 3 】

1 1 . 塩のスクリーニング

固体形態のさらなる塩のスクリーニングを、化合物 I を様々な酸と組み合わせて行った。使用した手順は次の通りであった：約 2 0 m g の化合物 I の遊離塩基形態 I を 2 m L のガラスバイアルに量り入れた。対応する量の酸をモル比 1 : 1 酸 : 化合物 I で加えた。0 . 5 m L の対応する溶媒をそのガラスバイアルに加えた。その混合物を R T (2 5 ± 3) で 3 日間攪拌した。その固体を遠心分離により単離し、この固体を R T で終夜乾燥した。X R P D 分析を乾燥した固体で行った。提供される場合、酸 : 遊離塩基のモル比は、N M R ピークの積分で特定した。これらスクリーニング実験のまとめを表 1 1 に示す。これら塩形態の特徴のまとめを表 1 2 に示す。

40

表 1 1

【表 11 - 1】

酸	Mw	pKa	安全等級	アセトン A	THF/H ₂ O (19:1、v/v) B	EtOA c C
ブランク				遊離塩基 形態 I I	遊離塩基形態 I I	遊離塩基 形態 I I
H ₂ SO ₄	98. 08	-3. 00	1	硫酸塩タ イプA	硫酸塩タイプB	硫酸塩タ イプC
H ₃ PO ₄	98. 00	1.9 6	1	リン酸塩 タイプA	リン酸塩タイプA	リン酸塩 タイプA
マレイン酸	11 6.0 8	1.9 2	1	マレイン 酸塩タイ プA	マレイン酸塩タイ プB	マレイン 酸塩タイ プA
L-酒石酸	15 0.0 9	3.0 2	1	L-酒石 酸塩タイ プA	L-酒石酸塩タイ プA	L-酒石 酸塩タイ プA
フマル酸	11 6.0 8	3.0 3	1	フマル酸 塩タイプ A	フマル酸塩タイプ A	フマル酸 塩タイプ A
クエン酸	19 2.1 3	3.1 3	1	クエン酸 塩タイプ A	クエン酸塩タイプ B	クエン酸 塩タイプ C
グリコール酸	76. 05	3.2 8	1	グリコー ル酸塩タ イプA	グリコール酸塩タ イプA	グリコー ル酸塩タ イプA
L-リンゴ酸	13 4.0 9	3.4 6	1	リンゴ酸 塩タイプ A	リンゴ酸塩タイプ B	リンゴ酸 塩タイプ A
馬尿酸	17 9.1 7	3.5 5	1	遊離塩基 形態 I I	遊離塩基形態 I I	遊離塩基 形態 I I
グルコン酸	19 6.1 6	3.7 6	1	遊離塩基 形態 I I	遊離塩基形態 I I	グルコン 酸塩タイ プA
コハク酸	11 8.0 9	4.2 1	1	コハク酸 塩タイプ A	遊離塩基形態 I I	コハク酸 塩タイプ A

10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

アジピン酸	1 4 6 . 1 4	4 . 4 4	1	アジピン 酸塩タイ プ A	遊離塩基形態 I I	アジピン 酸塩タイ プ B	
1, 2-エタンジ スルホン酸	1 9 0 . 2 0	- 2 . 1 0	2	エジシル 酸塩タイ プ A	エジシル酸塩タイ プ B	エジシル 酸塩タイ プ C	
p-トルエンスル ホン酸	1 9 0 . 2 2	- 1 . 3 4	2	トシル酸 塩タイプ A	トシル酸塩タイプ B	トシル酸 塩タイプ B	10
メタンスルホン酸	9 6 . 1 0	- 1 . 2 0	2	メシル酸 塩タイプ A	メシル酸塩タイプ B	メシル酸 塩タイプ B	
シュウ酸	1 2 6 . 0 4	1 . 2 7	2	シュウ酸 塩タイプ A	シュウ酸塩タイプ A	シュウ酸 塩タイプ A	
エタンスルホン酸	1 1 0 . 1 3	2 . 0 5	2	エシル酸 塩タイプ A	エシル酸塩タイプ A	エシル酸 塩タイプ A	20
マロン酸	1 0 4 . 0 6	2 . 8 3	2	マロン酸 塩タイプ A	マロン酸塩タイプ A	マロン酸 塩タイプ A + 遊離塩 基形態 I I	
ゲンチジン酸	1 5 4 . 1 2	2 . 9 3	2	ゲンチジ ン酸塩タ イプ A	遊離塩基形態 I I	ゲンチジ ン酸塩タ イプ A	30
安息香酸	1 2 2 . 1 2	4 . 1 9	2	遊離塩基 形態 I I	遊離塩基形態 I I	遊離塩基 形態 I I + 追加の ピーク	

表 1 2

【表 1 2 - 1】

結晶形態	酸の安全等 級	重量減少 (%)	吸熱 (開 始、℃)	モル比 (酸 : 遊離塩基)	残存溶媒
硫酸塩タイプ A	I	2 . 8	2 4 4 . 8	1 . 0	0 . 9 % アセトン
グリコール酸塩タ イプ A	I	2 . 0	2 4 5 . 6	1 . 0	0 . 9 % アセトン
アジピン酸塩タイ プ B	I	1 . 2	2 1 2 . 8	1 . 0	0 . 3 % E t O A c

【表 1 2 - 2】

シュウ酸塩タイプ A	I I	2. 0	2 6 9. 4	ND	ND
エシル酸塩タイプ A	I I	1. 1	2 6 2. 9	1. 0	0. 2% アセトン
リン酸塩タイプA	I	0. 1	2 3 3. 4、2 8 7. 9	1. 0	ND
マレイン酸塩タイプ B	I	4. 2	8 4. 4*、1 0 0. 8*、1 7 2. 7、 2 1 3. 8、2 4 9. 9*	1. 0	ND
L-酒石酸塩タイプ A	I	6. 9	2 0 3. 0*、 2 4 9. 6	0. 6	0. 7%T HF
フマル酸塩タイプ A	I	0. 7	1 3 2. 1、1 9 6. 7、2 6 3. 9	0. 9	0. 5%T HF
クエン酸塩タイプ B	I	6. 9	7 8. 8*、1 5 9. 3、 1 9 1. 4、2 4 2. 2	0. 7	4. 5%T HF
L-リンゴ酸塩タイプ B	I	8. 5	9 4. 7*、1 7 0. 6*、 1 7 4. 9*、 2 2 6. 3、 2 4 7. 3*	0. 7	0. 7%T HF
グルコン酸塩タイプ A	I	8. 8	6 9. 7、9 9. 5、1 3 6. 9	1. 0	0. 2% E t O A c
コハク酸塩タイプ A	I	4. 0	1 8 4. 3、2 3 6. 7	0. 6	0. 3% E t O A c
トシル酸塩タイプ A	I I	2. 6	2 2 0. 4、2 5 6. 6	0. 8	ND
メシル酸塩タイプ A#	I I	0. 4	2 4 3. 1、2 5 9. 4*	1. 0	0. 1% アセトン
マロン酸塩タイプ A	I I	4. 1	1 9 3. 6、2 5 5. 1	1. 0	0. 5% アセトン
ゲンチジン酸塩タイプ A	I I	1. 7	2 2 8. 7、2 4 1. 7	1. 0	0. 6% アセトン

* ピーク温度

【0 4 2 4】

1 2 . フォローアップ塩スクリーニング

以下に示す通り、さらなる化合物 I の固体形態を、化合物 I と様々な酸を組み合わせて調べた。

10

20

30

40

50

【0425】

エジシル酸塩：化合物 I の遊離塩基形態 I I を、エタン - 1 , 2 - ジスルホン酸により、モル比 1 : 1 で T H F 中、R T でスラリー化した。

【0426】

ベシル酸塩タイプ A : 化合物 I の遊離塩基形態 I I を、ベンゼンスルホン酸により、モル比 1 : 1 で E t O H / 水 (1 9 : 1、v / v) 中、R T でスラリー化した。ベシル酸塩タイプ B : 化合物 I の遊離塩基形態 I I を、ベンゼンスルホン酸により、モル比 1 : 1 で T H F 中、R T でスラリー化した。

【0427】

トシル酸塩タイプ C : 化合物 I の遊離塩基形態 I I を、p - トルエンスルホン酸により、モル比 1 : 1 で E t O H / 水 (1 9 : 1、v / v) 中、R T でスラリー化した。トシル酸塩タイプ D : 化合物 I の遊離塩基形態 I I を、p - トルエンスルホン酸により、モル比 1 : 1 で A C N 中、R T でスラリー化した。

10

【0428】

イセチオン酸塩タイプ A : 化合物 I の遊離塩基形態 I I を、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸により、モル比 1 : 1 で E t O H / 水 (1 9 : 1、v / v) 中、R T でスラリー化した。

【0429】

ナフタレンジスルホン酸塩タイプ A : 化合物 I の遊離塩基形態 I I を、ナフタレン - 1 , 5 - ジスルホン酸により、モル比 1 : 1 で E t O H / 水 (1 9 : 1、v / v) 中、R T でスラリー化した。

20

【0430】

ナフタレンスルホン酸塩タイプ A : 化合物 I の遊離塩基形態 I I を、ナフタレン - 2 - スルホン酸により、モル比 1 : 1 で E t O H / 水 (1 9 : 1、v / v) 中、R T でスラリー化した。ナフタレンスルホン酸塩タイプ B : 化合物 I の遊離塩基形態 I I を、ナフタレン - 2 - スルホン酸により、モル比 1 : 1 で I P A c 中、R T でスラリー化した。ナフタレンスルホン酸塩タイプ C : 化合物 I の遊離塩基形態 I I を、ナフタレン - 2 - スルホン酸により、モル比 1 : 1 で A C N 中、R T でスラリー化した。

【0431】

クロロベンゼンスルフェートタイプ A : 化合物 I の遊離塩基形態 I I を、4 - クロロベンゼンスルホン酸により、モル比 1 : 1 で I P A c 中、R T でスラリー化した。クロロベンゼンスルフェートタイプ B : 化合物 I の遊離塩基形態 I I を、4 - クロロベンゼンスルホン酸により、モル比 1 : 1 で T H F 中、R T でスラリー化した。

30

【0432】

カンファースルホン酸塩タイプ A : 化合物 I の遊離塩基形態 I I を、カンファースルホン酸により、モル比 1 : 1 で E t O H / 水 (1 9 : 1、v / v) 中、R T でスラリー化した。カンファースルホン酸塩タイプ B : 化合物 I の遊離塩基形態 I I を、カンファースルホン酸により、モル比 1 : 1 で I P A c 中、R T でスラリー化した。カンファースルホン酸塩タイプ C : 化合物 I の遊離塩基形態 I I を、カンファースルホン酸により、モル比 1 : 1 で A C N 中、R T でスラリー化した。

40

【0433】

H C l タイプ B : 2 5 5 9 . 0 m g の化合物 I の H C l 塩形態 I を 5 0 m L の M e O H に懸濁し、5 0 で 2 日間スラリー化した。その固体を濾過により単離し、M e O H で洗浄した (2 × 1 0 m L) 。その固体を R T で真空下、終夜乾燥し、2 2 5 3 . 3 m g の物質を得た。

【0434】

塩形態スクリーニングの結果のまとめを表 1 3 に示す。

表 1 3

【表 13 - 1】

結晶形態	重量減少 (%)	吸熱 (開始、°C)	モル比 (酸：遊離塩基)
エジシル酸塩タイプC	7.3	119.5*、134.9*	0.6
エジシル酸塩タイプD	5.2	107.3*、246.9*	0.6
ベシル酸塩タイプA	3.3	94.0、167.3、221.5、246.9	0.8
ベシル酸塩タイプB	3.2	158.8、257.9	0.8
トシル酸塩タイプB	6.9	218.2*、254.2、182.1#	1.0
トシル酸塩タイプC	4.6	181.5*、259.0、187.5#	1.0
トシル酸塩タイプD	3.9	210.7、225.8*、251.2*、229.1#	0.7
エシル酸塩タイプA	1.0	251.3*、257.5	1.0
イセチオン酸塩タイプA	1.0	250.1	1.0
ナフタレンジスルホン酸塩タイプA	3.6	197.6*	0.9
ナフタレンスルホン酸塩タイプA	3.5	91.1*、188.9*、250.8*、195.1#	1.0

10

20

30

【表 1 3 - 2】

ナフタレンスルホン酸塩 タイプB	6. 8	207. 6、24 2. 1	1. 0
ナフタレンスルホン酸塩 タイプC	1. 6	108. 4*、21 2. 6、243. 7 *	0. 9
クロロベンゼンスルフェ ートタイプA	4. 4	83. 4*、13 9. 9、185. 2 #	1. 1
クロロベンゼンスルフェ ートタイプB	6. 3	82. 9*、21 3. 8*、262. 1、219. 7#	1. 0
カンファースルホン酸塩 タイプA	2. 3	68. 3*、19 9. 3、256. 7 *、263. 1*	0. 9
カンファースルホン酸塩 タイプB	7. 0	160. 0、25 6. 3、172. 2 #	1. 0
カンファースルホン酸塩 タイプC	2. 4	60. 5*、25 6. 1、194. 4 #	1. 0
HC1タイプB	0. 5	285. 9	ND

10

20

* ピーク温度

発熱

【0435】

13. 遊離塩基固体形態のスクリーニング

DSCの結果に基づいてVT-XRPDを実施し、化合物Iの遊離塩基形態Iをさらに特徴づけた。遊離塩基形態Iを150 に加熱した後、形態変化が認められた。新たな形態は遊離塩基タイプCと指定され、30 に冷却した後遊離塩基形態Iに変化した。これは、DSCサイクルの結果で観察された135 での可逆的吸熱シグナルと一致していた。

30

【0436】

DSCの結果に基づいてVT-XRPDを実施し、化合物Iの遊離塩基形態IIをさらに特徴づけた。遊離塩基形態IIを250 に加熱した後、遊離塩基タイプDと指定された新たな形態が認められ、これは、30 まで冷却する過程で白色から黄色への色の変化を伴って別の新たな形態(タイプEと指定)に変化した。

40

【0437】

遊離塩基形態のスクリーニングの結果のまとめを表14に示す。

表 1 4

【表 1 4 - 1】

結晶形態	重量減少 (%)	吸熱(開始、℃)	推測される形態

【表 1 4 - 2】

形態 I	1. 2	1 3 6. 3、2 3 2. 0、2 5 7. 5	無水物
形態 I I	2. 2	2 4 0. 1、2 5 5. 1	無水物
タイプ C	NA	NA	無水物
タイプ D	NA	NA	無水物
タイプ E	0. 8	1 2 6. 4、2 5 7. 3	無水物
タイプ F	9. 2	9 1. 5*、2 3 1. 3*	不明

10

20

【0 4 3 8】

スラリー競合を行い、化合物 I の遊離塩基形態 I I 及びタイプ E の安定性を評価した。化合物 I の遊離塩基形態 I I 及びタイプ E の混合物を 1. 0 mL の飽和 EtOH または MEK 溶液に加えた (5 / RT / 50 で終夜形態 I のスラリー化)。これらの懸濁液を目標温度で攪拌した。化合物 I の遊離塩基形態 I I のみが、これら懸濁液を 5、RT、及び 50 で攪拌した後に認められ、遊離塩基形態 I I が 5 ~ 50 でタイプ E より熱力学的に安定であることが示された。これらの結果を表 1 5 に示す。

表 1 5

【表 1 5】

開始形態	溶媒	温度 (°C)	固体形態
遊離塩基形態 I I 及びタイプ E	EtOH	5	遊離塩基形態 I I
		RT	
		50	
遊離塩基形態 I I 及びタイプ E	MEK	5	遊離塩基形態 I I
		RT	
		50	

30

【0 4 3 9】

スラリー競合を行い、遊離塩基形態 I 及び形態 I I の安定性を評価した。遊離塩基形態 I と形態 I I の混合物を 1. 0 mL の飽和 EtOH または MEK 溶液に加えた (5 / RT / 50 で終夜形態 I のスラリー化)。これらの懸濁液を目標温度で 3 日間攪拌した。遊離塩基形態 I I のみが、これら懸濁液を 5、RT、及び 50 で攪拌した後に認められ、遊離塩基形態 I I が 5 ~ 50 でより熱力学的に安定であることが示された。これらの結果を表 1 6 に示す。

表 1 6

40

【表 1 6】

開始形態	溶媒	温度 (°C)	固体形態
遊離塩基形態 I 及び形態 I I	E t O H	5	遊離塩基形態 I I
		R T	
		5 0	
遊離塩基形態 I 及び形態 I I	M E K	5	遊離塩基形態 I I
		R T	
		5 0	

10

【0 4 4 0】

化合物 I の遊離塩基タイプ E は、1 0 0 m g スケールで、化合物 I の遊離塩基形態 I I を 2 5 0 に 1 5 分間加熱することにより調製した。化合物 I の遊離塩基タイプ E の T G A は、1 5 0 まで 0 . 8 % の重量減少を示した一方、D S C 分析では、1 2 6 . 4 及び 2 5 7 . 3 (開始温度) に 2 つの吸熱ピークを示した。

【0 4 4 1】

化合物 I の遊離塩基形態 I を、以下の表 1 7 に示す通り、さらなるスクリーニングに供した。

表 1 7

【表 1 7】

方法	固体形態 (F B = 遊離塩基)
貧溶媒添加	F B 形態 I 、形態 I I 、非晶質、わずかな固体
低速蒸発	F B 形態 I 、形態 I I
徐冷	F B 形態 I I
R T でスラリー化	F B 形態 I I
5 0 ° C でスラリー化	F B 形態 I 、形態 I I
固体蒸気拡散	F B 形態 I 、形態 I I
液体蒸気拡散	F B 形態 I I 、わずかな固体
湿潤誘起結晶化	F B 形態 I
温度サイクル	F B 形態 I 、形態 I I 、非晶質
合計	F B 形態 I 、形態 I I 、非晶質、わずかな固体

20

30

【0 4 4 2】

化合物 I の遊離塩基形態 I の貧溶媒添加実験を以下の表 1 8 に示す通りに行った。

表 1 8

【表 1 8 - 1】

溶媒	貧溶媒	固体形態
NMP	H 2 O	F B 形態 I + 形態 I I
	E t O A c	わずかな固体
	E t O H	F B 形態 I I
	2 - M e T H F	F B 形態 I I
	M e O H	F B 形態 I I

