

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7358317号

(P7358317)

(45)発行日 令和5年10月10日(2023.10.10)

(24)登録日 令和5年9月29日(2023.9.29)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/4985(2006.01) A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 P 1/04 (2006.01) A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 7/00 (2006.01) A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 17/00 (2006.01) A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/06 (2006.01) A 6 1 P 17/06

請求項の数 11 (全368頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-159855(P2020-159855)
 (22)出願日 令和2年9月24日(2020.9.24)
 (62)分割の表示 特願2018-517576(P2018-517576)
)の分割
 原出願日 平成28年10月17日(2016.10.17)
 (65)公開番号 特開2021-20902(P2021-20902A)
 (43)公開日 令和3年2月18日(2021.2.18)
 審査請求日 令和2年10月20日(2020.10.20)
 (31)優先権主張番号 62/242,797
 (32)優先日 平成27年10月16日(2015.10.16)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/267,672
 (32)優先日 平成27年12月15日(2015.12.15)
 (33)優先権主張国・地域又は機関

最終頁に続く

(73)特許権者 512212195
 アッヴィ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、イリノイ・60064
 、ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン
 ・ロード・1
 (74)代理人 110001173
 弁理士法人川口国際特許事務所
 (72)発明者 アイメン・ディー・アラヤン
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・91
 320、ニューベリー・パーク、シーク
 レット・ホロー・レイン・48
 (72)発明者 ジャヤンシー・ジャヤンス
 アメリカ合衆国、イリノイ・60089
 、バッファロー・グローブ、パイン・ツ
 リー・サークル・915

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 (3S, 4R) - 3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e]
] -ピラジン-8-イル) -N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-1-

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) 約7.5mgの(3S, 4R) - 3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a]
] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル) -N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)
) ピロリジン-1-カルボキサミド遊離塩基等価物を送達するために十分な量で存在する
 (3S, 4R) - 3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e]
] ピラジン-8-イル) -N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-1-カル
 ボキサミドの結晶性半水和物；

b) pH調節剤、ここで、該pH調節剤は、有機酸である；および

c) 放出制御ポリマー

を含む、徐放固体剤形であって、前記(3S, 4R) - 3-エチル-4-(3H-イミダ
 ザ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル) -N-(2, 2, 2-トリ
 フルオロエチル) ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性半水和物は、単色K α 1光に
 より約25℃で測定した場合に13.4 $\pm$ 0.2、15.1 $\pm$ 0.2、および21.7 $\pm$
 0.2°2 θ でのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する、徐放固体剤形。

【請求項2】

a) 約15mgの(3S, 4R) - 3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a]
] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル) -N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)
) ピロリジン-1-カルボキサミド遊離塩基等価物を送達するために十分な量で存在する (3S, 4R) - 3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e]

ピラジン-8-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性半水和物；

b) pH調節剤、ここで、該pH調節剤は、有機酸である；および

c) 放出制御ポリマー

を含む、徐放固体剤形であって、前記(3S,4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性半水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、および 21.7 ± 0.2 °2 θ でのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する、徐放固体剤形。

【請求項3】

a) 約30mgの(3S,4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド遊離塩基等価物を送達するために十分な量で存在する(3S,4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性半水和物；

b) pH調節剤、ここで、該pH調節剤は、有機酸である；および

c) 放出制御ポリマー

を含む、徐放固体剤形であって、前記(3S,4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性半水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、および 21.7 ± 0.2 °2 θ でのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する、徐放固体剤形。

【請求項4】

a) 約45mgの(3S,4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド遊離塩基等価物を送達するために十分な量で存在する(3S,4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性半水和物；

b) pH調節剤、ここで、該pH調節剤は、有機酸である；および

c) 放出制御ポリマー

を含む、徐放固体剤形であって、前記(3S,4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性半水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、および 21.7 ± 0.2 °2 θ でのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する、徐放固体剤形。

【請求項5】

前記放出制御ポリマーが親水性ポリマーである、請求項1から4のいずれか1項に記載の徐放固体剤形。

【請求項6】

前記有機酸が、約10重量／重量％から約35重量／重量％の量で存在する、請求項5に記載の徐放固体剤形。

【請求項7】

前記有機酸が、酒石酸である、請求項5または請求項6に記載の徐放固体剤形。

【請求項8】

前記徐放固体剤形が、使用環境に侵入する際に、当該使用環境のpHに実質的に依存しない速度での(3S,4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの放出を提供し、前記使用環境が約1.2から約6.8のpH

10

20

30

40

50

範囲を有する、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の徐放固体剤形。

【請求項 9】

前記徐放固体剤形が、標準的な USP 回転羽根装置中 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で 50mM pH 6.8 リン酸ナトリウム緩衝剤 900mL を含む試験媒体に加えた場合、その羽根を $75\text{rpm} \pm 4\%$ で回転させた場合に、約 8 時間経過後に約 50% から約 90% の (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性半水和物を溶かす、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の徐放固体剤形。

【請求項 10】

単位剤形あたり、 15mg の (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド遊離塩基等価物を送達するために十分な量の (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性半水和物を含む、経口徐放 1 日 1 回医薬組成物であって、

前記経口徐放 1 日 1 回医薬組成物は、

(i) 顆粒内コアにおける、 15.4mg の (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性半水和物、 40.0mg の微結晶セルロース、および 4.8mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース；

(ii) 顆粒外コアにおける、 122.5mg の微結晶セルロース、 100.6mg のマンニトール、 96.0mg の酒石酸、 91.2mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース、 2.4mg のコロイド状二酸化ケイ素／シリカ、および 7.2mg のステアリン酸マグネシウム；および

(iii) ポリビニルアルコール、二酸化チタン、ポリエチレングリコール 3350、タルク、および酸化鉄を含む 14.4mg のフィルムコート

からなる経口徐放 1 日 1 回フィルムコート錠剤と生物学的に同等であり、

前記 (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性半水和物は、単色 $K\alpha$ 1 光により約 25°C で測定した場合に 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、および $21.7 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ でのピークを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する、経口徐放 1 日 1 回医薬組成物。

【請求項 11】

30mg の (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド遊離塩基等価物を送達するために十分な量の (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性半水和物を含む、経口徐放固体剤形であって、

前記固体剤形は、

(i) 顆粒内コアにおける、 30.7mg の (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性半水和物、 79.9mg の微結晶セルロース、および 9.5mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース；

(ii) 顆粒外コアにおける、 67.2mg の微結晶セルロース、 100.6mg のマンニトール、 96.0mg の酒石酸、 86.5mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース、 2.4mg のコロイド状二酸化ケイ素／シリカ、および 7.2mg のステアリン酸マグネシウム；および

(iii) ポリビニルアルコール、二酸化チタン、ポリエチレングリコール 3350、タルク、および酸化鉄を含む 14.4mg のフィルムコート

からなる経口徐放フィルムコート錠剤と生物学的に同等であり、
前記(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性半水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に13.4±0.2、15.1±0.2、および21.7±0.2°2 θ でのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する、経口徐放固体剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2015年10月16日出願の米国仮特許出願第62/242,797号の利益を主張し、2015年12月15日出願の米国仮特許出願第62/267,672号の利益を主張し；2016年2月29日出願の米国仮特許出願第62/301,537号の利益を主張し；2016年6月20日出願の米国仮特許出願第62/352,380号の利益を主張するものであり、これらの出願は全て、参照によって全体が本明細書に組み込まれるものとする。

【0002】

本開示は、(a)(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド(「化合物1」と称される)の製造方法、(b)化合物1の製造で使用される中間体および中間体の製造方法；(c)化合物1の固体型、(d)化合物1の1以上の固体型および任意選択的に1以上の別の治療剤を含む医薬組成物；(e)処置を必要とする対象者に対して化合物1の1以上の固体型を投与することでヤヌスキナーゼ関連状態(関節リウマチなど)を治療する方法；(f)化合物1の固体型を含む第1の医薬組成物および任意選択的に1以上の別の治療剤を含む第2の医薬組成物を含むキット；(g)化合物1の固体型の製造方法；および(h)そのような方法で製造される化合物1の固体型に関するものである。

【背景技術】

【0003】

(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド(「化合物1」)は最初に国際特許出願WO2011/068881A1に開示されており、それは参照によって全体が本明細書に組み込まれる。その化合物は、ヤヌスキナーゼ(「JAK」)阻害剤として、特にJAK-1阻害剤としての活性を有する。関節リウマチの治療への当該化合物の使用を評価する臨床試験が現在行われている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【文献】国際公開第2011/068881号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

許容される固体特性(例えば化学的安定性、熱的安定性、溶解度、吸湿性および/または粒径など)を有する化合物1の固体型および相当する医薬製剤の単離および商業的規模での製造、化合物の製造可能性(収率、結晶化時の不純物排除、濾過特性、乾燥特性、および粉碎特性など)、および製剤の実現性(打錠時の圧力または圧縮力に関する安定性など)が、下記でかなり詳細に議論される多くの問題を引き起こしている。従って、現在、これらの特性の許容されるバランスを有し、薬学的に許容される固体製剤の製造で使用可能な1以上の化合物1の固体型が必要とされている。

10

20

30

40

50

【0006】

さらに、現在知られている化合物1の製造方法では、トリメチルシリルジアゾメタンまたはジアゾメタンなどの特に有害な試薬の使用が関与し、結晶性生成物が製造されない。従って、特に有害な試薬の使用を回避し、結晶性生成物および結晶性中間体を製造することができる化合物1およびその薬学的に許容される塩の製造方法も必要とされている。

【0007】

さらに、持続的ピーク血漿濃度は理論的には、徐放基剤系によって達成することができる。しかしながら、そのような系がHPMCなどの親水性ポリマーでできている場合、それがpH依存的可溶性薬物のpH依存的薬物放出を提供することは滅多になく、それは通常は、実際上不溶の薬物以外、0次放出を達成することができない。予想外に、そのような系で酒石酸をpH調節剤として用いた場合に、環境のpHとは無関係に一定の速度で化合物1を放出させることができることが発見されている。

10

【0008】

予想外の所見で、親水性ポリマー基剤系を含む錠剤が浸食されるに連れて、化合物1がHPMCと反応して、より厚いゲル層が生じ、それが錠剤からの化合物1の放出を遅らせることが発見された。得られたゲル層は、化合物1が溶解するのに好適な環境を提供した。

【課題を解決するための手段】

【0009】

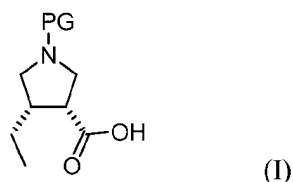
1態様において、本開示は、化合物1、またはその薬学的に許容される塩の製造方法に関するものである。その方法は、

20

a) 式(I)の化合物：

【0010】

【化1】

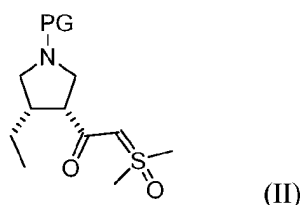


またはその薬学的に許容される塩をトリメチルスルホキシニウムクロライドと反応させて、式(II)の化合物：

30

【0011】

【化2】



40

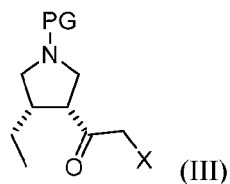
(PGは保護基である。)を形成すること；

b) 式(II)の化合物をLiXおよびスルホン酸と接触させて、式(III)の化合物：

【0012】

50

【化 3】

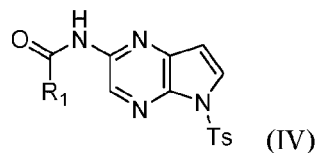


(XはBrまたはClである。)を形成すること；

c) 式 (III) の化合物を式 (IV) の化合物：

【0013】

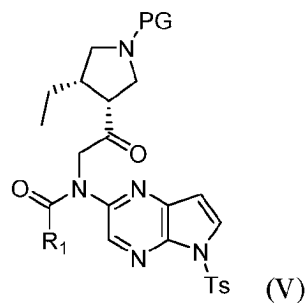
【化 4】



と反応させて、式 (V) の化合物：

【0014】

【化 5】

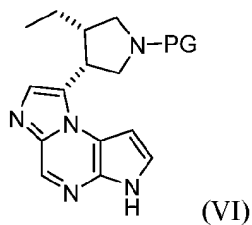


(R1は、アルキル、アリール、および-OR2からなる群から選択され；R2はアルキルであり；Tsはトシルである。)を製造すること；

d) 式 (V) の化合物をパーフルオロ酸無水物および有機塩基と接触させて、式 (VI) の化合物：

【0015】

【化 6】



を形成すること；

e) 式 (VI) の化合物を脱保護し、式 (VII) の化合物：

【0016】

10

20

30

40

50

の薬学的に許容される塩を形成すること；

10

別の態様において、本開示は、化合物 1、またはその薬学的に許容される塩の製造方法に関するものである。その方法は、

【 0 0 1 8 】

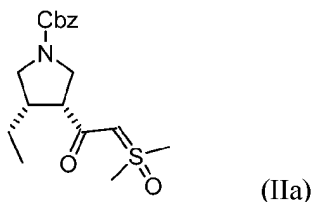
(Ib)

20

を、カルボニルジイミダゾールおよび強塩基の存在下にトリメチルスルホニウムクロライドと反応させて、式 (I I a) の化合物：

【 0 0 1 9 】

【化 9】



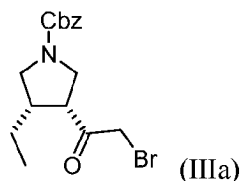
30

(C b z はカルボキシベンジルである。)を形成すること；

b) 式 (I I a) の化合物を臭化リチウムおよびスルホン酸と反応させて、式 (I I I a) の化合物：

【 0 0 2 0 】

【化 1 0】



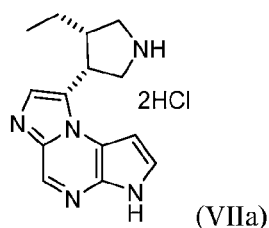
40

を形成すること；

c) 式 (I I I a) の化合物を、リチウム *t e r t* -ブトキシドの存在下に式 (I V a) の化合物:

【 0 0 2 1 】

【化 1 5】



を形成すること；

g) 式 (VIIa) の化合物をカルボニルジイミダゾールの存在下に 2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンと反応させて、化合物 1 を製造することを含む。

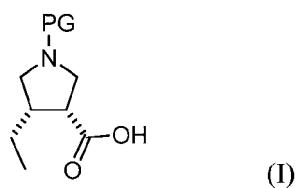
【0026】

別の態様において、本開示は、化合物 1 の製造方法に関するものである。その方法は、

a) 式 (I) の化合物：

【0027】

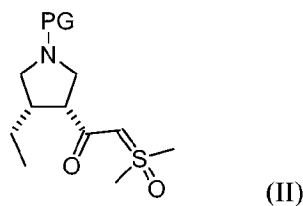
【化 1 6】



またはその薬学的に許容される塩をトリメチルスルホニウムクロライドと反応させて、式 (II) の化合物：

【0028】

【化 1 7】

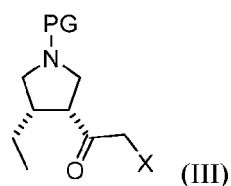


(PG は保護基である。) を形成すること；

b) 式 (II) の化合物を LiX およびスルホン酸と接触させて、式 (III) の化合物：

【0029】

【化 1 8】



(X は Br または Cl である。) を形成すること；

c) 式 (III) の化合物を式 (IV) の化合物：

【0030】

10

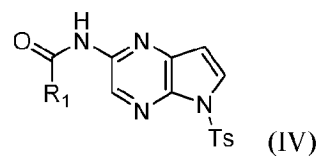
20

30

40

50

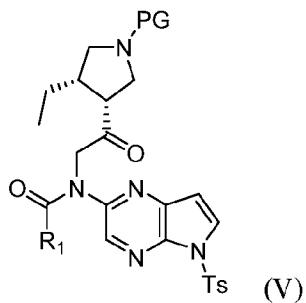
【化 1 9】



と反応させて、式 (V) の化合物：

【 0 0 3 1】

【化 2 0】



10

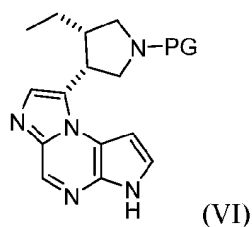
(R₁ は、アルキル、アリール、および -OR₂ からなる群から選択され； R₂ はアルキルであり； Ts はトシルである。) を製造すること；

20

d) 式 (V) の化合物をパーフルオロ酸無水物および有機塩基と接触させて、式 (VI) の化合物：

【 0 0 3 2】

【化 2 1】



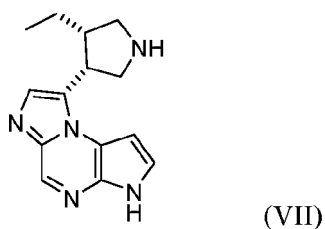
30

を製造すること；

e) 式 (VI) の化合物を脱保護して式 (VII) の化合物：

【 0 0 3 3】

【化 2 2】



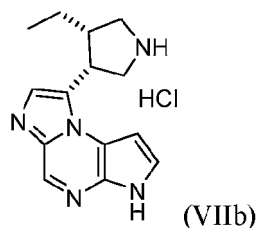
40

を形成し、式 (VII) の化合物を塩酸と接触させて、式 (VIIb) の化合物：

【 0 0 3 4】

50

【化 2 3】



を形成すること；

f) 式 (VIIb) の化合物を塩基と接触させて、式 (VII) の化合物を形成すること；

10

g) 式 (VII) の化合物を 2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンと反応させて、化合物 1 を製造すること；

h) 化合物 1 を L-酒石酸と接触させて、化合物 1 の酒石酸塩を製造すること；ならびに

i) 前記酒石酸塩を炭酸ナトリウムおよび重炭酸ナトリウムと接触させて、化合物 1 を製造すること

を含む。

【0035】

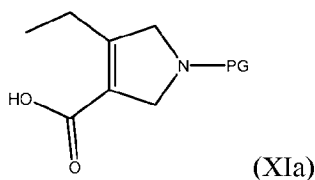
別の態様において、本開示は、化合物 1、またはその薬学的に許容される塩の製造方法に関するものである。その方法は、

20

a) 式 (XIa) の化合物：

【0036】

【化 2 4】

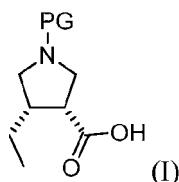


を式 (I) の化合物：

30

【0037】

【化 2 5】



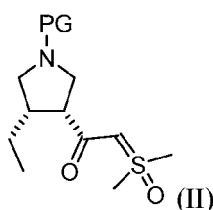
(PG は保護基である。) に変換すること；

b) 式 (I) の化合物をトリメチルスルホキシニウムクロライドと反応させて、式 (II) の化合物

40

【0038】

【化 2 6】



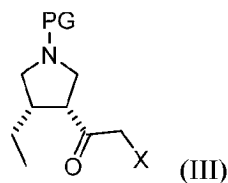
50

を形成すること；

c) 式 (I I) の化合物を H B r もしくは H C l の無水供給源と接触させて、式 (I I I) の化合物

【0039】

【化27】



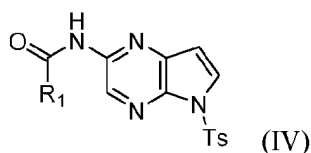
10

(XはBrまたはClである。)を形成すること；

d) 式 (I I I) の化合物を式 (I V) の化合物

【0040】

【化28】

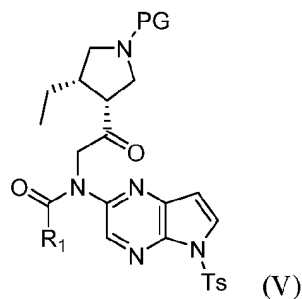


20

と反応させて、式 (V) の化合物

【0041】

【化29】



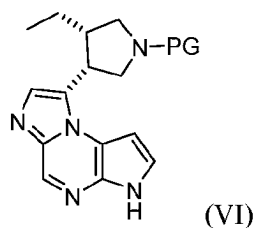
30

(R1は、アルキル、アリール、および-OR2からなる群から選択され；R2はアルキルであり；Tsはトシルである。)を製造すること；

e) 式 (V) の化合物をパーフルオロ酸無水物および有機塩基と接触させて、式 (V I) の化合物

【0042】

【化30】



40

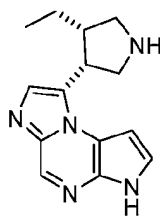
を形成すること；

f) 式 (V I) の化合物を脱保護し、式 (V I I) の化合物：

【0043】

50

【化 3 1】



(VII)

の薬学的に許容される塩を形成すること；ならびに

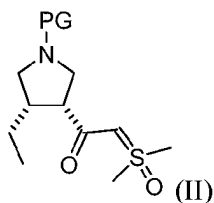
g) 前記式 (V I I) の化合物の薬学的に許容される塩を 2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンと反応させて、化合物 1 を製造することを含む。

【0 0 4 4】

別の態様において、本開示は、式 (I I) の化合物：

【0 0 4 5】

【化 3 2】



20

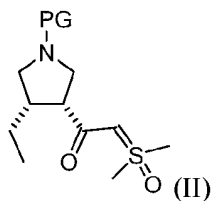
(PG は保護基である。) に関するものである。

【0 0 4 6】

別の態様において、当開示は、式 (I I) の化合物：

【0 0 4 7】

【化 3 3】



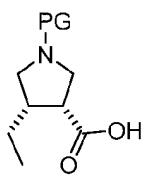
30

(PG は保護基である。) の製造方法であって、

式 (I) の化合物：

【0 0 4 8】

【化 3 4】



(I)

40

またはその薬学的に許容される塩を、トリメチルスルホニウムクロライドと反応させて、式 (I I) の化合物を形成することを含む方法に関するものである。

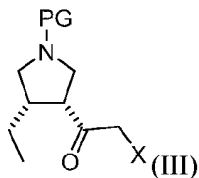
【0 0 4 9】

別の態様において、本開示は、式 (I I I) の化合物：

【0 0 5 0】

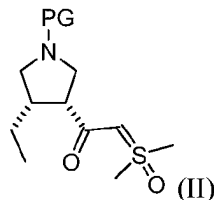
50

【化 3 5】



の製造方法であって、
 式 (I I) の化合物：
 【 0 0 5 1】
 【化 3 6】

10

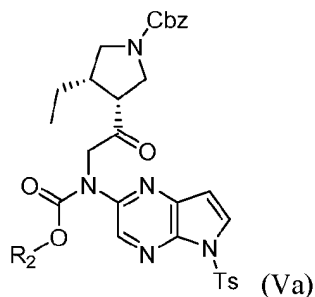


を L i X およびスルホン酸と接触させて、式 (I I I) の化合物 (P G は保護基であり；
 X は B r または C l である。) を形成することを含む方法に関するものである。

20

【 0 0 5 2】

別の態様において、本開示は、式 (V a) の化合物
 【 0 0 5 3】
 【化 3 7】

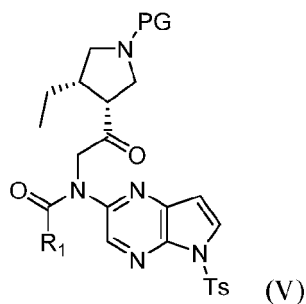


30

(R 2 はメチルまたはエチルであり；T s はトシルである。) に関するものである。

【 0 0 5 4】

別の態様において、本開示は、式 (V) の化合物：
 【 0 0 5 5】
 【化 3 8】

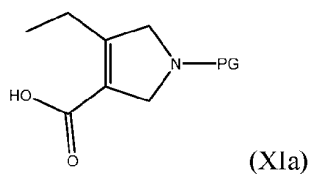


40

の製造方法であって、
 a) 式 (X I a) の化合物：
 【 0 0 5 6】

50

【化 3 9】

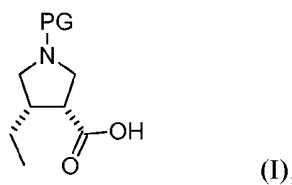


を式 (I) の化合物：

【 0 0 5 7】

【化 4 0】

10



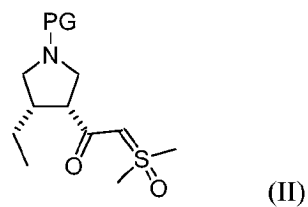
に変換すること；

b) 式 (I) の化合物をトリメチルスルホキシニウムクロライドと反応させて、式 (I I) の化合物：

【 0 0 5 8】

【化 4 1】

20



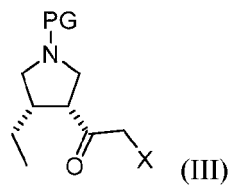
を形成すること；

c) 式 (I I) の化合物を H B r もしくは H C l の無水供給源と接触させて、式 (I I I) の化合物：

【 0 0 5 9】

【化 4 2】

30



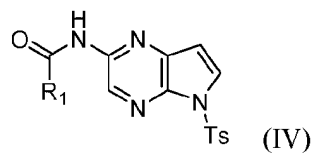
を形成すること；

d) 式 (I I I) の化合物を式 (I V) の化合物：

【 0 0 6 0】

【化 4 3】

40



と反応させて、式 (V) の化合物：

【式中、

50

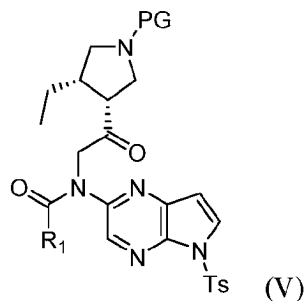
PGは保護基であり；
 XはBrまたはClであり；
 R₁は、アルキル、アリール、およびOR₂からなる群から選択され；
 R₂はアルキルであり；
 Tsはトシルである。]を製造することを含む方法に関するものである。

【0061】

別の態様において、当開示は、結晶性の式(V)の化合物：

【0062】

【化44】



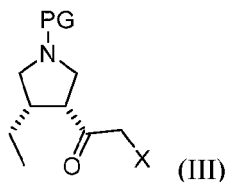
10

の製造方法であって、

a) 式(III)の化合物：

【0063】

【化45】

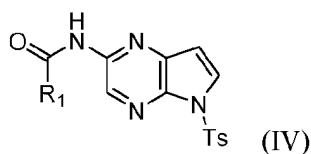


20

を式(IV)の化合物：

【0064】

【化46】



30

と反応させて、式(V)の化合物を製造すること

[式中、

PGは保護基であり；
 XはBrまたはClであり；
 R₁はOR₂であり；
 R₂はメチルまたはエチルであり；
 Tsはトシルである。]

40

を含む方法に関するものである。

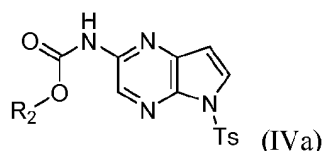
【0065】

別の態様において、本開示は、式(IVa)の化合物：

【0066】

50

【化 4 7】



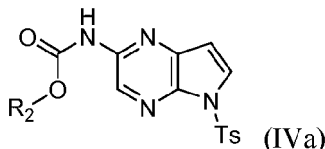
(R 2 はメチルまたはエチルであり、 T s はトシルである。) に関するものである。

【 0 0 6 7】

別の態様において、本開示は、式 (I V a) の化合物：

【 0 0 6 8】

【化 4 8】

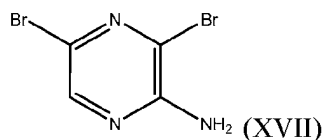


(R 2 はメチルまたはエチルであり、 T s はトシルである。) の製造方法であって、

a) 式 (X V I I) の化合物：

【 0 0 6 9】

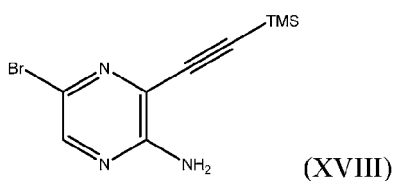
【化 4 9】



を、触媒の存在下にトリメチルシリルアセチレンと反応させて、式 (X V I I I) の化合物：

【 0 0 7 0】

【化 5 0】

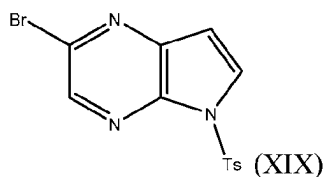


(T M S はトリメチルシリルである。) を形成すること；

b) 式 (X V I I I) の化合物を、塩基の存在下に p -トルエンスルホニルクロライドと接触させて、式 (X I X) の化合物

【 0 0 7 1】

【化 5 1】



(T s はトシルである。) を形成すること；ならびに

c) 式 (X I X) の化合物を、触媒および配位子の存在下にカーバメートと反応させて、式 (I V a) の化合物を形成すること (当該カーバメートは、メチルカーバメートおよびエチルカーバメートからなる群から選択される。)

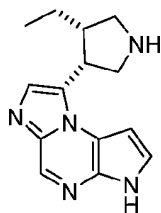
を含む方法に関するものである。

【0072】

別の態様において、本開示は、式(VII)の化合物：

【0073】

【化52】



(VII)

10

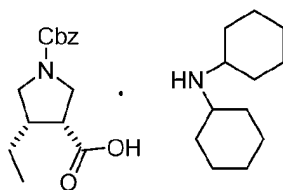
またはその薬学的に許容される塩に関するものである。

【0074】

別の態様において、本開示は、式(Ib)の化合物：

【0075】

【化53】



(Ib)

