

(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2015-518885  
(P2015-518885A)

(43) 公表日 平成27年7月6日(2015.7.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-516091 (P2015-516091)  
 (86) (22) 出願日 平成25年6月3日(2013.6.3)  
 (85) 翻訳文提出日 平成26年12月26日(2014.12.26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/043888  
 (87) 国際公開番号 W02013/184572  
 (87) 国際公開日 平成25年12月12日(2013.12.12)  
 (31) 優先権主張番号 61/655, 381  
 (32) 優先日 平成24年6月4日(2012.6.4)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509181220  
 ファーマサイクリックス, インク.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94  
 085, サニーベイル, イースト アーク  
 エス アベニュー 995  
 (74) 代理人 100082072  
 弁理士 清原 義博  
 (72) 発明者 スマイル, マーク  
 アメリカ合衆国 94404 カリフォル  
 ニア州 フォスター・シティー ロック・  
 ハーバー・レーン 211  
 (72) 発明者 ゴールドマン, エリック  
 アメリカ合衆国 94518 カリフォル  
 ニア州 コンコード キース・ドライブ  
 1137

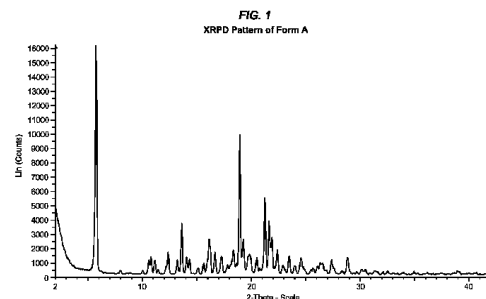
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プルトン型チロシンキナーゼ阻害剤の結晶形態

(57) 【要約】

本明細書には、プルトン型チロシンキナーゼ (Btk) 阻害剤、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) prop - 2 - en - 1 - オン (その結晶形態、溶媒和物、及び薬学的に許容可能な塩を含む) が、記載される。また、自己免疫疾患又は疾病、異種免疫の疾患又は疾病、リンパ腫を含む癌、及び炎症性疾患又は疾病の処置のための、Btk 阻害剤を含む医薬組成物、同様に、単独で又は他の治療剤と組み合わせて Btk 阻害剤を使用する方法も、開示される。

【選択図】 図 1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

経口投与のための医薬製剤であって、該医薬製剤は：

- (a) 約 40 mg 乃至約 200 mg の 1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オン；
- (b) 約 40 wt % 乃至約 50 wt % の希釈剤；
- (c) 約 3 wt % 乃至約 10 wt % の崩壊剤；
- (d) 約 2 wt % 乃至約 7 wt % の界面活性剤；及び
- (e) 約 0.2 wt % 乃至約 1.0 wt % の潤滑剤

10

を含む、医薬製剤。

## 【請求項 2】

希釈剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、デキストラート、マルトデキストリン、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、シクロデキストリン、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンプン、加工デンプン、微結晶性セルロース、微細セルロース、及びタルクから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 3】

希釈剤は微結晶性セルロースである、ことを特徴とする請求項 2 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 4】

崩壊剤は、天然のデンプン、アルファ化デンプン、ナトリウムデンプン、メチル結晶セルロース、メチルセルロース、クロスカルメロース、クロスカルメロースナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロース、架橋クロスカルメロース、ナトリウムデンプングリコレートなどの架橋デンプン、クロスポビドンなどの架橋ポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、粘土、又はガムから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の医薬製剤。

20

## 【請求項 5】

崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである、ことを特徴とする請求項 4 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 6】

界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート、ポロクサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリン、エチレンオキシドと酸化プロピレンのコポリマーから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の医薬製剤。

30

## 【請求項 7】

界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムである、ことを特徴とする請求項 6 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 8】

潤滑剤は、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、フマル酸ナトリウムステアリル、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、及びワックスから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の医薬製剤。

40

## 【請求項 9】

潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである、ことを特徴とする請求項 8 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 10】

- (a) 140 mg の 1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オン；
- (b) 45.9 wt % の微結晶性セルロース；

50

- (c) 7.0 wt % のクロスカルメロースナトリウム；
- (d) 4.2 wt % のラウリル硫酸ナトリウム；及び
- (e) 0.5 wt % のステアリン酸マグネシウム

を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 1】

剤形は硬ゼラチンカプセルである、ことを特徴とする請求項 1 乃至 1 0 の何れか 1 つに記載の医薬製剤。

【請求項 1 2】

1 以上の別々のブリスターポケットを含むパッケージであって、ここで、各ブリスターポケットは：

- a) 約 40 mg 乃至約 200 mg の 1 - ( ( 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 ) prop - 2 - en - 1 - オン；
- b) 約 40 wt % 乃至約 50 wt % の希釈剤；
- c) 約 3 wt % 乃至約 10 wt % の崩壊剤；
- d) 約 2 wt % 乃至約 7 wt % の界面活性剤；及び
- e) 約 0.2 wt % 乃至約 1.0 wt % の潤滑剤

を含む単位剤形を含み；

ここで、各ブリスターポケットは金属又はプラスチックの箔を含む

ことを特徴とする、パッケージ。

【請求項 1 3】

各単位剤形は：

- a) 140 mg の 1 - ( ( 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 ) prop - 2 - en - 1 - オン；
- b) 45.9 wt % の微結晶性セルロース；
- c) 7.0 wt % のクロスカルメロースナトリウム；
- d) 4.2 wt % のラウリル硫酸ナトリウム；及び
- e) 0.5 wt % のステアリン酸マグネシウム。

を含むことを特徴とする、請求項 1 2 に記載のパッケージ。

【請求項 1 4】

1 - ( ( 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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶形態 A であって、該結晶形態は、以下の特性：

- (a) 図 1 に示されるものとほぼ同じ、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターン；
- (b)  $5.7 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $13.6 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、及び  $21.6 \pm 0.1^\circ 2$  - シータでの特徴的なピークを備えた、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターン；
- (c) 少なくとも 1 週間、40 及び 75 % R H で保管した後の、略同じ X 線粉末回折 ( X R P D ) パターン；
- (d) 少なくとも 1 週間、25 及び 97 % R H で保管した後の、略同じ X 線粉末回折 ( X R P D ) パターン；
- (e) 図 2 に示されるものとほぼ類似する、赤外線 ( I R ) スペクトル；
- (f) 約  $1584 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1240 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1147 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1134 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1099 \text{ cm}^{-1}$ 、及び約  $1067 \text{ cm}^{-1}$  での、赤外線 ( I R ) スペクトルの弱いピーク；
- (g) 図 3 に示されるものにほぼ類似する D S C サーモグラム；
- (h) 図 4 に示されるものにほぼ類似する熱重量分析 ( T G A ) サーモグラム；
- (i) 約 154 での発現及び約 157 でのピークを持つ吸熱、及び、約 159 での

10

20

30

40

50

発熱を備える、DSCサーモグラム；

(j) 非吸湿性；

(k) 約pH8での約0.013mg/mLの観察された水溶解度；又は

(n) それらの組み合わせ

の少なくとも1つを有する、結晶形態。

【請求項15】

結晶形態は、図1に示されるものとほぼ同じ、X線粉末回折(XRPD)パターンを有する、ことを特徴とする請求項14に記載の結晶形態。

【請求項16】

結晶形態は、 $5.7 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $13.6 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、及び $21.6 \pm 0.1^\circ 2$ -シートでの特徴的なピークを備えた、X線粉末回折(XRPD)パターンを有する、ことを特徴とする請求項14に記載の結晶形態。

10

【請求項17】

結晶形態は、少なくとも1週間、40及び75%RHで保管した後の、略同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有する、ことを特徴とする請求項14に記載の結晶形態。

【請求項18】

結晶形態は、少なくとも1週間、25及び97%RHで保管した後の、略同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有する、ことを特徴とする請求項14に記載の結晶形態。

【請求項19】

結晶形態は、図2に示されるものに実質的に類似する赤外線(IR)スペクトルを有する、ことを特徴とする請求項14に記載の結晶形態。

20

【請求項20】

結晶形態は、約 $1584\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1240\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1147\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1134\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1099\text{ cm}^{-1}$ 、及び約 $1067\text{ cm}^{-1}$ での、赤外線(IR)スペクトルの弱いピークを有する、ことを特徴とする請求項14に記載の結晶形態。

【請求項21】

結晶形態は、約155-156の融解温度を有する、ことを特徴とする請求項14に記載の結晶形態。

【請求項22】

結晶形態は、図3に示されるものに実質的に類似するDSCサーモグラムを有する、ことを特徴とする請求項14に記載の結晶形態。

30

【請求項23】

結晶形態は、図4に示されるものに実質的に類似する熱重量分析(TGA)サーモグラムを有する、ことを特徴とする請求項14に記載の結晶形態。

【請求項24】

結晶形態は、約154での発現及び約157でのピークを持つ吸熱、及び、約159での発熱を備える、DSCサーモグラムを有する、ことを特徴とする請求項14に記載の結晶形態。

【請求項25】

結晶形態は非吸湿性である、ことを特徴とする請求項14に記載の結晶形態。

40

【請求項26】

結晶形態は、約pH8での約0.013mg/mLの観察された水溶解度を有する、ことを特徴とする請求項14に記載の結晶形態。

【請求項27】

結晶形態は、特性(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、及び(k)を有していると特徴付けられる、ことを特徴とする請求項14に記載の結晶形態。

【請求項28】

結晶形態は、酢酸エチル、イソプロピルアセテート、テトラヒドロフラン、メチルイソ

50

ブチルケトン (MIBK)、メチルエチルケトン (MEK)、ニトロメタン、メタノール、エタノール、アセトニトリル、ジオキサン、メチル tert-ブチルエーテル (MTBE)、アニソール、アセトン、ヘプタン、メタノール/水の、又はアセトン/ヘプタンの混合物から得られた、ことを特徴とする請求項 14 乃至 27 の何れか 1 つに記載の結晶形態。

【請求項 29】

結晶形態は溶媒和されない、ことを特徴とする請求項 14 乃至 28 の何れか 1 つに記載の結晶形態。

【請求項 30】

結晶形態は無水である、ことを特徴とする請求項 14 乃至 29 の何れか 1 つに記載の結晶形態。

10

【請求項 31】

1 - ( ( 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 ) prop - 2 - en - 1 - オンは、結晶形態 A である、ことを特徴とする請求項 1 乃至 11 の何れか 1 つに記載の医薬製剤。

【請求項 32】

経口投与のための医薬製剤であって、該医薬製剤は：

- ( a ) 140 mg の 1 - ( ( 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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶形態 A ；
  - ( b ) 45.9 wt % の微結晶性セルロース；
  - ( c ) 7.0 wt % のクロスカルメロースナトリウム；
  - ( d ) 4.2 wt % のラウリル硫酸ナトリウム；及び
  - ( e ) 0.5 wt % のステアリン酸マグネシウム
- を含む、医薬製剤。

20

【請求項 33】

1 - ( ( 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 ) prop - 2 - en - 1 - オンは、結晶形態 A である、ことを特徴とする請求項 12 又は 13 に記載のパッケージ。

30

【請求項 34】

哺乳動物に、請求項 1 乃至 11、31、又は 32 の何れか 1 つに係る医薬製剤を投与する工程を含む、哺乳動物の癌の処置方法。

【請求項 35】

癌は B 細胞悪性腫瘍であることを特徴とする、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

癌は、慢性リンパ球性白血病 (CLL) / 小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、及び多発性骨髄腫から選択された B 細胞悪性腫瘍である、ことを特徴とする請求項 34 に記載の方法。

40

【請求項 37】

癌はリンパ腫、白血病、又は固形腫瘍であることを特徴とする、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 38】

癌は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、B 細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫 / ワンデルシュトレーム型マクログロブリン血症、脾臓の周縁帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫、結節外の周縁帯 B 細胞リンパ腫、結節点の周縁帯 B 細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔の ( 胸腺 ) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内の大細胞型 B 細胞リンパ腫

50

、原発性滲出液リンパ腫、パーキットリンパ腫/白血病、又はリンパ腫様肉芽腫症であり、被験体が癌に苦しんでいる場合、抗癌剤は、前述の化合物の1つに加えて被験体に投与され、抗癌剤は、細胞分裂誘起タンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤である、ことを特徴とする請求項34に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<関連出願>

本出願は、2012年7月4日出願の米国仮特許出願第61/655,381号、表題「CRYSTALLINE FORMS OF A BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITOR」の利益を請求するものであり、該米国仮特許出願は、その全体を引用することにより本明細書に組み込まれる。

10

【0002】

<発明の分野>

本明細書には、ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)阻害剤、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)prop-2-en-1-オン(その結晶形態、溶媒和物、及び薬学的に許容可能な塩と、同様にBtk阻害剤を含む医薬組成物を含む)、並びに、Btk活性の阻害から利益を得る疾患又は疾病の処置におけるBtk阻害剤の使用方法が、記載される。

20

【背景技術】

【0003】

ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)(非受容体チロシンキナーゼのTecファミリーのメンバー)は、Tリンパ球とナチュラルキラー細胞以外の全ての造血性細胞型において発現される、重要なシグナル伝達酵素(signaling enzyme)である。Btkは、細胞表面B細胞受容体(BCR)刺激を下流の細胞内反応に繋げる、B細胞シグナル経路において重要な役割を果たす。

【0004】

Btkは、B細胞の発達、活性化、シグナル伝達、及び生存の重要なレギュレータである。加えて、Btkは、多くの他の造血細胞シグナル経路において役割(例えば、マクロファージ中のトール様受容体(TLR)及びサイトカイン受容体により媒介されるTNF- $\alpha$ 産生、肥満細胞中のIgE受容体(Fc $\epsilon$ RI)のシグナル伝達、B系統リンパ球様細胞(B-lineage lymphoid cell)中のFas/APO-1のアポトーシス性シグナル伝達の阻害、及びコラーゲンで刺激された血小板凝集)を果たす。

30

【0005】

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)prop-2-en-1-オンはまた、1-((3R)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル)prop-2-en-1-オン又は2-プロペン-1-オン、1-((3R)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]-1-ピペリジニル)としてそのIUPAC名で知られ、且つUSAN名、イブルチニブが与えられた。イブルチニブについて与えられた様々な名前は、本明細書で互換的に使用される。

40

【発明の概要】

【0006】

本明細書には、Btk阻害剤、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)prop-2-en-1-オン(薬学的に許容可能な溶媒和物(水和物を含む)、

50

多形、及び非晶質の相を含む)、並びに、その使用方法が、記載される。B t k 阻害剤の薬学的に許容可能な塩(薬学的に許容可能な溶媒和物(水和物を含む)、多形、及び非晶質の相を含む)、並びに、その使用方法も、記載される。1 - ((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)prop - 2 - en - 1 - オン、同様にその薬学的に許容可能な塩も、B t k 活性に関連する疾患又は疾病の処置のための薬物の製造に使用される。1 - ((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)prop - 2 - en - 1 -オンは、不可逆的なB t k 阻害剤である。

## 【0007】

本明細書には、1 - ((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)prop - 2 - en - 1 - オンの結晶形態の調製方法も、記載される。更に、結晶形態を含む医薬組成物、並びに、疾患又は疾病(B t k の不可逆的な阻害が疾患又は疾病を持つ哺乳動物に治療効果を提供する、疾患又は疾病を含む)の処置においてB t k 阻害剤を使用する方法が、記載される。

10

## 【0008】

1つの実施形態において、無水の1 - ((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)prop - 2 - en - 1 - オンが記載される。

20

## 【0009】

別の実施形態において、無水結晶の1 - ((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)prop - 2 - en - 1 - オンが記載される。

## 【0010】

更なる実施形態において、無水非晶質の1 - ((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)prop - 2 - en - 1 - オンが記載される。

## 【0011】

1つの態様において、1 - ((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)prop - 2 - en - 1 - オンの溶媒和物が記載される。

30

## 【0012】

1つの実施形態において、溶媒和物が記載され、ここで、1 - ((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)prop - 2 - en - 1 -オンは、メチルイソブチルケトン(MIBK)、トルエン、又はメタノールで溶媒和される。1つの実施形態において、溶媒和物が記載され、ここで、1 - ((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)prop - 2 - en - 1 -オンは、メチルイソブチルケトン(MIBK)又はトルエンで溶媒和される。1つの実施形態において、溶媒和物が記載され、ここで、1 - ((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)prop - 2 - en - 1 -オンはメタノールで溶媒和される。

40

## 【0013】

更なる実施形態において、溶媒和物は無水である。

## 【0014】

別の実施形態において、溶媒和物は結晶である。

## 【0015】

また別の実施形態において、溶媒和物是非晶質である。

50

## 【0016】

1つの態様において、本明細書には、以下の特性の少なくとも1つを持つ、1-(R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ペペリジン-1-イル)prop-2-en-1-オンの結晶形態Aが記載される：

- (a) 図1に示されるものとほぼ同じ、X線粉末回折(XRPD)パターン；
  - (b)  $5.7 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $13.6 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、及び $21.6 \pm 0.1^\circ 2$ -シートでの特徴的なピークを備えた、X線粉末回折(XRPD)パターン；
  - (c) 少なくとも1週間、40及び75%RHで保管した後の、略同じX線粉末回折(XRPD)パターン；
  - (d) 少なくとも1週間、25及び97%RHで保管した後の、略同じX線粉末回折(XRPD)パターン；
  - (e) 図2に示されるものとほぼ類似する、赤外線(IR)スペクトル；
  - (f) 約 $1584\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1240\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1147\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1134\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1099\text{ cm}^{-1}$ 、及び約 $1067\text{ cm}^{-1}$ での、赤外線(IR)スペクトルの弱いピーク；
  - (g) 図3に示されるものにほぼ類似するDSCサーモグラム；
  - (h) 図4に示されるものにほぼ類似する熱重量分析(TGA)サーモグラム；
  - (i) 約154での発現及び約157でのピークを持つ吸熱、及び、約159での発熱を備える、DSCサーモグラム；
  - (j) 非吸湿性；
  - (k) 約pH8での約 $0.013\text{ mg/mL}$ の観察された水溶解度；
- 又は、
- (n) それらの組み合わせ。

10

20

## 【0017】

幾つかの実施形態において、結晶形態Aは、図1に示されるものとほぼ同じ、X線粉末回折(XRPD)パターンを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Aは、 $5.7 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $13.6 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、及び $21.6 \pm 0.1^\circ 2$ -シートでの特徴的なピークを備えた、X線粉末回折(XRPD)パターンを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Aは、少なくとも1週間、40及び75%RHで保管した後の、ほぼ同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Aは、少なくとも1週間、25及び97%RHで保管した後の、ほぼ同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Aは、図2に示されるものとほぼ類似する、赤外線(IR)スペクトルを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Aは、約 $1584\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1240\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1147\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1134\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1099\text{ cm}^{-1}$ 、及び約 $1067\text{ cm}^{-1}$ での、赤外線(IR)スペクトルの弱いピークを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Aは、約155-156の融解温度を有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Aは、図3に示されるものにほぼ類似するDSCサーモグラムを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Aは、図4に示されるものにほぼ類似する熱重量分析(TGA)サーモグラムを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Aは、約154での発現及び約157でのピークを持つ吸熱、及び、約159での発熱を備える、DSCサーモグラムを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Aは、非吸湿性である。幾つかの実施形態において、結晶形態Aは、約pH8での約 $0.013\text{ mg/mL}$ の観察された水溶解度を有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Aは、特性(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、及び(k)を有していると特徴付けられる。幾つかの実施形態において、結晶形態Aは、酢酸エチル、イ

30

40

50



ソプロピルアセテート、テトラヒドロフラン、メチルイソブチルケトン (MIBK)、メチルエチルケトン (MEK)、ニトロメタン、メタノール、エタノール、アセトニトリル、ジオキサン、メチル tert - ブチルエーテル (MTBE)、アニソール、アセトン、ヘプタン、メタノール/水の混合物、又はアセトン/ヘプタンの混合物から得られた。幾つかの実施形態において、結晶形態 A はメタノール/水の混合物から得られた。幾つかの実施形態において、結晶形態 A は溶媒和されていない。幾つかの実施形態において、結晶形態 A は無水である。

#### 【0018】

1つの態様において、本明細書には、以下の特性の少なくとも1つを持つ、1 - ( ( 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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶形態 B が記載される：

- ( a ) 図 5 に示されるものとほぼ同じ、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターン；
  - ( b )  $5.2 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $10.2 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $16.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $18.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、及び  $20.8 \pm 0.1^\circ 2$  - シータでの特徴的なピークを備えた、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターン；
  - ( c ) 少なくとも1週間、40 及び75% RH で保管した後の、ほぼ同じ X 線粉末回折 ( X R P D ) パターン；
  - ( d ) 少なくとも1週間、25 及び97% RH で保管した後の、ほぼ同じ X 線粉末回折 ( X R P D ) パターン；
  - ( e ) 図 6 に示されるものとほぼ類似する、赤外線 ( I R ) スペクトル；
  - ( f ) 約  $1586 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1573 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1562 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1229 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1141 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1103 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1056 \text{ cm}^{-1}$ 、及び約  $1033 \text{ cm}^{-1}$  での、赤外線 ( I R ) スペクトルの弱いピーク；
  - ( g ) 図 7 に示されるものにほぼ類似する D S C サーマグラム；
  - ( h ) 図 8 に示されるものにほぼ類似する熱重量分析 ( T G A ) サーマグラム；
  - ( i ) 約 99 - 106 での発現及び約 115 - 118 でのピークを持つ吸熱を備える、D S C サーマグラム；
  - ( j ) 約 pH 7.42 での約  $0.0096 \text{ mg/mL}$  の観察された水溶解度；
- 又は、
- ( k ) それらの組み合わせ。

#### 【0019】

幾つかの実施形態において、結晶形態 B は、図 5 に示されるものとほぼ同じ、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態 B は、 $5.2 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $10.2 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $16.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $18.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、及び  $20.8 \pm 0.1^\circ 2$  - シータでの特徴的なピークを備えた、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態 B は、少なくとも1週間、40 及び75% RH で保管した後の、ほぼ同じ X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態 B は、少なくとも1週間、25 及び97% RH で保管した後の、ほぼ同じ X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態 B は、図 6 に示されるものとほぼ類似する、赤外線 ( I R ) スペクトルを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態 B は、 $1586 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1573 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1562 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1229 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1141 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1103 \text{ cm}^{-1}$ 、約  $1056 \text{ cm}^{-1}$ 、及び約  $1033 \text{ cm}^{-1}$  での、赤外線 ( I R ) スペクトルの弱いピークを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態 B は、図 7 に示されるものにほぼ類似する D S C サーマグラムを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態 B は、図 8 に示されるものにほぼ類似する熱重量分析 ( T G A ) サーマグラムを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態 B は、約 99 - 106 での発現及び約 115 - 118 でのピークを持つ吸熱を備える、D S C サーマグラムを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態 B は、約 7.42 の pH での

約 0.0096 mg/mL の観察された水溶解度を有する。幾つかの実施形態において、結晶形態 B は、特性 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、及び (j) を有していると特徴付けられる。幾つかの実施形態において、結晶形態 B はメタノールと水の混合物から得られた。幾つかの実施形態において、結晶形態 B は溶媒和されていない。幾つかの実施形態において、結晶形態 B は無水である。

#### 【0020】

1つの態様において、本明細書には、以下の特性の少なくとも1つを持つ、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶形態 C が記載される：

- (a) 図 9 に示されるものとほぼ同じ、X線粉末回折 (XRPD) パターン；
- (b)  $7.0 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $14.0 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $15.7 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $18.2 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $19.1 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $20.3 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、及び  $22.9 \pm 0.1^\circ 2$  - シータでの特徴的なピークを備えた、X線粉末回折 (XRPD) パターン；
- (c) 図 10 に示されるものにほぼ類似する DSC サーマグラム；
- (d) 図 11 に示されるものにほぼ類似する熱重量分析 (TGA) サーマグラム；
- (e) 約 99 - 106 での発現及び約 115 - 118 でのピークを持つ吸熱を備える、DSC サーマグラム；

又は、

- (f) それらの組み合わせ。

#### 【0021】

幾つかの実施形態において、結晶形態 C は、図 9 に示されるものとほぼ同じ、X線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態 C は、 $7.0 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $14.0 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $15.7 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $18.2 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $19.1 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $20.3 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、及び  $22.9 \pm 0.1^\circ 2$  - シータでの特徴的なピークを備えた、X線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態 C は、図 10 に示されるものにほぼ類似する DSC サーマグラムを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態 C は、図 11 に示されるものにほぼ類似する熱重量分析 (TGA) サーマグラムを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態 C は、約 134 - 135 での発現及び約 137 - 139 でのピークを持つ吸熱を備える、DSC サーマグラムを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態 C は、特性 (a)、(b)、(c)、(d)、及び (e) を有していると特徴付けられる。幾つかの実施形態において、結晶形態 C はメタノールと水の混合物から得られた。幾つかの実施形態において、結晶形態 C は溶媒和されていない。幾つかの実施形態において、結晶形態 C は無水である。

#### 【0022】

1つの態様において、本明細書には、以下の特性の少なくとも1つを持つ、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶形態 D が記載される：

- (a) 図 12 に示されるものとほぼ同じ、X線粉末回折 (XRPD) パターン；
- (b)  $7.2 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $8.0 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $9.2 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $14.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $18.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $21.9 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、及び  $22.4 \pm 0.1^\circ 2$  - シータでの特徴的なピークを備えた、X線粉末回折 (XRPD) パターン；
- (c) 図 13 に示されるものにほぼ類似する熱重量分析 (TGA) サーマグラム；

又は、

(d) それらの組み合わせ。

【0023】

幾つかの実施形態において、結晶形態Dは、図12に示されるものとほぼ同じ、X線粉末回折(XRPD)パターンを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Dは、 $7.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $8.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $9.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $14.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $22.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的なピークを備えた、X線粉末回折(XRPD)パターンを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Dは、図13に示されるものにほぼ類似する熱重量分析(TGA)サーモグラムを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Dは、特性(a)、(b)、及び(c)を有していると特徴付けられる。幾つかの実施形態において、結晶形態Dはメチルイソブチルケトン(MIBK)から得られた。幾つかの実施形態において、結晶形態Dは溶媒和される。幾つかの実施形態において、結晶の形態Dは、メチルイソブチルケトン(MIBK)で溶媒和される。

10

【0024】

1つの態様において、本明細書には、以下の特性の少なくとも1つを持つ、1-(R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)prop-2-en-1-オンの結晶形態Eが記載される：

20

- (a) 図14に示されるものとほぼ同じ、X線粉末回折(XRPD)パターン；
- (b)  $7.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $25.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的なピークを備えた、X線粉末回折(XRPD)パターン；
- (c) 図15に示されるものにほぼ類似するDSCサーモグラム；
- (d) 図15に示されるものにほぼ類似する熱重量分析(TGA)サーモグラム；

30

又は、

(e) それらの組み合わせ。

【0025】

幾つかの実施形態において、結晶形態Eは、図14に示されるものとほぼ同じ、X線粉末回折(XRPD)パターンを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Eは、 $7.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $25.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的なピークを備えた、X線粉末回折(XRPD)パターンを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Eは、図15に示されるものにほぼ類似するDSCサーモグラムを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Eは、図15に示されるものにほぼ類似する熱重量分析(TGA)サーモグラムを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Eは、特性(a)、(b)、(c)、及び(d)を有していると特徴付けられる。幾つかの実施形態において、結晶形態Aはトルエンから得られた。幾つかの実施形態において、結晶形態Eは溶媒和される。幾つかの実施形態において、結晶形態Eはトルエンで溶媒和される。

40

【0026】

1つの態様において、本明細書には、以下の特性の少なくとも1つを持つ、1-(R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)prop-2-en-1-オンの結晶形態Fが記載される：

50

(a) 図16に示されるものとはほぼ同じ、X線粉末回折(XRPD)パターン；  
 (b)  $6.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $10.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $23.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $23.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $24.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $25.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $27.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、及び $29.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ での特徴的なピークを備えた、X線粉末回折(XRPD)パターン；

(c) 100(2)Kにて以下のものにはほぼ等しい単位胞パラメータ：

【0027】

10

【表1】

結晶系	三斜晶				
空間群	<i>PI</i>	<i>a</i>	9.6332(3) Å	$\alpha$	105.762(3)°
		<i>b</i>	9.7536(4) Å	$\beta$	95.132(2)°
		<i>c</i>	15.0592(4) Å	$\gamma$	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å <sup>3</sup>				
Z	1				
密度 (計算された)	1.308 Mg/m <sup>3</sup>				
吸収係数	0.726 mm <sup>-1</sup>				
波長	1.54178 Å				
<i>F</i> (000)	518				

20

【0028】

又は、

(d) それらの組み合わせ。

【0029】

幾つかの実施形態において、結晶形態Fは、図16に示されるものとはほぼ同じ、X線粉末回折(XRPD)パターンを有する。幾つかの実施形態において、結晶形態Fは、 $6.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $10.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $23.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $23.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $24.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $25.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、 $27.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ 、及び $29.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シート}$ での特徴的なピークを備えた、X線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

30

【0030】

幾つかの実施形態において、結晶形態Fは、100(2)Kにて以下のものにはほぼ等しい単位胞パラメータを有する：

【0031】

40

【表 2】

結晶系	三斜晶				
空間群	<i>P1</i>	<i>a</i>	9.6332(3) Å	$\alpha$	105.762(3)°
		<i>b</i>	9.7536(4) Å	$\beta$	95.132(2)°
		<i>c</i>	15.0592(4) Å	$\gamma$	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å <sup>3</sup>				
Z	1				
密度 (計算された)	1.308 Mg/m <sup>3</sup>				
吸収係数	0.726 mm <sup>-1</sup>				
波長	1.54178 Å				
<i>F</i> (000)	518				

10

## 【0032】

幾つかの実施形態において、結晶形態 F はメタノールから得られた。

## 【0033】

幾つかの実施形態において、結晶形態 F は溶媒和される。幾つかの実施形態において、結晶形態 F はメタノールで溶媒和される。

## 【0034】

1つの態様において、本明細書には、1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル) prop - 2 - en - 1 - オンの薬学的に許容可能な塩が記載され、薬学的に許容可能な塩は酸付加塩である。幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な塩は非晶質である。幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な塩は結晶である。

20

## 【0035】

更なる態様において、本明細書に記載されるような1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル) prop - 2 - en - 1 - オン、及び、薬学的に許容可能な担体、希釈剤、及び賦形剤から選択される少なくとも1つの追加の成分を含む、医薬組成物が提供される。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、形態 A を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、形態 B を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、形態 C を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、形態 D を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、形態 E を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、形態 F を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、哺乳動物への経口投与に適した形態である。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、経口固形剤形である。

30

## 【0036】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、約 0.5 mg 乃至約 1000 mg の 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶を含む。

40

## 【0037】

別の態様において、本明細書には、次のものを含む経口投与のための医薬製剤が提供される：

## 【0038】

(a) 約 40 mg 乃至約 200 mg の 1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル) prop - 2 - en - 1 - オン；

## 【0039】

(b) 約 40 wt % 乃至約 50 wt % の希釈剤；

## 【0040】

50

(c) 約 3 w t % 乃至約 1 0 w t % の崩壊剤；

【 0 0 4 1 】

(d) 約 2 w t % 乃至約 7 w t % の界面活性剤；及び

【 0 0 4 2 】

(e) 約 0 . 2 w t % 乃至約 1 . 0 w t % の潤滑剤。

【 0 0 4 3 】

幾つかの実施形態において、希釈剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、デキストラート ( d e x t r a t e s )、マルトデキストリン、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、シクロデキストリン、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンプン、加工デンプン、微結晶性セルロース、微細セルロース、及びタルクから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、希釈剤は微結晶性セルロースである。幾つかの実施形態において、崩壊剤は、天然のデンプン、 $\alpha$ -澱粉、ナトリウムデンプン、メチル結晶 ( m e t h y l c r y s t a l l i n e ) セルロース、メチルセルロース、クロスカルメロース、クロスカルメロースナトリウム、架橋したナトリウムカルボキシメチルセルロース、架橋したカルボキシメチルセルロース、架橋したクロスカルメロース、ナトリウムデンプングリコレートなどの架橋したデンプン、クロスポビドンなどの架橋したポリマー、架橋したポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、粘土、又はガムから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。幾つかの実施形態において、界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート、ポロクサマー ( p o l a x o m e r s )、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリン、エチレンオキシドと酸化プロピレンのコポリマーから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムである。幾つかの実施形態において、潤滑剤は、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、フマル酸ナトリウムステアリル、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、及びワックスから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。

【 0 0 4 4 】

幾つかの実施形態において、本明細書には、次のものを含む経口投与のための医薬製剤が提供される：

【 0 0 4 5 】

(a) 約 4 0 m g 乃至約 2 0 0 m g の 1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オン；

【 0 0 4 6 】

(b) 約 4 0 w t % 乃至約 5 0 w t % の微結晶性セルロース；

【 0 0 4 7 】

(c) 約 3 w t % 乃至約 1 0 w t % のクロスカルメロースナトリウム；

【 0 0 4 8 】

(d) 約 2 w t % 乃至約 7 w t % のラウリル硫酸ナトリウム；及び

【 0 0 4 9 】

(e) 約 0 . 2 w t % 乃至約 1 . 0 w t % のステアリン酸マグネシウム。

【 0 0 5 0 】

幾つかの実施形態において、本明細書には、次のものを含む経口投与のための医薬製剤が提供される：

【 0 0 5 1 】

(a) 約 4 0 w t % 乃至約 5 0 w t % の 1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オン；

【 0 0 5 2 】

10

20

30

40

50

(b) 約 40 wt % 乃至約 50 wt % の微結晶性セルロース；

【0053】

(c) 約 3 wt % 乃至約 10 wt % のクロスカルメロースナトリウム；

【0054】

(d) 約 2 wt % 乃至約 7 wt % のラウリル硫酸ナトリウム；及び

【0055】

(e) 約 0.2 wt % 乃至約 1.0 wt % のステアリン酸マグネシウム。

【0056】

幾つかの実施形態において、本明細書には、次のものを含む経口投与のための医薬製剤が提供される：

10

【0057】

(a) 140 mg の 1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オン；

【0058】

(b) 45.9 wt % の微結晶性セルロース；

【0059】

(c) 7.0 wt % のクロスカルメロースナトリウム；

【0060】

(d) 4.2 wt % のラウリル硫酸ナトリウム；及び

20

【0061】

(e) 0.5 wt % のステアリン酸マグネシウム。

【0062】

幾つかの実施形態において、本明細書には、次のものを含む経口投与のための医薬製剤が提供される：

【0063】

(a) 140 mg の 1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オン；

【0064】

(b) 151.4 mg の微結晶性セルロース；

【0065】

(c) 23.0 mg のクロスカルメロースナトリウム；

【0066】

(d) 14.0 mg のラウリル硫酸ナトリウム；及び

30

【0067】

(e) 1.6 mg のステアリン酸マグネシウム。

【0068】

別の態様において、本明細書には、次のものを含む経口投与のための医薬製剤が提供される：

40

【0069】

(a) 約 40 mg 乃至約 200 mg の 1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オンの結晶；

【0070】

(b) 約 40 wt % 乃至約 50 wt % の希釈剤；

【0071】

(c) 約 3 wt % 乃至約 10 wt % の崩壊剤；

【0072】

(d) 約 2 wt % 乃至約 7 wt % の界面活性剤；及び

50

## 【 0 0 7 3 】

( e ) 約 0 . 2 w t % 乃至約 1 . 0 w t % の潤滑剤。

## 【 0 0 7 4 】

幾つかの実施形態において、希釈剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、デキストラート、マルトデキストリン、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、シクロデキストリン、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンプン、加工デンプン、微結晶性セルロース、微細セルロース、及びタルクから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、希釈剤は微結晶性セルロースである。幾つかの実施形態において、崩壊剤は、天然のデンプン、 $\alpha$ -澱粉、ナトリウムデンプン、メチル結晶 ( m e t h y l c r y s t a l l i n e ) セルロース、メチルセルロース、クロスカルメロース、クロスカルメロースナトリウム、架橋したナトリウムカルボキシメチルセルロース、架橋したカルボキシメチルセルロース、架橋したクロスカルメロース、ナトリウムデンプングリコレートなどの架橋したデンプン、クロスポビドンなどの架橋したポリマー、架橋したポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、粘土、又はガムから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。幾つかの実施形態において、界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート、ポロキサマー ( p o l a x o m e r s )、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリン、エチレンオキシドと酸化プロピレンのコポリマーから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムである。幾つかの実施形態において、潤滑剤は、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、フマル酸ナトリウムステアリル、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、及びワックスから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。

## 【 0 0 7 5 】

幾つかの実施形態において、本明細書には、次のものを含む経口投与のための医薬製剤が提供される：

## 【 0 0 7 6 】

( a ) 約 4 0 m g 乃至約 2 0 0 m g の 1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オンの結晶；

## 【 0 0 7 7 】

( b ) 約 4 0 w t % 乃至約 5 0 w t % の微結晶性セルロース；

## 【 0 0 7 8 】

( c ) 約 3 w t % 乃至約 1 0 w t % のクロスカルメロースナトリウム；

## 【 0 0 7 9 】

( d ) 約 2 w t % 乃至約 7 w t % のラウリル硫酸ナトリウム；及び

## 【 0 0 8 0 】

( e ) 約 0 . 2 w t % 乃至約 1 . 0 w t % のステアリン酸マグネシウム。

## 【 0 0 8 1 】

幾つかの実施形態において、本明細書には、次のものを含む経口投与のための医薬製剤が提供される：

## 【 0 0 8 2 】

( a ) 約 4 0 w t % 乃至約 5 0 w t % の 1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オンの結晶；

## 【 0 0 8 3 】

( b ) 約 4 0 w t % 乃至約 5 0 w t % の微結晶性セルロース；

## 【 0 0 8 4 】

( c ) 約 3 w t % 乃至約 1 0 w t % のクロスカルメロースナトリウム；

10

20

30

40

50



【0085】

(d) 約 2 wt % 乃至約 7 wt % のラウリル硫酸ナトリウム；及び

【0086】

(e) 約 0.2 wt % 乃至約 1.0 wt % のステアリン酸マグネシウム。

【0087】

幾つかの実施形態において、本明細書には、次のものを含む経口投与のための医薬製剤が提供される：

【0088】

(a) 140 mg の 1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オンの結晶；

10

【0089】

(b) 45.9 wt % の微結晶性セルロース；

【0090】

(c) 7.0 wt % のクロスカルメロースナトリウム；

【0091】

(d) 4.2 wt % のラウリル硫酸ナトリウム；及び

【0092】

(e) 0.5 wt % のステアリン酸マグネシウム。

【0093】

20

幾つかの実施形態において、本明細書には、次のものを含む経口投与のための医薬製剤が提供される：

【0094】

(a) 140 mg の 1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オンの結晶；

【0095】

(b) 151.4 mg の微結晶性セルロース；

【0096】

(c) 23.0 mg のクロスカルメロースナトリウム；

30

【0097】

(d) 14.0 mg のラウリル硫酸ナトリウム；及び

【0098】

(e) 1.6 mg のステアリン酸マグネシウム。

【0099】

前述の医薬製剤の実施形態の幾つかの実施形態において、1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オンの結晶は、結晶形態 A である。前述の医薬製剤の実施形態の幾つかの実施形態において、1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オンの結晶は、結晶形態 B である。前述の医薬製剤の実施形態の幾つかの実施形態において、1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オンの結晶は、結晶形態 C である。前述の医薬製剤の実施形態の幾つかの実施形態において、1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オンの結晶は、結晶形態 D である。前述の医薬製剤の実施形態の幾つかの実施形態において、1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オンの結晶

40

50

は、結晶形態 E である。前述の医薬製剤の実施形態の幾つかの実施形態において、1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オンの結晶は、結晶形態 F である。前述の医薬製剤の実施形態の幾つかの実施形態において、1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オンの結晶は、形態 A、形態 B、形態 C、形態 D、形態 E、及び形態 F から成る群から選択される、2 以上の結晶形態の混合物である。前述の医薬製剤の実施形態の別の実施形態において、本明細書には、剤形が硬いゼラチンカプセルである医薬製剤が提供される。

【 0 1 0 0 】

別の態様において、本明細書には、次のものを含む経口投与のための医薬製剤が提供される：

【 0 1 0 1 】

( a ) 約 4 0 m g 乃至約 2 0 0 m g の 1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オンの結晶形態 A ；

【 0 1 0 2 】

( b ) 約 4 0 w t % 乃至約 5 0 w t % の希釈剤 ；

【 0 1 0 3 】

( c ) 約 3 w t % 乃至約 1 0 w t % の崩壊剤 ；

【 0 1 0 4 】

( d ) 約 2 w t % 乃至約 7 w t % の界面活性剤 ； 及び

【 0 1 0 5 】

( e ) 約 0 . 2 w t % 乃至約 1 . 0 w t % の潤滑剤。

【 0 1 0 6 】

幾つかの実施形態において、希釈剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、デキストラート、マルトデキストリン、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、シクロデキストリン、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンプン、加工デンプン、微結晶性セルロース、微細セルロース、及びタルクから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、希釈剤は微結晶性セルロースである。幾つかの実施形態において、崩壊剤は、天然のデンプン、  
- 澱粉、ナトリウムデンプン、メチル結晶セルロース、メチルセルロース、クロスカルメロース、クロスカルメロースナトリウム、架橋したナトリウムカルボキシメチルセルロース、架橋したカルボキシメチルセルロース、架橋したクロスカルメロース、ナトリウムデンプングリコレートなどの架橋したデンプン、クロスポビドンなどの架橋したポリマー、架橋したポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、粘土、又はガムから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。幾つかの実施形態において、界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート、ポロキサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリン、エチレンオキシドと酸化プロピレンのコポリマーから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムである。幾つかの実施形態において、潤滑剤は、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、フマル酸ナトリウムステアリル、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、及びワックスから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。

【 0 1 0 7 】

幾つかの実施形態において、本明細書には、次のものを含む経口投与のための医薬製剤が提供される：

【 0 1 0 8 】

( a ) 約 4 0 m g 乃至約 2 0 0 m g の 1 - ( ( R ) - 3 - ( 4 - アミノ - 3 - ( 4 - フ

10

20

30

40

50

エノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶形態 A ;

【 0 1 0 9 】

( b ) 約 4 0 w t % 乃至約 5 0 w t % の微結晶性セルロース ;

【 0 1 1 0 】

( c ) 約 3 w t % 乃至約 1 0 w t % のクロスカルメロースナトリウム ;

【 0 1 1 1 】

( d ) 約 2 w t % 乃至約 7 w t % のラウリル硫酸ナトリウム ; 及び

【 0 1 1 2 】

( e ) 約 0 . 2 w t % 乃至約 1 . 0 w t % のステアリン酸マグネシウム。

10

【 0 1 1 3 】

幾つかの実施形態において、本明細書には、次のものを含む経口投与のための医薬製剤が提供される :