40

【表 18 - 2】

DMF	トルエン	FB形態 I I
	H ₂ O	FB形態 I
	アセトン	FB形態 I I
DMAc	MEK	わずかな固体
	EtOH	FB形態 I
	IPAc	FB形態 I
	H ₂ O	FB形態 I I
DMSO	H ₂ O	非晶質
	MIBK	非晶質
	EtOH	FB形態 I I
	EtOAc	FB形態 I I
THF/H ₂ O、9:1	EtOH	FB形態 I I
	EtOAc	FB形態 I I
	アセトン	FB形態 I I

10

【0443】

化合物 I の遊離塩基形態 I の低速蒸発実験を以下の表 19 に示す通りに行った。

20

表 19

【表 19】

溶媒、v/v	固体形態
THF/H ₂ O、9:1	FB形態 I
MeOH/DCM、1:1	FB形態 I I
1,4-ジオキサン/H ₂ O、9:1	FB形態 I I

【0444】

化合物 I の遊離塩基形態 I の徐冷実験 (50 ~ 5) を以下の表 20 に示す通りに行った。

30

表 20

【表 20 - 1】

溶媒、v/v	固体形態
THF/H ₂ O、4:1	FB形態 I I
1,4-ジオキサン/H ₂ O、	FB形態 I I
アセトン/H ₂ O、4:1	FB形態 I I
MeOH/DCM、1:1	FB形態 I I

40

【表 20 - 2】

EtOH/DMSO、1 : 2	FB形態 I I
NMP/H ₂ O、3 : 1	FB形態 I I
EtOAc/DMAc、1 : 2	FB形態 I I

10

【0445】

化合物 I の遊離塩基形態 I の室温でのスラリー実験を以下の表 2 1 に示す通りに行った。

表 2 1

【表 2 1 - 1】

溶媒	固体形態
MeOH	FB形態 I I
EtOH	FB形態 I I
ACN	FB形態 I I
アセトン	FB形態 I I
MIBK	FB形態 I I
EtOAc	FB形態 I I
アニソール	FB形態 I I
CPME	FB形態 I I
1, 4-ジオキサン	FB形態 I I
2-MeTHF	FB形態 I I
DCM	FB形態 I I
H ₂ O	FB形態 I I
トルエン	FB形態 I I

20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

THF	FB形態 I I
THF/H ₂ O、aw0.2、98:2	FB形態 I I
THF/H ₂ O、aw0.4、96:4	FB形態 I I
THF/H ₂ O、aw0.6、93:7	FB形態 I I
THF/H ₂ O、aw0.8、87:13	FB形態 I I
MeOH/DCM、1:1	FB形態 I I
MEK/DMSO、3:1	FB形態 I I

10

【0446】

20

化合物 I の遊離塩基形態 I の 50 でのスラリー実験を以下の表 2 2 に示す通りに行った。

表 2 2

【表 2 2】

溶媒、v/v	固体形態
MeOH	FB形態 I I
IPA	FB形態 I I
ACN	FB形態 I I
MEK	FB形態 I I
IPAc	FB形態 I I
2-MeTHF	FB形態 I I
1,4-ジオキサン	FB形態 I I
CHCl ₃	FB形態 I I
トルエン	FB形態 I I
H ₂ O	FB形態 I + 形態 I I
DMSO/EtOH、1:2	FB形態 I I
DMAc/IPAc、1:2	FB形態 I I
DMF/MEK、1:2	FB形態 I I
NMP/H ₂ O、1:1	FB形態 I I
アセトン	FB形態 I I
アセトン/H ₂ O、aw0.2	FB形態 I I
アセトン/H ₂ O、aw0.4	FB形態 I I
アセトン/H ₂ O、aw0.6	FB形態 I I
アセトン/H ₂ O、aw0.8	FB形態 I I

30

40

【0447】

50

化合物 I の遊離塩基形態 I の固体蒸気拡散実験を以下の表 2 3 に示す通りに行った。

表 2 3

【表 2 3】

溶媒	固体形態
DCM	F B 形態 I + 形態 I I
MEK	F B 形態 I
Me OH	F B 形態 I I
E t OH	F B 形態 I + 形態 I I
ACN	F B 形態 I + 形態 I I
THF	F B 形態 I + 形態 I I
アセトン	F B 形態 I I
E t O A c	F B 形態 I + 形態 I I
I P A	F B 形態 I

10

20

【0448】

化合物 I の遊離塩基形態 I の溶液蒸気拡散実験を以下の表 2 4 に示す通りに行った。

表 2 4

【表 2 4】

溶媒	貧溶媒	固体形態
NMP	アセトン	進行中
	H ₂ O	F B 形態 I I
DMSO	E t OH	わずかな固体
	I P A c	わずかな固体
DMA c	ACN	わずかな固体
THF / H ₂ O、 4 : 1	Me OH	F B 形態 I I
	MEK	F B 形態 I I
Me OH / DCM、 1 : 1	H ₂ O	F B 形態 I I
	E t OH	F B 形態 I I

30

40

【0449】

化合物 I の遊離塩基形態 I の湿潤誘起結晶化実験を以下の表 2 5 に示す通りに行った。

表 2 5

【表 2 5】

RTでのRH%	固体形態
約43 (K ₂ CO ₃)	FB形態 I
約58 (NaBr)	FB形態 I
約84 (KCl)	FB形態 I
100 (H ₂ O)	FB形態 I

【0450】

化合物 I の遊離塩基形態 I の温度サイクル (50 ~ 5) 実験を以下の表 2 6 に示す通りに行った。

10

表 2 6

【表 2 6】

溶媒、v/v	固体形態
DCM/MeOH、1:1	FB形態 I I
アセトン/H ₂ O、9:1	FB形態 I I
EtOAc/THF、9:1	FB形態 I I
NMP/IPA、1:2	FB形態 I I
DMSO/MeOH、1:2	FB形態 I I
DMAc/EtOAc、1:2	FB形態 I I
NMP/MEK、1:2	FB形態 I I
DMF/トルエン、1:2	FB形態 I I
DMSO/IPAc、1:2	非晶質
DMAc/アセトン、1:2	FB形態 I + 形態 I I

20

30

【0451】

40

14. 安定性試験

40 及び 60 で真空下保存：化合物 I の HCl 形態 I を、40 及び 60 で真空下保存した。最初の HPLC 純度は 99.3% であった。どちらの実験においても、4 日後に HPLC による形態変化も純度の低下も認められなかった。

【0452】

25 / 60% RH 及び 40 / 75% RH での保存：化合物 I の HCl 形態 I を、25 / 60% RH 及び 40 / 75% RH で保存した。最初の HPLC 純度は 99.3% であった。どちらの実験においても、2 週間後に HPLC による形態変化も純度の低下も認められなかった。

【0453】

50

低湿度試験：化合物 I の H C l 塩形態 I を N₂ 下に置き、20 分及び 60 分でインサイチュ X R P D により確認した。新たな形態が、N₂ プリード下、20 分間で認められた（相対湿度は 10.2 % R H として測定された）。この新たな形態は、周囲条件に曝露されると急速に H C l 塩形態 I に戻った。H C l 塩形態 I を N₂ プリード下に約 60 分間置き、T G A 及び D S C を測定した。T G A の結果により、150 まで 1.6 % の重量減少が示され、D S C の結果により、244.4（開始温度）及び 265.5（ピーク温度）に 2 つの吸熱ピークが示された。

【0454】

化合物 I の H C l 形態 I のさらなる溶解度試験により、表 27 に示す結果が得られた。

表 27

10

【表 27】

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶媒 (v/v)	溶解度 (mg/mL)
DMSO	S > 36.0	CPME	S < 2.0
NMP	4.0 < S < 6.7	ACN	S < 2.2
MeOH	1.9 < S < 6.3	n-ヘプタン	S < 1.9
EtOH	S < 2.2	トルエン	S < 2.1
IPA	S < 1.9	DCM	S < 2.1
アセトン	S < 2.2	1,4-ジオキサン	S < 2.1
CHCl ₃	S < 2.3	MTBE	S < 2.0
MIBK	S < 2.3	MeOH/H ₂ O、4:1	S < 2.0
EtOAc	S < 2.0	EtOH/H ₂ O、4:1	S < 2.0
IPAc	S < 2.3	アセトン/H ₂ O、4:1	S < 1.9
アニソール	S < 2.3	THF/H ₂ O、4:1	2.0 < S < 2.5
THF	S < 1.9	ACN/H ₂ O、4:1	2.9 < S < 3.8
2-MeTHF	S < 2.1	MeOH/DCM、1:1	6.8 < S < 12.5

20

30

【0455】

15.さらなる塩スクリーニング

以下に示す通り、ある特定の塩形態を調製及び分析した。結果のまとめを表 28 に示す。

表 28

【表 2 8】

結晶形態 (サンプル I D)	重量減少 (%)	吸熱 (開始、℃)	モル比 (酸：遊離塩基)	残存溶媒
エシル酸塩形態 I	1. 4	2 0 9. 3、2 5 5. 4	1. 0	検出されず
イセチオン酸塩タイプ A	1. 8	2 4 9. 6	1. 0	検出されず
ナフタレンジスルホン酸塩タイプ A	3. 8	1 9 1. 8 *	1. 0	0. 9 % w t E t O H
メシル酸塩タイプ A	2. 4	2 7 3. 4	0. 9	0. 1 % w t アセトン
H C l 塩形態 I	4. 0	6 6. 9、2 8 1. 3	1. 0	N A

10

20

* ピーク温度

【 0 4 5 6 】

化合物 I のエシル酸塩タイプ A を、3 0 0 m g スケールでエタノール / 水 (1 9 : 1、v / v) から以下の手順により調製した：2 9 9 . 5 m g の化合物 I の遊離塩基形態 I I 及び 8 4 . 3 m g のエタンスルホン酸を 2 0 m L のガラスバイアルに量り入れた。7 m L の E t O H / 水 (1 9 : 1、v / v) を加えて懸濁液を形成した。この混合物を R T で 3 日間攪拌し、その固体を遠心分離により単離し、真空下、R T で終夜乾燥した。乾燥固体の X R P D パターンにより、少量の遊離塩基が残存することが示された。この固体を 5 m L の E t O H に懸濁し、約 1 0 m g の酸を加えた。その混合物を R T で 1 . 5 時間攪拌した。湿潤物質の X R P D パターンに遊離塩基のピークは認められなかった。その固体を遠心分離により単離し、真空下、R T で 3 時間乾燥した。3 2 3 . 7 m g の白色粉末が収集された。

30

【 0 4 5 7 】

化合物 I のイセチオン酸塩タイプ A を、3 0 0 m g スケールでエタノール / 水 (1 9 : 1、v / v) から以下の手順により調製した：3 0 1 . 5 m g の化合物 I の遊離塩基形態 I I 及び 8 4 . 9 m g の 2 - ヒドロキシエタンスルホン酸 (8 0 %) を 2 0 m L のガラスバイアルに量り入れた。5 m L の E t O H / 水 (1 9 : 1、v / v) を加えて懸濁液を形成した。この混合物を R T で 3 日間攪拌し、その固体を遠心分離により単離し、真空下、R T で終夜乾燥した。乾燥固体の X R P D パターンにより、少量の遊離塩基が残存することが示された。この固体を 5 m L の E t O H に懸濁し、約 1 0 m g の酸を加えた。その混合物を R T で 1 . 5 時間攪拌した。湿潤物質の X R P D パターンに遊離塩基のピークは認められなかった。その固体を遠心分離により単離し、真空下、R T で 3 時間乾燥した。3 3 7 . 1 m g の白色粉末が収集された。

40

【 0 4 5 8 】

化合物 I のナフタレンジスルホン酸塩タイプ A を、3 0 0 m g スケールでエタノール /

50

水（19：1、v/v）から以下の手順により調製した：299.7 mgの化合物Iの遊離塩基形態II及び226.8 mgのナフタレン-1,5-ジスルホン酸を20 mLのガラスバイアルに量り入れた。5 mLのEtOH/水（19：1、v/v）を加えて懸濁液を形成した。この混合物をRTで3日間攪拌し、その固体を遠心分離により単離し、真空下、RTで終夜乾燥した。乾燥固体のXRPDパターンにより、少量の遊離塩基が残存することが示された。約20 mgの酸を加え、その混合物をRTで1時間攪拌した。湿潤物質のXRPDパターンに遊離塩基のピークは認められなかった。その固体を遠心分離により単離し、真空下、RTで3時間乾燥した。475.9 mgのピンク色粉末が収集された。

【0459】

化合物Iのメシル酸塩タイプAを、500 mgスケールでアセトンから以下の手順により調製した：500.4 mgの化合物Iの遊離塩基形態II及び114.3 mgのメタンサルホン酸を20 mLのガラスバイアルに量り入れた。9 mLのアセトンを加えて懸濁液を形成した。この混合物をRTで3日間攪拌したところ、湿潤物質のXRPDパターンにより変換が確認された。その固体を遠心分離により単離し、真空下、RTで終夜乾燥した。563.9 mgの白色粉末が収集された。

【0460】

16. 動力的溶解度試験

動力的溶解度試験を次のように行った：約40～55 mgの物質を5 mLのEPパイプに量り入れた。4 mLの水/生体関連媒体（SGF、FaSSIF、またはFeSSIF）を対応するサンプルのパイプに加えた（薬物ロード：遊離塩基として約10 mg/mLと計算）。これらのパイプにしっかりと蓋をし、物質が媒体と接触していることを確認した。これらサンプルのバイアルをローラーに置き、37℃で回転を開始した（速度：25 r/分）。サンプルを1、2、4、24時間で採取した。各時点で、1.0 mLの懸濁液を2 mLの遠心分離管に移し、サンプルを遠心分離した。上清を0.45 µmのPTFE膜で濾過し、溶解度とpHを測定した。残留固体のXRPD試験を実施した。

【0461】

水中での動力的溶解度の結果のまとめを表29に示す。

表29

【表29-1】

結晶形態 (サンプル ID)	溶解度 (mg/mL)				pH*				最終形態			
	1時間	2時間	4時間	24時間	1時間	2時間	4時間	24時間	1時間	2時間	4時間	24時間
エシル酸塩 タイプA	1.7	1.5	1.4	1.3	2.3	2.0	2.2	2.1	遊離塩基形態II			

10

20

30

【表 29 - 2】

イセチオン 酸塩タイプ A	1. 5	1. 3	1. 3	1. 2	2. 1	2. 0	2. 1	2. 1	遊離塩基形態 I I
ナフタレン ジスルホン 酸塩タイプ A	0. 0 0 1 4	0. 0 0 2 5	0. 0 0 1 5	0. 0 0 1 6	2. 8	2. 6	2. 5	2. 4	ナフタレンジスルホン 酸塩タイプ A 及び 1 つ の追加のピーク
メシル酸塩 タイプ A	1. 4	1. 3	1. 3	1. 3	1. 9	1. 9	2. 2	2. 0	遊離塩基形態 I I
HC I 塩形 態 I	0. 2 2	0. 2 5	0. 1 8	0. 1 8	3. 1	2. 9	3. 0	2. 9	HC I 塩形態 I 及び遊 離塩基形態 I I

* 水の本来の pH は 7.6 であった

【 0 4 6 2 】

S G F 中での動力的溶解度の結果のまとめを表 30 に示す。

表 30

【表 30】

結晶形態 (サンプル I D)	溶解度 (mg / mL)				p H *				最終形態			
	1 時 間	2 時 間	4 時 間	2 4 時間	1 時 間	2 時 間	4 時 間	2 4 時間	1 時 間	2 時 間	4 時 間	2 4 時間
エシル酸塩 タイプ A	0. 0 9 2	0. 1 0	0. 0 8 7	0. 0 8 3	2. 1	1. 9	2. 1	1. 9	HC I 塩形態 I			
イセチオン 酸塩タイプ A	0. 0 7 7	0. 0 8 1	0. 0 7 3	0. 0 6 9	1. 9	1. 9	2. 1	2. 0	HC I 塩形態 I 及び 1 つの追加のピーク			
ナフタレン ジスルホン 酸塩タイプ A	0. 0 1 9	0. 0 1 6	0. 0 1 8	0. 0 1 6	2. 0	1. 9	2. 0	1. 8	ナフタレンジスルホン 酸塩タイプ A			
メシル酸塩 タイプ A	0. 0 8 1	0. 0 9 6	0. 0 8 0	0. 0 7 6	1. 9	2. 0	2. 0	1. 9	HC I 塩形態 I 及び 1 つの追加のピーク			
HC I 塩形 態 I	0. 0 4 1	0. 0 3 9	0. 0 3 6	0. 0 3 5	1. 9	1. 9	2. 0	2. 0	HC I 塩形態 I			

10

20

30

40

50

* S G F の本来の p H は 1 . 8 であった

【 0 4 6 3 】

F a S S I F 中での動力的溶解度の結果のまとめを表 3 1 に示す。

表 3 1

【表 3 1】

結晶形態 (サンプル I D)	溶解度 (m g / m L)				p H *				最終形態			
	1 時 間	2 時 間	4 時 間	2 4 時間	1 時 間	2 時 間	4 時 間	2 4 時間	1 時 間	2 時 間	4 時 間	2 4 時間
エシル酸塩 タイプ A	0. 0 1 5	0. 0 1 2	0. 0 2 4	0. 0 0 4 0	5. 2	5. 0	4. 3	3. 8	遊離塩基形態 I I			
イセチオン 酸塩タイプ A	0. 0 2 0	0. 0 2 6	0. 0 1 8	0. 0 1 5	3. 9	3. 9	3. 9	3. 9	遊離塩基形態 I I 及 びイセチオン酸塩タ イプ A			
ナフタレン ジスルホン 酸塩タイプ A	0. 0 0 3 5	0. 0 0 3 7	0. 0 0 3 0	0. 0 0 2 7	2. 8	2. 7	2. 6	2. 5	新たな形態 X			
メシル酸塩 タイプ A	0. 0 6 2	0. 0 5 5	0. 0 3 9	0. 0 2 0	4. 1	3. 7	3. 6	4. 0	遊離塩基形態 I I 及 び 1 つの追加のピー ク			
H C 1 塩形 態 I	0. 0 1 2	0. 0 1 3	0. 0 1 3	0. 0 1 1	5. 4	5. 1	5. 2	4. 6	H C 1 塩形態 I 及び 遊離塩基形態 I I			