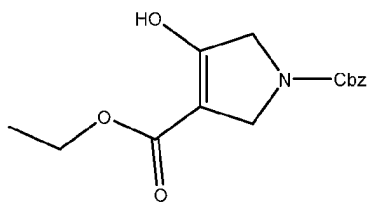
20

(Cbzはカルボキシベンジルである。)の製造方法であって、

(i) カルボキシベンジルーグリシンエチルエステルをアクリル酸エチルと反応させて、式(VIII)の化合物：

【0076】

【化54】



(VIII)

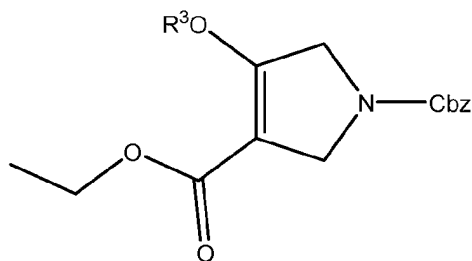
30

を形成すること；

(ii) 式(VIII)の化合物を保護して、式(IX)の化合物：

【0077】

【化55】



(IX)

40

(R3は、CF3SO2-；CH3SO2-；およびトシルからなる群から選択される。)を形成すること；

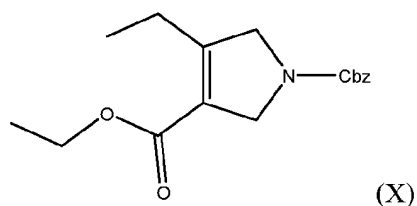
(iii) 式(IX)の化合物を、触媒の存在下にエチルボロン酸、エチルマグネシウム

50

ムブロマイド、またはエチル亜鉛クロライドのうちのひとつと接触させて、式 (X) の化合物：

【0078】

【化56】



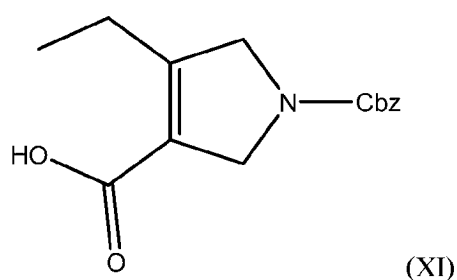
10

を形成すること；

(iv) 式 (X) の化合物を加水分解して、式 (XI) の化合物：

【0079】

【化57】



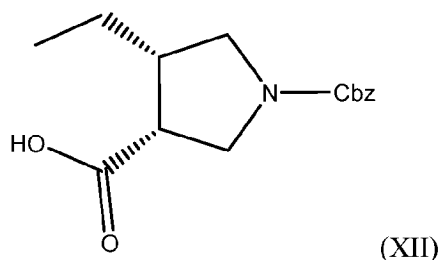
20

を製造すること；

(v) 式 (XI) の化合物を式 (XII) の化合物：

【0080】

【化58】



30

に変換すること；

(vi) 式 (XII) の化合物をジシクロヘキシルアミンと接触させて、式 (Ib) の化合物を形成すること

を含む方法に関するものである。

【0081】

別の態様において、本開示は、(3R, 4S) - 1 - ((ベンジロキシ) カルボニル) - 4 - エチルピロリジン - 3 - カルボキシレート のジシクロヘキシルアミン塩に関するものである。

【0082】

1 態様において、本開示は、薬学的に許容される化合物 1 の固体型に関するものである。

【0083】

別の態様において、本開示は、化合物 1 の非晶質遊離塩基に関するものである。

【0084】

別の態様において、本開示は、結晶性の化合物 1 に関するものである。

【0085】

40

50

別の態様において、本開示は、化合物 1 の結晶性水和物に関するものである。

【0086】

別の態様において、本開示は、化合物 1 の結晶性酒石酸塩に関するものである。

【0087】

別の態様において、本開示は、化合物 1 の遊離塩基水和物型 C に関するものである。

【0088】

別の態様において、本開示は、化合物 1 の遊離塩基水和物型 B に関するものである。

【0089】

別の態様において、本開示は、化合物 1 の結晶性無水物に関するものである。

【0090】

別の態様において、本開示は、化合物 1 の遊離塩基無水物型 D に関するものである。

【0091】

別の態様において、本開示は、1 以上の化合物 1 の固体型、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関するものである。

【0092】

別の態様において、本開示は、1 以上の化合物 1 の固体型、約 10 重量／重量％から約 35 重量／重量％の酒石酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸およびこれらの組み合わせからなる群から選択される有機酸、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関するものである。1 実施形態において、当該固体型は酒石酸塩水和物である。1 実施形態において、その固体型は遊離塩基水和物型 C である。

【0093】

別の態様において、本開示は、1 以上の化合物 1 の固体型、および、任意選択的に、1 以上の別の治療剤を含む医薬組成物に関するものである。

【0094】

別の態様において、本開示は、対象者に対して、治療上有効量の化合物 1 の固体型を投与することを含む、JAK 関連状態（関節リウマチなど）の、そのような状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者での治療方法に関するものである。別の態様において、本開示は、JAK 関連状態（関節リウマチなど）の、対象者での、特にその状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者での治療で使用される、治療上有効量の化合物 1 の固体型を含む医薬組成物に関するものである。

【0095】

別の態様において、本開示は、関節リウマチの治療方法に関するものであり、「関節リウマチ」という用語は若年性関節リウマチ、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎病、シェーグレン症候群、乾癬性関節炎を含む。

【0096】

別の態様において、本開示は、炎症性腸疾患の治療方法に関するものであり、「炎症性腸疾患」という用語はクローン病、小児クローン病および潰瘍性大腸炎を含む。

【0097】

別の態様において、本開示は、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、尋常性乾癬、爪乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、円形脱毛症、汗腺膿瘍、アトピー性皮膚炎および全身性エリテマトーデスからなる群から選択される状態の、そのような状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者における治療方法であって、対象者に対して治療上有効量の化合物 1 の固体型を投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、尋常性乾癬、爪乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、円形脱毛症、汗腺膿瘍、アトピー性皮膚炎、および全身性エリテマトーデスからなる群から選択されるの、対象者での、特にその状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者での治療に使用される、治療上有効量の化合物 1 の固体型を含む医薬組成物に関するものである。

【0098】

10

20

30

40

50

別の態様において、本開示は、JAK関連状態（関節リウマチなど）の、そのような状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者での治療方法であって、1以上の別の治療剤（例えば、JAK阻害剤ではない関節リウマチ治療のための治療剤）と組み合わせて化合物1の固体型を対象者に投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、JAK関連状態（関節リウマチなど）の、対象者での、特にはその状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者での治療で使用される、1以上の別の治療剤（例えば、JAK阻害剤ではない関節リウマチ治療のための治療剤）と組み合わせた本開示に記載の化合物1の固体型を含む医薬組成物に関するものである。

【0099】

別の態様において、本開示は、中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、治療上有効量の本明細書で開示の1以上の形態での化合物1を、その状態を患うかそれに感受性の対象者に投与することを含む方法に関するものである。特定の態様において、そのような方法は、1日1回7.5mgまたは1日1回15mg、または1日1回30mg、または1日1回45mgの本明細書に開示の1以上の形態での化合物1を対象者に投与することを含むことができる。このまたは別の特定の態様において、対象者には、遊離塩基型Cでの化合物1を投与することができる。このまたはさらに別の特定の態様において、対象者は、メトトレキサートに対する不十分な応答を有し得る。このまたはさらに別の特定の態様において、対象者は、関節リウマチに承認されているバイオ医薬品に対する不十分な応答を有し得る。このまたはさらに別の特定の態様において、対象者は、関節リウマチに承認されたバイオ医薬品の投与を過去に受けたことがないものであることができる。

【0100】

別の態様において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチを有する成人対象者の治療方法であって、対象者に対して、a) 約7.5mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物または結晶性無水物；またはb) 約15mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；またはc) 約30mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；またはd) 約45mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物、を投与することを含む方法に関するものである。1実施形態において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチを有する成人対象者の治療で使用するための医薬組成物であって、当該使用が、前記対象者に前記医薬組成物を投与することを含み、当該医薬組成物が、a) 約7.5mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；またはb) 約15mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；またはc) 約30mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；またはd) 約45mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を含む、医薬組成物に関するものである。

【0101】

別の実施形態において、本開示は、成人対象者での関節リウマチ関連の構造的損傷の治療方法であって、対象者に対して、a) 約7.5mg/日の化合物1遊離塩基もしくはそ

れの薬学的に許容される塩、または対象者に対して約 7.5 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または b) 約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または c) 約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または d) 約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物、を投与することを含み；成人対象者での構造的損傷が阻害もしくは低減される治療方法に関するものである。1 実施形態において、当該開示は、成人対象者での関節リウマチ関連の構造的損傷の治療で使用するための医薬組成物であって、当該使用が、前記対象者に前記医薬組成物を投与することを含み、前記医薬組成物が、a) 約 7.5 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約 7.5 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または b) 約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または c) 約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または d) 約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を含み；成人対象者での構造的損傷が阻害もしくは低減される医薬組成物に関するものである。

【0102】

別の態様において、本開示は、成人対象者での中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、当該方法が、対象者に対して、a) 約 7.5 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約 7.5 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または b) 約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または c) 約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または d) 約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を投与することを含み；対象者が治療前に少なくとも 6 の関節腫脹、少なくとも 6 の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する方法に関するものである。1 実施形態において、本開示は、成人対象者での中等度ないし重度活動性関節リウマチの治療で使用するための医薬組成物であって、当該使用が、前記対象者に前記医薬組成物を投与することを含み、当該医薬組成物が、a) 約 7.5 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約 7.5 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または b) 約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または c) 約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物

和物もしくは結晶性無水物；またはd) 約45 mg/日の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約45 mg/日の化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を含み；対象者が治療前に少なくとも6の関節腫脹、少なくとも6の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する医薬組成物に関するものである。

【0103】

別の態様において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減方法であって、当該方法が対象者に対して、a) 約7.5 mg/日の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約7.5 mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；またはb) 約15 mg/日の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約15 mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；またはc) 約30 mg/日の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約30 mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；またはd) 約45 mg/日の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約45 mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を投与することを含む方法に関するものである。1実施形態において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減において使用するための医薬組成物であって、当該使用が、前記対象者に前記医薬組成物を投与することを含み、当該医薬組成物が、a) 約7.5 mg/日の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約7.5 mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；またはb) 約15 mg/日の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約15 mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；またはc) 約30 mg/日の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約30 mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；またはd) 約45 mg/日の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に対して約45 mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を含む医薬組成物に関するものである。

【0104】

別の態様において、本開示は、化合物1の固体型を含む1以上の医薬組成物を含むキットに関するものである。そのキットは、1以上の別の治療剤を含む別の医薬組成物および/または説明書、例えばキットの使用説明書を含んでも良い。

【0105】

別の態様において、本開示は、化合物1の固体型の製造方法に関するものである。

【0106】

別の態様において、本開示は、そのような方法に従って製造される化合物1の固体型に関するものである。

【0107】

別の態様において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチを有する成人対象者の治療方法であって、当該方法が、対象者に対して、約7.5 mg、もしくは約15 mg、もしくは約30 mg、もしくは約45 mgの化合物1遊離塩基、または約7.5 mg、もしくは約15 mg、もしくは約30 mg、もしくは約45 mgの化合物1遊離塩基等価物を対象者に送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物を投与することを含む方法に関するものである。このまたは別の特定の態様において、水和物は半水和物であることができる。このまたは別の態様において、半水和物は遊離塩基水和物型Cであること

ができる。このまたはさらに別の特定の態様において、対象者は、1以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDS）、例えばメトトレキセートに対して不十分な応答もしくは耐容性を有することができる。このまたはさらに別の特定の態様において、対象者は、DMARDSの投与を過去に受けたことがないものであることができる。このまたはさらに別の特定の態様において、対象者は、1以上のDMARDをさらに投与されても良い。

【0108】

別の態様において、本開示は、成人対象者での関節リウマチ関連の構造的損傷の治療方法であって、当該方法が対象者に対して約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mg／日の化合物1遊離塩基、または対象者に約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mg／日の化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物を投与することを含み、成人対象者での構造的損傷が阻害もしくは低減される方法に関するものである。このまたは別の特定の態様において、水和物は半水和物であることができる。このまたは別の態様において、半水和物は遊離塩基水和物型Cであることができる。

10

【0109】

別の態様において、本開示は、成人対象者での中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、当該方法が、対象者に対して約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mg／日の化合物1遊離塩基、または対象者に約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mg／日の化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物を投与することを含み、対象者が、治療前に少なくとも6の関節腫脹、少なくとも6の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する方法に関するものである。このまたは別の特定の態様において、水和物は半水和物であることができる。このまたは別の態様において、半水和物は遊離塩基水和物型Cであることができる。

20

【0110】

別の態様において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減方法であって、当該方法が対象者に対して約7.5mg／日の化合物1遊離塩基、または対象者に約7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物を投与することを含む方法に関するものである。このまたは別の特定の態様において、水和物は半水和物であることができる。このまたは別の態様において、半水和物は遊離塩基水和物型Cであることができる。

30

【0111】

別の態様において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減方法であって、当該方法が対象者に対して、約15mg／日の化合物1遊離塩基、または対象者に約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物を投与することを含む方法に関するものである。このまたは別の特定の態様において、水和物は半水和物であることができる。このまたは別の態様において、半水和物は遊離塩基水和物型Cであることができる。

【0112】

別の態様において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減方法であって、当該方法が対象者に対して、約30mg／日の化合物1遊離塩基、または対象者に対して約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物を投与することを含む方法に関するものである。このまたは別の特定の態様において、水和物は半水和物であることができる。このまたは別の態様において、半水和物は遊離塩基水和物型Cであることができる。

40

【0113】

別の態様において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減方法であって、当該方法が、対象者に対して約45mg／日の化合物1遊離塩基、または対象者に約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物を投与することを含む方法に関するもの

50

である。このまたは別の特定の態様において、水和物は半水和物であることができる。このまたは別の態様において、半水和物は遊離塩基水和物型Cであることができる。

【0114】

別の態様において、本開示は、化合物1の結晶性水和物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、当該組成物が、約7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量で当該結晶性水和物を含む組成物に関するものである。このまたは別の特定の態様において、水和物は半水和物であることができる。このまたは別の態様において、半水和物は遊離塩基水和物型Cであることができる。

【0115】

別の態様において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減方法であって、当該組成物が、約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量で当該結晶性水和物を含む組成物に関するものである。このまたは別の特定の態様において、水和物は半水和物であることができる。このまたは別の態様において、半水和物は遊離塩基水和物型Cであることができる。

10

【0116】

別の態様において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減方法であって、当該組成物が、約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量で当該結晶性水和物を含む組成物に関するものである。このまたは別の特定の態様において、水和物は半水和物であることができる。このまたは別の態様において、半水和物は遊離塩基水和物型Cであることができる。

20

【0117】

別の態様において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減方法であって、当該組成物が、約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量で当該結晶性水和物を含む組成物に関するものである。このまたは別の特定の態様において、水和物は半水和物であることができる。このまたは別の態様において、半水和物は遊離塩基水和物型Cであることができる。

【0118】

別の態様において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチを有する成人対象者の治療方法であって、当該方法が対象者に対して約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mgの化合物1の結晶性水和物を投与することを含む方法に関するものである。このまたは別の特定の態様において、水和物は半水和物であることができる。このまたは別の態様において、半水和物は遊離塩基水和物型Cであることができる。

30

【0119】

別の態様において、本開示は、成人対象者での関節リウマチ関連の構造的損傷の治療方法であって、当該方法が対象者に対して約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mg／日の化合物1の結晶性水和物を投与することを含み、成人対象者での構造的損傷が阻害もしくは低減される方法に関するものである。このまたは別の特定の態様において、水和物は半水和物であることができる。このまたは別の態様において、半水和物は遊離塩基水和物型Cであることができる。

40

【0120】

別の態様において、本開示は、成人対象者での中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、当該方法が対象者に対して約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mg／日の化合物1の結晶性水和物を投与することを含み、対象者が、治療前に少なくとも6の関節腫脹、少なくとも6の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する方法に関するものである。このまたは別の特定の態様において、水和物は半水和物であることができる。このまたは別の態様において、半水和物は遊離塩基水和物型Cであることができる。

【0121】

別の態様において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での

50

関節リウマチの徴候および症状の軽減方法であって、当該方法が対象者に対して約 7.5 mg、もしくは約 15 mg、もしくは約 30 mg、もしくは約 45 mg / 日の化合物 1 の結晶性水和物を投与することを含む方法に関するものである。このまたは別の特定の態様において、水和物は半水和物であることができる。このまたは別の態様において、半水和物は遊離塩基水和物型 C であることができる。

【0122】

別の態様において、本開示は、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩、親水性ポリマー、および pH 調節剤を含む経口投与用の徐放製剤であって、当該親水性ポリマーが水と接触すると、化合物 1 および pH 調節剤を溶解させるのに適した環境を提供するゲル層を形成する製剤に関するものである。

10

【0123】

別の態様において、本開示は、医薬組成物の製造方法であって、(a) 化合物 1 またはその薬学的に許容される塩、または化合物 1 の固体型、および一つの別の組成物成分の少なくとも一部を合わせて乾式造粒混合物を形成すること；(b) 前記乾式造粒混合物を造粒液と接触させて湿式造粒混合物を形成すること；(c) 前記湿式造粒混合物を乾燥させて粒状材料を形成すること；(d) 前記粒状材料を粉碎して粉碎粒状材料を形成すること；(e) 前記粉碎粒状材料を残りの組成物成分と合わせること；および (f) 前記組成物を圧縮して医薬組成物を形成することを含む方法に関するものである。

【図面の簡単な説明】

【0124】

20

【図 1 A】非晶質遊離塩基の一つの製造方法を模式的に示す図である。

【図 1 B】遊離塩基水和物型 C の一つの製造方法を模式的に示す図である。

【図 1 C】酒石酸塩水和物の一つの製造方法を模式的に示す図である。

【図 2 A】非晶質遊離塩基（沈殿による）に相当する粉末 X 線回折パターンである。

【図 2 B】非晶質遊離塩基（脱水による）に相当する粉末 X 線回折パターンである。

【図 3 A】遊離塩基溶媒和物型 A（酢酸イソプロピル / 水溶媒和物）に相当する粉末 X 線回折パターンである。

【図 3 B】遊離塩基水和物型 B に相当する粉末 X 線回折パターンである。

【図 3 C】遊離塩基水和物型 C に相当する粉末 X 線回折パターンである。

【図 3 D】酒石酸塩水和物に相当する粉末 X 線回折パターンである [実験 PXRD パターンを図 3 D の下部に示してあり、計算 PXRD パターンを図 3 D の上部に示してある。]

30

【図 3 E】塩酸塩溶媒和物型 A A に相当する粉末 X 線回折パターンである。

【図 3 F】塩酸塩溶媒和物型 B B に相当する粉末 X 線回折パターンである。

【図 3 G】塩酸塩溶媒和物型 C C に相当する粉末 X 線回折パターンである。

【図 3 H】L-マレイン酸塩型 A A A に相当する粉末 X 線回折パターンである。

【図 3 I】L-マレイン酸塩型 B B B に相当する粉末 X 線回折パターンである。

【図 3 J】遊離塩基無水物型 D に相当する粉末 X 線回折パターンである。

【図 4 A】非晶質遊離塩基（沈殿による）に相当する熱重量分析サーモグラムである。

【図 4 B】非晶質遊離塩基（脱水による）に相当する熱重量分析サーモグラムである。

【図 4 C】遊離塩基溶媒和物型 A に相当する熱重量分析サーモグラムである。

40

【図 4 D】遊離塩基水和物型 B に相当する熱重量分析サーモグラムである。

【図 4 E】遊離塩基水和物型 C に相当する熱重量分析サーモグラムである。

【図 4 F】酒石酸塩水和物に相当する熱重量分析サーモグラムである。

【図 4 G】塩酸塩溶媒和物型 A A に相当する熱重量分析サーモグラムである。

【図 4 H】L-マレイン酸塩型 B B B に相当する熱重量分析サーモグラムである。

【図 4 I】遊離塩基無水物型 D に相当する熱重量分析サーモグラムである。

【図 5 A】非晶質遊離塩基（脱水による）に相当する示差走査熱量測定サーモグラムである。

【図 5 B】遊離塩基水和物型 B に相当する示差走査熱量測定サーモグラムである。

【図 5 C】遊離塩基水和物型 C に相当する示差走査熱量測定サーモグラムである。

50

- 【図 5 D】酒石酸塩水和物に相当する示差走査熱量測定サーモグラムである。
- 【図 5 E】遊離塩基無水物型 D に相当する示差走査熱量測定サーモグラムである。
- 【図 6 A】非晶質遊離塩基（脱水による）に相当する吸湿等温線である。
- 【図 6 B】遊離塩基水和物型 C に相当する吸湿等温線である。
- 【図 6 C】酒石酸塩水和物に相当する吸湿等温線である。
- 【図 6 D】遊離塩基無水物型 D に相当する吸湿等温線である。
- 【図 7】pH 6.8 での実施例 26（遊離塩基水和物型 C）および実施例 27（非晶質遊離塩基）からの徐放錠剤の溶解プロファイルの比較である。
- 【図 8】二重 pH 系および pH 6.8 での実施例 24（ER1）、実施例 25（ER2）、および実施例 26（ER3）からの徐放錠剤の溶解プロファイルの比較である。
- 【図 9】pH 1.2、pH 6.8、または二重 pH 系での実施例 32（ER4）および実施例 33（ER4、マンニトールなし）からの徐放錠剤の溶解プロファイルの比較である。
- 【図 10】pH 1.2、pH 6.8、および二重 pH 系での実施例 34（ER5）からの徐放錠剤の溶解プロファイルの比較である。
- 【図 11】pH 1.2、pH 6.8、および二重 pH 系での実施例 35（ER6）からの徐放錠剤の溶解プロファイルの比較である。
- 【図 12】二重 pH 系での実施例 28（ER7）および実施例 32（ER4）からの徐放錠剤の溶解プロファイルの比較である。
- 【図 13】二重 pH 系での実施例 31（ER8）および実施例 32（ER4）からの徐放錠剤の溶解プロファイルの比較である。
- 【図 14】二重 pH 系での実施例 24（ER1）、実施例 26（ER3）、および実施例 32（ER4）からの徐放錠剤の溶解プロファイルの比較である。
- 【図 15 A】放出制御ポリマーとしての HPMC および pH 調節剤としての酒石酸を含む実施例 43 からの徐放錠剤についての pH 1.2 および 6.8 での溶解プロファイルの比較である。
- 【図 15 B】放出制御ポリマーとしての HPMC および pH 調節剤としてのクエン酸、を含む実施例 43 からの徐放錠剤についての pH 1.2 および 6.8 での溶解プロファイルの比較である。
- 【図 15 C】放出制御ポリマーとしての HPMC および pH 調節剤としてのコハク酸を含む実施例 43 からの徐放錠剤についての pH 1.2 および 6.8 での溶解プロファイルの比較である。
- 【図 15 D】放出制御ポリマーとしての HPMC および pH 調節剤としてのフマル酸を含む実施例 43 からの徐放錠剤についての pH 1.2 および 6.8 での溶解プロファイルの比較である。
- 【図 15 E】放出制御ポリマーとしての Carboxpol (R) および pH 調節剤としての酒石酸を含む実施例 43 からの徐放錠剤についての pH 1.2 および 6.8 での溶解プロファイルの比較である。
- 【図 15 F】放出制御ポリマーとしての Carboxpol (R) および pH 調節剤としてのクエン酸を含む実施例 43 からの徐放錠剤についての pH 1.2 および 6.8 での溶解プロファイルの比較である。
- 【図 15 G】放出制御ポリマーとしての Carboxpol (R) および pH 調節剤としてのコハク酸を含む実施例 43 からの徐放錠剤についての pH 1.2 および 6.8 での溶解プロファイルの比較である。
- 【図 15 H】放出制御ポリマーとしての Carboxpol (R) および pH 調節剤としてのフマル酸を含む実施例 43 からの徐放錠剤についての pH 1.2 および 6.8 での溶解プロファイルの比較である。
- 【図 16 A】線形スケールを用いる、絶食条件下での 12 mg 即時放出カプセル（投与法 A）または 15 mg 1 日 1 回徐放錠剤（投与法 B）の投与後の化合物 1 平均血漿濃度－時間を示す図である。
- 【図 16 B】片対数スケールを用いる、絶食条件下での 12 mg 即時放出カプセル（投与

10

20

30

40

50

法 A) または 15 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (投与法 B) の投与後の化合物 1 平均血漿濃度－時間を示す図である。

【図 17 A】線形スケールを用いる、絶食条件下での 24 mg 用量 (12 mg で 2 回) の即時放出カプセル (投与法 C) または 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (投与法 D) の投与後の化合物 1 平均血漿濃度－時間を示す図である。

【図 17 B】片対数スケールを用いる、絶食条件下での 24 mg 用量 (12 mg で 2 回) の即時放出カプセル (投与法 C) または 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (投与法 D) の投与後の化合物 1 平均血漿濃度－時間を示す図である。

【図 18 A】線形スケールを用いる、絶食条件下での 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (投与法 D) または高脂肪食摂取後の 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (投与法 E) の投与後の化合物 1 平均血漿濃度－時間を示す図である。

10

【図 18 B】片対数スケールを用いる、絶食条件下での 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (投与法 D) または高脂肪食摂取後の 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (投与法 E) の投与後の化合物 1 平均血漿濃度－時間を示す図である。

【図 19】非絶食条件下での 7 日間の 15 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (投与法 F) または 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (投与法 G) の投与後の化合物 1 平均血漿濃度－時間を示す図である。

【図 20】絶食条件下での 7 日間にわたる 6 mg 1 日 2 回即時放出カプセル (投与法 K) または 15 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (投与法 L) の投与後の化合物 1 平均血漿濃度－時間を示す図である。

20

【図 21】絶食条件下での 7 日間かけての 6 mg 1 日 2 回即時放出カプセルまたは 15 mg 1 日 1 回徐放錠剤の投与後の化合物 1 午前前 (pre-morning) 投与トラフ濃度 (C trough) を示す図である。

【図 22】絶食条件下での 7 日間にわたる 12 mg 1 日 2 回即時放出カプセル (投与法 M) または 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (投与法 N) の投与後の化合物 1 平均血漿濃度－時間を示す図である。

【図 23】絶食条件下での 7 日間かけての 12 mg 1 日 2 回即時放出カプセルまたは 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤の投与後の化合物 1 午前前 (pre-morning) 投与トラフ濃度 (C trough) を示す図である。

【図 24 A】線形スケールを用いて、絶食条件下での、酒石酸の多様な濃度を有する各種 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤の投与後における化合物 1 平均血漿濃度－時間を示す図である。

30

【図 24 B】対数－線形スケールを用いて、絶食条件下での、酒石酸の多様な濃度を有する各種 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤の投与後における化合物 1 平均血漿濃度－時間を示す図である。

【図 25 A】線形スケールを用いる、絶食条件下でのまたは高脂肪食 (非絶食) 後の 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (ER10) の投与後の化合物 1 平均血漿濃度－時間を示す図である。

【図 25 B】対数－線形スケールを用いる、絶食条件下でのまたは高脂肪食 (非絶食) 後の 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (ER10) の投与後の化合物 1 平均血漿濃度－時間を示す図である。

40

【図 26 A】絶食条件下でのまたは高脂肪食 (非絶食) 後の 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (ER10) の投与後の化合物 1 Cmax における個々の変化を示す図である。

【図 26 B】絶食条件下でのまたは高脂肪食 (非絶食) 後の 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (ER10) の投与後の化合物 1 AUCinf における個々の変化を示す図である。

【図 27 A】線形スケールを用いる、絶食条件下でのまたは高脂肪食 (非絶食) 後の 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (ER11) の投与後の化合物 1 平均血漿濃度－時間を示す図である。

【図 27 B】対数－線形スケールを用いる、絶食条件下でのまたは高脂肪食 (非絶食) 後の 30 mg 1 日 1 回徐放錠剤 (ER11) の投与後の化合物 1 平均血漿濃度－時間を示す図である。

50

【図28A】絶食条件下でのまたは高脂肪食（非絶食）後の30mg 1日1回徐放錠剤（ER11）の投与後の化合物1 Cmaxにおける個々の変化を示す図である。

【図28B】絶食条件下でのまたは高脂肪食（非絶食）後の30mg 1日1回徐放錠剤（ER11）の投与後の化合物1 AUCinfにおける個々の変化を示す図である。

【図29A】線形スケールを用いる、絶食条件下でのまたは高脂肪食（非絶食）後の30mg 1日1回徐放錠剤（ER12）の投与後の化合物1平均血漿濃度－時間を示す図である。

【図29B】対数－線形スケールを用いる、絶食条件下でのまたは高脂肪食（非絶食）後の30mg 1日1回徐放錠剤（ER12）の投与後の化合物1平均血漿濃度－時間を示す図である。