【 0 1 1 4 】

( a ) 約 4 0 w t % 乃至約 5 0 w t % の 1 - ( ( 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) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶形態 A ;

【 0 1 1 5 】

( b ) 約 4 0 w t % 乃至約 5 0 w t % の微結晶性セルロース ;

【 0 1 1 6 】

( c ) 約 3 w t % 乃至約 1 0 w t % のクロスカルメロースナトリウム ;

20

【 0 1 1 7 】

( d ) 約 2 w t % 乃至約 7 w t % のラウリル硫酸ナトリウム ; 及び

【 0 1 1 8 】

( e ) 約 0 . 2 w t % 乃至約 1 . 0 w t % のステアリン酸マグネシウム。

【 0 1 1 9 】

幾つかの実施形態において、本明細書には、次のものを含む経口投与のための医薬製剤が提供される :

【 0 1 2 0 】

( a ) 1 4 0 m g の 1 - ( ( 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) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶形態 A ;

30

【 0 1 2 1 】

( b ) 4 5 . 9 w t % の微結晶性セルロース ;

【 0 1 2 2 】

( c ) 7 . 0 w t % のクロスカルメロースナトリウム ;

【 0 1 2 3 】

( d ) 4 . 2 w t % のラウリル硫酸ナトリウム ; 及び

【 0 1 2 4 】

( e ) 0 . 5 w t % のステアリン酸マグネシウム。

40

【 0 1 2 5 】

幾つかの実施形態において、本明細書には、次のものを含む経口投与のための医薬製剤が提供される :

【 0 1 2 6 】

( a ) 1 4 0 m g の 1 - ( ( 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) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶形態 A ;

【 0 1 2 7 】

( b ) 1 5 1 . 4 m g の微結晶性セルロース ;

【 0 1 2 8 】

50

(c) 23.0 mg のクロスカルメロースナトリウム；

【0129】

(d) 14.0 mg のラウリル硫酸ナトリウム；及び

【0130】

(e) 1.6 mg のステアリン酸マグネシウム。

【0131】

別の態様において、本明細書には、次のものを含む医薬製剤が提供される：a) 約40 mg 乃至約200 mg の1-(R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)prop-2-en-1-オン；b) 約40 wt % 乃至約50 wt % の希釈剤；c) 約3 wt % 乃至約10 wt % の崩壊剤；d) 約2 wt % 乃至約7 wt % の界面活性剤；及びe) 約0.2 wt % 乃至約1.0 wt % の潤滑剤；ここで、製剤は、プリスターパック中の単位剤形であり、前記プリスターパックは金属又はプラスチックの箔を含む。幾つかの実施形態において、医薬製剤は：a) 140 mg の1-(R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)prop-2-en-1-オン；b) 45.9 wt % の微結晶性セルロース；c) 7.0 wt % のクロスカルメロースナトリウム；d) 4.2 wt % のラウリル硫酸ナトリウム；及びe) 約0.5 wt % のステアリン酸マグネシウムを含み、ここで、製剤は、プリスターパック中の単位剤形であり、前記プリスターパックは金属又はプラスチックの箔を含む。

10

20

【0132】

別の実施形態において、1以上の別々のプリスターポケットを含むパッケージが記載され、ここで、各プリスターポケットは次のものを含む単位剤形を含む：a) 約40 mg 乃至約200 mg の1-(R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)prop-2-en-1-オン；b) 約40 wt % 乃至約50 wt % の希釈剤；c) 約3 wt % 乃至約10 wt % の崩壊剤；d) 約2 wt % 乃至約7 wt % の界面活性剤；及びe) 約0.2 wt % 乃至約1.0 wt % の潤滑剤；ここで、各プリスターポケットは金属又はプラスチックの箔を含む。

30

【0133】

別の態様において、本明細書には、次のものを含む医薬製剤が提供される：a) 約40 mg 乃至約200 mg の1-(R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)prop-2-en-1-オンの結晶形態A；b) 約40 wt % 乃至約50 wt % の希釈剤；c) 約3 wt % 乃至約10 wt % の崩壊剤；d) 約2 wt % 乃至約7 wt % の界面活性剤；及びe) 約0.2 wt % 乃至約1.0 wt % の潤滑剤；ここで、製剤は、プリスターパック中の単位剤形にあり、前記プリスターパックは金属又はプラスチックの箔を含む。幾つかの実施形態において、医薬製剤は次のものを含む：a) 140 mg の1-(R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)prop-2-en-1-オン；b) 45.9 wt % の微結晶性セルロース；c) 7.0 wt % のクロスカルメロースナトリウム；d) 4.2 wt % のラウリル硫酸ナトリウム；及びe) 約0.5 wt % のステアリン酸マグネシウムを含み、ここで、製剤は、プリスターパック中の単位剤形にあり、前記プリスターパックは金属又はプラスチックの箔を含む。

40

【0134】

別の実施形態において、1以上の別々のプリスターポケットを含むパッケージが記載され、ここで、各プリスターポケットは次のものを含む単位剤形を含む：a) 約40 mg 乃至約200 mg の1-(R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)prop-2-en-1-オンの結晶形態A；b) 約40 wt % 乃至約50 wt % の希釈剤；c)

50

約 3 w t % 乃至約 1 0 w t % の崩壊剤 ; d ) 約 2 w t % 乃至約 7 w t % の界面活性剤 ; 及び e ) 約 0 . 2 w t % 乃至約 1 . 0 w t % の潤滑剤 ; ここで、各プリスターポケットは金属又はプラスチックの箔を含む。

【 0 1 3 5 】

1 つの実施形態において、錠剤又はカプセル剤などの複数の経口剤形、経口剤形を含む瓶などの包装、及び本明細書に記載される方法に従って経口剤形を投与するための使用についての説明書を含むキットが、提供される。プリスターパックなど単位用量包装は、本明細書に記載の製剤の経口剤形を包装するに有用な方法を提供し、及び他の実施形態において、使用のための説明書と組み合わせた場合にキットを包含する。他の実施形態において、詳細な製品情報が、キットの中の使用説明書と共に含まれている。プリスター包装は、固体の経口剤形と共に特に有用であり、更なる実施形態において、例えば隔日投与に役立つ。1 つの実施形態において、本明細書に記載の製剤の固体の単位剤形は、本明細書に記載の製剤の投与量が十分に投与されるように、一日単位で 1 以上の錠剤又はカプセルを投与するための説明書と共に、プリスターパックに含まれる。別の実施形態において、固体の単位剤形は、一日当たりの投与量が十分に投与されるように、隔日単位で 1 以上の錠剤又はカプセルを投与するための説明書と共に、プリスターパックに含まれる。

10

【 0 1 3 6 】

1 つの態様において、本明細書には、化合物 1 の投与により患者を処置する方法が提供される。幾つかの実施形態において、本明細書には、B t k などのチロシンキナーゼの活性の阻害、又は、哺乳動物中の B t k などのチロシンキナーゼの阻害から利益を得る疾患、障害、又は疾病の処置の方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の化合物 1、或いは薬学的に許容可能な塩、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、又は薬学的に許容可能な溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む。

20

【 0 1 3 7 】

別の態様において、本明細書には、ブルトン型チロシンキナーゼ ( B t k ) 活性を阻害するための、又は、ブルトン型チロシンキナーゼ ( B t k ) 活性の阻害から利益を得る疾患、障害、又は疾病の処置のための、化合物 1 の使用が提供される。

【 0 1 3 8 】

幾つかの実施形態において、結晶化合物 1 がヒトに投与される。

【 0 1 3 9 】

幾つかの実施形態において、結晶化合物 1 が経口投与される。

30

【 0 1 4 0 】

他の実施形態において、結晶化合物 1 は、チロシンキナーゼ活性の阻害のための薬物の製剤に使用される。幾つかの他の実施形態において、結晶化合物 1 は、ブルトン型チロシンキナーゼ ( B t k ) 活性の阻害のための薬物の処方に使用される。

【 0 1 4 1 】

1 つの態様において、本明細書には、化合物 1 を含む本明細書に記載の医薬組成物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の癌を処置する方法が、提供される。幾つかの実施形態において、癌は、B 細胞悪性腫瘍である。幾つかの実施形態において、癌は、慢性リンパ球性白血病 ( C L L ) / 小リンパ球性リンパ腫 ( S L L )、マントル細胞リンパ腫 ( M C L )、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( D L B C L )、及び多発性骨髄腫から選択された B 細胞悪性腫瘍である。幾つかの実施形態において、癌は、リンパ腫、白血病、又は固形腫瘍である。幾つかの実施形態において、癌は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、B 細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫 / ワンデルシュトレーム型マクログロブリン血症、脾臓の周縁帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫、結節外の周縁帯 B 細胞リンパ腫、結節点の周縁帯 B 細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔の ( 胸腺 ) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内の大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、パーキットリンパ腫 / 白血病、又はリンパ腫様肉芽腫症である。幾つかの実施形態において、被験体が癌に苦しんでいる場合、抗癌剤は、前述の化合物の 1 つに加えて被験体に投与される。 1

40

50

つの実施形態において、抗癌剤は、細胞分裂誘起タンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤である。

【0142】

1つの態様において、本明細書には、化合物1を含む本明細書に記載の医薬組成物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の炎症性疾患又は自己免疫疾患を処置する方法が、提供される。幾つかの実施形態において、炎症性疾患は、喘息、虫垂炎、眼瞼炎、毛細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆のう炎、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、副睾丸炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎心筋炎、筋肉炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、膵臓炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、間質性肺炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、耳管炎、静脈洞炎、口内炎、関節滑膜炎、腱炎、扁桃腺炎、ぶどう膜炎、鞘膜炎、脈管炎、又は外陰炎である。幾つかの実施形態において、自己免疫疾患は、炎症性腸疾患、関節炎、自己免疫疾患、関節リウマチ、乾癬性関節炎、骨関節炎、若年性慢性関節リウマチ、若年性関節炎、糖尿病、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、Ord甲状腺炎、グレーブス病、シェーグレン症候群、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、眼球クローンズ・ミオクローンズ運動失調、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、セリアック病、グッドパスチャー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、視神経炎、硬皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症、乾癬、全身性脱毛症、ベーチェット病、慢性疲労、自律神経異常症、子宮内膜症、間質性膀胱炎、神経性筋緊張病、硬皮症、又は外陰部痛である。

10

20

【0143】

包装材料、包装材料内の化合物1、及びBtkなどのチロシンキナーゼの活性の阻害のために使用される化合物1を示すラベルを含む、製造の項目が、提供される。

【0144】

更なる態様において、本明細書には、哺乳動物に化合物1を投与する工程を含む、哺乳動物の自己免疫疾患を処置する方法が、提供される。

【0145】

更なる態様において、本明細書には、哺乳動物に化合物1を投与する工程を含む、哺乳動物の異種免疫疾患又は疾病を処置する方法が、提供される。

30

【0146】

更なる態様において、本明細書には、哺乳動物に化合物1を投与する工程を含む、哺乳動物の炎症性疾患を処置する方法が、提供される。

【0147】

更なる態様において、本明細書には、哺乳動物に化合物1を投与する工程を含む、哺乳動物の癌を処置する方法が、提供される。

【0148】

更なる態様において、本明細書には、哺乳動物に化合物1を投与する工程を含む、哺乳動物の血栓塞栓症の障害を処置する方法が、提供される。血栓塞栓症の障害は、限定されないが、心筋梗塞、狭心症、血管形成後の再閉塞、血管形成後の再狭窄、大動脈冠動脈バイパス後の再閉塞、大動脈冠動脈バイパス後の再狭窄、脳卒中、一時的な虚血、末梢動脈閉塞性障害、肺塞栓症、又は深部静脈血栓症を含む。

40

【0149】

別の態様において、哺乳動物中のBtk又は他のチロシンキナーゼの活性を不可逆的に阻害する工程を含む、調節方法が提供され、ここで、他のチロシンキナーゼは、化合物1との共有結合を形成することができるシステイン残基(Cys481残基を含む)を有することによりBtkとの同族性を共有し、前記方法は、化合物1の効果的な量を少なくとも1回、哺乳動物に投与する工程を含む。別の態様において、哺乳動物中のBtkの活性を不可逆的に阻害する工程を含む、調節方法が提供され、該方法は、化合物1の効果的な

50

量を少なくとも1回、哺乳動物に投与する工程を含む。別の態様において、B t k 依存又は B t k 媒介の疾病又は疾患を処置するための方法が提供され、該方法は、化合物1の効果的な量を少なくとも1回、哺乳動物に投与する工程を含む。

【0150】

別の態様において、化合物1の効果的な量を少なくとも1回、哺乳動物に投与する工程を含む、炎症を処置するための方法が提供される。

【0151】

更なる態様において、化合物1の効果的な量を少なくとも1回、哺乳動物に投与する工程を含む、癌の処置方法が提供される。癌の種類は、膵臓癌、及びその他の固形又は血液腫瘍などを含むが、これらに限定されない。

10

【0152】

別の態様において、化合物1の効果的な量を少なくとも1回、哺乳動物に投与する工程を含む、呼吸器疾患を処置するための方法が提供される。この態様のさらなる実施形態において、呼吸器疾患は、喘息である。この態様の更なる実施形態において、呼吸器疾患は、限定されないが、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー性（外因性）喘息、非アレルギー性（内因性）喘息、急性の重症喘息、慢性喘息、臨床的喘息、夜間喘息、アレルギー誘発性喘息、アスピリン感受性喘息、運動誘発性喘息、等炭酸ガス過呼吸（*isocapnic hyperventilation*）、幼児期に発症する喘息、成人期に発症する喘息、咳型喘息、職業性喘息、ステロイド難治性喘息、季節性喘息を含む。

20

【0153】

別の態様において、化合物1の効果的な量を少なくとも1回、哺乳動物に投与する工程を含む、関節リウマチ及び/又は骨関節炎を予防するための方法が提供される。

【0154】

別の態様において、化合物1の効果的な量を少なくとも1回、哺乳動物に投与する工程を含む、皮膚の炎症反応を処置するための方法が提供される。このような皮膚の炎症反応は、一例として、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、じん麻疹、酒さ、及び癬痕を含む。別の態様において、化合物1の効果的な量を少なくとも1回、哺乳動物に投与する工程を含む、皮膚、関節、又は他の組織若しくは臓器における乾癬病変を減少させるための方法が提供される。

30

【0155】

別の態様において、B t k 又は他のチロシンキナーゼの活性が、疾患又は疾病の病状及び/又は症状に起因する、動物の炎症性疾患又は疾病の処置のための薬物の製造における化合物1の使用が提供され、ここで、他のチロシンキナーゼは、少なくとも1つの本明細書に記載の不可逆阻害剤との共有結合を形成することができるシステイン残基（Cys 481 残基を含む）を有することにより、B t k と同族性を共有する。この態様の1つの実施形態において、チロシンキナーゼタンパク質は、B t k である。この態様の別の又は更なる態様において、炎症性疾患又は疾病は、呼吸器疾患、循環器疾患又は増殖性疾患である。

【0156】

前述の態様の何れかにおいて、化合物1が、（a）哺乳動物に全身投与され；（b）哺乳動物に経口投与され；（c）哺乳動物に静脈内投与され；（d）吸入によって投与され；（e）経鼻投与によって投与され；又は、（f）哺乳動物への注入によって投与され；（g）哺乳動物に局所（経皮）投与され；（h）点眼投与によって投与され；又は、（i）哺乳動物に直腸投与される、更なる実施形態が提供される。

40

【0157】

前述の態様の何れかにおいて、化合物1が、（i）1回、（ii）1日の期間にわたって複数回；（iii）頻繁に；又は（iv）連続的に投与される、更なる実施形態を含む、化合物1の単回投与を含む更なる実施形態が、提供される。

【0158】

前述の態様の何れかにおいて、（i）化合物1が一回量で投与され；（ii）複数回投

50

与の間隔が、6時間毎であり、( i i i ) 化合物 1 が、8時間ごとに哺乳動物に投与される、更なる実施形態を含む、化合物 1 の複数回投与を含む更なる実施形態が、提供される。更なる又は代替的な実施形態において、方法は休薬期間を含み、ここで、化合物 1 の投与は一時的に中断され、又は化合物 1 の投与量は、一時的に減らされ；休薬期間の終わりに、化合物 1 の投与が、再開される。休薬期間の長さは、2日から1年まで変わり得る。

【 0 1 5 9 】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される実施形態の何れかにおいて（方法、使用、製剤、併用療法等を含む）、化合物 1、又はその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物は、光学的に純粋である（即ち、HPLCによって、99%より多くのキラル純度）。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される実施形態の何れかにおいて（方法、使用、製剤、併用療法等を含む）、化合物 1、又はその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物は、a) 低いキラル純度の化合物 1、又はその薬学的に許容可能な塩或いは溶媒和物；b) 任意の光学純度の 1 - ( ( S ) - 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オン、又はその薬学的に許容可能な塩或いは溶媒和物；又は、c) 1 - ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オン、又はその薬学的に許容可能な塩或いは溶媒和物で、置き換えられる。

10

【 0 1 6 0 】

本明細書に開示される実施形態の何れかにおいて（方法、使用、製剤、併用療法等を含む）、非晶質の化合物 1 が使用される。本明細書に開示される実施形態の何れかにおいて（方法、使用、製剤、併用療法等を含む）、結晶化合物 1 が使用される。本明細書に開示される実施形態の何れかにおいて（方法、使用、製剤、併用療法等を含む）、結晶化合物 1（形態 A）が使用される。本明細書に開示される実施形態の何れかにおいて（方法、使用、製剤、併用療法等を含む）、結晶化合物 1（形態 B）が使用される。本明細書に開示される実施形態の何れかにおいて（方法、使用、製剤、併用療法等を含む）、結晶化合物 1（形態 C）が使用される。本明細書に開示される実施形態の何れかにおいて（方法、使用、製剤、併用療法等を含む）、結晶化合物 1（形態 D）が使用される。本明細書に開示される実施形態の何れかにおいて（方法、使用、製剤、併用療法等を含む）、結晶化合物 1（形態 E）が使用される。本明細書に開示される実施形態の何れかにおいて（方法、使用、製剤、併用療法等を含む）、結晶化合物 1（形態 F）が使用される。

20

30

【 0 1 6 1 】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される実施形態の何れかにおいて（方法、使用、製剤、併用療法等を含む）、化合物 1、又はその薬学的に許容可能な塩は、化合物 1 の活性代謝物で置換される。幾つかの実施形態において、活性代謝物は結晶形態である。幾つかの実施形態において、活性代謝物是非晶相である。更なる実施形態において、代謝物質は分離される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される実施形態の何れかにおいて（方法、使用、製剤、併用療法等を含む）、化合物 1、又はその薬学的に許容可能な塩は、化合物 1 のプロドラッグ、又は化合物 1 の重水素化アナログ、又はその薬学的に許容可能な塩で置き換えられる。

40

【 0 1 6 2 】

本明細書に記載される方法及び組成物の、他の目的、特徴、利点は、後述する詳細な説明から明らかになるだろう。しかし、詳細な説明と特定の例は、特定の実施形態を示しているが、本開示の精神及び範囲内での様々な変化及び修正は、この詳細な説明から当該技術分野の当業者に明白となるので、単なる例示目的として与えられることを理解されたい。本明細書に使用されたセクション表題は、組織的な目的だけのため、記載された主題を制限すると解釈されるものではない。限定されないが、特許、特許出願、論文、書籍、マニュアル、及び論説を含む、全ての文書、又は文書の一部は、任意の目的のためにその全体を引用することで本明細書に明らかに組み込まれる。

【 0 1 6 3 】

50



## &lt; 引用による組み込み &gt;

本明細書において言及された刊行物及び特許出願はすべて、適用可能且つ関連する程度までの引用により本明細書に組み込まれる。

## 【図面の簡単な説明】

【0164】

【図1】形態AのX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

【図2】形態Aの赤外線(IR)スペクトルを示す。

【図3】形態AのDSCサーモグラムを示す。

【図4】形態Aの熱重量分析(TGA)サーモグラムを示す。

【図5】形態BのX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

10

【図6】形態Bの赤外線(IR)スペクトルを示す。

【図7】形態BのDSCサーモグラムを示す。

【図8】形態Bの熱重量分析(TGA)サーモグラムを示す。

【図9】形態CのX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

【図10】形態CのDSCサーモグラムを示す。

【図11】形態Cの熱重量分析(TGA)サーモグラムを示す。

【図12】形態DのX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

【図13】形態Dの熱重量分析(TGA)サーモグラムを示す。

【図14】形態EのX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

【図15】形態EのDSCサーモグラム及び熱重量分析(TGA)サーモグラムを示す。

20

【図16】形態Fの模擬されたX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

## 【発明を実施するための形態】

【0165】

様々な造血性細胞機能(例えば、B細胞受容体活性化)においてBtkシグナル伝達によって務められる、多様な役割は、化合物1などの小分子Btk阻害剤が、造血リネージ(hematopoietic lineage)の多くの細胞により影響を受けるか又はそれに影響を及ぼす、様々な疾患(例えば、自己免疫疾患、異種免疫疾患又は疾患、炎症性疾患、癌(例えばB細胞増殖性障害)、及び血栓塞栓症の障害)の危険性を減少させること、又はそれらを処置することに役立つことを、示唆する。更に、化合物1などの不可逆性のBtk阻害化合物は、不可逆阻害剤との共有結合を形成し得るシステイン残基(システイン481残基を含む)を有することによりBtkとの相同を共有する、他のチロシンキナーゼの小さなサブセットを阻害するために使用され得る。

30

【0166】

幾つかの実施形態において、化合物1は、哺乳動物の自己免疫疾患の処置に使用され得、自己免疫疾患は、限定されないが、関節リウマチ、乾癬性関節炎、骨関節炎、若年性慢性関節リウマチ、若年性関節炎、狼瘡、糖尿病、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、Ord甲状腺炎、グレーブス病、シェーグレン症候群、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、眼球クローヌス・ミオクローヌス運動失調、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、セリアック病、グッドパスチャー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、視神経炎、硬皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症、乾癬、全身性脱毛症、ベーチェット病、慢性疲労、自律神経異常症、子宮内膜症、間質性膀胱炎、神経性筋緊張病、硬皮症、及び外陰部痛を含む。

40

【0167】

幾つかの実施形態において、化合物1は、哺乳動物の異種免疫疾患又は疾病の処置において使用され得、異種免疫疾患又は疾病は、限定されないが、移植片対宿主病、移植、輸血、アナフィラキシー、アレルギー(例えば、植物の花粉、ラテックス、薬物、食物、昆虫毒、獣毛、動物のふけ、チリダニ、又はゴキブリの萼に対するアレルギー)、I型過敏症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、及びアトピー性皮膚炎を含む。

【0168】

50

幾つかの実施形態において、化合物 1 は、哺乳動物の炎症性の疾患の処置において使用され得、炎症性疾患は、限定されないが、喘息、炎症性腸疾患、虫垂炎、眼瞼炎、毛細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆のう炎、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、副睾丸炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎心筋炎、筋肉炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、膵臓炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、間質性肺炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、耳管炎、静脈洞炎、口内炎、関節滑膜炎、腱炎、扁桃腺炎、ぶどう膜炎、鞘膜炎、脈管炎、及び外陰炎を含む。

【 0 1 6 9 】

また他の実施形態において、本明細書に記載される方法は、癌、例えば B 細胞増殖性障害を処置するために使用され得、癌は、限定されないが、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、B 細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫 / ワンデルシュトレーム型マクログロブリン血症、脾臓の周縁帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫、結節外の周縁帯 B 細胞リンパ腫、結節点の周縁帯 B 細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔の ( 胸腺 ) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内の大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、パーキットリンパ腫 / 白血病、及びリンパ腫様肉芽腫症を含む。

【 0 1 7 0 】

更なる実施形態において、本明細書に記載される方法は、血栓塞栓症の障害を処置するために使用され得、血栓塞栓症の障害は、限定されないが、心筋梗塞、狭心症 ( 不安定狭心症を含む )、血管形成又は大動脈冠動脈バイパスの後の再閉塞又は再狭窄、脳卒中、一時的な虚血、末梢動脈閉鎖性障害、肺の塞栓症、及び深部静脈血栓症を含む。

【 0 1 7 1 】

< 血液悪性腫瘍 >

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の血液悪性腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物 1 の量 ( an amount of Compound 1 ) を投与する工程を含む。

【 0 1 7 2 】

幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は非ホジキンリンパ腫 ( NHL ) である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病 ( CLL )、小リンパ球性リンパ腫 ( SLL )、高リスク CLL、又は非 CLL / SLL リンパ腫である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、濾胞性リンパ腫 ( FL )、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 )、ワルデンストレーンマクログロブリン血症、多発性骨髄腫 ( MM )、周縁帯リンパ腫、パーキットリンパ腫、非パーキットの高度の B 細胞リンパ腫、又は結節外の周縁帯 B 細胞リンパ腫である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、急性又は慢性骨髄性 ( 或いは脊髄性 ) の白血病、骨髄異形成症候群、急性リンパ性白血病、又は B 前駆細胞急性リンパ性白血病である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病 ( CLL ) である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、マントル細胞リンパ腫 ( MCL ) である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( DLBCL ) である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( DLBCL ) の、ABC の亜型である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( DLBCL ) の、GCB 亜型である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、ワルデンストレーンマクログロブリン血症 ( WM ) である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病骨髄腫 ( MM ) である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、パーキットリンパ腫である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、濾胞性リンパ腫 ( FL ) である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、形質転換した濾胞性リンパ腫である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、辺縁帯リンパ腫である。

10

20

30

40

50

## 【0173】

幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発性又は難治性の非ホジキンリンパ腫（NHL）である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発性又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、再発性又は難治性のマントル細胞リンパ腫（MCL）、再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）、再発性又は難治性のCLL、再発性又は難治性のSLL、再発性又は難治性の多発性骨髄腫、再発性又は難治性のワルデンストレーマクログロブリン血症、再発性又は難治性の多発性骨髄腫（MM）、再発性又は難治性の周縁帯リンパ腫、再発性又は難治性のパーキットリンパ腫、再発性又は難治性の非パーキットの高度のB細胞リンパ腫、再発性又は難治性の結節外の周縁帯B細胞リンパ腫である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発性又は難治性の急性又は慢性骨髄性（或いは脊髄性）の白血病、再発性又は難治性の骨髄異形成症候群、再発性又は難治性の急性リンパ性白血病、又は再発性又は難治性のB前駆細胞急性リンパ性白血病である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発性又は難治性の慢性リンパ球性白血病（CLL）である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発性又は難治性のマントル細胞リンパ腫（MCL）である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発性又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発性又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）の、ABCの亜型である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発性又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）の、GC B亜型である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発性又は難治性のワルデンストレーマクログロブリン血症（WM）である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発性又は難治性の慢性リンパ球性白血病骨髄腫（MM）である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発性又は難治性のパーキットリンパ腫である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）である。

10

20

## 【0174】

幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、高リスクのものとして分類される血液悪性腫瘍である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、高リスクCLL又は高リスクSLLである。

30

## 【0175】

B細胞リンパ増殖障害（BCLD）は、血液の腫瘍であり、とりわけ、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、及び白血病を包含する。BCLDは、リンパ組織（リンパ腫の場合のように）、又は骨髄（白血病と髄腫の場合のように）の何れかにおいて生じ得、それらはすべて、リンパ細胞又は白血球の未制御成長と関連する。BCLD（例えば、慢性リンパ球性白血病（CLL）、及び非ホジキンリンパ腫（NHL））の多くの亜型が存在する。BCLDの疾患経過及び処置は、BCLDの亜型に依存する；しかし、各亜型内でさえ、臨床症状、形態学的外観、及び治療に対する反応は、種々雑多である。

## 【0176】

悪性リンパ腫は、リンパ組織内に優勢的に存在する細胞の悪性形質転換である。悪性リンパ腫の2つの群は、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫（NHL）である。両方の型のリンパ腫は、網内皮系の組織に侵入する。しかし、それらは、起源の新生細胞、疾患の部位、全身病徴の存在、及び処置に対する反応において、異なる（Freedman et al., "Non-Hodgkin's Lymphomas" Chapter 134, Cancer Medicine, (American Cancer Society, B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003の承認された刊行物)）。

40

## 【0177】

非ホジキンリンパ腫

## 【0178】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の非ホジキンリンパ腫を処置

50

する方法が開示され、該方法は、個体に化合物 1 の量を投与する工程を含む。

【0179】

更に本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の再発性又は難治性の非ホジキンリンパ腫を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物 1 の治療上効果的な量を投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、再発性又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、再発性又は難治性のマントル細胞リンパ腫、再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫、或いは再発性又は難治性の CLL である。

【0180】

非ホジキンリンパ腫 (NHL) は、優勢的に B 細胞起源である悪性腫瘍の多様な群である。NHL は、脾臓、リンパ節、又は扁桃腺などのリンパ系に関連した任意の臓器において進行し得、任意の年齢で生じ得る。NHL は、リンパ節腫大、熱、及び体重減少によって大抵は特徴づけられる。NHL は、B 細胞又は T 細胞の NHL の何れかとして分類される。骨髓又は幹細胞の移植後のリンパ増殖性障害に関係するリンパ腫は、通常は B 細胞 NHL である。ワーキング・フォーミュレーション分類体系において、NHL は、それらの自然歴によって、低度、中度、又は高度のカテゴリに分けられた ("The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project," *Cancer* 49 (1982): 2112-2135 を参照)。低度のリンパ腫は、無痛性であり、5~10 年の生存期間中央値を有する (Hornig and Rosenberg (1984) *N. Engl. J. Med.* 311: 1471-1475)。化学療法は、大多数の緩慢性リンパ腫の緩解を誘発することができるが、治療は稀であり、ほとんどの患者は結局元の状態に戻り、更なる治療を必要とする。中度及び高度のリンパ腫は、より活動的な腫瘍であるが、それらは、化学療法による治療のための、より大きな機会を有する。しかし、有意な割合のこれらの患者は、元の状態に戻り、更なる処置を必要とする。

【0181】

B 細胞 NHL の制限しない一覧は、パーキットリンパ腫 (例えば、風土病性のパーキットリンパ腫及び散在性のパーキットリンパ腫)、皮膚の B 細胞リンパ腫、皮膚の辺縁帯リンパ腫 (MZL)、びまん性大細胞型リンパ腫 (DLBCL)、びまん性混合小細胞及び大細胞型リンパ腫 (Diffuse Mixed Small and Large Cell Lymphoma)、びまん性小正円形細胞、小リンパ球性リンパ腫、結節外の辺縁帯 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性小正円形細胞 (グレード 1)、濾胞性混合小正円形細胞及び大正円形細胞 (グレード 2)、濾胞の大型細胞 (グレード 3)、血管内の大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内のリンパ腫症、大型免疫芽球性リンパ腫、大細胞型リンパ腫 (LCL)、リンパ芽球性リンパ腫、MALT リンパ腫、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病 (CLL) / 小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、結節外の辺縁帯 B 細胞リンパ腫粘膜関連リンパ組織 (MALT) リンパ腫、縦隔洞の大細胞型 B 細胞リンパ腫、リンパ節周辺帯 B 細胞性リンパ腫、脾臓の辺縁帯 B 細胞リンパ腫、初期の縦隔洞の B 細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、及び初期の中樞神経系 (CNS) リンパ腫を含む。追加の非ホジキンリンパ腫は、本発明の範囲内で熟考され、当業者に明白である。

【0182】

DLBCL

【0183】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の DLBCL を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物 1 の量を投与する工程を含む。更に本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の再発性又は難治性の DLBCL を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物 1 の治療上効果的な量を投与する工程を含む。

【0184】

10

20

30

40

50

本明細書で使用されるように、用語「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)」は、分散成長パターン及び高度-中度の増殖指数を備えた胚中心Bリンパ球の新生物を指す。DLBCLは、すべてのリンパ腫のおよそ30%を表わし、胚中心細胞、免疫芽細胞性、T細胞/組織球が豊富、未分化及び形質芽球性の亜型を含む、様々な形態的変異と共に存在し得る。遺伝子検査は、DLBCLの異なる亜型が存在することを示した。これらの亜型は、異なる外観(予後)及び処置に対する反応を有するようと思われる。DLBCLは、任意の年齢集団に影響を及ぼし得るが、大抵は、高齢者(平均年齢は60歳代中頃である)において生じる。

#### 【0185】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、活性化B細胞様亜型(ABC-DLBCL)を処置する方法が開示され、該方法は、個体に、300mg/日から1000mg/日までの量で不可逆性Btk阻害剤を投与する工程を含む。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫のABCの亜型(ABC-DLBCL)は、血漿分化中に阻止される、ポスト胚中心(post germinal center)B細胞から生じると考えられる。DLBCLのABCの亜型(ABC-DLBCL)は、合計のDLBCL診断のおよそ30%を占める。DLBCL分子亜型の最も治療が難しいもの、及びABC-DLBCLと診断された患者などは典型的に、他の型のDLBCLを持つ個体と比較して、著しい生存率の低下を表示すると、考慮される。ABC-DLBCLは、胚中心主要制御因子BCL6を調節解除する染色体転座、及び、形質細胞分化に必要な転写抑制因子をコード化するPRDM1遺伝子を不活性化する突然変異に、最も共通して関連する。

10

20

#### 【0186】

ABC-DLBCLの病因において特に関連するシグナル経路は、核因子(NF)-B転写複合体によって媒介されるものである。NF-Bファミリーは、5のメンバー(p50、p52、p65、c-rel、及びRelB)を含み、それは、ホモダイマー又はヘテロダイマーを形成し、且つ、様々な増殖、アポトーシス、炎症性及び免疫応答を媒介する転写因子として機能し、且つ、標準のB細胞進行及び生存に重要な意味を持つ。NF-Bは、細胞増殖と細胞生存を制御する遺伝子の制御因子として、真核細胞によって広く使用される。そのため、多くの異なる型のヒト腫瘍は、誤調節されたNF-Bを有し：即ち、NF-Bは本質的に活性である。活性NF-Bは、細胞を増殖させ続け、アポトーシスを介して死滅させる疾病から細胞を保護する遺伝子の発現を活性化する(turns on)。

30

#### 【0187】

NF-Bに対するABC-DLBCLの依存性は、CARD11、BCL10、及びMALT1(CBM複合体)で構成されたIKKキナーゼの上流にあるシグナル経路に依存する。CBM経路による干渉は、ABC-DLBCL細胞におけるNF-Bシグナル伝達を消滅させ、アポトーシスを誘発する。NF-B経路の恒常的活性の基礎の分子は、現在の研究の対象であるが、ABC-DLBCLのゲノムへの幾つかの体細胞変異が、この経路を明白に呼び出す。例えば、DLBCLにおけるCARD11のコイルドコイルドメインの体細胞突然変異により、このシグナル伝達骨格蛋白質は、MALT1とBCL10とのタンパク質間相互作用から自発的に核を形成できるようになり、IKK活性及びNF-B活性化を引き起こす。B細胞受容体シグナル伝達経路の恒常的活性は、野生型CARD11によりABC-DLBCLにおけるNF-Bの活性化に結び付けられ、これは、B細胞受容体サブユニットCD79A及びCD79Bの細胞質尾部内の突然変異に関連している。シグナル伝達アダプターMYD88における、腫瘍形成性活性化突然変異は、NF-Bを活性化し、ABC-DLBCL細胞の生存を持続する際にB細胞受容体シグナル伝達との相乗作用を示す。加えて、NF-B経路の負の制御因子レギュレーター(A20)における不活性化変異が、ABC-DLBCLにおいてほぼ排他的に生じる。

40

#### 【0188】

50

実際は、NF- $\kappa$ Bシグナル経路の複合成分に影響する遺伝的改変は、これらの病変が構成性のNF- $\kappa$ B活性化を促進し、それによりリンパ腫増殖に寄与する、50%より多くのABC-DLBCL患者において、近年識別されてきた。これらは、CARD11（その場合、~10%）、MALT1とBCL10と共にBCRシグナルソームを形成する、リンパ球に特異的な細胞質のスキャフォールドタンパク質の突然変異を含み、それは、抗原受容体からNF- $\kappa$ B活性化の下流の媒介物質までシグナルを中継する。より大きな画分の場合でさえ（~30%）は、負のNF- $\kappa$ B制御因子A20を不活性化する、2対立遺伝子の遺伝子病変を運ぶ。更に、NF- $\kappa$ B標的遺伝子の高度の発現が、ABC-DLBCL腫瘍サンプルで観察された。例えば、U. Klein et al., (2008), Nature Reviews Immunology 8:22-23; R. E. Davis et al., (2001), Journal of Experimental Medicine 194:1861-1874; G. Lentz et al., (2008), Science 319:1676-1679; M. Compagno et al., (2009), Nature 459:712-721; 及びL. Srinivasan et al., (2009), Cell 139:573-586)を参照。

10

## 【0189】

OCLY-10などの、ABCの亜型のDLBCL細胞は、慢性活性BCRシグナル伝達を有し、本明細書に記載されるBtk阻害剤に非常に敏感である。本明細書に記載される不可逆性Btk阻害剤は、OCLY-10の増殖を、強力且つ不可逆的に阻害する（EC<sub>50</sub>連続暴露=10nM、EC<sub>50</sub>1時間のパルス=50nM）。加えて、カスパーゼ（caspase）活性化、Annexin-Vフローサイトメトリー、及びサブG0の画分の増加によって示される、アポトーシスの誘発が、OCLY-10で観察される。感受性且つ難治性の細胞は、同様のレベルでBtkを発現し、Btkの活性部位は、蛍光性に標識化した親和性プローブを使用して示されるように、両方において阻害剤により完全に占められる。OCLY-10細胞は、本明細書に記載されるBtk阻害剤によって従属的に阻害された用量である、NF- $\kappa$ Bへの慢性的に活性なBCRシグナル伝達を有すると示される。本明細書で検討される、細胞株におけるBtk阻害剤の活性はまた、BCR刺激によって、及びBCR刺激無しで、シグナル伝達特性（Btk、PLC、ERK、NF- $\kappa$ B、AKT）、サイトカイン分泌特性、及びmRNA発現特性を比較することにより、特徴づけられ、Btk阻害剤処置に最も敏感な患者集団を識別する臨床的バイオマーカーに通じるこれら特性における有意な違いが観察される。米国特許第7,711,492号、及びStaudt et al., Nature, Vol. 463, Jan. 7, 2010, pp. 88-92を参照し、その内容はその全体を引用することにより組み込まれる。

20

30

## 【0190】

濾胞性リンパ腫

## 【0191】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の濾胞性リンパ腫を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の量を投与する工程を含む。更に本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の再発性又は難治性の濾胞性リンパ腫を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の治療上効果的な量を投与する工程を含む。

40

## 【0192】

本明細書で使用されるように、用語「濾胞性リンパ腫」は、リンパ腫細胞が小結節又は濾胞にクラスター化される、様々な型の非ホジキンリンパ腫の何れかを指す。細胞は、リンパ節において環状又は節状のパターンで成長する傾向があるため、用語「濾胞性」が使用される。このリンパ腫を持つ人々の平均年齢は約60歳である。

## 【0193】

CLL/SLL

50

## 【 0 1 9 4 】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の C L L 又は S L L を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物 1 の量を投与する工程を含む。更に本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の再発性又は難治性の C L L 又は S L L を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物 1 の治療上効果的な量を投与する工程を含む。

## 【 0 1 9 5 】

慢性リンパ球性白血病及び小リンパ球性リンパ腫 ( C L L / S L L ) は、発症がわずかに異なるものと同じ疾患として、一般的に考えられる。癌細胞が集まる場所によって、それが C L L 又は S L L と呼ばれるかを決定する。癌細胞がリンパ節 ( リンパ系 ( 主として身体で見出される小さな血管の系 ) のアオイマメ形状の構造 ) において主に見出されると、それは S L L と呼ばれる。S L L は、すべてのリンパ腫の約 5 % 乃至 1 0 % を占める。ほとんどの癌細胞が血流と骨髄にある場合、それは C L L と呼ばれる。

10

## 【 0 1 9 6 】

C L L と S L L の両方は成長の遅い疾患であるが、はるかに一般的な C L L は、成長が遅い傾向がある。C L L と S L L は、同じ方法で処置される。それらは通常、標準処置で治療可能であるとは考えられないが、疾患の段階及び成長速度に依存して、ほとんどの患者は 1 0 年より長く生きている。時に経時的に、これらの成長の遅いリンパ腫は、より活動的な型のリンパ腫に変形し得る。

20

## 【 0 1 9 7 】

慢性リンパ性白血病 ( C L L ) は最も一般的な型の白血病である。アメリカ合衆国の 1 0 0 , 7 6 0 人が、C L L を持って生活している、又は C L L から緩解状態にあると、推測される。新しく C L L と診断されたほとんどの人々 ( > 7 5 % ) は、5 0 歳以上である。現在、C L L 処置は、徹底的な治療ではなく、疾患及びその症状を制御することに焦点を当てている。C L L は、化学療法、放射線治療、生物学的治療、又は骨髄移植によって処置される。症状は時に、外科的に ( 脾腫の脾摘除術 ) 、又は放射線治療 ( リンパ節腫脹を「減量させる」 ) によって処置される。C L L は、ほとんどの場合ゆっくりと進行するが、一般的に治療不能であると考慮される。特定の C L L は高リスクとして分類される。本明細書で使用されるように、「高リスク C L L 」は、以下の少なくとも 1 つを特徴とする C L L を意味する。1 ) 1 7 p 1 3 - ; 2 ) 1 1 q 2 2 - ; 3 ) Z A P - 7 0 + 及び / 又は C D 3 8 + と共に未変異の I g V H ; 又は、4 ) 1 2 トリソミー。

30

## 【 0 1 9 8 】

患者の臨床症状又は血算が、患者のクオリティオブライフに影響し得る時点にまで疾患が進行したことを示す場合、C L L 処置が典型的に施される。

## 【 0 1 9 9 】

小リンパ性白血病 ( S L L ) は上述の C L L に非常に類似し、B 細胞の癌でもある。S L L において、異常なリンパ球は主としてリンパ節に影響する。しかし、C L L において、異常細胞は主として血液と骨髄に影響する。脾臓は、両方の状態で影響され得る。S L L は、非ホジキンリンパ腫のすべての場合の 2 5 件において、約 1 件を占める。それは、青年期から老年までのいかなる時も生じ得るが、5 0 歳未満では稀である。S L L は緩慢性リンパ腫と考えられる。これは、疾患が非常にゆっくりと進行し、患者が診断後何年も生きる傾向があることを意味する。しかし、ほとんどの患者は、進行疾患と診断され、S L L は様々な化学療法剤に十分に反応するが、それは一般的に不治であると考えられる。幾つかの癌は、どちらかの性別においてより頻繁に生じる傾向があるが、S L L による場合及び死は、男性と女性の間で平等に分かれる。診断時の平均年齢は 6 0 歳である。