10

20

30

* F a S S I F の本来の p H は 6 . 5 であった

【 0 4 6 4 】

F e S S I F 中での動力的溶解度の結果のまとめを表 3 2 に示す。

表 3 2

【表 3 2 - 1】

結晶形態 (サンプル I D)	溶解度 (m g / m L)				p H *				最終形態			
	1時 間	2時 間	4時 間	24 時間	1時 間	2時 間	4時 間	24 時間	1時 間	2時 間	4時 間	24 時間
エシル酸塩 タイプ A	0. 06 0	0. 02 7	0. 01 4	0. 01 1	4. 8	4. 7	4. 7	4. 4	新た な形 態 I	遊離塩基形態 I		
イセチオン 酸塩タイプ A					4. 6	4. 7	4. 7	4. 6	遊離塩基形態 I I			

10

【表 3 2 - 2】

	0. 00 58	0. 00 53	0. 00 52	0. 00 54							
ナフタレン ジスルホン 酸塩タイプ A	0. 00 88	0. 00 79	0. 00 69	0. 00 59	4. 6	4. 6	4. 6	4. 6	新たな形態 X		
メシル酸塩 タイプ A	0. 02 3	0. 02 0	0. 00 84	0. 00 83	4. 7	4. 5	4. 6	4. 6	遊離塩基形態 I I		
H C 1 塩形 態 I	0. 04 9	0. 03 1	0. 01 0	0. 00 72	4. 9	4. 7	4. 7	4. 5	H C 1 塩 形態 I	遊離塩基形態 I	

20

30

【 0 4 6 5 】

表 3 2 に示す結果により、化合物 I の H C 1 形態 I は、F e S S I F 中で好ましい動力学的溶解度を有することが示される。

【 0 4 6 6 】

本明細書で引用されるすべての特許及び他の参考文献は、本開示が関連する当業者の技能のレベルを示しており、表及び図を含めて、各参考文献が参照することにより個々に全体として組み込まれた場合と同じ程度に、参照することにより全体として組み込まれる。

40

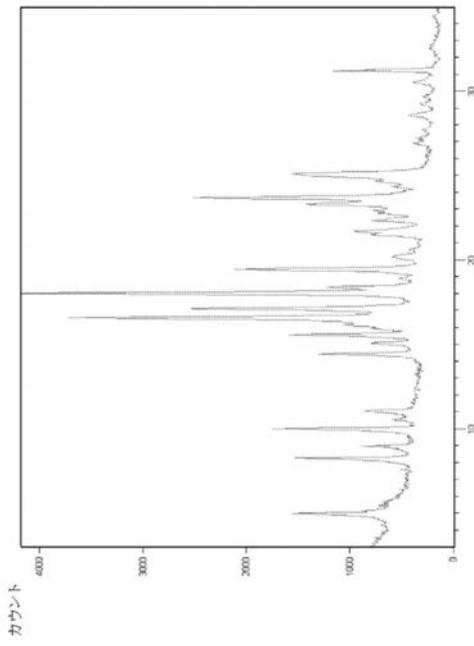
【 0 4 6 7 】

当業者には、本開示が、言及された目的及び利点、ならびにそれに固有のものを得ることに十分に適応していることが容易に理解されよう。好ましい実施形態を現在代表するものとして本明細書に記載される方法、変形、及び組成物は、例示的なものであり、本開示の範囲に対する制限として意図されるものではない。その中の変更及び他の使用は、当業者に想起されるが、これらは、本開示の主旨に包含され、特許請求の範囲によって画定される。