10

【図30A】絶食条件下でのまたは高脂肪食（非絶食）後の30mg 1日1回徐放錠剤（ER12）の投与後の化合物1 Cmaxにおける個々の変化を示す図である。

【図30B】絶食条件下でのまたは高脂肪食（非絶食）後の30mg 1日1回徐放錠剤（ER12）の投与後の化合物1 AUCinfにおける個々の変化を示す図である。

【図31】多様な量の酒石酸を含む錠剤表面に形成されたゲルのpHのプロットを示す図である。

【図32A】線形スケールを用いる、健常対象者への化合物1即時放出カプセルの単回経口投与後の化合物1平均血漿濃度－時間プロファイルを示す図である。

【図32B】対数－線形スケールを用いる、健常対象者への化合物1即時放出カプセルの単回経口投与後の化合物1平均血漿濃度－時間プロファイルを示す図である。

20

【図33】健常対象者への化合物1即時放出カプセルの複数の1日2回経口投与後の化合物1平均血漿濃度－時間プロファイルを示す図である。

【図34A】健常対象者での単回投与（単回投与、Cmax）後の用量正規化化合物1平均Cmaxを示す図である。

【図34B】健常対象者および関節リウマチ対象者での複数回投与（複数回投与、Cmax）後の用量正規化化合物1平均Cmaxを示す図である。

【図34C】健常対象者での単回投与（単回投与、AUC ∞ ）後の用量正規化化合物1 AUCを示す図である。

【図34D】健常対象者および関節リウマチ対象者での複数回投与（複数回投与、AUC0－12）後の用量正規化化合物1 AUCを示す図である。

30

【図35A】化合物1用量正規化AUCに対する併用メトトレキセート投与の効果が無いことを示す図である。

【図35B】メトトレキセート用量正規化AUCに対する併用化合物1投与の効果が無いことを示す図である。

【図36A】活動性関節リウマチおよび事前の抗TNF生物剤に対する不十分な応答もしくは不耐性を有する対象者へのブラシーボまたは各種用量の化合物1の投与後12週でのACR20、ACR50、およびACR70応答率を示す図である（ブラシーボに対して*P<0.05；**P<0.01；***P<0.001；修正包括解析集団（NRI））。

【図36B】事前の抗TNF生物剤の数によって分けた同一集団における12週でのACR20応答率を示す図である。

40

【図37A】活動性関節リウマチおよび事前の抗TNF生物剤に対する不十分な応答もしくは不耐性を有する対象者へのブラシーボまたは各種用量の化合物1の投与後の経時的なACR20応答（ブラシーボに対して*P<0.05；**P<0.01；***P<0.001；修正包括解析集団（NRI））を示す図である。

【図37B】活動性関節リウマチおよび事前の抗TNF生物剤に対する不十分な応答もしくは不耐性を有する対象者へのブラシーボまたは各種用量の化合物1の投与後の経時的なACR50応答（ブラシーボに対して*P<0.05；**P<0.01；***P<0.001；修正包括解析集団（NRI））を示す図である。

【図37C】活動性関節リウマチおよび事前の抗TNF生物剤に対する不十分な応答もし

50

くは不耐性を有する対象者へのプラシーボまたは各種用量の化合物1の投与後の経時的なACR70応答（プラシーボに対して* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$ ；*** $P < 0.001$ ；修正包括解析集団（NRI））を示す図である。

【図37D】活動性関節リウマチおよび事前の抗TNF生物剤に対する不十分な応答もしくは不耐性を有する対象者へのプラシーボまたは各種用量の化合物1の投与後の経時的な基底線からのDAS28（CRP）平均変化（プラシーボに対して* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$ ；*** $P < 0.001$ ；修正包括解析集団（NRI））を示す図である。

【図37E】同一集団における12週でDAS28（CRP）スコア ≤ 3.2 または < 2.6 を達成した対象者を示す図である。

【図37F】同一集団において12週で臨床疾患活性指数（CDAI）基準に基づいて低い疾患活動性（LDA）または臨床的寛解（CR）を達成する対象者（LDAはCDAI ≤ 10 であり；CRはCDAI ≤ 2.8 である。）を示す図である。

【図38A】活動性関節リウマチおよび事前の抗TNF生物剤に対する不十分な応答もしくは不耐性を有する対象者へのプラシーボまたは各種用量の化合物1の投与後の全対象者についての経時的な平均ヘモグロビンレベルを示す図である（安全性解析集団と観察データ（欠測値の補完なし））。

【図38B】正常の上限（ULN）より大きい高感度C反応性タンパク質（hsCRP）である対象者での経時的な基底線からの平均ヘモグロビン変化を示す図である（ヘモグロビンの正常範囲：女性で11.5から15.5 g/dL、男性で13.2から17.0 g/dL；hsCRPのULN=5 mg/L）。

【図39】実施例55に記載の試験における対象者継続状況を示す図である。

【図40A】実施例56に記載の試験における対象者継続状況を示す図である。

【図40B】実施例56に記載の試験における対象者継続状況を示す図である。

【図41】活動性関節リウマチおよびメトトレキセートに対する不十分な応答を有する対象者へのプラシーボまたは各種用量の化合物1の投与後12週でのACR20、ACR50、およびACR70応答を示す図である（プラシーボに対して* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$ ；*** $P < 0.001$ ；修正包括解析集団と欠測値のNRI）。

【図42A】活動性関節リウマチおよびメトトレキセートに対する不十分な応答を有する対象者へのプラシーボまたは各種用量の化合物1の投与後の経時的なACR20（NRI解析）応答を示す図である（プラシーボに対して* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$ ；*** $P < 0.001$ ；修正包括解析集団）。

【図42B】活動性関節リウマチおよびメトトレキセートに対する不十分な応答を有する対象者へのプラシーボまたは各種用量の化合物1の投与後の経時的なACR50（NRI解析）応答を示す図である（プラシーボに対して* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$ ；*** $P < 0.001$ ；修正包括解析集団）。

【図42C】活動性関節リウマチおよびメトトレキセートに対する不十分な応答を有する対象者へのプラシーボまたは各種用量の化合物1の投与後の経時的なACR70（NRI解析）応答を示す図である（プラシーボに対して* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$ ；*** $P < 0.001$ ；修正包括解析集団）。

【図42D】活動性関節リウマチおよびメトトレキセートに対する不十分な応答を有する対象者へのプラシーボまたは各種用量の化合物1の投与後の経時的な基底線からのDAS28（CRP）平均変化（観察症例）を示す図である（プラシーボに対して* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$ ；*** $P < 0.001$ ；修正包括解析集団）。

【図43A】活動性関節リウマチおよびメトトレキセートに対する不十分な応答を有する対象者へのプラシーボまたは各種用量の化合物1の投与後の12週でのDAS28（CRP）スコア ≤ 3.2 または < 2.6 を達成した対象者を示す図である（プラシーボに対して* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$ ；*** $P < 0.001$ ；修正包括解析集団（NRI））〔図43Aに関して、下の数字は、両方のカットオフ値を達成した対象者のパーセントを示し、中央の数字は厳しさの低いカットオフ値は達成したが、より厳しいカットオフ値は達成しなかった対象者のパーセントを示し、上の数字はどちらかのカットオフ値

10

20

30

40

50

を達成した患者のパーセントを示す。]

【図 4 3 B】活動性関節リウマチおよびメトトレキセートに対する不十分な応答を有する対象者へのプラシーボまたは各種用量の化合物 1 の投与後の 1 2 週での $CDAI \leq 10$ または ≤ 2.8 を達成した対象者を示す図である（プラシーボに対して $*P < 0.05$; $**P < 0.01$; $***P < 0.001$; 修正包括解析集団 (NRI)） [図 4 3 B に関して、下の数字は、両方のカットオフ値を達成した対象者のパーセントを示し、中央の数字は厳しさの低いカットオフ値は達成したが、より厳しいカットオフ値は達成しなかった対象者のパーセントを示し、上の数字はどちらかのカットオフ値を達成した患者のパーセントを示す。]

【図 4 4 A】活動性関節リウマチおよびメトトレキセートに対する不十分な応答を有する対象者へのプラシーボまたは各種用量の化合物 1 の投与後の、対象者全員における治療群ごとの経時的な基底線からのヘモグロビンにおける平均変化を示す図である（安全性解析集団と観察データ（欠測値の補完なし））。

10

【図 4 4 B】活動性関節リウマチおよびメトトレキセートに対する不十分な応答を有する対象者へのプラシーボまたは各種用量の化合物 1 の投与後の、基底線で $hsCRP \leq 5 \text{ mg/mL}$ を有する対象者における治療群ごとの経時的な基底線からのヘモグロビンにおける平均変化を示す図である（安全性解析集団と観察データ（欠測値の補完なし））。

【図 4 4 C】活動性関節リウマチおよびメトトレキセートに対する不十分な応答を有する対象者へのプラシーボまたは各種用量の化合物 1 の投与後の、基底線で $hsCRP > 5 \text{ mg/mL}$ を有する対象者における治療群ごとの経時的な基底線からのヘモグロビンにおける平均変化を示す図である（安全性解析集団と観察データ（欠測値の補完なし））。

20

【発明を実施するための形態】

【0125】

この記述は、例を用いて、本発明を開示し、さらには開示の固体型または組成物の製造および使用、ならびに開示の方法もしくは工程の実施など、当業者が本発明を実施できるようにするものである。本発明の特許を受けることができる範囲は特許請求の範囲によって定義され、当業者が想到する他の例を含むことができる。そのような他の例は、それらが特許請求の範囲の文言と異なる要素を有するか、またはそれらが均等な要素を含むならば、特許請求の範囲に包含されることが意図される。

【0126】

30

I. <定義>

本セクションおよび開示全体で使用されるセクションの標題は、本発明を限定するものではない。

【0127】

数字の範囲が記載されている場合、その範囲に含まれる各途中の数字は、同じ程度の正確さで明確に想定されるものである。例えば、範囲 6 から 9 については、6 および 9 に加えて数字 7 および 8 が想定され、範囲 6.0 から 7.0 については、数字 6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9 および 7.0 が明確に想定される。同様に、全ての記載の比率も、より広い比率に含まれる全ての下位比率を含むものである。

40

【0128】

単数形「一つの」、「1 個の」および「その」は、文脈によって別の内容が明瞭に示されていない限り、複数形の記載を含む。

【0129】

「約」という用語は、当業者が記載の値と等価であると見なす（すなわち、同じ機能もしくは結果を有する）と考えられる数字の範囲を一般に指す。多くの場合、「約」という用語は、最も近い有効数字に四捨五入される数字を含み得る。

【0130】

「アルキル」という用語は、完全に飽和している直鎖もしくは分岐の炭化水素を指す。本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではないが、例示を目的として、アルキルの例

50

には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびこれらの異性体などがある。

【0131】

「アルケニル」という用語は、1以上の二重結合を含む直鎖もしくは分岐の炭化水素などの2から8個の炭素を含む炭化水素部分を指す。アルケニルルの例には、エテニル、プロペニルおよびブテニルなどがある。

【0132】

化合物に適用される場合の「非晶質」という用語は、その材料が分子レベルで長い範囲の秩序を持たず、温度に応じて、固体もしくは液体の物理特性を示し得る状態を指す。代表的には、そのような材料は、特徴的なX線回折パターンを与えず、固体の特性を示しながら、より形式的には液体として記載される。加熱すると、固体特性から液体特性への変化が生じ、それは代表的には二次の状態変化（「ガラス転移」）を特徴とする。

【0133】

化合物に適用される場合の「無水物」という用語は、化合物が結晶格子内に構造水を含まない固体状態を指す。

【0134】

「アリール」という用語は、単環式、二環式または三環式炭化水素基を指す。例には、フェニル、ナフチル、ビフェニルおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルなどがある。

【0135】

文脈上他の形態が必要とされない限り、「含む (comprise)」、「含む (comprises)」および「含んでいる (comprising)」という用語は、それらが排他的ではなく包括的に解釈されるべきであり、出願人が、それらの用語のそれぞれが添付の特許請求の範囲を含む本特許を解釈するにおいてそのように解釈されるべきであることを意図しているという点および明瞭な理解に基づいて使用される。

【0136】

化合物に適用される場合の「結晶性」という用語は、材料が分子レベルで規則的な秩序の内部構造を有し、所定のピークを有する特徴的なX線回折パターンを与える固相を指す。そのような材料は、十分に加熱されると、液体の特性も示すが、固体から液体への変化は、代表的には一次である相変化を特徴とする（「融点」）。

【0137】

「結晶純度」という用語は、本願に記載の粉末X線回折分析法によって測定される化合物の特定の結晶形に関する化合物の結晶純度を意味する。

【0138】

本願を通じて使用される「結晶化」という用語は、化合物の製造に関連する適用可能な環境に応じて、結晶化および／または再結晶を指すことができる。

【0139】

「薬学的に許容される」という用語（「薬学的に許容される塩」または「薬学的に許容される希釈剤」と言う場合など）は、ヒト対象者への投与に適合性である材料を指し、例えば、その材料は、望ましくない生理効果を引き起こさない。薬学的に許容される塩の例は、"Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)に記載されている。薬学的に許容される賦形剤の例は、"Handbook of Pharmaceutical Excipients", Rowe et al., Ed. (Pharmaceutical Press, 7th Ed., 2012)に記載されている。

【0140】

「対象者」という用語はヒト対象者を指す。

【0141】

10

20

30

40

50

「治療する」および「治療」という用語は、状態の改善、抑制、根絶、重度低下、発生頻度低下、予防、リスク低下、それによって引き起こされる損傷の進行遅延またはその発症遅延、またはその状態を患う患者の生活の質の改善を指す。

【0142】

「キサントホス」という用語は、4，5－ビス（ジフェニルホスフィノ）－9，9－ジメチルキサントテンを指す。

【0143】

略称「2-MeTHF」は、2－メチルテトラヒドロフランを指す。

【0144】

略称「ACN」は、アセトニトリルを指す。

10

【0145】

略称「AcOH」は、酢酸を指す。

【0146】

本明細書で使用される場合、「AUC_{24,ss}」という用語は、時間ゼロから参照対象薬剤投与後24時間までの血漿濃度時間曲線下の定常状態面積を指す。「AUC_{12,ss}」という用語は、時間ゼロから参照対象薬剤投与後12時間までの血漿濃度時間曲線下の定常状態面積を指す。

【0147】

本明細書で使用される場合、「AUC_{inf}」という用語は、台形規則を用いて計算した時間ゼロから単回投与後無限大までの血漿濃度時間曲線下の面積を指す。AUC_{inf} = AUC_t + C_{last} / k である（C_{last}は最終測定濃度であり、kは計算最終排出速度定数である）。

20

【0148】

本明細書で使用される場合、「AUC_t」という用語は、参照対象薬剤投与時点から台形規則を用いて計算した最終測定濃度の時点までの血漿濃度時間曲線下の面積を指す。「AUC₂₄」は、時間ゼロから単回投与後の参照対象薬剤の投与後24時間までの血漿濃度時間曲線下の面積を指す。

【0149】

略称「Bn」は、ベンジルを指す。

【0150】

本明細書で使用される場合、「C₁₂」という用語は、参照対象薬剤の単回投与または指定数の投与から12時間後に観察された参照対象薬剤の血漿濃度である。「C_{12,ss}」という用語は、定常状態で測定されたC₁₂を指す。

30

【0151】

本明細書で使用される場合、「C₂₄」という用語は、参照対象薬剤の単回投与または指定数の投与から24時間後に観察された参照対象薬剤の血漿濃度である。「C_{24,ss}」という用語は、定常状態で測定されたC₂₄を指す。

【0152】

略称「Cbz」は、カルボキシベンジルを指す。

【0153】

略称「CDI」は、カルボニルジイミダゾールを指す。

40

【0154】

略称「CV%」は、パーセントとして表される変動係数を指す。CV%は、次の方程式： $CV\% = (SD / x) * 100$ （xは、平均値であり、SDは標準偏差である。）に従って計算される。

【0155】

本明細書で使用される場合、「C_{max}」という用語は、製剤もしくは医薬組成物、例えば本開示の製剤および組成物の単回投与または指定数投与の経口摂取によって生じる、本明細書ではng/mLと表されるT_{max}での参照対象薬剤の血漿濃度を指す。別段の断りがない限り、C_{max}は、全体最大観察濃度を指す。

50

【0156】

本明細書で使用される場合、「 $C_{max,ss}$ 」という用語は、投与間隔時の参照対象薬剤の定常状態 C_{max} を指す。

【0157】

本明細書で使用される場合、「 $C_{min,ss}$ 」という用語は、投与間隔時の参照対象薬剤の最小定常状態血漿濃度を指す。

【0158】

本明細書で使用される場合、「 C_{trough} 」という用語は、定常状態での投与間隔終了時に測定される参照対象薬剤のトラフ血漿濃度を指す。

【0159】

略称「DBU」は、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エンを指す。

【0160】

略称「DCHA」は、ジシクロヘキシルアミンを指す。

【0161】

略称「DCM」は、ジクロロメタンを指す。

【0162】

略称「DIPEA」は、ジイソプロピルエチルアミンを指す。

【0163】

略称「DMA」は、ジメチルアセトアミド、またはN, N-ジメチルアセトアミドを指す。

【0164】

略称「DMAp」は、4-ジメチルアミノピリジンを指す。

【0165】

略称「DSC」は、示差走査熱量測定を意味する。

【0166】

本明細書で使用される場合、「使用環境への進入」という用語は、開示の製剤の、それが投与される対象者の胃液との接触、または胃液をシミュレートする液との接触を意味する。

【0167】

略称「EtB(OH)₂」は、エチルボロン酸を指す。

【0168】

略称「EtOAc」は、酢酸エチルを指す。

【0169】

略称「Fe(acac)₃」は、鉄(III)アセチルアセトネートを指す。

【0170】

略称「HDPE」は、高密度ポリエチレンを指す。

【0171】

略称「HOAc」は、酢酸を指す。

【0172】

略称「HPMC」は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを指す。

【0173】

略称「IPAc」は、酢酸イソプロピルを指す。

【0174】

略称「KOtBu」は、カリウムtert-ブトキシドを指す。

【0175】

略称「LiOtBu」は、リチウムtert-ブトキシドを指す。

【0176】

略称「Me₃SOCl」は、トリメチルスルホキシニウムクロライドを指す。

略称「MeOH」および「EtOH」は、それぞれメタノールおよびエタノールを指す。

【0177】

10

20

30

40

50

略称「MS」は、質量分析を意味する。

【0178】

略称「MTBE」は、メチルtert-ブチルエーテルを指す。

【0179】

略称「MTX」は、メトトレキサートを指す。

【0180】

略称「NaOtBu」または「NaOBu」は、ナトリウムtert-ブトキシドを指す。

【0181】

略称「Ni(acac)₂」は、ニッケル(II)アセチルアセトネートを指す。

10

【0182】

略称「NMM」は、N-メチルモルホリンを指す。

【0183】

略称「Pd/C」は、パラジウム／炭素（パラジウム炭素）を指す。

【0184】

略称「PdCl₂(dppf)」は、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)を指す。

【0185】

略称「PdCl₂(Ph₃P)₂」は、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライドを指す。

20

【0186】

略称「Pd(OAc)₂」は、酢酸パラジウム(II)を指す。

【0187】

略称「Pd(OH₂)/C」は、水酸化パラジウム／炭素（水酸化パラジウム炭素）を指す。

【0188】

略称「PFPA」は、ペンタフルオロプロピオン酸無水物を指す。

【0189】

略称「pTsOH」は、p-トルエンスルホン酸を指す。

【0190】

略称「PVA」は、ポリ酢酸ビニルを指す。

30

【0191】

略称「PXRD」は、粉末X線回折を意味する。

【0192】

略称「(S)-Segphos Ru(OAc)₂」または「Ru(OAc)₂-Segphos」は、ジアセタト[(S)-(5, 5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-4, 4'-ビ-1, 3-ベンゾジオキソール)ルテニウム(II)]を指す。

【0193】

本明細書で使用される場合、「t_{1/2}」という用語は、参照対象薬剤の単回投与または指定数投与の経口摂取後の参照対象薬剤の終末半減期を指す。「t_{1/2}, ss」という用語は、定常状態で測定される終末半減期を指す。

40

【0194】

略称「TEA」は、トリエチルアミンを指す。

【0195】

略称「TFAA」は、無水トリフルオロ酢酸を指す。

【0196】

略称「TF₂O」は、無水トリフルオロメタンスルホン酸を指す。

【0197】

略称「TGA」は、熱重量分析を意味する。

【0198】

50

略称「TGA-MS」は、熱重量分析－質量分析装置を意味する。

【0199】

略称「THF」は、テトラヒドロフランを指す。

【0200】

本明細書で使用される場合、「Tmax」という用語は、参照対象薬剤の単回投与または指定数投与の経口摂取後の参照対象薬剤のピーク血漿濃度までの時間を指す。

【0201】

本明細書で使用される場合、「Tmax, ss」という用語は、定常状態での参照対象薬剤の経口摂取後の参照対象薬剤のピーク血漿濃度までの時間を指す。

【0202】

略称「TMS」は、トリメチルシリルを指す。

【0203】

「トリフレート」という用語は、トリフルオロメタンスルホネートを指す。

【0204】

略称「v/v」は、体積／体積を指す。

【0205】

略称「w/w」は、重量／重量を指す。

【0206】

明瞭かつ簡便のみを期して、従来の手法を本明細書では用い、薬剤投与時もしくは溶解試験開始の時をゼロ（0）時間（t＝0時間）と、および適切な時間単位での投与後の時間として、例えば、t＝30分またはt＝2時間などと指定する。

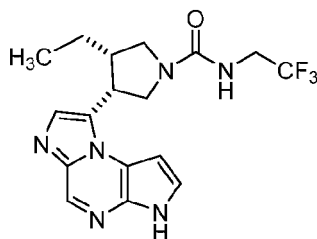
【0207】

II. <（3S, 4R）－3－エチル－4－（3H－イミダゾ［1, 2-a］ピロロ［2, 3-e］ピラジン－8－イル）－N－（2, 2, 2－トリフルオロエチル）ピロリジン－1－カルボキサミド（化合物1）および中間体の製造方法>

本開示は、（3S, 4R）－3－エチル－4－（3H－イミダゾ［1, 2-a］ピロロ［2, 3-e］ピラジン－8－イル）－N－（2, 2, 2－トリフルオロエチル）ピロリジン－1－カルボキサミド（「化合物1」または「化合物1遊離塩基」と称される）の改善された製造方法、化合物1の薬学的に許容される塩、および化合物1の製造で使用される中間体に関するものである。化合物1は、下記に示した構造を有する。

【0208】

【化59】



この化合物を製造および使用する方法は、例えば国際特許出願WO2011/068881A1（参照によって、本願に組み込まれる）に記載されている。

【0209】

化合物1およびその薬学的に許容される塩の製造方法で以前に開示されているものには欠点がある。特に、これらの方法では、特に有害な試薬、例えばトリメチルシリルジアゾメタンまたはジアゾメタンを用い、および／または結晶性生成物が生じない。本開示の方法は、これら有害な試薬の使用を回避し、精製に役立つ結晶性中間体を生じることで、これらの欠点を克服するものである。

【0210】

本開示の化合物は、図式IからXVIに描かれたものなどの合成変換を用いて製造する

ことができる。原料は市販されているか、本明細書に記載の手順によって、文献手順によって、または有機化学の分野の当業者に公知であろう手順によって製造することができる（例えば、Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH or Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience参照）。

【0211】

A. <化合物1の製造>

1態様において、本開示は、化合物1、またはその薬学的に許容される塩の製造方法に関するものである。化合物1の製造方法を図式Iに描いている。保護された(3R, 4S)-4-エチルピロリジン-3-カルボン酸(I)またはその薬学的に許容される塩のトリメチルスルホキシニウムクロライドとの反応によって、硫黄イリド(II)を得る。硫黄イリド(II)をLiXおよびスルホン酸と接触させることで、相当するハロメチルケトン(III)を得る。塩基存在下での(III)の(IV)との反応によって(V)が得られる。パーフルオロ酸無水物および有機塩基の存在下での(V)の環化によって、(VI)を得る。保護基の除去および脱保護化合物の酸との接触によって、(VII)の薬学的に許容される塩を得る。(VII)の薬学的に許容される塩の2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンとの反応によって、化合物1を製造する。

【0212】

10

20

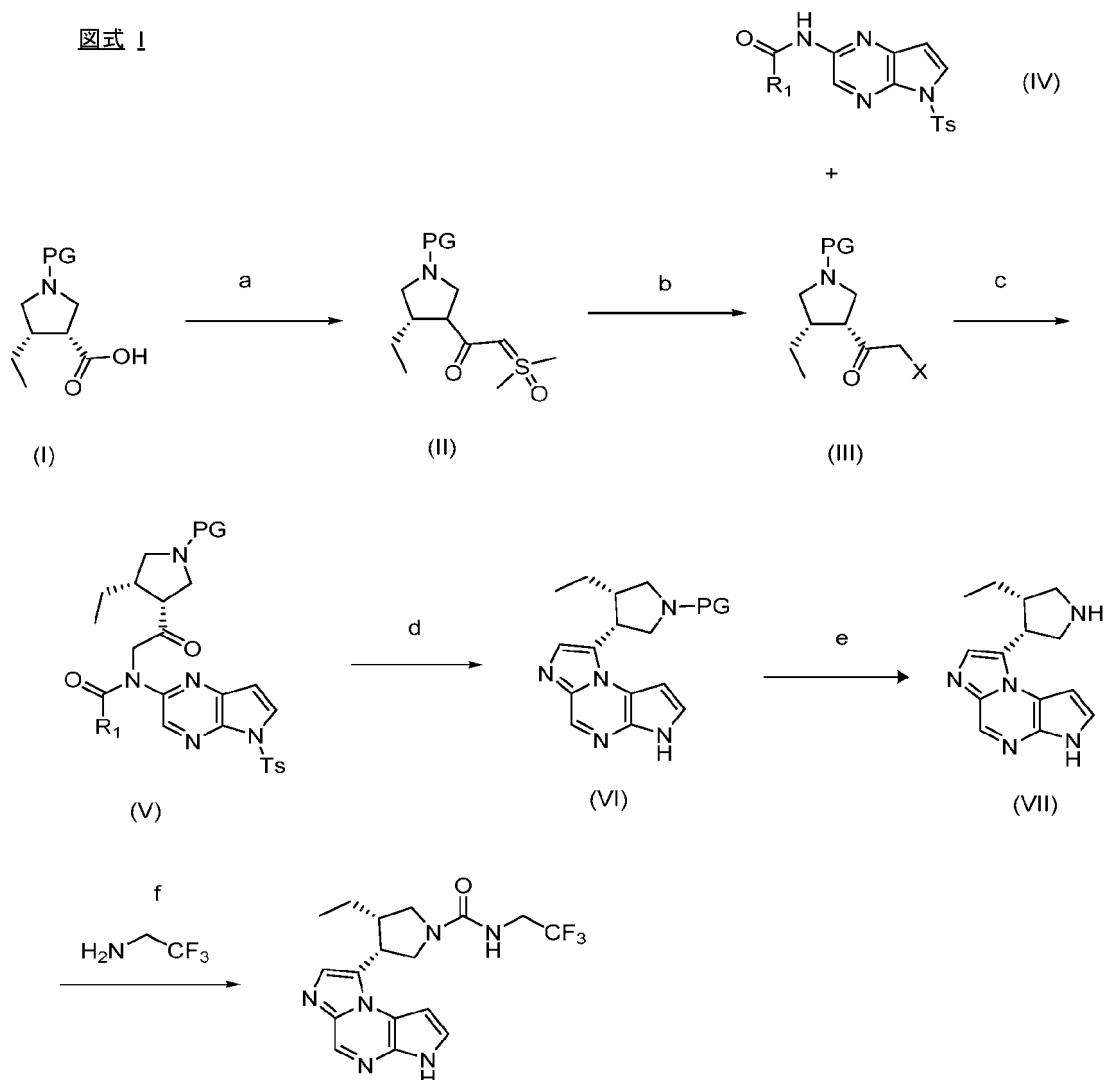
30

40

50

【化 6 0】

図式 1



式中、

PGは保護基であり；

XはBrまたはClであり；

R₁は、アルキル、アリール、および-OR₂からなる群から選択され；

R₂はアルキルであり；

Tsはトシルである。

【0213】

前記保護基は、当業界で公知の任意の好適な保護基であることができる。一部の実施形態において、当該保護基は、カルボキシベンジル、p-メトキシベンジルカルボニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、および3,4-ジメトキシベンジルからなる群から選択される。別の実施形態において、保護基はカルボキシベンジルである。

【0214】

別の実施形態において、R₁は-OR₂であり、R₂はメチルまたはエチルである。そのような実施形態において、式(IV)の化合物は式(IVa)の化合物：

【0215】

10

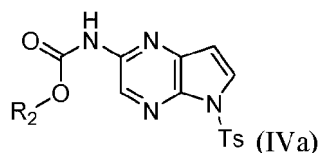
20

30

40

50

【化 6 1】



であり、

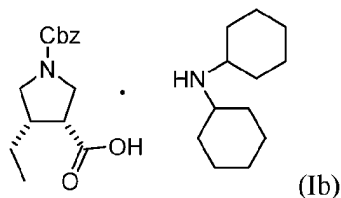
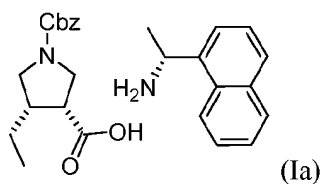
R₂ はメチルまたはエチルである。驚くべきことに、R₂ がエチルまたはメチルである場合、式 (V) の化合物およびその後の下流化合物は、これら中間体の精製に役立つ結晶性固体として単離することができることが見出された。対照的に、R₂ がtert-ブチルである化合物を用いる既知の方法では、非晶質固体として単離される式 (V) の化合物が生成する。

【0 2 1 6】

ある種の実施形態において、式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩を段階 (a) の反応で用いる。1 実施形態において、式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩は、ナフタレンエタンアミン塩 (I a) およびジシクロヘキシルアミン塩 (I b) からなる群から選択される。