40

## 【 0 2 0 0 】

S L L は無痛性であるが、永続的に進行性である。この疾患の通常のパターンは、疾患緩解の期間で、放射線治療及び / 又は化学療法に対する高い反応率があるものである。これは、不可避の再発を伴い、後に数か月又は数年続く。再処置は再び反応に通じるが、再び疾患は元の状態に戻る。これは、S L L の短期の予後がかなり優れているが、経時的に

50

、多くの患者が再発性疾患の致死的な合併症を進行させることを意味する。CLL及びSLLと典型的に診断された個体の年齢を考慮すると、患者のクオリティオブライフを妨げない、最小限の副作用を持つ、疾患の単純且つ効果的な処置についての、当該技術分野における必要性が存在する。本発明は、当該技術分野におけるこの長年の必要性を満たす。

【0201】

マントル細胞リンパ腫

【0202】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体のマントル細胞リンパ腫を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の量を投与する工程を含む。更に本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の再発性又は難治性のマントル細胞リンパ腫を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の治療上効果的な量を投与する工程を含む。

10

【0203】

本明細書で使用されるように、用語「マントル細胞リンパ腫」は、標準の胚中心濾胞を囲む外套帯内の、CD5の陽性の抗原未処理の前胚中心B細胞(antigen-naïve pregerminal center B-cell)のため、B細胞リンパ腫の亜型を指す。MCL細胞は一般的に、DNAにおけるt(11:14)染色体転座のため、サイクリンD1を過剰発現する。より具体的に、転位はt(11;14)(q13;q32)にある。リンパ腫のわずか約5%がこの型である。細胞は、小型乃至中型の大きさである。人が最も頻繁に影響を受ける。患者の平均年齢は、60歳代初期である。リンパ節は、診断されると通常は広範囲であり、リンパ節、骨髄、及び非常に頻繁には脾臓に関係する。マントル細胞リンパ腫は、非常に急成長するリンパ腫でないが、処置するのが難しい。

20

【0204】

辺縁帯B細胞リンパ腫

【0205】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の辺縁帯B細胞リンパ腫を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の量を投与する工程を含む。更に本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の再発性又は難治性の辺縁帯B細胞リンパ腫を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の治療上効果的な量を投与する工程を含む。

30

【0206】

本明細書で使用されるように、用語「辺縁帯B細胞リンパ腫」は、辺縁帯(濾胞の外套帯の外側のまだら状の領域)においてリンパ組織を含む、関連するB細胞新生物の群を指す。辺縁帯リンパ腫は、リンパ腫の約5%乃至10%を占める。これらリンパ腫における細胞は、顕微鏡下では小さく見える。3つの主な型の辺縁帯リンパ腫、即ち、節外性周辺帯B細胞性リンパ腫、リンパ節周辺帯B細胞性リンパ腫、及び脾臓周辺帯リンパ腫を含む。

【0207】

MALT

40

【0208】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体のMALTを処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の量を投与する工程を含む。更に本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の再発性又は難治性のMALTを処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の治療上効果的な量を投与する工程を含む。

【0209】

本明細書に使用されるように、用語「粘膜関連リンパ組織(MALT)リンパ腫」は、辺縁帯リンパ腫の結節外の発現を指す。ほとんどのMALTリンパ腫は低悪性度であるが、少数は、中悪性度の非ホジキンリンパ腫(NHL)として初めに明白である、又は低悪性度形態から進展するかの何れかである。ほとんどのMALTリンパ腫が胃に生じ、胃の

50



MAL Tリンパ腫のおよそ70%は、ヘリコバクターピロリ感染に関連する。様々な細胞遺伝学的異常が識別された、最も一般的なものは3染色体性又はt(11;18)である。これら他のMAL Tリンパ腫の多くはまた、細菌又はウイルスによる感染に関連付けられた。MAL Tリンパ腫を持つ患者の平均年齢は約60歳である。

【0210】

リンパ節周辺帯B細胞性リンパ腫

【0211】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体のリンパ節周辺帯B細胞性リンパ腫を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の量を投与する工程を含む。更に本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の再発性又は難治性のリンパ節周辺帯B細胞性リンパ腫を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の治療上効果的な量を投与する工程を含む。

10

【0212】

用語「リンパ節周辺帯B細胞性リンパ腫」は、リンパ節においてほとんど見出される、無痛性のB細胞リンパ腫を指す。疾患は稀であり、すべての非ホジキンリンパ腫(NHL)の1%しか占めない。それは、年配の患者において最も共通して診断され、男性よりも女性が影響されやすい。突然変異がB細胞の辺縁帯で生じるため、疾患は、辺縁帯リンパ腫として分類される。リンパ節におけるその制限のため、この疾患は結節性としても分類される。

20

【0213】

脾臓周辺帯B細胞性リンパ腫

【0214】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の脾臓周辺帯B細胞性リンパ腫を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の量を投与する工程を含む。更に本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の再発性又は難治性の脾臓周辺帯B細胞性リンパ腫を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の治療上効果的な量を投与する工程を含む。

【0215】

用語「脾臓周辺帯B細胞性リンパ腫」は、世界保健機構の分類において見出される、特異的な低悪性度の小B細胞リンパ腫を指す。特徴は、絨毛状の形態、様々な臓器の関与の洞様毛細血管内のパターン、特に骨髄、及び相対的な無痛期間を備える、脾腫の中程度のリンパ球増多症である。芽細胞の形態及び攻撃的行動が増加する腫瘍発達は、少数の患者において観察される。分子及び細胞遺伝学的研究は、恐らく標準化された診断基準の欠如のため、種々雑多な結果を示した。

30

【0216】

パーキットリンパ腫

【0217】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体のパーキットリンパ腫を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の量を投与する工程を含む。更に本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の再発性又は難治性のパーキットリンパ腫を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の治療上効果的な量を投与する工程を含む。

40

【0218】

用語「パーキットリンパ腫」は、子供に共通して影響する、一種の非ホジキンリンパ腫(NHL)を指す。それは、リンパ節以外の本体部分から頻繁に生じ且つ含む、非常に活動的な型のB細胞リンパ腫である。急成長する性質にもかかわらず、パーキットリンパ腫は大抵、現代の集中治療で治療可能である。パーキットリンパ腫の2つの広範囲の型(散在性及び風土病性の変種)が存在する

【0219】

風土病性のパーキットリンパ腫：該疾患は、成人よりもはるかに子供に関係しており、

50

95%の場合において、エプスタイン・バーウイルス（EBV）感染に関係する。それは元来、赤道アフリカで生じ、そこでは、すべての小児癌の約半分がバーキットリンパ腫である。それは特徴的に、顎骨に関係する高い可能性、即ち、散在性のバーキットにおいて稀である、かなり示差的な特徴を有する。それはまた共通して腹部に関係する。

【0220】

散在性のバーキットリンパ腫：ヨーロッパと南北アメリカを含む、世界の残りに影響するバーキットリンパ腫の型は、散在性の型である。ここでも、それは主として子供の疾患である。エプスタイン・バーウイルス（EBV）感染の直接証拠は5人の患者のうちの1人に存在するが、EBV間のつながりは、風土病性の変種ほど強くない。リンパ節の関与以上に、子供の90%以上に顕著に影響されるのは腹部である。骨髄の関与は、散在性の変種におけるよりも一般的である。

10

【0221】

ワルデンシュトレームマクログロブリン血症

【0222】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体のワルデンシュトレームマクログロブリン血症を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の量を投与する工程を含む。更に本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の再発性又は難治性のワルデンシュトレームマクログロブリン血症を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の治療上効果的な量を投与する工程を含む。

20

【0223】

リンパ形質細胞性リンパ腫としても知られる、用語「ワルデンシュトレームマクログロブリン血症」は、リンパ球と呼ばれる白血球の亜型に関する癌である。それは、末端に分化されたBリンパ球の制御されないクローン増殖を特徴とする。それはまた、免疫グロブリンM（IgM）と呼ばれる抗体を作るリンパ腫細胞を特徴とする。IgM抗体は、大量に血液中で循環し、血液の液体部分をシロップのように濃くする。これは、多くの臓器への血流の減少に通じ得、それは、リード、視覚に関する問題（目の後部の血管における血行不良のため）、及び脳内の貧しい血流によって引き起こされる神経学的問題（頭痛、めまい、及び錯乱など）を引き起こし得る。他の症状は、疲れや弱りの感覚、及び容易に出血する傾向性を含み得る。根本的な病因論は完全には理解されないが、多くの危険因子が識別され、染色体6上の位置6p21.3を含む。肝炎、ヒト免疫不全ウイルス、及びリケッチア症に関連した、自己抗体及び特に高い危険性を備えた自己免疫疾患の個人歴を持つ人々において進行するWMの、2～3倍の危険性の増加が存在する。

30

【0224】

多発性骨髄腫

【0225】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の骨髄腫を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の量を投与する工程を含む。更に本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の再発性又は難治性の骨髄腫を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の治療上効果的な量を投与する工程を含む。

40

【0226】

MMとしても知られる多発性骨髄腫、骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、又はカーレル病（Ottokahlerの後）は、形質細胞として知られる白血球の癌である。B細胞の一種である、形質細胞は、ヒト及び他の脊椎動物の抗体産生の原因である免疫系の、重要な部分である。それらは骨髄中で産生され、リンパ系を通して輸送される。

【0227】

白血病

【0228】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の白血病を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の量を投与する工程を含む。更に本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の再発性又は難治性の白血病を処置する方法が開示

50

され、該方法は、個体に化合物 1 の治療上効果的な量を投与する工程を含む。

【0229】

白血病は、血液細胞、通常は白血球 (leukocytes (white blood cells)) の異常な増加を特徴とする、血液又は骨髄の癌である。白血病は、疾患の範囲をカバーする広義語である。第一分裂はその急性と慢性の形態の間にある：(i) 急性白血病は、未熟血球の急速な増加を特徴とする。この密集により、骨髄は健康な血液細胞を産生できなくなる。緊急処置は、悪性細胞の急速進行及び蓄積のため、急性白血病に必要とされ、それはその後、血流に波及し、身体の他の臓器に拡散する。白血病の急性の形態は、子供の白血病の最も一般的な形態である；(ii) 慢性白血病は、比較的成熟しているが、未だに異常な白血球の、過度の蓄積によって見分けられる。典型的には進行に数か月又は数年を要するため、細胞は、正常細胞よりはるかに高い速度で生成され、血液中の多くの異常な白血球を結果として生じる。慢性白血病は大抵、年配の人々に生じるが、理論上は任意の年齢集団において生じ得る。加えて、該疾患は、どの血液細胞の種類が影響を受けるかに従い、細分される。これは、リンパ芽球又はリンパ性白血病、及び骨髄性又は骨肉腫性白血病へと、分類される：(i) リンパ芽球又はリンパ性白血病、癌の変化は、感染を退ける免疫系細胞である、リンパ球を形成するために通常進行する、一種の骨髄細胞において生じる；(ii) 骨髄性又は骨肉腫性白血病、癌の変化は、赤血球、白血球の幾つかの他の型、及び血小板を形成するために通常進行する、一種の骨髄細胞において生じる。

10

【0230】

これら主なカテゴリの中に、限定されないが、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、B 前駆細胞急性リンパ芽球性白血病 (前駆物質 B - ALL；前駆物質 B リンパ芽球性白血病とも呼ばれる)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、及び有毛細胞白血病 (HCL) を含む、様々な下位範疇が存在する。従って、本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、B 前駆細胞急性リンパ芽球性白血病 (前駆物質 B - ALL；前駆物質 B リンパ芽球性白血病とも呼ばれる)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、又は有毛細胞白血病 (HCL) を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物 1 の量を投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、白血病は、再発性又は難治性の白血病である。幾つかの実施形態において、白血病は、再発性又は難治性の急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、再発性又は難治性の B 前駆細胞急性リンパ芽球性白血病 (前駆物質 B - ALL；前駆物質 B リンパ芽球性白血病とも呼ばれる)、再発性又は難治性の急性骨髄性白血病 (AML)、再発性又は難治性の慢性骨髄性白血病 (CML)、或いは再発性又は難治性の有毛細胞白血病 (HCL) である。

20

30

【0231】

前述の疾病の各々に関する症状、診断テスト、及び予診検査は、既知である。例えば、Harrison's Principles of Internal Medicine, "16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al. (2006), Cytojournal 3(24)、及び the "Revised European American Lymphoma" (REAL) classification system を参照 (例えば、National Cancer Institute に管理されるウェブサイトを参照)。

40

【0232】

多くの動物モデルは、前述の疾患のいずれかの処置のための、化合物 1 などの不可逆性 Btk 阻害化合物の一連の効果的な量を確立するのに役立つ。

【0233】

前述の疾患の何れか 1 つのための化合物 1 の治療効果は、処置の経過中に最適化され得る。例えば、処置されている被験体は、化合物 1 の投与量の投与により達成された、インビボの Btk 活性の阻害に対する病徴又は病状の軽減を相関するために、診断の評価を受

50

け得る。当該技術分野で既知の細胞のアッセイは、不可逆性 B t k 阻害剤の存在下、又は不在下で、B t k のインピボの活性を決定するために使用され得る。例えば、活性化 B t k がチロシン 2 2 3 ( Y 2 2 3 ) とチロシン 5 5 1 ( Y 5 5 1 ) でリン酸化されるので、P - Y 2 2 3 又は P - Y 5 5 1 陽性細胞の、ホスホ特異性の免疫細胞科学的染色は、細胞の個体群における B k t の活性化を検知する、又は数量化する ( 例えば、染色した細胞 v s 未染色の細胞の F A C S 分析によって ) ために使用され得る。例えば、N i s i t a n i e t a l . ( 1 9 9 9 ) , P r o c . N a t l . A c a d . S c i , U S A 9 6 : 2 2 2 1 - 2 2 2 6 を参照。故に、被験体に投与される、B t k 阻害剤化合物の量は、被験体の疾患状態を処置するのに最適な B t k 阻害のレベルを維持するため必要とされるように、増加又は減少され得る。

10

## 【 0 2 3 4 】

化合物 1 は、不可逆的に B t k を阻害し、且つ、ブルトン型チロシンキナーゼ依存性又はブルトン型チロシンキナーゼ媒介性の疾病又は疾患 ( 限定されないが、癌、自己免疫性及び他の炎症性疾患を含む ) に苦しむ哺乳動物を処置するために使用され得る。化合物 1 は、有効性が、本明細書に記載される種々様々な疾患及び疾病であることを示した。

## 【 0 2 3 5 】

幾つかの実施形態において、化合物 1 は、前述の疾病 ( 例えば自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー障害、B 細胞増殖性障害、又は血栓塞栓障害 ) の何れかを処置するための薬の製造に使用される。

20

## 【 0 2 3 6 】

< 化合物 1 及びその薬学的に許容可能な塩 >

本明細書に記載される B t k 阻害化合物 ( 即ち、化合物 1 ) は、B t k におけるシステイン 4 8 1 のアミノ酸配列位置に相同する、チロシンキナーゼのアミノ酸配列位置においてシステイン残基を有する B t k 及びキナーゼに対して選択的である。B t k 阻害化合物は、( 例えばミカエル反応を介して ) B t k のシステイン 4 8 1 との共有結合を形成することができる。

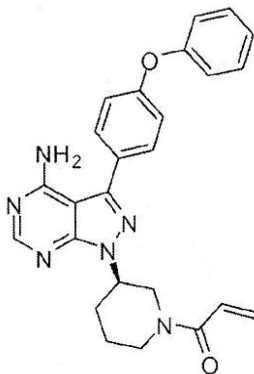
## 【 0 2 3 7 】

「化合物 1」又は「1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オン」又は「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 } p r o p - 2 - e n - 1 - オン」又は「2 - プロペン - 1 - オン、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 ] - 1 - ピペリジニル - 」又はイブルチニブ、或いは他の適切な名前は、以下の構造を持つ化合物を指す：

30

## 【 0 2 3 8 】

## 【 化 1 】



40

## 【 0 2 3 9 】

種々様々な薬学的に許容可能な塩は、化合物 1 から形成され、次のものを含む：

50

## 【0240】

化合物1を有機酸（脂肪族モノ-及びジカルボン酸、フェニルで置換したアルカン酸、ヒドロキシルアルカン酸、アルカンジオール（alkanedioic）酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸、アミノ酸等を含む）と反応させることによって形成される、酸付加塩であって、それは、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む。

## 【0241】

化合物1を無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などを含む）と反応させることによって形成される、酸付加塩。

10

## 【0242】

化合物1に関連して、用語「薬学的に許容可能な塩」は、化合物1の塩を指し、それは、投与される哺乳動物に対して著しい刺激作用を引き起こさず、化合物の生物学的活性及び特性をほとんど抑止しない。

## 【0243】

薬学的に許容可能な塩に対する言及が、その溶媒付加形態（溶媒和物）を含むことを理解されたい。溶媒和物は、溶媒和物の化学量論又は非化学量論の何れかの量を含み、薬学的に許容可能な溶媒（水、エタノール、メタノール、メチルtert-ブチルエーテル（MTBE）、ジイソプロピルエーテル（DIPE）、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、イソプロピルアルコール、メチルイソブチルケトン（MIBK）、メチルエチルケトン（MEK）、アセトン、ニトロメタン、テトラヒドロフラン（THF）、ジクロロメタン（DCM）、ジオキサン、ヘプタン、トルエン、アニソール、アセトニトリルなど）による、生成物の形成又は分離のプロセス中に形成される。1つの態様において、溶媒和物は、限定されないが、クラス3の溶媒を使用して形成される。溶媒のカテゴリは、例えば、医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）（ICH）、“Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005)”において定義されている。水和物は、溶媒が水である時に形成され、又はアルコールは、溶媒がアルコールの時に形成される。幾つかの実施形態において、化合物1の溶媒和物、又はその薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載されるプロセス中で好都合に調製又は形成される。幾つかの実施形態において、化合物1の溶媒和物は無水である。幾つかの実施形態において、化合物1、又はその薬学的に許容可能な塩は、溶媒和されていない形態で存在する。幾つかの実施形態において、化合物1、又はその薬学的に許容可能な塩は、溶媒和されていない形態で存在し、無水である。

20

30

## 【0244】

また他の実施形態において、化合物1、又はその薬学的に許容可能な塩は、限定されないが、非晶相、結晶形態、粉碎された形態、及びナノ微粒子形態を含む様々な形態で調製される。幾つかの実施形態において、化合物1又はその薬学的に許容可能な塩は非晶質である。幾つかの実施形態において、化合物1又はその薬学的に許容可能な塩は非晶質であり、無水である。幾つかの実施形態において、化合物1又はその薬学的に許容可能な塩は結晶性である。幾つかの実施形態において、化合物1又はその薬学的に許容可能な塩は結晶性であり、無水である。

40

## 【0245】

幾つかの実施形態において、化合物1は、米国特許第7,514,444号に概説されるように調製される。

## 【0246】

<非晶質化合物1>

50

幾つかの実施形態において、化合物 1 は、非晶質であり、無水である。幾つかの実施形態において、化合物 1 は、非晶質である。幾つかの実施形態において、非晶質化合物 1 は、結晶度の欠如を示す X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。

【0247】

< 化合物 1、形態 A >

幾つかの実施形態において、化合物 1 は、結晶性である。幾つかの実施形態において、化合物 1 は結晶形態 A である。化合物 1 の結晶形態 A は、以下の特性の少なくとも 1 つを有しているとして特徴づけられる：

- (a) 図 1 に示されるものとほぼ同じ、X 線粉末回折 (XRPD) パターン；
  - (b)  $5.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $13.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、及び  $21.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$  での特徴的なピークを備えた、X 線粉末回折 (XRPD) パターン；
  - (c) 少なくとも 1 週間、40 及び 75% RH で保管した後の、ほぼ同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターン；
  - (d) 少なくとも 1 週間、25 及び 97% RH で保管した後の、ほぼ同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターン；
  - (e) 図 2 に示されるものとほぼ類似する、赤外線 (IR) スペクトル；
  - (f) 約  $1584\text{ cm}^{-1}$ 、約  $1240\text{ cm}^{-1}$ 、約  $1147\text{ cm}^{-1}$ 、約  $1134\text{ cm}^{-1}$ 、約  $1099\text{ cm}^{-1}$ 、及び約  $1067\text{ cm}^{-1}$  での、赤外線 (IR) スペクトルの弱いピーク；
  - (g) 図 3 に示されるものにほぼ類似する DSC サーモグラム；
  - (h) 図 4 に示されるものにほぼ類似する熱重量分析 (TGA) サーモグラム；
  - (i) 約 154 での発現及び約 157 でのピークを持つ吸熱、及び、約 159 での発熱を備える、DSC サーモグラム；
  - (j) 非吸湿性；
  - (k) 約 pH 8 での約  $0.013\text{ mg/mL}$  の観察された水溶解度；
- 又は、
- (n) それらの組み合わせ。

【0248】

幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 A は、(a) 乃至 (k) から選択される特性の少なくとも 2 つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 A は、(a) 乃至 (k) から選択される特性の少なくとも 3 つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 A は、(a) 乃至 (k) から選択される特性の少なくとも 4 つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 A は、(a) 乃至 (k) から選択される特性の少なくとも 5 つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 A は、(a) 乃至 (k) から選択される特性の少なくとも 6 つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 A は、(a) 乃至 (k) から選択される特性の少なくとも 7 つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 A は、(a) 乃至 (k) から選択される特性の少なくとも 8 つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 A は、(a) 乃至 (k) から選択される特性の少なくとも 9 つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 A は、特性 (a) 乃至 (k) を有することを特徴とする。

【0249】

幾つかの実施形態において、形態 A は、図 1 に示されるものとほぼ同じ、X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。幾つかの実施形態において、形態 A は、 $5.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $13.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $18.9 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $21.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、及び  $21.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$  での特徴的なピークを備えた、X 線粉末回折 (XRPD) パターン；

シートでの特徴的なピークを備えた、X線粉末回折(XRPD)パターンを有する。幾つかの実施形態において、形態Aは、少なくとも1週間、40及び75%RHで保管した後の、ほぼ同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。幾つかの実施形態において、形態Aは、少なくとも1週間、25及び97%RHで保管した後の、ほぼ同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

【0250】

幾つかの実施形態において、形態Aは、図2に示されるものとはほぼ類似する、赤外線(IR)スペクトルを有する。幾つかの実施形態において、形態Aは、約 $1584\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1240\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1147\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1134\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1099\text{ cm}^{-1}$ 、及び約 $1067\text{ cm}^{-1}$ での、赤外線(IR)スペクトルの弱いピークを有する。

10

【0251】

幾つかの実施形態において、形態Aは、図3に示されるものにはほぼ類似するDSCサーモグラムを有する。幾つかの実施形態において、形態Aは、図4に示されるものにはほぼ類似する熱重量分析(TGA)サーモグラムを有する。幾つかの実施形態において、形態Aは、約154での発現及び約157でのピークを持つ吸熱、及び、約159での発熱を備える、DSCサーモグラムを有する。

【0252】

幾つかの実施形態において、形態Aは非吸湿性を有する。

【0253】

幾つかの実施形態において、形態Aは、約pH8での約 $0.013\text{ mg/mL}$ の観察された水溶解度を有する。

20

【0254】

幾つかの実施形態において、形態Aは、酢酸エチル、イソプロピルアセテート、テトラヒドロフラン、メチルイソブチルケトン(MIBK)、メチルエチルケトン(MEK)、ニトロメタン、メタノール、エタノール、アセトニトリル、ジオキサソ、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)、アニソール、アセトン、ヘプタン、メタノール/水の混合物、又はアセトン/ヘプタンの混合物から得られた。幾つかの実施形態において、形態Aは、酢酸エチル、イソプロピルアセテート、テトラヒドロフラン、メチルイソブチルケトン(MIBK)、メチルエチルケトン(MEK)、ニトロメタン、メタノール、エタノール、アセトニトリル、ジオキサソ、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)、ア

30

【0255】

幾つかの実施形態において、形態Aは溶媒和されない。幾つかの実施形態において、形態Aは無水である。

【0256】

<化合物1、形態B>

幾つかの実施形態において、化合物1は、結晶性である。幾つかの実施形態において、化合物1は結晶形態Bである。化合物1の結晶形態Bは、以下の特性の少なくとも1つを有しているとして特徴づけられる：

- (a) 図5に示されるものとはほぼ同じ、X線粉末回折(XRPD)パターン；
- (b)  $5.2 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $10.2 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $16.5 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $18.5 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、及び $20.8 \pm 0.1^\circ 2$ -シートでの特徴的なピークを備えた、X線粉末回折(XRPD)パターン；
- (c) 少なくとも1週間、40及び75%RHで保管した後の、ほぼ同じX線粉末回折(XRPD)パターン；
- (d) 少なくとも1週間、25及び97%RHで保管した後の、ほぼ同じX線粉末回折(XRPD)パターン；
- (e) 図6に示されるものとはほぼ類似する、赤外線(IR)スペクトル；
- (f) 約 $1586\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1573\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1562\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1229\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1141\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1103\text{ cm}^{-1}$ 、約 $1056\text{ cm}^{-1}$ 、及び約 $1033$

40

50

- $\text{cm}^{-1}$ での、赤外線 (IR) スペクトルの弱いピーク ;  
 (g) 図7に示されるものにほぼ類似するDSCサーモグラム ;  
 (h) 図8に示されるものにほぼ類似する熱重量分析 (TGA) サーモグラム ;  
 (i) 約99 - 106 での発現及び約115 - 118 でのピークを持つ吸熱を備える、DSCサーモグラム ;  
 (j) 約pH 7.42での約0.0096 mg/mLの観察された水溶解度 ;  
 又は、  
 (k) それらの組み合わせ。

## 【0257】

幾つかの実施形態において、化合物1の形態Bは、(a)乃至(j)から選択される特性の少なくとも2つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物1の形態Bは、(a)乃至(j)から選択される特性の少なくとも3つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物1の形態Bは、(a)乃至(j)から選択される特性の少なくとも4つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物1の形態Bは、(a)乃至(j)から選択される特性の少なくとも5つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物1の形態Bは、(a)乃至(j)から選択される特性の少なくとも6つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物1の形態Bは、(a)乃至(j)から選択される特性の少なくとも7つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物1の形態Bは、(a)乃至(j)から選択される特性の少なくとも8つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物1の形態Bは、(a)乃至(j)から選択される特性の少なくとも9つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物1の形態Bは、特性(a)乃至(j)を有することを特徴とする。

10

20

30

## 【0258】

幾つかの実施形態において、形態Bは、図5に示されるものとほぼ同じ、X線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。幾つかの実施形態において、形態Bは、 $5.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $10.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $16.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $18.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、及び $20.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ での特徴的なピークを備えた、X線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。幾つかの実施形態において、形態Bは、少なくとも1週間、40 及び75% RHで保管した後の、ほぼ同じX線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。幾つかの実施形態において、形態Bは、少なくとも1週間、25 及び97% RHで保管した後の、ほぼ同じX線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。

40

40

## 【0259】

幾つかの実施形態において、形態Bは、図6に示されるものとほぼ類似する、赤外線 (IR) スペクトルを有する。幾つかの実施形態において、形態Bは、約 $1586 \text{ cm}^{-1}$ 、約 $1573 \text{ cm}^{-1}$ 、約 $1562 \text{ cm}^{-1}$ 、約 $1229 \text{ cm}^{-1}$ 、約 $1141 \text{ cm}^{-1}$ 、約 $1103 \text{ cm}^{-1}$ 、約 $1056 \text{ cm}^{-1}$ 、及び約 $1033 \text{ cm}^{-1}$ での、赤外線 (IR) スペクトルの弱いピークを有する。

## 【0260】

幾つかの実施形態において、形態Bは、図7に示されるものにほぼ類似するDSCサーモグラムを有する。幾つかの実施形態において、形態Bは、図8に示されるものにほぼ類似する熱重量分析 (TGA) サーモグラムを有する。幾つかの実施形態において、形態Bは、約99 - 106 での発現及び約115 - 118 でのピークを持つ吸熱を備える、DSCサーモグラムを有する。

## 【0261】

幾つかの実施形態において、形態Bは、約7.42のpHでの約0.0096 mg/mLの観察された水溶解度を有する。

## 【0262】

幾つかの実施形態において、形態Bはメタノールと水の混合物から得られた。

50



## 【0263】

幾つかの実施形態において、形態Bは溶媒和されない。幾つかの実施形態において、形態Bは無水である。

## 【0264】

<化合物1、形態C>

幾つかの実施形態において、化合物1は、結晶性である。幾つかの実施形態において、化合物1は結晶形態Cである。化合物1の結晶形態Cは、以下の特性の少なくとも1つを有しているとして特徴づけられる：

(a) 図9に示されるものとほぼ同じ、X線粉末回折(XRPD)パターン；

(b)  $7.0 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $14.0 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $15.7 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $18.2 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $19.1 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $20.3 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、及び $22.9 \pm 0.1^\circ 2$ -シートでの特徴的なピークを備えた、X線粉末回折(XRPD)パターン；

(c) 図10に示されるものにほぼ類似するDSCサーモグラム；

(d) 図11に示されるものにほぼ類似する熱重量分析(TGA)サーモグラム；

(e) 約99 - 106 での発現及び約115 - 118 でのピークを持つ吸熱を備える、DSCサーモグラム；

又は、

(f) それらの組み合わせ。

## 【0265】

幾つかの実施形態において、化合物1の形態Cは、(a)乃至(e)から選択される特性の少なくとも2つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物1の形態Cは、(a)乃至(e)から選択される特性の少なくとも3つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物1の形態Cは、(a)乃至(e)から選択される特性の少なくとも4つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物1の形態Cは、特性(a)乃至(e)を有することを特徴とする。

## 【0266】

幾つかの実施形態において、形態Cは、図9に示されるものとほぼ同じ、X線粉末回折(XRPD)パターンを有する。幾つかの実施形態において、形態Cは、 $7.0 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $14.0 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $15.7 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $18.2 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $19.1 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $20.3 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、 $22.1 \pm 0.1^\circ 2$ -シート、及び $22.9 \pm 0.1^\circ 2$ -シートでの特徴的なピークを備えた、X線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

## 【0267】

幾つかの実施形態において、形態Cは、図10に示されるものにほぼ類似するDSCサーモグラムを有する。幾つかの実施形態において、形態Cは、図11に示されるものにほぼ類似する熱重量分析(TGA)サーモグラムを有する。幾つかの実施形態において、形態Cは、約134 - 135 での発現及び約137 - 139 でのピークを持つ吸熱を備える、DSCサーモグラムを有する。

## 【0268】

幾つかの実施形態において、形態Cはメタノールと水の混合物から得られた。幾つかの実施形態において、形態Cはメタノールから得られた。

## 【0269】

幾つかの実施形態において、形態Cは溶媒和されない。幾つかの実施形態において、形態Cは無水である。

## 【0270】

<化合物1、形態D>

幾つかの実施形態において、化合物1は、結晶性である。幾つかの実施形態において、

10

20

30

40

50

化合物 1 は結晶形態 D である。化合物 1 の結晶形態 D は、以下の特性の少なくとも 1 つを有しているとして特徴づけられる：

- ( a ) 図 1 2 に示されるものとほぼ同じ、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターン；
  - ( b )  $7.2 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $8.0 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $9.2 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $14.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $18.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $21.9 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、及び  $22.4 \pm 0.1^\circ 2$  - シータでの特徴的なピークを備えた、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターン；
  - ( c ) 図 1 3 に示されるものにほぼ類似する熱重量分析 ( T G A ) サーモグラム；
- 又は、
- ( d ) それらの組み合わせ。

【 0 2 7 1 】

幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 D は、( a ) 乃至 ( c ) から選択される特性の少なくとも 2 つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 D は、特性 ( a )、( b )、及び ( c ) を有することを特徴とする。

【 0 2 7 2 】

幾つかの実施形態において、形態 D は、図 1 2 に示されるものとほぼ同じ、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する。幾つかの実施形態において、形態 D は、 $7.2 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $8.0 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $9.2 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $14.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $18.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $21.9 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、及び  $22.4 \pm 0.1^\circ 2$  - シータでの特徴的なピークを備えた、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する。

【 0 2 7 3 】

幾つかの実施形態において、形態 D は、図 1 3 に示されるものにほぼ類似する熱重量分析 ( T G A ) サーモグラムを有する。

【 0 2 7 4 】

幾つかの実施形態において、形態 D はメチルイソブチルケトン ( M I B K ) から得られた。幾つかの実施形態において、形態 D は溶媒和される。幾つかの実施形態において、結晶の形態 D は、メチルイソブチルケトン ( M I B K ) で溶媒和される。

【 0 2 7 5 】

< 化合物 1、形態 E >

幾つかの実施形態において、化合物 1 は、結晶性である。幾つかの実施形態において、化合物 1 は結晶形態 E である。化合物 1 の結晶形態 E は、以下の特性の少なくとも 1 つを有しているとして特徴づけられる：

- ( a ) 図 1 4 に示されるものとほぼ同じ、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターン；
  - ( b )  $7.8 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $18.1 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $19.3 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $20.5 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、 $21.6 \pm 0.1^\circ 2$  - シータ、及び  $25.2 \pm 0.1^\circ 2$  - シータでの特徴的なピークを備えた、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターン；
  - ( c ) 図 1 5 に示されるものにほぼ類似する D S C サーモグラム；
  - ( d ) 図 1 5 に示されるものにほぼ類似する熱重量分析 ( T G A ) サーモグラム；
- 又は、
- ( e ) それらの組み合わせ。

【 0 2 7 6 】

幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 E は、( a ) 乃至 ( d ) から選択される特性の少なくとも 2 つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 E は、( a ) 乃至 ( d ) から選択される特性の少なくとも 3 つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 E は、特性 ( a ) 乃至 ( d ) を有する

10

20

30

40

50

ことを特徴とする。

【0277】

幾つかの実施形態において、形態Eは、図14に示されるものとはほぼ同じ、X線粉末回折(XRPD)パターンを有する。幾つかの実施形態において、形態Eは、 $7.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $8.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $16.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $19.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.5 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $21.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $25.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的なピークを備えた、X線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

【0278】

幾つかの実施形態において、形態Eは、図15に示されるものにほぼ類似するDSCサーモグラムを有する。幾つかの実施形態において、形態Eは、図15に示されるものにほぼ類似する熱重量分析(TGA)サーモグラムを有する。

【0279】

幾つかの実施形態において、形態Eはトルエンから得られた。

【0280】

幾つかの実施形態において、形態Eは溶媒和される。幾つかの実施形態において、形態Eはトルエンで溶媒和される。

【0281】

<化合物1、形態F>

幾つかの実施形態において、化合物1は、結晶性である。幾つかの実施形態において、化合物1は結晶形態Fである。化合物1の結晶形態Fは、以下の特性の少なくとも一つを有しているとして特徴づけられる：

(a) 図16に示されるものとはほぼ同じ、X線粉末回折(XRPD)パターン；

(b)  $6.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $10.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $23.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $23.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $25.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $27.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $29.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的なピークを備えた、X線粉末回折(XRPD)パターン；

(c)  $100(2)K$ にて以下のものにほぼ等しい単位胞パラメータ：

【0282】

【表3】

結晶系	三斜晶				
空間群	<i>P1</i>	<i>a</i>	9.6332(3) Å	$\alpha$	105.762(3)°
		<i>b</i>	9.7536(4) Å	$\beta$	95.132(2)°
		<i>c</i>	15.0592(4) Å	$\gamma$	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å <sup>3</sup>				
Z	1				
密度 (計算された)	1.308 Mg/m <sup>3</sup>				
吸収係数	0.726 mm <sup>-1</sup>				
波長	1.54178 Å				
<i>F</i> (000)	518				

【0283】

又は、

(d) それらの組み合わせ。

【0284】

10

20

30

40

50

幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 F は、( a ) 乃至 ( c ) から選択される特性の少なくとも 2 つを有することを特徴とする。幾つかの実施形態において、化合物 1 の形態 F は、特性 ( a )、( b )、及び ( c ) を有することを特徴とする。

## 【 0 2 8 5 】

幾つかの実施形態において、形態 F は、図 1 6 に示されるものとほぼ同じ、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する。幾つかの実施形態において、形態 F は、 $6.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $10.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $23.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $23.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $24.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $25.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、 $27.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$ 、及び  $29.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シタ}$  での特徴的なピークを備えた、X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する。

## 【 0 2 8 6 】

幾つかの実施形態において、形態 F は、 $100(2)K$  にて以下のものにほぼ等しい単位胞パラメータを有する：

## 【 0 2 8 7 】

## 【表 4】

結晶系	三斜晶				
空間群	<i>PI</i>	<i>a</i>	9.6332(3) Å	$\alpha$	105.762(3)°
		<i>b</i>	9.7536(4) Å	$\beta$	95.132(2)°
		<i>c</i>	15.0592(4) Å	$\gamma$	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å <sup>3</sup>				
Z	1				
密度 (計算された)	1.308 Mg/m <sup>3</sup>				
吸収係数	0.726 mm <sup>-1</sup>				
波長	1.54178 Å				
<i>F</i> (000)	518				

## 【 0 2 8 8 】

幾つかの実施形態において、形態 F はメタノールから得られた。

## 【 0 2 8 9 】

幾つかの実施形態において、形態 F は溶媒和される。幾つかの実施形態において、形態 F はメタノールで溶媒和される。

## 【 0 2 9 0 】

< 結晶形態の調製 >

幾つかの実施形態において、1 - ( ( 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 ) p r o p - 2 - e n - 1 - オンの結晶形態が、実施例に概説されるように調製される。本明細書に提示される溶媒、温度、及びその他の反応条件は異なり得ることに注意する。

## 【 0 2 9 1 】

< 適切な溶媒 >

ヒトなどの哺乳動物に投与可能な治療薬は、規制ガイドラインに従うことにより調製されなければならない。そのような政府に規制されたガイドラインは、製造及び品質管理に関する基準 ( G M P ) と呼ばれる。G M P ガイドラインは、例えば、最終生産物中の残留溶媒の量のような活性治療薬の許容可能な汚染レベルについて述べている。好ましい溶媒は、G M P 施設での使用に適していて、産業安全の懸念と調和したものである。溶媒のカテゴリは、例えば、医薬品規制調和国際会議 ( I n t e r n a t i o n a l C o n f e r e n c e o n H a r m o n i z a t i o n o f T e c h n i c a l R e q u

irements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) (ICH)、"Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3)", (November 2005)において定義されている。

【0292】

溶媒は3つのクラスへ分類される。クラス1溶媒は、有毒であり、回避されるべきである。クラス2溶媒は、治療薬の製造中の使用に限定されるべきである。クラス3溶媒は、低毒性と考えられ、ヒトの健康に対してより低い危険性の溶媒である。クラス3溶媒に関するデータは、それらが、急性か短期の研究においてそれほど毒性でなく、遺伝毒性試験においてネガティブであることを示す。

10

【0293】

回避されるべきクラス1の溶媒は次のものを含む：ベンゼン；四塩化炭素；1, 2 - ジクロロエタン；1, 1 - ジクロロエテン；及び1, 1, 1 - トリクロロエタン。

【0294】

クラス2の溶媒の例は、次のとおりである：アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1, 2 - ジクロロエテン、ジクロロメタン、1, 2 - ジメトキシエタン、N, N - ジメチルアセトアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、1, 4 - ジオキサソラン、2 - エトキシエタノール、エチレングリコール、フォルムアミド、ヘキサン、メタノール、2 - メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N - メチルピロリジン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラリン、トルエン、1, 1, 2 - トリクロロエテン、及びキシレン。

20

【0295】

低毒性を持つクラス3の溶媒は、次のものを含む：酢酸、アセトン、アニソール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、酢酸ブチル、tert - ブチルメチルエーテル(MTBE)、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、イソブチルアセテート、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3 - メチル - 1 - ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2 - メチル - 1 - プロパノール、ペンタン、1 - ペンタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、酢酸プロピル、及びテトラヒドロフラン。

【0296】

医薬品有効成分(API)中の残留溶媒は、APIの製造から生じる。幾つかの場合において、溶媒は、実際の生産技術によって完全には取り除かれない。APIの合成のための溶媒の適切な選択は、収量を高めたり、又は結晶形、純度、及び溶解度などの特性を決定したりする場合がある。それ故、溶媒は、合成プロセスでの重大なパラメータである。

30

【0297】

幾つかの実施形態において、化合物1を含む組成物は、有機溶媒を含む。幾つかの実施形態において、化合物1を含む組成物は、残余の量の有機溶媒を含む。幾つかの実施形態において、化合物1を含む組成物は、残余の量のクラス3の溶媒を含む。幾つかの実施形態において、活性薬剤は、クラス3の溶媒である。幾つかの実施形態において、クラス3溶媒は、酢酸、アセトン、アニソール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、酢酸ブチル、tert - ブチルメチルエーテル、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、イソブチルアセテート、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3 - メチル - 1 - ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2 - メチル - 1 - プロパノール、ペンタン、1 - ペンタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、酢酸プロピル、及びテトラヒドロフランから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、クラス3溶媒は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、tert - ブチルメチルエーテル、ヘプタン、イソプロパノール、及びエタノールから選択される。

40

【0298】

< 特定の専門用語 >

50

他に定義されない限り、本明細書で用いる全ての技術的及び科学的用語は、請求される主題が属する技術分野における当業者によって、一般に理解されるものと同じ意味を有する。前述の一般的な記述及び次の詳細な記述は、典型的且つ例示的のみのものであり、請求された任意の内容を限定するものでない、ことが理解される。本出願において、単数の使用は、特に別記しない限り複数を含んでいる。明細書と添付の請求項で使用されるように、単数形「a」、「an」、及び「the」は、他にその内容が明確に指示しない限り、複数の指示標的を含むということに留意しなければならない。本出願において、「又は」の使用は、特に明記しない限り、「及び/又は」を意味する。更に、用語「含んでいる (including)」の使用は、「含む (include)」、「含む (includes)」、及び「含まれる (included)」といった他の形態と同じく、制限はない。

10

**【0299】**

本明細書に使用されるセクション表題は、構成的な目的のみのためであり、記載された主題を制限すると解釈されるものではない。限定されないが、特許、特許出願、論文、書籍、マニュアル、及び論説を含む、全ての文書、又は文書の一部は、任意の目的のためにその全体を引用することで本明細書に明らかに組み込まれる。

**【0300】**

本明細書に使用されるように、製剤、組成物、又は成分に関して、用語「許容可能な」又は「薬学的に許容可能な」は、処置される被験体の全般的な健康に対し、持続的な有害な効果を及ぼさないこと、又は、化合物の生物活性又は特性を抑止せず、比較的無毒である、ということの意味する。

20

**【0301】**

本明細書に使用されるように、用語「アゴニスト」は化合物を指し、その存在は、例えば Btk のような、タンパク質のための自然発生のリガンドの存在から結果として生じる生物活性と同じである、タンパク質の生物活性を結果として生じる。