50

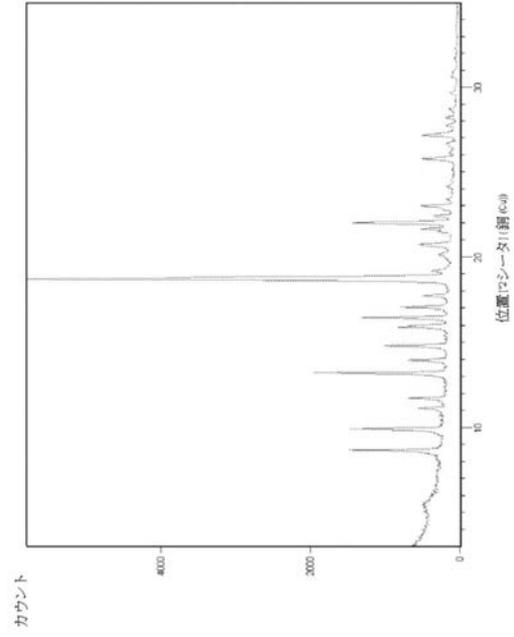
【 図 1 】

【 図 1 】



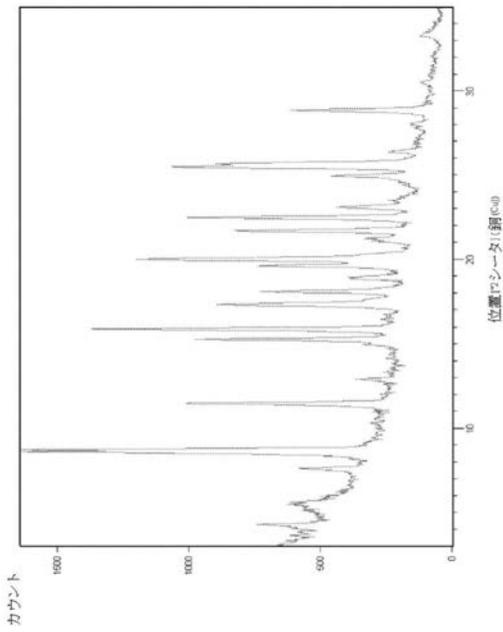
【 図 2 】

【 図 2 】



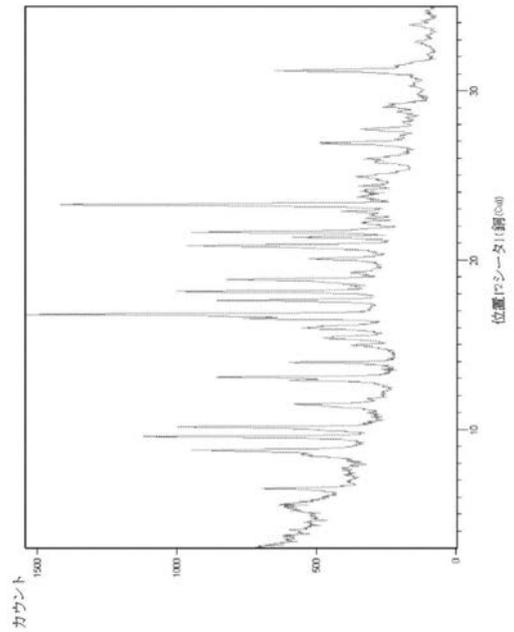
【 図 3 】

【 図 3 】



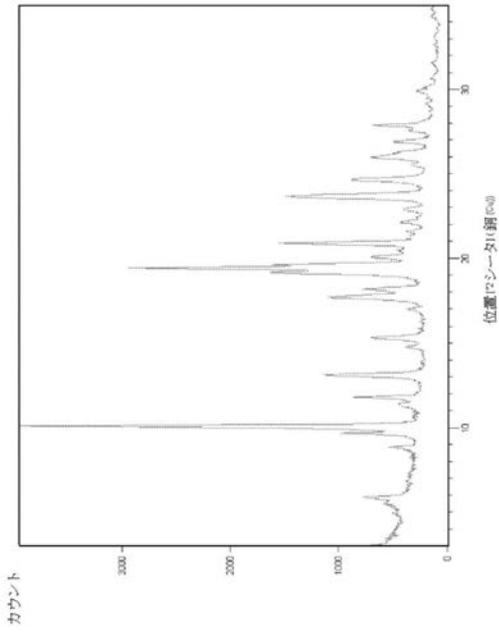
【 図 4 】

【 図 4 】



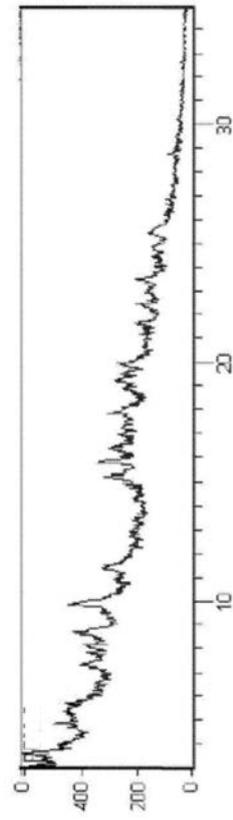
【図5】

【図5】



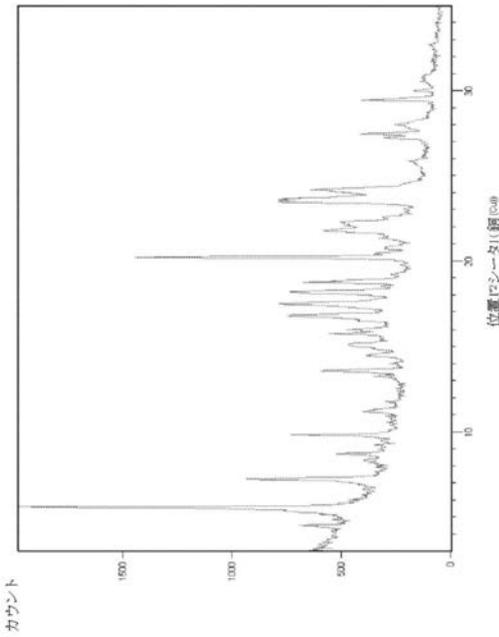
【図6】

【図6】



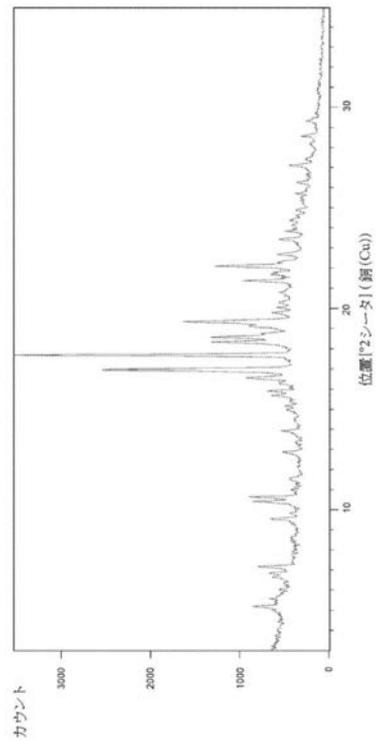
【図7】

【図7】



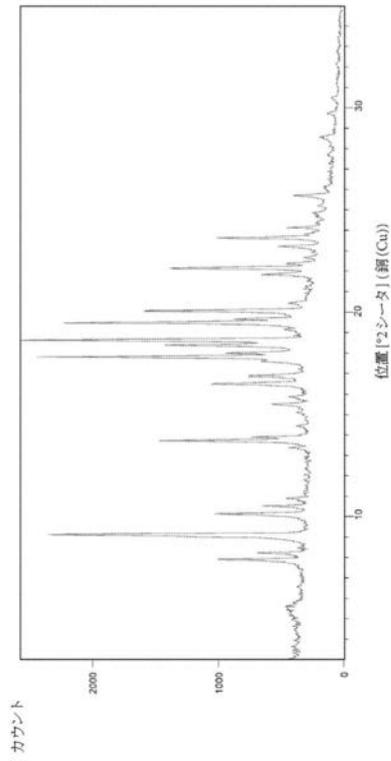
【図8】

【図8】



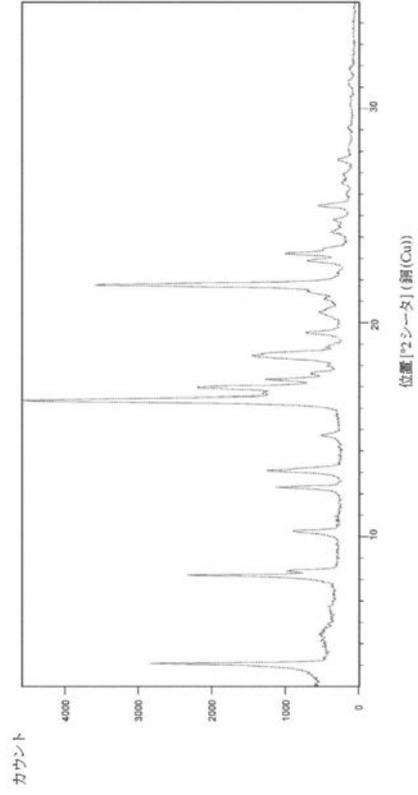
【図9】

【図9】



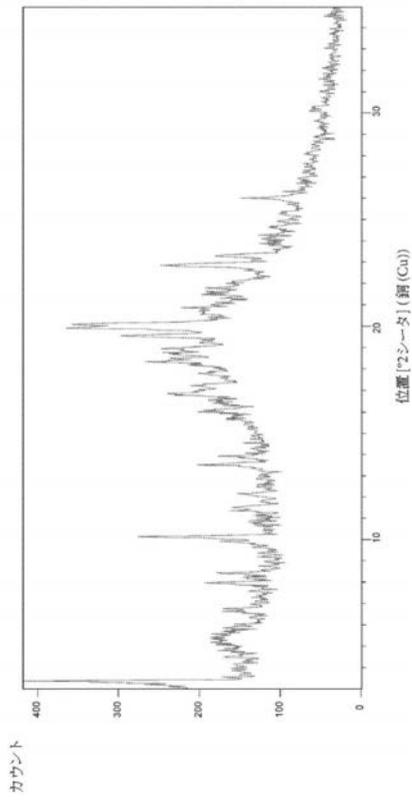
【図10】

【図10】



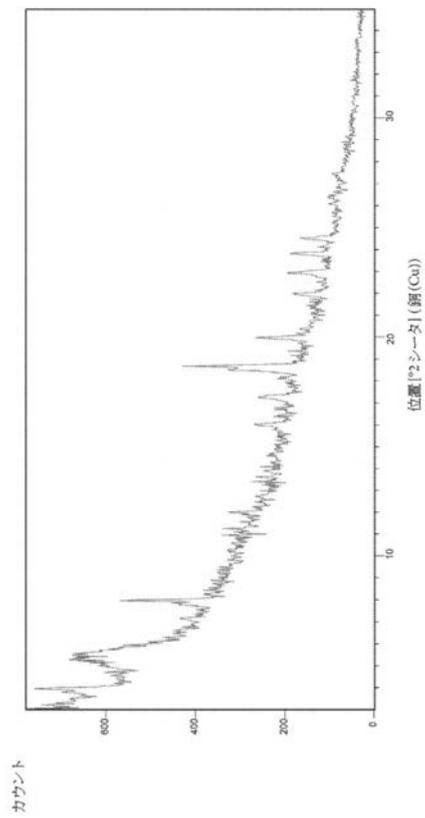
【図11】

【図11】



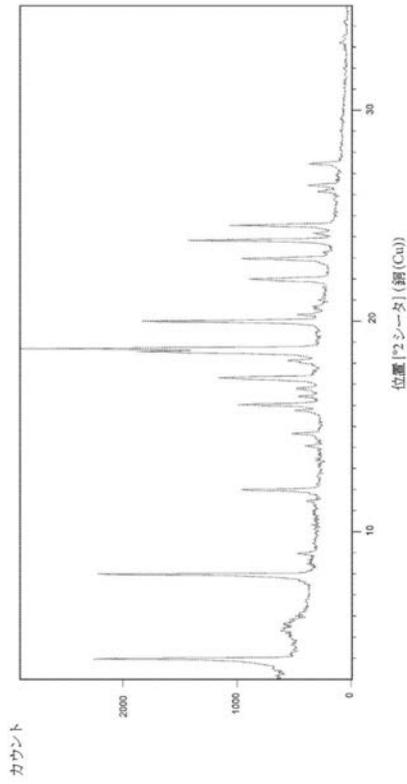
【図12】

【図12】



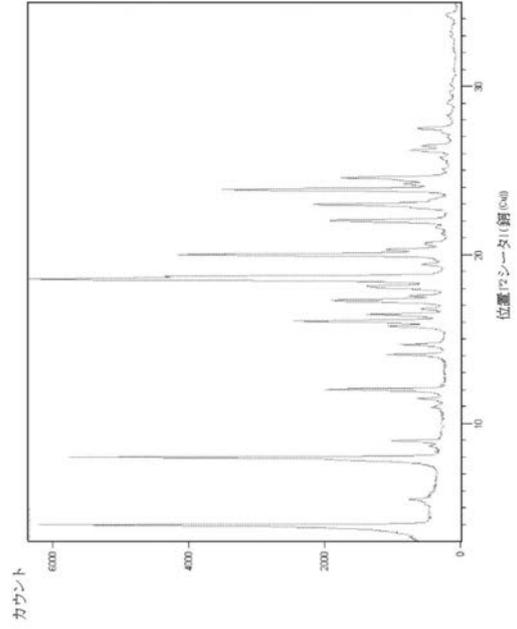
【図13】

【図13】



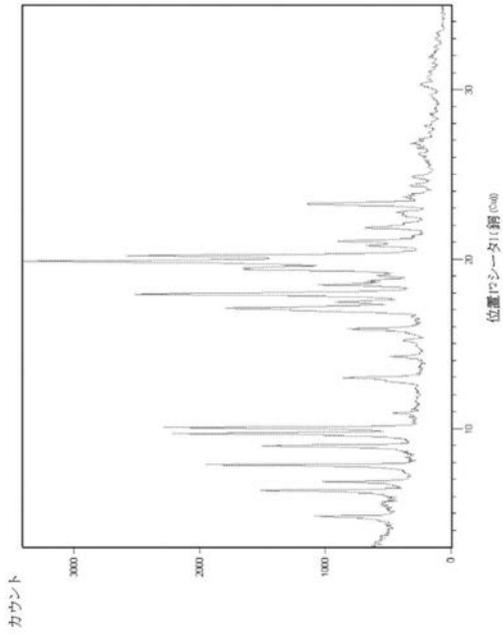
【図14】

【図14】



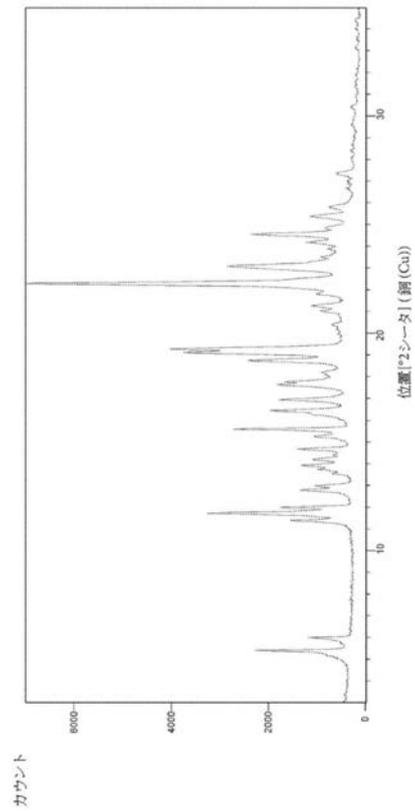
【図15】

【図15】



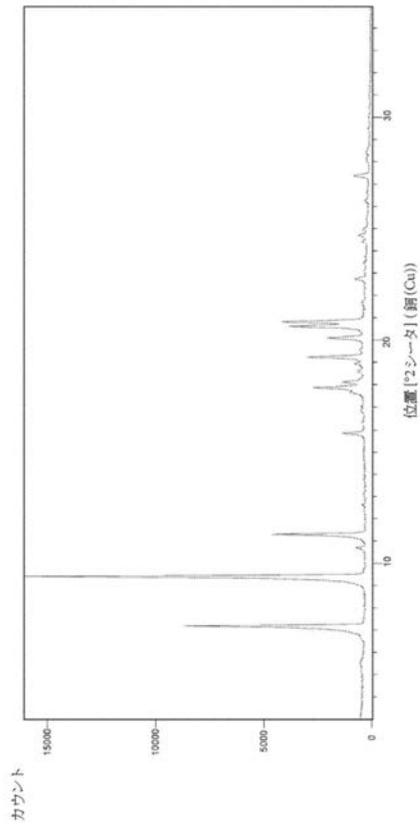
【図16】

【図16】



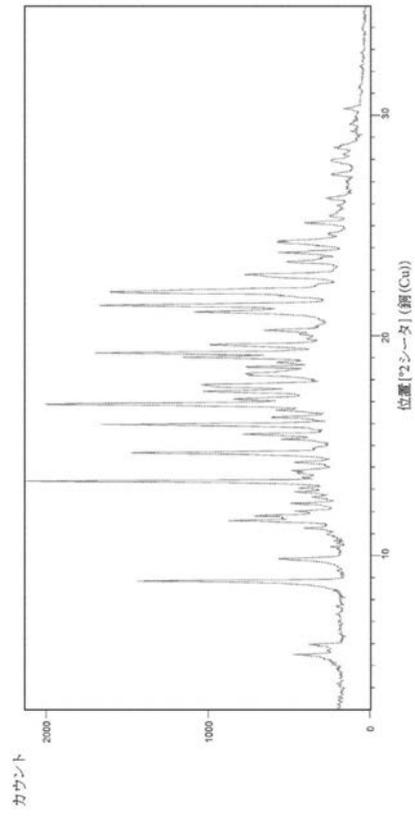
【図17】

【図17】



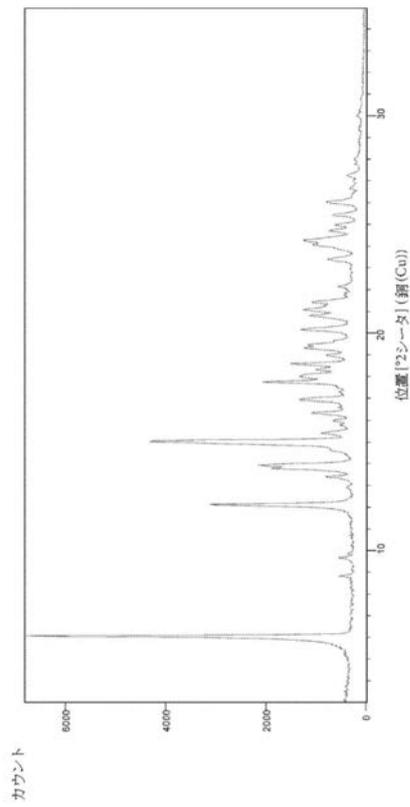
【図18】

【図18】



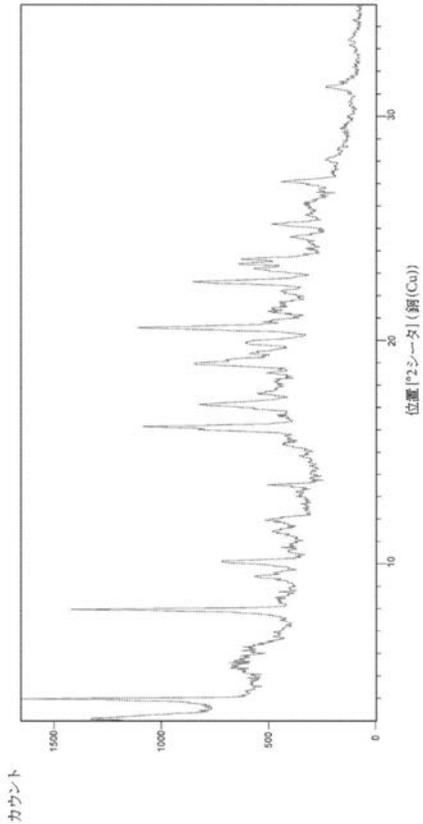
【図19】

【図19】



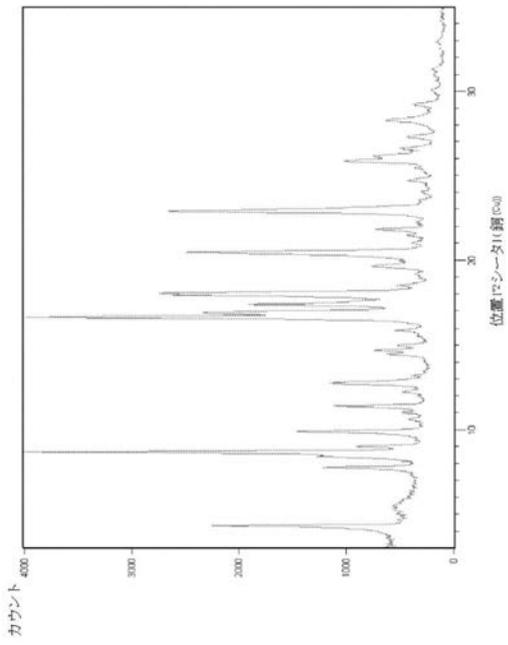
【図20】

【図20】



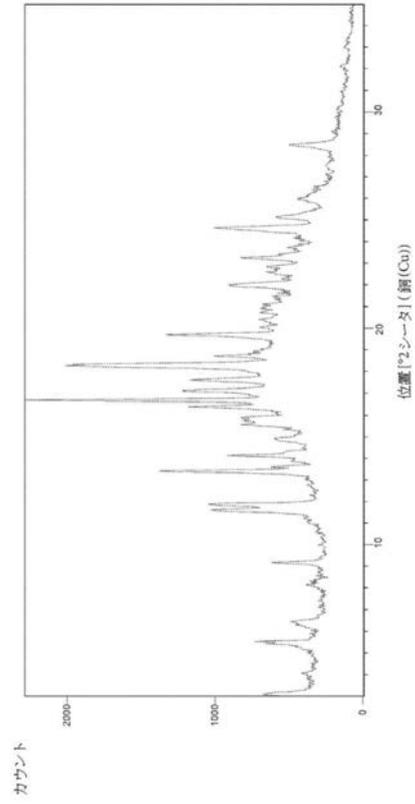
【図 2 1】

【図 2 1】



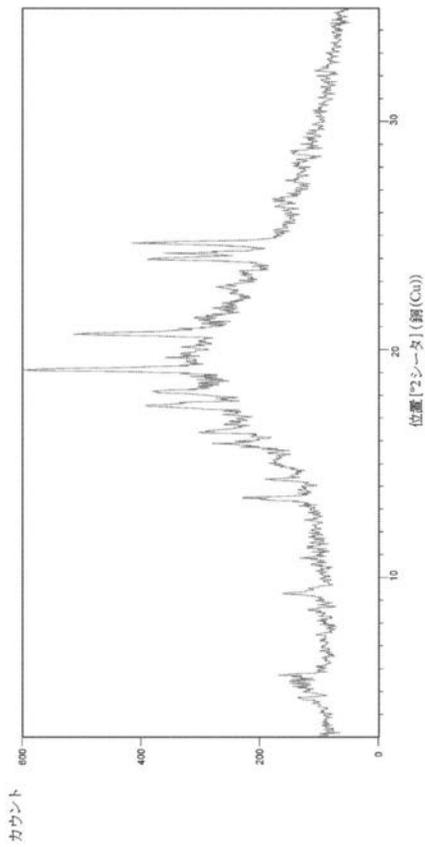
【図 2 2】

【図 2 2】



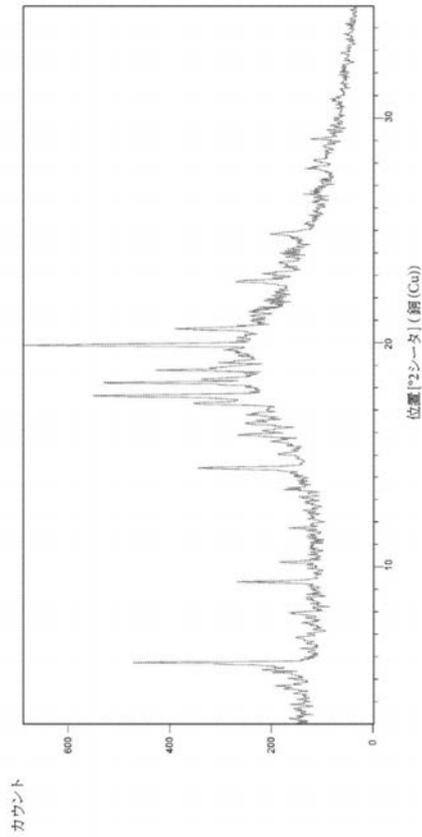
【図 2 3】

【図 2 3】



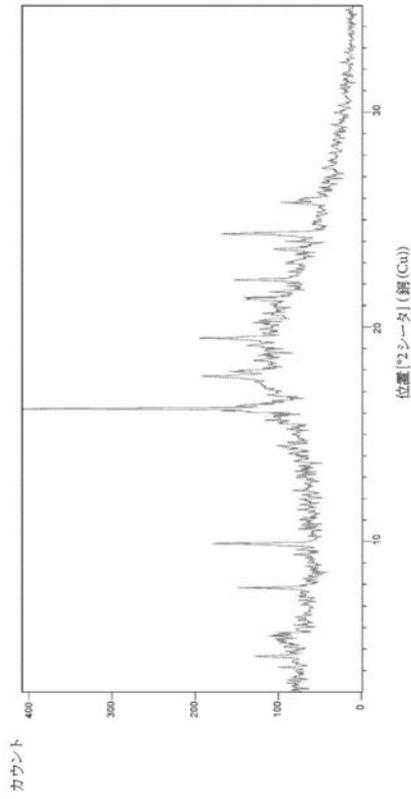
【図 2 4】

【図 2 4】



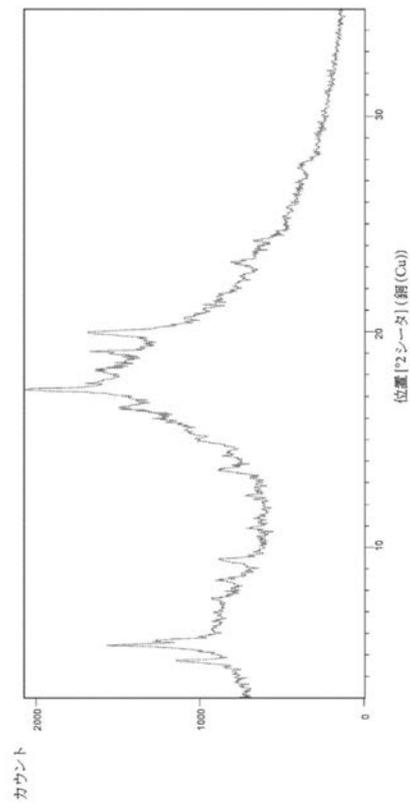
【図 25】

【図 25】



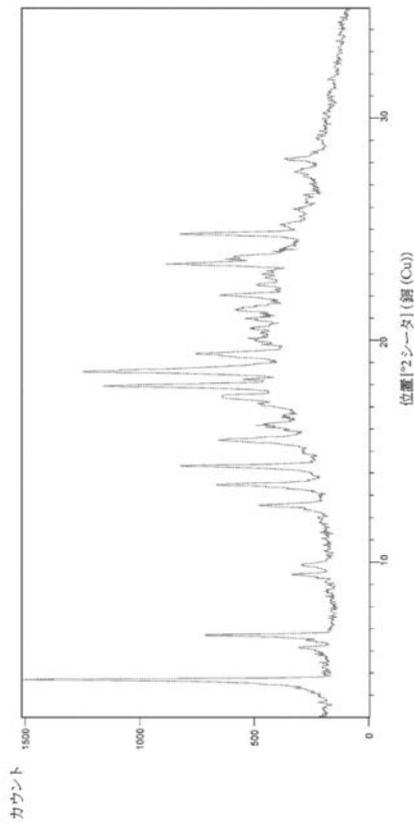
【図 26】

【図 26】



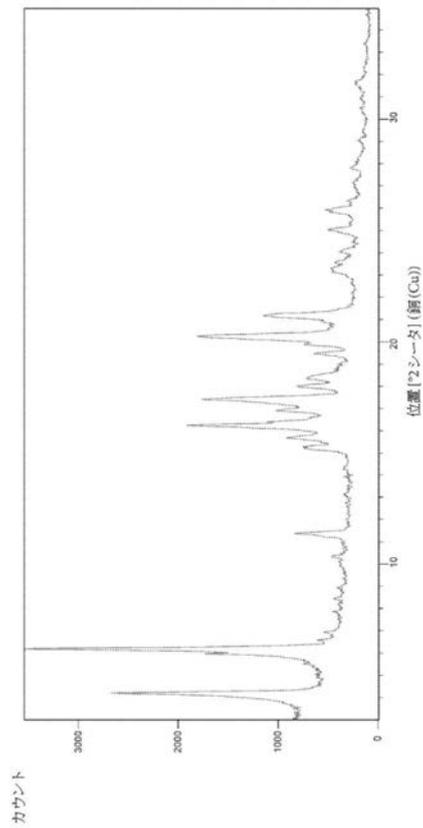
【図 27】

【図 27】

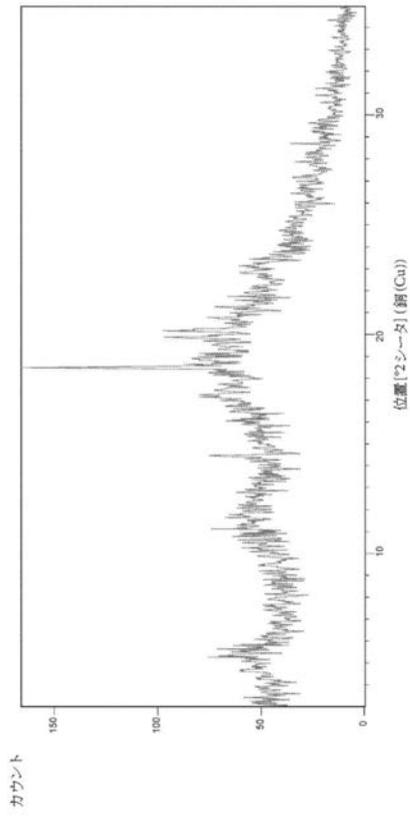


【図 28】

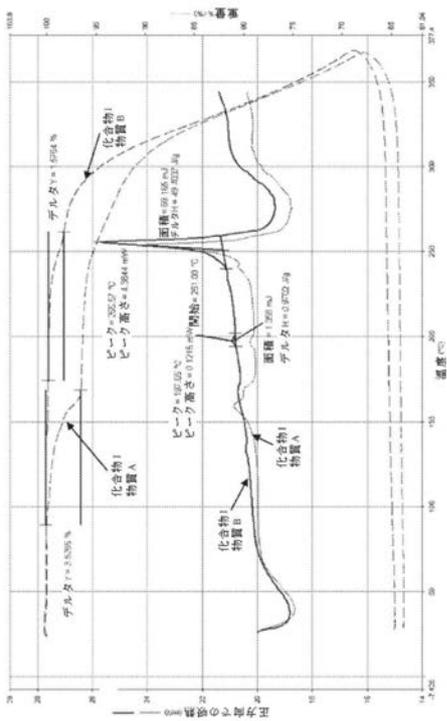
【図 28】



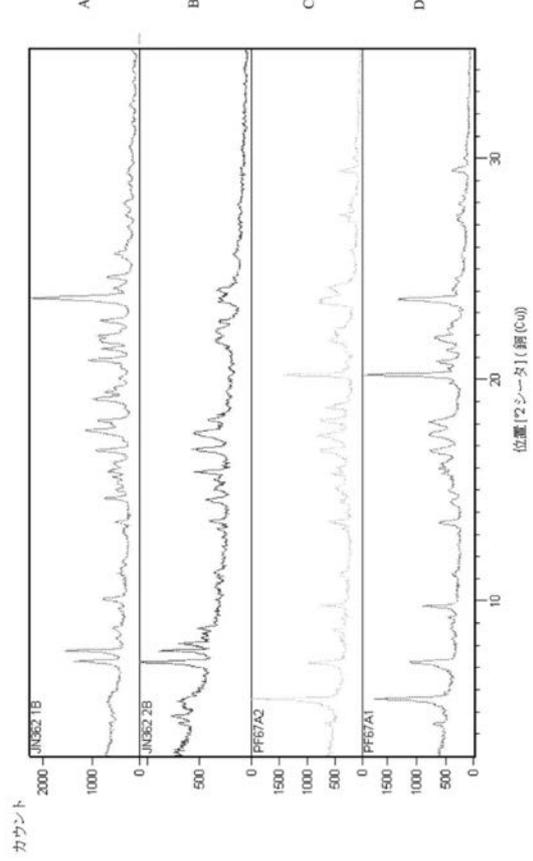
【図29】



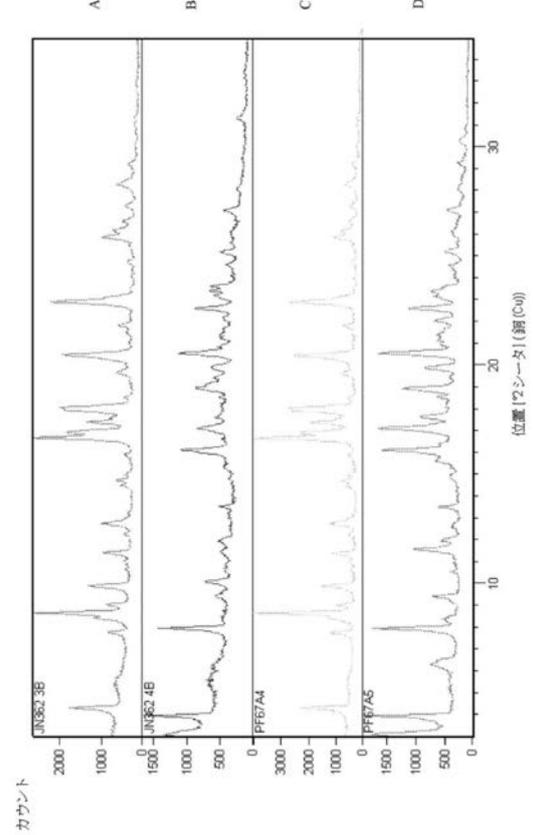
【図31】



【図30】

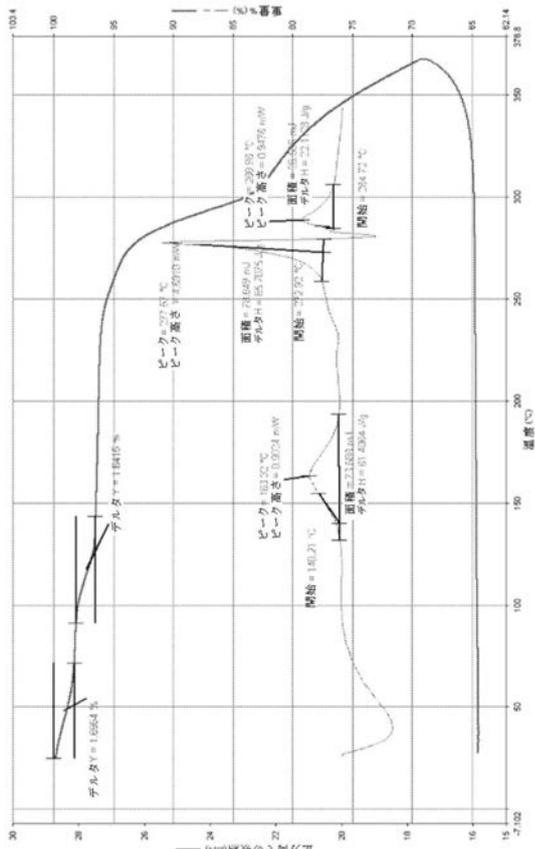


【図32】



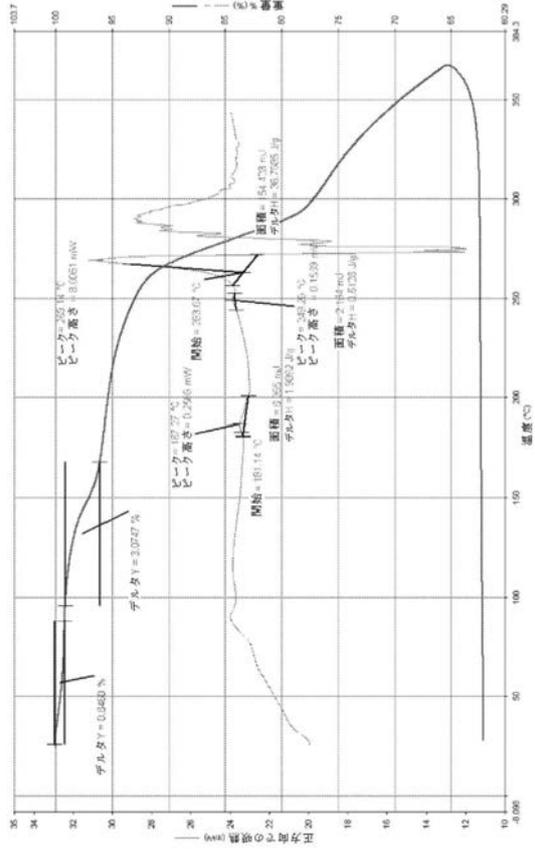
【 図 3 3 】

【 図 3 3 】