【0 2 1 7】

【化 6 2】



式中、Cbz はカルボキシベンジルである。

【0 2 1 8】

1 実施形態において、化合物 (VII) の薬学的に許容される塩は、(VII a)、(VII b)、および (VII c) からなる群から選択される。

【0 2 1 9】

10

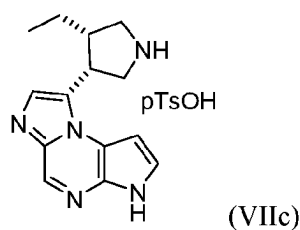
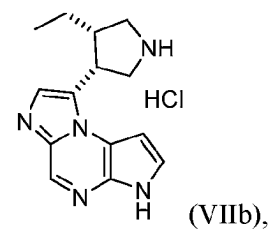
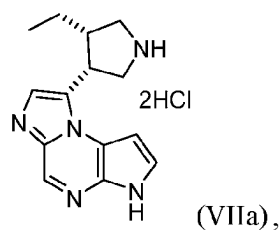
20

30

40

50

【化 6 3】



【0220】

化合物 1 の別の製造方法を図式 I a に描いている。カルボニルジイミダゾールおよび強塩基存在下での (3R, 4S) - 1 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 4 - エチルピロリジン - 3 - カルボキシレートジシクロヘキシルアミン塩 (I b) のトリメチルスルホキソニウムクロライドとの反応によって、硫黄イリド (II a) を得る。硫黄イリド (II a) を臭化リチウムおよびスルホン酸と接触させることで、相当するブロモメチルケトン (III a) を得る。リチウム *tert*-ブトキシド存在下での (III a) のアルキル 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イルカーバメート (IV a) との反応によって (V a) を得る。パーフルオロ酸無水物および有機塩基存在下での (V a) の環化によって、(VI a) を製造する。カルボキシベンジル保護基の除去および脱保護化合物の塩酸との接触によって、薬学的に許容される塩 (VII a) が得られる。薬学的に許容される塩 (VII a) の 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミンとの反応によって、化合物 1 が製造される。

【0221】

10

20

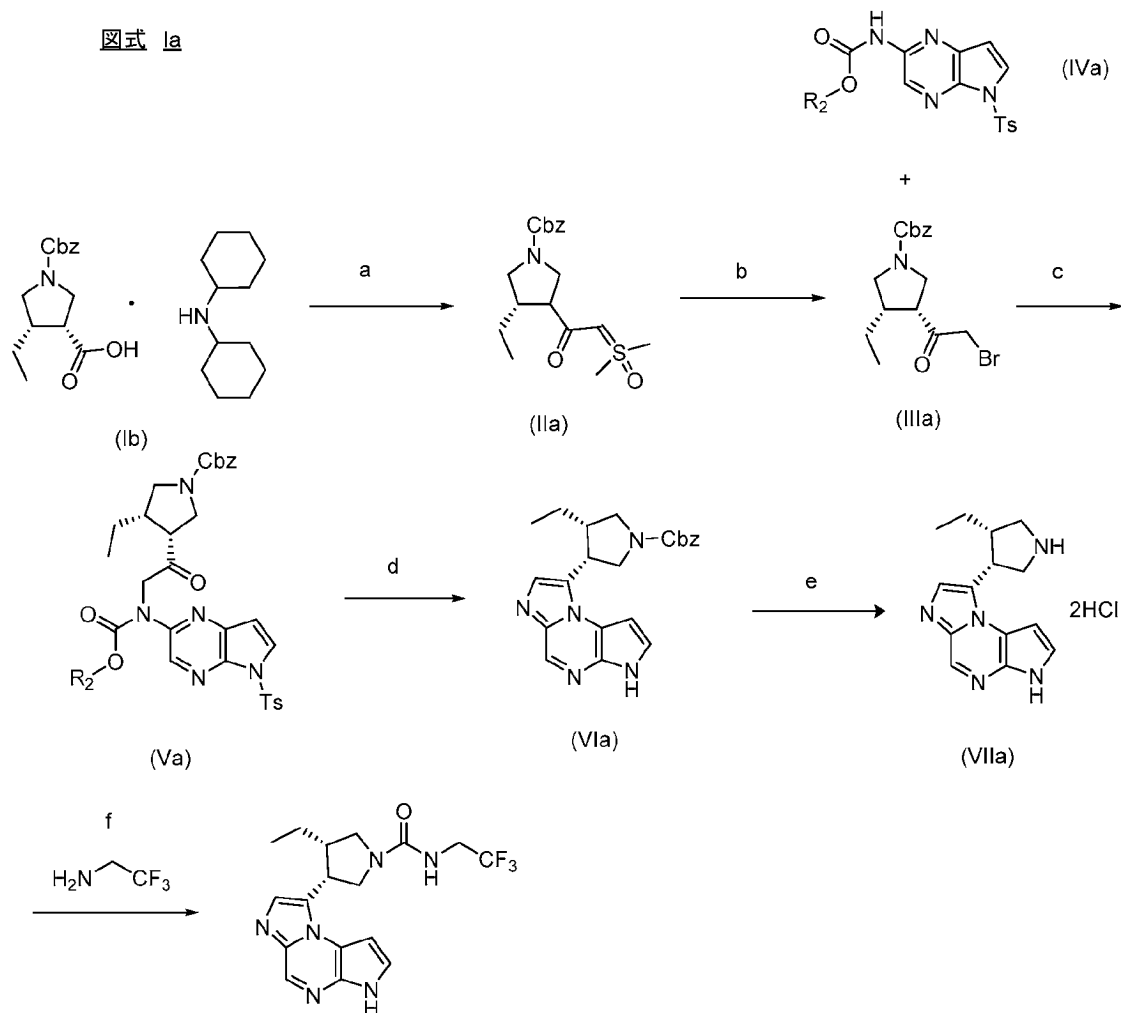
30

40

50

【化 6 4】

図式 1a



式中、

C b z はカルボキシベンジルであり；

T s はトシルであり；

R 2 はメチルまたはエチルである。

【 0 2 2 2 】

図式 I および I a の段階 (a) での反応は概して、カップリング剤、例えばカルボニルジイミダゾール (C D I)、および強塩基の存在下に行われる。その強塩基は例えば、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、またはこれらの組み合わせであることができる。段階 (a) の反応は、テトラヒドロフラン、水、およびメチル *tert*-ブチルエーテルなど（これらに限定されるものではない）の任意の好適な溶媒中で実施することができる。1 実施形態において、その反応は、カルボニルジイミダゾールおよびカリウム *tert*-ブトキシドの存在下に行う。

【 0 2 2 3 】

詳細には、ある種の実施形態において、式 (I)、(I a) または (I b) の化合物の溶媒中溶液を、C D I の溶媒中のスラリーにゆっくり加え（例えば、30 分かけて）、得られた混合物を、室温で 30 分から 12 時間、典型的には約 1 時間攪拌する。得られた溶液を、内部温度を -1°C 以下に維持しながら、トリメチルスルホキシニウムクロライド、強塩基、および溶媒の懸濁液にゆっくり加える（例えば、15 分かけて）。別の実施形態において、反応を停止し、得られた式 (II) の化合物または (II a) を段階 (b) の前に単離する。

【 0 2 2 4 】

一部の実施形態において、段階（a）の反応ではさらに、トリメチルスルホキソニウムクロライドとの反応の前に（I a）または（I b）を酸と接触させてアミンを抽出して、式（I）の化合物を得ることができる。好適な酸には、任意の鉱酸もしくは有機酸、例えばリン酸、塩酸（HCl）、酢酸（HOAc）、クエン酸などがある。次に、式（I）の化合物を好適な溶媒に取り、本明細書に記載の方法に従ってトリメチルスルホキソニウムクロライドと反応させることができる。1実施形態において、式（I）の化合物の薬学的に許容される塩を段階（a）で用い、その薬学的に許容される塩は（I a）または（I b）であり、段階（a）の反応を、実施例3の段階Aに記載の手順に従って行う。

【0225】

図式IおよびI aの段階（b）において、式（II）の化合物または（II a）をLiXおよびスルホン酸と接触させて、それぞれ式（III）または（III a）の化合物を形成する。1実施形態において、そのスルホン酸は、メタンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸からなる群から選択される。1実施形態において、スルホン酸はp-トルエンスルホン酸である。LiXは臭化リチウムおよび塩化リチウムから選択することができる。1実施形態において、LiXは臭化リチウムである。1実施形態において、その反応は、臭化リチウムおよびp-トルエンスルホン酸中で行う。段階（b）の反応は、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ヘプタン、エタノール、水、およびこれらの組み合わせなど（これらに限定されるものではない）の任意の好適な溶媒中で実施することができる。

【0226】

詳細には、ある種の実施形態において、スルホン酸を、式（II）または（II a）の化合物およびLiXの溶媒中溶液に加える。得られた混合物を昇温させて約35℃から約65℃とし、終夜攪拌する。1実施形態において、その混合物を昇温させて約40℃とし、終夜攪拌する。混合物を冷却して室温とし、洗浄する。式（III）または（III a）の化合物を単離することができるか、任意選択的に精製せずに次の段階で用いることができる。

【0227】

図式IおよびI aの段階（c）において、式（III）または（III a）の化合物を式（IV）の化合物または（IV a）（本明細書に記載の方法に従って製造）と反応させる。段階（c）反応は、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、またはこれらの組み合わせなどの塩基存在下で行う。1実施形態において、その塩基はリチウムtert-ブトキシドである。段階（c）の反応は、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチル、ヘプタン、およびこれらの組み合わせなど（これらに限定されるものではない）の任意の好適な溶媒中で実施することができる。

【0228】

詳細には、ある種の実施形態において、式（III）または（III a）の化合物の溶媒の懸濁液を冷却しながら、それに塩基を加える。得られた溶液を約30分から約12時間、または約30分攪拌し、冷却して約-20℃から約0℃、または約-10℃とする。1実施形態において、その溶液を約30分攪拌し、冷却して約-20℃から約0℃とする。式（IV）または（IV a）の化合物の溶媒中溶液をゆっくり加え（例えば、30分かけて）、得られた混合物を、約-20℃から約0℃、または約-10℃の温度で約30分から約6時間、または約30分攪拌する。1実施形態において、式（IV）または（IV a）の化合物の溶媒中溶液を加えた後に、得られた混合物を約-10℃の温度で約30分攪拌する。1実施形態において、反応を停止し、一部の実施形態において、得られた生成物（V）または（V a）を段階（d）の前に単離する。

【0229】

図式IおよびI aの段階（d）で、式（V）または（V a）の化合物をパーフルオロ酸無水物および有機塩基と接触させて、それぞれ式（VI）または（VI a）の化合物を形成する。好適な有機塩基の非限定的例には、ピリジン、トリエチルアミン、およびこれらの組み合わせなどがある。好適なパーフルオロ酸無水物の例には、無水トリフルオロ酢酸

10

20

30

40

50

、ペンタフルオロプロピオン酸無水物、ヘプタフルオロ酪酸無水物、およびこれらの組み合わせなどがある。ある種の実施形態において、有機塩基はピリジンであり、パーフルオロ酸無水物は無水トリフルオロ酢酸である。他の実施形態において、有機塩基はトリエチルアミンであり、パーフルオロ酸無水物はペンタフルオロプロピオン酸無水物である。段階（d）での使用に好適な溶媒には、アセトニトリル、トルエン、およびこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0230】

詳細には、ある種の実施形態において、有機塩基およびパーフルオロ酸無水物を、式（V）または（V a）の化合物の溶媒中溶液に入れる。得られた混合物を昇温させて約55℃から約75℃、または約55℃とし、約4時間から約18時間、または約6時間攪拌する。1実施形態において、パーフルオロ酸無水物および式（V）もしくは（V a）の化合物の混合物を昇温させて約55℃とし、約4時間から約18時間攪拌する。1実施形態において、混合物を約6時間攪拌する。反応が完結したら、一部の実施形態において、反応混合物を冷却し、濃縮してから、水酸化物溶液と接触させて過剰の試薬を失活させ、トシル保護基を除去することができる。好適な水酸化物溶液には、水酸化ナトリウム（NaOH）溶液、水酸化カリウム（KOH）溶液などがある。得られた混合物を、室温から約85℃で、例えば約55℃で、約30分から約8時間攪拌することができる。1実施形態において、その混合物を約1時間攪拌する。完了したら、段階（e）の前に、溶媒を除去し、メタノール、エタノール、イソプロパノールその他の好適な溶媒に切り換えても良い。

【0231】

図式IおよびI aの段階（e）において、式（VI）の化合物または（VI a）を脱保護し、化合物（VII）、例えば（VII a）、（VII b）、または（VII c）の薬学的に許容される塩を形成する。式（VI）または（VI a）の化合物上の保護基は、当業界で公知の任意の好適な手段を用いて除去することができる。1実施形態において、脱保護は、水素圧下に式（VI）または（VI a）の化合物をパラジウム／炭素（例えば、Pd／CまたはPd（OH₂）／C）と接触させることで行う。他の実施形態において、脱保護は、式（VI）または（VI a）の化合物を酸と接触させることで行う。好適な酸の非限定的例には、塩酸（HCl）、臭化水素酸（HBr）、臭化水素酸／酢酸（例えば、HBr／HOAc）などがある。他の実施形態において、脱保護は、式（VI）または（VI a）の化合物を、例えば、室温から約85℃、例えば約50℃の温度で加熱することで行う。脱保護したら、式（VII）の化合物を適切な酸（例えば、塩酸またはp-トルエンスルホン酸）と接触させて、薬学的に許容される塩を形成する。

【0232】

段階（e）は、エタノール、酢酸イソプロピル、酢酸エチル、およびこれらの組み合わせなど（これらに限定されるものではない）の任意の好適な溶媒中で行うことができる。

【0233】

詳細には、一部の実施形態において、溶媒中のパラジウム／炭素および式（VI）または（VI a）の化合物を約1 psigから約100 psigの水素圧下に混和する。別の実施形態において、水素圧は約20 psigである。混合物を約20℃から約85℃、例えば約50℃で約2時間から約24時間、例えば約16時間攪拌する。1実施形態において、混合物を約20℃から約80℃で約16時間攪拌する。1実施形態において、混合物を約50℃で約16時間攪拌する。反応が完結したら、反応混合物を冷却し、濾過し、次に適切な酸を加える。段階（f）の前に、得られた塩を単離しても良い。

【0234】

段階（f）において、段階（e）で製造された塩を2，2，2-トリフルオロエチルアミンと反応させて、化合物1を製造する。段階（f）反応は、カップリング剤、例えばカルボニルジイミダゾール（CDI）、および任意選択的に緩衝剤、例えばリン酸二カリウム、水酸化カリウム、およびこれらの組み合わせの存在下に行う。1実施形態において、段階（f）反応は、CDI、リン酸二カリウム、および水酸化カリウムの存在下に行う。段階（f）反応は、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ヘプタン、エタノール、水、およ

びこれらの組み合わせなど（これらに限定されるものではない）の任意の好適な溶媒中で実施することができる。

【0235】

詳細には、ある種の実施形態において、CDIの溶媒中スラリーに、30℃より低い内部温度を維持しながら、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンをゆっくり加える（例えば、20分かけて）。得られた溶液を約10分から約12時間、1実施形態では約1時間攪拌して、イミダゾリド溶液を形成する。段階（e）からの薬学的に許容される塩の緩衝剤および溶媒中の2相混合物のpHを、塩基を加えることで約7から約11に、1実施形態では約9に調節する。イミダゾリド溶液を加え、塩基を少量ずつ加えることでpHを約9に維持しながら、約30分から約18時間にわたって、得られた混合物を混和する。1実施形態において、イミダゾリド溶液を加えた後に形成された混合物を、塩基を少量ずつ加えることでpHを約9に維持しながら、約25℃で約1時間にわたって混和する。1実施形態において、完了したら、反応を停止し、得られた生成物を単離する。

10

【0236】

1実施形態において、化合物1を、図式Iaに記述の方法に従って製造する。ある種の実施形態において、その方法はさらに、本明細書の図式Vに記載の方法に従って、(Ib)の製造を含むことができる。

【0237】

化合物1の代替製造を、図式IIに描いている。保護された(3R, 4S)-4-エチルピロリジン-3-カルボン酸(I)またはその薬学的に許容される塩のトリメチルスルホキシニウムクロライドとの反応によって、硫黄イリド(II)を得る。硫黄イリド(II)のLiXおよびスルホン酸との接触によって、相当するハロメチルケトン(III)が得られる。塩基存在下での(III)の(IV)との反応によって、(V)を得る。パーフルオロ酸無水物および有機塩基の存在下に(V)を環化させることで、(VI)を製造する。保護基の除去および脱保護化合物(VII)（不図示）の塩酸との接触によって、薬学的に許容される塩(VIIb)が得られる。薬学的に許容される塩(VIIb)を遊離塩基(VII)に変換し、それを2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンと反応させることで、化合物1を製造する。化合物1をL-酒石酸と接触させることで、相当する酒石酸塩を形成し、次に、化合物1遊離塩基を形成する。

20

【0238】

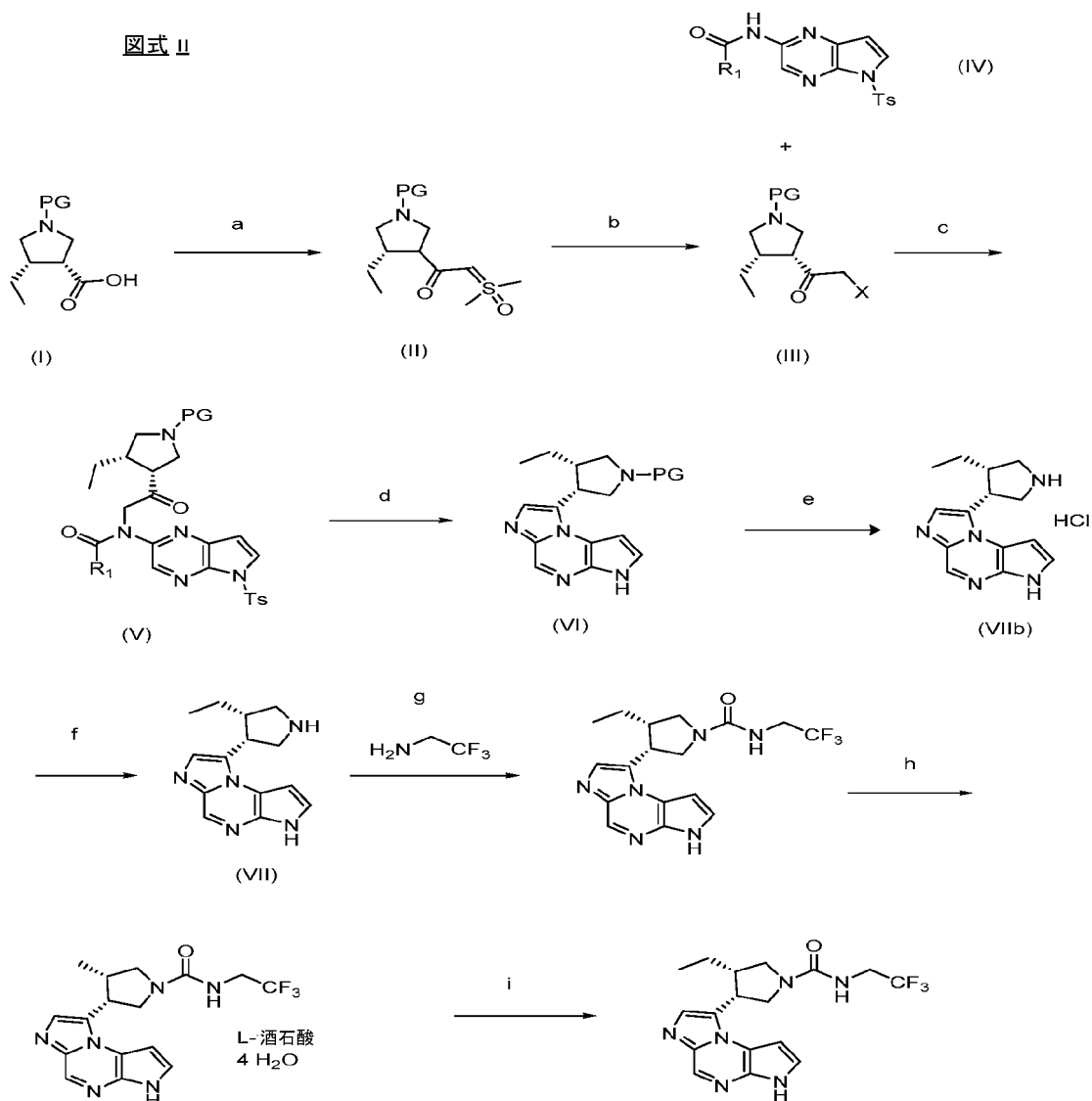
30

40

50

【化 6 5】

図式 II



式中、PG、Ts、X、およびR₁は上記で定義の通りである。

【0239】

保護基は当業界で公知の任意の好適な保護基であることができる。一部の実施形態において、保護基は、カルボキシベンジル、p-メトキシベンジルカルボニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、および3,4-ジメトキシベンジルからなる群から選択される。1実施形態において、保護基はカルボキシベンジルである。

【0240】

1実施形態において、R₁は-OR₂であり、R₂はエチルまたはメチルである。

【0241】

ある種の実施形態において、式(I)の化合物の薬学的に許容される塩を、段階(a)の反応で用いる。1実施形態において、式(I)の化合物の薬学的に許容される塩は、ナフタレンエタンアミン塩(Ia)およびジシクロヘキシルアミン塩(Ib)からなる群から選択される。

【0242】

図式IIの段階(a)から(e)を、図式Iについて上記の方法と同様にして実施し、式(VI)の化合物の脱保護後に、脱保護化合物(VII)を塩酸と接触させて、薬学的に許容される塩(VIIb)を形成する。

【0243】

図式IIの段階(f)において、塩(VIIb)を塩基と接触させて、相当する遊離塩

10

20

30

40

50

基（V I I）を形成する。好適な塩基には、水酸化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど、およびこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。1実施形態において、塩基は水酸化ナトリウムである。段階（f）の反応は、水単独またはT H F、2-メチルテトラヒドロフラン、エタノール、メタノールなどとの組み合わせなど（これらに限定されるものではない）の任意の好適な含水溶媒中で実施することができる。

【0244】

段階（g）で、化合物（V I I）を2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンと反応させて化合物1を製造する。段階（g）の反応を、カップリング剤、例えばC D Iの存在下に行う。図式I Iにおける段階（g）を、図式Iの段階（f）について上記で記載のものと同様の試薬を用い、そして同様の条件下で行う。

10

【0245】

図式I Iの段階（h）において、化合物1をL-酒石酸と接触させて、相当する酒石酸塩を形成する（段階（h））。酒石酸塩の形成は、遊離塩基の単離前の不純物除去に有利に役立つ。1実施形態において、酒石酸塩は実施例8方法Bに記載の手順を用いて形成することができ、唯一、段階（i）前に酒石酸塩を乾燥させない。その酒石酸塩を次に、遊離塩基型に変換し戻して（段階（i））、化合物1を製造する。特に、段階（i）において、酒石酸塩を塩基、例えば無機塩基と接触させて、相当する遊離塩基を製造することができる。好適な塩基には、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、水酸化カリウムなど、またはこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。1実施形態において、酒石酸塩を重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムと接触させて、相当する遊離塩基を製造する。

20

【0246】

段階（h）での使用に好適な溶媒には、酢酸イソプロピル、メチルtert-ブチルエーテル、水、イソプロピルアルコール、およびこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。段階（i）での使用に好適な溶媒には、酢酸エチル、エタノール、水、およびこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0247】

一部の実施形態において、図式I Iの段階（d）、（e）、（g）および（h）の生成物は、次の段階の前に単離しない。

30

【0248】

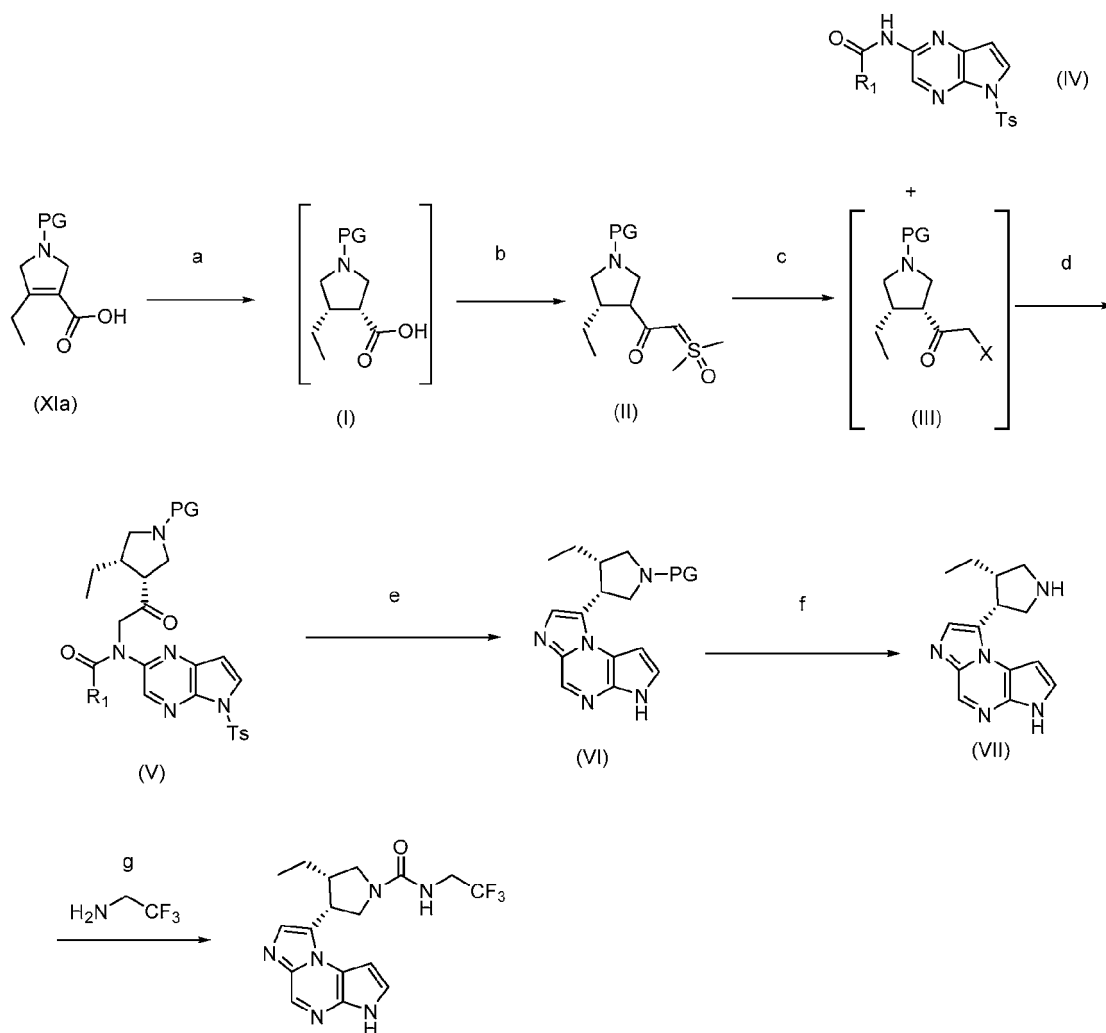
化合物1の代替製造方法を、図式I I Iに描いている。化合物（X I a）を水素化して、（I）を製造する。保護された（3 R, 4 S）-4-エチルピロリジン-3-カルボン酸（I）のトリメチルスルホキシニウムクロライドとの反応によって、硫黄イリド（I I）を得る。硫黄イリド（I I）のH B rもしくはH C lの無水供給源との接触によって、相当するハロメチルケトン（I I I）を得る。塩基存在下での（I I I）の（I V）との反応によって、（V）を得る。パーフルオロ酸無水物および有機塩基の存在下での（V）の環化によって、（V I）を製造する。保護基の除去および脱保護化合物の酸との接触によって、（V I I）の薬学的に許容される塩を得る。（V I I）の薬学的に許容される塩の2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンとの反応によって、化合物1を製造する。

40

【0249】

【化 6 6】

図式 III



式中、

PGは保護基であり；

XはBrまたはClであり；

R₁は、アルキル、アリール、および-OR₂からなる群から選択され；

R₂はアルキルであり；

Tsはトシルである。

【0250】

保護基は当業界で公知の任意の好適な保護基であることができる。一部の実施形態において、保護基は、カルボキシベンジル、p-メトキシベンジルカルボニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、および3,4-ジメトキシベンジルからなる群から選択される。別の実施形態において、保護基はカルボキシベンジルである。

【0251】

別の実施形態において、R₁は-OR₂であり、R₂はメチルまたはエチルである。そのような実施形態において、式(IV)の化合物は式(IVa)の化合物：

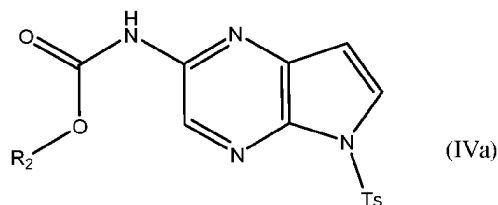
【0252】

30

40

50

【化 6 7】



(R₂はメチルまたはエチルである。)である。驚くべきことに、R₂がエチルまたはメチルである場合、式(V)の化合物およびその後の下流化合物は、これら中間体の精製に役立つ結晶性固体として単離することができることが見出された。対照的に、R₂がtertブチルである化合物を用いる既知の方法では、非晶質固体として単離される式(V)の化合物が生成する。