**【0302】**

本明細書に使用されるように、用語「部分アゴニスト」は、化合物を指し、その存在は、タンパク質のための自然発生のリガンドの存在から結果として生じるのと同じタイプであるが、程度の低い、タンパク質の生物活性を結果として生じる。

**【0303】**

本明細書に使用されるように、用語「アンタゴニスト」は、化合物を指し、その存在は、タンパク質の生物活性の程度の減少を結果として生じる。特定の実施形態において、アンタゴニストの存在は、例えば Btk のようなタンパク質の生物活性の完全な阻害を結果として生じる。特定の実施形態において、アンタゴニストは阻害剤である。

30

**【0304】**

本明細書で使用されるように、特定の化合物又は医薬組成物を投与することによる、特定の疾患、障害、又は疾病の症状の「改善」は、化合物又は組成物の投与に起因又は関連し得るものを、永久的、一時的、長期、又は短期の何れかで、重篤度を減らし、発症を遅らせ、進行を遅らせ、又は期間を短くすること、を指す。

**【0305】**

「バイオアベイラビリティ」は、研究される動物又はヒトの全身循環に送達される、投与される化合物 1 のパーセンテージを指す。静脈内に投与された時の薬物の総曝露 (AUC<sub>(0-∞)</sub>) は、100% 生物にとって利用できる (F%) として通常定義される。「経口バイオアベイラビリティ」は、静脈注射と比較して、医薬組成物が経口で得られる場合の、化合物 1 が全身循環に吸収される程度を指す。

40

**【0306】**

「血漿濃度」は、被験体の血液の血漿成分における、化合物 1 の濃度を指す。代謝及び/又は他の治療剤との可能な相互作用に関する変異性のため、化合物 1 の血漿濃度は、被験体間で著しく変わり得ることが、理解される。本明細書に開示される 1 つの実施形態に従って、化合物 1 の血漿濃度は、被験体ごとに変わり得る。同様に、最大の血漿濃度 (C

50

$t_{max}$ )又は最大の血漿濃度に達する時間( $T_{max}$ )のような値、或いは血漿濃度時間曲線( $AUC_{(0-\quad)}$ )の下合計領域は、被験体ごとにより変り得る。この変異性のため、化合物1の「治療上効果的な量」を構成するのに必要な量は、被験体ごとにより変り得る。

【0307】

本明細書で使用されるように、用語「ブルトン型チロシンキナーゼ」は、例えば米国特許第6,326,469号(GenBank Accession No. NP\_000052)に開示されるように、ホモ・サピエンスからのブルトン型チロシンキナーゼを指す。

【0308】

本明細書で使用されるように、用語「ブルトン型チロシンキナーゼ同族体」は、ブルトン型チロシンキナーゼのオルソログの、例えば、マウス(GenBank Accession No. AAB47246)、イヌ(GenBank Accession No. XP\_549139)、ラット(GenBank Accession No. NP\_001007799)、ニワトリ(GenBank Accession No. NP\_989564)、又はゼブラフィッシュ(GenBank Accession No. XP\_698117)からのオルソログ、及び、ブルトン型チロシンキナーゼ(例えば、アミノ酸配列「AVLESEEEELYSSARQ」を有するペプチド基質)の1以上の基質へのキナーゼ活性を示す前述の何れかの融合タンパク質を指す。

【0309】

用語「同時投与」などは、本明細書に使用されるように、一人の患者に対して選択された治療薬剤の投与を包含することを意味し、同じ又は異なる投与経路、もしくは同じ又は異なる投与時間により薬剤が投与される処置レジメンを含むことが意図されている。

【0310】

用語「効果的な量」又は「治療上効果的な量」は、本明細書で使用されるように、処置される疾患又は疾病の1以上の症状をある程度和らげる、投与される薬剤又は化合物の十分な量を表す。その結果、疾患の兆候、症状、又は原因を減少及び/又は軽減し、或いは生物系の任意の他の所望の改変をもたらすことができる。例えば、治療用途で「効果的な量」は、過度の有害な副作用を生じずに、疾患症状を臨床的に十分に減らすのに必要な、本明細書に開示される化合物を含む組成物の量である。任意の個体において適切で「効果的な量」は、用量増加試験などの技術を使用して決定され得る。用語「治療上効果的な量」は、例えば、予防に効果的な量を含む。本明細書に開示される化合物の「効果的な量」は、過度の有害な副作用を生じずに、望ましい薬理学的効果又は治療の向上を達成するのに効果的な量である。「効果的な量」又は「治療上効果的な量」は、化合物1の代謝における変動、被験体の年齢、体重、全身状態、処置される疾患、処置される疾患の重篤度、及び主治医の判断により、被験体ごとにより変り得ることが理解される。ほんの一例として、治療上効果的な量は、限定されないが用量増加臨床試験を含む定期的な試験によって、決定され得る。

【0311】

用語「増強する(enhance)」又は「増強すること(enhancing)」は、効力又は持続時間のいずれかにおいて、所望の効果を増加又は延長することを意味する。一例として、治療薬の効果を「増強すること」は、効力又は持続時間のいずれかにおいて、疾患、障害、又は疾病の処置を行なっている間、治療薬の効果を増加又は延長する能力を指す。本明細書で使用されるように、用語「増強に効果的な量」は、疾患、障害、又は疾病の処置において治療薬の効果を増強するのに適切な量を指す。患者に用いる場合、この用途に効果的な量は、疾患、障害、又は疾病の重篤度及び経過、以前の治療、患者の健康状態及び薬物に対する応答、処置する医師の判断に依存する。

【0312】

本明細書に使用されるように、用語「同族のシステイン」は、本明細書に定義されるように、ブルトン型チロシンキナーゼのシステイン481と同族のシーケンス位置に見出さ

10

20

30

40

50

れるシステイン残基を指す。例えば、システイン482は、ブルトン型チロシンキナーゼのラットオルソログの同族のシステインであり；システイン479は、ニワトリオルソログの同族のシステインであり；及び、システイン481は、ゼブラフィッシュオルソログの同族のシステインである。別の例において、TKKの同族のシステイン、ブルトン型チロシンに關係するTecキナーゼファミリーのメンバーは、システイン350である。同族のシステインを有するキナーゼの他の例は、図1に示される。また、kinase.com/human/kinome/phylogeny.htmlでワールド・ワイド・ウェブ上に公表されたチロシンキナーゼ(TK)の配列アラインメントを参照。

#### 【0313】

本明細書に使用されるように、用語「同一」は、同じである2つ以上の配列又はサブ配列を指す。さらに、本明細書に使用されるように、用語「実質的に同一」は、比較窓によって最大一致のために比較され位置を調整された時、又は、比較アルゴリズムを使用して、或いは手作業による整列及び外観検査によって測定されるような領域を指定した場合に同じである、シーケンス単位の割合を有する、2以上の配列を指す。ほんの一例として、2以上の配列は、連続するユニットが指定された領域上で、約60%同一、約65%同一、約70%同一、約75%同一、約80%同一、約85%同一、約90%同一、又は約95%同一である場合、「実質的に同一」であり得る。そのようなパーセンテージは、2以上の配列の「パーセント同一性」について記述するためのものである。配列の同一性は、長さが少なくとも約75-100の連続単位で、長さが約50の連続単位で、又は、特に指定されない場合、全体の配列にわたって存在し得る。この定義はまた、試験配列の補体を指す。ほんの一例として、アミノ酸残基が同じである場合に、2以上のポリペプチド配列は、同じであり、一方で、アミノ酸残基が、指定領域上で、約60%同一、約65%同一、約70%同一、約75%同一、約80%同一、約85%同一、約90%同一、又は約95%同一である場合、2以上のポリペプチド配列は、「実質的に同一」である。同一性は、長さが少なくとも約75-100のアミノ酸である領域、長さが約50のアミノ酸である領域、又は、特に指定されない場合、ポリペプチド配列の全体の配列にわたって存在し得る。加えて、ほんの一例として、核酸残基が同じである場合に、2以上のポリヌクレオチド配列は、同じであり、一方で、核酸残基が、指定領域上で、約60%同一、約65%同一、約70%同一、約75%同一、約80%同一、約85%同一、約90%同一、又は約95%同一である場合、2以上のポリヌクレオチド配列は、「実質的に同一」である。同一性は、長さが少なくとも約75-100の核酸である領域、長さが約50の核酸である領域、又は、特に指定されない場合、ポリヌクレオチド配列の全体の配列にわたって存在し得る。

#### 【0314】

本明細書に使用されるように、キナーゼに関して、用語「阻害する」、「阻害すること」、又は「阻害剤」は、酵素のリン酸転移酵素活性の阻害を指す。

#### 【0315】

本明細書に使用されるように、用語「不可逆阻害剤」は、標的タンパク質（例えばキナーゼ）との接触後、タンパク質との又はその中での新しい共有結合の形成を引き起こし、それによって、標的タンパク質の生物活性（例えば、リン酸転移酵素活性）の1以上が不可逆阻害剤の後の存在又は欠如にもかかわらず、減少又は消滅される、化合物を指す。

#### 【0316】

本明細書に使用されるように、用語「不可逆Btk阻害剤」は、Btkのアミノ酸残基との共有結合を形成することができるBtkの阻害剤を指す。1つの実施形態において、Btkの不可逆阻害剤は、Btkのシステイン残基との共有結合を形成することができ；特定の実施形態において、不可逆阻害剤は、Btkのシステイン481残基（又はその同族体）或いは別のチロシンキナーゼの同族の対応する位置におけるシステイン残基との共有結合を形成することができる。

#### 【0317】

本明細書で使用されるように、用語「分離された」は、対象でない成分から、対象の成

10

20

30

40

50



分を分離し、除去することを指す。分離された物質は、乾燥状態又は半乾燥状態にあり、或いは、限定されないが水溶液を含む溶液内に存在し得る。分離された成分は、均質の状態にあるか、又は、分離された成分は、追加の薬学的に許容可能な担体及び/又は賦形剤を含む医薬組成物の一部となり得る。ほんの一例として、核酸又はタンパク質が、自然状態で随伴する細胞成分の少なくとも幾つかを持たない時、又は、核酸又はタンパク質が、そのインビボ又はインビトロでの生産の濃度より高いレベルに濃縮された時、前記核酸又はタンパク質は、「分離される」。また、一例として、遺伝子の側面に位置し、且つ対象の遺伝子以外のタンパク質をコード化するオープンリーディングフレームから分離された時、遺伝子が分離される。

【0318】

用語「調節する」は、本明細書で使用されるように、標的の活性を変化させるために標的と直接的又は間接的に相互作用することを意味し、標的の活性の変化は、ほんの一例ではあるが、標的の活性の増強、標的の活性の阻害、標的の活性の制限、又は標的の活性の拡大を含む。

【0319】

本明細書で使用されるように、用語「モジュレーター」は、分子の活性を変更する化合物を指す。例えば、モジュレーターは、モジュレーターがない状態での活性の規模と比較して、分子の特定の活性の規模の増加又は減少を引き起こし得る。特定の実施形態において、モジュレーターは、分子の1以上の活性の規模を減少させる阻害剤である。特定の実施形態において、阻害剤は、分子の1以上の活性を完全に防ぐ阻害剤である。特定の実施形態において、モジュレーターは、分子の1の活性の規模を増加させる活性化因子である。特定の実施形態において、モジュレーターの存在は、モジュレーターがない状態で生じない活性を、結果として生じる。

【0320】

本明細書に使用されるように、用語「予防的に効果的な量」は、処置される疾患、疾病、又は障害の症状の1以上をある程度まで和らげる、患者に適用される組成物の量を指す。そのような予防用途において、そのような量は、患者の健康状態、体重などに依存し得る。限定されないが用量増加臨床試験を含む定期的な試験によって、そのような予防的に効果的な量を決定することは、当業者の考え得る範囲内で十分に考慮される。

【0321】

本明細書に使用されるように、用語「被験体」は、処置、観察、又は実験の対象である動物を指す。ほんの一例として、被験体は、限定されないがヒトを含む哺乳動物であり得るが、これに限定されない。

【0322】

本明細書で使用されるように、用語「標的活性」は、選択的モジュレーターによって調節されることができる生物活性を指す。特定の典型的な標的活性は、限定されないが、結合親和性、シグナル変換、酵素活性、腫瘍成長、炎症又は炎症関連のプロセス、及び疾患又は疾病に関連した1以上の症状の改善を含むが、これらに限定されない。

【0323】

本明細書で使用されるように、用語「標的タンパク質」は、選択的な結合化合物によって結合される能力を有しているタンパク質の分子又は部分を指す。特定の実施形態において、標的タンパク質はBtkである。

【0324】

用語「処置する (treat)」、「処置している (treating)」、及び「処置 (treatment)」は、本明細書で使用されるように、疾患又は疾病の症状を軽減、減少、又は改善すること、更なる症状を予防すること、症状の根底にある代謝の原因を改善又は予防すること、疾患又は疾病を阻害すること、例えば、疾患又は疾病の進行を阻止すること、疾患又は疾病を緩和すること、疾患又は疾病を退行させること、疾患又は疾病により生じる状態を緩和すること、或いは疾患又は疾病を止めることを含む。用語「処置する」、「処置している」、又は「処置」は、予防的及び/又は治療上の処置を含む

10

20

30

40

50

が、これらに限定されない。

【0325】

本明細書で使用されるように、 $IC_{50}$  は、最大の反応を測定するアッセイにおいて、 $Btk$  の阻害などの、最大の反応の50%阻害を達成する、特定の試験化合物の量、濃度、又は投与量を指す。

【0326】

本明細書で使用されるように、 $EC_{50}$  は、特定の試験化合物によって誘発され、引き起こされ、又は強められる、特定の反応の最大の50%発現で用量依存性の反応を誘発する、特定の試験化合物の投与量、濃度、又は量を指す。

【0327】

医薬組成物 / 製剤

【0328】

医薬組成物は、薬学的に使用され得る製剤への活性化合物の処理を促進する、賦形剤及び助剤を含む、1以上の生理学的に許容可能な担体を使用する従来の方法で、処方される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。周知の技術、担体、及び賦形剤の何れかは、適切な、及び当該技術分野において理解されるものとして使用され得る。本明細書に記載される医薬組成物の概要は、例えば、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975、Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980、及び Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)に見出され得る。

【0329】

医薬組成物は、本明細書で使用されるように、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘安定剤、及び/又は賦形剤などの他の化学成分を含む、化合物1の混合物を指す。医薬組成物は、哺乳動物への化合物の投与を促進する。本明細書に提供される処置方法又は使用を行うことにおいて、治療上効果的な量の化合物は、処置される疾患、障害、又は疾病を有する哺乳動物に医薬組成物として投与される。好ましくは、哺乳動物はヒトである。治療上効果的な量は、疾患の重症度、被験体の年齢及び相対的な健康状態、使用される化合物の効能、及び他の要因に依存して広く変わり得る。化合物は、単一で、又は混合物の成分としての1以上の治療薬剤と組み合わせ、使用され得る。

【0330】

用語「医薬配合物」は、本明細書で使用されるように、1より多くの活性部分の混合又は組み合わせから結果として生じる生成物を意味し、活性成分の固定配合と非固定配合の両方を含む。用語「固定配合」は、活性成分、例えば化合物1と助剤の両方が、単一の実体又は投与量の形態で患者に同時投与されることを意味する。用語「非固定配合」は、活性成分、例えば化合物1と助剤が、具体的な時間制限の介入なく同時に、平行して、又は連続して、別々の実体として患者に投与されることを意味し、このような投与は患者の体に二つの化合物の効果的なレベルを提供する。後者はまた、カクテル療法、例えば3つ以上の活性部分の投与に適応する。

【0331】

幾つかの実施形態において、結晶性化合物1は、固形経口剤形を提供するために医薬組成物に組み込まれる。他の実施形態において、結晶性化合物1は、経口固形剤形以外の医薬組成物を調製するために使用される。本明細書に記載される医薬製剤は、経口、非経口

10

20

30

40

50

(例えば、静脈内、皮下、筋肉内)、鼻腔内、頬側、局所、直腸、又は経皮の投与経路を含むが、これらに限定されない複数の投与経路によって、被験体に投与される。本明細書に記載される医薬製剤は、水性液体分散、自己乳化分散、固溶体、リボソーム分散液、エアロゾル、固形剤形、粉末剤、即時放出製剤、制御放出製剤、速溶製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、遅延放出製剤、拡張放出製剤、パルス放出製剤、多重微粒子製剤、及び、即時混合且つ制御放出製剤を含むが、これらに限定されない。

#### 【0332】

本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物は、ほんの一例ではあるが、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、粉碎、乳化、封入、包括、又は圧縮のプロセスの手段などの、従来の方法で製造され得る。

10

#### 【0333】

##### < 剤形 >

本明細書に記載される医薬組成物は、限定されないが、経口、非経口(例えば、静脈内、皮下、又は筋肉内)、頬側、鼻腔内、直腸、又は経皮の投与経路を含む、任意の従来の手段を介する、哺乳動物への投与のために処方され得る。本明細書で使用されるように、用語「被験体」は、動物、好ましくは、ヒト又は非ヒトを含む哺乳動物を意味するために使用される。患者及び被験体という用語は、互換的に使用され得る。

#### 【0334】

更に、化合物1を含む本明細書に記載される医薬組成物は、限定されないが、固形経口剤形、制御放出製剤、速溶製剤、発泡性製剤、錠剤、粉末剤、丸剤、カプセル、遅延放出製剤、拡張放出製剤、パルス放出製剤、多重微粒子製剤、及び、混合即時放出並びに制御放出製剤を含む、任意の適切な剤形に処方され得る。

20

#### 【0335】

経口用の医薬調製物は、所望される場合、錠剤又は糖衣錠コアを得るために、適切な助剤を添加した後、1以上の固形賦形剤を、本明細書に記載の1以上の化合物と混合し、結果として生じる混合物を随意に粉碎し、及び顆粒の混合物を処理することによって得られ得る。適切な賦形剤は、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトールを含む糖類；例えばトウモロコシでん粉、小麦でん粉、米でん粉、ジャガイモでん粉、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、微晶質性セルロース、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などのセルロース調製剤；又は、ポリビニルピロリドン(PVP又はポビドン)或いはリン酸塩カルシウムなどのその他のもの、といった充填剤を含む。所望されれば、架橋結合クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸或いはその塩などの、崩壊剤が加えられ得る。

30

#### 【0336】

経口で使用され得る医薬調製物は、ゼラチン製の押し出し型カプセル、同様に、ゼラチン製の柔らかい密封カプセル、及び、グリセロール又はソルビトールなどの可塑剤を含む。押し出し型カプセルは、ラクトースなどの充填材、デンプンなどの結合剤、及び/又はタルク或いはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、及び随意に安定剤を備えた混合剤中に、活性成分を含み得る。軟カプセルにおいて、活性化合物は、脂肪油、液体パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体中で溶解され得る又は懸濁され得る。更に、安定剤が加えられ得る。経口投与用のすべての製剤は、そのような投与に適した投与量でなければならない。

40

#### 【0337】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される固形剤形は、錠剤(懸濁液錠剤、速溶錠剤、咬傷分解錠剤、急崩壊錠剤、発泡錠、又はカプレットを含む)、丸剤、粉末剤(無菌のパッケージ化した粉末剤、分配可能な粉末剤、又は発泡粉末を含む)、カプセル(軟又は硬カプセル剤、例えば、動物由来のゼラチン又は植物由来のHPMCから作られるカプセル、或いは、「スプリングルカプセル」、固形分散剤、固溶体、生体分解可能な剤形、制御放出製剤、パルス放出剤形、多重微粒子剤形、ペレット剤、果粒剤、又はエアロ

50

ゾルの形態であり得る。他の実施形態において、医薬製剤は、粉末剤の形態である。また他の実施形態において、医薬製剤は、限定されないが速溶錠剤を含む錠剤の形態である。加えて、本明細書に記載される医薬製剤は、単一のカプセルとして、又は多重のカプセルの剤形として、投与され得る。幾つかの実施形態において、医薬製剤は、2、3、又は4つのカプセル又は錠剤で投与される。

#### 【0338】

幾つかの実施形態において、固形剤形（例えば錠剤、発泡錠、カプセル）は、バルク混紡組成を形成するために、化合物1の粒子を1以上の医薬賦形剤と混合することにより、調製される。均質なものとしてこれらバルク混紡組成に言及する場合、組成物が錠剤、丸剤、及びカプセル剤などの均等に効果的な単位剤形へと容易に細分され得るように、化合物1の粒子が組成物の全体にわたって平等に分散することを意味する。個々の単位剤形はまた、経口摂取或いは希釈液との接触後に崩壊する、フィルムコーティングを含み得る。これら製剤は、従来の薬理学的技術によって製造され得る。

10

#### 【0339】

従来の薬理学的技術は、例えば、以下の方法の1つ又は組み合わせを含む：(1)乾燥混合、(2)直接圧縮、(3)ミリング、(4)乾燥又は非水性の造粒、(5)湿式造粒法、又は(6)融合。例えば、Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986)を参照。他の方法は、例えば、スプレー乾燥、バンコーティング、溶解造粒(melt granulation)、造粒、流動床スプレー乾燥又はコーティング(例えばウスターコーティング)、接点コーティング(tangential coating)、トップスプレー、錠剤化、押し出しなどを含む。

20

#### 【0340】

本明細書に記載される薬学的に固形の剤形は、化合物1、及び、互換性をもつ担体、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香料添加剤、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、溶解剤、湿潤剤、可塑剤、安定剤、経皮吸収促進剤、加湿剤、抗起泡剤、酸化防止剤、防腐剤、又はそれらの1以上の組み合わせなどの、1以上の薬学的に許容可能な添加剤を含み得る。また別の態様において、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載されるものなどの、標準のコーティング手順を使用し、フィルムコーティングは、化合物1の製剤の周囲に提供される。1つの実施形態において、化合物1の粒子の幾つか又は全てが、覆われる。また別の実施形態において、化合物1の粒子の幾つか又は全てが、マイクロカプセル化される。また別の実施形態において、化合物1の粒子は、マイクロカプセル化されず、コーティングされない。

30

#### 【0341】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な担体は、限定されないが、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼインナトリウム、大豆レシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ナトリウムステアロイルラクチレート、カラゲーニン、モノグリセリド、ジグリセリド、アルファ化デンブ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、スクロース、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトールなどを含む。

40

#### 【0342】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な充填剤は、限定されないが、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストラート、デキストラン、デンブ、アルファ化デンブ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート(HPMCAS)、スクロース、キシリトール、ラクチトール、

50

マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどを含む

【0343】

出来るだけ効率的に、固形剤マトリクスから化合物1を放出するために、特に剤形が結合剤と共に圧縮される場合、崩壊剤が大抵、製剤において使用される。崩壊剤は、水分が剤形に吸収される場合、膨張又は毛管作用によって剤形マトリクスを破裂させるのを支援する。固形剤形における使用に適切な崩壊剤は、限定されないが、トウモロコシデンプン又はジャガイモデンプンなどの天然のデンプン、National 1551又はAmijel（登録商標）などのアルファ化デンプン、又は、Promogel（登録商標）或いはExploTab（登録商標）などのナトリウムデンプングリコラート、木製品、メチル結晶セルロース（例えば、Avicel（登録商標）、Avicel（登録商標）

PH101、Avicel（登録商標）PH102、Avicel（登録商標）PH105、Elcema（登録商標）P100、Emcocel（登録商標）、Vivacel（登録商標）、MinTia（登録商標）、及びSolka-Floc（登録商標）、メチルセルロース、クロスカルメロース、又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（Ac-Di-Sol（登録商標））、架橋カルボキシメチルセルロース、又は架橋クロスカルメロースなどの架橋セルロース、などのセルロース、ナトリウムデンプングリコラート、クロスポビドンなどの架橋ポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などのアルギン酸塩、Veegum（登録商標）HV（ケイ酸アルミニウムマグネシウム）などの粘土、寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチン、又はトラガカントなどのガム、ナトリウムデンプングリコラート、ベントナイト、天然のスポンジ、界面活性剤、陽イオン交換樹脂などの樹脂、柑橘類のパルプ、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプンを組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなど、を含む。本明細書で提供される幾つかの実施形態において、崩壊剤は、天然のデンプン、アルファ化デンプン、ナトリウムデンプン、メチル結晶セルロース、メチルセルロース、クロスカルメロース、クロスカルメロースナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロース、架橋クロスカルメロース、ナトリウムデンプングリコラートなどの架橋デンプン、クロスポビドンなどの架橋ポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、粘土、又はガムから成る群から選択される。本明細書で提供される幾つかの実施形態において、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。

【0344】

結合剤は、固形経口剤形の製剤に粘着性を与える：粉末を充填したカプセル製剤について、それらは、柔らかい又は硬い殻のカプセルに充填され得る血栓形成を援助し、及び錠剤製剤について、それらは、圧縮後に錠剤を無傷で確実に残るようにし、圧縮又は充填の工程前に混合均一性を確実にするのを支援する。本明細書に記載される固形剤形中の結合剤としての使用に適した材料は、限定されないが、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えば、Methocel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、Hypromellose USP Pharmaccoat-603、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアラート（Aqoate HS-LF及びHS）、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、Klucel（登録商標））、エチルセルロース（例えば、Ethocel（登録商標））、及び微結晶性セルロース（例えば、Avicel（登録商標））、微結晶性デキストロース、アミロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリサッカリド酸、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン/ビニルアセタートコポリマー、クロスポビドン、ポビドン、デンプン、アルファ化デンプン、トラガカント、デキストリン、スクロース（例えばDipac（登録商標））などの糖、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えばXylitab（登録商標））、ラクトース、天然又は合成のガム、例えば、アカシア、トラガカント、ガッチガム、イサポールハスク（isapol husk）粘液、デンプン、ポリビニルピロリドン（例えば、Povidone（isapol husk）CL、Kollidon（登録商標）CL、P

olyp lasdone (登録商標) XL-10、及び Povidone (登録商標) K-12)、カラマツアラビノガラクトン (arabogalactan)、Veegum (登録商標)、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウムなど、を含む。

#### 【0345】

一般に、20 - 70%の結合レベルが、粉末剤を充填したゼラチンカプセル製剤に使用される。錠剤製剤における結合剤の使用レベルは、直接圧縮、湿式造粒法、ローラー圧縮、又は、それ自体が中程度の結合剤として作用し得る充填剤などの他の賦形剤の使用の何れかで、異なる。当該技術分野における処方者は、製剤に関する結合レベルを決定することができるが、錠剤製剤における70%までの結合剤使用法のレベルは、共通である。

10

#### 【0346】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な潤滑剤又は流動促進剤は、限定されないが、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンブ、ナトリウムステアリルマレート、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の塩、例えば、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ワックス、Stearowet (登録商標)、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール又はメトキシポリエチレングリコール、例えば、Carbowax (登録商標)、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000、プロピレングリコール、オレイン酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、グリセリルパルミトステアレート、グリセリル安息香酸塩、マグネシウム、又はラウリル硫酸ナトリウムなどを含む。本明細書で提供される幾つかの実施形態において、潤滑剤は、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンブ、フマル酸ナトリウムステアリル、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、及びワックスから成る群から選択される。本明細書で提供される幾つかの実施形態において、潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。

20

#### 【0347】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な希釈剤は、限定されないが、糖 (ラクトース、スクロース、及びデキストロースを含む)、ポリサッカリド (デキストラート、及びマルトデキストリンを含む)、ポリオール (マンニトール、キシリトール、及びソルビトールを含む)、シクロデキストリンなどを含む。本明細書で提供される幾つかの実施形態において、希釈剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、デキストラート、マルトデキストリン、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、シクロデキストリン、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンブ、加工デンブ、微結晶性セルロース、微細セルロース、及びタルクから成る群から選択される。本明細書で提供される幾つかの実施形態において、希釈剤は微結晶性セルロースである。

30

#### 【0348】

用語「非水溶性希釈剤」は、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンブ、加工デンブ、及び微結晶性セルロースなどの製薬、及び微細セルロース (例えば、約  $0.45 \text{ g/cm}^3$  の密度を有し、例えばアビセル、粉末セルロースである)、及びタルクの処方において典型的に使用される化合物を表わす。

40

#### 【0349】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な加湿薬は、例えば、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリン、ソルビタンモノオレアート、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、第四アンモニウム化合物 (例えば Polyquat 10 (登録商標))、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムドクセート、トリアセチン、ビタミンE、TPGSなどを含む。

#### 【0350】

50

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な界面活性剤は、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンモノオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、ポリソルベート、ポロクサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリン、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー、例えば、Pluronic（登録商標）（BASF）などを含む。本明細書で提供される幾つかの実施形態において、界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、ポリソルベート、ポロクサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリン、エチレンオキシドと酸化プロピレンのコポリマーから成る群から選択される。本明細書で提供される幾つかの実施形態において、界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムである。

10

#### 【0351】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な懸濁剤は、限定されないが、ポリビニルピロリドン（例えばポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、又はポリビニルピロリドンK30）、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは約300乃至6000、又は約3350乃至4000、又は約7000乃至5400の分子量を有し得る）、ビニルピロリドン/ビニルコポリマー（S630）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、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、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ガム、例えば、トラガカントゴム、アラビアゴム、グアーガム、キサンタンガムを含むキサンタンなど、砂糖、セルロース（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースなど）、ポリソルベート80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポビドンなどを含む。

20

#### 【0352】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な抗酸化剤は、例えば、ブチル化したヒドロキシトルエン（BHT）、アスコルビン酸ナトリウム、及びトコフェロールを含む。

#### 【0353】

本明細書に記載される固形剤形において使用される添加剤間に、相当な重複が存在することを、理解されたい。故に、上記のリストされた添加剤は、単に典型的なものとして、及び限定されないが、本明細書に記載される固形剤形に含まれ得る添加剤のタイプのものとして、得られるべきである。そのような添加剤の量は、所望される特定の特性に従って、当業者によって容易に決定され得る。

30

#### 【0354】

他の実施形態において、医薬製剤の1以上の層が可塑化される。説明的に、可塑剤は一般的に高沸点の固形又は液体である。適切な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量%乃至約50重量%（w/w）まで加えられ得る。可塑剤は、限定されないが、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化したグリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール、ステアレート、及びヒマシ油を含む。

40

#### 【0355】

圧縮錠剤は、上記の製剤のバルク配合の圧縮により調製される、固形剤形である。様々な実施形態において、口の中で溶解するよう設計される圧縮錠剤は、1以上の香味料を含む。他の実施形態において、圧縮錠剤は、最終的な圧縮錠剤を囲むフィルムを含む。幾つかの実施形態において、フィルムコーティングは、製剤からの化合物の遅延放出を提供することができる。他の実施形態において、フィルムコーティングは、患者のコンプライアンスを援助する（例えば、Opadry（登録商標）コーティング、又は糖衣）。Opadry（登録商標）を含むフィルムコーティングは典型的に、錠剤重量の約1%から約3

50

%まで変動する。他の実施形態において、圧縮錠剤は1以上の賦形剤を含む。

【0356】

カプセルは、例えば、カプセルの内部の化合物1の製剤のバルク配合を置くことにより、調製され得る。幾つかの実施形態において、製剤（非水性の懸濁液及び溶液）は、柔らかいゼラチンカプセル中に置かれる。他の実施形態において、製剤は、HPMCを含むカプセルなど、標準のゼラチンカプセル又は非ゼラチンカプセル中に置かれる。他の実施形態において、製剤は、スプリングルカプセル中に置かれ、ここで、カプセルはその全てが呑み込まれ得るか、又は、カプセルが開かれ、内容物が食事前に食物にまき散らされ得る。幾つかの実施形態において、治療用量は、複数の（例えば2、3、又は4の）カプセルに分けられる。幾つかの実施形態において、製剤の全用量は、カプセル形態で送達される。

10

【0357】

様々な実施形態において、化合物1の粒子及び1以上の賦形剤は、乾燥混合され、錠剤などの固まりに圧縮され、該固まりは、経口投与後、約30分未満、約35分未満、約40分未満、約45分未満、約50分未満、約55分未満、又は約60分未満で実質的に崩壊し、それにより胃腸液の中に製剤を放出する医薬組成物を提供するのに十分な硬度を有する。

【0358】

別の態様において、剤形はマイクロカプセル化した製剤を含み得る。幾つかの実施形態において、1つ以上の他の互換性をもつ材料が、マイクロカプセル化材料の中に存在する。典型的な材料は、限定されないが、pH修飾因子、侵食ファシリテーター、抗発泡剤、抗酸化剤、香味料、及び、結合剤、懸濁化剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、滑沢剤、加湿薬、及び希釈剤などの担体材料を含む。

20

【0359】

本明細書に記載されるマイクロカプセル化に役立つ材料は、他の互換性のない賦形剤から化合物1を十分に分離する、化合物1と互換性をもつ材料を含む。化合物1と互換性をもつ材料は、インピボで化合物1の化合物の放出を遅らせるものである。

【0360】

本明細書に記載される化合物を含む製剤の放出を遅らせるのに役立つ、典型的なマイクロカプセル化材料は、限定されないが、ヒドロキシプロピルセルロースエーテル（HPC）、例えばKlucel（登録商標）又はNisso HPC、低置換ヒドロキシプロピルセルロースエーテル（L-HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル（HPMC）、例えば、Seppifilm-LC、Pharmacoat（登録商標）、Metolose SR、Methocel（登録商標）-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824、及びBenecel MP843、メチルセルロースポリマー、例えば、Methocel（登録商標）-A、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアレートAcoat（HF-LS、HF-LG、HF-MS）、及びMetolose（登録商標）、エチルセルロース（EC）及びその混合物、例えばE461、Ethocel（登録商標）、Aqualon（登録商標）-EC、Surelease（登録商標）、ポリビニルアルコール（PVA）、例えばOpadry AMB、ヒドロキシエチルセルロース、例えばNatrosol（登録商標）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、例えばAqualon（登録商標）-CMC、ポリビニルアルコール、及びポリエチレングリコールコポリマー、例えばKollicoat IR（登録商標）、モノグリセリド（Myverol）、トリグリセリド（KLX）、ポリエチレングリコール、加工食物デンプン、アクリルポリマー及びアクリルポリマーとセルロースエーテルとの混合物、例えばEudragit（登録商標）EPO、Eudragit（登録商標）L30D-55、Eudragit（登録商標）FS 30D、Eudragit（登録商標）L100-55、Eudragit（登録商標）L100、Eudragit（登録商標）S100、Eudragit（登録商標）RD100、Eudragit（登録商標）E100、Eudragit（登録商標）L12.5、E

30

40

50



u d r a g i t ( 登 録 商 標 ) S 1 2 . 5 、 E u d r a g i t ( 登 録 商 標 ) N E 3 0 D 、 及  
び E u d r a g i t ( 登 録 商 標 ) N E 4 0 D 、 酢 酸 フ タ ル 酸 セ ル ロ ー ス 、 セ プ フ ィ ル ム  
( s e p i f i l m s ) 、 例 え ば H P M C と ス テ ア リ ン 酸 の 混 合 物 、 シ ク ロ デ キ ス ト リ ン  
、 及 び こ れ ら 材 料 の 混 合 物 を 含 む 。

【 0 3 6 1 】

また他の実施形態において、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350、PEG 800）、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、及びトリアセチンなどの可塑剤は、マイクロカプセル化材料に組み込まれる。他の実施形態において、医薬組成物の放出を遅らせるのに役立つマイクロカプセル化材料は、USP又は国民医薬品集（NF）からのものである。また他の実施形態において、マイクロカプセル化材料はKlucelである。また他の実施形態において、マイクロカプセル化材料はmethocelである。

10

【 0 3 6 2 】

マイクロカプセル化した化合物1は、当業者に既知の方法によって処方され得る。そのような既知の方法は、例えば、噴霧乾燥法、回転盤による溶解プロセス、ホットメルトプロセス、スプレー冷却方法、流動床、静電気沈着、遠心性の排出、回転懸濁液分離、液体ガス又は固形ガスのインターフェースでの重合、圧力排出、又はスプレー溶媒抽出槽を含む。これらに加え、様々な化学技術、例えば、複合コアセルベーション、溶解蒸発、ポリマー-ポリマー不適合、液体培地中の界面重合、インサイツの重合、液中乾燥法、及び液体培地中の脱溶媒和も、使用され得る。更に、ローラー圧縮、排出/球形化、コアセルベーション、又はナノ粒子コーティングなど他の方法も使用され得る。

20

【 0 3 6 3 】

1つの実施形態において、化合物1の粒子は、上記の形態の1つに処方される前に、マイクロカプセル化される。また別の実施形態において、粒子の幾つか又は大半は、標準のコーティング手順（Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載されるものなど）を使用することによって更に処方される前に、コーティングされる。

【 0 3 6 4 】

他の実施形態において、化合物1の固形投与製剤は、1以上の層で可塑化される（コーティングされる）。説明的に、可塑剤は一般的に高沸点の固形又は液体である。適切な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量%乃至約50重量%（w/w）まで加えられ得る。可塑剤は、限定されないが、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化したグリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール、ステアレート、及びヒマシ油を含む。

30

【 0 3 6 5 】

他の実施形態において、化合物1を伴う製剤を含む粉末剤は、1以上の医薬賦形剤及び着色香料を含むように処方され得る。そのような粉末剤は、例えば、バルク混紡組成を形成するために製剤と任意の医薬賦形剤を混合することにより、処方され得る。追加の実施形態はまた、懸濁化剤及び/又は加湿薬を含む。このバルク混合は、単位剤形パッケージ又は多重投与量パッケージの単位に均一に細分される。

40

【 0 3 6 6 】

また他の実施形態において、発泡散剤も、本開示に従って調製される。発泡塩は、経口投与のために水中で薬を分散させるために使用されてきた。発泡塩は、重炭酸ナトリウム、クエン酸、及び/又は酒石酸で通常は構成される、乾燥混合物中で薬剤を含む果粒剤又は粗粉である。本明細書に記載される組成物の塩が水に加えられる場合、酸と塩基は、炭酸ガスを遊離するために反応し、それにより「発泡」を引き起こす。発泡塩の例は、例えば以下の成分を含む：重炭酸ナトリウム、又は重炭酸ナトリウムと炭酸ナトリウムの混合物、クエン酸及び/又は酒石酸。成分が医薬的用途に適しており、且つ結果として約6.0以上のpHをもたらす限り、二酸化炭素の遊離を結果的にもたらす任意の酸-塩基の組

50

み合わせは、重炭酸ナトリウム、クエン酸、及び酒石酸の組み合わせの場所において、使用され得る。

【0367】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される固形剤形は、腸溶性の遅延放出経口剤形、即ち、胃腸管の小腸における放出に影響を及ぼすために腸溶コーティングを利用する、本明細書で記載されるような医薬組成物の経口剤形として、処方され得る。腸溶性の剤形は、活性成分の果粒剤、粉末、ペレット、ビーズ、又は微粒子を含む、圧縮した、成型した、又は押し出し加工した錠剤/特徴（コーティングされる又はコーティングされない）、及び/又は、他の組成成分（それ自体がコーティングされる又はコーティングされない）であり得る。腸溶性の剤形はまた、固形担体の果粒剤、粉末、ペレット、ビーズ、又は微粒子を含む、カプセル（コーティングされる又はコーティングされない）、及び/又は、組成物（それ自体がコーティングされる又はコーティングされない）であり得る。

10

【0368】

本明細書で使用されるように、用語「遅延放出」は、遅延放出の変化が存在しない場合に達成されるものよりも遠位の胃腸管にある、幾つかの一般的に予測可能な位置で、放出が達成され得るような送達を指す。幾つかの実施形態において、放出の遅延の方法は、コーティングである。任意のコーティングは、全体のコーティングが、約5未満のpHで胃腸液中で溶解しないが、約5以上のpHでは溶解するような、十分な厚みに適用されねばならない。下方胃腸管への送達を達成するための、本明細書に記載される方法及び組成物における腸溶コーティングとして、pH依存性の可溶性特性を示す任意の陰イオンポリマーが使用され得ることが、予測される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるポリマーは、陰イオンのカルボン酸重合体である。他の実施形態において、ポリマー及びその互換性をもつ混合物、及びそれらの特性の幾つかは、限定されないが次のものを含む：

20

【0369】

セラック、精製されたラックとも称され、昆虫の樹脂質の分泌から得た精製品である。このコーティングは、pH > 7の培地で溶解する；

【0370】

アクリルポリマー。アクリルポリマーのパフォーマンス（主として生体液中のそれらの可溶性）は、置換の程度及び型に基づいて異なり得る。適切なアクリルポリマーの例は、メタクリル酸共重合体及びアンモニウムメタクリル酸塩共重合体を含む。EudragitシリーズE、L、S、RL、RS、及びNE（Roehm Pharma）は、有機溶媒、水分散液、又は乾燥粉末中で可溶化されるように、利用可能である。EudragitシリーズRL、NE、及びRSは、胃腸管において不溶性であるが、透過性であり、主として結腸の標的化に使用される。EudragitシリーズEは胃で溶解する。EudragitシリーズL、L-30D、及びSは、胃において不溶性であり、腸で溶解する；

30

【0371】

セルロース誘導体。適切なセルロース誘導体の例は次のとおりである：エチルセルロース；セルロースの部分的酢酸エステルが無水フタル酸との反応混合物。そのパフォーマンスは、置換の程度及び型に基づいて異なり得る。酢酸フタル酸セルロース（CAP）は、pH > 6で溶解する。Aquateric（FMC）は、水性ベースのシステムであり、< 1 μmの粒子を伴うスプレー乾燥したCAP偽ラテックス（pseudolatex）である。Aquateric中の他の成分は、pluronic、Tween、及びアセチル化モノグリセリドを含み得る。他の適切なセルロース誘導は：酢酸セルローストリメリレート（Eastman）；メチルセルロース（Pharmacoat、Methocel）；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）；ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシナート（HPMCS）；及び、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート（例えば、AQOAT（Shin Etsu））を含む。そのパフォーマンスは、置換の程度及び型に基づいて異なり得る。例えば、HPMCP（HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55Fのグレードなど）が、適切で

40

50

ある。そのパフォーマンスは、置換の程度及び型に基づいて異なり得る。例えば、適切なグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナートは、pH 5 で溶解する AS - LG (LF)、pH 5.5 で溶解する AS - MG (MF)、及びより高い pH で溶解する AS - HG (HF) を含む。これらポリマーは、顆粒剤、又は、水分散液；ポリ酢酸ビニルフタレート (PVAP) のための細粉として提供される。PVAP は pH > 5 で溶解し、それは、水蒸気及び胃液に対する浸透性があまりない。