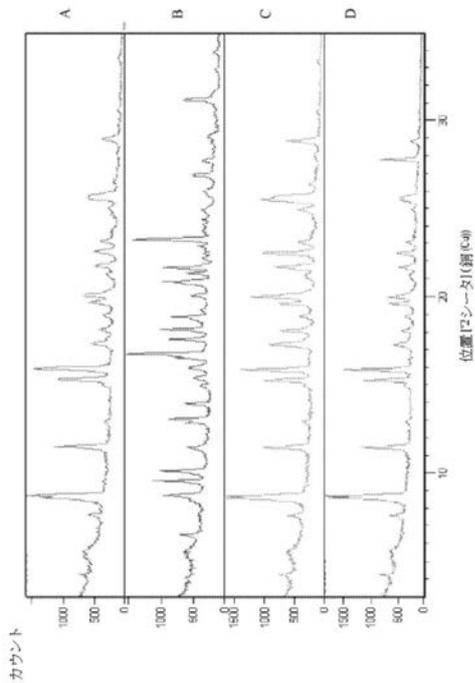
【 図 3 4 】

【 図 3 4 】



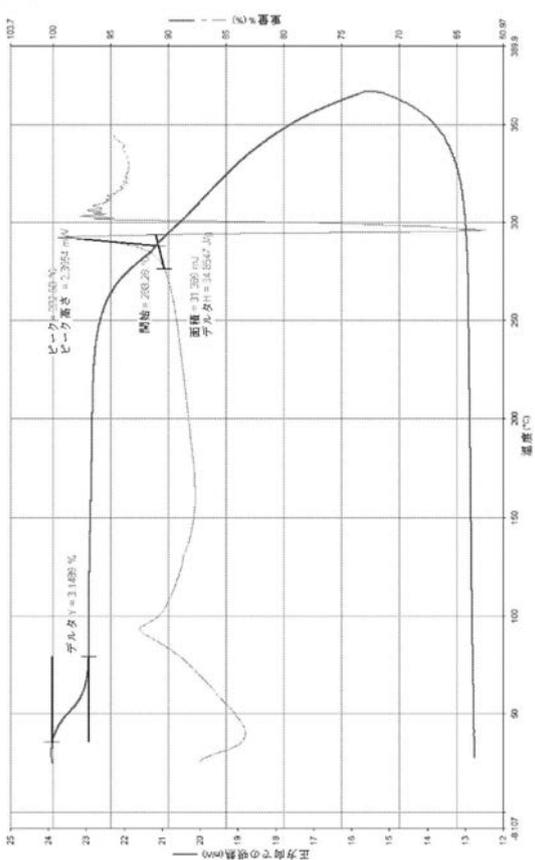
【 図 3 5 】

【 図 3 5 】



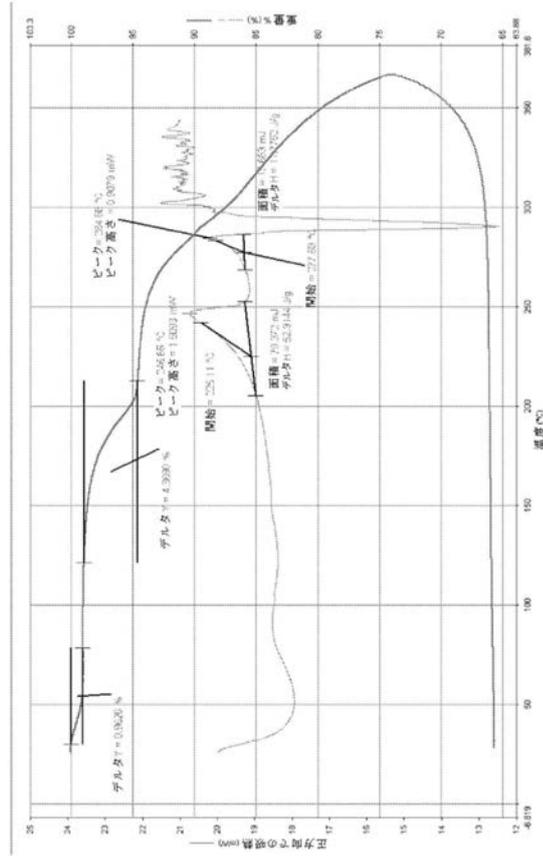
【 図 3 6 】

【 図 3 6 】



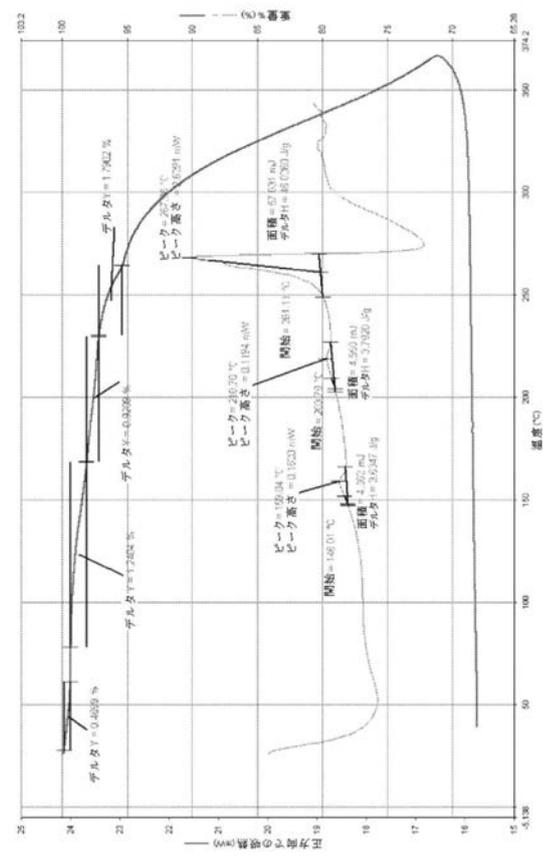
【 図 3 7 】

【 図 3 7 】



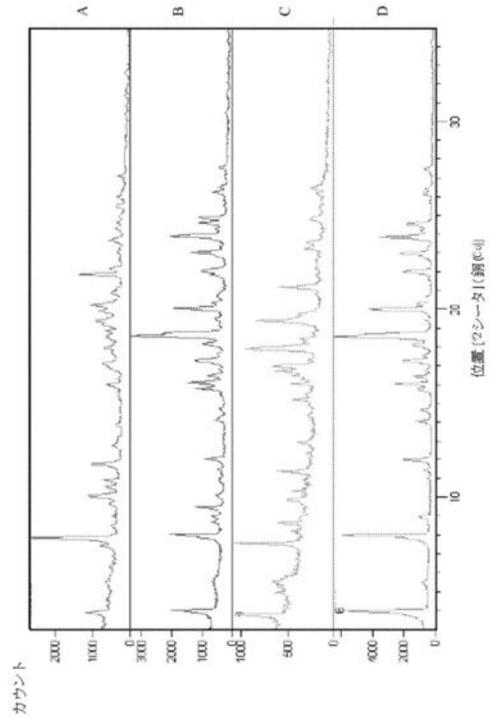
【 図 3 9 】

【 図 3 9 】



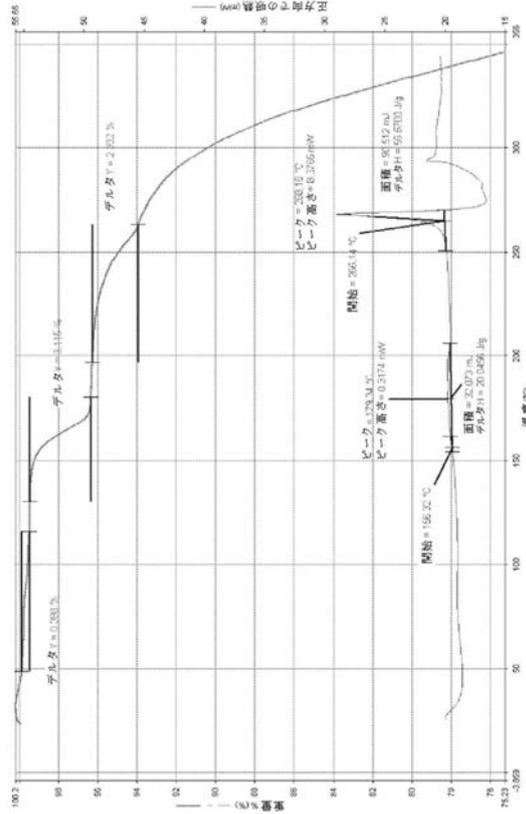
【 図 3 8 】

【 図 3 8 】



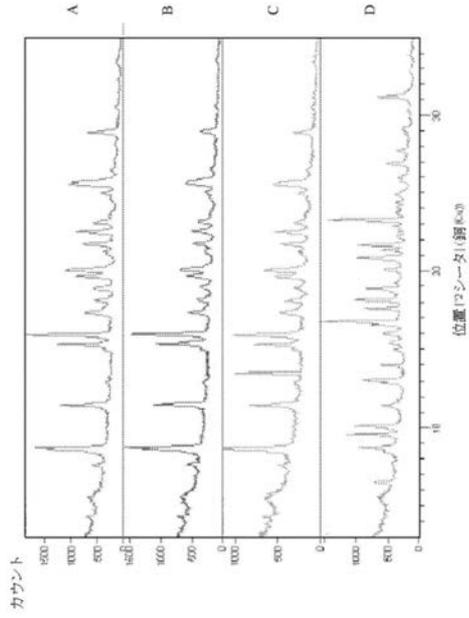
【 図 4 0 】

【 図 4 0 】



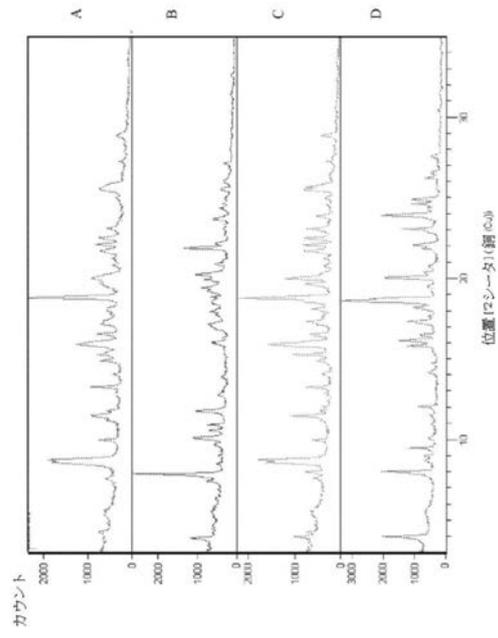
【 図 4 1 】

【 図 4 1 】



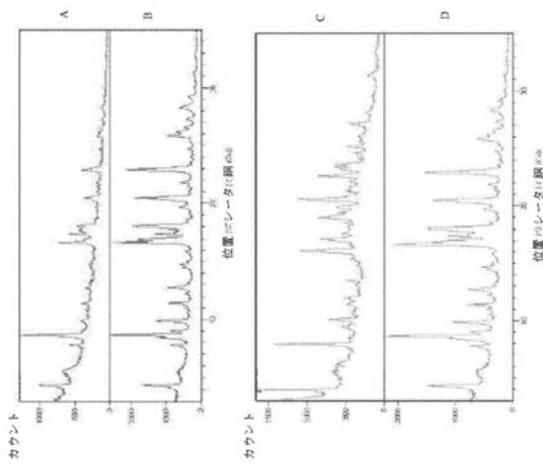
【 図 4 2 】

【 図 4 2 】



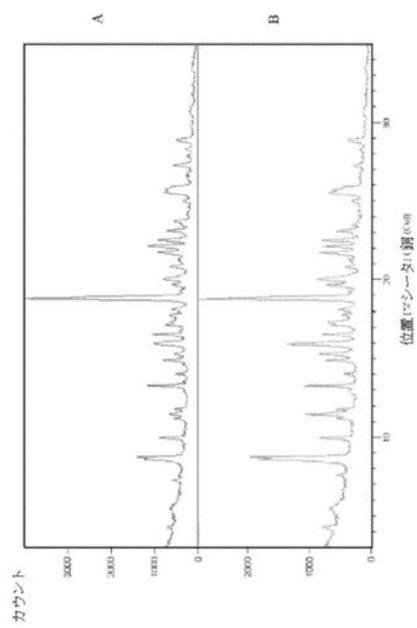
【 図 4 3 】

【 図 4 3 】



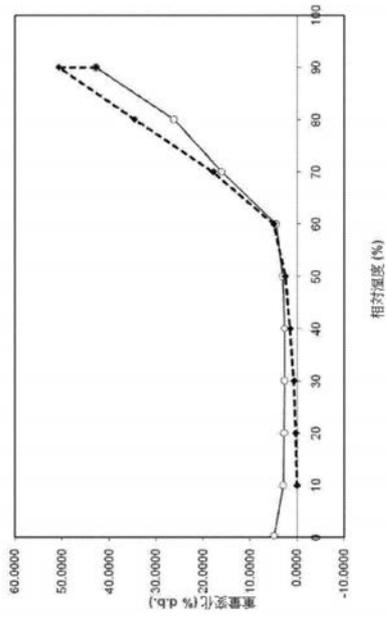
【 図 4 4 】

【 図 4 4 】



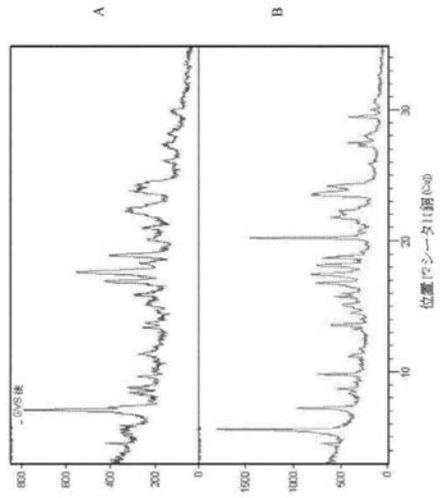
【 図 4 5 】

【 図 4 5 】



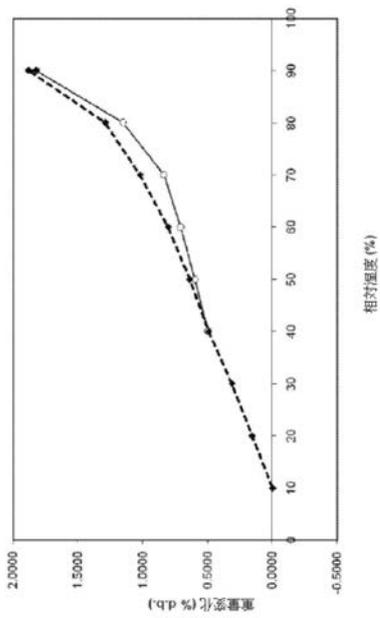
【 図 4 6 】

【 図 4 6 】



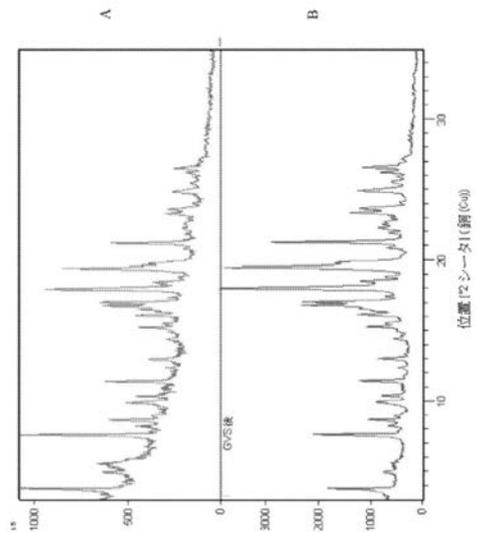
【 図 4 7 】

【 図 4 7 】



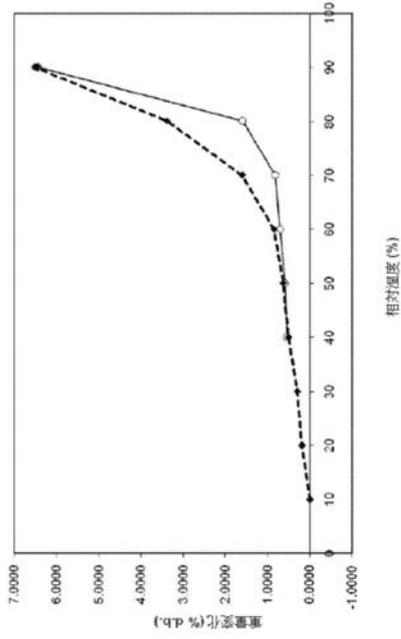
【 図 4 8 】

【 図 4 8 】



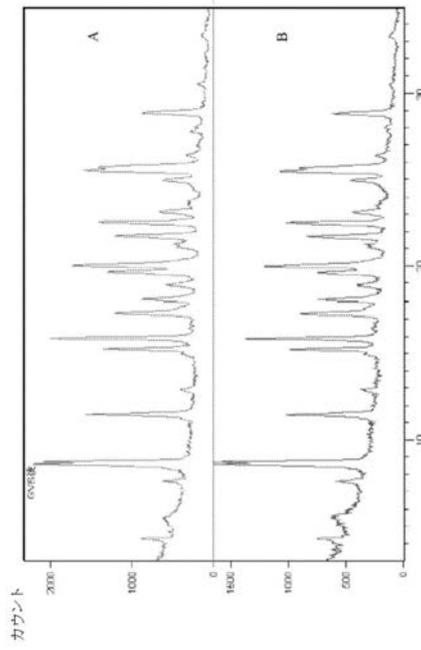
【図49】

【図49】



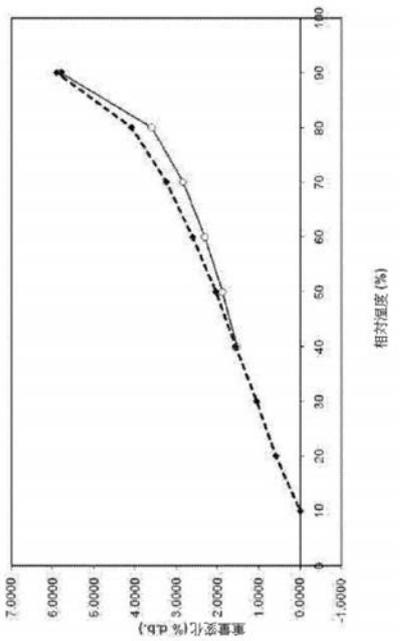
【図50】

【図50】



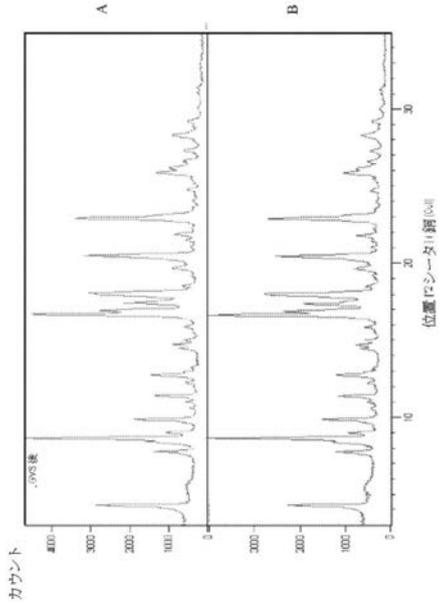
【図51】

【図51】



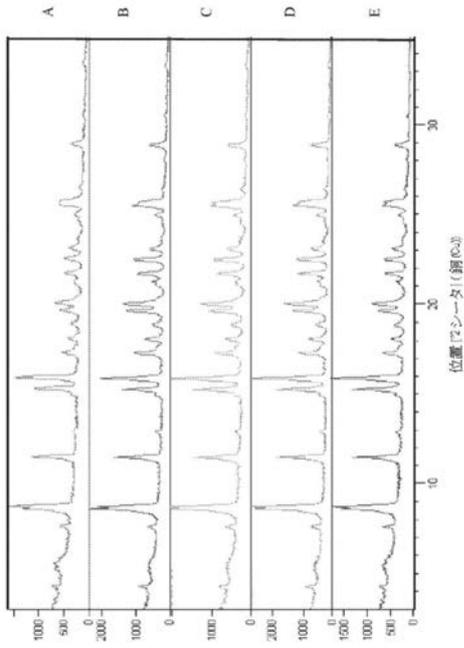
【図52】

【図52】



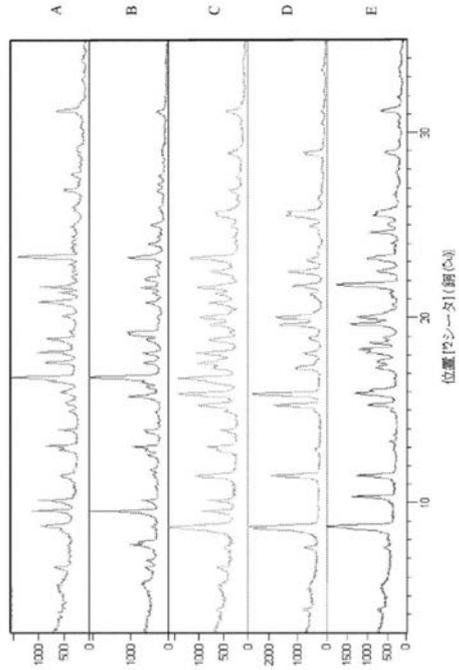
【 図 5 3 】

【 図 5 3 】



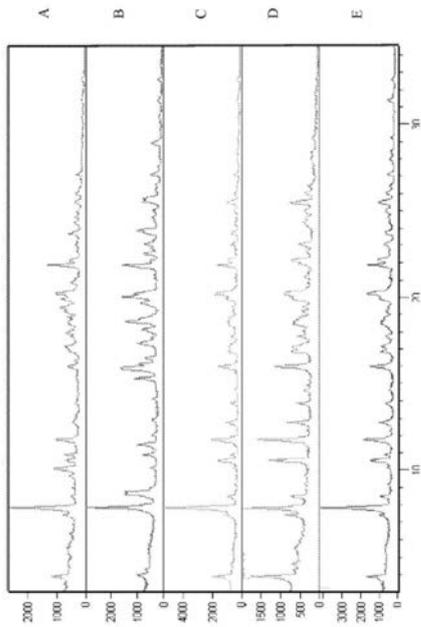
【 図 5 4 】

【 図 5 4 】



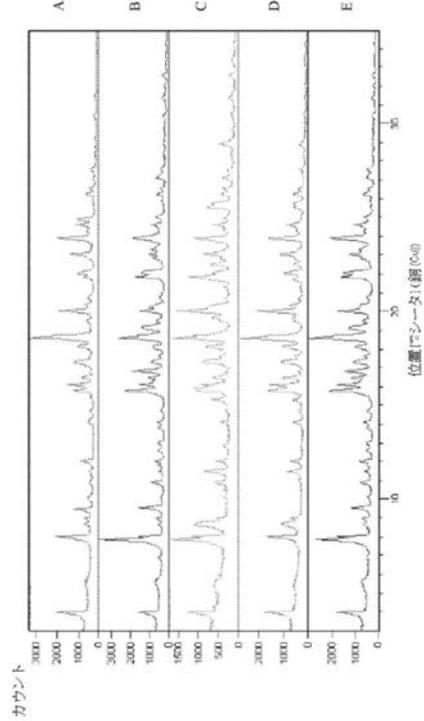
【 図 5 5 】

【 図 5 5 】



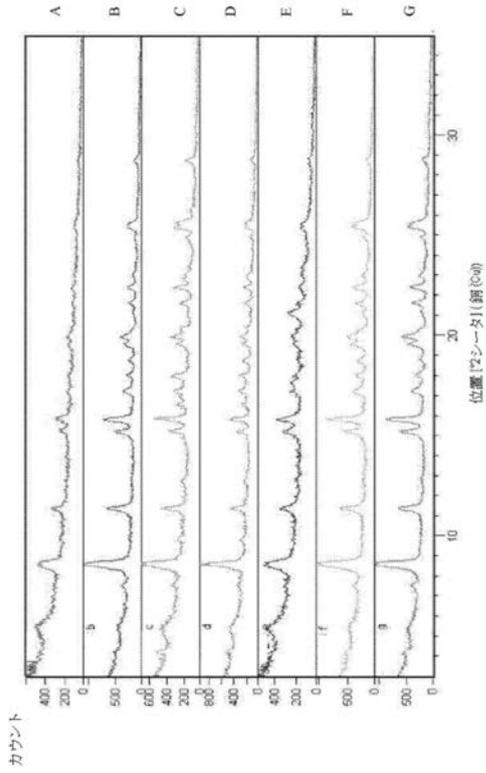
【 図 5 6 】

【 図 5 6 】



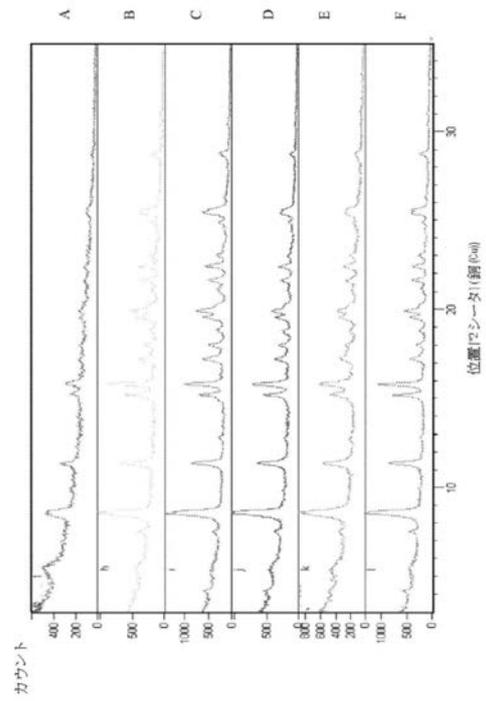
【図 57】

【図 57】



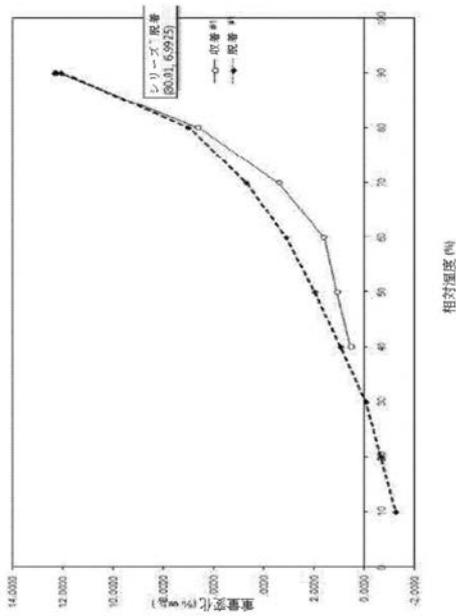
【図 58】

【図 58】



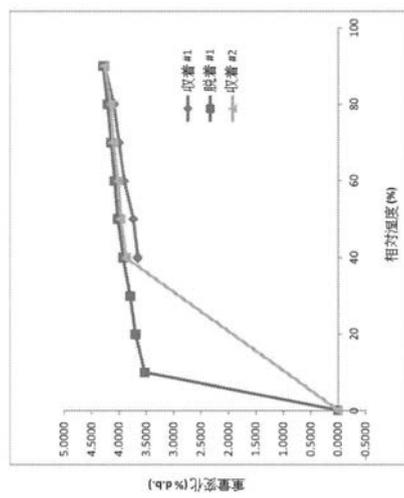
【図 59】

【図 59】



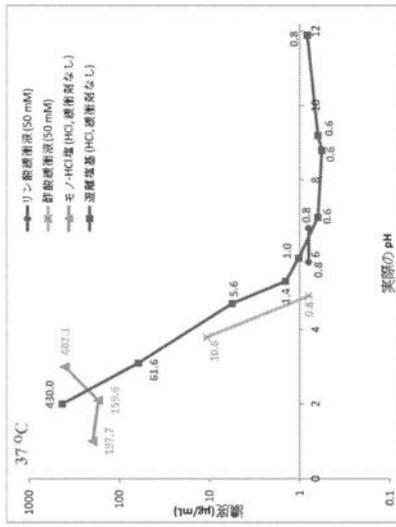
【図 60】

【図 60】



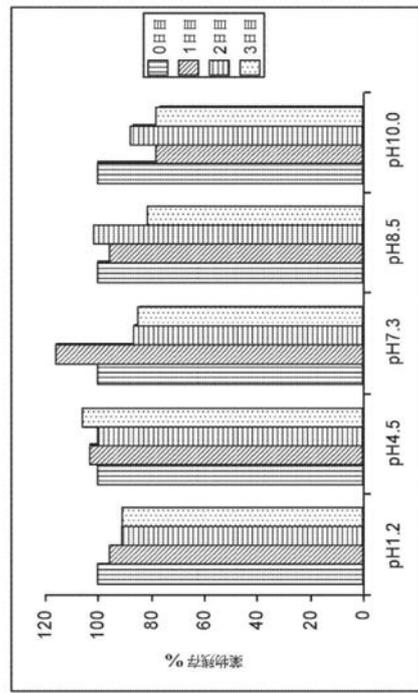
【 図 6 1 】

【 図 6 1 】



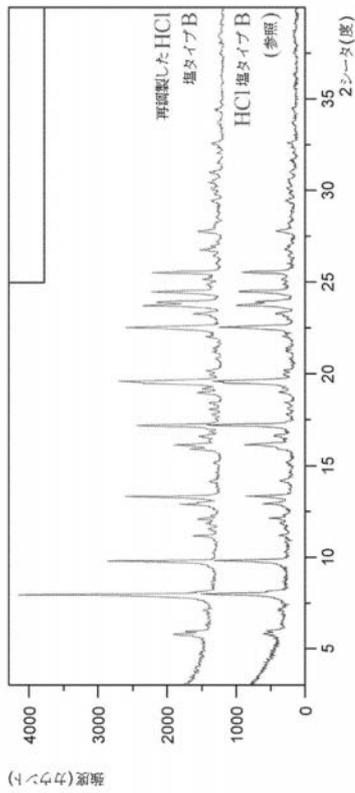
【 図 6 2 】

【 図 6 2 】



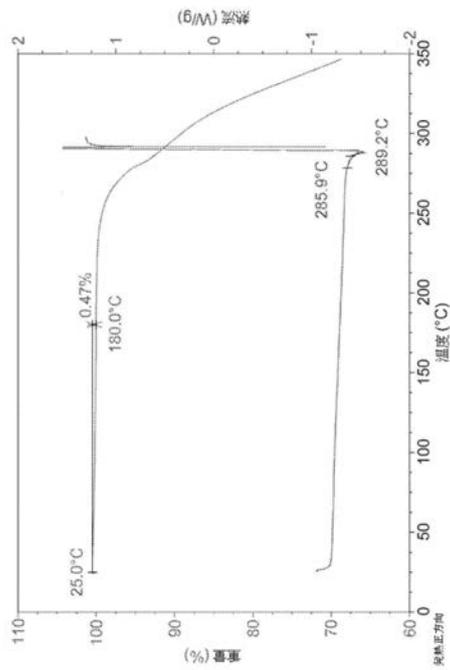
【 図 6 3 A 】