【0253】

化合物1の別の製造方法を図式IIIaに描いている。1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-エチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸(XI)を水素化して、(XII)を製造する。(3R,4S)-1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-エチルピロリジン-3-カルボキシレート(XII)のトリメチルスルホキシニウムクロライドとの反応によって、硫黄イリド(IIIa)を得る。硫黄イリド(IIIa)の無水HBr源との接触によって、相当するブロモメチルケトン(IIIa)を得る。リチウムtertブトキシドの存在下での(IIIa)のアルキル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカーバメート(IVa)との反応によって(Va)が得られる。パーフルオロ酸無水物および有機塩基の存在下での(Va)の環化によって、(VIa)を製造する。カルボキシベンジル保護基の除去および脱保護化合物の塩酸との接触によって、薬学的に許容される塩(VIIa)を得る。薬学的に許容される塩(VIIa)の2,2,2-トリフルオロエチルアミンとの反応によって、化合物1を製造する。

【0254】

10

20

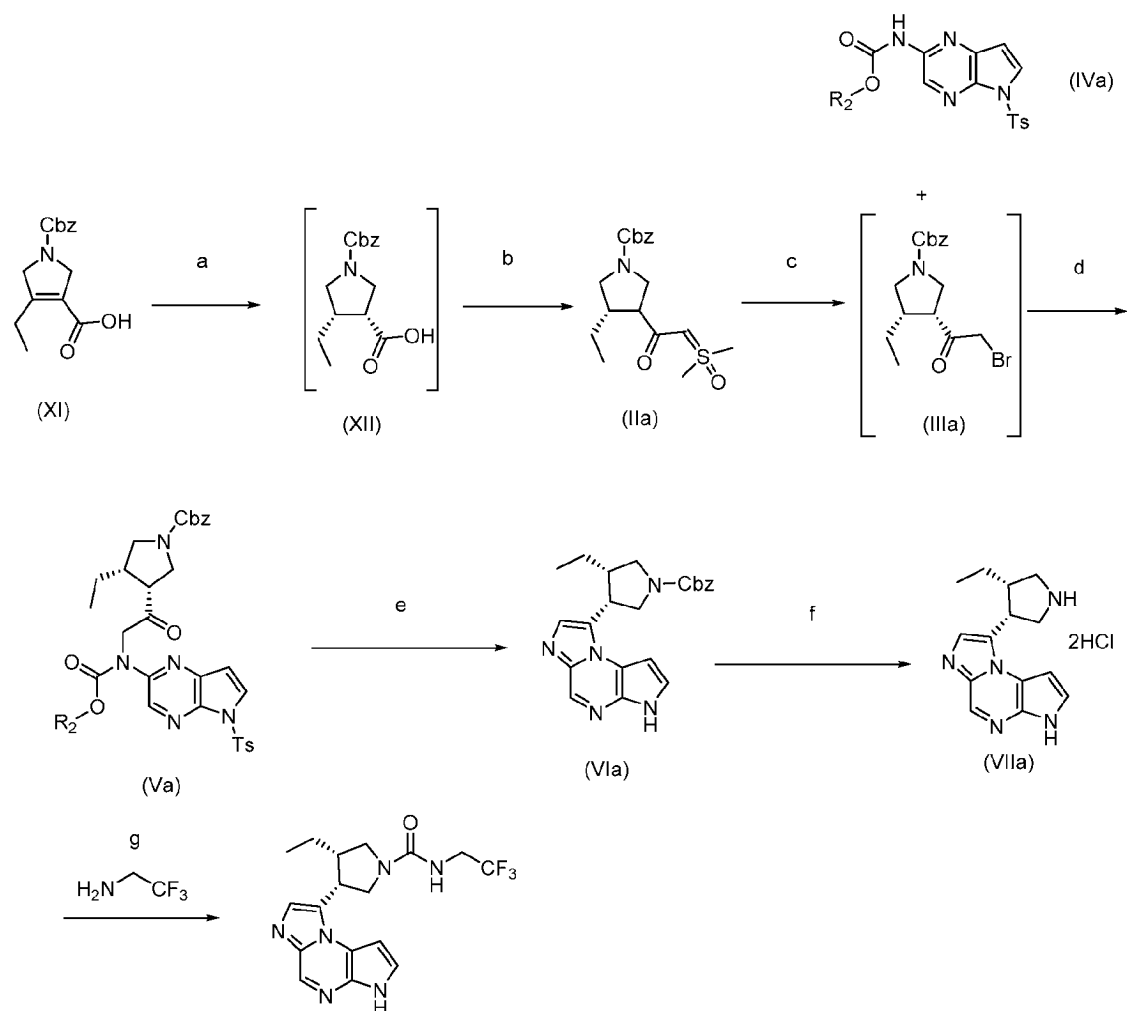
30

40

50

【化 6 8】

図式 IIIa



式中、

C b z はカルボキシベンジルであり；

T s はトシルであり；

R 2 はメチルまたはエチルである。

【 0 2 5 5】

図式 I I I および I I I a の段階 (a) において、(X I a) または (X I) (図式 V に記載の方法に従って製造することができる) を、それぞれ (I) または (X I I) に変換する。特に、段階 (a) において、化合物 (X I) または (X I a) をルテニウム触媒などの触媒と接触させることができる。任意のキラルホスフィンを含む触媒を用いることができる。好適な触媒の一つの特定の例は、ジアセタト [(S) - (-) 5 , 5 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 4 , 4 ' - ビー 1 , 3 - ベンゾジオキソール] ルテニウム (I I) (すなわち、(S) - S e g p h o s R u (O A c) 2) である。段階 (a) の使用に好適な溶媒には、メタノール、トリエチルアミン、およびこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【 0 2 5 6】

特に、ある種の実施形態において、(X I) または (X I a) および触媒の溶媒中溶液を約 3 0 ° C から約 1 0 0 ° C で約 1 時間から約 1 8 時間水素化する。1 実施形態において、(X I) または (X I a) および触媒の溶媒中溶液を約 4 . 0 0 M P a (約 5 8 0 p s i) で水素化する。1 実施形態において、(X I) または (X I a) および触媒の溶媒中溶液を約 2 0 0 p s i ゲージ (p s i g) で水素化する。1 実施形態において、(X I) ま

たは (X I a) および触媒の溶媒中溶液を約 80℃で約 1 時間から約 8 時間、または約 2 時間、または約 4 時間水素化する。完了後、反応混合物を冷却して室温とし、濾過し、濃縮した。一つの特実の実施形態において、図式 I I I および I I I a の段階 (a) を、実施例 4 の段階 A に記載の方法に従って行う。

【0257】

図式 I I I および I I I a の段階 (b) における反応を、カップリング剤、例えばカルボニルジイミダゾール (C D I)、および強塩基の存在下に行う。強塩基は例えば、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、またはこれらの組み合わせであることができる。段階 (b) 反応は、テトラヒドロフラン、水、およびメチル *tert*-ブチルエーテルなど (これらに限定されるものではない) の任意の好適な溶媒中で実施することができる。1 実施形態において、その反応は、カルボニルジイミダゾールおよびカリウム *tert*-ブトキシドの存在下に行う。

【0258】

詳細には、ある種の実施形態において、トリメチルスルホキソニウムクロライド、強塩基、および溶媒の懸濁液を、加熱して (例えば、約 35℃から約 65℃、または約 45℃) 約 30 分から約 8 時間、または約 1 時間経過させてから、冷却する。1 実施形態において、懸濁液を冷却して約 -1℃以下、または約 -5℃以下の温度とする。一部の実施形態において、段階 (a) からの濃縮濾液を好適な溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) で希釈し、この溶液に、C D I をゆっくり加える (例えば、30 分から 1 時間かけて、または 30 分かけて)。得られた混合物を室温で 30 分から 12 時間、典型的には約 1 時間攪拌する。得られた溶液を、内部温度を -1℃以下に維持しながら、トリメチルスルホキソニウムクロライド、強塩基および溶媒の懸濁液にゆっくり加える (例えば、15 分から 1 時間かけて、または 1 時間かけて)。実施例において、その反応液を、約 -1℃以下または約 -5℃の温度で約 30 分から約 8 時間、または約 1 時間攪拌することができる。別の実施形態において、反応を停止し、得られた式 (I I) の化合物または (I I a) を段階 (c) の前に単離する。一つの特実の実施形態において、図式 I I I または I I I a の段階 (b) を、実施例 4 の段階 A に記載の方法に従って行う。

【0259】

図式 I I I および I I I a の段階 (a) および (b) によって、有利に、ナフタレンエタンアミン塩 (I a) もしくはジシクロヘキシルアミン塩 (I b) の形成および単離や (I) もしくは (X I) の単離を行わずに、保護された (3 R, 4 S) - 4 - エチルピロリジン - 3 - カルボン酸の製造を行うことができる。

【0260】

図式 I I I および I I I a の段階 (c) において、式 (I I) または (I I a) の化合物を H B r もしくは H C l の無水供給源と接触させて、それぞれ式 (I I I) または (I I I a) の化合物を形成する。特に、H B r または H C l の無水供給源は、0.2% 以下の水 (体積比)、または約 0.15% 以下の水 (体積比) を含む。段階 (c) の反応は、テトラヒドロフランなどの任意の好適な溶媒中で実施することができる。

【0261】

詳細には、ある種の実施形態において、(I I) または (I I a) を、好適な溶媒中で H B r または H C l と合わせる。1 実施形態において、溶媒はテトラヒドロフランおよび酢酸である。1 実施形態において、溶媒は 0.2% 以下の水 (体積比) を含む。1 実施形態において、(I I) または (I I a) を、溶媒 (例えば、T H F) および H B r / H O A c 中溶液と組み合わせる。得られた混合物を昇温させて約 35℃から約 65℃、または約 40℃とし、攪拌する。1 実施形態において、混合物を約 4 時間から約 12 時間、または約 5 時間攪拌する。1 実施形態において、混合物を昇温させて約 40℃とし、約 5 時間攪拌する (例えば、攪拌)。1 実施形態において、混合物を冷却して室温 (例えば、約 20℃) とし、蒸留してから洗浄する。一つの特実の実施形態において、生成物 (化合物 (I I I) または (I I I a)) を濃縮乾固し、溶媒 (例えば、N, N - ジメチルアセトアミド) に再懸濁させて、(I I I) または (I I I a) の溶液を得て、それは段階 (d)

で使用される。1実施形態において、図式ⅠⅠⅠまたはⅠⅠⅠaの段階(c)を、実施例4の段階Bに記載の方法に従って行う。

【0262】

有利な点として、段階(c)によって、図式ⅠやⅠaより高い純度でハロメチルケトン(ⅠⅠⅠ)または(ⅠⅠⅠa)が製造される。

【0263】

図式ⅠⅠⅠおよびⅠⅠⅠaの段階(d)において、式(ⅠⅠⅠ)または(ⅠⅠⅠa)の化合物を式(ⅠⅤ)または(ⅠⅤa)の化合物(本明細書に記載の方法に従って製造)と反応させる。段階(d)の反応は、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、またはこれらの組み合わせなどの塩基存在下で行う。1実施形態において、塩基はリチウムtert-ブトキシドである。段階(d)の反応は、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチル、ヘプタンおよびこれらの組み合わせなど(これらに限定されるものではない)の任意の好適な溶媒中で実施することができる。

【0264】

詳細には、ある種の実施形態において、式(ⅠⅤ)または(ⅠⅤa)の化合物の溶媒中懸濁液を冷却しながら、それに塩基をゆっくり加える(例えば、約30分かけて)。1実施形態において、式(ⅠⅤ)または(ⅠⅤa)の化合物の懸濁液を冷却して約0℃とする。得られた溶液を約30分から約12時間、または約30分攪拌し、冷却して約-20℃から約0℃、または約-10℃とする。1実施形態において、その溶液を約30分攪拌し、冷却して約-20℃から約0℃、または約-10℃とする。次に、段階(c)で調製したハロメチルケトン溶液をゆっくり加え(例えば、約1時間かけて)、得られた混合物を約-20℃から約0℃、または約-10℃の温度で約30分から約6時間、または約30分攪拌する(例えば、攪拌)。1実施形態において、段階(c)溶液を加えた後、得られた混合物を約-10℃の温度で約30分攪拌する。1実施形態において、反応を停止し、一部の実施形態において、得られた生成物(V)または(Va)を段階(e)の前に単離する。1実施形態において、図式ⅠⅠⅠおよびⅠⅠⅠaの段階(d)を、実施例4の段階Cに記載の方法に従って行う。

【0265】

図式ⅠⅠⅠおよびⅠⅠⅠaの段階(e)から(g)は、それぞれ図式Ⅰの段階(d)から(f)について上記の方法に従って実施することができる。

【0266】

1実施形態において、図式ⅠⅠⅠaに記載の方法に従って化合物1を製造する。

【0267】

B. <式(Ⅰ)、(Ⅰa)、(Ⅰb)、および(XⅠa)の化合物の製造>

本明細書に開示の化合物1の製造方法は、式(Ⅰ)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および/または式(XⅠ)または(XⅠa)の化合物を用いることができる。1実施形態において、その方法は、式(Ⅰa)のナフタレンエタンアミン塩、または式(Ⅰb)のジシクロヘキシルアミン塩のいずれかを用いる。式(Ⅰ)および(Ⅰa)の化合物およびそれらの製造は、例えばUS2013/0072470(参照によって本明細書に組み込まれる)に記載されている。(Ⅰa)は、下記に記載の図式ⅠⅤに記載の方法に従って製造することもできる。(Ⅰb)は、下記に記載の図式Ⅴに記載の方法に従って製造することができる。PGがCbzである式(Ⅰ)の化合物(すなわち、式(XⅠⅠ)の化合物を、図式ⅠⅤまたはⅤに記載の手順を用いて製造することができる。式(XⅠ)の化合物は、図式Ⅴに記載の手順を用いて製造することができる。当業者に公知の技術を用いてCbzに代えて他の保護基とすることができる。

【0268】

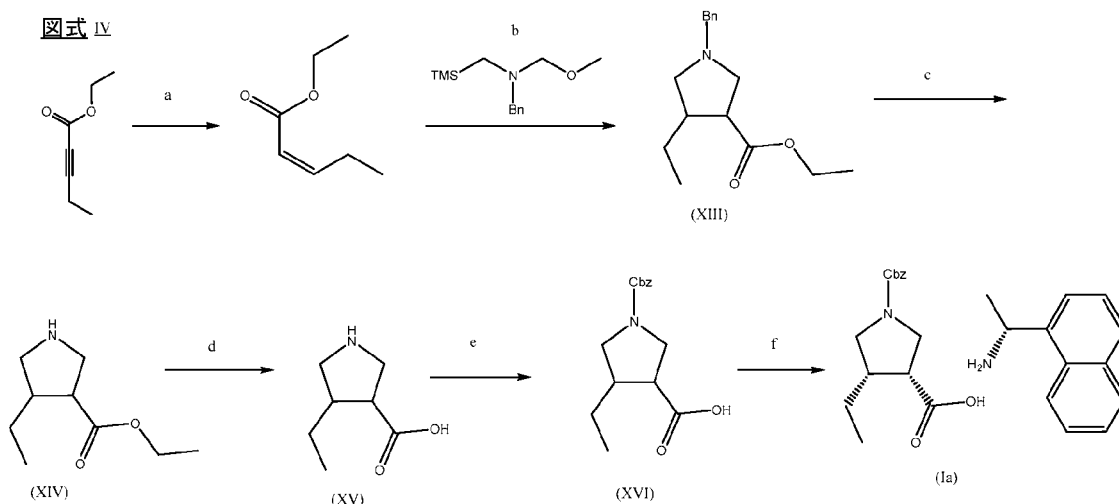
<式(Ⅰa)>

(Ⅰa)の製造についてはすでに報告されている(例えば、US2013/0072470、実施例12(参照によって本明細書に組み込まれる)を参照する。)。式(Ⅰ)の

化合物のナフタレンエタンアミン塩の一つの好適な製造方法を図式Ⅳに描いている。ペンター２－イン酸エチルをリンドラー触媒で水素化して、ペンター２－エン酸（Ｚ）－エチルを形成する。ペンター２－エン酸（Ｚ）－エチルをＮ－（メトキシメチル）－Ｎ－（トリメチルシリルメチル）ベンジルアミンと反応させることで、（ⅩⅠⅠⅠ）を形成する。（ⅩⅠⅠⅠ）を脱保護して（ⅩⅠⅤ）を形成してから、（ⅩⅠⅤ）の加水分解によって（ⅩⅤ）を形成する。（ⅩⅤ）をＮ－（ベンジルオキシカルボニルオキシ）コハク酸イミドと反応させることで、（ⅩⅤⅠ）を形成する。保護された（ⅩⅤⅠ）を（Ｒ）－１－（ナフタレン－１－イル）エタンアミンと接触させることで（Ⅰａ）を形成する。

【０２６９】

【化６９】



式中、

TMSはトリメチルシリルであり；

Cbzはカルボキシベンジルであり；

Bnはベンジルである。

【０２７０】

図式Ⅳの段階（a）において、エチルペンター２－イノエートをリンドラー触媒で水素化して、（Ｚ）－エチルペンター２－エノエートを形成する。特に、ある種の実施形態において、エチルペンター２－イノエートを、リンドラー触媒の溶媒（例えば、THF）および有機塩基（例えば、ピリジン）中スラリーに加える。反応混合物に水素を吹き込む（例えば、約１５時間）。１実施形態において、反応完了したら、反応混合物を濾過し、（Ｚ）－エチルペンター２－エノエートを段階（b）の前に洗浄する。

【０２７１】

図式Ⅳの段階（b）において、（Ｚ）－エチルペンター２－エノエートをＮ－（メトキシメチル）－Ｎ－（トリメチルシリルメチル）ベンジルアミンと反応させて、（ⅩⅠⅠⅠ）を形成する。特に、（Ｚ）－エチルペンター２－エノエートおよびＮ－（メトキシメチル）－Ｎ－（トリメチルシリルメチル）ベンジルアミンの溶媒（例えば、ジクロロメタン（DCM））中溶液に、トリフルオロ酢酸（TFA）を加える。約２日後、反応混合物を濃縮して、（ⅩⅠⅠⅠ）を提供する。

【０２７２】

図式Ⅳの段階（c）および（d）において、（ⅩⅠⅠⅠ）を脱保護して（ⅩⅠⅤ）を形成し、次に（ⅩⅠⅤ）の加水分解によって（ⅩⅤ）を形成する。図式Ⅳの段階（e）について上記で記載のものなどの当業界で公知の任意の好適な手段を用いて、（ⅩⅠⅠⅠ）を脱保護することができる。１実施形態において、（ⅩⅠⅠⅠ）を水素圧下に触媒（例えば、Pd/CまたはPd(OH₂）/Cなどのパラジウム触媒）と接触させることで、（ⅩⅠⅠⅠ）を脱保護する。１実施形態において、得られた混合物を濾過して（ⅩⅠⅤ）を

提供する。段階（d）において、（XIV）を酸（例えば、HCl）と接触させる。1実施形態において、反応混合物を、典型的には約24時間加熱する（例えば、約100℃に加熱）。反応混合物を冷却し、濃縮する。段階（e）で、（XV）を含む段階（d）からの反応混合物をN-（ベンジルオキシカルボニルオキシ）コハク酸イミドと反応させて（例えば、約15時間）、（XVI）を形成する。

【0273】

図式IVの段階（f）において、（XVI）を（R）-1-（ナフタレン-1-イル）エタンアミンと接触させて（Ia）を形成する。

【0274】

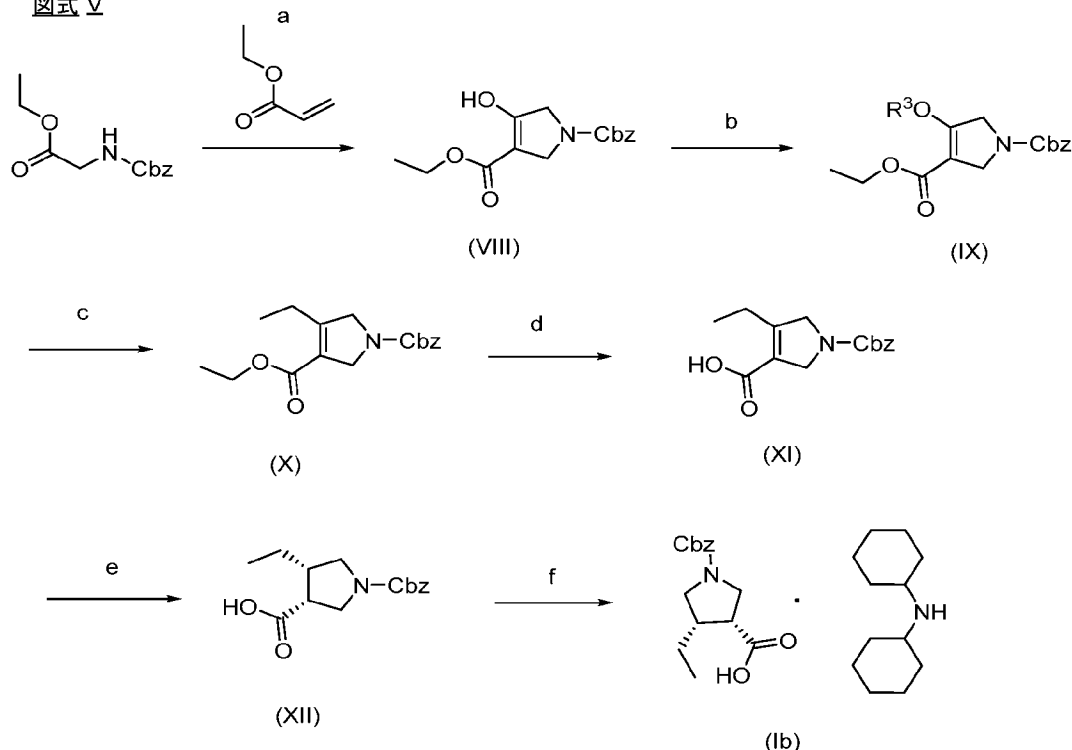
<式（Ib）>

一部の実施形態において、本開示は、化合物（Ib）および化合物（Ib）の製造方法に関するものである。式（I）の化合物のジシクロヘキシルアミン塩の製造方法を図式Vに描いている。カルボキシベンジル-グリシンエチルエステルをアクリル酸エチルと反応させて（VII）を形成する。（VII）の保護によって、（IX）を得る。触媒の存在下での（IX）のボロン酸エチル、エチルマグネシウムブロマイド、またはエチル亜鉛クロライドのうちのひとつとの接触によって（X）を得る。（X）を加水分解して（XI）を製造し、それを水素化して、（XII）を製造する。（XII）をジシクロヘキシルアミンと接触させて（Ib）を形成する。

【0275】

【化70】

図式V



式中、

Cbzはカルボキシベンジルであり；

R3は、CF₃SO₂-、CH₃SO₂-、およびトシルからなる群から選択される。

【0276】

図式Vの段階（a）において、カルボキシベンジル-グリシンエチルエステルをアクリル酸エチルと反応させて（VII）を形成する。段階（a）反応を強塩基の存在下に行う。好適な塩基には、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、およびリチウムtert-ブトキシドなどがあるが、これらに限定されるものではない。1実施形態において、強塩基はナトリウムtert-ブトキシドである。1実施形態に

において、段階（a）反応を、有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン、2-メチルテトラヒドロフランなど、およびこれらの組み合わせ中で行う。

【0277】

特に、ある種の実施形態において、カルボキシベンジル-グリシンエチルエステルおよびアクリル酸エチルの溶媒中混合物に約-5℃から約20℃で、塩基をゆっくり加える（例えば、1時間かけて）。1実施形態において、カルボキシベンジル-グリシンエチルエステルおよびアクリル酸エチルの溶媒中混合物に約0℃で、塩基をゆっくり加える（例えば、1時間かけて）。得られた混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌する。1実施形態において、完了したら、反応を停止し、生成物を結晶化させる。段階（b）の前に生成物を単離しても良い。

10

【0278】

図式Vの段階（b）で、式（VII）の化合物を保護して（IX）を形成する。1実施形態において、式（VII）の化合物を無水トリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホンクロライド、およびp-トルエンスルホンクロライドからなる群から選択される試薬と反応させて、（IX）を形成する。1実施形態において、段階（b）反応を有機塩基の存在下に行う。好適な有機塩基には、ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）、4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）、トリエチルアミン（TEA）、ピリジン、N-メチルモルホリン（NMM）、およびこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。段階（b）反応は、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジイソプロピルエーテル、およびこれらの組み合わせなど（これらに限定されるものではない）の任意の好適な溶媒中で実施することができる。

20

【0279】

特に、ある種の実施形態において、無水トリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホンクロライド、またはp-トルエンスルホンクロライドを、（VII）の溶媒中混合物に約-5℃から約20℃で加える。1実施形態において、無水トリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホンクロライド、またはp-トルエンスルホンクロライドを（VII）の溶媒中混合物に約0℃の温度で加える。次に、有機塩基をゆっくり加え（例えば、約30分かけて）、混合物を昇温させて室温とし、約30分から約18時間攪拌する。1実施形態において、混合物を約1時間攪拌する。完了したら、好ましくは反応停止し、生成物を洗浄する。一部の実施形態において、（IX）の溶媒中溶液を調製し、段階（c）で直接使用する。

30

【0280】

図式Vの段階（c）で、（IX）を、触媒の存在下にエチルボロン酸、エチルマグネシウムブロマイド、またはエチル亜鉛クロライドのうちの一つと接触させて（X）を製造する。当業界で公知の任意の好適な触媒を用いることができる。ある種の実施形態において、触媒は、パラジウム触媒、例えばPdCl₂(dppf)である。一部の実施形態において、触媒は、ニッケル触媒、例えばNi(acac)₂である。一部の実施形態において、触媒は鉄触媒、特にはFe(III)触媒、例えばFeCl₃およびFe(acac)₃である。段階（c）は、緩衝液中で実施することができる。好適な緩衝剤には、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム三塩基性、およびこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。段階（c）での使用に好適な溶媒には、トルエン、水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、およびこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0281】

特に、ある種の実施形態において、エチルボロン酸および緩衝剤を段階（b）で調製した（IX）の溶媒中溶液に加える。次に、好適な触媒を加えることができ、得られた混合物を昇温させて約75℃から約110℃、または約85℃とし、約4時間から約18時間、または約6時間攪拌する。1実施形態において、混合物を昇温させて約85℃とし、約6時間攪拌する。完了したら、反応混合物を冷却して室温とし、生成物を濾過する。1実

50

施形態において、生成物を段階（d）の前に単離する。

【0282】

段階（d）において、（X）を加水分解して、（XI）を製造する。（X）は、当業界で公知の任意の好適な手段を用いて加水分解することができる。1実施形態において、（X）をアルカリ金属水酸化物と接触させる。アルカリ金属水酸化物は、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムからなる群から選択され得る。1実施形態において、アルカリ金属水酸化物は水酸化ナトリウムである。段階（d）反応では、テトラヒドロフラン、水、ジオキサン、およびこれらの組み合わせなど（これらに限定されるものではない）の任意の好適な溶媒を用いることができる。

【0283】

特に、ある種の実施形態において、アルカリ金属水酸化物を、（X）の溶媒中溶液に加える。得られた混合物を昇温させて約20℃から約65℃とし、約2時間から約18時間攪拌する。1実施形態において、混合物を昇温させて約50℃とし、約2時間から約18時間攪拌する。1実施形態において、混合物を約7時間攪拌する。完了したら、混合物を冷却して室温とし、pHを約9に調節し、溶媒を除去する。1実施形態において、生成物を洗浄し、段階（e）の前に単離する。

【0284】

図式Vの段階（e）および（f）で、（XI）を（XII）に変換し、（XII）をジシクロヘキシルアミンと接触させて（Ib）を形成する。特に、段階（e）において、化合物（XI）を、触媒、例えばルテニウム触媒と接触させることができる。任意のキラルホスフィンを含む触媒を用いることができる。好適な触媒のある特定の例は、ジアセタト[（S）-（-）5，5'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-4，4'-ビー-1，3-ベンゾジオキソール]ルテニウム（II）（すなわち、（S）-SegphosRu（OAc）₂）である。段階（e）での使用に好適な溶媒には、メタノール、トリエチルアミン、およびこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0285】

特に、ある種の実施形態において、（XI）および触媒の溶媒中溶液を約30℃から約100℃で約1時間から約18時間水素化する。1実施形態において、（XI）および触媒の溶媒中溶液を約4.00MPa（約580psi）で水素化する。1実施形態において、（XI）および触媒の溶媒中溶液を約80℃で約1時間から約8時間、または約2時間水素化する。完了したら、反応混合物を冷却して室温とし、濾過し、濃縮する。1実施形態において、段階（f）の前に、生成物を洗浄し、好適な溶媒、例えばアセトニトリルに移す。段階（f）では、追加の溶媒（例えば、アセトニトリル）およびジシクロヘキシルアミンを加え、混合物を加熱して約50℃から約80℃とする。1実施形態において、混合物を加熱して約80℃とする。得られた溶液を冷却して室温とし、約1時間から約18時間攪拌する。1実施形態において、混合物を冷却して室温とし、約1時間攪拌する。化合物1の製造の使用前に、得られた生成物（Ib）を単離することができる。