#### 【0372】

幾つかの実施形態において、コーティングは、可塑剤、及び、当該技術分野で周知の着色剤、タルク、及び/又はステアリン酸マグネシウムなどの他のコーティング賦形剤を含むし得る、又はそれらを通常は含んでいる。適切な可塑剤は、クエン酸トリエチル (Citroflex 2)、トリアセチン (グリセリルトリアセタート)、クエン酸アセチルトリエチル (Citroflex A2)、Carbowax 400 (ポリエチレングリコール 400)、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、アセチル化したモノグリセリド、グリセロール、脂肪酸エステル、プロピレングリコール、及びフタル酸ジブチルを含む。特に、陰イオンのカルボン酸アクリルポリマーは通常、可塑剤、特にフタル酸ジブチル、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、及びトリアセチンの 10 - 25 重量% を含む。スプレー又はパンコーティングなどの従来のコーティング技術が、コーティングを施すために利用される。被膜厚さは、経口剤形が、胃管中の局所送達の所望部位が到達するまで無傷のまま残ることを確実にするのに、十分でなければならない。

10

#### 【0373】

着色剤、脱粘着剤 (detackifiers)、界面活性剤、消泡剤、滑沢剤 (例えば、カルナウバロウ (carnuba wax) 又は PEG) は、コーティング材料を可溶化又は分散するため、及びコーティングパフォーマンス及びコーティングした生成物を改善するために、可塑剤に加えてコーティングに加えられ得る。

20

#### 【0374】

他の実施形態において、化合物 1 を含む、本明細書に記載される製剤は、パルス剤形を使用して送達される。パルス剤形は、抑制された遅延時間の後の予め定められた時点で、又は特定の部位で、1 以上の即時放出パルスを提供することができる。当業者に既知の他の多くの型の制御放出システムは、本明細書に記載される製剤の用途に適している。そのような送達システムの例は、例えば、ポリ乳酸及びポリグリコール酸、ポリ酸無水物 (polyanhydrides)、及びポリカプロラクトンなどのポリマーベースのシステム；ステロール (コレステロール、コレステロールのエステル及び脂肪酸、又は中性脂肪 (モノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリド) など) を含む脂質である、多孔性のマトリクス、非ポリマーベースのシステム；ヒドロゲル放出システム；サイラスティックシステム；ペプチドベースのシステム；ワックスコーティング、生体分解可能な剤形、従来の結合剤等を使用する圧縮錠を含む。例えば、Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209 - 214 (1990); Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 751 - 753 (2002); 米国特許第 4,327,725 号、第 4,624,848 号、第 4,968,509 号、第 5,461,140 号、第 5,456,923 号、第 5,516,527 号、第 5,622,721 号、第 5,686,105 号、第 5,700,410 号、第 5,977,175 号、第 6,465,014 号、及び第 6,932,983 号を参照し、その各々は引用によって具体的に組み込まれる。

30

40

#### 【0375】

幾つかの実施形態において、医薬製剤は、被験体への経口投与のために、化合物 1 の粒子、少なくとも 1 つの分散剤又は懸濁化剤を含んで提供される。製剤は、懸濁液用の粉末剤及び/又は顆粒剤でもよく、水との混合後、実質的に均一な懸濁液が得られる。

#### 【0376】

50

与えられた添加剤が頻繁に、当該技術分野における異なる従事者によって異なって分類され、又は様々な異なる機能の何れかのために共通して使用されるため、本明細書に記載される水分散液又は懸濁液において使用される、上記のリストされた添加剤の間に重複が存在することが、理解される。故に、上記のリストされた添加剤は、単に典型的なものとして、及び限定されないが、本明細書に記載される製剤に含まれ得る添加剤のタイプのものとして、得られるべきである。そのような添加剤の量は、所望される特定の特性に従って、当業者によって容易に決定され得る。

#### 【0377】

##### <投薬及び処置レジメン>

幾つかの実施形態において、哺乳動物に投与される化合物1の量は、300 mg / 日までから、1000 mg / 日を含む。幾つかの実施形態において、哺乳動物に投与される化合物1の量は、420 mg / 日までから、840 mg / 日を含む。幾つかの実施形態において、哺乳動物に投与される化合物1の量は、約420 mg / 日、約560 mg / 日、又は約840 mg / 日である。幾つかの実施形態において、哺乳動物に投与される化合物1の量は、約420 mg / 日である。幾つかの実施形態において、哺乳動物に投与される化合物1の量は、約560 mg / 日である。幾つかの実施形態において、化合物1のAUC<sub>0-24</sub>は、約150と約3500 ng \* h / mLの間にある。幾つかの実施形態において、化合物1のAUC<sub>0-24</sub>は、約500と約1100 ng \* h / mLの間にある。幾つかの実施形態において、化合物1は経口投与される。幾つかの実施形態において、化合物1は、1日につき1回、1日につき2回、又は1日につき3回投与される。幾つかの実施形態において、化合物1は毎日投与される。幾つかの実施形態において、化合物1は1日1回投与される。幾つかの実施形態において、化合物1は1日おきに投与される。幾つかの実施形態において、化合物1は維持療法である。

10

20

#### 【0378】

化合物1はまた、血液悪性腫瘍と診断される被験体を含む、Btk又はその同族体の阻害のため、又はBtk或いはその同族体の阻害から少なくとも一部分が利益を得る、疾患又は疾病の処置のため薬物の調製において使用され得る。加えて、そのような処置を必要とする被験体の、本明細書に記載される疾患又は疾病の何れかを処置するための方法は、前記被験体へ、治療上有効な量で、化合物1、又はその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキンド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物を含む医薬組成物の投与を含む。

30

#### 【0379】

化合物1を含む組成物は、予防的、治療上、又は維持の処置のために投与され得る。幾つかの実施形態において、化合物1を含む組成物は、治療用途のために投与される（例えば、血液悪性腫瘍と診断された被験体に投与される）。幾つかの実施形態において、化合物1を含む組成物は、治療用途のために投与される（例えば、血液悪性腫瘍を進行する疑いがある、或いはその危険がある被験体に投与される）。幾つかの実施形態において、維持療法として小康状態にある患者に、化合物1を含む組成物が投与される。

#### 【0380】

化合物1の量は、使用（例えば、治療上、予防的、又は維持）に依存する。化合物1の量は、疾患又は疾病の重症度及び経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、及び薬への反応性、並びに処置を行う医師の判断に左右される。定期的な試験（限定されないが、用量増加臨床試験を含む）によって、そのような治療上効果的な量を決定することは、当業者の考え得る範囲内で十分に考慮される。幾つかの実施形態において、化合物1の量は、300 mg / 日までから、1000 mg / 日を含む。幾つかの実施形態において、化合物1の量は、420 mg / 日までから、840 mg / 日を含む。幾つかの実施形態において、化合物1の量は、400 mg / 日までから、860 mg / 日を含む。幾つかの実施形態において、化合物1の量は、約360 mg / 日である。幾つかの実施形態において、化合物1の量は、約420 mg / 日である。幾つかの実施形態において、化合物1の量は、約560 mg / 日である。幾つかの実施形態において、化合物1の量は、約840 mg / 日

40

50

である。幾つかの実施形態において、化合物1の量は、2 mg / kg 日までから、13 mg / kg / 日を含む。幾つかの実施形態において、化合物1の量は、2.5 mg / kg 日までから、8 mg / kg / 日を含む。幾つかの実施形態において、化合物1の量は、2.5 mg / kg / 日までから、6 mg / kg / 日を含む。幾つかの実施形態において、化合物1の量は、2.5 mg / kg / 日までから、4 mg / kg / 日を含む。幾つかの実施形態において、化合物1の量は、約2.5 mg / kg / 日である。幾つかの実施形態において、化合物1の量は、約8 mg / kg / 日である。

**【0381】**

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、約140 mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、約140 mgの化合物1を含むカプセル製剤が、調製される。幾つかの実施形態において、2、3、4、又は5のカプセル製剤が、毎日投与される。幾つかの実施形態において、3又は4のカプセルが、毎日投与される。幾つかの実施形態において、3つの140 mgのカプセルが1日1回投与される。幾つかの実施形態において、4つの140 mgのカプセルが1日1回投与される。幾つかの実施形態において、カプセルは1日1回投与される。他の実施形態において、カプセルは、1日当たり複数回投与される。

10

**【0382】**

幾つかの実施形態において、化合物1は毎日投与される。幾つかの実施形態において、化合物1は1日おきに投与される。

**【0383】**

幾つかの実施形態において、化合物1は1日につき1回投与される。幾つかの実施形態において、化合物1は1日につき2回投与される。幾つかの実施形態において、化合物1は1日につき3回投与される。幾つかの実施形態において、化合物1は1日につき4回投与される。

20

**【0384】**

幾つかの実施形態において、化合物1は、疾患進行、受け入れがたい毒性、又は個人の選択まで、投与される。幾つかの実施形態において、化合物1は、疾患進行、受け入れがたい毒性、又は個人の選択まで、毎日投与される。幾つかの実施形態において、化合物1は、疾患進行、受け入れがたい毒性、又は個人の選択まで、1日おきに投与される。

**【0385】**

患者の状態が改善する場合、医師の判断後、化合物の投与が連続的に与えられ得る；代替的に、投与される薬物の用量は、特定の期間、一時的に減らされ、又は一時的に中止され得る（休薬期間）。休薬期間の長さは、2日と1年の間（ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、又は365日を含む）で異なり得る。休薬期間中の用量の減少は、10% - 100%（ほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、又は100%を含む）であり得る。

30

**【0386】**

一旦患者の疾病の改善が生じると、必要ならば維持量が投与される。続いて、投与量又は投与頻度、或いはその両方が、症状に応じて、疾患、障害、又は疾病の改善を持続するレベルにまで減らされる。しかし、患者は、任意の症状の再発後、断続的な処置を長期的に必要とする。

40

**【0387】**

このような量に対応する、与えられた薬剤の量は、特定の化合物、疾患の重症度、処置が必要とされている被験体又は宿主のアイデンティティ（例えば、体重）などの要因に依存して異なるが、それにもかかわらず、例えば、投与される特定の薬剤、投与経路、及び処置される被験体又は宿主を含む場合を包囲する特定の状況に従って、当該技術分野で既知の様式で環境に応じて日常的に決定され得る。しかし、一般的に、成人のヒトの処置に

50

利用される投与量は典型的に、1日につき0.02 - 5000 mg、又は1日につき1 - 1500 mgの範囲にある。所望の投与量は、単回投与で、又は同時に（或いは短時間にわたって）投与される、又は適切な間隔、例えば1日に2回、3回、4回、或いはそれ以上の下位投与量として投与される分割用量で、都合よく提供され得る。

#### 【0388】

本明細書に記載される医薬組成物は、正確な投与量の単回投与に適した単位剤形でもよい。単位剤形において、製剤は一以上の化合物の適量を含む単位用量に分割される。ユニット投与は、製剤の離散量を含むパッケージの形態にある。制限のない例は、包装された錠剤又はカプセル剤、及びバイアル又はアンプルの中にある粉末剤である。水性懸濁液組成物は、単回用量の再密閉できない容器に包装され得る。代替的に、複数回用量用の再密閉可能な容器が使用され、この場合、組成物中に保存剤を含むことが一般的である。ほんの一例ではあるが、非経口注入用の製剤は、限定されないがアンプルを含む単位剤形で、又は追加の保存料を備えた複数回用量容器で、提供され得る。幾つかの実施形態において、各単位剤形は、140 mgの化合物1を含む。幾つかの実施形態において、個体は、1日につき1つの単位剤形を投与される。幾つかの実施形態において、個体は、1日につき2つの単位剤形を投与される。幾つかの実施形態において、個体は、1日につき3つの単位剤形を投与される。幾つかの実施形態において、個体は、1日につき4つの単位剤形を投与される。

10

#### 【0389】

個々の処置レジメンに関する可変性の数が大きいため、前述の範囲は単に示唆的なものであり、これらの推奨値からの相当な可動域は、珍しいものではない。このような投与量は、使用される化合物の活性、処置される疾患又は疾病、投与の形態、個々の被験体の必要条件、処置される疾患又は疾病の重症度、及び医師の判断などであるが、これらに限定されない多くの変数に依存して変更され得る。

20

#### 【0390】

このような処置レジメンの毒性及び治療効果は、LD<sub>50</sub>（個体群の50%致死量）及びED<sub>50</sub>（個体群の50%における治療上有効な用量）の決定などを含むが、これらに限定されない、細胞培養物又は実験動物における標準の薬学的手順により定められ得る。毒性と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、LD<sub>50</sub>とED<sub>50</sub>との間の比率として表現され得る。高い治療上の指数を示す化合物が、好ましい。細胞培養アッセイ及び動物研究から得たデータは、ヒトにおける使用のために様々な範囲の投与量を処方するのに、使用され得る。そのような化合物の用量は、好ましくは最小の毒性を備えたED<sub>50</sub>を含む、一連の血中濃度内にある。用量は、利用された剤形及び利用された投与経路に依存するこの範囲内に異なってもよい。

30

#### 【0391】

##### <併用療法>

特定の例において、別の治療剤と組み合わせて、化合物1を投与することが、適切である。

#### 【0392】

1つの実施形態において、本明細書に記載される組成物及び方法はまた、処置されている疾病に対するそれらの具体的な有用性のために選択される、他の治療上の試薬と併用して使用される。一般的に、本明細書及び併用療法が用いられている実施形態に記載される組成物、他の薬剤は、同一の医薬組成物中に投与される必要はなく、異なる物理的及び化学的特徴のために、異なる経路で投与される必要もない。1つの実施形態において、初期の投与は確立されたプロトコルに従って行われ、その後、観察された効果に基づいて、投与量、投与方法、及び投与の回数がさらに変更される。

40

#### 【0393】

様々な実施形態において、化合物は、疾患の性質、患者の疾病、及び用いられる化合物の実際の選択に依存して、一斉に（例えば、同時に、ほぼ同時に、又は同じ処置プロトコル内で）、又は順次、投与される。特定の実施形態において、処置プロトコルの間の投与

50

の順番の決定、及び各治療薬剤の投与の治療手順を行う間に各治療剤を投与する順序及び投の繰り返し回数は、治療されている疾病の評価及び患者の症状の評価に基づく。

【0394】

本明細書中に記載される併用療法に関して、同時投与化合物の投与量は、利用される同時薬物 (co-drug) のタイプ、利用される特定の薬、処置される疾患又は疾病などに依存して、異なる。

【0395】

そのような組み合わせの個々の化合物は、別々又は組み合わせられた医薬製剤で、連続的に又は同時に投与される。1つの実施形態において、個々の化合物は、組み合わせた医薬製剤で同時に投与される。既知の治療剤の適切な用量は、当業者によって評価される。

10

【0396】

本明細書で言及される組み合わせは、薬学的に許容可能な希釈剤又は担体を共に備える医薬組成物の形態での使用のために、都合良く提供される。

【0397】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の癌を処置する方法が開示され、該方法は、個体に化合物1の量を投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、方法は、第2癌処置レジメンを施す工程を更に含む。

【0398】

幾つかの実施形態において、第2癌処置レジメン前のBtk阻害剤の投与は、第2癌処置レジメンに対する免疫媒介性反応を減少する。幾つかの実施形態において、オフアツムマブの前の化合物1の投与は、オフアツムマブに対する免疫媒介性反応を減少する。

20

【0399】

幾つかの実施形態において、第2癌処置レジメンは、化学療法剤、ステロイド、免疫治療薬剤、標的化した治療、又はそれらの組み合わせを含む。幾つかの実施形態において、第2癌処置レジメンは、B細胞受容体経路阻害剤を含む。幾つかの実施形態において、B細胞受容体経路阻害剤は、CD79A阻害剤、CD79B阻害剤、CD19阻害剤、Lyn阻害剤、Syk阻害剤、PI3K阻害剤、Blnk阻害剤、PLC阻害剤、PKC阻害剤、又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、第2癌処置レジメンは、抗体、B細胞受容体シグナル伝達阻害剤、PI3K阻害剤、IAP阻害剤、mTOR阻害剤、放射免疫療法 (radioimmunotherapy)、DNA損傷剤、プロテオソーム阻害剤、Cyp3A4阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、プロテインキナーゼ阻害剤、ハリネズミ阻害剤、Hsp90阻害剤、テロメラゼ阻害剤、Jak1/2阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、PKC阻害剤、PARP阻害剤、又はそれらの組み合わせである。

30

【0400】

幾つかの実施形態において、第2癌処置レジメンは、クロラムブシル、イホスファミド、ドキシソルピシン、メサラジン、サリドマイド、レナリドミド、テムシロリムス、エベロリムス、フルダラビン、ホスタマチニブ (fostamatinib)、バクリタキセル、ドセタキセル、オフアツムマブ、リツキシマブ、デキサメタゾン、プレドニゾン、CAL-101、イブリツモマブ、トシツモマブ、ボルテゾミブ、ペントスタチン、エンドスタチン、又はそれらの組み合わせを含む。

40

【0401】

幾つかの実施形態において、第2癌処置レジメンは、シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルピシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾン、並びに任意に、リツキシマブを含む。

【0402】

幾つかの実施形態において、第2癌処置レジメンは、ベンダムスチン、及びリツキシマブを含む。

【0403】

幾つかの実施形態において、第2癌処置レジメンは、フルダラビン、シクロホスファミ

50

ド、及びリツキシマブを含む。

【0404】

幾つかの実施形態において、第2癌処置レジメンは、シクロホスファミド、ビンクリスチン、及びプレドニゾン、並びに任意に、リツキシマブを含む。

【0405】

幾つかの実施形態において、第2癌処置レジメンは、エトポシド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、プレドニゾン、並びに任意に、リツキシマブを含む。

【0406】

幾つかの実施形態において、第2癌処置レジメンは、デキサメタゾン、及びレナリドミドを含む。

【0407】

幾つかの実施形態において、第2癌処置は、プロテアソーム阻害剤を含む。幾つかの実施形態において、第2処置はボルテゾミブを含む。幾つかの実施形態において、第2癌処置はエポキシケトンを含む。幾つかの実施形態において、第2癌処置はエポキシオミシンを含む。幾つかの実施形態において、第2癌処置はテトラペプチドエポキシケトンを含む。幾つかの実施形態において、第2癌処置はカルフィルゾミブを含む。幾つかの実施形態において、第2癌処置は、ジスルフラム、エピガロカテキン-3-ガラート、サリノスポラミドA、ONX 0912m CEP-18770、MLN9708、又はMG132を含む。

【0408】

幾つかの実施形態において、第2癌処置は、Cyp3A4阻害剤を含む。幾つかの実施形態において、第2癌処置は、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ネファゾドンを含む。幾つかの実施形態において、第2癌処置はケトコナゾールを含む。

【0409】

幾つかの実施形態において、第2癌処置は、ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤を含む。幾つかの実施形態において、第2処置は、レスタウルチニブ、トファシチニブ、ルクソリチニブ、CYT387、バリチニブ(Baricitinib)、又はバクリチニブを含む。

【0410】

幾つかの実施形態において、第2癌処置は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤(HDAC阻害剤、HDI)を含む。幾つかの実施形態において、第2癌処置は、ヒドロキサム酸(又はヒドロキサマート)、例えばトリコスタチンA、ポリノスタット(SAHA)、ペリノスタット(PXD101)、LAQ824、及びパノピノスタット(LBH589)、環状テトラペプチド、例えばトラボキシニンB、デブシペプチド、ベンズアミド、例えばエンチノスタット(MS-275)、CI994、及びモセチノスタット(MGCD0103)、求電子のケトン、又は脂肪酸化合物、例えばフェニルブチラート、及びバルプロ酸を含む。

【0411】

追加の癌処置レジメンは、例えば、ベンダムスチン、クロラムブシル、クロルメチン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、プレドニマスチン、トホスファミドなどのナイトロジェンマスタード；ブスルファン、マンノスルファン、トレオスルファンなどのスルホン酸アルキル；カルボコン、チオテパ、トリアジクオンなどのエチレンイミン；カルムスチン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなどのニトロソ尿素；例えばエトグルシドなどのエポキシド；例えばダカルバジン、ミトブロニトール、ピボプロマン、テモゾロミドなどの他のアルキル化剤；例えばメトトレキサート、ペメトレキサド(permetrexed)、プララトレキサート、ラルチトレキサドなどの葉酸アナログ；例えばクラドリピン、クロファラピン、フルダラピン、メルカプトプリン、ネララピン、チオグアニンなどのプリンアナログ；

10

20

30

40

50



例えばアザシチジン、カペシタピン、カルモフル、シタラピン、デシタピン、フルオロウラシル、ゲムシタピン、テガフルなどのピリミジンアナログ；例えばビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルピンなどのビンカルカロイド；例えばエトポシドエトグルシドなどのポドフィロトキシン誘導体；例えばデメコルチンなどのコルヒチン誘導体；例えばドセタキセル、バクリタキセル、バクリタキセルポリグルメックスなどのタキサン；例えばトラベクテジンなどの他の植物アルカロイド及び天然物；例えばダクチノマイシンなどのアクチノマイシン；例えばアクラルピシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、ピラルピシン、バルルピシン、ゾルピシン（zorbucin）などのアントラサイクリン；例えばブレオマイシン、イクサベピロン、マイトマイシン、テモゾロミドなどの他の細胞傷害性抗生物質；例えばカルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチンなどの白金化合物；例えばプロカルバジンなどのメチルヒドラジン；例えばアミノレプリン酸、エファプロキシラル、アミノレプリン酸メチル、ボルフィマーナトリウム、テモポルフィンなどの感作物質；例えばダサチニブ、エルロチニブ、エベロリムス、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ（pazopanib）、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムスなどのタンパク質キナーゼ阻害剤；例えばアリトレチノイン、アルトレタミン、アムサクリン（amzacrinerone）、アナグレリド、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、ベキサロテン、ボルテゾミブ、セレコキシブ、デニロイクンジフチトクス、エストラムスチン、ヒドロキシカルバミド、イリノテカン、ロニダミン、マソプロコール、ミルテホシン（mirtexorone）、ミトグアゾン、ミトタン、オブリメルセン、ペガスパルガーゼ、ペントスタチン、ロミデプシン、シチマジンセラデノベック、チアゾフリン、トポテカン、トレチノイン、ポリノスタットなどの他の抗腫瘍薬；例えばジエチルスチルベノール（diethylstilbenolol）、エチニルエストラジオール、ホスフェストロール、リン酸ポリエストラジオールなどのエストロゲン；例えばゲストノロン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロールなどのプロゲステロン；例えば、ブセレリン、ゴセレリン、リュープロレリン、トリプトレリンなどのゴナドトロピン放出ホルモンアナログ；例えばフルベストラント、タモキシフェン、トレミフェンなどの抗エストロゲン；例えばピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酵素阻害剤、アミノグルテチミド、アナストロゾール、エキセメスタン、ホルメスタン、レトロゾール、ボロゾールなどの抗アンドロゲン；例えばアパレリクス、デガレリクスなどの他の抗ホルモン物質；例えばヒスタミン二塩酸塩、ミファミルチド、ピドチモド、プレリキサフォル、ロキニメックス、チモペンチンなどの免疫賦活剤；例えばエベロリムス、グスペリムス、レフルノミド、ミコフェノール酸、シロリムスなどの免疫抑制剤；例えばシクロスポリン、タクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤；例えばアザチオプリン、イクサベピロン、メトトレキサート、サリドマイドなどの他の免疫抑制剤；及び、例えばイオベングアンなどの放射性医薬品を含む。

#### 【0412】

追加の癌処置レジメンは、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子、成長因子などを含む。

#### 【0413】

追加の癌処置レジメンは、例えばアンセスチム、フィルグラスチム、レノグラスチム、モルグラモスチム、ペグフィルグラスチム、サルグラモスチムなどの免疫賦活剤；例えば天然型インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロンアルファ-n1、天然型インターフェロンベータ、インターフェロンベータ-1a、インターフェロンベータ-1b、インターフェロンガンマ、ペグインターフェロンアルファ-2a、ペグインターフェロンアルファ-2bなどのインターフェロン；例えばアルデスロイキン、オブレルベキンなどのインターロイキン；例えばBCGワクチン、グラチラマーアセタート、ヒスタミン二塩酸塩、イムノシアニン、レンチナン、黒色腫ワクチン、ミファミルチド、ペガデマーゼ、ピドチモド、プレリキサフォル、ポリI:C、ポリICLC、ロキニメック

ス、タソネルミン、チモペンチンなどの他の免疫賦活剤；例えばアバタセプト、アベチムス ( a b e t i m u s )、アレファセプト、抗リンパ性の免疫グロブリン (ウマ)、抗胸腺細胞免疫グロブリン (ウサギ)、エクリズマブ、エファリズマブ、エベロリムス、グスペリムス、レフルノミド、ムロマブ ( m u r o m a b ) - C D 3 ミコフェノール酸、ナタリズマブ、シロリムスなどの免疫抑制剤；例えばアダリムマブ、アフエリモマブ、セルトリズマブペゴール、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブなどの T N F アルファ阻害剤；例えばアナキンラ、バシリキシマブ、カナキヌマブ、ダクリズマブ、メボリズマブ、リロナセプト、トシリズマブ、ウステキヌマブなどのインターロイキン阻害剤；例えばシクロスポリン、タクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤；例えばアザチオプリン、レナリドミド、メトトレキサート、サリドマイドなどの他の免疫抑制剤を含む。

10

## 【 0 4 1 4 】

追加の癌処置レジメンは、アダリムマブ、アレムツズマブ、バシリキシマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、セルトリズマブペゴール、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、イブリツモマブチウクセタン、インフリキシマブ、ムロモナブ - C D 3、ナタリズマブ、パニツムマブ、ラニビズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、又はそれらの組み合わせなどを含む。

## 【 0 4 1 5 】

追加の癌処置レジメンは、例えばアレムツズマブ、ベバシズマブ、カツマキシマブ、セツキシマブ、エドレコロマブ、ゲムツズマブ、オフアツムマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トラスツズマブ、免疫抑制剤、エクリズマブ、エファリズマブ、ムロマブ - C D 3、ナタリズマブなどのモノクローナル抗体；例えばアダリムマブ、アフエリモマブ、セルトリズマブペゴール、ゴリムマブ、インフリキシマブ、インターロイキン阻害剤、バシリキシマブ、カナキヌマブ、ダクリズマブ、メボリズマブ、トシリズマブ、ウステキヌマブ、放射性医薬品、イブリツモマブチウクセタン、トシツモマブなどの T N F アルファ阻害剤；アバゴボマブ、アデカツムマブ、アレムツズマブ、抗 C D 3 0 モノクローナル抗体 X m a b 2 5 1 3、抗 M E T モノクローナル抗体 M e t M a b、アボリズマブ、アボマブ ( a p o m a b )、アルシツモマブ、バシリキシマブ、二重特異性抗体 2 B 1、ブリナツモマブ ( b l i n a t u m o m a b )、プレントキシマブベドチン、カプロマブペンデチド、シクスツムマブ ( c i x u t u m u m a b )、クラウジキシマブ ( c l a u d i x i m a b )、コナツムマブ ( c o n a t u m u m a b )、ダセツズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エブラツズマブ、エブラツズマブ、エルツマキシマブ ( e r t u m a x o m a b )、エタラシズマブ、フィギツムマブ、フレソリムマブ ( f r e s o l i m u m a b )、ガリキシマブ、ガニツマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、グレバツムマブ、イブリツモマブ、イブリツモマブオゾガマイシン、イピリムマブ、レクサツムマブ、リンツズマブ、リンツズマブ、ルカツムマブ、パマツムマブ、マツズマブ、ミラツズマブ、モノクローナル抗体 C C 4 9、ネシツムマブ、ニモツズマブ、オフアツムマブ、オレゴボマブ、ベルツズマブ、ラムシルマブ ( r a m a c u r i m a b )、ラニビズマブ、シプリズマブ、ソネブシズマブ ( s o n e p c i z u m a b )、タネズマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレメリムマブ、ツコツズマブ ( t u c o t u z u m a b )、セルモロイキン、ベルツズマブ、ビジリズマブ、ボロシキシマブ、ザルツムマブなどの他のモノクローナル抗体を含む。

20

30

40

## 【 0 4 1 6 】

追加の癌処置レジメンは、細胞のシグナル伝達ネットワーク (例えば、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ ( P I 3 K ) シグナル経路、B細胞受容体及び I g E レセプターからのシグナル伝達) などの、腫瘍のミクロ環境に影響を及ぼす薬剤を含む。幾つかの実施形態において、第二薬剤は、P I 3 K シグナル伝達阻害剤又は s y c キナーゼ阻害剤である。1つの実施形態において、s y k 阻害剤は R 7 8 8 である。別の実施形態において、P K C 阻害剤は、ほんの一例として、エンザスタウリンなどである。

## 【 0 4 1 7 】

腫瘍のミクロ環境に影響を及ぼす薬剤の例は、P I 3 K シグナル伝達阻害剤、s y c キ

50

ナーゼ阻害剤、例えばダサチニブ、エルロチニブ、エベロリムス、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ ( pazonani b )、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムスなどのタンパク質キナーゼ阻害剤；例えばGT-111、JI-101、R1530などの他の血管形成阻害剤；例えば、AC220、AC480、ACE-041、AMG 900、AP24534、Arvy-614、AT7519、AT9283、AV-951、アキシチニブ、AZD1152、AZD7762、AZD8055、AZD8931、パフェチニブ、BAY73-4506、BGJ398、BGT226、BI 811283、BI6727、BIBF 1120、BIBW 2992、BMS-690154、BMS-777607、BMS-863233、BSK-461364、CAL-101、CEP-11981、CYC116、DCC-2036、ジナシクリブ ( dinaciclib )、乳酸ドビチニブ、E7050、EMD1214063、ENMD-2076、ホスタマチニブ ( fostamatinib ) ニナトリウム、GSK2256098、GSK690693、INCB18424、INNO-406、JNJ-26483327、JX-594、KX2-391、リニファニブ、LY2603618、MGCD265、MK-0457、MK1496、MLN8054、MLN8237、MP470、NMS-1116354、NMS-1286937、ON 01919.Na、OSI-027、OSI-930 Btk阻害剤、PF-00562271、PF-02341066、PF-03814735、PF-04217903、PF-04554878、PF-04691502、PF-3758309、PHA-739358、PLC3397、プロゲニポイエチン、R547、R763、ラムシルマブ、レゴラフェニブ、RO5185426、SAR103168、SCH727965、SGI-1176、SGX523、SNS-314、TAK-593、TAK-901、TKI258、TLN-232、TTP607、XL147、XL228、XL281RO5126766、XL418、XL765などの他のキナーゼ阻害剤を含む。

【0418】

Btk阻害化合物と組み合わせて使用するための抗ガン剤の更なる例は、例えばU0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、ウォルトマンニン、又はLY294002などの、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤；Syk阻害剤；mTOR阻害剤；及び抗体（例えばリツキサン）を含む。

【0419】

Btk阻害化合物と組み合わせて利用され得る他の抗癌剤は、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、プレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシピシン；アクラルピシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アムボマイシン；アメタントロンアセタート；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アストマイシン；パチマスタット；ベンゾデパ；ピカルタミド；塩酸アコダゾール；ピアンサフィド ( bisnafide ) ジメシレート；ピセレシン；硫酸プレオマイシン；プレキナーナトリウム；プロピリミン；プスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベティマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルピシン；カルゼルシン；セデフィンガル；クロラムブシル；シロレマイシン；クラドリピン；クリスナトールメシレート；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；塩酸ダウノルピシン；デシタピン；デクソロマブラチン；デザグアミン；デザグアミンメシレート；ジアジコン；ドキシソルピシン；塩酸ドキシソルピシン；ドロロキシフェン；ドロロキシフェンクエン酸塩；プロピオン酸ドロモスタノロン；ドゥアゾマイシン；エダトレキセート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメイト；エピプロピジン；塩酸エピルピシン；エルプロゾール；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトボシド；リン酸エトボシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルオオシタピン；フォスキタン；

フォストリエシンナトリウム；ゲムシタピン；塩酸ゲムシタピン；ヒドロキシ尿素；塩酸  
 イダルピシン；イホスファミド；イイモフォステイン；インターロイキン I 1（組み換え  
 インターロイキン I I、又は r 1 L 2 を含む）、インターフェロンアルファ - 2 a）；イ  
 ンターフェロンアルファ - 2 b；インターフェロンアルファ - n 1；インターフェロンア  
 ルファ - n 3；インターフェロンベータ - 1 a；インターフェロンガンマ - 1 b；イプロ  
 プラチン；塩酸イリノテカン；ランレオチドアセタート；レトロゾール；レウプロリド  
 アセタート；塩酸リアロゾール；ロメトレキサールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキ  
 サントロン；マソプロコール；メイタンシン；塩酸メクロレタミン；メゲストロールアセ  
 テート；メレンゲスロロールアセテート；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン  
 ；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデバ；ミチンド  
 ミド；ミトカルシン；ミトクロミン；マイトジリン；ミトマルシン；マイトマイシン；ミ  
 トスベル；ミトタン；塩酸ミトザントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾイ；ノガラマイ  
 シン；オルマプラチン；オクシスラン；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタマス  
 テイン；硫酸ペプロマイシン；ペルフォスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；塩  
 酸ピロクサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフ  
 ィロマイシン；プレドニマスチン；塩酸プロカルバジン；プロマイシン；塩酸ピューロマ  
 イシン；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンガル；塩酸サフィンガル；  
 セムスチン；シムトラゼーネ；スパルフォスエートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸  
 スピロゲルマニウム；スピロマスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；スト  
 レプトゾシン；スロフェナール；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフル；  
 塩酸トレクサントロン；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チ  
 アミプリン；チオグアニン；チオテバ；チアゾフリン；チラバザミン；クエン酸トレミフ  
 ェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシピリン；トリメトレキサート；トリメトレキサ  
 ートグルクロン酸塩；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデバ  
 ；パブレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ピンクリスチン；ビンデ  
 シン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシネート；硫酸ビンレウロジン；  
 酒石酸ビノレルピン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾキジン；ポロゾール；ゼニプラチ  
 ン；ジノスタチン；塩酸ゾルピシン。

10

20

30

40

50

## 【 0 4 2 0 】

B t k 阻害化合物と組み合わせて利用され得る他の抗癌剤は、次のものを含む： 2 0 -  
 e p i - 1、2 5 ジヒドロキシビタミン D 3；5 - エチニルウラシル；アピラテロン  
 ；アクラルピシン；アキルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン  
 ；A L L - T K アンタゴニスト；アルトレタミン；アムバマスチン；アミドックス；ア  
 ミホスチン；アミノレプリン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナスト  
 ロゾール；アンドログラフィド；血管形成阻害剤；アンタゴニスト D；アンタゴニスト  
 G；アンタレリックス；抗背方化形態形成タンパク質 - 1（a n t i - d o r s a l i  
 z i n g m o r p h o g e n e t i c p r o t e i n - 1）；抗アンドロゲン、前立  
 腺癌；抗エストロゲン；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフ  
 ィジコリングリシナート；アポトーシス遺伝子モジュレーター；細胞死レギュレーター；ア  
 プリン酸；a r a - C D P - D L - P T B A；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；  
 アタメスタン；アトリマスチン；アクシナスタティン 1；アクシナスタティン 2；アク  
 シナスタティン 3；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バックチン I I I 誘導  
 体；パラノール；パチマスタット；B C R / A B L アンタゴニスト；ベンゾチロリン；ベ  
 ンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム誘導体；ベータ - アレチン；ベタクラマイシ  
 ン B；ベツリン酸；b F G F 阻害剤；ピカルタミド；ピサントレン；ピサジリジンイルス  
 ペルミン；ピアンサフィド；ピストラテン A；ピセレシン；プレフレート；プロピリミン  
 ；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチン C；カン  
 プトテシン誘導体；カナリボックス I L - 2；カペシタピン；カルボキサミド - アミノ -  
 トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；C a R e s t M 3；C A R N 7 0 0  
 ；軟骨由来の阻害剤；カルゼルシン；カゼインキナーゼ阻害剤（I C O S）；カスタノス

ペルミン；セクロピンB；セトロレリックス；クロリン；クロロキノキサリンスルホンア  
 ミド；シカプロスト；cis ポルフィリン；クラドリピン；クロミフェンアナログ；ク  
 ロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンプレタスタチンA4；コン  
 プレタスタチンアナログ；コナゲニン；クラムベシジン (c r a m b e s c i d i n) 8  
 16；クリスナトール；クリプトファイシン8；クリプトファイシンA誘導体；クラシン  
 A；シクロペンタンチラキノーズ；シクロプラタム；シペマイシン；シタラピンオクホス  
 ファート；細胞傷害性因子；シトスタティン；ダクリズマブ；デシタピン；デヒドロジデ  
 ミンB；デスロレリン；デキサメタゾン；デキフォスタミド；デクスラゾキサソ；デクス  
 ベラパミル；ジアジコン；ジデミンB；ジドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ  
 - 5 - アザシチジン；9 - ジオクサマイシン；ジフェニルスピロマスティン；ドコサノー  
 ル；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；ズオカルマ  
 イシンSA；エブセレン；エコムステイン；エデルフォステイン；エドレコロマブ；エフ  
 ロルニチン；エレメン；エミテフル；エピルピシン；エプリステリド；エストラムスチ  
 アンアナログ；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；  
 リン酸エトポシド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；  
 フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレツエラスティン；フラス  
 テロン ( f l u a s t e r o n e ) ；フルダラビン；塩酸フルオロダウノルニシン；フォ  
 ルフェニメックス；ホルメスタン；フォストリエシン；ホテムスチン；ガドリニウムテク  
 サピリン；硝酸ガリウム；ガロシタピン；ガニレリックス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシ  
 タピン；グルタチオン阻害剤；ハブスルファミン；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセト  
 アミド；ヘベリシン；イバンドロニック酸；イダルピシン；イドキシフェン；イドラマン  
 トーネ；イルモフォシン；イルモスタット；イミダゾアクリドーネ；イミキモド；免疫賦  
 活剤ペプチド；インスリン（例えば、成長因子 - 1 受容体阻害剤等）；インターフェロン  
 アゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；イオベンゲアン；ヨードキシソルピ  
 シン；イポメアノール、4 - ；イロプラクト；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソ  
 ホモハリコンドリンB；イタセトロン；ジャスブラキノリド；カハラライドF；ラメラリ  
 ン - N トリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸レンチナ  
 ン；レプトルスタチン；レトロゾール；白血球阻害因子；白血球アルファインターフェロ  
 ン；ロイプロリド + エストロゲン + プロゲステロン；リュープロレリン；レバミソール；  
 リアロゾール；直鎖のポリアミンアナログ；親油性二糖類ペプチド；親油性白金化合物；  
 リソクリナミド ( l i s s o c l i n a m i d e ) 7 ；ロバプラチン；ロンブリシン；  
 ロメテレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロクソリピン；ラル  
 トテカン；ルテチウムテクサピリン；リソフィリン；細胞溶解ペプチド；マイタンシン；  
 マノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリリシン阻害剤；  
 マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤；メノガリル；メルバロン；メタレリン；メチオ  
 ニナーゼ；メトクロプラミド；MIF 阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモ  
 スチム；不適正な二重鎖RNA；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシンアナロ  
 グ；ミトナファイド；マイトトキシン繊維芽細胞増殖因子 - サボリン；ミトキサントロン  
 ；モファロテン；モルグラモスチム；モノクローナル抗体（ヒト胎盤性性腺刺激ホルモン  
 ）；モノホスホリル脂質A + ミオバクテリア細胞壁sk；モビダモール；多剤耐性遺伝子  
 阻害剤；複数の腫瘍抑圧遺伝子1に基づく治療；マスタード抗癌剤；ミカペロキサイドB  
 ；ミコバクテリアの細胞壁抽出物；ミラポロン；n - アセチルジナリン；N - 置換ベン  
 ズアミド；ナファレリン；ナグレスティブ；ナロキソン + ペンタゾシン；ナバピン；ナ  
 フターピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルピシン；ニードロニック酸；中  
 性エンドペプチターゼ；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素モジュレーター；ニトロキ  
 シド抗酸化剤；ニトルリン；O6 - ベンジルグアミン；オクトレオチド；オキセノン；オ  
 リゴヌクレオチド；オナプリストン；オندانセトロン；オندانセトロン；オラシン；  
 経口サイトカイニンインデューサ；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オ  
 グサウノマイシン；パラウアミン；パルミトイルリゾキシソ；パミドロニック酸；パナキ  
 シトリオール；パノミフェン；パラバクチン；バゼリプティン；ペガスバルガーゼ；ペル

10

20

30

40

50

デシン；ペントサンポリサルフェートナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペ  
 ルフルブロン；ペルフォスファミド；ペリルアルコール；フェナジノマイシン；酢酸フェ  
 ニル；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニール；塩酸ピロカルピン；ピラルピシン；ピリト  
 レキシム；ウィザフェリンA；プラセティンB；プラスミノゲンアクチベータ阻害剤；白  
 金複合体；白金化合物；白金トリアミン複合体；ボルフィマーナトリウム；ボルフィロマ  
 イシン；プレドニゾン；プロピルビス-アクリドン；プロスタグランジンJ2；プロテア  
 ソーム阻害剤；プロテインAベースの免疫モジュレータ；プロテインキナーゼC阻害剤；  
 プロテインキナーゼC阻害剤、微細藻類；チロシンホスファターゼタンパク質阻害剤；プ  
 リンスクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシ  
 ル化ヘモグロビンポロキシエチルエリエ接合体；r a f アンタゴニスト；ラルチトレキセ  
 ド；ラモセトロン；r a s ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；r a s 阻  
 害剤；r a s - G A P 阻害剤；脱メチル化レティプティン；レニウムRe 186 エチ  
 ドロネート；リゾキシム；リボザイム；R I I レチンアミド；ログレチミド；ロヒツキン  
 ；ロムルチド；ロキニメックス；ラビジノンB1；ラボキシム；サフィンガル；セイント  
 ピン；S a r C N U；サルコフィトールA；サルグラモスチム；S d i 1 ミメティック  
 ；セムスチン；セネセンス由来の阻害剤1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達  
 阻害剤；シグナル伝達モジュレータ；単鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキ  
 サン；ナトリウムボロカプテート；フェニル酢酸ナトリウム；サルバロル；ソマトメジン  
 結合タンパク質；ソナーミン；スパルフォシク酸；スピカマイシンD；スピロマスティ  
 ン；スプレノペンティン；スポンジスタチン1；スクワラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分  
 割阻害剤；スティピアミド；ストロメリシン阻害剤；サルフィノジン；過活動的な脈管活  
 性腸管ペプチドアンタゴニスト；サラディスタ；スラミン；スウェインソニン；合成グリ  
 コサミノグリカン；タリムスティン；タモキシフェンメチオジド；タウロマスティン；タ  
 ザロテン；テコガランナトリウム；テガフル；テルラピリウム；テロメラーゼ阻害剤；  
 テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン  
 ；サリブラスティン；チオコラリン；トロンボポイエチン；トロンボポイエチンミメティ  
 ック；チマルファジン；チモポイエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホ  
 ルモン；スズエチルエチオプロプリン；チラパザミン；チタノセン二塩化物；トブセンテ  
 イン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリ  
 ジン；トリシピリン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；テュロス  
 テリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；U B C 阻害剤；ウベニメクス；尿生殖  
 洞由来の成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；パブレオチド；パリオリン  
 B；ベクターシステム、赤血球遺伝子治療；ベラレゾール；ベラミン；アメリカツリスガ  
 ラ；ベルテポルフィン；ピノレルピン；ピンザルティン；ピタキシム；ポロゾール；ザノ  
 テロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；及びジノスタチンスチマラー。