【 図 6 3 A 】



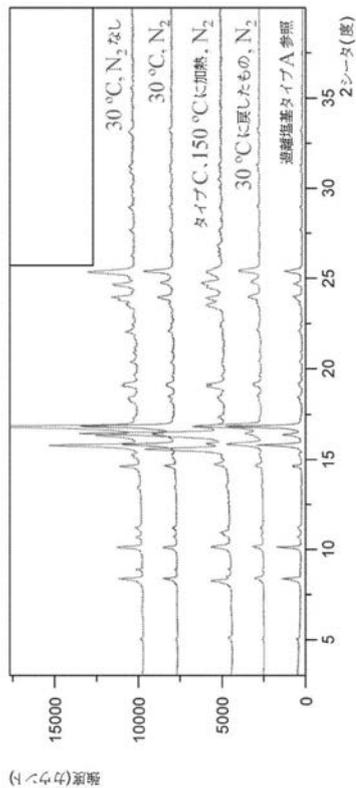
【 図 6 3 B 】

【 図 6 3 B 】



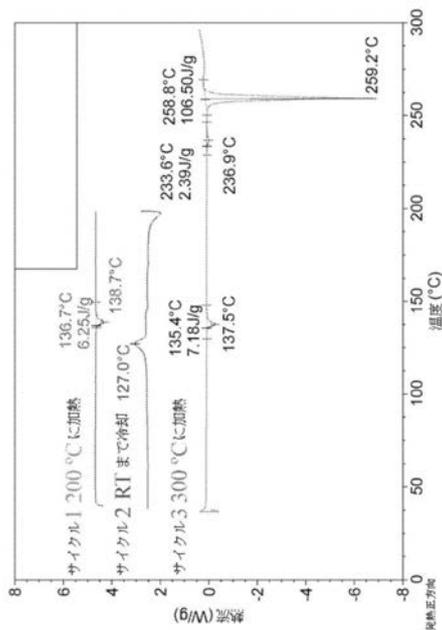
【図64A】

【図64A】



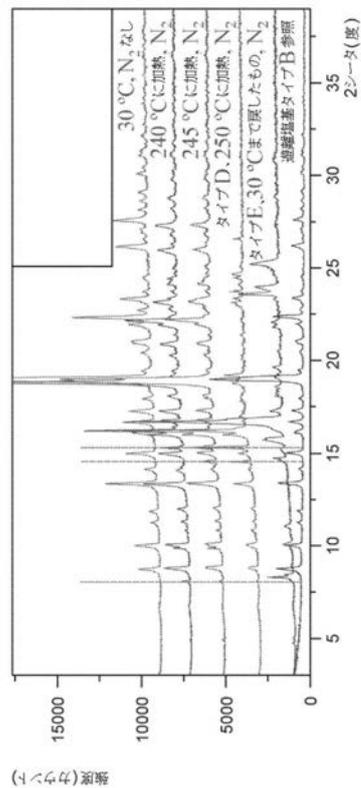
【図64B】

【図64B】



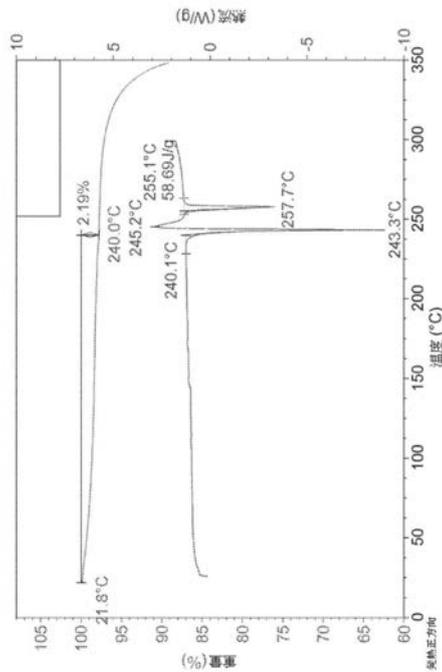
【図65A】

【図65A】



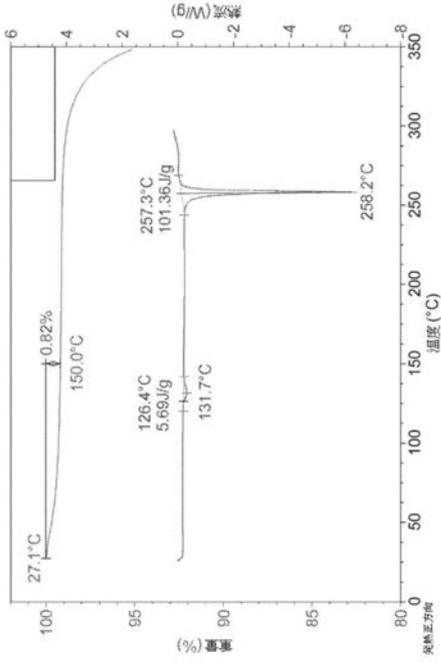
【図65B】

【図65B】



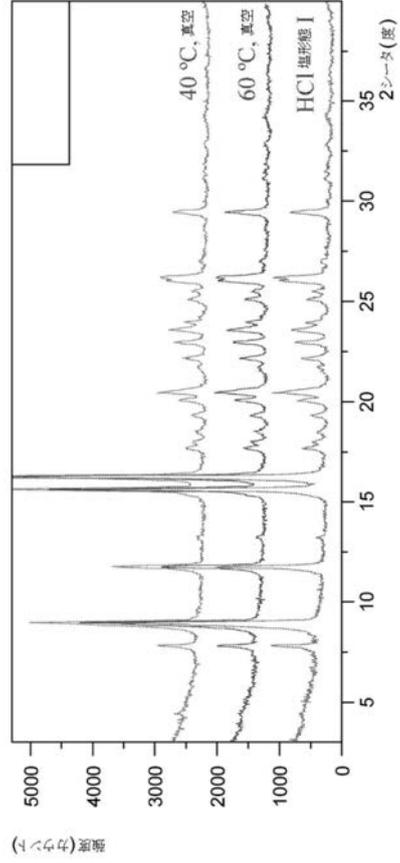
【 図 6 6 】

【図 6 6】



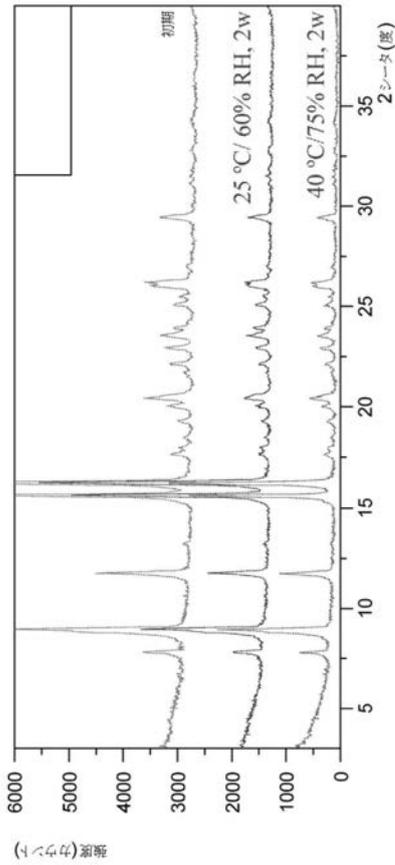
【 図 6 7 】

【図 6 7】



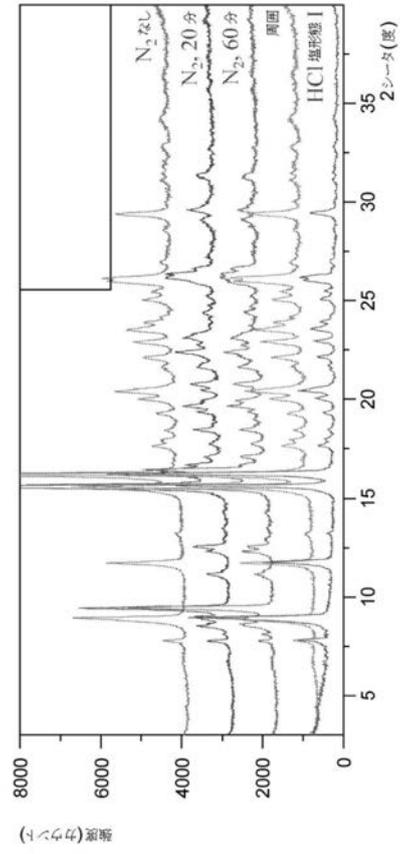
【 図 6 8 】

【図 6 8】



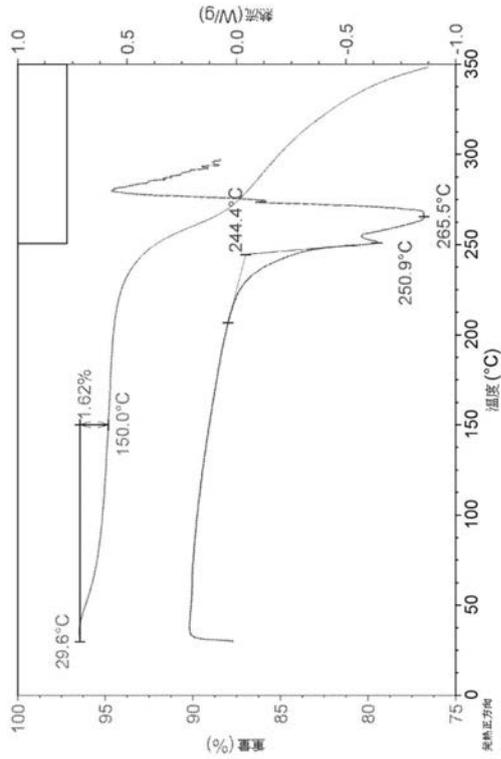
【 図 6 9 A 】

【図 6 9 A】



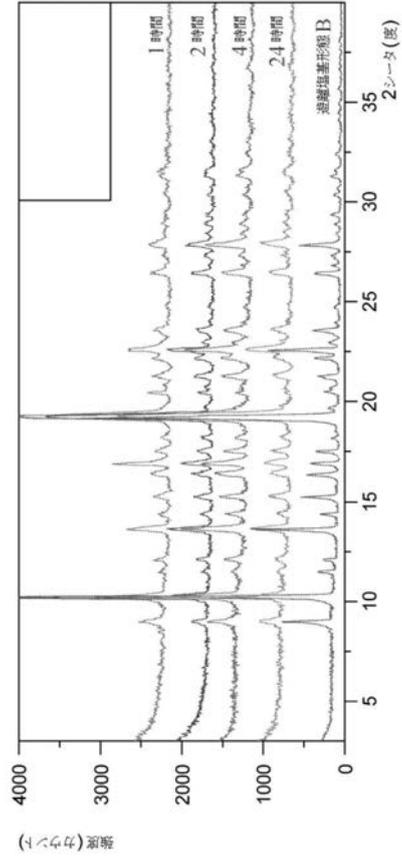
【図69B】

【図69B】



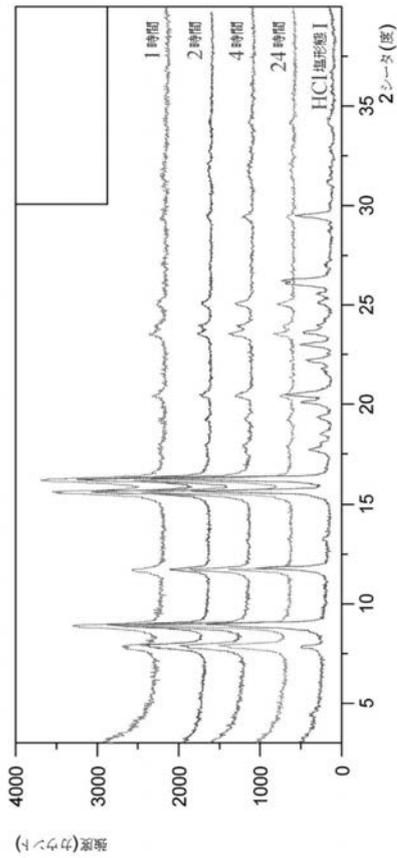
【図70A】

【図70A】



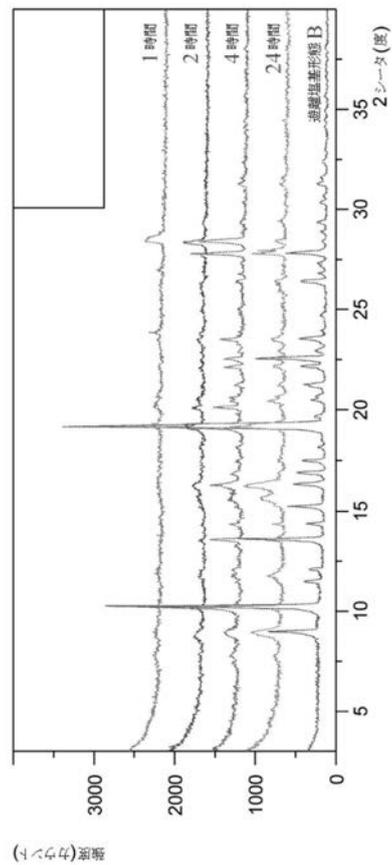
【図70B】

【図70B】



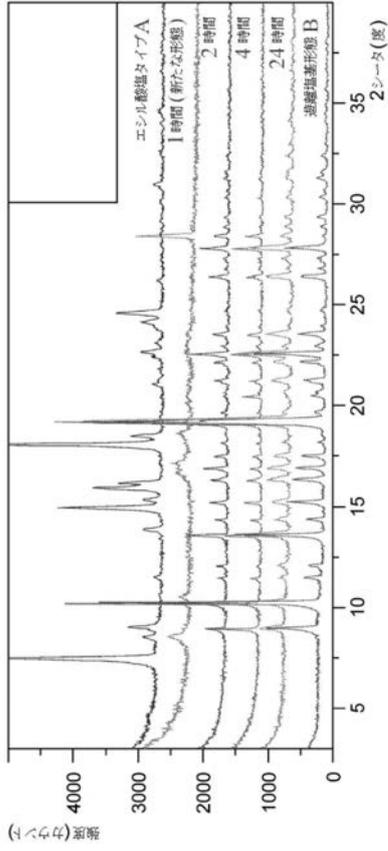
【図70C】

【図70C】



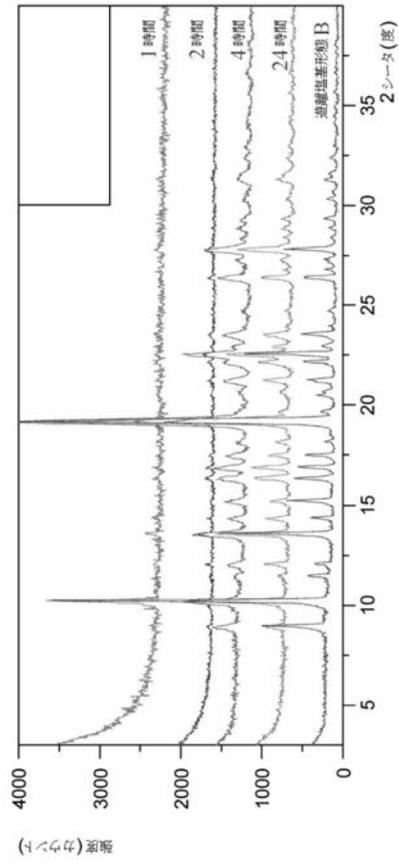
【図70D】

【図70D】



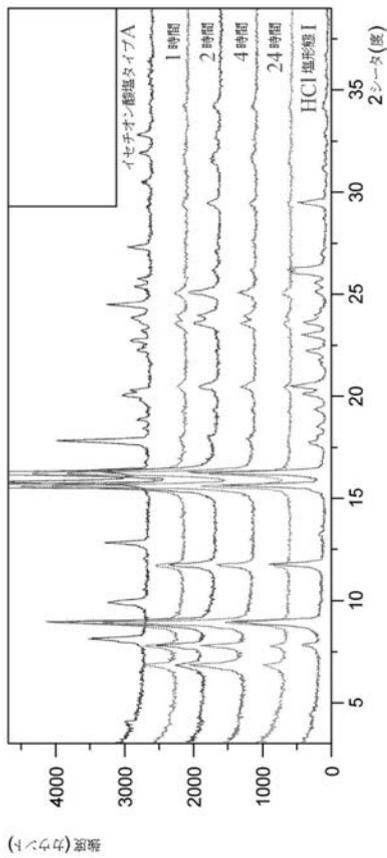
【図71A】

【図71A】



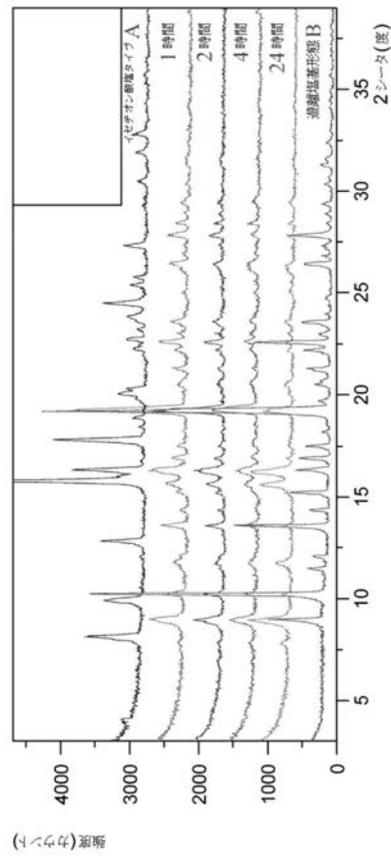
【図71B】

【図71B】



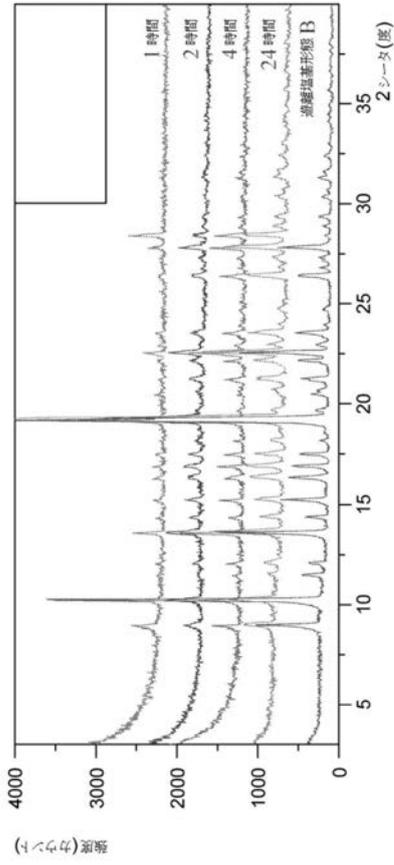
【図71C】

【図71C】



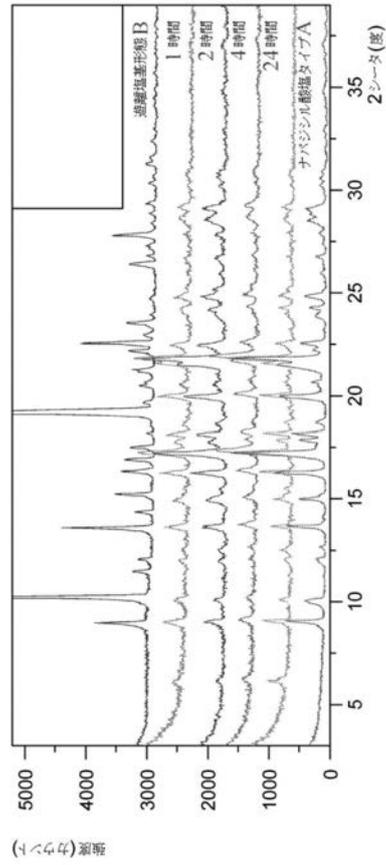
【図71D】

【図71D】



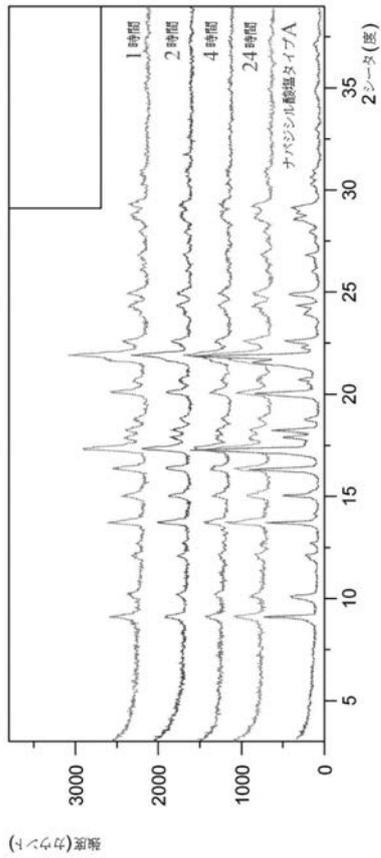
【図72A】

【図72A】



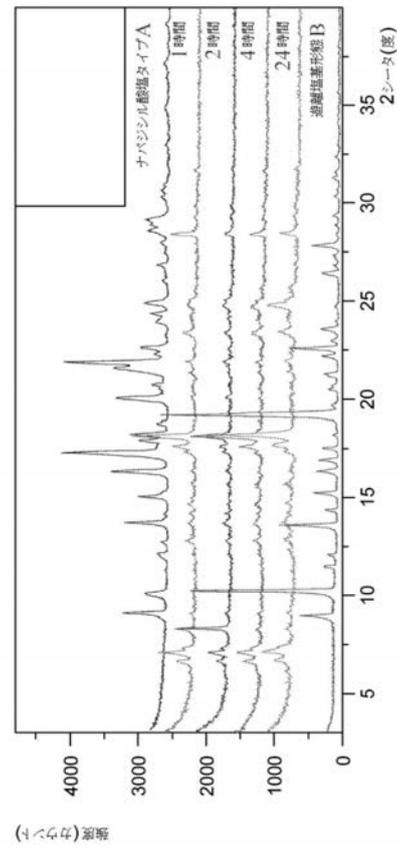
【図72B】

【図72B】



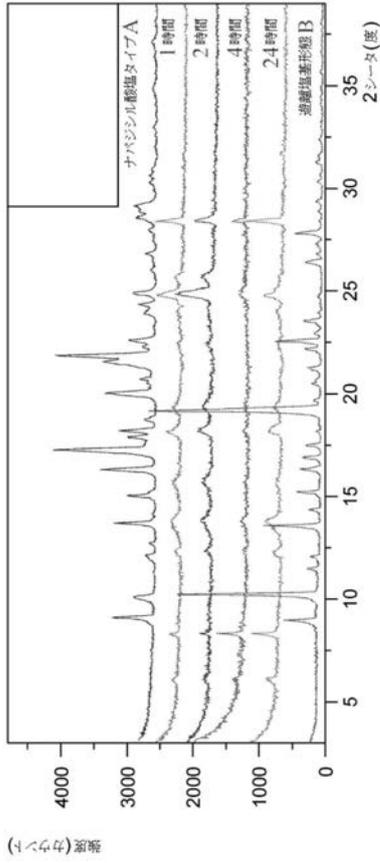
【図72C】

【図72C】



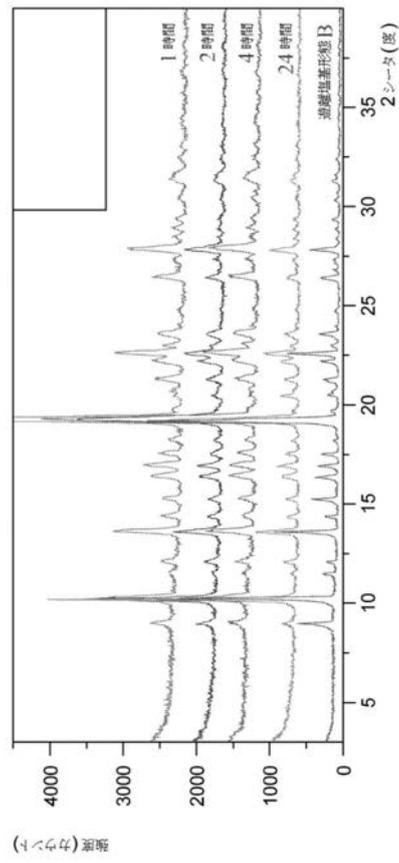
【図72D】

【図72D】



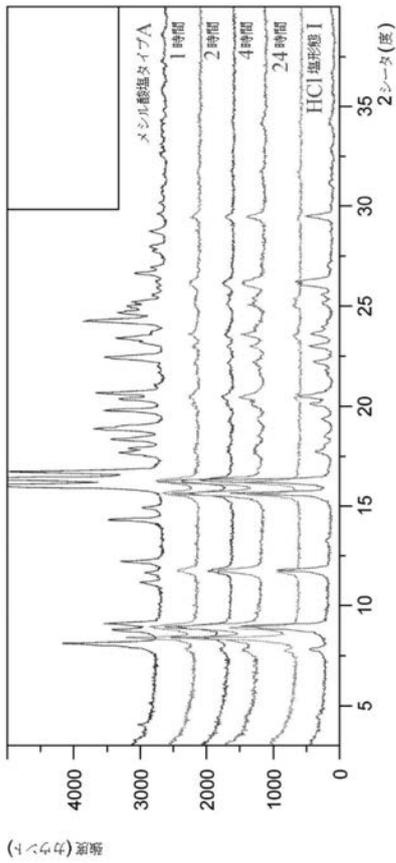
【図73A】

【図73A】



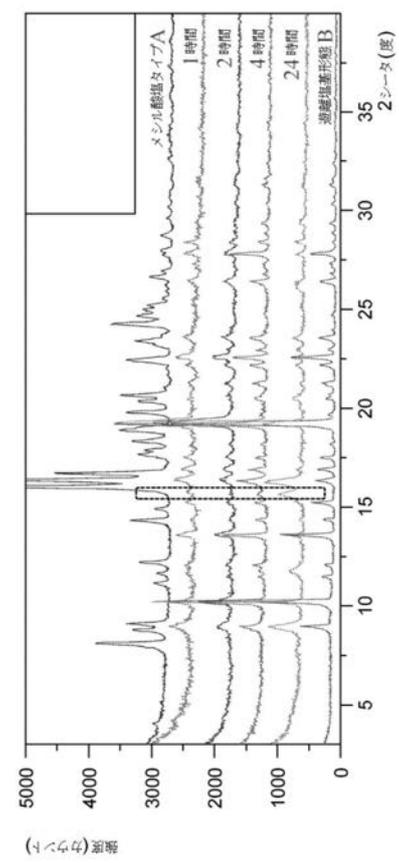
【図73B】

【図73B】



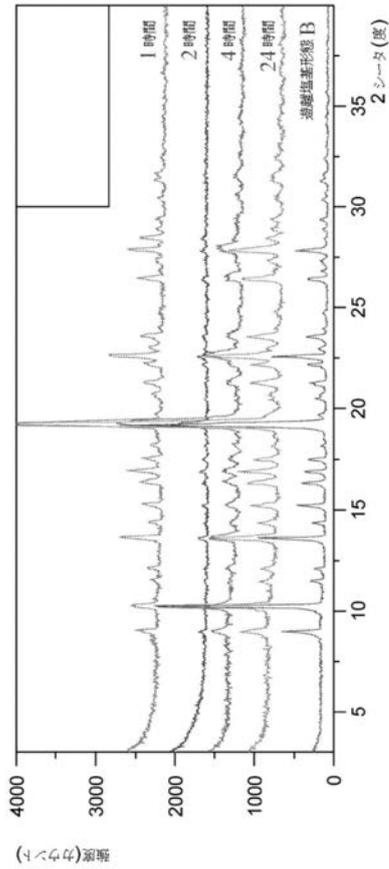
【図73C】

【図73C】



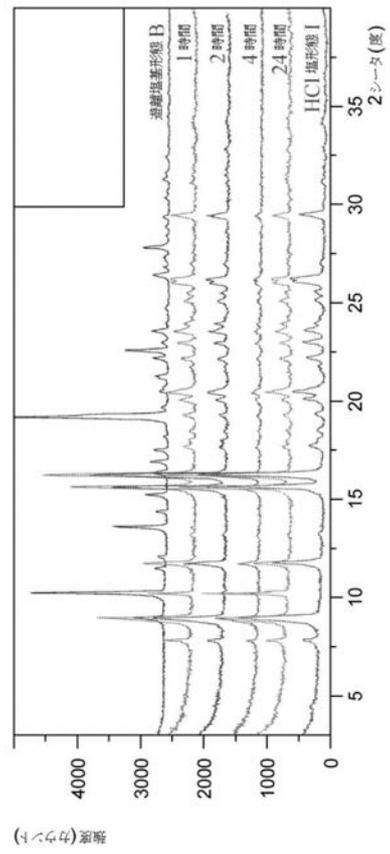
【図73D】

【図73D】



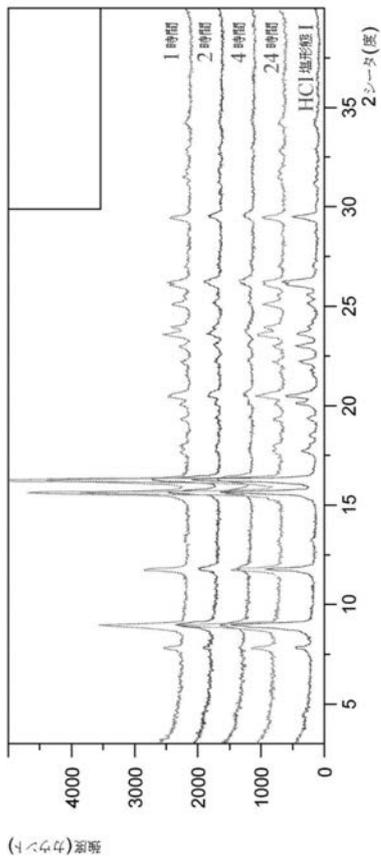
【図74A】

【図74A】



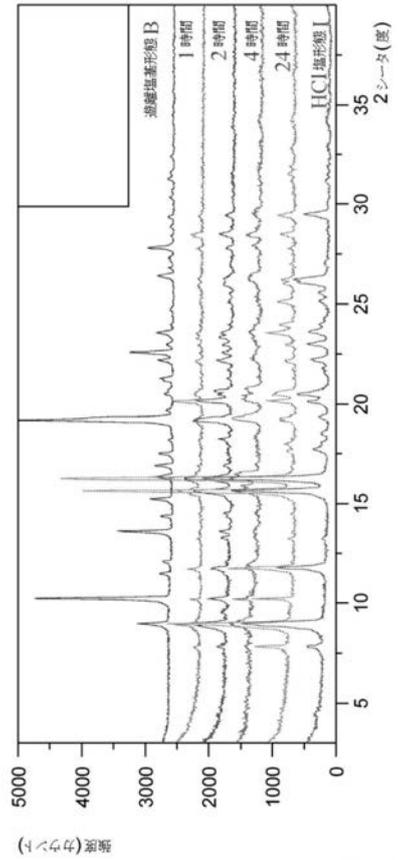
【図74B】

【図74B】



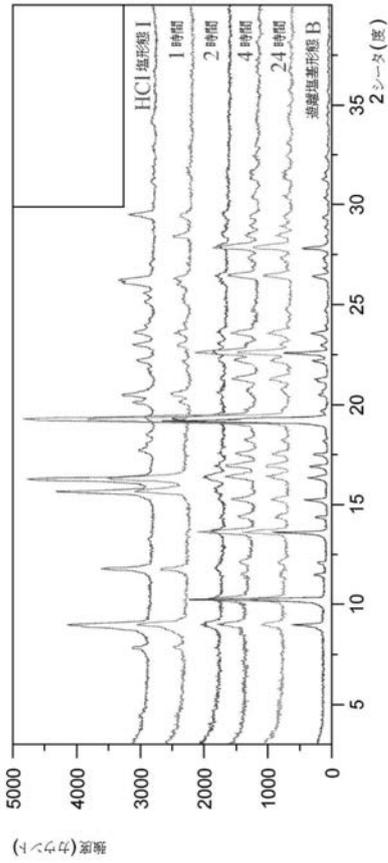
【図74C】

【図74C】



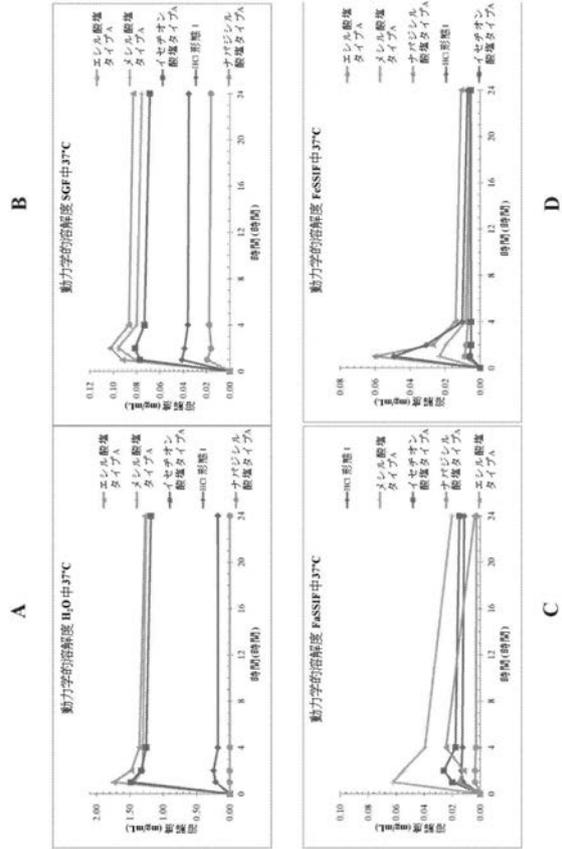
【 図 7 4 D 】

【 図 7 4 D 】



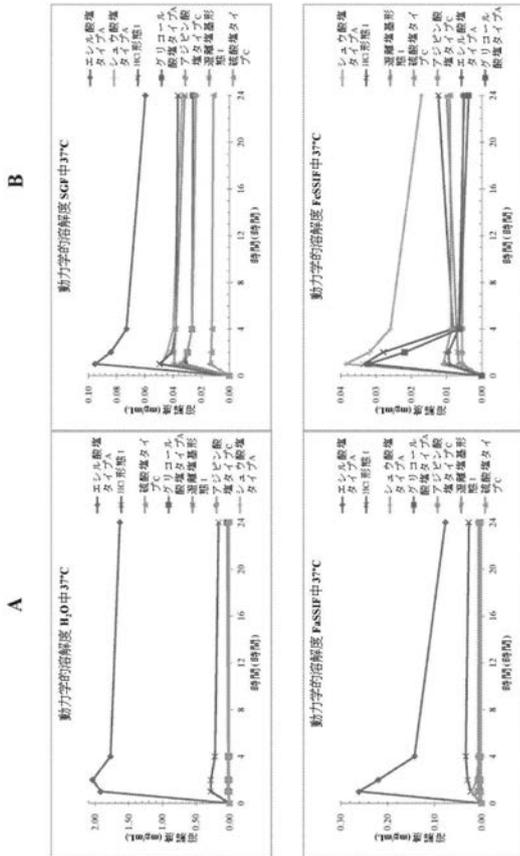
【 図 7 5 】

【 図 7 5 】