【0286】

C. <中間体化合物>

一部の実施形態において、本開示は、化合物1の製造で有用な中間体化合物、ならびに中間体の化合物の製造方法に関するものである。

【0287】

<式（IVa）>

1実施形態において、本開示は、式（IVa）の化合物に関するものである。

【0288】

10

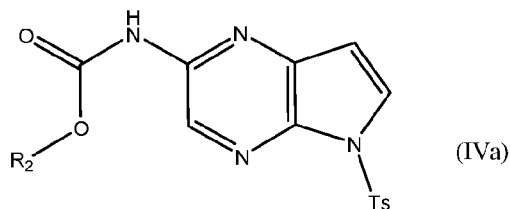
20

30

40

50

【化 7 1】



式中、R₂およびTsは上記で定義の通りである。

【0289】

本明細書で記載のように、そして図式I、IIおよびIIIに描いたように、式(IVa)の化合物を式(III)または(IIIa)の化合物と反応させて式(V)の化合物または(Va)を製造することができる。有利には、式(IVa)の化合物を図式I、IIまたはIIIにおける式(III)または(IIIa)の化合物と反応させると、式(IVa)の化合物上に存在するメチルカーバメート部分またはエチルカーバメート部分により、結晶性生成物が生じる。

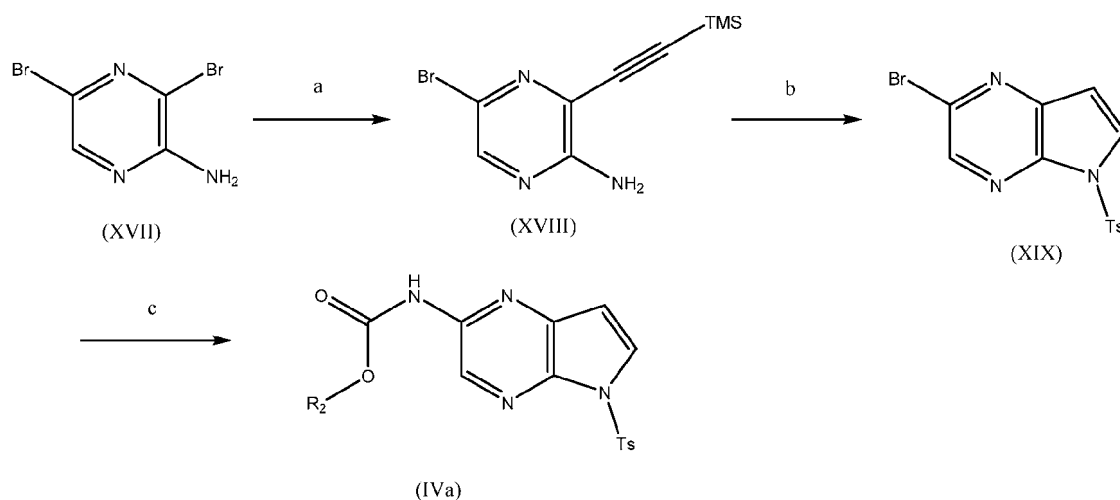
【0290】

別の態様において、本開示は、式(IVa)の化合物の製造方法に関するものである。式(IVa)の化合物の一つの好適な製造方法を図式VIに描いている。特に、(XVII)を触媒の存在下にトリメチルシリルアセチレンと反応させて、(XVIII)を形成する。(XVIII)を、塩基存在下でp-トルエンスルホニルクロライドと接触させて、(XIX)を形成する。(XIX)を、触媒および配位子の存在下にエチルカーバメートまたはメチルカーバメートと反応させて、式(IVa)の化合物を形成する。

【0291】

【化 7 2】

図式 VI



式中、

R₂はメチルまたはエチルであり；

Tsはトシルであり；

TMSはトリメチルシリルである。

【0292】

図式VIの段階(a)で、市販の化合物(XVII)を、触媒の存在下にトリメチルシリルアセチレンと反応させて、(XVIII)を形成する。当業界で公知の任意の好適な触媒を用いることができる。一部の実施形態において、触媒はパラジウム触媒、例えばビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド(PdCl₂(Ph₃P

）２）である。段階（ａ）は典型的には、ヨウ化銅（Ⅰ）（CuⅠ）の存在下に行う。段階（ａ）では、トリエチルアミンなど（これらに限定されるものではない）の任意の好適な溶媒を用いることができる。

【０２９３】

特に、ある種の実施形態において、触媒を（XVⅠⅠ）およびCuⅠの溶媒中溶液に加える。反応混合物を冷却し（例えば、約－５から０℃とする）、トリメチルシリルアセチレンの溶媒中溶液をゆっくり加える（例えば、約１５分かけて）。反応混合物を約－５から０℃で攪拌し（例えば、約１．５時間）、終夜で昇温させて室温とする。１実施形態において、反応混合物を濾過し、洗浄し、段階（ｂ）の前に生成物を単離する。

【０２９４】

図式ⅤⅠの段階（ｂ）で、（XVⅠⅠⅠ）を、塩基存在下でｐ－トルエンスルホニルクロライドと接触させて、（XⅠX）を形成する。段階（ｂ）での使用に好適な塩基には、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、水素化ナトリウムなど、およびこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。段階（ｂ）での使用に好適な溶媒には、ジメチルホルムアミドなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【０２９５】

特に、ある種の実施形態において、（XVⅠⅠⅠ）の溶媒中溶液に塩基を加える（例えば、約０℃で）。次に、ｐ－トルエンスルホニルクロライドを加え、混合物を昇温させて室温とする。反応（例えば、約１６時間）後、反応混合物を氷冷水に投入し、沈殿を回収する。１実施形態において、段階（ｃ）の前に生成物を単離および精製する。

【０２９６】

図式ⅤⅠの段階（ｃ）において、（XⅠX）を触媒および配位子の存在下にエチルカーバメートまたはメチルカーバメートと反応させて、式（ⅠⅤa）の化合物を形成する。その反応は、緩衝剤、例えば炭酸カリウム、水酸化テトラメチルアンモニウムなどの存在下に実施することができる。当業界で公知の任意の好適な触媒を段階（ｃ）で用いることができる。１実施形態において、その触媒は、パラジウム触媒、例えば酢酸パラジウム（ⅠⅠ）である。段階（ｃ）での使用に好適な配位子には、二座配位子、例えばキサントホスなどがある。１実施形態において、触媒は酢酸パラジウム（ⅠⅠ）であり、配位子はキサントホスである。段階（ｃ）での使用に好適な溶媒には、ジオキサン、トルエン、およびテトラヒドロフランなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【０２９７】

特に、ある種の実施形態において、触媒、配位子、（XⅠX）、カーバメートおよび緩衝剤の溶媒中の脱気混合物を加熱して約７５℃から約１１０℃、または約９５℃とし、終夜攪拌する。完了後、反応混合物を冷却して約３０℃から約６０℃とする。１実施形態において、反応混合物を冷却して約５０℃とする。任意選択的に、追加の溶媒を加えることができ、得られた溶液を濾過する。別の実施形態において、生成物を洗浄および単離してから、（３S，４R）－３－エチル－４－（３H－イミダゾ［１，２－a］ピロリジン－２，３－e）ピラジン－８－イル）－N－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミドの製造で用いる。

【０２９８】

図式ⅤⅠで用いられる化合物（XVⅠⅠ）は市販されている。化合物（XVⅠⅠⅠ）および（XⅠX）の製造は、WO2011/068881（参照によって本明細書に組み込まれる）の実施例１にも記載されている。

【０２９９】

<式（ⅠⅠ）>

１態様において、本開示は、下記式（ⅠⅠ）の化合物に関するものである。

【０３００】

10

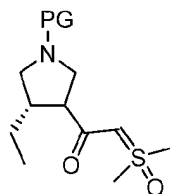
20

30

40

50

【化 7 3】



(II)

式中、PGは保護基である。

10

【0301】

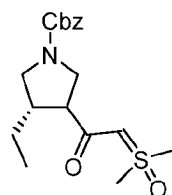
保護基は当業界で公知の任意の好適な保護基であることができる。一部の実施形態において、保護基は、カルボキシベンジル、p-メトキシベンジルカルボニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、および3,4-ジメトキシベンジルからなる群から選択される。

【0302】

一つの好ましい実施形態において、保護基はカルボキシベンジルであり、式(II)の化合物は化合物(IIa)である。

【0303】

【化 7 4】



(IIa)

20

式中、Cbzはカルボキシベンジルである。

【0304】

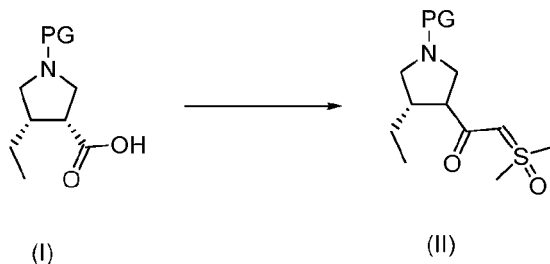
別の態様において、本開示は、式(II)または(IIa)の化合物の製造方法に関するものである。式(II)または(IIa)の化合物の一つの製造方法を図式VIIに描いている。図式VIIにおいて、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩をトリメチルスルホキシニウムクロライドと反応させて、式(II)の化合物を形成する。一つの特の実施形態において、薬学的に許容される塩は式(Ib)の化合物である。

30

【0305】

【化 7 5】

図式 VII



40

式中、PGは、本明細書で定義の保護基である。

【0306】

図式VIIの反応は通常、カップリング剤、例えばカルボニルジイミダゾール(CDI)および強塩基の存在下に行われる。強塩基は例えば、カリウムtert-ブトキシド、

50

ナトリウム *tert*-ブトキシド、またはこれらの組み合わせであることができる。図式 V I I 反応は、テトラヒドロフラン、水、およびメチル *tert*-ブチルエーテルなど（これらに限定されるものではない）の好適な任意の溶媒中で実施することができる。1実施形態において、その反応は、カルボニルジイミダゾールおよびカリウム *tert*-ブトキシドの存在下に行う。1実施形態において、図式 V I I の反応は、図式 I の段階（a）について上記の条件下で行う。

【0307】

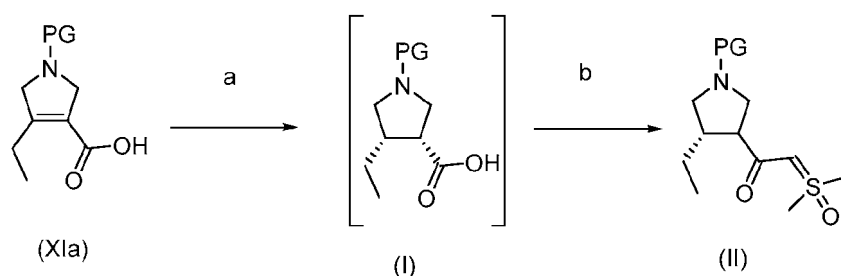
式（I I）または（I I a）の化合物の別の製造方法を図式 V I I I に描いている。図式 V I I I の段階（a）において、式（X I a）の化合物を水素化して式（I）の化合物とし、図式 V I I I の段階（b）において、式（I）の化合物をトリメチルスルホキシニウムクロライドと反応させて、式（I I）の化合物を形成する。

10

【0308】

【化76】

図式 VIII



20

式中、P G は、本明細書で定義の保護基である。

【0309】

図式 V I I I の段階（a）において、式（X I a）の化合物を、触媒、例えばルテニウム触媒と接触させることができる。任意のキラルホスフィンを含む触媒を用いることができる。好適な触媒の一つの特定の例は、ジアセタト [(S) - (-) 5, 5' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 4, 4' - ビー 1, 3 - ベンゾジオキソール] ルテニウム (I I) (すなわち、(S) - S e g p h o s R u (O A c) 2) である。段階（a）での使用に好適な溶媒には、メタノール、トリエチルアミン、およびこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。1実施形態において、図式 V I I I の段階（a）の反応は、図式 I I I の段階（a）について上記の条件下で行う。

30

【0310】

図式 V I I I の段階（b）における反応は通常、カップリング剤、例えばカルボニルジイミダゾール (C D I)、および強塩基の存在下に行われる。その強塩基は例えば、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、またはこれらの組み合わせであることができる。段階（b）の反応は、テトラヒドロフラン、水、およびメチル *tert*-ブチルエーテルなど（これらに限定されるものではない）の好適な任意の溶媒中で実施することができる。1実施形態において、その反応は、カルボニルジイミダゾールおよびカリウム *tert*-ブトキシドの存在下に行う。1実施形態において、図式 V I I I の段階（b）の反応は、図式 I I I の段階（b）について上記の条件下で行う。

40

【0311】

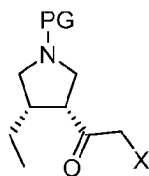
< 式 (I I I) >

別の実施形態において、本開示は、下記式 (I I I) の化合物の製造方法に関するものである。

【0312】

50

【化 7 7】



(III)

式中、PGは保護基であり、XはBrまたはClである。

10

【0313】

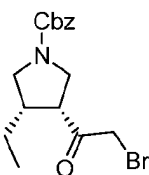
保護基は当業界で公知の任意の好適な保護基であることができる。一部の実施形態において、保護基は、カルボキシベンジル、p-メトキシベンジルカルボニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、および3,4-ジメトキシベンジルからなる群から選択される。

【0314】

一つの好ましい実施形態において、保護基はカルボキシベンジルであり、XはBrであり、式(III)の化合物は化合物(IIIa)である。

【0315】

【化 7 8】



(IIIa)

20

式中、Cbzはカルボキシベンジルである。

【0316】

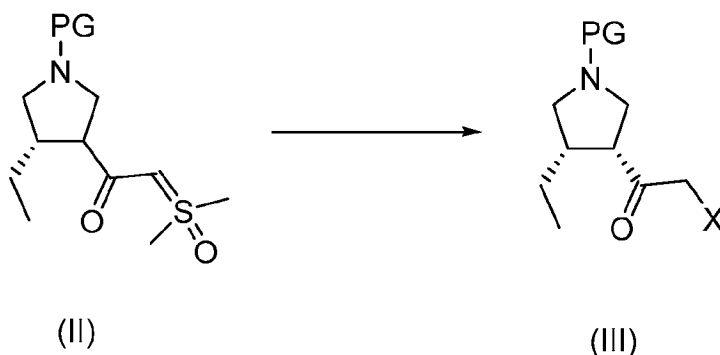
式(III)または(IIIa)の化合物の一つの製造方法を図式IXに描いている。

30

【0317】

【化 7 9】

図式 IX



(II)

(III)

40

式中、PGおよびXは本明細書で定義の通りである。

【0318】

図式IXについて説明すると、1実施形態において、式(II)の化合物をLiXおよびスルホン酸と接触させて、式(III)の化合物を形成する。この実施形態において、スルホン酸は、メタンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸からなる群から選択される。1実施形態において、スルホン酸はp-トルエンスルホン酸である。LiXは臭化リ

50

チウムおよび塩化リチウムから選択することができる。1実施形態において、 LiX は臭化リチウムである。1実施形態において、その反応は、臭化リチウムおよびp-トルエンスルホン酸中で行う。その反応は、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ヘプタン、エタノール、水、およびこれらの組み合わせなど（これらに限定されるものではない）の任意の好適な溶媒中で実施することができる。1実施形態において、図式XIの反応は、図式Iの段階（b）について上記の条件下で行う。

【0319】

図式IXについて説明すると、別の実施形態において、式（II）の化合物をHBrもしくはHClの無水供給源と接触させて、式（III）の化合物を形成する。その反応は、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘプタン、およびこれらの組み合わせなど（これらに限定されるものではない）の任意の好適な溶媒中で実施することができる。1実施形態において、図式IXの反応は、図式IIIの段階（c）について上記の条件下で行う。

10

【0320】

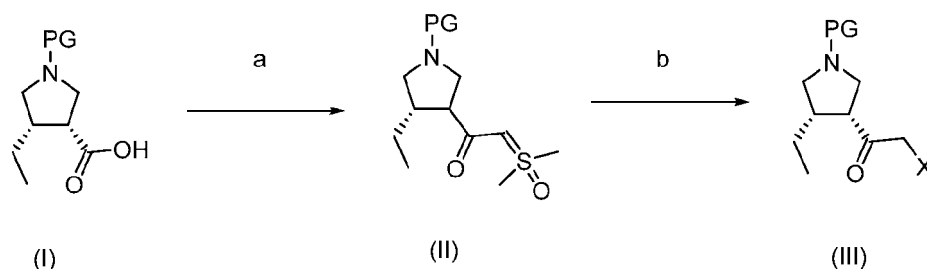
一部の実施形態において、式（III）または（IIIa）の化合物の製造方法は、式（II）の化合物を製造することをさらに含むことができる。一つのそのような方法を図式Xに描いている。

【0321】

【化80】

図式 X

20



式中、PGおよびXは上記で定義の通りである。

30

【0322】

図式Xにおいて、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を、カルボニルジイミダゾールおよび強塩基（例えば、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、およびこれらの組み合わせ）の存在下にトリメチルスルホキシニウムクロライドと反応させて、式（II）の化合物を形成する。図式IXにおいて上記の方法に従って、式（II）の化合物を LiX およびスルホン酸と接触させて、式（III）の化合物を形成する。1実施形態において、図式Xの段階（a）を、図式Iの段階（a）について上記の条件下で行う。1実施形態において、保護基はカルボキシベンジルであり、式（II）の化合物は化合物（IIa）である。別の実施形態において、図式Xの段階（a）で、式（I）の化合物の薬学的に許容される塩をトリメチルスルホキシニウムクロライドと反応させて、式（II）の化合物を形成する。1実施形態において、塩は（Ia）または（Ib）である。

40

【0323】

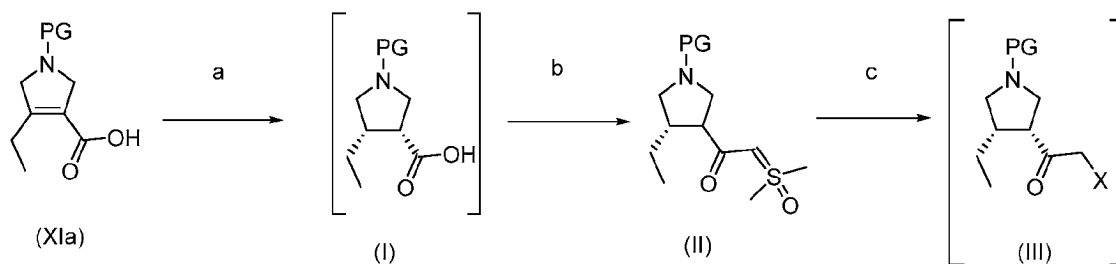
一部の実施形態において、式（III）または（IIIa）の化合物の製造方法は、式（I）および（II）の化合物を製造することをさらに含むことができる。一つのそのような方法を図式XIに描いている。

【0324】

50

【化 8 1】

図式 XI



10

式中、PGおよびXは上記で定義の通りである。

【0325】

図式XIの段階(a)において、式(XIa)の化合物を水素化して式(I)の化合物とし、段階(b)において、式(I)の化合物をCDIおよび強塩基(例えば、KOtBu、NaOtBu、およびこれらの組み合わせ)の存在下にトリメチルスルホニウムクロライドと反応させて式(II)の化合物を形成する。次に、図式IXについて上記の方法に従って、式(II)の化合物を、HBrもしくはHClの無水供給源と接触させて、式(III)の化合物を形成する。1実施形態において、保護基はカルボキシベンジルであり、式(XIa)、(I)、および(II)の化合物は、それぞれ化合物(XI)、(XII)、および(IIa)である。1実施形態において、図式XIの段階(a)、段階(b)および段階(c)を、それぞれ図式IIIの段階(a)、段階(b)、および段階(c)について上記の条件下で行う。

20

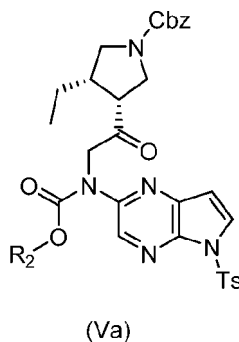
【0326】

<式(V)および(Va)>

別の実施形態において、本開示は、下記式(Va)の化合物に関するものである。

【0327】

【化 8 2】



30

式中、R₂、Cbz、およびTsは上記で定義の通りである。

【0328】

別の態様において、本開示は、式(V)または(Va)の化合物の製造方法に関するものである。式(V)または(Va)の化合物の一つの製造方法を図式XIIに描いている。図式XIIにおいて、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩をトリメチルスルホニウムクロライドと反応させて、式(II)の化合物を形成する。式(II)の化合物のLiXおよびスルホン酸との接触によって、相当するハロメチルケトン(III)を得る。塩基存在下での式(III)の化合物の式(IV)の化合物との反応によって、式(V)の化合物を得る。

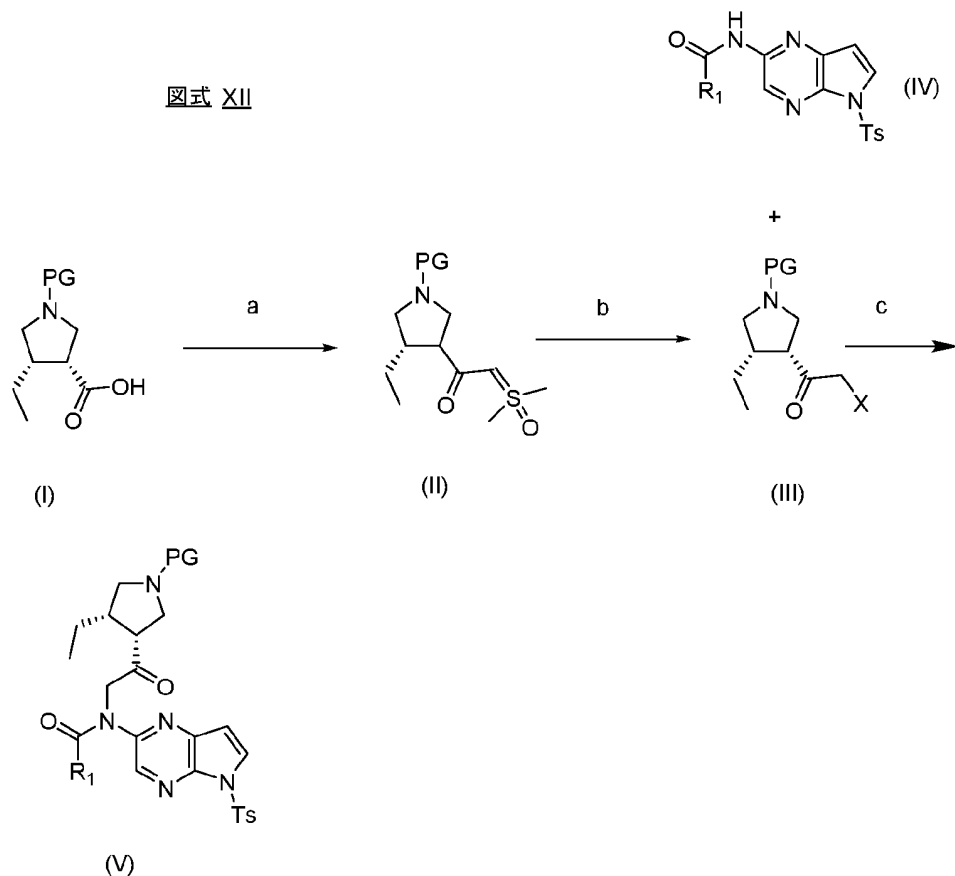
【0329】

40

50

【化 8 3】

図式 XII



10

20

式中、PG、Ts、R₁、およびXは上記で定義の通りである。

【0330】

保護基は当業界で公知の任意の好適な保護基であることができる。一部の実施形態において、保護基は、カルボキシベンジル、p-メトキシベンジルカルボニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、および3,4-ジメトキシベンジル (enzyl) からなる群から選択される。

30

【0331】

1実施形態において、保護基はカルボキシベンジルであり、その化合物は式(Va)の化合物である。1実施形態において、保護基はカルボキシベンジルであり、XはBrである。

【0332】

1実施形態において、R₁は-OR₂であり、R₂はメチルまたはエチルである。そのような実施形態において、式(IV)の化合物は式(IVa)の化合物である。

【0333】

ある種の実施形態において、図式XIIの段階(a)の反応で、式(I)の化合物の薬学的に許容される塩を用いる。1実施形態において、式(I)の化合物の薬学的に許容される塩は、ナフタレンエタンアミン塩(Ia)およびジシクロヘキシルアミン塩(Ib)からなる群から選択される。

40

【0334】

図式XIIの段階(a)における反応は通常、カップリング剤、例えばカルボニルジイミダゾール(CDI)、および強塩基の存在下に行われる。強塩基は例えば、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、またはこれらの組み合わせであることができる。段階(a)反応は、テトラヒドロフラン、水、およびメチルtert-ブチルエーテルなど(これらに限定されるものではない)の任意の好適な溶媒中で実施することができる。1実施形態において、その反応は、カルボニルジイミダゾールおよびカ

50

リウム *tert*-ブトキシドの存在下に行う。

【0335】

図式XIIの段階(b)において、式(II)または(IIa)の化合物をLiXおよびスルホン酸と接触させて、それぞれ式(III)または(IIIa)の化合物を形成する。1実施形態において、スルホン酸は、メタンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸からなる群から選択される。1実施形態において、スルホン酸はp-トルエンスルホン酸である。LiXは臭化リチウムおよび塩化リチウムから選択することができる。1実施形態において、LiXは臭化リチウムである。1実施形態において、その反応は、臭化リチウムおよびp-トルエンスルホン酸中で行う。段階(b)の反応は、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ヘプタン、エタノール、水、およびこれらの組み合わせなど(これらに限定されるものではない)の任意の好適な溶媒中で実施することができる。

10

【0336】

図式XIIの段階(c)において、式(III)または(IIIa)の化合物を式(IV)または(IVa)の化合物(本明細書に記載の方法に従って製造)と反応させる。段階(c)の反応は、塩基、例えばリチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、またはこれらの組み合わせの存在下で行う。1実施形態において、塩基はリチウム *tert*-ブトキシドである。段階(c)の反応は、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチル、ヘプタン、およびこれらの組み合わせなど(これらに限定されるものではない)の任意の好適な溶媒中で実施することができる。

【0337】

1実施形態において、図式XIIの段階(a)、(b)、および(c)を、図式Iの相当する段階について本明細書で記載の条件下に行う。

20

【0338】

別の態様において、本開示は、式(V)または(Va)の化合物の代替製造方法に関するものである。式(V)または(Va)の化合物の一つの製造方法を図式XIIIに描いている。図式XIIIにおいて、式(XIIIa)の化合物を水素化して式(I)の化合物とし、式(I)の化合物をトリメチルスルホキソニウムクロライドと反応させて、式(II)の化合物を形成する。式(II)の化合物とHBrもしくはHClの無水供給源との接触によって、相当するハロメチルケトン(III)を得る。塩基存在下での式(III)の化合物と式(IV)の化合物との反応によって、式(V)の化合物を得る。

30

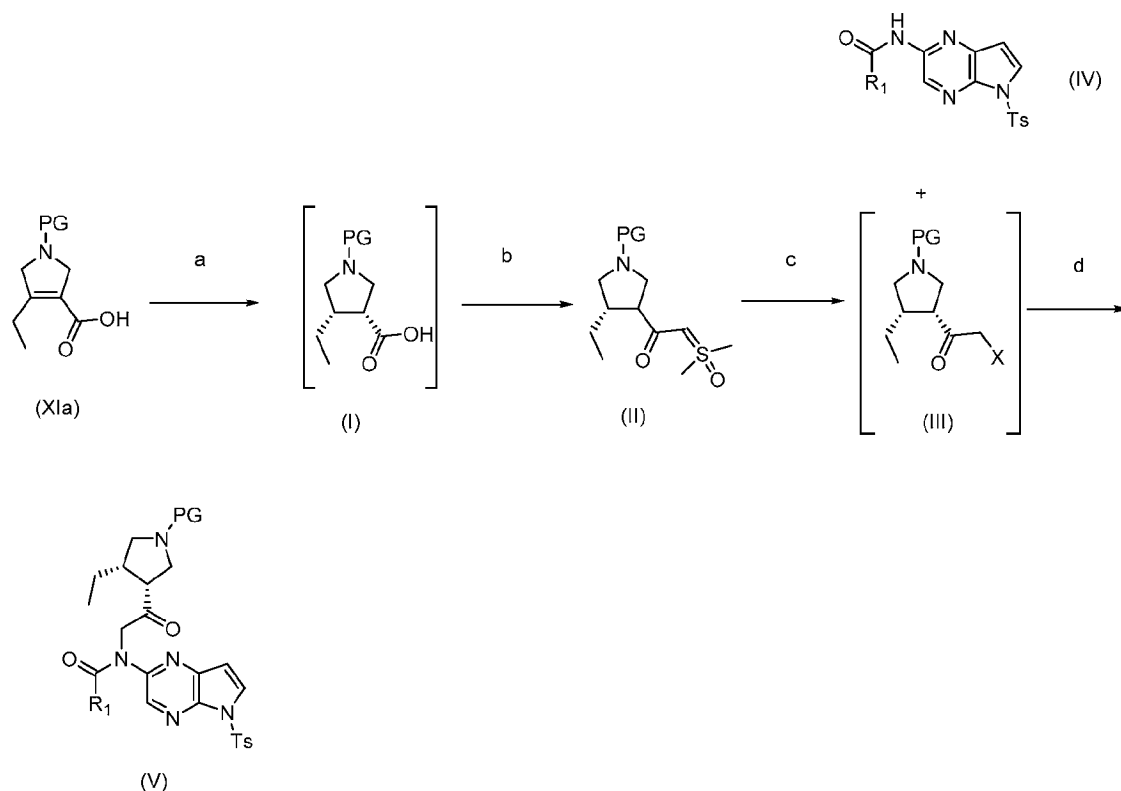
【0339】

40

50

【化 8 4】

図式 XIII



式中、PG、Ts、R₁、およびXは上記で定義の通りである。

【0340】

保護基は、本明細書に記載のものなどの任意の好適な保護基であることができる。1実施形態において、保護基はカルボキシベンジルであり、式(XIa)、(I)、(II)、(III)、(IV)、および(V)の化合物は、それぞれ化合物(XI)、(XII)、(IIa)、(IIIa)、(IVa)、および(Va)である。1実施形態において、保護基はカルボキシベンジルであり、XはBrである。1実施形態において、R₁は-OR₂であり、R₂はメチルまたはエチルである。そのような実施形態において、式(IV)の化合物は式(IVa)の化合物である。