[ 0 0 4 2 7 ] B t k 阻害化合物と組み合わせて利用され得る、また他の抗癌剤は、アル  
 キル化剤、代謝拮抗薬、天然物、又はホルモン、例えばナイトロジェンマスタード（例  
 えばメクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど）、スルホン酸アルキル  
 （例えばブルスファン）、ニトロソ尿素（例えばカルムスチン、ロムスチンなど）、又は  
 トリアゼン（デカルバジンなど）を含む。代謝拮抗薬の例は、葉酸アナログ（例えばメト  
 トレキサート）、又はピリミジンアナログ（例えば、シタラビン）、プリンアナログ（例  
 えばメルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）を含むが、これらに限定されな  
 い。

#### 【 0 4 2 1 】

B t k 阻害化合物と組み合わせて利用され得る、アルキル化剤の例は、ナイトロジェン  
 マスタード（例えばメクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファラ  
 ンなど）、エチレンイミン及びメチルメラミン（例えばヘキサメチルメラミン、チオテパ  
 ）、スルホン酸アルキル（例えばブルスファン）、ニトロソ尿素（例えばカルムスチン、  
 ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど）、又はトリアゼン（デカルバジンなど  
 ）を含むが、これらに限定されない。代謝拮抗薬の例は、葉酸アナログ（例えばメトトレ

キサート)、又はピリミジンアナログ(例えばフルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラピン)、プリンアナログ(例えばメルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン)を含むが、これらに限定されない。

【0422】

安定した微小管によりG2-M相の中の細胞を阻止することにより作用し、且つ、Btk阻害化合物と組み合わせて利用され得る、抗ガン剤の例は、限定されないが、以下の市場に出た薬物、及び開発中の薬物を含む: Erbulozole (R-55104としても知られる)、Dolastatin 10 (DLS-10及びNSC-376128としても知られる)、Mivobulin isethionate (CI-980としても知られる)、Vincristine、NSC-639829、Discodermolide (NVP-XX-A-296としても知られる)、ABT-751 (Abbott、E-7010としても知られる)、Altorhyrtins (Altorhyrtin A及びAltorhyrtin Cとしても知られる)、Spongistatins (Spongistatin 1、Spongistatin 2、Spongistatin 3、Spongistatin 4、Spongistatin 5、Spongistatin 6、Spongistatin 7、Spongistatin 8、及びSpongistatin 9としても知られる)、Cemadotin hydrochloride (LU-103793及びNSC-D-669356としても知られる)、Epothilones (Epothilone A、Epothilone B、Epothilone C (デスオキシエポチロンA又はdEpoAとしても知られる)、Epothilone D (KOS-862、dEpoB、及びデスオキシエポチロンBとしても知られる)、Epothilone E、Epothilone F、Epothilone B N-オキシド、Epothilone A N-オキシド、16-aza-エポチロンB、21-アミノエポチロンB (BMS-310705としても知られる)、21-ヒドロキシエポチロンD (Desoxyepothilone F及びdEpoFとしても知られる)、26-フルオロエポチロン)、Auristatin PE (NSC-654663としても知られる)、Soblidotin (TZT-1027としても知られる)、LS-4559-P (Pharmacia、LS-4577としても知られる)、LS-4578 (Pharmacia、LS-477-Pとしても知られる)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-112378 (Aventis)、Vincristine sulfate、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa、WS-9885Bとしても知られる)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF、ILX-651及びLU-223651としても知られる)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、INDN-5005 (Indena)、Cryptophycin 52 (LY-355703としても知られる)、AC-7739 (Ajinomoto、AVE-8063A及びCS-39.HClとしても知られる)、AC-7700 (Ajinomoto、AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl、及びRPR-258062Aとしても知られる)、Vitlevuamide、Tubulysin A、Canadensol、Centauroidin (NSC-106969としても知られる)、T-138067 (Tularik、T-67、TL-138067及びTI-138067としても知られる)、COBRA 1 (Parker Hughes Institute、DDE-261及びWHI-261としても知られる)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、Oncocidin A1 (BTO-9

10

20

30

40

50

56及びDIMEとしても知られる)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、Fijianolide B、Laulimalide、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute、SPIKET-Pとしても知られる)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine、MF-569としても知られる)、Narcosine (NSC-5366としても知られる)、Nascapine、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、Hemiasterlin、3-BABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine、MF-191としても知られる)、TMPN (アリゾナ州立大学)、パナドセン アセチルアセトネート、T-138026 (Tularik)、モンサトロール (Monsatrol)、イナノシン (Inanocine) (NSC-698666としても知られる)、3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik、T-900607としても知られる)、RPR-115781 (Aventis)、エリユテロピン (デスメチルエリユテロピン、デスアセチルエリユテロピン、イソエリユテロピンA、及びZ-エリユテロピンなど)、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリンB、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、ジアゾナミドA、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、タッカロノリドA、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、ジオゾスタチン (Diozostatin)、(-)-フェニルアヒスチン (Phenylahistin) (NSCL-96F037としても知られる)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、ミオセベリン (Myoseverin) B、D-43411 (Zentaris、D-81862としても知られる)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (SPA-110、トリフルオロ酢酸塩としても知られる) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、リスベラストアチン (Resverastatin) リン酸塩ナトリウム、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes)、及びSSR-250411 (Sanofi)。

#### 【0423】

個体が自己免疫疾患、炎症性疾患、又はアレルギー疾患に苦しむ、又はその危険性がある場合、化合物1は、任意の組み合わせで以下の1以上の治療剤と共に使用され得る：免疫抑制剤 (例えば、タクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン (rapamycin)、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノール酸、又はFTY720)、グルココルチコイド (例えば、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン)、非ステロイド性抗炎症薬 (例えば、サリチル酸塩、アリアルカン酸、2アリアルプロピオン酸、N-アリアルアントラニリン (arylanthranilic) 酸、オキシカム、コキシブ、又はスルホンアニリド)、Cox-2-特異的阻害剤 (例えば、バルデコキシブ、セレコキシブ、又はロフェコキシブ)、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、アウロフィン (aurofin)、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン (hydroxychloroquine)、ミノサイクリン、TNF-結合タンパク質 (例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト、又はアダリムマブ)、アパタセプト、アナキンラ、インターフェロン-、インターフェロン-、インターロイキン-2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエンス、ベータ-アゴニスト、テオフィリン、又は抗コリン薬。

#### 【0424】

10

20

30

40

50



#### <キット / 製造品>

本明細書に記載される使用の治療方法で使用するために、キット及び製品も本明細書中に記載される。このようなキットは、例えば、バイアル、チューブ、及びその他同種のもの、つまり、本明細書中に記載される方法で使用される、個別の要素の1つを各々の容器のような1以上の容器を受けるために仕切られる、運搬装置、パッケージ、又は容器を含む。適切な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、及び試験管を含む。1つの実施形態において、容器は、ガラス又はプラスチックのような様々な材料から形成される。

#### 【0425】

本明細書で提供される製造品は、パッケージ材料を含む。医薬製品の包装に使用されるパッケージ材料は、例えば、米国特許第5,323,907号を含む。医薬パッケージ材料は、プリスターパック、瓶、チューブ、バッグ、容器、瓶、及び、選択された製剤並びに意図された投与と処置の様式に適切な任意のパッケージ材料を含むが、これらに限定されない。

10

#### 【0426】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物又は組成物は、活性成分を含む1以上の単位剤形を含み得る、パッケージ又はディスペンサ装置で提供される。本明細書に記載される化合物又は組成物は、単独で包装されるか、又は、別の化合物或いは別の成分又は添加剤と共に包装される。幾つかの実施形態において、パッケージは、医薬組成物の成分の1以上で満たされた1つ以上の容器を含む。幾つかの実施形態において、パッケージは、プリスター包装などの金属又はプラスチック箔を含む。幾つかの実施形態において、パッケージ又はディスペンサ装置には、腫瘍疾患を処置するための化合物又は組成物の投与についての説明書などの、投与についての説明書が付随する。幾つかの実施形態において、パッケージ又はディスペンサには、医薬品の製造、使用、又は、販売を規制する政府機関によって規定された形態で容器に付随する通知書が付随し、該通知書は、ヒト又は動物の投与に関する薬物の形態についての、政府機関の承認を反映するものである。幾つかの実施形態において、このような通知書は、例えば、処方薬又は承認された生成物の挿入に関する、米国食品医薬品局により承認されたラベルである。幾つかの実施形態において、適合する医薬担体に処方された、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、示された疾病の処置のために、調製され、適切な容器に配され、且つラベル付けされる。

20

30

#### 【0427】

例えば、容器は、随意に組成物中に、又は本明細書に開示されるような別の薬剤と組み合わせ、化合物1を含む。このようなキットは、本明細書に記載される方法での使用に関する、識別の解説書、ラベル、或いは説明書を含む。

#### 【0428】

キットは典型的に、内容物を記載するラベル及び/又は使用説明書、及び、使用説明書を備えた添付文書を含む。1セットの説明書も典型的に含まれる。

#### 【0429】

1つの実施形態において、ラベルは包装容器の上にあるか、又は包装容器に付随する。1つの実施形態において、ラベルを形成する文字、数字、又は他の表示が、容器自体に貼り付けられ、成形され、又は刻まれる場合、ラベルは容器上に取り付けられる。例えば添付文書として、コンテナを同様に保持するレセプタクル又は運搬装置内に存在する場合、ラベルはコンテナに付随する。1つの実施形態において、ラベルは、内容物が特定の治療用途に用いられるべきであることを示すために用いられる。ラベルはまた、本明細書に記載される方法などで、内容物の使用のための指示を示す。

40

#### 【0430】

特定の実施形態において、医薬組成物は、本明細書で提供される化合物を含む1以上の単位剤形を含む、パック又はディスペンサ装置で与えられる。パックは、例えば、プリスターパックなどの金属又はプラスチック箔を含む。1つの実施形態において、パック又はディスペンサ装置に、投与についての説明書が添付される。1つの実施形態において、パ

50

ック又はディスペンサ装置には、医薬品の製造、使用、又は、販売を規制する政府機関によって規定された形態で容器に付随する通知書が添付され、この通知書は、ヒト又は動物の投与に関する薬物の形態についての、政府機関の承認を反映するものである。このような通知書は、例えば、処方薬又は承認された生成物の挿入に関する、米国食品医薬品局により承認されたラベルである。1つの実施形態において、適合する医薬担体に処方された、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、示された疾病の処置のために、調製され、適切な容器に配され、且つラベル付けされる。

【実施例】

【0431】

本明細書に開示される方法を実行するための、以下の成分、製剤、プロセス、及び手順は、上記のものに対応する。

【0432】

<実施例1：1 - ((R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)prop - 2 - en - 1 - オン(化合物1)の結晶形態の調製>

<形態A - 経路1：>

非晶質化合物1 (ca. 15 mg)を測定しバイアルに入れた。溶媒[メチルtert - ブチルエーテル(MTBE)、ジイソプロピルエーテル(DIPE)、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、イソプロピルアルコール、メチルイソブチルケトン(MIBK)、メチルエチルケトン(MEK)、アセトン、メタノール、ニトロメタン、10%の水性のアセトン、又は10%の水性のイソプロピルアルコール]の10容量(150 µl)を、バイアルに加えた。バイアルを密閉し、1時間、50 でシェーカーに入れた。スラリーを得た場合、溶媒の30容量(合計600 µl)を加え、その後、スラリーを更に1時間、50 に戻した。サンプルがこの時点でスラリーとして残った場合、更に溶媒を加えなかった。溶液/スラリーを1時間、50 で攪拌し、その後、0.1 /分で0 に冷却し、その後、0 で一晩保持した。スラリーを得た場合、固形物を真空下で濾過し、化合物1、形態Aを得た；ピンホールを通る遅い蒸発のために、溶液を周囲温度に戻して、化合物1、形態Aを得た。

【0433】

<形態A - 経路2：>

非晶質化合物1 (20 mg)をバイアルに加え、その後、溶媒[ヘプタン(10容量)、ジオキサン(1容量)、トルエン(10容量)、MTBE(10容量)、DIPE(10容量)、アニソール(1容量)、酢酸エチル(10容量)、酢酸イソプロピル(10容量)、テトラヒドロフラン(1容量)、DCM(1容量)、MIBK(10容量)、MEK(10容量)、アセトン(10容量)、メタノール(10容量)、エタノール(10容量)、アセトニトリル(10容量)、ニトロメタン(1容量)、水(10容量)、又は10%の水性のイソプロピルアルコール(1容量)]を加えた。固形物を真空下で濾過する前に5日間、密封したバイアルを成熟チャンバ(それぞれ4時間、50 と周囲温度の間のサイクル)に入れ、化合物1、形態Aを得た。

【0434】

幾つかの実施形態において、非晶質化合物1を、10 mlのジクロロメタン(DCM)中で、化合物1、形態A (ca. 500 mg)を溶解することにより調製した。結晶化を防ぐのに十分急速に生じる回転式蒸発によって溶媒を除去し、非晶質化合物1を得た。

【0435】

<形態A - 経路3：>

清潔な丸底フラスコ中、12.0グラムの化合物1を、磁気攪拌で45 に加熱することにより、120 mlのメタノール中で溶解した。溶解した化合物1の暖かい溶液に、45分にわたって72 mlの水を加え、45 で内部温度を維持した。溶液はゆっくりとスラリーになり、それを高温で3時間攪拌した。スラリーのサンプルを抽出し、濾過し、乾燥した。スラリーを室温に冷却し、少なくとも16時間攪拌した。スラリーの別のサンプル

10

20

30

40

50

ルを抽出し、濾過し、乾燥した。固形物を濾過し、メタノール：水の3：2の50mlの混合物で洗浄し、40時間、フィルター上で乾燥した。9.6グラムの形態Aを得た（融点：第1サンプル～152、第2サンプル～154、主なロット～154）。

【0436】

水性のアセトン、エタノール、及びn-プロパノールを使用して、同様の方式で形態Aも獲得した。

【0437】

<形態B - 経路1：>

化合物1、形態A（ca. 100mg）の重さを計って管に入れ、メタノール（2ml）中で溶解した。溶液を50℃に加熱して、完全な溶解を確認し、その後5℃に冷却した。水を、5℃で溶液に加えた（サンプルが濁るまでの時点で200μl、合計1000μl）。化合物1、形態Cの種子（Seeds）を、濁りが発生した直後に加えた。スラリーを1日間、5℃で撹拌した。XRPDによる分析のためにピペットによってアリコート除去し、サンプルの大部分を同じ状態で保った。XRPD分析は、材料の低い結晶化度を強調したため、サンプルを更に3日間、5℃で保持した。この時点の後、サンプルのアリコートの再分析により、材料が化合物1、形態Bに変換したことが分かった。サンプルを真空下での濾過により分離し、化合物1、形態Bを得た。

10

【0438】

<形態B - 経路2：>

化合物1、形態A（ca. 500mg）の重さを計って管に入れ、50℃で、メタノール（4ml）中で溶解した。溶液を25℃に冷却し、溶液に残した。溶液が濁るまで、水を加えた（その時点で500μlの水が加えられる、合計2ml）。スラリーを10分間撹拌した。アリコートをピペットで除去し、XRPDによって材料を評価し、一方でサンプルを1時間、25℃で撹拌した；しかし、材料は非常に低い結晶度であった。25℃での撹拌の1時間後、サンプルを3日間、5℃で置いた。この時点の後、XRPD分析のため、別のアリコートをピペットで除去した。スラリーの残りを真空下で濾過し、真空下で一晩、25℃で乾燥し、化合物1、形態Bを得た。

20

【0439】

<形態C：>

清潔な丸底フラスコ中、2.0グラムの化合物1を、25mlのメタノール中で懸濁し、50℃に加熱した。溶解した化合物1の暖かい溶液を濾過し、清潔な丸底フラスコに入れた。綺麗にした溶液を、磁気撹拌で室温にまで冷却した。溶液はゆっくりとスラリーになり、それを14時間撹拌した。固形物を濾過し、5mlのメタノールで洗浄し、20時間フィルター上で乾燥し、その後8時間、真空オープン中で50℃で乾燥した。1.4グラムの形態Cを得た（融点 = ~ 132℃）。

30

【0440】

<形態D：>

乾燥した混合物（ca. 各成分の5mg）を、化合物1の形態A、形態B、又は形態Cのうち2つを使用して調製した。MIBK中の非晶質化合物1から作られたスラリーを濾過し、飽和溶液を得た。飽和溶液の10容量（100μl）を乾燥混合物に加え、新たなスラリーを調製した。真空下での濾過前に3日間、スラリーを5℃で保存し、化合物1、形態Dを得た。

40

【0441】

<形態E：>

非晶質化合物1（20mg）をバイアルに加え、その後、化合物1、形態C（ca. 5mg）の種子を加えた。トルエンの10容量（200μl）をバイアルに加え、スラリーを調製した。バイアルを密閉し、1日間成熟させた（それぞれ4時間、50℃と周囲温度の間のサイクル）。XRPD、TGA、及びDSCによる分析のため、アリコートをピペットで除去した；データは、化合物1、形態Eと一致していた。しかし、周囲温度で一晩静置し、1日間真空内で、40℃で乾燥した後、この化合物は、化合物1、形態Aに変換

50

したことが分かった。

【0442】

<形態F:>

清潔な20mlのシンチレーションバイアル中、200mgの化合物1及び50mgの活性化したチャコールを、4mlのメタノール中で懸濁し、50℃に加熱した。結果として生じる混合物を2.5時間、50℃で攪拌した。溶解した化合物1の暖かい溶液をシリンジフィルターに通して濾過し、新しい清潔な20mlバイアルに入れ、チャコールを除去した。綺麗にした溶液を、室温にまで冷却した。攪拌が無い場合、幾つかの結晶が形成されたのを観察した時、溶液は1週間、成熟した(aged)。更に6週間後、バイアルの底は大きな結晶で覆われていた。分析のため、結晶を過飽和メタノール溶液下で維持した。

10

【0443】

<実施例2:X線粉末回折(XRPD)>

X線粉末回折パターンを、Bruker AXS C2 GADDS又はBruker AXS D8の回折計上で集めた。

【0444】

<Bruker Ax C2 GADDS>

Cu K $\alpha$ 放射(40kV、40mA)、自動化XYZ段階、自動サンプルポジショニングのためのレーザービデオ顕微鏡、及びHiStar 2次元領域検出器を使用して、X線粉末回折パターンを、Bruker AXS C2 GADDS回折計上で集めた。X線光学は、0.3mmのピンホール型コリメータと連結された単一のGobel多層ミラーから成る。認証された標準のNIST 1976 Corundum(平板)を使用して、毎週の性能検査を行なう。ビーム広がり(即ち、サンプル上のX線光線の有効径)は、およそ4mmだった。の連続走査様式を、サンプル(3.2°-29.7°の効果的な2θ範囲を与える、20cmの検出器距離)と共に利用した。典型的に、サンプルを120秒間、X線光線に暴露する。データ収集に使用したソフトウェアは、WNT 4.1.16に関するGADDSであり、データを分析し、Diffrac Plus EVA v11.0.0.2又はv13.0.0.2を使用して提供した。

20

【0445】

周囲条件

30

【0446】

研磨なしで受けられるような粉末剤を使用して、周囲条件下で実行したサンプルを、平板試料として調製した。およそ1-2mgのサンプルをスライドガラス上で軽く押し、平面を得た。

【0447】

<非周囲条件>

非周囲条件下で実行したサンプルを、熱伝導率化合物を備えたシリコンウェーファー上に載せた。その後、サンプルを10℃/分で適切な温度に加熱し(特に明記されない限り)、次に、データ収集が開始する前に、1分間等温で保持した。

40

【0448】

<Bruker AXS D8 Advance>

Cu K $\alpha$ 放射(40kV、40mA)、 $\theta$ -2 $\theta$ ゴニオメーター、及びV4の開度、受け取りスリット(receiving slits)、Geモノクロメーター及びLynxeye検出器を使用し、X線粉末回折パターンを、Bruker D8回折計上で集めた。器具は、認証されたCorundum標準(NIST 1976)を使用して、その性能を確認される。データ収集に使用されたソフトウェアはDiffrac Plus XRD Commander v2.5.0であり、データを、Diffrac Plus EVA v11.0.0.2又はv13.0.0.2を使用して分析し、提示した。受け取られるように粉末を使用して、サンプルを周囲条件下で平板試料として実行した。サンプルを優しく腔に詰め、清潔なゼロバックグラウンド(510)シリコンウェーハ

50

に切断した。分析中、サンプルをそれ自身の平面において回転させた。データ収集の詳細は次のとおりである：

- ・角度範囲：2 ~ 42 ° 2
- ・ステップサイズ：0 . 05 ° 2
- ・収集時間：0 . 5 s / 工程

【0449】

<形態 A 上の XRPD >

形態 A のための X 線粉末回折を図 1 に表示する。特徴的ピークは 5 . 7 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、13 . 6 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、16 . 1 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、18 . 9 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、21 . 3 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、及び 21 . 6 ± 0 . 1 ° 2 - シータを含む。

10

【0450】

結晶度は、40 / 75 % RH での保管の 1 週間後、又は 25 / 97 % RH での保管の 1 週間後、影響を受けなかった。

【0451】

<形態 B 上の XRPD >

形態 B のための X 線粉末回折を図 5 に表示する。特徴的ピークは 5 . 2 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、10 . 2 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、16 . 5 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、18 . 5 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、及び 20 . 8 ± 0 . 1 ° 2 - シータを含む。

20

【0452】

結晶度は、40 / 75 % RH での保管の 1 週間後、又は 25 / 97 % RH での保管の 1 週間後、影響を受けなかった。

【0453】

<形態 C 上の XRPD >

形態 C のための X 線粉末回折を図 9 に表示する。特徴的ピークは、7 . 0 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、14 . 0 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、15 . 7 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、18 . 2 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、19 . 1 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、19 . 5 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、20 . 3 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、22 . 1 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、及び 22 . 9 ± 0 . 1 ° 2 - シータを含む。

30

【0454】

結晶度は、40 / 75 % RH での保管の 1 週間後、又は 25 / 97 % RH での保管の 1 週間後、影響を受けなかった。

【0455】

<形態 D 上の XRPD >

形態 A のための X 線粉末回折を図 12 に表示する。特徴的ピークは、7 . 2 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、8 . 0 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、9 . 2 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、14 . 5 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、18 . 5 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、19 . 5 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、20 . 7 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、21 . 0 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、21 . 9 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、及び 22 . 4 ± 0 . 1 ° 2 - シータを含む。

40

【0456】

<形態 E 上の XRPD >

形態 E のための X 線粉末回折を図 14 に表示する。特徴的ピークは、7 . 8 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、8 . 8 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、16 . 1 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、18 . 1 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、19 . 3 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、19 . 5 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、20 . 5 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、21 . 6 ± 0 . 1 ° 2 - シータ、及び 25 . 2 ± 0 . 1 ° 2 - シータを含む。

【0457】

<形態 F 上の XRPD >

模擬した XRPD パターンを、形態 F のために生成した。Mercury CSD v 3 . 1 (C . F . Macrae et al . J . Appl . Cryst . (

50

2006), 39-3, 453-457) (XRPDパターン設定: CuK 1.54056; 開始/終了2/43 2°; PWHW(2°)0.1)を使用して、XRPD模擬パターンを、実施例3(cifファイル)から得た単結晶データから生成した。その後、データを未加工のファイルとして保存した。2°/強度(%)のピークテーブルを生成するために、未加工のファイルを、Diffrac Plus EVA v.15, 0, 0, 0を使用して処理した。

【0458】

形態FのためのX線粉末回折模擬パターンを図16に表示する。特徴的ピークは、 $6.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $10.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $17.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $22.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $23.0 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $23.2 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $24.4 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $25.1 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $27.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、 $29.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ 、及び $29.7 \pm 0.1^\circ 2\text{-シータ}$ での特徴的なピークを含む。

10

【0459】

<実施例3:単結晶X線回折>

単結晶X線回折データを以下のように集め、処理した:

【0460】

## 【表 5】

回折計	SuperNova, Dual, Cu at zero, Atlas	
放射線源	SuperNova (Cu) X-ray Source, CuK $\alpha$	
データ収集方法	オメガスキャン	
データ収集のシータ範囲	9.11 乃至 74.49°	
指数の範囲	$-11 \leq h \leq 12, -12 \leq k \leq 12, -18 \leq l \leq 18$	
収集された反射	22842	
独立した反射	9278 [R(int) = 0.0407]	10
独立した反射の適用範囲	99.4 %	
チェック反射の変動	N/A	
吸収補正	同等物から半経験的	
最大及び最小の送達	1.00000 及び 0.73583	
構造解技術	直接	
構造解プログラム	SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)	
精製技術	$F^2$ 上で完全マトリクス最小自乗	
精製プログラム	SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)	20
最小化された関数	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$	
データ/拘束/パラメータ	9278 / 3 / 660	
$F^2$ への適合度	1.004	
$\Delta/\sigma_{\max}$	0.000	
最終のR指数		
9185 データ; $l > 2\sigma(l)$	R1 = 0.0414, wR2 = 0.1144	
全てのデータ	R1 = 0.0417, wR2 = 0.1149	30
重量スキーム	calc $w=1 / [\sigma^2 (F_o^2) + (0.0810P)^2 + 0.2800P]$ P=( $F_o^2 + 2F_c^2$ )/3 の場合	
吸収構造パラメータ	-0.01(13)	
減衰係数	0.0013(3)	
最大のdiff.ピーク及び孔	0.320 及び -0.285 eÅ <sup>-3</sup>	

## 【 0 4 6 1 】

形態 F は、およそ 1 0 0 ( 2 ) K の温度で、以下のものにほぼ等しい単位胞単位胞パラメータを特徴とした： 40

## 【 0 4 6 2 】

【表 6】

分子式	$C_{53}H_{60}N_{12}O_7$				
分子量	977.13				
結晶系	三斜晶				
空間群	$P1$	$a$	9.6332(3) Å	$\alpha$	105.762(3)°
		$b$	9.7536(4) Å	$\beta$	95.132(2)°
		$c$	15.0592(4) Å	$\gamma$	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å <sup>3</sup>				
Z	1				
密度 (計算された)	1.308 Mg/m <sup>3</sup>				
吸収係数	0.726 mm <sup>-1</sup>				
波長	1.54178 Å				
$F(000)$	518				
T	100(2) K				

10

## 【0463】

<実施例 4：フーリエ変換 - 赤外線 (FTIR) >

普遍的な Attenuated Total Reflectance (ATR) サンプリングアクセサリが取り付けられた Perkin-Elmer Spectrum One 上で、データを集めた。Spectrum v5.0.1 ソフトウェアを使用して、データを集め、分析した。

20

## 【0464】

形態 A の赤外線スペクトルを図 2 に表示する。形態 A の赤外線スペクトルで観察された特徴的ピークは、1584 cm<sup>-1</sup>、1240 cm<sup>-1</sup>、1147 cm<sup>-1</sup>、1134 cm<sup>-1</sup>、1099 cm<sup>-1</sup>、1067 cm<sup>-1</sup>、985 cm<sup>-1</sup>、及び 953 cm<sup>-1</sup> でピークを含む。

## 【0465】

形態 B の赤外線スペクトルを図 6 に表示する。形態 B の赤外線スペクトルで観察された特徴的ピークは、1586 cm<sup>-1</sup>、1573 cm<sup>-1</sup>、1562 cm<sup>-1</sup>、1229 cm<sup>-1</sup>、1166 cm<sup>-1</sup>、1141 cm<sup>-1</sup>、1103 cm<sup>-1</sup>、1056 cm<sup>-1</sup>、1033 cm<sup>-1</sup>、及び 982 cm<sup>-1</sup> でピークを含む。

30

## 【0466】

<実施例 5：示差走査熱量測定法 (DSC) 及び熱重量分析 (TGA) >

50 の位置のオートサンプラーを備えた TA Instruments Q2000 上で、DSC データを集めた。サファイアを使用して熱容量の較正を実行し、認証されたインジウムを使用してエネルギーと温度の較正を実行した。典型的に、ピンホールのあるアルミニウムパンにおける、0.5 - 3 mg の各サンプルを、25 から 300 まで、10 / 分で加熱した。50 ml / 分の乾燥窒素のパージを、特に明記されない限り、サンプル上で維持した。2 / 分の根本的な加熱速度、及び 60 秒ごと (期間) の ±0.318 60 (振幅) の温度変調パラメータを使用して、調節した温度 DSC を実行した。器具制御ソフトウェアは、Q Series v2.8.0.392 及び Thermal Advantage v4.8.3 Q の利点であり、Universal Analysis v4.4 A を使用してデータを分析した。

40

## 【0467】

16 の位置のオートサンプラーを備えた TA Instruments Q500 TGA 上で、TGA データを集めた。認証されたアルメル及びニッケルを使用して、器具を温度較正した。典型的に、3 - 10 mg の各サンプルを、予めタールを塗ったアルミニウム DSC 上に乗せ、周囲温度から 350 まで、10 / 分で加熱した。60 ml / 分の窒素パージを、特に明記されない限り、サンプル上で維持した。器具制御ソフトウェア

50



は、Q Series v2.8.0.392及びThermal Advantage v4.8.3Qの利点であり、Universal Analysis v4.4Aを使用してデータを分析した。

【0468】

<形態A>

形態AのDSCとTGAのサーモグラムを、図3と図4においてそれぞれ表示する。

【0469】

重量損失は観察されなかった。材料は無水である。

【0470】

DSC（加熱の速度：10 /分又は20 /分）において、吸熱は、約154 で発現を、及び約157 でピークを有していると観察された。発熱ピークを159 で観察した。 10

【0471】

<形態B>

形態BのDSCとTGAのサーモグラムを、図7と図8においてそれぞれ表示する。

【0472】

重量損失は観察されなかった。材料は無水である。

【0473】

DSC（加熱の速度：10 /分又は20 /分）において、吸熱は、約99 - 106 で発現を、及び約115 - 118 でピークを有していると観察された。 20

【0474】

<形態C>

形態CのDSCとTGAのサーモグラムを、図10と図11においてそれぞれ表示する。

【0475】

重量損失は観察されなかった。材料は無水である。

【0476】

DSC（加熱の速度：10 /分又は20 /分）において、吸熱は、約134 - 135 で発現を、及び約137 - 139 でピークを有していると観察された。

【0477】

<形態D>

形態DのTGAサーモグラムを図13に表示する。

【0478】

MIBKの約1モルと同等な、16.6 - 17.8%の全重量損失を、1工程又は2工程として、TGAによって観察した。

【0479】

<形態E>

形態EのDSC及びTGAサーモグラムを図15に表示する。

【0480】

16.5%のw/wの重量損失を、脱溶媒和現象に相当し得る85（発現）及び151（発現）で記録されたDSCにおける、2つの吸熱事象に関連したTGAにおいて、観察した。 40

【0481】

<実施例6：重量測定蒸気吸着（Gravimetric Vapour Sorption）（GVS）>

SMS DVS 内因性吸湿性アナライザーを使用して、等温収着曲線を得て、DVS内因性制御ソフトウェアv1.0.0.30によって制御した。試料温度を、器具制御によって25 で維持した。湿度を、乾燥及び湿った窒素の気流を混合することにより制御し、合計流量は200ml /分であった。相対湿度を、サンプルの近くに位置する、校正されたRotronicプローブ（1.0 - 100の%RHのダイナミックレンジ）によ 50

って測定した。%RHに応じたサンプルの重量変化（質量緩和）を、微量天秤（精度 $\pm 0.005\text{ mg}$ ）で絶えず監視した。典型的に、 $5 - 20\text{ mg}$ のサンプルを、周囲条件下で、タールを塗ったメッシュステンレス鋼バスケットに入れた。サンプルを乗せ、 $40\% \text{ RH}$ 及び $25$ （典型的な室内条件）で降ろした。以下に概説されるように、吸湿等温線を実行した（1つの全サイクルを与える2つのスキャン）。標準等温線を、 $0 - 90$ の%RH範囲にわたり、 $10\% \text{ RH}$ の間隔で、 $25$ で実行した。DVS Analysis Suite v6.0.0.7を使用して、データ分析をMicrosoft Excel中で試みた。サンプルを等温線の完了後に回収し、XRPDによって再分析した。

【0482】

【表7】

10

表1. SMS DVS固有の実験に関する方法パラメータ

パラメータ	値
吸収-スキャン1	40 - 90
脱離/吸収-スキャン2	90 - 0, 0 - 40
間隔 (%RH)	10
スキャンの回数	2
流量 (ml/分)	200
温度 ( $^{\circ}\text{C}$ )	25
安定度 ( $^{\circ}\text{C}/\text{分}$ )	0.2
吸着時間 (時間)	6時間のタイムアウト

20

【0483】

<形態A>

質量変化率は、 $0 - 90\%$ のRHの間で $< 0.3\% \text{ w/w}$ であった。材料は吸湿性ではない。有意な変化は、GVS分析後にXRPD中で観察されなかった。

【0484】

<形態B>

質量変化率は、 $0 - 90\%$ のRHの間で $2.3\% \text{ w/w}$ であった。ヒステリシスは観察されなかった。有意な変化は、GVS分析後にXRPD中で観察されなかった。

【0485】

30

<実施例7：熱力学水溶解度>

水溶解度を、水中で十分な化合物を懸濁することにより決定し、化合物の親の遊離形態の $10\text{ mg/ml}$ の最大終末濃度を得た。懸濁液を24時間、 $25$ で平衡に保ち、その後pHを測定した。その後、懸濁液をガラス繊維Cフィルターに通して濾過した。その後、濾液を適切な要因、例えば101によって希釈した。DMSO中でおよそ $0.25\text{ mg/ml}$ の標準溶液に関して、HPLCによって計量を行った。標準の、希釈した及び希釈していないサンプル溶液の異なる容量を、注入した。標準の注入における主要なピークと同じ保持時間で見出されるピークの統合によって決定される、ピーク面積を使用して、溶解度を計算した。

【0486】

40

## 【表 8】

表2. 溶解度測定に関するHPLC方法パラメータ

方法のタイプ:	勾配溶離による逆相		
カラム:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 µm 50 x 4.6 mm		
カラムの温度 (°C):	25		
標準注入 (µl):	1, 2, 3, 5, 7, 10		
試験注入 (µl):	1, 2, 3, 10, 20, 50		
検知: 波長、帯域幅 (nm)	260, 80		
流量 (ml/分):	2		
相 A:	水中の0.1% TFA		
相 B:	アセトニトリル中の0.085% TFA		
タイムテーブル:	時間(分)	% 相 A	% 相 B
	0.0	95	5
	1.0	80	20
	2.3	5	95
	3.3	5	95
	3.5	95	5
	4.4	95	5

10

20

## 【0487】

ダイオードアレイ検出器を備えた Agilent HP1100 直列系上で、ChemStation ソフトウェア v B.02.01-SR1 を使用して、分析を実行した。

## 【0488】

異なる pH での水溶液中の形態 A の溶解度を、表 3 に提示する。

## 【0489】

## 【表 9】

表3. 異なるpHでの水溶液中の形態Aの溶解度

pH	見出した濃度 (mg/mL)
1.2	1.3
1.64	1.07
1.95	0.82
3	0.10
4	0.022
5	0.017
6	0.015
8	0.013
9	0.020
10	0.010

30

40

## 【0490】

7.42 の pH での形態 B の熱力学水溶解度は、0.0096 mg/ml であると決定された。

## 【0491】

< 実施例 8 : 化学的純度の決定 >

ダイオードアレイ検出器を備えた Agilent HP1100 / 1200 システム上で、以下に詳述される方法を使用する ChemStation ソフトウェアを使用して、HPLC 分析を実行した。

## 【0492】

## 【表 10】

表4. 方法パラメータ

方法のタイプ:	勾配溶離による逆相		
試験サンプル構造:	60:40 v/v H <sub>2</sub> O:ACN 中で ~0.1 mg/ml		
カラム:	Gemini-NX C18, 4.6 x 150 mm, 3 μm		
カラムの温度 (°C):	40		
注入 (μl):	100		
検知: 波長、帯域幅 (nm)	260, 210 から 500 nm までのスキャン		
流量 (ml/分):	1.5		
相 A:	水中で 0.1% TFA		
相 B:	アセトニトリル中で 0.1% TFA		
タイムテーブル:	時間(分)	%相 A	%相 B
	0	75	25
	10	70	30
	30	65	35
	45	35	65
	46	10	90
	50	10	90
	51	75	25
60	75	25	
保持時間:	~20分		
針洗浄:	メタノール:水 (8:2)		

10

20

## 【0493】

幾つかの実施形態において、形態 A は、HPLC 分析によって 95% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 A は、HPLC 分析によって 96% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 A は、HPLC 分析によって 97% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 A は、HPLC 分析によって 98% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 A は、HPLC 分析によって 99% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 A は、HPLC 分析によって 99.8% よりも純粋である。

30

## 【0494】

幾つかの実施形態において、形態 B は、HPLC 分析によって 95% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 B は、HPLC 分析によって 96% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 B は、HPLC 分析によって 97% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 B は、HPLC 分析によって 98% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 B は、HPLC 分析によって 99% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 B は、HPLC 分析によって 97.8% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 B は、HPLC 分析によって 99.8% よりも純粋である。

40

## 【0495】

幾つかの実施形態において、形態 C は、HPLC 分析によって 95% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 C は、HPLC 分析によって 96% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 C は、HPLC 分析によって 97% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 C は、HPLC 分析によって 98% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 C は、HPLC 分析によって 99% よりも純粋である。  
 幾つかの実施形態において、形態 C は、HPLC 分析によって 99.4% よりも純粋である。

## 【0496】

< 実施例 9 : 化学的純度の決定 >

50

化合物1のキラル純度を、正常相HPLCによりLux Cellulose-1のキラルのカラムを使用することにより決定した。移動相は、20%のイソプロピルアルコールと80%のヘキサンからなる。1-(3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)prop-2-en-1-オンのエナンチオマーを、260nmで検知した。1つの実施形態において、化合物1を、ヘキサン：IPA=(7:3)の混合物中に溶解し、およそ0.2mg/mLの濃度を得て、サンプルのキラルの純度を分析する。Rエナンチオマーの含有量を、エナンチオマーピークのピーク面積標準化によって決定し、重量パーセントで重量を表わす。幾つかの実施形態において、化合物1のサンプルは、5.0%未満、4.0%未満、3.0%未満、2.0%未満、又は1.0%未満の(S)-異性体を含む。幾つかの実施形態において、化合物1のサンプルは、1.0%未満の(S)-異性体を含む。

10

## 【0497】

## &lt; 固形経口剤形 &gt;

幾つかの実施形態において、1-( (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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶を、固形経口剤形に処方する。幾つかの実施形態において、1-( (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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶度を、固形経口剤形中で維持する。幾つかの実施形態において、1-( (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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶を、錠剤に処方する。幾つかの実施形態において、1-( (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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶を、丸剤に処方する。幾つかの実施形態において、1-( (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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶を、カプセルに処方する。幾つかの実施形態において、1-( (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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶を、賦形剤のない又は賦形剤を伴うカプセルに入れる。これら実施形態の何れかにおいて、1-( (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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶は、形態Aである。これら実施形態の何れかにおいて、1-( (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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶は、形態Bである。これら実施形態の何れかにおいて、1-( (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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶は、形態Cである。これら実施形態の何れかにおいて、1-( (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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶は、形態Dである。これら実施形態の何れかにおいて、1-( (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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶は、形態Eである。これら実施形態の何れかにおいて、1-( (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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶は、形態Fである。これら実施形態の何れかにおいて、1-( (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 ) prop - 2 - en - 1 - オンの結晶は、形

20

30

40

50

態 A、形態 B、形態 C、形態 D、形態 E、及び形態 F から成る群から選択される、2 以上の結晶形態の混合物である。

【0498】

< 実施例 10 : カプセル製剤 >

1 つの実施形態において、ヒトへの投与のための化合物 1 のカプセル製剤を、以下の成分で調製する：

【0499】

【表 11】

表5. カプセル製剤

構成要素	40mg カプセル		140mg カプセル		140mg カプセル		200mg カプセル	
	w/w %	mg/ カプセル	w/w %	mg/ カプセル	w/w %	mg/ カプセル	w/w %	mg/ カプセル
結晶化合物1	29.6	40.0	60.9	140.0	42.4	140.0	74.1	200.0
微小結晶 セルロースNF	57.4	77.5	23.0	53.0	45.9	151.4	8.5	23.0
クロスカルメロース ナトリウムNF	10.0	13.5	10.0	23.0	7.0	23.0	10.0	27.0
ラウリル硫酸 ナトリウムNF	3.0	4.0	6.1	14.0	4.2	14.0	7.4	20.0
ステアリン酸 マグネシウムNF	NA	NA	NA	NA	0.5	1.6	NA	NA

10

20

【0500】

幾つかの実施形態において、製造工程は以下の工程を含む：構成成分の示された量を計量し、一緒に混合し、適切な大きさのカプセル及びそれに近いカプセルに加える。幾つかの実施形態において、カプセルを、使用するまで長期間、室温で保存する。

【0501】

< 実施例 11 : 即時放出錠剤 >

幾つかの実施形態において、錠剤を、表 10 にて述べられた構成成分で調製する。

30

【0502】

【表 12】

表6. 錠剤製剤の構成要素

成分	範囲
結晶化合物1	5% 乃至 50%
ハイプロメロース	2% 乃至 10%
クロスカルメロースナトリウム	0% 乃至 15%
微小結晶セルロース	5% 乃至 50%
ラクトース	10% 乃至 75%
ステアリン酸マグネシウム	0.25% 乃至 2.5%
合計	錠剤重量の範囲： 300mg 乃至 1000mg

40

【0503】

製造工程は典型的に、造粒（乾式、湿式、又は溶解）、或いは直接圧縮である。

【0504】

< 実施例 12 : 慢性リンパ性白血病における化合物 1 の安全性及び耐性研究 >

目的：この研究の目的は、B 細胞慢性リンパ球性白血病 / 小リンパ球性リンパ腫 / びまん性分化型リンパ性リンパ腫を持つ患者における、経口投与された化合物 1（420 mg / 日）の安全性及び最適用量を確立することである。