【 図 7 6 】

【 図 7 6 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/030717**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
2-5, 7, 26, 27(completely); 1, 6, 8-23(partially)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2019/030717

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D239/48 A61P35/00 A61K31/506 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	G. COFFEY ET AL: "The Novel Kinase Inhibitor PRT062070 (Cerdulatinib) Demonstrates Efficacy in Models of Autoimmunity and B-Cell Cancer", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 351, no. 3, 23 October 2014 (2014-10-23), pages 538-548, XP055334164, DOI: 10.1124/jpet.114.218164 the whole document ----- -/--	1-23, 26, 27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 17 June 2019		Date of mailing of the international search report 30/10/2019
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kirsch, Cécile

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/030717

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>Anonymous: "Cerdulatinib HCl - InvivoChem", 1 January 2018 (2018-01-01), XP055597053, Retrieved from the Internet: URL:https://www.invivochem.com/cerdulatinib-hcl/ [retrieved on 2019-06-17] the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-23,26, 27
X	<p>WO 2009/145856 A1 (PORTOLA PHARM INC [US]; BAUER SHAWN M [US] ET AL.) 3 December 2009 (2009-12-03) Scheme 1; paragraphs [0172], [0177], [0285]; claim 62; example 100a</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-23,26, 27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/030717

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2009145856	A1	03-12-2009	CA 2723205 A1	03-12-2009
			CA 2960692 A1	03-12-2009
			CN 102066340 A	18-05-2011
			DO P2010000310 A	15-03-2011
			EA 201001619 A1	30-06-2011
			EP 2321283 A1	18-05-2011
			HN 2010002119 A	17-06-2013
			HR P20161310 T1	02-12-2016