【0341】

図式XIIIの段階(a)において、式(XIa)の化合物を、触媒、例えばルテニウム触媒と接触させることができる。任意のキラルホスフィンを含む触媒を用いることができる。好適な触媒の一つの特定の例は、ジアセタト[(S)-(-)-5,5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-4,4'-ビ-1,3-ベンゾジオキソール]ルテニウム(II)(すなわち、(S)-Segphos Ru(OAc)₂)である。段階(a)での使用に好適な溶媒には、メタノール、トリエチルアミン、およびこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0342】

1実施形態において、図式XIIIの段階(a)の反応は、図式IIの段階(a)について上記の条件下で行う。

【0343】

図式XIIIの段階(b)における反応は通常、カップリング剤、例えばカルボニルジイミダゾール(CDI)、および強塩基の存在下に行われる。強塩基は例えば、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、またはこれらの組み合わせであることができる。段階(b)反応は、テトラヒドロフラン、水、およびメチルtert-ブチルエーテルなど(これらに限定されるものではない)の任意の好適な溶媒中で実施

することができる。1実施形態において、その反応は、カルボニルジイミダゾールおよびカリウム *tert*-ブトキシドの存在下で行う。1実施形態において、図式X I I Iの段階(b)の反応は、図式I I Iの段階(b)について上記の条件下で行う。

【0344】

図式X I I Iの段階(c)において、式(I I)の化合物をHBrもしくはHClの無水供給源と接触させて、式(I I I)の化合物を形成する。その反応は、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘプタン、およびこれらの組み合わせなど(これらに限定されるものではない)の任意の好適な溶媒中で実施することができる。1実施形態において、図式X I I Iの段階(c)の反応は、図式I I Iの段階(c)について上記の条件下で行う。

【0345】

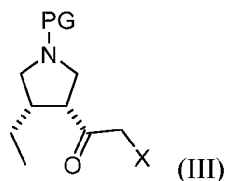
図式X I I Iの段階(d)において、式(I I I)の化合物を式(I V)または(I V a)の化合物(本明細書に記載の方法に従って製造)と反応させる。段階(d)反応は、塩基、例えばリチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、またはこれらの組み合わせ存在下で行う。1実施形態において、塩基はリチウム *tert*-ブトキシドである。段階(d)の反応は、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチル、ヘプタン、およびこれらの組み合わせなど(これらに限定されるものではない)の任意の好適な溶媒中で実施することができる。1実施形態において、図式X I I Iの段階(d)の反応は、図式I I Iの段階(d)について上記の条件下で行う。

【0346】

本明細書で記載のように、驚くべきことに、R1が-OR2であり、R2がエチルまたはメチルである場合に、式(V)の化合物およびその後の下流化合物が、これら中間体の精製に役立つ結晶性固体として単離することができることが発見された。従って、別の態様において、本開示は、結晶性の式(V)の化合物の製造方法に関するものである。その方法は、a)式(I I I)の化合物:

【0347】

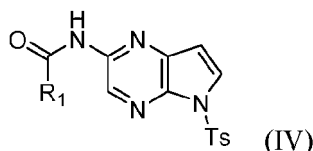
【化85】



を式(I V)の化合物:

【0348】

【化86】



と反応させて式(V)の化合物を製造することを含む[式中、PGは保護基であり; XはBrまたはClであり; R1は-OR2であり; R2はメチルまたはエチルであり; Tsはトシルである。]。1実施形態において、その方法は、図式X I I Iでの段階c)または図式X I I Iでの段階(d)で上記した条件下で行う。

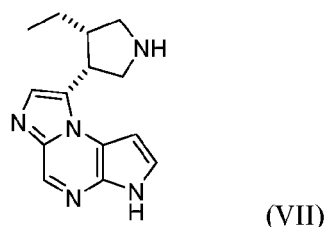
【0349】

<式(V I I)>

別の実施形態において、本開示は、下記化合物(V I I):

【0350】

【化 8 7】



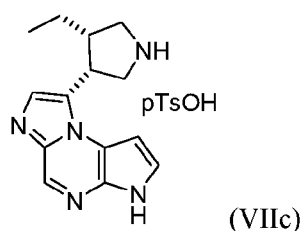
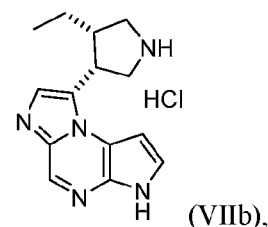
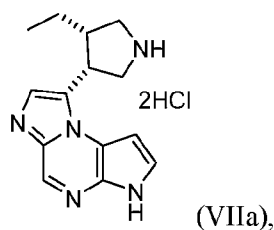
またはその薬学的に許容される塩に関するものである。

【0351】

1実施形態において、(VII)の薬学的に許容される塩は、(VIIa)、(VIIb)、および(VIIc)からなる群から選択される。

【0352】

【化 8 8】



【0353】

一部の実施形態において、本明細書で記載の(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドのいずれの製造方法も、本明細書においてセクションIIIで記載の固体型の一つを形成することを、さらに含んでも良い。

【0354】

III. <固体型>

本開示は、化合物1の固体型に関するものでもある。全ての医薬化合物および組成物と同様に、化合物1の化学特性および物理特性は、その商業的開発において重要である。これらの特性には、(1)モル体積、かさ密度および吸湿性などの充填特性、(2)融点、蒸気圧および溶解度などの熱力学特性、(3)溶解速度および安定性(環境条件での、特に水分に対する、そして貯蔵条件下での安定性など)などの力学的特性、(4)表面積、湿潤性、界面張力および形状などの表面特性、(5)硬度、引張強度、成形性、成形性、流動および混合などの機械的特性；および(6)濾過特性などがあるが、これらに限

定されるものではない。これらの特性は、例えば、化合物および化合物を含む医薬組成物の加工および貯蔵に影響し得る。

【0355】

化合物1の他の固体型と比較して、これら特性の1以上を改善する化合物1の固体型が望ましい。商業的規模で製造および製剤可能な化合物1の薬学的に許容される固体型を単離することは、困難であった。

【0356】

化合物1の非晶質遊離塩基型は通常、その化合物の相当する結晶型のほとんどと比較して、高い溶解度および高いバイオアベイラビリティを有する。その非晶質遊離塩基は、許容される化学的安定性も有する。しかしながら、それは吸湿性であり、非晶質遊離塩基の貯蔵、調剤および取り扱い時の効力および含水量の適切な制御を確実に行うには、環境管理が必要となり得る。さらに、非晶質遊離塩基は、製造時の溶解度曲線に近いオイリングアウト (oiling-out) 限界を示す。

10

【0357】

結晶性塩酸塩溶媒和物型AA、結晶性塩酸塩溶媒和物型BB、および結晶性塩酸塩溶媒和物型CCは通常、環境乾燥で非晶質塩酸塩に変わる。得られた非晶質塩酸塩は吸湿性である。各結晶性塩酸塩について得られる収率は低いのが一般的であった。塩酸塩溶媒和物型AA、塩酸塩溶媒和物型BB、および塩酸塩溶媒和物型CCは、大規模製造には適さない可能性がある。

【0358】

結晶性L-マレイン酸塩型は通常、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型Cおよび酒石酸塩水和物と比較して化学的安定性が低く、医薬製剤での有効成分としての使用において薬学的に許容される安定性を示さない可能性がある。

20

【0359】

酒石酸塩水和物型は、許容される化学的安定性、高い溶解度、単離時のほぼ良好な不純物排除を有し、吸湿性ではない。しかしながら、酒石酸塩水和物には、物理的安定性欠如のために問題があり、それは製造にも影響した。酒石酸塩水和物は、低相対湿度および高温で、例えば、25℃で<10%RHで脱水して非晶質となった。剪断および圧縮によって、非晶質酒石酸塩に変換され得ることから、それは圧縮して錠剤型をするのに適さない。さらに、フィルターケーキは乾燥時に固化して、乾燥時にさらなる制御が必要となる。

30

【0360】

遊離塩基水和物型Bは、噴霧乾燥などの労働集約型で経費を要する技術を必要とせず大規模で製造されている。それは、非晶質遊離塩基のバルク特性の適切な制御も提供した。しかしながら、その非晶質遊離塩基は、遊離塩基水和物型Bを介して単離した場合に、低い不純物排除を示し、製造および充填時の貯蔵および相対湿度制御のために乾燥環境を必要とした。

【0361】

遊離塩基水和物型Bは物理的に安定ではなかった。それは、乾燥時に、脱溶媒和し（または脱水し）、非晶質遊離塩基に変換される。遊離塩基水和物型Bは概して、医薬製剤中の有効成分として使用するための薬学的に許容される物理的安定性を示さなかったが、それは非晶質遊離塩基などの他の固体型の製造における有用な中間体であり得る。

40

【0362】

長年の実験の後、非晶質遊離塩基の規模拡大を試行している時に、遊離塩基水和物型Cが思いがけず発見された。それは、化合物1の非晶質遊離塩基、酒石酸塩水和物および他の型に勝る、多くの驚くべきおよび優れた特性を提供するものである。

【0363】

遊離塩基水和物型Cは概して、優れた化学的安定性、物理的安定性、および固体特性、例えば低吸湿性および柱状形態を示す。遊離塩基水和物型Cは、粉体流、かさ密度などの改善されたバルク特性を有し、それは製剤工程において有利である。さらに、遊離塩基水和物型Cは、少なくとも、他の型に勝る次の予想外の利点を提供する：1) 酒石酸塩結晶

50

を用いる必要がないことから、効率的精製が得られる；2）遊離塩基水和物型Cを標準条件で保存できることから、シード添加段階が簡単である；3）110℃あたりまで脱水が全く起こらないことから、標準的な装置を用いて標準条件で乾燥段階を行うことができる；4）遊離塩基水和物型Cを、異なる粒径で結晶化させることができる。最小限のスケール発生、良好な収率、良好な不純物排除、迅速な濾過、従来の乾燥、および最小限の粉碎問題により、遊離塩基水和物型Cの大規模製造は比較的簡単である。さらに、遊離塩基水和物型Cは、異なる粒径で成長し得る。

【0364】

遊離塩基無水物型Dは、結晶化溶媒の含水量が低い場合にのみ製造され得るもので、高含水量では溶液中で遊離塩基水和物型Cに変わる。従って、遊離塩基無水物型Dの製造では、含水量の厳格な制御が必要である。遊離塩基無水物型Dは結晶化が遅く、比較的高い収率で製造するのが困難である。この無水物は、可逆的に吸湿性であり（90%RHおよび25℃で水分1.8%まで）、下流加工のための貯蔵時に使用される典型的な環境条件（例えば、23℃で2.4%RHより高い）では、遊離塩基水和物型Cと比較して準安定である。遊離塩基水和物型Cは、低含水量の酢酸エチル中溶液では、遊離塩基無水物型Dに変わる。

【0365】

下記のセクションでは、確認されている固体型およびそれらの固体型の特定の特性について論じる。

【0366】

A. <非晶質遊離塩基>

1実施形態において、固体型は非晶質化合物1（「非晶質遊離塩基」）である。1態様において、非晶質遊離塩基は、約13重量%未満の水分を含む。別の態様において、非晶質遊離塩基は、約12重量%未満の水分を含む。別の態様において、非晶質遊離塩基は、約10重量%未満の水分を含む。別の態様において、非晶質遊離塩基は、約9重量%未満の水分を含む。別の態様において、非晶質遊離塩基は、約8重量%未満の水分を含む。別の態様において、非晶質遊離塩基は、約7重量%未満の水分を含む。別の態様において、非晶質遊離塩基は、約6重量%未満の水分を含む。別の態様において、非晶質遊離塩基は、約5重量%未満の水分を含む。別の態様において、非晶質遊離塩基は、約4重量%未満の水分を含む。別の態様において、非晶質遊離塩基は、約3重量%未満の水分を含む。別の態様において、非晶質遊離塩基は、約2重量%未満の水分を含む。別の態様において、非晶質遊離塩基は、約1重量%未満の水分を含む。別の態様において、非晶質遊離塩基は、約119℃のガラス転移開始温度を有する。別の態様において、非晶質遊離塩基は、約122℃のガラス転移中間温度を有する。別の態様において、非晶質遊離塩基は、約119℃のガラス転移開始温度および約122℃のガラス転移中間温度を有する。非晶質遊離塩基は、本願の実施例でもさらに説明される。

【0367】

非晶質遊離塩基は概して、その化合物の相当する結晶型と比較して、高い溶解度、および高いバイオアベイラビリティを有する。非晶質遊離塩基はまた、許容される化学的安定性を有する。例えば、密閉バイアル中、30℃/65%相対湿度および40℃/75%相対湿度で12週間かけて、そして50℃/75%相対湿度で6週間かけて化学的安定性を評価した場合、これらいずれの条件下でも密閉バイアル中で非晶質遊離塩基の分解は全く認められなかった。さらに、非晶質遊離塩基は、光および過酸化物に対して許容される安定性を示す。しかしながら、非晶質遊離塩基は吸湿性であり、25℃/90%相対湿度で12重量%という多い水分を含み得る。非晶質遊離塩基の貯蔵、調剤および取り扱い時の効力および含水量の適切な制御を確実に行うには、環境管理が必要となり得る。

【0368】

非晶質遊離塩基は、例えば、逆溶媒結晶化を用いて、遊離塩基溶媒和物型Aまたは遊離塩基水和物型B（下記に記載）を製造し、次に脱水または脱溶媒和によって非晶質遊離塩基を得ることができる。この結晶化/脱水/脱溶媒和方法によって、噴霧乾燥などの労働

10

20

30

40

50

集約型で経費を要する技術を必要とせずに、非晶質遊離塩基の大規模製造を行うことができる。それはまた、非晶質遊離塩基のバルク特性（すなわち、粒径、流動特性など）の適切な制御を提供する。非晶質遊離塩基を遊離塩基溶媒和物型 A の脱溶媒和または遊離塩基水和物型 B の脱水によって製造する場合、非晶質遊離塩基は通常、遊離塩基溶媒和物型 A または遊離塩基水和物型 B の形態を保持する（すなわち、遊離塩基水和物型 B の脱水によって製造した場合の六方晶面を有する刃状、または遊離塩基溶媒和物型 A からの脱溶媒和の場合の不定形）。

【0369】

遊離塩基溶媒和物型 A または遊離塩基水和物型 B の大規模製造時の結晶化に必要なプロセス体積は、従来のプロセス体積内であるが、不純物排除が所望より低くなり得る。遊離塩基水和物型 B / 遊離塩基溶媒和物型 A の乾燥および脱水 / 脱溶媒和による非晶質遊離塩基の形成は通常、従来の条件下に標準的な装置を用いて行うことができ、単離された非晶質遊離塩基は典型的には、非晶質状態に悪影響を与えることなく共粉碎することができる。

10

【0370】

B. <結晶性遊離塩基溶媒和物および水和物>

別の実施形態において、固体型は化合物 1 の結晶性遊離塩基である。1 態様において、結晶性遊離塩基は溶媒和物である。別の態様において、結晶性遊離塩基は、酢酸イソプロピル / 水溶媒和物である（「遊離塩基溶媒和物型 A」）。別の態様において、結晶性遊離塩基は水和物である（「遊離塩基水和物型 B」）。遊離塩基溶媒和物型 A および遊離塩基水和物型 B については、本願の実施例でさらに説明する。

20

【0371】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のピークを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する。

【0372】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のピークを特徴とする X 線粉末回折パターンを有し、それはさらに、 13.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 および $25.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のうちの 1 以上のピークを特徴とする。

30

【0373】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、および $20.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のピークを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する。

【0374】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、および $25.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のピークを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する。

【0375】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、および $25.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のピークを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する。

40

【0376】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、および $25.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のピークを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する。

【0377】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色 $K\alpha 1$ 光により約

50

25℃で測定した場合に、 15.1 ± 0.2 、および $21.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のうちの1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0378】

1実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、および $14.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のうちの1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0379】

1実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 15.1 ± 0.2 、および $21.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のうちの1以上に有意なピークを持たない、且つ 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、および $14.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のうちの1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

10

【0380】

1実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のピークを特徴とし、且つ 15.1 ± 0.2 、および $21.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のうちの1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0381】

1実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のピークを特徴とし、且つ 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、および $14.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のうちの1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

20

【0382】

1実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のピークを特徴とし、且つ 15.1 ± 0.2 、および $21.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、そしてそのうちの1以上に有意なピークを持たない、且つ 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、および $14.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のうちの1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0383】

1実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 13.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、および $25.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のピークを特徴とし、且つ 15.1 ± 0.2 、および $21.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のうちの1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

30

【0384】

1実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 13.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、および $25.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のピークを特徴とし、且つ 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、および $14.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のうちの1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

40

【0385】

1実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 13.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、および $25.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のピークを特徴とし、且つ 15.1 ± 0.2 、および $21.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のうちの1以上に有意なピークを持たない、且つ 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、および $14.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ のうちの1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0386】

1実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、実質的に表16-Aに挙げられた位置のピーク $\pm 0.2^\circ 2\theta$

50

を特徴とする X 線粉末回折パターンを有する。

【0387】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、実質的に表 16-B に挙げられた位置のピーク $\pm 0.2^\circ 2\theta$ を特徴とする X 線粉末回折パターンを有する。

【0388】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、実質的に少なくとも 10.0% の相対強度を有する表 16-B に挙げられた位置のピーク $\pm 0.2^\circ 2\theta$ を特徴とする X 線粉末回折パターンを有する。

【0389】

上記各実施形態のさらなる態様において、有意なピーク値は、 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ではなく $\pm 0.1^\circ 2\theta$ の変動を有する。上記各実施形態のさらに別の態様において、有意なピーク値は、 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ではなく $\pm 0.05^\circ 2\theta$ の変動を有する。

【0390】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基は、実質的に図 3 B に示した X 線粉末回折パターンを有する。

【0391】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基は、 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 100°C と約 160°C の間で約 5% から約 6% の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。

【0392】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基は、実質的に図 4 D に示した熱重量分析プロファイルを有する。

【0393】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基は、 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 25°C から約 100°C の間に第 1 の吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0394】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基は、 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に、約 59.90°C から約 98.79°C の間に第 1 の吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0395】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基は、 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に、約 100°C から約 160°C の間に第 2 の吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0396】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基は、 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に、約 109.31°C から約 132.94°C の間に第 2 の吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0397】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基は、 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に、約 25°C から約 100°C の間に第 1 の吸熱、および約 100°C から約 160°C の間に第 2 の吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0398】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基は、実質的に図 5 B に示した示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0399】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基は、 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 100°C と約 160°C の間で約 5% から約 6% の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および $10^\circ\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 25°C から約 100°C の間に第 1 の吸熱および/または約 100°C から約 160°C の間に第 2 の吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。1 態様において、示差走査熱量測定プロファイルが、 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱

10

20

30

40

50

した場合に約 25℃から約 100℃の間に第 1 の吸熱を含む。別の態様において、示差走査熱量測定プロファイルが、10℃/分の速度で加熱した場合に約 100℃から約 160℃の間に第 2 の吸熱を含む。別の態様において、示差走査熱量測定プロファイルが、10℃/分の速度で加熱した場合に、約 25℃から約 100℃の間に第 1 の吸熱および約 100℃から約 160℃の間に第 2 の吸熱を含む。

【0400】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基は、10℃/分の速度で加熱した場合に約 100℃と約 160℃の間で約 5%から約 6%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および 10℃/分の速度で加熱した場合に約 59.90℃から約 98.79℃の間に第 1 の吸熱および/または約 109.31℃から約 132.94℃の間に第 2 の吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。1 態様において、示差走査熱量測定プロファイルが、10℃/分の速度で加熱した場合に、約 59.90℃から約 98.79℃の間に第 1 の吸熱を含む。別の態様において、示差走査熱量測定プロファイルが、10℃/分の速度で加熱した場合に、約 109.31℃から約 132.94℃の間に第 2 の吸熱を含む。別の態様において、示差走査熱量測定プロファイルが、10℃/分の速度で加熱した場合に、約 59.90℃から約 98.79℃の間に第 1 の吸熱、および約 109.31℃から約 132.94℃の間に第 2 の吸熱を含む。

【0401】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基は、上記で既述の X 線回折パターンを有し、さらに、次のうちの少なくとも一つ：(a) 10℃/分の速度で加熱した場合に約 100℃と約 160℃の間で約 5%から約 6%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および (b) 10℃/分の速度で加熱した場合に約 25℃から約 100℃の間に第 1 の吸熱、および/または約 100℃から約 160℃の間に第 2 の吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。1 態様において、示差走査熱量測定プロファイルが、10℃/分の速度で加熱した場合に約 25℃から約 100℃の間に第 1 の吸熱を含む。別の態様において、示差走査熱量測定プロファイルが、10℃/分の速度で加熱した場合に約 100℃から約 160℃の間に第 2 の吸熱を含む。別の態様において、示差走査熱量測定プロファイルが、10℃/分の速度で加熱した場合に約 25℃から約 100℃の間に第 1 の吸熱および約 100℃から約 160℃の間に第 2 の吸熱を含む。

【0402】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基は、上記で既述の X 線回折パターンを有し、さらに、10℃/分の速度で加熱した場合に約 100℃と約 160℃の間で約 5%から約 6%の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。

【0403】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基は、上記で既述の X 線回折パターンを有し、さらに、10℃/分の速度で加熱した場合に約 25℃から約 100℃の間に第 1 の吸熱および/または約 100℃から約 160℃の間に第 2 の吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。1 態様において、示差走査熱量測定プロファイルが、10℃/分の速度で加熱した場合に約 25℃から約 100℃の間に第 1 の吸熱を含む。別の態様において、示差走査熱量測定プロファイルが、10℃/分の速度で加熱した場合に約 100℃から約 160℃の間に第 2 の吸熱を含む。別の態様において、示差走査熱量測定プロファイルが、10℃/分の速度で加熱した場合に約 25℃から約 100℃の間に第 1 の吸熱および約 100℃から約 160℃の間に第 2 の吸熱を含む。

【0404】

1 実施形態において、結晶性遊離塩基は、上記で既述の X 線回折パターン；10℃/分の速度で加熱した場合に約 100℃と約 160℃の間で約 5%から約 6%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および 10℃/分の速度で加熱した場合に約 25℃から約 100℃の間に第 1 の吸熱および/または約 100℃から約 160℃の間に第 2 の吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。1 態様において、示差走査熱量測定プロファイルが、10℃/分の速度で加熱した場合に約 25℃から約 100℃の間に第 1 の吸熱を

含む。別の態様において、示差走査熱量測定プロファイルが、 $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 100°C から約 160°C の間に第2の吸熱を含む。別の態様において、示差走査熱量測定プロファイルが、 $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 25°C から約 100°C の間に第1の吸熱および約 100°C から約 160°C の間に第2の吸熱を含む。

【0405】

遊離塩基溶媒和物型Aおよび遊離塩基水和物型Bは物理的に安定ではない。上記で論じたように、それらは、乾燥時に脱溶媒和（または脱水）し、非晶質遊離塩基に変わる。遊離塩基溶媒和物型Aおよび遊離塩基水和物型Bは概して、医薬製剤中の有効成分としての使用のための薬学的に許容される物理的安定性を示さないが、それらは非晶質遊離塩基などの他の固体型の製造における有用な中間体である。

【0406】

C. <結晶性遊離塩基水和物型C（半水和物）>

別の実施形態において、固体型は結晶性水和物であり、その結晶性水和物は半水和物である。別の実施形態において、固体型は、遊離塩基水和物型Cに相当する粉末X線回折パターンを有する化合物1の結晶性半水和物である。その遊離塩基水和物型Cについては、本願の実施例でさらに説明する。

【0407】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、および $21.7 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ のピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

【0408】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、および $21.7 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ のピークを特徴とし、且つさらに 7.7 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 10.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 、 28.2 ± 0.2 、および $29.5 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ のうちの1以上でのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

【0409】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、および $21.7 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ でのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

【0410】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、および $21.7 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ でのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

【0411】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、および $21.7 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ でのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

【0412】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、および $21.7 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ でのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

【0413】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 15.5 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、

10

20

30

40

50

20.5±0.2、および21.7±0.2°2θのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

【0414】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色Kα1光により約25℃で測定した場合に、3.1±0.2、9.3±0.2、および12.0±0.2°2θのうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0415】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色Kα1光により約25℃で測定した場合に、3.9±0.2、6.8±0.2、および14.1±0.2°2θのうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

10

【0416】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色Kα1光により約25℃で測定した場合に、3.1±0.2、9.3±0.2、および12.0±0.2°2θのうち1以上に有意なピークを持たない、且つ3.9±0.2、6.8±0.2、および14.1±0.2°2θのうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0417】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色Kα1光により約25℃で測定した場合に、13.4±0.2、15.1±0.2、および21.7±0.2°2θのピークを特徴とし、且つ3.1±0.2、9.3±0.2、および12.0±0.2°2θのうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

20

【0418】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色Kα1光により約25℃で測定した場合に、13.4±0.2、15.1±0.2、および21.7±0.2°2θのピークを特徴とし、且つ3.9±0.2、6.8±0.2、および14.1±0.2°2θのうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0419】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色Kα1光により約25℃で測定した場合に、13.4±0.2、15.1±0.2、および21.7±0.2°2θのピークを特徴とし、且つ3.1±0.2、9.3±0.2、および12.0±0.2°2θのうち1以上に有意なピークを持たない、且つ3.9±0.2、6.8±0.2、および14.1±0.2°2θのうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

30

【0420】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色Kα1光により約25℃で測定した場合に、15.5±0.2、13.4±0.2、15.1±0.2、19.3±0.2、20.5±0.2、および21.7±0.2°2θのピークを特徴とし、且つ3.1±0.2、9.3±0.2、および12.0±0.2°2θのうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0421】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色Kα1光により約25℃で測定した場合に、15.5±0.2、13.4±0.2、15.1±0.2、19.3±0.2、20.5±0.2、および21.7±0.2°2θのピークを特徴とし、且つ3.9±0.2、6.8±0.2、および14.1±0.2°2θのうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

40

【0422】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色Kα1光により約25℃で測定した場合に、15.5±0.2、13.4±0.2、15.1±0.2、19.3±0.2、20.5±0.2、および21.7±0.2°2θのピークを特徴とし、且つ3.1±0.2、9.3±0.2、および12.0±0.2°2θに有意なピークを持たない、且つ3.9±0.2、6.8±0.2、および14.1±0.2°2θのうち1以上に有意な

50

ピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0423】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、実質的に表16-Cに挙げられた位置のピーク $\pm 0.2^\circ 2\theta$ を特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

【0424】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、実質的に少なくとも10.0%の相対強度を有する表16-Cに挙げられた位置のピーク $\pm 0.2^\circ 2\theta$ を特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

【0425】

上記各実施形態のさらなる態様において、有意なピーク値は、 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ではなく $\pm 0.1^\circ 2\theta$ の変動を有する。上記各実施形態のさらに別の態様において、有意なピーク値は、 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ではなく $\pm 0.05^\circ 2\theta$ の変動を有する。

【0426】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、実質的に図3Cに示したX線粉末回折パターンを有する。

【0427】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、10℃/分の速度で加熱した場合に、約120℃と160℃の間で約2.3%から約2.6%の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。

【0428】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、10℃/分の速度で加熱した場合に、約114.52℃と168.15℃の間で約2.3%から約2.6%の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。

【0429】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、実質的に図4Eに示した熱重量分析プロファイルを有する。

【0430】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、10℃/分の速度で加熱した場合に、約120℃と約170℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0431】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、10℃/分の速度で加熱した場合に、約134.70℃と約167.53℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0432】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、実質的に図5Cに示した示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0433】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、相対湿度を25℃の温度で約0%相対湿度から約90%相対湿度まで上昇させた場合に、約0%から約0.2%の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0434】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、実質的に図6Bに示した水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0435】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、約120℃と160℃の間で10℃/分の速度で加熱した場合に約2.3%から約2.6%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および10℃/分の速度で加熱した場合に約120と約170℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0436】

10

20

30

40

50

1 実施形態において、遊離塩基水和物型 C は、 $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 120°C と 160°C の間で約 2.3 % から約 2.6 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および相対湿度を 25°C の温度で約 0 % 相対湿度から約 90 % 相対湿度まで上昇させた場合に約 0 % から約 0.2 % の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。
【0437】

1 実施形態において、遊離塩基水和物型 C は、 $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 120°C と約 170°C の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および相対湿度を 25°C の温度で約 0 % 相対湿度から約 90 % 相対湿度まで上昇させた場合に約 0 % から約 0.2 % の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。
【0438】

10

1 実施形態において、遊離塩基水和物型 C は、 $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 120°C と 160°C の間で約 2.3 % から約 2.6 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイル； $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 120°C と約 170°C の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および相対湿度を 25°C の温度で約 0 % 相対湿度から約 90 % 相対湿度まで上昇させた場合に約 0 % から約 0.2 % の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。
【0439】