50

## 【0505】

第1評価項目：化合物1の安全性及び耐性（有害事象の頻度、重症度、及び関連性）。

## 【0506】

第2評価項目：薬物動態学/薬力学の評価。腫瘍反応 - CLL及びSLL（B細胞リンパ腫）に関する最近のガイドラインによって定義されるような全奏効率、及び反応の持続時間。

## 【0507】

適格性：18歳以上；両方の性別が適格である。

## 【0508】

包含基準：1．処置を受けていないグループのみについて：NCI又はInternational Working Groupのガイドライン11-14について処置を必要とする、CLL/SLLの確定診断を備えた、65歳の男性及び女性。2．再発性/難治性のグループのみについて：治療に無反応の、再発性/難治性のCLL/SLLの確定診断を備えた、18歳の男性及び女性（即ち、CLL/SLLについて2の以前の処置に失敗し、且つ、少なくとも1つのレジメンが、CLLを持つ被験体のためにプリンアナログ〔例えば、フルダラビン〕を有していなければならない）。3．体重40kg。4．2のECOGパフォーマンスステータス。5．性的にアクティブ且つ子供を生むことができる場合、研究中、及び治験薬の最後の投与後30日間、避妊法の使用に同意する。6．難なくカプセルを呑み込むことを含む、この研究プロトコルにおける、全ての必要とされた評価及び手順に、快く参加することができる。7．研究の目的及び危険性を理解し、インフォームドコンセント、及び保護された健康情報の使用の承認についての署名及び日付を付けることができる（全国及び地方の被験体のプライバシー規則に従う）。

## 【0509】

除外基準：1．研究者の意見において、被験体の安全性を損ね、化合物1のPOの吸収及び代謝に干渉し、又は研究結果を過度の危険性に曝し得る、生命にかかわる病気、病状、又は臓器系機能不全。2．治験薬の最初の投与前の4週以内の、任意の免疫療法、化学療法、放射線療法、又は実験的治療（疾患関連の症状に関するコルチコステロイドは認められるが、治験薬の投与前に1週間の洗い流しを必要とする）。3．リンパ腫による中枢神経系（CNS）の関与。4．治験薬の最初の投与前の4週以内の大手術。5．クレアチニン $> 1.5 \times$ 組織的な正常値上限（ULN）；総ビリルビン $> 1.5 \times$ ULN（ジルベール病によるものでない限り）；及び、疾患が関連しない限り、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） $> 2.5 \times$ ULN。6．QTの延長又はトルサードポアンを引き起こすと知られる薬の併用。7．左脚ブロック、第2程度のAVブロック型II（2nd degree AV block type II）、第3程度のブロック、徐脈、及びQTc $> 470$ msを含む、有意なスクリーニング心電図（ECG）異常性。8．乳を分泌している、又は妊娠している。

## 【0510】

<実施例13：再発性/難治性のマントル細胞リンパ腫（MCL）を持つ被験体における化合物1の安全性及び有効性>

この試験の主な目的は、マントル細胞リンパ腫（MCL）を持つ再発性/難治性の被験体における、化合物1の有効性を評価することである。第2の目的は、この集まりにおける化合物1の固定された毎日の投薬レジメン（カプセルの形態で560mg/日）の安全性を評価することである。

## 【0511】

第1評価項目：化合物1に対する反応がある参加者の数を測定すること。

## 【0512】

第2評価項目：安全性及び耐用性の指標として、有害事象を持つ参加者の数を測定すること。身体が治験薬にどのように反応するか決定するのに助けるために、薬物動態を測定すること。患者は結果の報告を受ける（健康に関連するクオリティオブライフを決定する

10

20

30

40

50

際に、結果を報告された参加者の数を測定するため)。

【0513】

適格性：18歳以上；両方の性別が適格である。

【0514】

包含基準：18歳の男性及び女性。2のECOGパフォーマンスステータス。サイクリンD1又はt(11;14)の過剰発現の何れか文書化により、病理学的に確認されたMCL、及び、最長の直径が2cmであり、2つの垂直寸法で測定可能である、断面撮像で測定可能な疾患。少なくとも部分寛解(PR)の達成の失敗の文書化、又は、最近の処置レジメン後に疾患進行の疾患の文書化。少なくとも1、しかし5未満の、MCLに関する以前の処置レジメン(注：単一の薬剤、又は併用治療レジメンの一部としての何れかで、ボルテゾミブによる以前の処置を2のサイクルで受けた被験体は、ボルテゾミブに暴露されると考慮される)。難なくカプセルを呑み込むことを含む、この研究プロトコルにおける、全ての必要とされた評価及び手順に、快く参加することができる。研究の目的及び危険性を理解し、インフォームドコンセント、及び保護された健康情報の使用の承認についての署名及び日付を付けることができる(全国及び地方の被験体のプライバシー規則に従う)。

10

【0515】

主な除外基準：3週以内の前の化学療法、6週以内のニトロソ尿素、4週以内の治療上の抗癌性抗体、10週以内の放射又は毒素の免疫複合体、3週以内の放射線治療、又は治療薬の最初の投与の2週以内の大手術。研究者の意見において、被験体の安全性を損ね、化合物1のカプセルの吸収及び代謝に干渉し、又は研究結果を過度の危険性に曝し得る、任意の生命にかかわる病気、病状、又は臓器系機能不全。スクリーニングの6か月以内の制御されない又は徴候的な不整脈、鬱血性心不全、又は心筋梗塞などの臨床的に有意な心疾患、或いは、ニューヨーク心臓協会の機能別分類によって定義されるような任意のクラス3又は4の心臓病。吸収不良症候群、胃腸の機能に著しく影響する疾患、又は、胃、小腸、或いは潰瘍性大腸炎の切除、徴候的な炎症性腸疾患、又は部分的又は完全な腸閉塞。以下の研究所の異常性の何れか：1. 骨髄の関与の文書化が存在しない限り、好中球絶対数(ANC) < 750細胞/mm<sup>3</sup> (0.75 × 10<sup>9</sup>/L)。2. 骨髄の関与の文書化が存在しない限り、血小板数 < 輸液支援とは無関係の50,000細胞/mm<sup>3</sup> (50 × 10<sup>9</sup>/L)。3. 血清アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST/血清GOT)又はアラニントランスアミナーゼ(ALT/血清GPT) > 3.0 × 組織的な正常値上限(ULN)。4. クレアチニン > 2.0 × ULN。

20

30

【0516】

<実施例14：ハイリスクの慢性リンパ球性白血病及び小リンパ球性リンパ腫の患者における、化合物1とリツキシマブの組み合わせの第2相試験>

目的：この臨床調査研究の目標は、リツキシマブと組み合わせた化合物1が、慢性リンパ性白血病(CLL)及び小リンパ球性リンパ腫(SLL)を制御するのを支援することができるか否かを、知ることである。この組み合わせの安全性も研究される。

【0517】

1日目、8日目、15日目、及び22日目に静脈内(IV)で与えられたリツキシマブ(375mg/m<sup>2</sup>)はその後、サイクル2-6の間の1日目にのみ、4週間ごとに1回、続いた。化合物1は、毎日経口で、420mgの用量(3 × 140mgのカプセル)でサイクル1の2日目に開始され、毎日継続する。

40

【0518】

第1評価項目：無増悪生存率(PFS)[タイムフレーム：3か月]-処置から、初期に起こる進行性疾患又は死までの時間間隔として定義される、無増悪生存率。完全寛解(CR)、部分寛解(PR)、又は安定した疾患(SD)の患者は全て、進行がないものとして数えられる。Kaplan-Meier法を使用して評価された進行機能に対する生存又は時間。

【0519】

50



第2評価項目：毒性〔タイムフレーム：3か月〕-型、頻度、及び重症度ごとに報告された毒性。患者ごとの最悪の毒性のグレードを、選択された有害事象及び研究所測定のために作表した。毒性（グレード3又は4）を、ベータ（1，1）後の毒性の先天的な可能性の仮定により、ベイズモデル（ベータ-二項式）に基づいて監視した。

【0520】

適格性：18歳以上；両方の性別が適格である。

【0521】

包含基準：1．患者は、ハイリスクのCLL/SLLの診断を有していなければならない。以前に、前の治療の3つのライン（lines）までにより処置されねばならない。ハイリスクのCLLとハイリスクのSLLは、17pの欠失又は11qの欠失或いはTP53の突然変異の存在によって、定義される。FCRレジメンなどの以前の第一線免疫化学療法後3年未満の短い寛解持続時間を持つ、任意のCLL及びSLL患者も、細胞遺伝学的異常の存在又は欠如にかかわらず、ハイリスクのCLL/SLLの基準を満たす。2．17pの欠失又はTP53の突然変異を持つ、CLLとSLLの患者は、標準の第一線の免疫化学療法に対するCLL/SLLの患者の結果が低いことを考慮すると、任意の以前の治療を受けることは要求されず、そのような患者は、未処置であるか、又は以前の治療の3つのラインまで受けていた場合、適格である。3．患者は、2008 IWCLL基準による処置に関する指標を有していなければならない。4．インフォームドコンセントに署名した時点で、>18歳の患者。インフォームドコンセントを理解し、自発的に署名する。研究手順及び追跡試験に従うことができる。5．0-1のECOG/WHOパフォーマンスステータス。6．出産の可能性のある患者は、研究の間に、及び治験薬の最後の投与後の30日間、非常に効果的な受胎調節（例えば、コンドーム、インプラント、注射剤、組み合わせた経口避妊薬、幾つかの子宮内避妊器具〔IUD〕、性禁欲、又はパートナーの滅菌）を快く実行しなければならない。出産の可能性のある女性は、初経を経験し、成功した不妊手術（子宮摘出、両卵管結紮、又は両側卵巣摘出術）を受けなかった、又は閉経後でない、任意の女性を含む。閉経後は以下のように定義される：無月経>/=別の原因無しで連続して12ヵ月、及び文書化した血清卵胞刺激ホルモン（FSH）レベル>35mIU/mL；出産の可能性のある男性は、外科的に殺菌されていない任意の男性である。7．以下の何れかによって示されるような適切な腎臓及び肝臓の機能：関与することを認められる、ジルベール病によりビリルビン上昇を持つ患者を除いて、総ビリルビン</=1.5×組織的な正常値上限（ULN）；ALT</=2.5×ULN；及び、関連する疾患の無い限り、Cockcroft-Gaultの方程式によって計算されるように、>30mL/minの評価されたクレアチニンクリアランス（CrCl）。8．現在処置された基底細胞、皮膚の扁平上皮癌、又は頸部或いは乳房の上皮内癌を除いて、3年間の以前の悪性腫瘍がない。9．尿妊娠試験（1日目の7日以内）が、出産の可能性のある女性に必要とされる。

【0522】

除外基準：1．妊娠している又は母乳を分泌する女性。2．この実験の登録又は協力の前の21日以内の、化学療法、免疫化学療法、モノクローナル抗体療法、放射線療法、高用量コルチコステロイド治療（毎日、60mgより多くのプレドニゾン又は同等のもの）、又は免疫療法を含む処置。3．治験薬の第1投与前の30日以内に受けられる、又は以前に化合物1を摂取した、治験薬。この時点の前に任意の治験薬を受けた場合、薬物関連の毒性は、治験薬の第1投与前に、グレード1以下にまで回復しなければならない。4．制御されない、全身性の菌類、細菌、ウィルス、又は他の感染（適切な抗生物質又は他の処置にもかかわらず、感染に関連し、且つ改善が無い、進行中の兆候/症状を示すように定義される）。5．制御されない自己免疫溶血性貧血（AIHA）又は自己免疫性血小板減少症（ITP）を持つ患者。6．このプロトコルに関するスクリーニングの時点で、500/マイクロ-L未満の好中球絶対数及び/又は30,000/マイクロ-L未満の血小板数で定義されるように、重度の造血の不全症を持つ患者。7．任意の他の重度の併発症、又は、化合物1及びリツキシマブによる治療を受けるために、患者を過度の危険性にさら

10

20

30

40

50

す、心臓、腎臓、肝臓、又は他の臓器系に関する重度の臓器機能不全又は疾患の履歴を有している。8．スクリーニングの6か月以内の制御されない又は徴候的な不整脈、鬱血性心不全、又は心筋梗塞などの有意な心疾患、或いは、ニューヨーク心臓協会の機能別分類によって定義されるような任意のクラス3又は4の心臓病。9．左脚ブロック、第2程度のAVブロック型II、第3程度のブロック、徐脈、及び $QTc > 470 \text{ msec}$ 含む、有意なスクリーニングECG異常性。10．被験体が研究に関与した場合、被験体を受け入れがたい危険にさらす、任意の重度な病状、研究所異常性、又は精神病。11．6か月以内の脳卒中又は脳出血の履歴。12．出血性素因又は凝血異常の証拠。13．1日目前の28日以内の主要な外科手術手技、直視下生検、又は有意な外傷、研究の経過中の主要な外科手術手技に必要な予想。14．1日目前の7日以内の小規模の外科手術手技、細針吸引、又はコア生検。骨髄吸引及び/又は生検が許可される。15．重度の、癒えていない創傷、潰瘍、又は骨折。16．Coumadinによる処置。最近Coumadinを受けた患者は、研究の開始前に少なくとも7日間、Coumadinを止めねばならない。17．任意の化学療法（例えば、ベンダムスチン、シクロホスファミド、ペントスタチン、又はフルダラビン）、免疫療法（例えば、アレムツズマブ、又はオファツムマブ）、骨髄移植、実験的治療、又は放射線療法は、この研究での治療中に禁止される。18．QTc間隔を延長すると知られ、又は、トルサード・ド・ボワント（付属書Fを指す）に関係し得る、薬物の使用は、治験薬開始の7日以内、及び治験薬処置中は、禁止される。

10

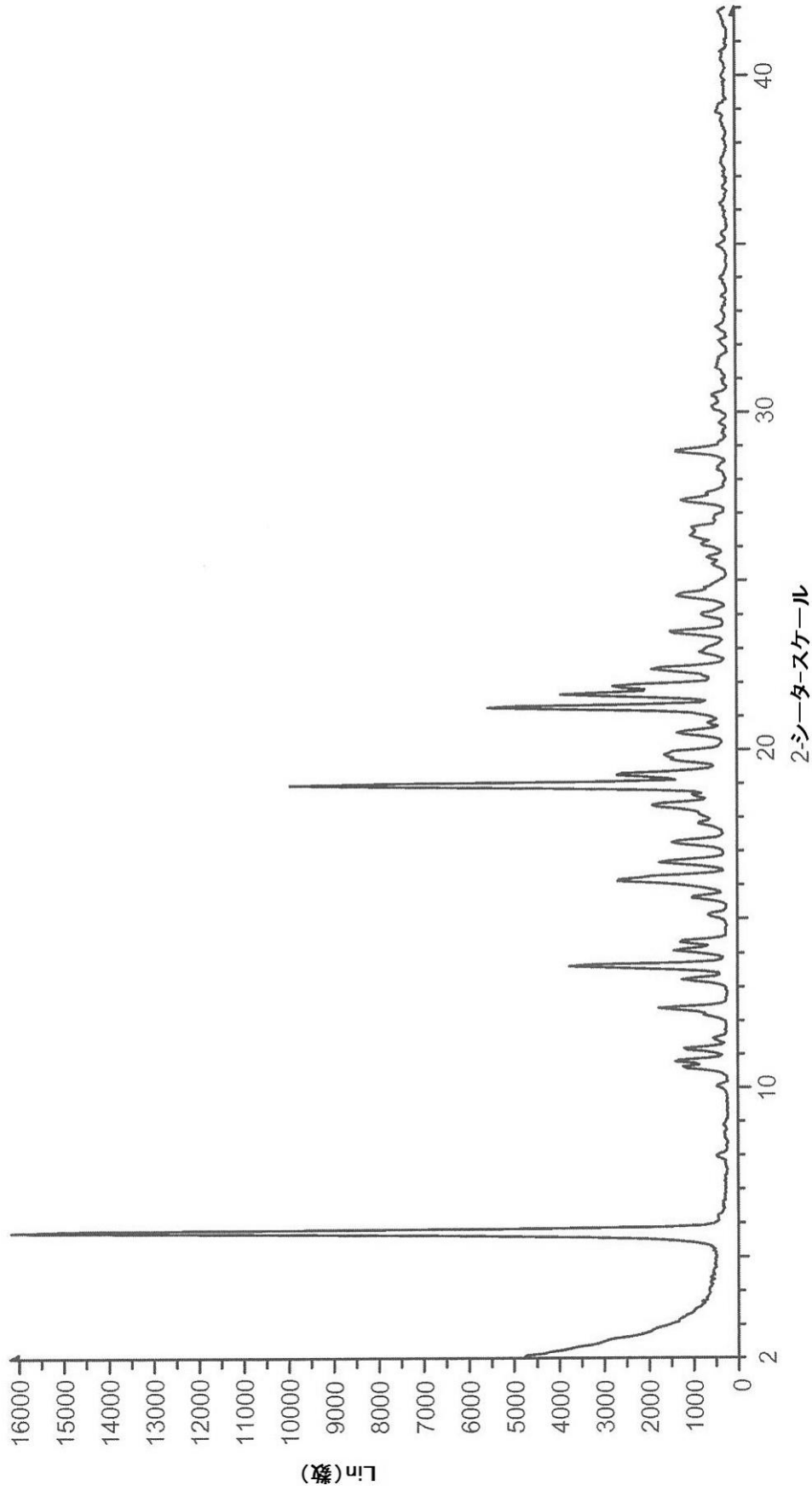
**【0523】**

本明細書に記載される実施例及び実施形態は、実例的なものであり、当業者に示唆される様々な修正又は変更は、本開示内に含まれるべきである。当業者によって認識されるように、上記実施例に列挙される特定の成分は、他の機能的に同等な成分、例えば、賦形剤、結合剤、潤滑剤、充填剤など取り替えられ得る。