			JP 5705720 B2	22-04-2015
			JP 2011518158 A	23-06-2011
			JP 2015078194 A	23-04-2015
			KR 20100126863 A	02-12-2010
			MA 32280 B1	02-05-2011
			MY 155639 A	13-11-2015
			SV 2010003706 A	23-03-2011
			WO 2009145856 A1	03-12-2009

International Application No. PCT/ US2019/ 030717

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2-5, 7, 26, 27(completely); 1, 6, 8-23(partially)

Crystalline hydrochloride salts of cerdulatinib

2. claims: 24, 25, 28-55(completely); 1, 6, 8-23(partially)

Crystalline salts of cerdulatinib with an organic sulfonic acid

3. claims: 1, 6, 8-23(all partially)

Crystalline salts of cerdulatinib with a carboxylic acid

4. claims: 1, 6, 8-23(all partially)

Crystalline salts of cerdulatinib with a sulfuric acid

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01) A 6 1 K 31/506

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

(72)発明者 パンディー, アンジャリ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, イー. グランド アベニュー 270, スイート 22, ポートラ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ノーザン, ジュリアン スコット
 イギリス国 エスアール5 2ティーキュー タイン アンド ウィア, サンダーランド, エンタープライズ パーク イースト, シルバーブライアー, オニックス サイエンティフィック リミテッド 気付

(72)発明者 フェルナンデス, フィリップ
 イギリス国 エスアール5 2ティーキュー タイン アンド ウィア, サンダーランド, エンタープライズ パーク イースト, シルバーブライアー, オニックス サイエンティフィック リミテッド 気付

(72)発明者 チェン, イン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, イー. グランド アベニュー 270, スイート 22, ポートラ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ルー, ユエリエ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サンディエゴ, リュエット デ メール 5115

(72)発明者 カラボーニ, サミ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, イー. グランド アベニュー 270, スイート 22, ポートラ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 コデルシャ, ガス
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, イー. グランド アベニュー 270, スイート 22, ポートラ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 GA07 GA12 GA13 GA15 ZA51 ZB26
 ZB27 ZC20