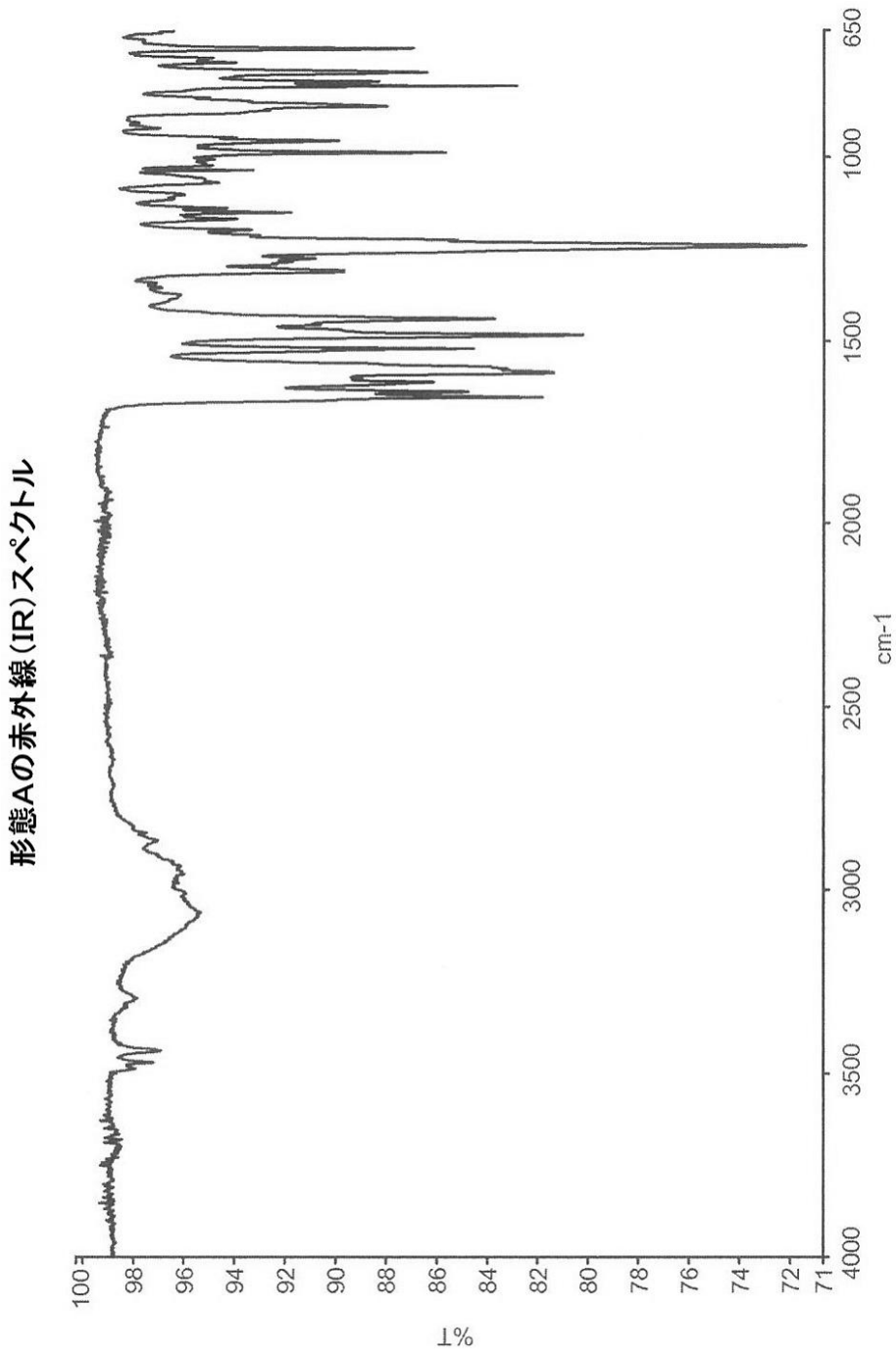
20

【 図 1 】

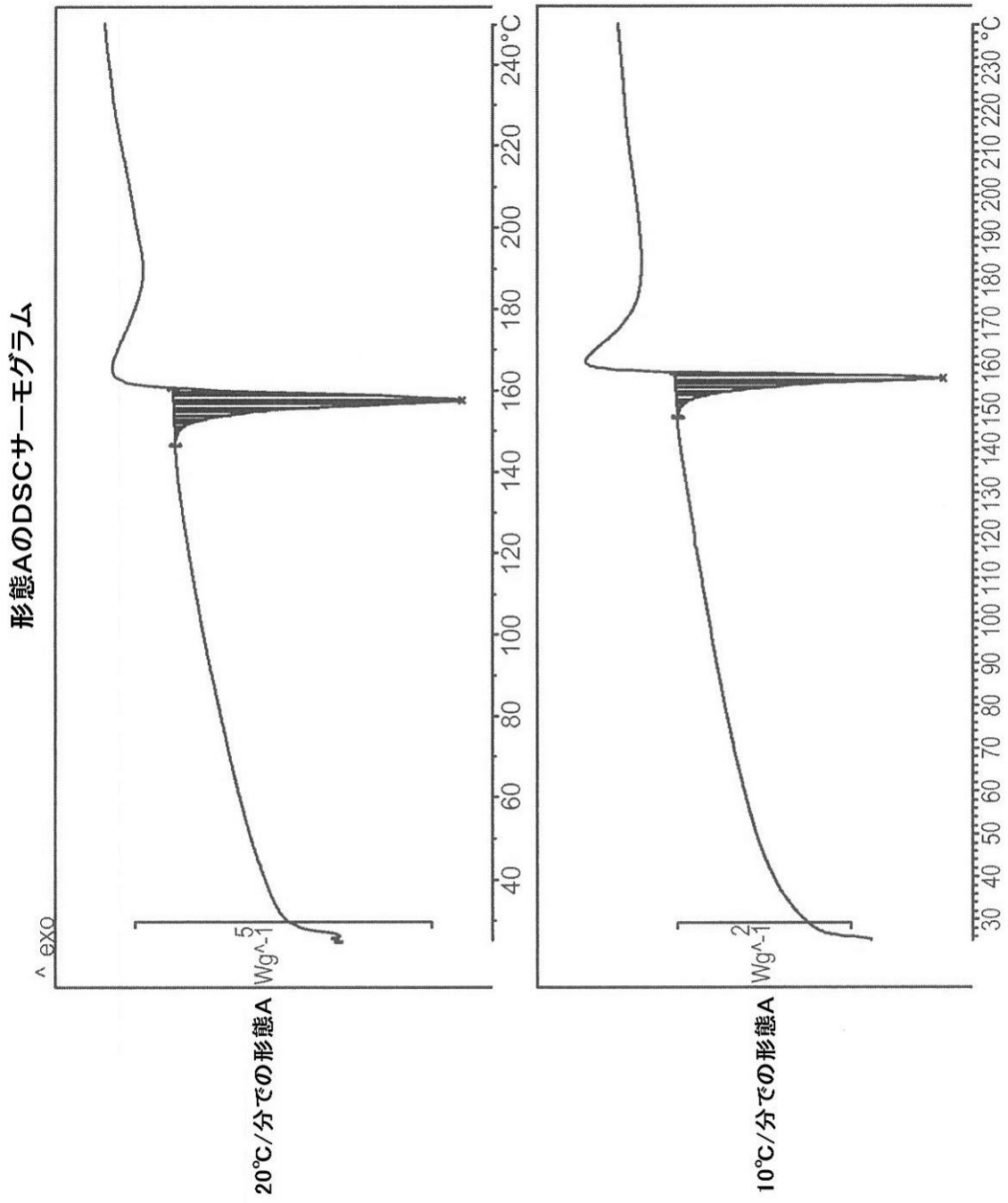
形態AのXRPDパターン



【 図 2 】

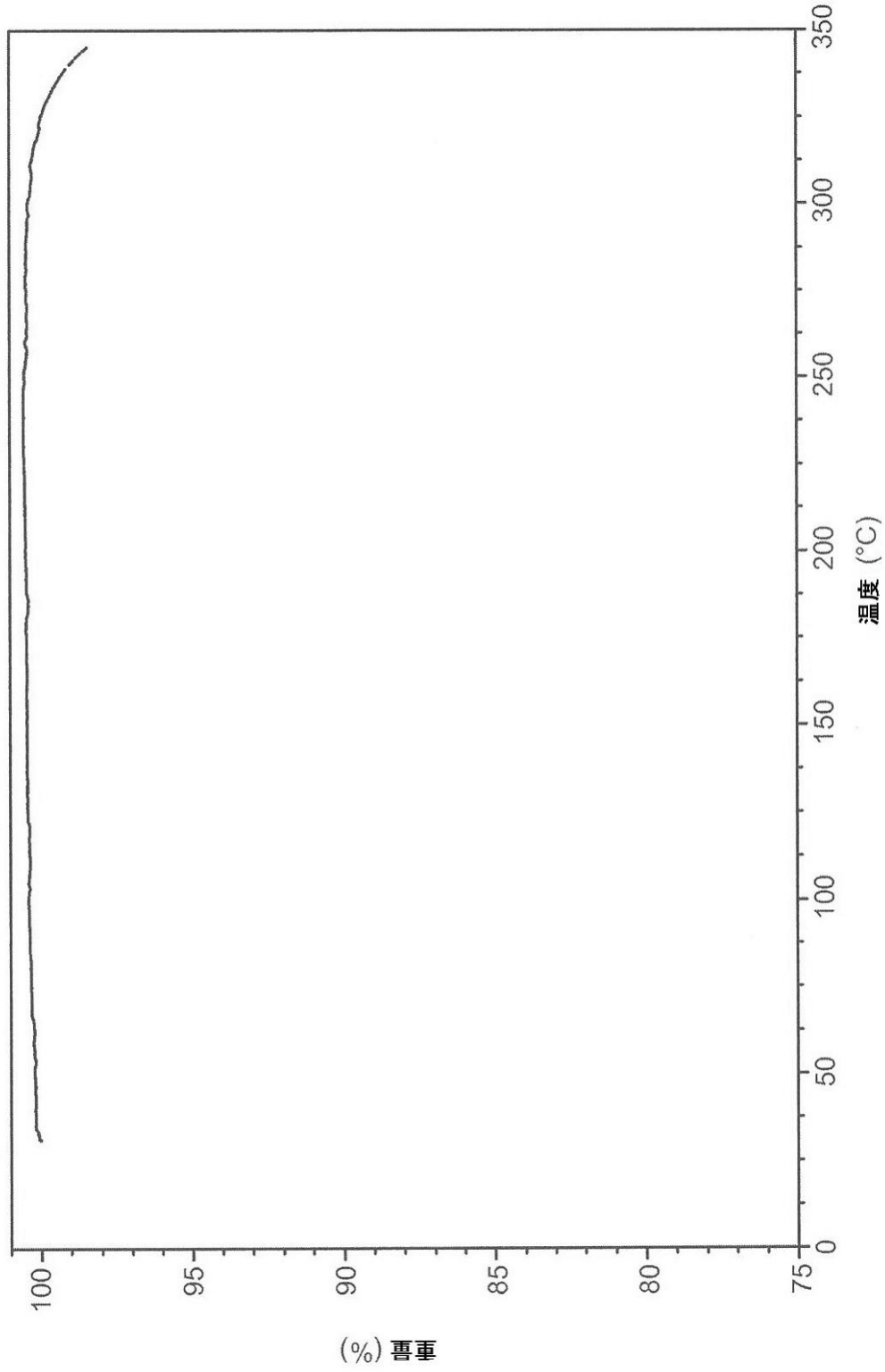


【 図 3 】



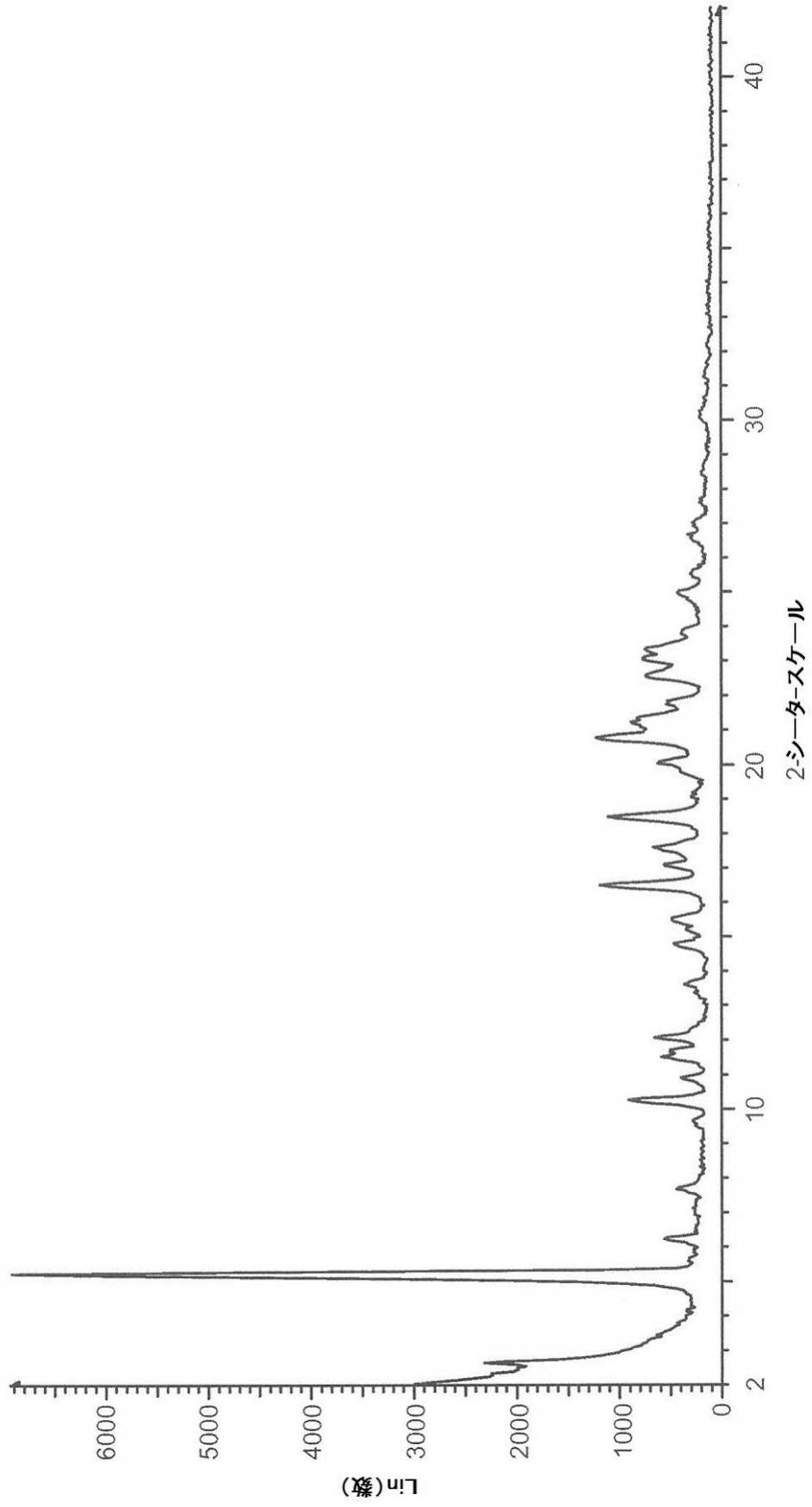
【 図 4 】

形態AのTGAサーモグラム



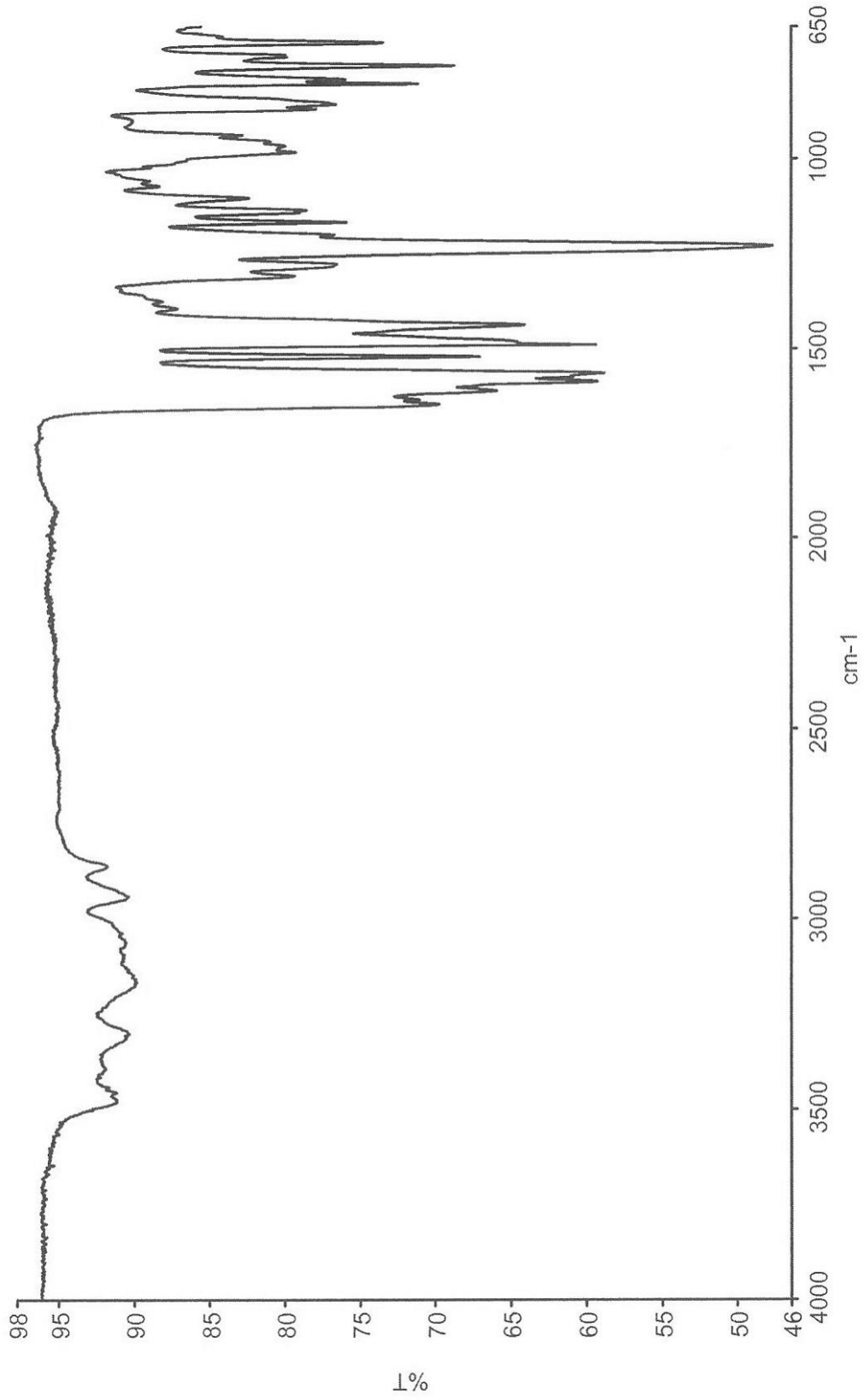
【 図 5 】

形態BのXRPDパターン



【 図 6 】

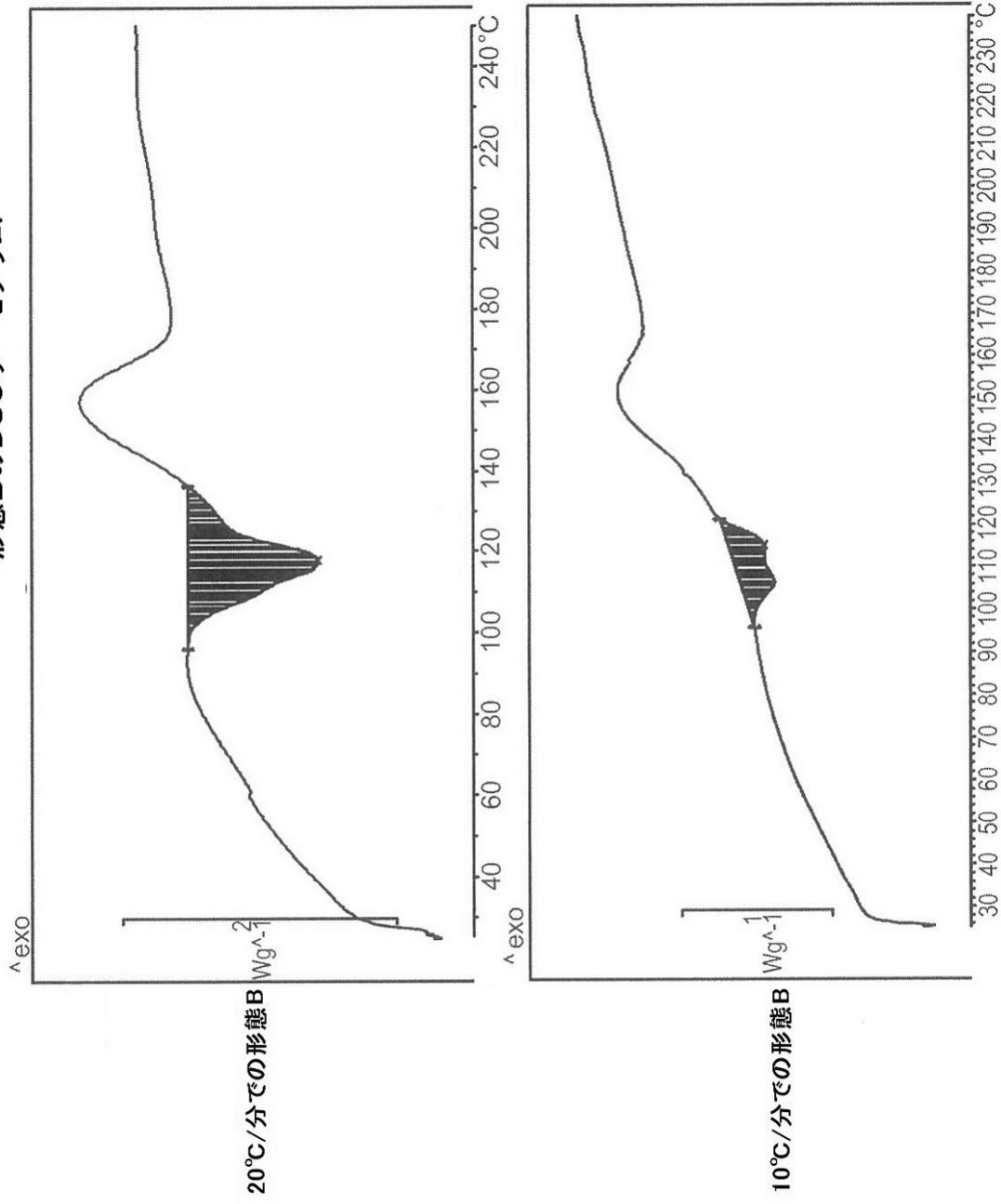
形態Bの赤外線(IR)スペクトル





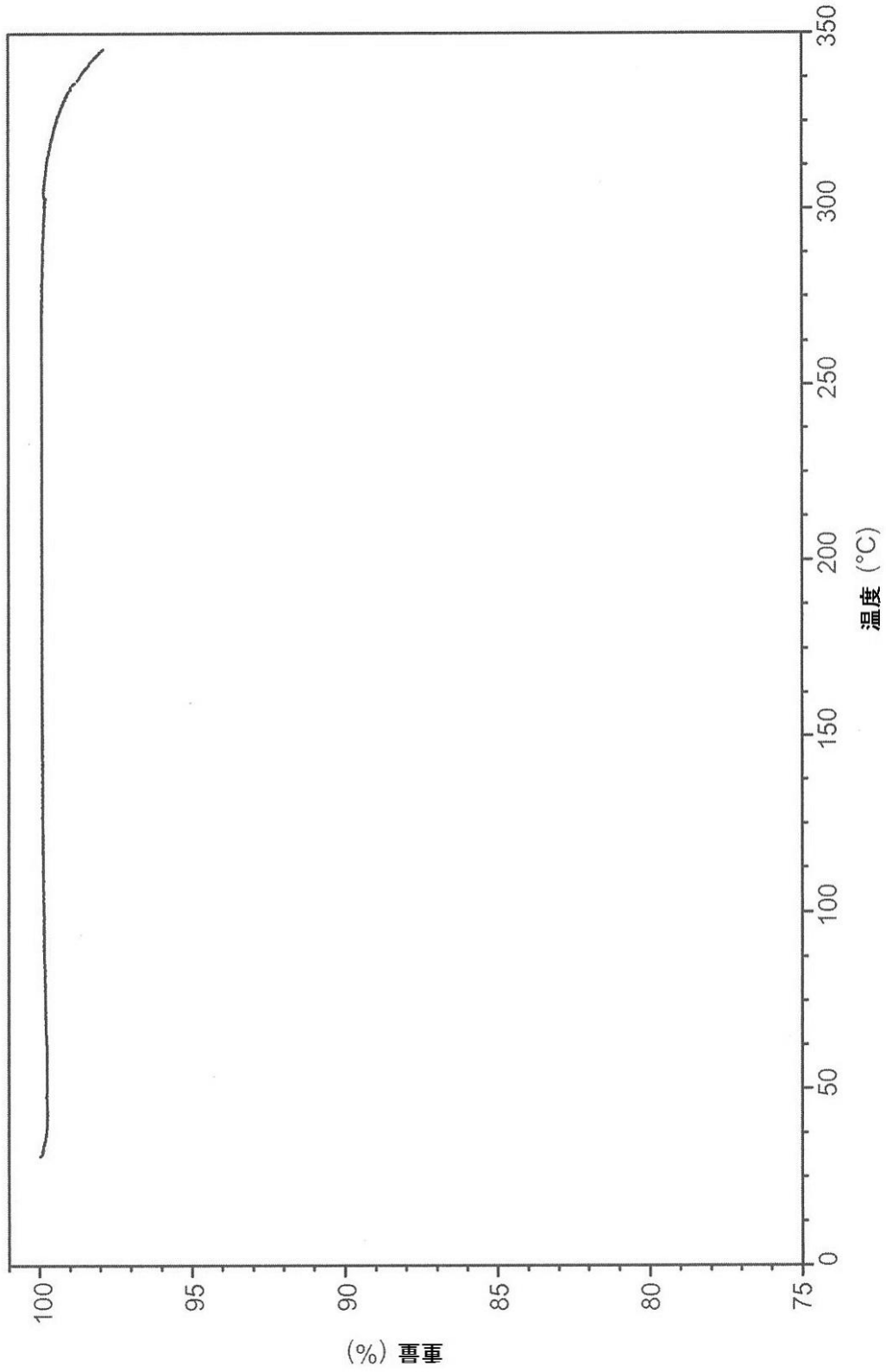
【 図 7 】

形態BのDSCサーモグラム



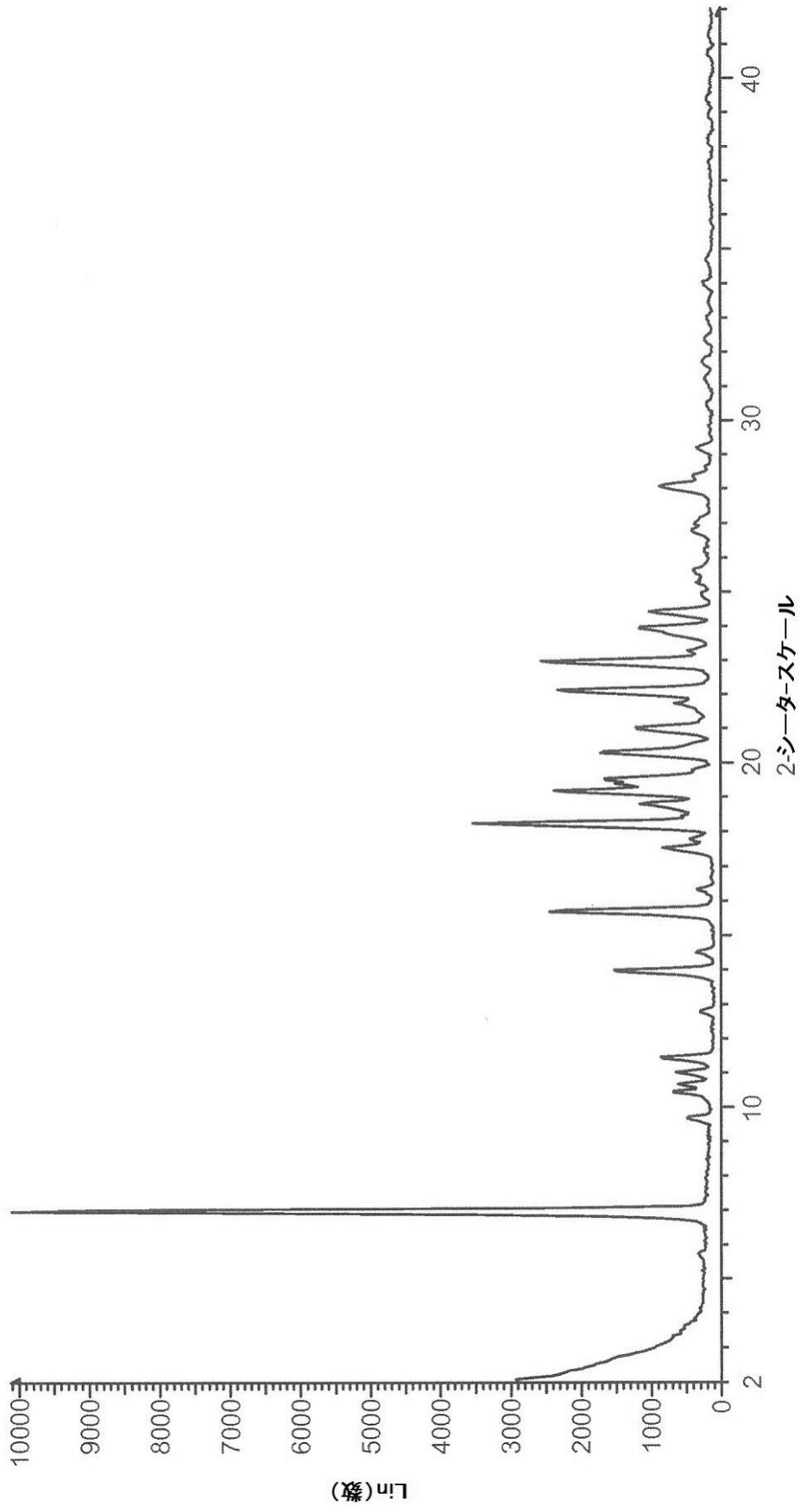
【 図 8 】

形態BのTGAサーモグラム



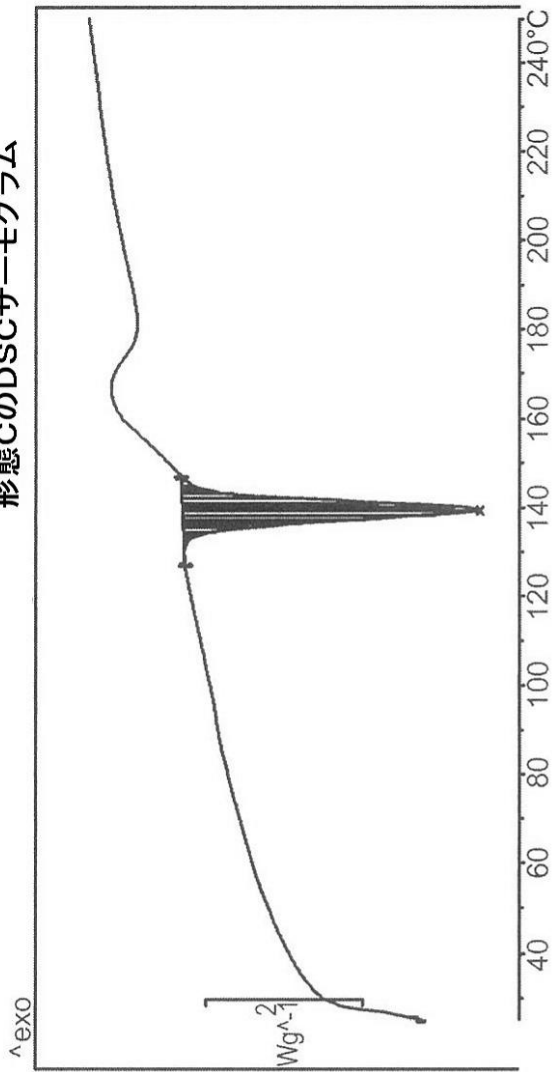
【 図 9 】

形態CのXRPDパターン

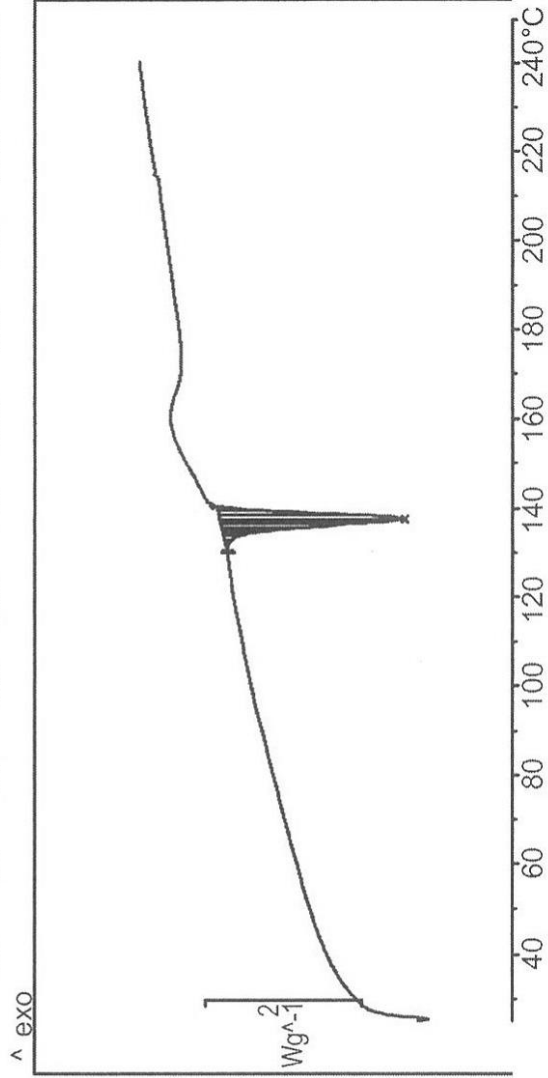


【 図 1 0 】

形態CのDSCサーモグラム



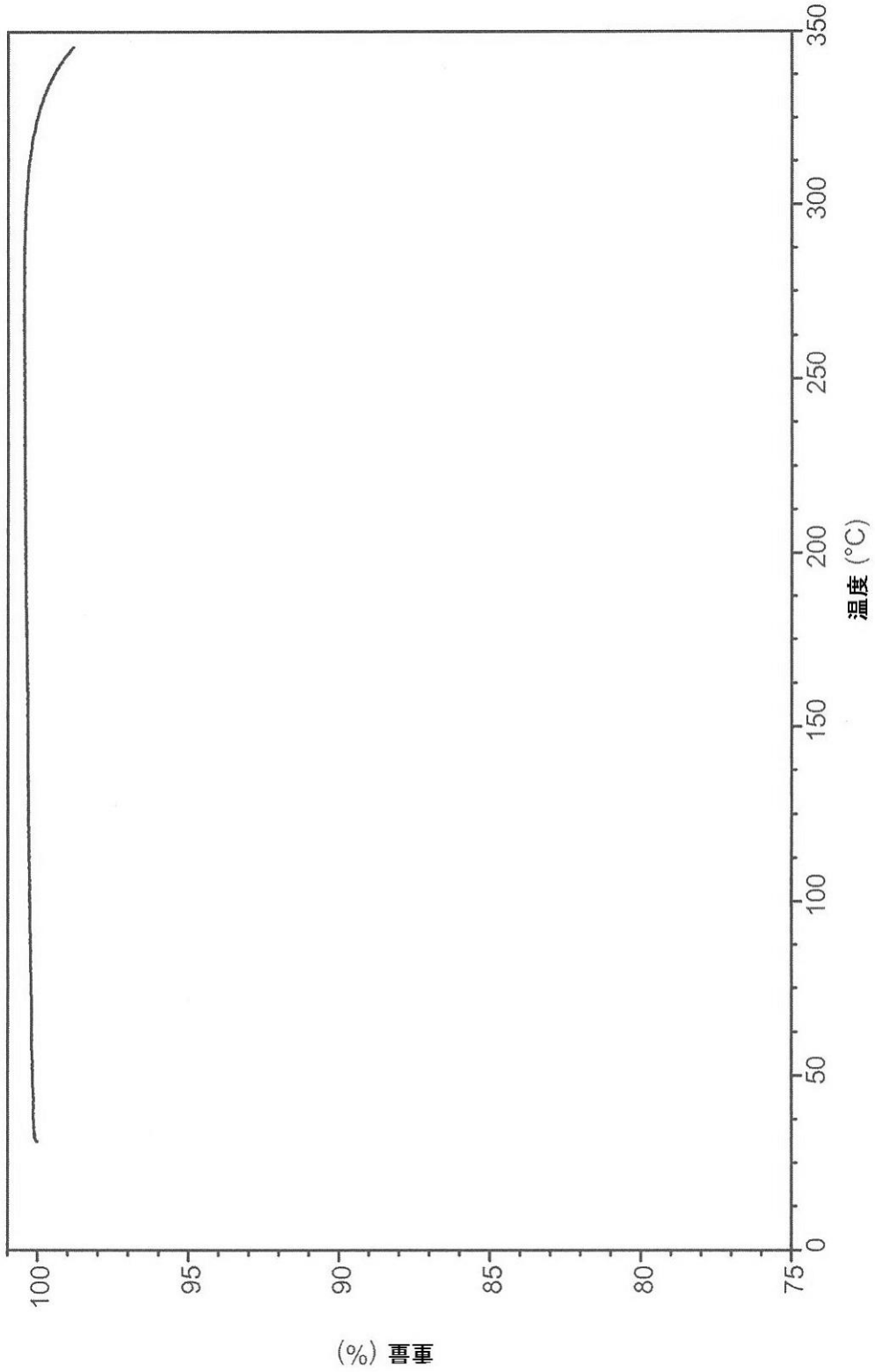
20°C/分での形態C



10°C/分での形態C

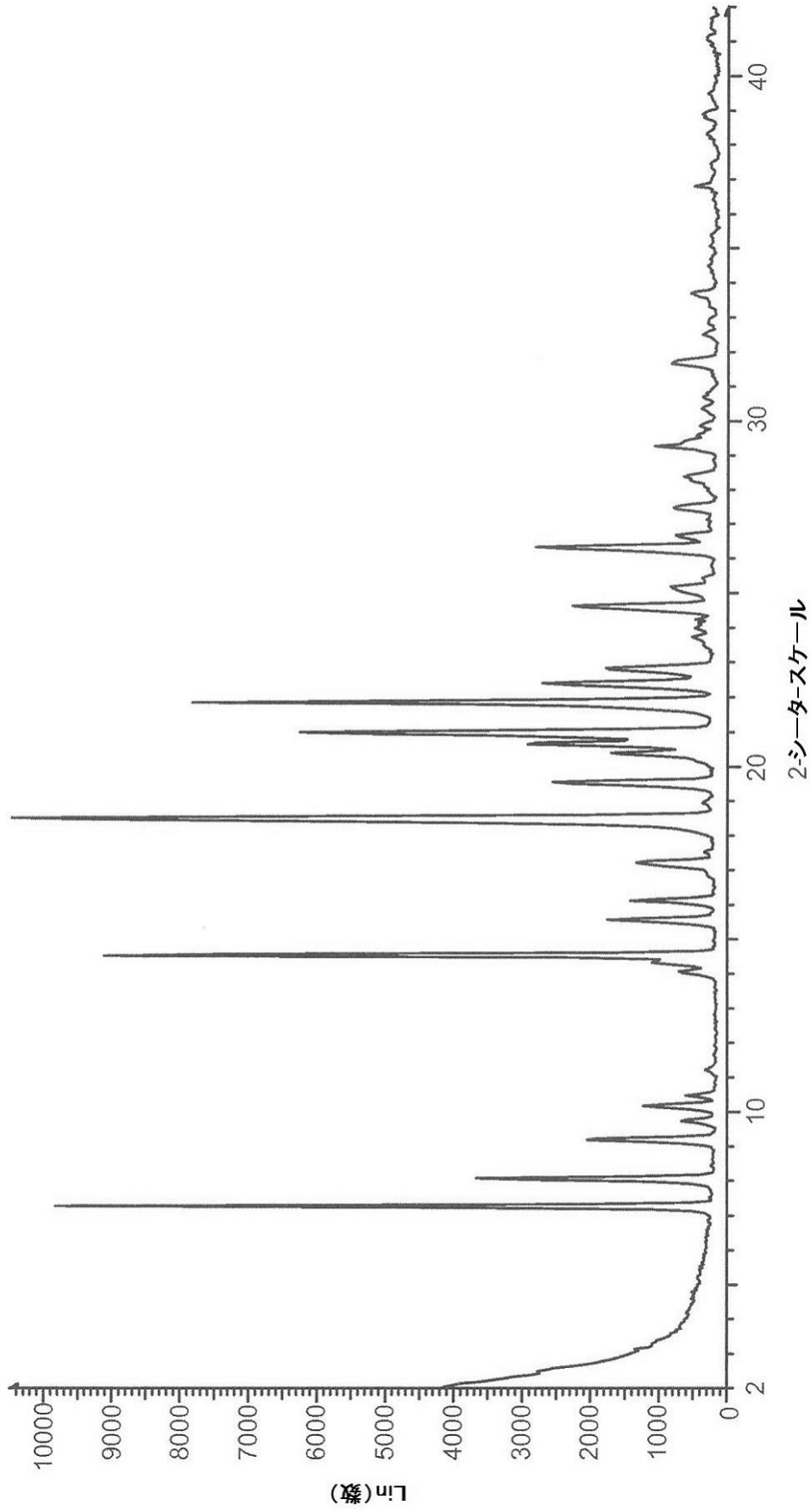
【 図 1 1 】

形態CのTGAサーモグラム



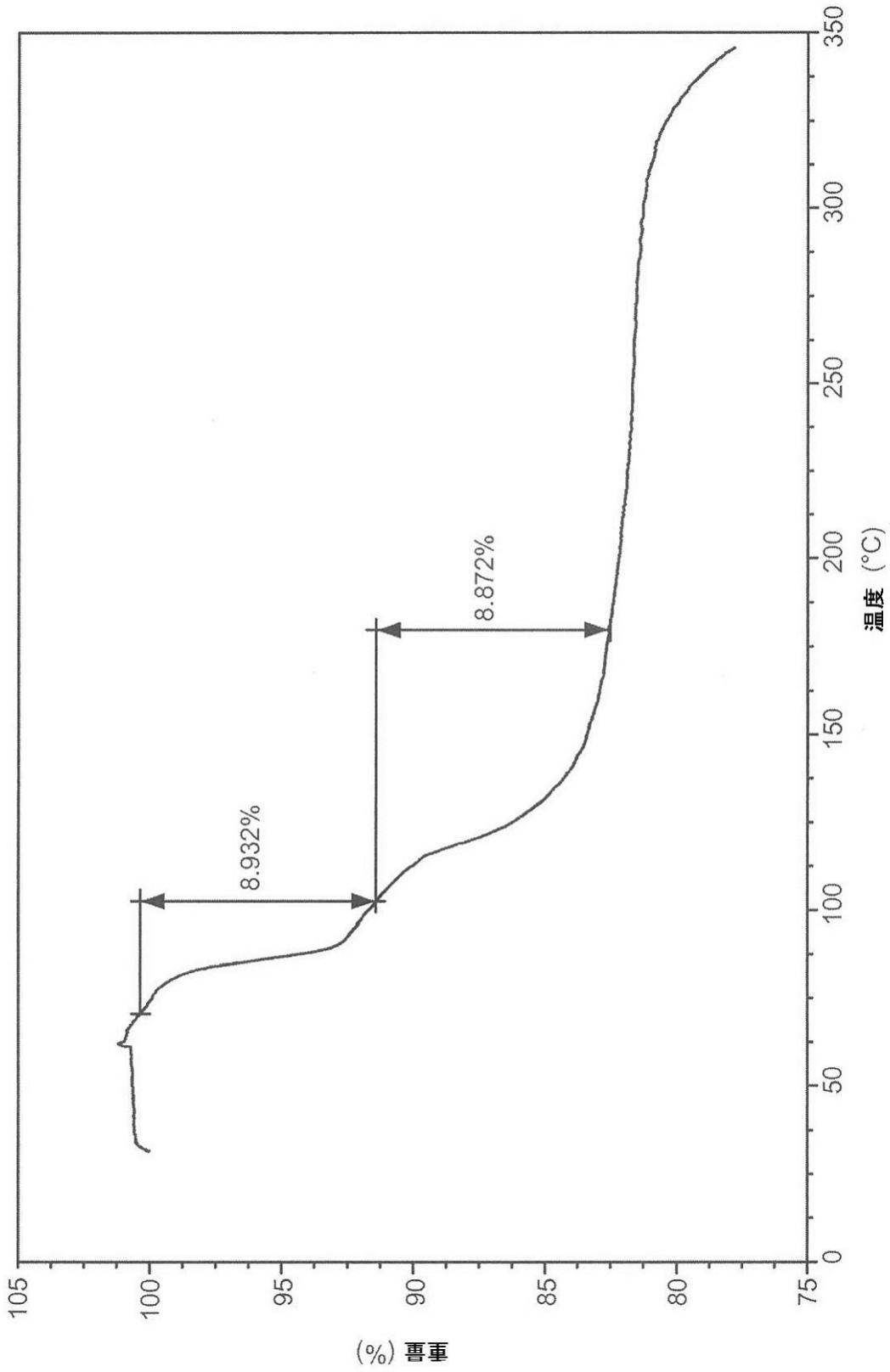
【 図 1 2 】

形態DのXRPDパターン



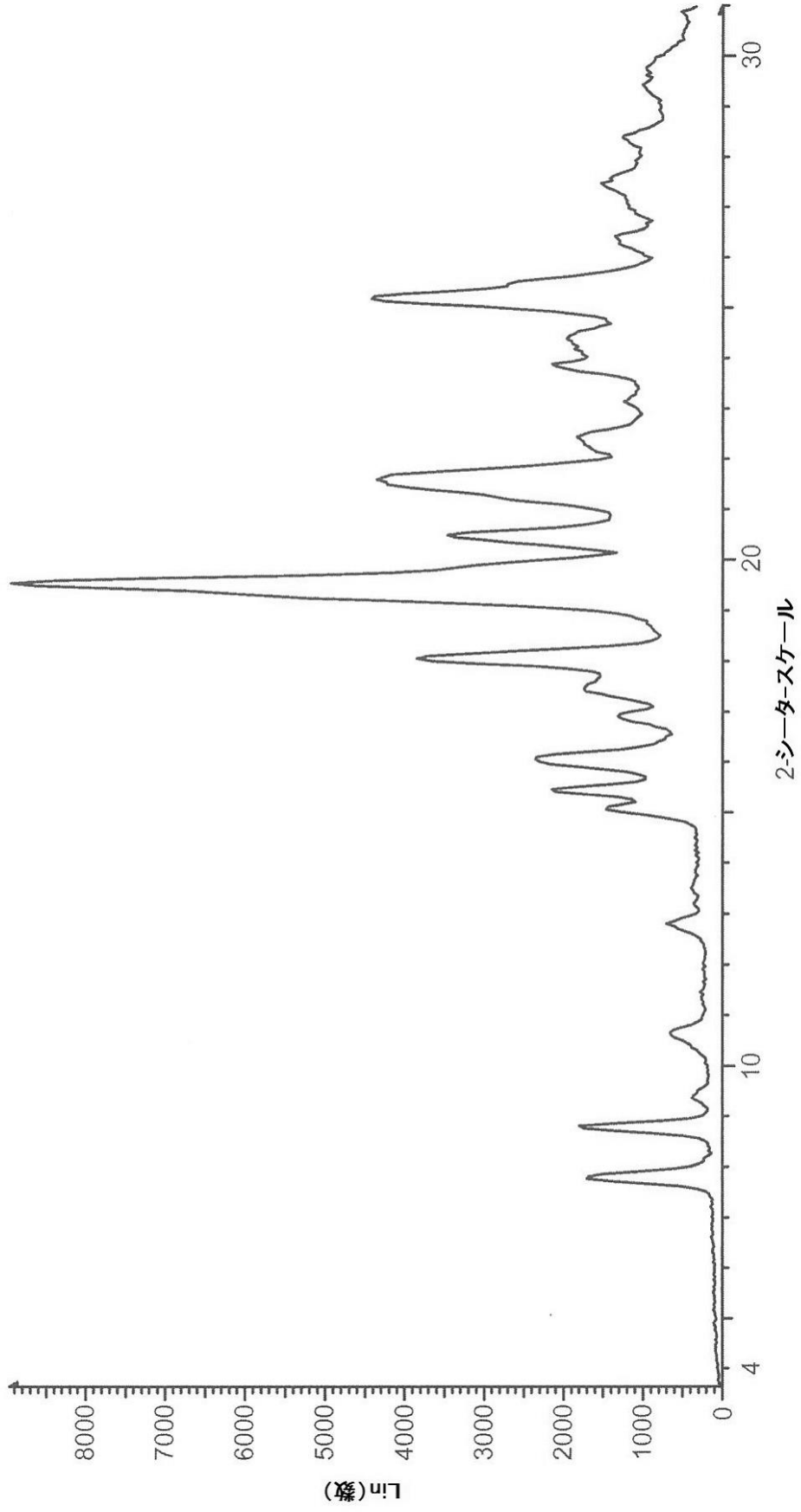
【 図 1 3 】

形態DのTGAサーモグラム



【 図 1 4 】

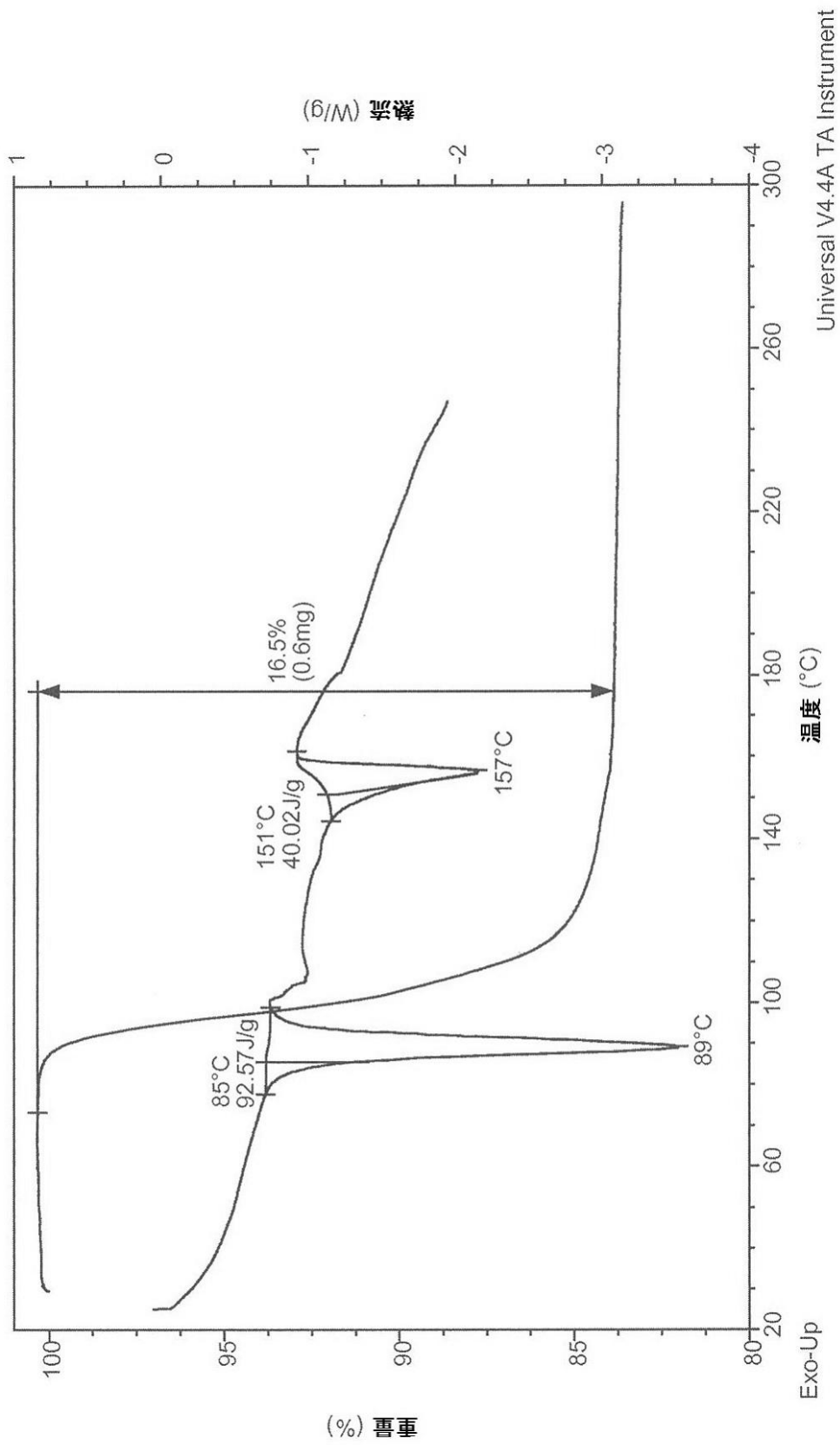
形態EのXRPDパターン





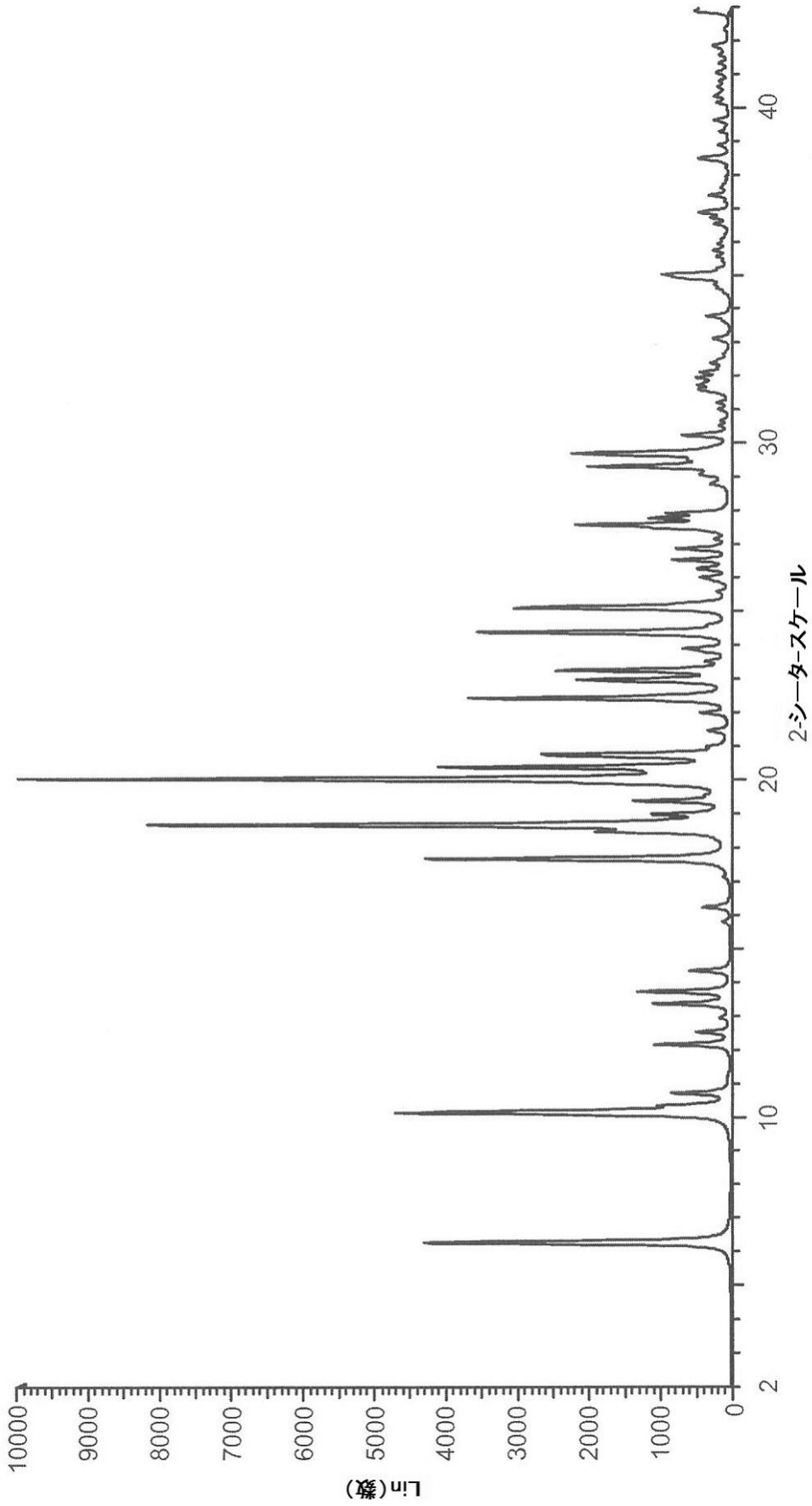
【 図 1 5 】

形態EのTGA/DSCサーモグラム





【 図 1 6 】

形態Fの模擬XRPDパターン



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/US2013/043888</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61K 47/38(2006.01)i, A61K 47/30(2006.01)i, A61K 9/48(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 47/38; C07D 473/34; A61K 31/52; C07D 487/04; A61K 31/498; A61K 31/35; A61K 31/5025; A61K 31/277; A61K 47/30; A61K 9/48; A61P 35/00; A61P 29/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: Bruton's tyrosine kinase inhibitor, ibrutinib, 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one, crystalline, XRPD		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008-0108636 A1 (HONIGBERG, L. et al.) 8 May 2008 See claims 1-3, 25, paragraphs [0307], [0323], [0328], [0330], [0334], [0433], [0444].	1-13
A		14-28, 32-33
A	US 2006-0167090 A1 (UCKUN, F. M. et al.) 27 July 2006 See claim 1, paragraphs [0137]-[0141], [0178]-[0179].	1-28, 32-33
A	US 2005-0090499 A1 (CURRIE, K. S. et al.) 28 April 2005 See abstract, paragraphs [0071], [0181]-[0185], [0197].	1-28, 32-33
A	US 6306897 B1 (UCKUN, F. M. et al.) 23 October 2001 See abstract, claim 1, column 12, line 50 - column 13, line 11, column 21, lines 44 - 59.	1-28, 32-33
A	US 2009-0186898 A1 (DEWDNEY, N. J. et al.) 23 July 2009 See abstract, paragraph [0381].	1-28, 32-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 September 2013 (23.09.2013)		Date of mailing of the international search report <b>23 September 2013 (23.09.2013)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer CHOI Sung Hee  Telephone No. +82-42-481-8740

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. <b>PCT/US2013/043888</b>
---

<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 34-38 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Claims 34-38 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 35-38 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: Claims 35-38 are unclear, since they refer to one of claims which are not drafted in accordance with PCT Rule 6.4(a) (PCT Article 6).
3. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 29-31, 34 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. <input type="checkbox"/>	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. <input type="checkbox"/>	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.:
<b>Remark on Protest</b>	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2013/043888**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008-0108636 A1	08/05/2008	AT 531263 T	15/11/2011
		AU 2006-348662 A1	03/04/2008
		AU 2006-348662 B2	19/04/2012
		AU 2008-232762 A1	09/10/2008
		AU 2010-201052 A1	08/04/2010
		AU 2010-201052 B2	15/03/2012
		BR PI0622054 A2	09/11/2010
		BR PI0622277 A2	09/08/2011
		CA 2663116 A1	03/04/2008
		CA 2681756 A1	09/10/2008
		CN 101610676 A	23/12/2009
		CN 101610676 B	27/03/2013
		CN 101674834 A	17/03/2010
		CN 101674834 B	12/06/2013
		CN 101726343 A	09/06/2010
		CN 101805341 A	18/08/2010
		CN 101805341 B	24/07/2013
		CN 102746305 A	24/10/2012
		CN 102887900 A	23/01/2013
		DK 2201840 T3	20/02/2012
		EA 200900351 A1	30/10/2009
		EA 201000599 A1	28/02/2011
		EP 2081435 A2	29/07/2009
		EP 2081435 A4	17/03/2010
		EP 2139487 A2	06/01/2010
		EP 2180299 A1	28/04/2010
		EP 2201840 A1	30/06/2010
		EP 2201840 B1	02/11/2011
		EP 2443929 A1	25/04/2012
		EP 2526771 A1	28/11/2012
		EP 2526933 A2	28/11/2012
		EP 2526933 A3	05/12/2012
		EP 2526934 A2	28/11/2012
		EP 2526934 A3	05/12/2012
		EP 2529621 A1	05/12/2012
		EP 2529622 A1	05/12/2012
		EP 2530083 A1	05/12/2012
		EP 2532234 A1	12/12/2012
		EP 2532235 A1	12/12/2012
		EP 2543375 A1	09/01/2013
		EP 2548558 A1	23/01/2013
		EP 2560007 A1	20/02/2013
		EP 2561875 A2	27/02/2013
		EP 2561875 A3	12/06/2013
		ES 2376424 T3	13/03/2012
		IL 197550 D	24/12/2009
		JP 2010-235628 A	21/10/2010
		JP 2010-504324 A	12/02/2010
		JP 2010-526768 A	05/08/2010

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2013/043888**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2012-105681 A	07/06/2012
		JP 2013-060466 A	04/04/2013
		JP 4934197 B2	16/05/2012
		JP 5193256 B2	08/05/2013
		KR 10-2009-0091115 A	26/08/2009
		KR 10-2010-0007864 A	22/01/2010
		KR 10-2010-0051863 A	18/05/2010
		KR 10-2013-0027536 A	15/03/2013
		MX 2009003122 A	07/08/2009
		NZ 575650 A	28/10/2011
		NZ 595230 A	22/02/2013
		PT 2201840 E	14/02/2012
		SG 166093 A1	29/11/2010
		SI 2201840 T1	29/06/2012
		US 2008-0076921 A1	27/03/2008
		US 2008-0139582 A1	12/06/2008
		US 2009-0181987 A1	16/07/2009
		US 2010-0004270 A1	07/01/2010
		US 2010-0022561 A1	28/01/2010
		US 2010-0041677 A1	18/02/2010
		US 2010-0101317 A1	29/04/2010
		US 2010-0102930 A1	29/04/2010
		US 2010-0102959 A1	29/04/2010
		US 2010-0106446 A1	29/04/2010
		US 2010-0106515 A1	29/04/2010
		US 2010-0106521 A1	29/04/2010
		US 2010-0106624 A1	29/04/2010
		US 2010-0106625 A1	29/04/2010
		US 2010-0106626 A1	29/04/2010
		US 2010-0254905 A1	07/10/2010
		US 2010-0324050 A1	23/12/2010
		US 2010-0331350 A1	30/12/2010
		US 2011-0008257 A1	13/01/2011
		US 2011-0039868 A1	17/02/2011
		US 2011-184001 A1	28/07/2011
		US 2011-257203 A1	20/10/2011
		US 2011-281322 A1	17/11/2011
		US 2012-088912 A1	12/04/2012
		US 2012-095026 A1	19/04/2012
		US 2012-108612 A1	03/05/2012
		US 2012-115889 A1	10/05/2012
		US 2012-122894 A1	17/05/2012
		US 2012-129821 A1	24/05/2012
		US 2012-129873 A1	24/05/2012
		US 2012-135944 A1	31/05/2012
		US 2012-214826 A1	23/08/2012
		US 2012-252821 A1	04/10/2012
		US 2012-252822 A1	04/10/2012
		US 2012-277254 A1	01/11/2012
		US 2012-283276 A1	08/11/2012

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2013/043888**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2012-283277 A1	08/11/2012
		US 2013-005745 A1	03/01/2013
		US 7514444 B2	07/04/2009
		US 7732454 B2	08/06/2010
		US 7825118 B2	02/11/2010
		US 7933733 B2	26/04/2011
		US 7960396 B2	14/06/2011
		US 8008309 B2	30/08/2011
		US 8088781 B2	03/01/2012
		US 8158786 B2	17/04/2012
		US 8232280 B2	31/07/2012
		US 8236812 B2	07/08/2012
		US 8399470 B2	19/03/2013
		US 8476284 B2	02/07/2013
		US 8477029 B2	02/07/2013
		US 8497277 B2	30/07/2013
		US 8501751 B2	06/08/2013
		WO 2008-039218 A2	03/04/2008
		WO 2008-039218 A3	29/05/2008
		WO 2008-121742 A2	09/10/2008
		WO 2008-121742 A3	27/11/2008
US 2006-0167090 A1	27/07/2006	AU 1999-36530 A1	08/11/1999
		CA 2328962 A1	28/10/1999
		EP 1071658 A2	31/01/2001
		EP 1071658 B1	16/06/2004
		JP 2002-512216 A	23/04/2002
		KR 10-2001-0042804 A	25/05/2001
		US 06160010 A	12/12/2000
		US 2003-0144351 A1	31/07/2003
		US 6221900 B1	24/04/2001
		US 6294575 B1	25/09/2001
		US 6303652 B1	16/10/2001
		US 6365626 B1	02/04/2002
		US 6753348 B2	22/06/2004
		WO 02-34251 A1	02/05/2002
		WO 99-54286 A2	28/10/1999
		WO 99-54286 A3	04/05/2000
US 2005-0090499 A1	28/04/2005	US 2006-0183746 A1	17/08/2006
		US 2011-177011 A1	21/07/2011
		US 7405295 B2	29/07/2008
		WO 2005-014599 A1	17/02/2005
US 6306897 B1	23/10/2001	AT 256131 T	15/12/2003
		AU 3748000 A	09/10/2000
		CA 2365244 A1	28/09/2000
		DE 60007095 D1	22/01/2004
		DE 60007095 T2	07/10/2004
		EP 1163243 A2	19/12/2001

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2013/043888**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 1163243 B1	10/12/2003
		JP 2003-528801 A	30/09/2003
		WO 00-56737 A2	28/09/2000
		WO 00-56737 A3	08/02/2001
		WO 00-56737 A9	25/10/2001
US 2009-0186898 A1	23/07/2009	CA 2708361 A1	25/06/2009
		CA 2726460 A1	21/01/2010
		CN 101952283 A	19/01/2011
		CN 101952283 B	17/04/2013
		CN 102066370 A	18/05/2011
		EP 2229390 A1	22/09/2010
		EP 2307413 A1	13/04/2011
		JP 2011-506378 A	03/03/2011
		JP 2011-528006 A	10/11/2011
		TW 200930720 A	16/07/2009
		US 2010-0016301 A1	21/01/2010
		US 8324211 B2	04/12/2012
		US 8426441 B2	23/04/2013
		WO 2009-077334 A1	25/06/2009
		WO 2010-006947 A1	21/01/2010



## 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 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72) 発明者 ワース, デイビッド, ディー.

アメリカ合衆国 2 7 3 1 0 ノースカロライナ州 オークリッジ ターレトン・ドライブ 5 9 0 6

(72) 発明者 ブック, ノーバート

アメリカ合衆国 9 5 0 3 2 カリフォルニア州 ロスガトス コリーン・ドライブ 1 5 4 6 0

F ターム(参考) 4C076 AA53 BB01 CC27 DD05F DD24 DD26 DD28 DD28C DD30C DD38  
DD41C DD46F DD47C DD67 EE16B EE23F EE31 EE32B EE36B EE38  
EE38B EE38C EE42H EE55C FF06 FF09 FF16 FF43  
4C086 AA01 AA02 CB06 GA15 MA03 MA05 MA37 MA52 NA14 ZB26  
ZB27