1 実施形態において、遊離塩基水和物型 C は、 $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 120°C と 160°C の間で約 2.3 % から約 2.6 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイル； $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 134.70°C と約 167.53°C の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および相対湿度を 25°C の温度で約 0 % 相対湿度から約 90 % 相対湿度まで上昇させた場合に約 0 % から約 0.2 % の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。
【0440】

20

1 実施形態において、遊離塩基水和物型 C は、斜方格子形を有する。
【0441】

1 実施形態において、遊離塩基水和物型 C は、P212121 空間群を有する。
【0442】

1 実施形態において、遊離塩基水和物型 C は、それぞれ約 $12.7\text{ \AA}$ 、約 $13.1\text{ \AA}$ 、および約 $22.6\text{ \AA}$ の単位格子 a、b および c 値を有する。
【0443】

30

1 実施形態において、遊離塩基水和物型 C は、上記で既述の X 線回折パターン、および次のもの：(a) $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 120°C と 160°C の間で約 2.3 % から約 2.6 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；(b) $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 120°C と約 170°C の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および/または (c) 相対湿度を 25°C の温度で約 0 % 相対湿度から約 90 % 相対湿度まで上昇させた場合に約 0 % から約 0.2 % の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルのうちの少なくとも一つを有する。
【0444】

1 実施形態において、遊離塩基水和物型 C は、上記で既述の X 線回折パターン、および $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 120°C と 160°C の間で約 2.3 % から約 2.6 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。
【0445】

40

1 実施形態において、遊離塩基水和物型 C は、上記で既述の X 線回折パターン、および $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 120°C と約 170°C の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。
【0446】

1 実施形態において、遊離塩基水和物型 C は、上記で既述の X 線回折パターン、および相対湿度を 25°C の温度で約 0 % 相対湿度から約 90 % 相対湿度まで上昇させた場合に約 0 % から約 0.2 % の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。
【0447】

50

【0447】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、上記で既述のX線回折パターン；10℃/分の速度で加熱した場合に約120℃と160℃の間で約2.3%から約2.6%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および10℃/分の速度で加熱した場合に約120と約170℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0448】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、上記で既述のX線回折パターン；10℃/分の速度で加熱した場合に約120℃と160℃の間で約2.3%から約2.6%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および相対湿度を25℃の温度で約0%相対湿度から約90%相対湿度まで上昇させた場合に約0%から約0.2%の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

10

【0449】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、上記で既述のX線回折パターン；10℃/分の速度で加熱した場合に約120と約170℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および相対湿度を25℃の温度で約0%相対湿度から約90%相対湿度まで上昇させた場合に約0%から約0.2%の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0450】

1実施形態において、遊離塩基水和物型Cは、上記で既述のX線回折パターン；10℃/分の速度で加熱した場合に約120℃と160℃の間で約2.3%から約2.6%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；10℃/分の速度で加熱した場合に約120と約170℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および相対湿度を25℃の温度で約0%相対湿度から約90%相対湿度まで上昇させた場合に約0%から約0.2%の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

20

【0451】

遊離塩基水和物型Cは概して、良好な化学的安定性、物理的安定性、および固体特性（低吸湿性など）を示す。遊離塩基水和物型Cの大規模製造は比較的簡単であり、最小限のスケール発生、良好な収率、良好な不純物排除、迅速な濾過、の乾燥、および最小限の粉碎問題（単離物について高エネルギーピンミリング後であっても）を伴う。さらに、結晶化プロセスの適切な制御によって、異なる粒径とすることができる。

30

【0452】

D. <結晶性遊離塩基無水物型D>

別の実施形態において、固体型は、遊離塩基無水物型Dに相当する粉末X線回折パターンを有する化合物1の結晶性無水物遊離塩基である。遊離塩基無水物型Dについては、本願の実施例でさらに説明する。

【0453】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、8.0 $\pm$ 0.2、9.7 $\pm$ 0.2、14.2 $\pm$ 0.2、14.5 $\pm$ 0.2、および20.3 $\pm$ 0.2°2 θ のピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

【0454】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、8.0 $\pm$ 0.2、9.7 $\pm$ 0.2、14.2 $\pm$ 0.2、14.5 $\pm$ 0.2、および20.3 $\pm$ 0.2°2 θ のピークを特徴とし、且つさらに4.0 $\pm$ 0.2、18.4 $\pm$ 0.2、19.0 $\pm$ 0.2、23.0 $\pm$ 0.2、および24.7 $\pm$ 0.2°2 θ のうち1以上でのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

40

【0455】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、4.0 $\pm$ 0.2、8.0 $\pm$ 0.2、9.7 $\pm$ 0.2、14.2 $\pm$ 0.2、14.5 $\pm$ 0.2、および20.3 $\pm$ 0.2°2 θ のピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

50

【0456】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 および 20.3 ± 0.2 °2 θ のピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

【0457】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 および 20.3 ± 0.2 °2 θ のピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

10

【0458】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 4.0 ± 0.2 、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 および 20.3 ± 0.2 °2 θ のピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

【0459】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、および 23.0 ± 0.2 °2 θ のピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

20

【0460】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、および 24.7 ± 0.2 °2 θ のピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

【0461】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 4.0 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、および 19.0 ± 0.2 °2 θ のピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

【0462】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 4.0 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、および 19.0 ± 0.2 °2 θ のピークを特徴とし、且つさらに 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、および 24.7 ± 0.2 °2 θ のうち1以上でのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

30

【0463】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および 20.8 ± 0.2 °2 θ のうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0464】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 6.8 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、および 21.9 ± 0.2 °2 θ のうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

40

【0465】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 13.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、および 21.7 ± 0.2 °2 θ のうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0466】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 13.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、および 21.7 ± 0.2 °2 θ のうち1

50

以上に有意なピークを持たない、且つ 6.8 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、および 21.9 ± 0.2 ° 2θ のうち 1 以上に有意なピークを持たない、且つ 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および 20.8 ± 0.2 ° 2θ のうち 1 以上に有意なピークを持たない、X 線粉末回折パターンを有する。

【0467】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、および 20.3 ± 0.2 ° 2θ のピークを特徴とし、且つ 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および 20.8 ± 0.2 ° 2θ のうち 1 以上に有意なピークを持たない X 線粉末回折パターンを有する。

10

【0468】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、および 20.3 ± 0.2 ° 2θ のピークを特徴とし、且つ 6.8 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、および 21.9 ± 0.2 ° 2θ のうち 1 以上に有意なピークを持たない X 線粉末回折パターンを有する。

【0469】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、および 20.3 ± 0.2 ° 2θ のピークを特徴とし、且つ 13.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、および 21.7 ± 0.2 ° 2θ のうち 1 以上に有意なピークを持たない X 線粉末回折パターンを有する。

20

【0470】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、および 20.3 ± 0.2 ° 2θ のピークを特徴とし、且つ 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および 20.8 ± 0.2 ° 2θ のうち 1 以上に有意なピークを持たない、且つ 6.8 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、および 21.9 ± 0.2 ° 2θ のうち 1 以上に有意なピークを持たない、且つ 13.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、および 21.7 ± 0.2 ° 2θ のうち 1 以上に有意なピークを持たない X 線粉末回折パターンを有する。

30

【0471】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 4.0 ± 0.2 、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 20.3 ± 0.2 ° 2θ のピークを特徴とし、且つ 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および 20.8 ± 0.2 ° 2θ のうち 1 以上に有意なピークを持たない X 線粉末回折パターンを有する。

【0472】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 4.0 ± 0.2 、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 20.3 ± 0.2 ° 2θ のピークを特徴とし、且つ 6.8 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、および 21.9 ± 0.2 ° 2θ のうち 1 以上に有意なピークを持たない X 線粉末回折パターンを有する。

40

【0473】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に、 4.0 ± 0.2 、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 20.3 ± 0.2 ° 2θ のピークを特徴とし、且つ 13.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、および 21.7 ± 0.2 ° 2θ のうち 1 以上に有意なピークを持たない X 線粉末回折パターンを有する。

【0474】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した

50

場合に、 4.0 ± 0.2 、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、および 20.3 ± 0.2 ° 2θ のピークを特徴とし、且つ 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および 20.8 ± 0.2 ° 2θ のうち 1 以上に有意なピークを持たない、且つ 6.8 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、および 21.9 ± 0.2 ° 2θ のうち 1 以上に有意なピークを持たない、且つ 13.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、および 21.7 ± 0.2 ° 2θ のうち 1 以上に有意なピークを持たない X 線粉末回折パターンを有する。

【0475】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、単色 K α 1 光により約 25 °C で測定した場合に、実質的に表 16-J に挙げられた位置のピーク ± 0.2 ° 2θ を特徴とする X 線粉末回折パターンを有する。

10

【0476】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、単色 K α 1 光により約 25 °C で測定した場合に、実質的に少なくとも 10.0 % の相対強度を有する表 16-J に挙げられた位置のピーク ± 0.2 ° 2θ を特徴とする X 線粉末回折パターンを有する。

【0477】

上記各実施形態のさらなる態様において、有意なピーク値は、 ± 0.2 ° 2θ ではなく ± 0.1 ° 2θ の変動を有する。上記各実施形態のさらに別の態様において、有意なピーク値は、 ± 0.2 ° 2θ ではなく ± 0.05 ° 2θ の変動を有する。

【0478】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、単色 K α 1 光により約 25 °C で測定した場合に、実質的に図 3-J に示した X 線粉末回折パターンを有する。

20

【0479】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、10 °C / 分の速度で加熱した場合に、約 43 °C と 188 °C の間で約 0.5 % から約 0.8 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。

【0480】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、10 °C / 分の速度で加熱した場合に、約 41.36 °C と 190.48 °C の間で約 0.5 % から約 0.8 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。

30

【0481】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、10 °C / 分の速度で加熱した場合に、約 43 °C と 100 °C の間で約 0.45 % から約 0.55 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。

【0482】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、10 °C / 分の速度で加熱した場合に、約 43 °C と 100 °C の間で約 0.5 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。

【0483】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、実質的に図 4-I に示した熱重量分析プロファイルを有する。

40

【0484】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、10 °C / 分の速度で加熱した場合に、約 180 °C と約 220 °C の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0485】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、10 °C / 分の速度で加熱した場合に、約 199.55 °C と約 217.41 °C の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0486】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、約 199.55 °C の開始融点および約 85.4 J / g の融解エンタルピーでの吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

50

【0487】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、実質的に図5Eに示した示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0488】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、相対湿度を25℃の温度で約0%相対湿度から約90%相対湿度まで上昇させた場合に、約1.6%から約2.0%の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0489】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、実質的に図6Dに示した水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0490】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、10℃/分の速度で加熱した場合に約43℃と188℃の間で約0.5%から約0.8%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および10℃/分の速度で加熱した場合に約180℃と約220℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0491】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、10℃/分の速度で加熱した場合に約43℃と188℃の間で約0.5%から約0.8%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および相対湿度を25℃の温度で約0%相対湿度から約90%相対湿度まで上昇させた場合に約1.6%から約2.0%の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0492】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、10℃/分の速度で加熱した場合に約180℃と約220℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および相対湿度を25℃の温度で約0%相対湿度から約90%相対湿度まで上昇させた場合に約1.6%から約2.0%の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0493】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、10℃/分の速度で加熱した場合に約43℃と188℃の間で約0.5%から約0.8%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；10℃/分の速度で加熱した場合に約180℃と約220℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および相対湿度を25℃の温度で約0%相対湿度から約90%相対湿度まで上昇させた場合に約1.6%から約2.0%の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0494】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、10℃/分の速度で加熱した場合に約43℃と188℃の間で約0.5%から約0.8%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；10℃/分の速度で加熱した場合に約199.55℃と約217.41℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および相対湿度を25℃の温度で約0%相対湿度から約90%相対湿度まで上昇させた場合に約1.6%から約2.0%の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0495】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、斜方格子形を有する。

【0496】

1実施形態において、遊離塩基無水物型DはP21212空間群を有する。

【0497】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、それぞれ約43.8 Å、約8.6 Å、および約9.2 Åの単位格子a、bおよびc値を有する。

【0498】

1実施形態において、遊離塩基無水物型Dは、上記で既述のX線回折パターン、および次のもの：(a) 10℃/分の速度で加熱した場合に約43℃と188℃の間で約0.5%から約0.8%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；(b) 10℃/分の速度で

10

20

30

40

50

加熱した場合に約 180℃と約 220℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および／または（c）相対湿度を 25℃の温度で約 0%相対湿度から約 90%相対湿度まで上昇させた場合に約 1.6%から約 2.0%の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルのうちの少なくとも一つを有する。

【0499】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、上記で既述の X 線回折パターン、および 10℃／分の速度で加熱した場合に約 43℃と 188℃の間で約 0.5%から約 0.8%の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。

【0500】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、上記で既述の X 線回折パターン、および 10℃／分の速度で加熱した場合に約 180℃と約 220℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0501】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、上記で既述の X 線回折パターン、および相対湿度を 25℃の温度で約 0%相対湿度から約 90%相対湿度まで上昇させた場合に約 1.6%から約 2.0%の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0502】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、上記で既述の X 線回折パターン；10℃／分の速度で加熱した場合に約 43℃と 188℃の間で約 0.5%から約 0.8%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および 10℃／分の速度で加熱した場合に約 180℃と約 220℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0503】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、上記で既述の X 線回折パターン；10℃／分の速度で加熱した場合に約 43℃と 188℃の間で約 0.5%から約 0.8%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および相対湿度を 25℃の温度で約 0%相対湿度から約 90%相対湿度まで上昇させた場合に約 1.6%から約 2.0%を示す水分吸着等温線プロファイルの重量増を有する。

【0504】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、上記で既述の X 線回折パターン；10℃／分の速度で加熱した場合に約 180℃と約 220℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および相対湿度を 25℃の温度で約 0%相対湿度から約 90%相対湿度まで上昇させた場合に約 1.6%から約 2.0%の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0505】

1 実施形態において、遊離塩基無水物型 D は、上記で既述の X 線回折パターン；10℃／分の速度で加熱した場合に約 43℃と 188℃の間で約 0.5%から約 0.8%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；10℃／分の速度で加熱した場合に約 180℃と約 220℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および相対湿度を 25℃の温度で約 0%相対湿度から約 90%相対湿度まで上昇させた場合に約 1.6%から約 2.0%の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0506】

遊離塩基無水物型 D は、可逆的に吸湿性であり（90%RH および 25℃で水分 1.8%まで）、下流加工のための貯蔵時に使用される典型的な環境条件（例えば、23℃で 2.4%RH より高い）では、遊離塩基水和物型 C と比較して準安定である。遊離塩基無水物型 D は、結晶化溶媒の含水量が低い場合にのみ製造され得るもので（例えば、23℃で 0.15%未満であり、それは水分活性 2.4%に相当）、高含水量では溶液中で遊離塩基水和物型 C に変わることから、遊離塩基無水物型 D の製造では、含水量の厳格な制御が必要である。遊離塩基無水物型 D はゆっくり結晶化し、比較的高収率で製造するのは困難である。

【0507】

E. <結晶性酒石酸塩>

別の実施形態において、固体型は、化合物1の酒石酸塩である。1態様において、酒石酸塩は非晶質である。別の態様において、酒石酸塩は結晶性である。別の態様において、結晶性酒石酸塩は溶媒和物である。別の態様において、結晶性酒石酸塩は水和物である。別の態様において、酒石酸塩は結晶性L-酒石酸塩である。別の態様において、結晶性L-酒石酸塩は水和物である。別の態様において、結晶性酒石酸塩は四水和物（「酒石酸塩水和物」）である。酒石酸塩水和物（四水和物）については、本願の実施例でさらに説明する。

【0508】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、および 14.1 ± 0.2 °2 θ のピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

10

【0509】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、および 25.9 ± 0.2 °2 θ のピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する。

【0510】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 13.4 ± 0.2 および 15.1 ± 0.2 °2 θ のうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

20

【0511】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および 12.0 ± 0.2 °2 θ のうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0512】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 13.4 ± 0.2 および 15.1 ± 0.2 °2 θ のうち1以上に有意なピークを持たない、且つ 3.1 ± 0.2 および 9.3 ± 0.2 °2 θ のうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

30

【0513】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、および 14.1 ± 0.2 °2 θ のピークを特徴とし、且つ 13.4 ± 0.2 および 15.1 ± 0.2 °2 θ のうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0514】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、および 14.1 ± 0.2 °2 θ のピークを特徴とし、且つ 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および 12.0 ± 0.2 °2 θ のうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

40

【0515】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、および 14.1 ± 0.2 °2 θ のピークを特徴とし、且つ 13.4 ± 0.2 および 15.1 ± 0.2 °2 θ のうち1以上に有意なピークを持たない、且つ 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および 12.0 ± 0.2 °2 θ のうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0516】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に、 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 °2 θ のピークを特徴とし、且つ 13.4 ± 0.2 および 15.1 ± 0.2 °2

50

θのうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0517】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 °2θのピークを特徴とし、且つ 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および 12.0 ± 0.2 °2θのうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

【0518】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 °2θのピークを特徴とし、且つ 13.4 ± 0.2 および 15.1 ± 0.2 °2θのうち1以上に有意なピークを持たない、且つ 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および 12.0 ± 0.2 °2θのうち1以上に有意なピークを持たないX線粉末回折パターンを有する。

10

【0519】

上記各実施形態のさらなる態様において、有意なピーク値は、 ± 0.2 °2θではなく ± 0.1 °2θの変動を有する。上記各実施形態のさらに別の態様において、有意なピーク値は、 ± 0.2 °2θではなく ± 0.05 °2θの変動を有する。

【0520】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、単色Kα1光により約25℃で測定した場合に、実質的に図3Dに示したX線粉末回折パターンを有する。

【0521】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、10℃/分の速度で加熱した場合に、約25℃と160℃の間で約11.8%から約12.2%の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。

20

【0522】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、10℃/分の速度で加熱した場合に、約32.98℃と159.76℃の間で約11.8%から約12.2%の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。

【0523】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、実質的に図4Fに示した熱重量分析プロファイルを有する。

30

【0524】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、10℃/分の速度で加熱した場合に、約60℃と「約100℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル」を有する。

【0525】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、10℃/分の速度で加熱した場合に、約75.74℃と約110.26℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0526】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、実質的に図5Dに示した示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0527】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、10℃/分の速度で加熱した場合に約25℃と160℃の間で約11.8%から約12.2%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および10℃/分の速度で加熱した場合に約60℃と約100℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

40

【0528】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、相対湿度を25℃の温度で約10%相対湿度から約90%相対湿度まで上昇させた場合、約1%から約2%の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0529】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、実質的に図6Cに示した水分吸着等温線プロ

50

ファイルを有する。

【0530】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、10℃／分の速度で加熱した場合に約25℃と160℃の間で約11.8％から約12.2％の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；10℃／分の速度で加熱した場合に約60℃と約100℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および相対湿度を25℃の温度で約10％相対湿度から約90％相対湿度まで上昇させた場合約1％から約2％の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0531】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、上記で既述のX線回折パターン、および次のもののうちの少なくとも一つ（a）10℃／分の速度で加熱した場合に約25℃と160℃の間で約11.8％から約12.2％の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；（b）10℃／分の速度で加熱した場合に約60℃と約100℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および／または（c）相対湿度を25℃の温度で約10％相対湿度から約90％相対湿度まで上昇させた場合約1％から約2％の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

10

【0532】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、上記で既述のX線回折パターン、および10℃／分の速度で加熱した場合に、約25℃と160℃の間で約11.8％から約12.2％の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する。

20

【0533】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、上記で既述のX線回折パターン、および10℃／分の速度で加熱した場合に、約60℃と約100℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

【0534】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、上記で既述のX線回折パターン、および相対湿度を25℃の温度で約10％相対湿度から約90％相対湿度まで上昇させた場合、約1％から約2％の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0535】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、上記で既述のX線回折パターン；10℃／分の速度で加熱した場合に約25℃と160℃の間で約11.8％から約12.2％の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および10℃／分の速度で加熱した場合に約60℃と約100℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを有する。

30

【0536】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、上記で既述のX線回折パターン；10℃／分の速度で加熱した場合に約25℃と160℃の間で約11.8％から約12.2％の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および相対湿度を25℃の温度で約10％相対湿度から約90％相対湿度まで上昇させた場合に約1％から約2％の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0537】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、上記で既述のX線回折パターン；10℃／分の速度で加熱した場合に約60℃と約100℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および相対湿度を25℃の温度で約10％相対湿度から約90％相対湿度まで上昇させた場合に約1％から約2％の重量増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

40

【0538】

1実施形態において、酒石酸塩水和物は、上記で既述のX線回折パターン；10℃／分の速度で加熱した場合に約25℃と160℃の間で約11.8％から約12.2％の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；10℃／分の速度で加熱した場合に約60℃と約100℃の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル；および相対湿度を25℃の温度で約10％相対湿度から約90％相対湿度まで上昇させた場合に約1％から約2％の重量

50

増を示す水分吸着等温線プロファイルを有する。

【0539】

酒石酸塩水和物は、許容される化学的安定性を有し、光および過酸化物に対して許容される安定性を示す。例えば、密閉バイアル中、30℃/65%相対湿度および40℃/75%相対湿度で12週間かけて、そして50℃/75%相対湿度で6週間かけて化学的安定性を評価した場合、これらいずれの条件下でも密閉バイアル中で酒石酸塩水和物の分解は全く認められなかった。酒石酸塩水和物は、良好な溶解度（BCSクラスI）を有し、吸湿性ではない。しかしながら、酒石酸塩水和物は、加熱した場合、または圧縮時もしくは剪断下で、10%相対湿度未満では、非晶質酒石酸塩に変わる可能性がある。

【0540】

酒石酸塩水和物は、例えば、逆溶媒結晶化を用いて製造することができる。酒石酸塩水和物の大規模製造時の不純物排除は通常は良好であるが、スケール発生が所望のものより大きくなる可能性があり、特定の逆溶媒添加制御およびプロセス体積制限が必要となり得る。さらに、単離物での湿ケーキの圧密化および硬い塊の形成を低減するために、濾過、洗浄および乾燥の段階の適切な制御が必要となり得る。例えば、単離物での硬い塊の形成を低減するために、乾燥時に、相対湿度（例えば、10%より高く100%未満の相対湿度）、温度（例えば、結晶化は約10℃で良好に起こる。）、および混和速度の制御が必要となる可能性がある。乾燥条件の制御が不十分であると、圧密化したより硬い材料が生じる可能性があり、それはその後の加工時に壊すのが困難となり得る。すでに記載したように、剪断および圧縮が非晶質酒石酸塩への変換を引き起こす可能性がある。剪断に基づくミル（例えば、コムル類（comills））によって結晶性が失われる可能性があることから、乾燥物は典型的には、機械的衝撃ミル（例えば、フィッツミル類（Fitzmills）およびピンミル類（pin mills））によって粉碎する。さらに、製剤時の圧力もしくは圧縮力（例えば、打錠に必要と考えられるもの）により、結晶性喪失が生じる可能性がある。

【0541】

F. <結晶性塩酸塩>

別の実施形態において、固体型は化合物1の結晶性塩酸塩である。1態様において、結晶性塩酸塩は、結晶性塩酸塩溶媒和物型AAに相当する。別の態様において、結晶性塩酸塩は、結晶性塩酸塩溶媒和物型BBに相当する。別の態様において、結晶性塩酸塩は、結晶性塩酸塩溶媒和物型CCに相当する。塩酸塩溶媒和物型AA、塩酸塩溶媒和物型BB、および塩酸塩溶媒和物型CCについては、本願の実施例でさらに説明する。

【0542】

塩酸塩溶媒和物型AA、塩酸塩溶媒和物型BB、および塩酸塩溶媒和物型CCは溶媒和物であるように見え、通常は環境乾燥で非晶質塩酸塩に変わる。得られた非晶質塩酸塩は吸湿性である。各結晶性塩酸塩に関して得られる収率は通常、10%から15%の範囲であった。

【0543】

G. <結晶性L-マレイン酸塩>

別の実施形態において、固体型は、化合物1の結晶性L-マレイン酸塩である。1態様において、結晶性L-マレイン酸塩は、結晶性L-マレイン酸塩型AAAに相当する。別の態様において、結晶性L-マレイン酸塩は、結晶性L-マレイン酸塩型BBBに相当する。L-マレイン酸塩型AAAおよびL-マレイン酸塩型BBBについては、本願の実施例でさらに説明する。

【0544】

L-マレイン酸は化合物1と反応することから、L-マレイン酸塩型AAAおよびL-マレイン酸塩型BBBは通常、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型Cおよび酒石酸塩水和物より化学的安定性が低く、医薬製剤中の有効成分としての使用に薬学的に許容される安定性は示さない。

【0545】

H. <結晶純度>

上記で論じた固体型の別の実施形態において、固体型は、薬学的に許容される結晶純度（または、非晶質遊離塩基の場合は薬学的に許容される非晶質純度）を有する。例えば、1 態様において、化合物 1 は、少なくとも約 75 重量%の所望の固体型を含む。別の態様において、少なくとも 80 重量%が所望の固体型である。別の態様において、少なくとも 85 重量%が所望の固体型である。別の態様において、少なくとも 90 重量%が所望の固体型である。別の態様において、少なくとも 95 重量%が所望の固体型である。別の態様において、少なくとも 96 重量%が所望の固体型である。別の態様において、少なくとも 97 重量%が所望の固体型である。別の態様において、少なくとも 98 重量%が所望の固体型である。別の態様において、少なくとも 99 重量%が所望の固体型である。別の態様において、化合物 1 は、実質的に純粋結晶性（または非晶質遊離塩基の場合には純粋非晶質）固体型として存在する。好ましい態様において、固体型は非晶質遊離塩基である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型 D である。より好ましい態様において、固体型は遊離塩基水和物型 B である。特に好ましい態様において、固体型は遊離塩基水和物型 C である。好ましい態様において、固体型は酒石酸塩水和物である。

【0546】

IV. <治療方法>

本開示は、対象者、特にはその状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者での JAK 関連状態の治療方法であって、対象者に対して、治療上有効量の本開示に記載の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または 1 以上の化合物 1 の固体型を投与することを含む方法に関するものでもある。本開示の別の態様は、対象者での、特にはその状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者での JAK 関連状態の治療での使用であって、対象者に対して治療上有効量の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または 1 以上の化合物 1 の固体型を投与することを含む使用のための本開示に記載の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または 1 以上の化合物 1 の固体型に関するものである。1 態様において、その状態は JAK-1 関連状態である。別の態様において、固体型は非晶質遊離塩基である。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型 B である。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型 C である。別の態様において、固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型 D である。

【0547】

1 実施形態において、本開示は、対象者での免疫調節、炎症、および増殖性疾患（がんなど）からなる群から選択される状態の治療方法であって、対象者、特にはその状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者に対して、治療上有効量の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型を投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者での、特にはその状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者での免疫調節、炎症、および増殖性疾患（がんなど）からなる群から選択される状態の治療での使用であって、対象者に対して治療上有効量の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型を投与することを含む使用のための化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型に関するものである。1 態様において、固体型は非晶質遊離塩基である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型 D である。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型 B である。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型 C である。別の態様において、固体型は酒石酸塩水和物である。

【0548】

1 実施形態において、本開示は、対象者での関節リウマチ、多発性硬化症、実験的アレルギー性脳脊髄炎、全身性エリテマトーデス、クローン病、アトピー性皮膚炎、脈管炎、心筋症、乾癬、ライター症候群、糸球体腎炎、潰瘍性大腸炎、アレルギー性ぜんそく、インスリン依存性糖尿病、末梢神経障害、ブドウ膜炎、線維化性肺炎、I 型糖尿病、若年性糖尿病、若年性関節炎、キャッスルマン病、好中球減少症、子宮内膜症、自己免疫性甲

状腺疾患、静止および睾丸自己免疫、強皮症、軸索性およびニューロン性神経障害、アレルギー性鼻炎、シェーグレン症候群、溶血性貧血、グレーブス病、橋本甲状腺炎、IgA腎症、アミロイド症、強直性脊椎炎、ベーチェット病、サルコイドーシス、小水疱水疱性皮膚病、筋炎、原発性胆汁性肝硬変、リウマチ性多発筋痛、自己免疫性免疫不全症、シャーガス病、川崎症候群、乾癬性関節炎、セリアック病、重症筋無力症、自己免疫性心筋炎、POEMS症候群、および慢性疲労症候群からなる群から選択される状態の治療方法であって、対象者、特にその状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者に、治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者での、特にその状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者での関節リウマチ、多発性硬化症、実験的アレルギー性脳脊髄炎、全身性エリテマトーデス、クローン病、アトピー性皮膚炎、脈管炎、心筋症、乾癬、ライター症候群、糸球体腎炎、潰瘍性大腸炎、アレルギー性ぜんそく、インスリン依存性糖尿病、末梢神経障害、ブドウ膜炎、線維化性肺炎、I型糖尿病、若年性糖尿病、若年性関節炎、キャスルマン病、好中球減少症、子宮内膜症、自己免疫性甲状腺疾患、静止および睾丸自己免疫、強皮症、軸索性およびニューロン性神経障害、アレルギー性鼻炎、シェーグレン症候群、溶血性貧血、グレーブス病、橋本甲状腺炎、IgA腎症、アミロイド症、強直性脊椎炎、ベーチェット病、サルコイドーシス、小水疱水疱性皮膚病、筋炎、原発性胆汁性肝硬変、リウマチ性多発筋痛、自己免疫性免疫不全症、シャーガス病、川崎症候群、乾癬性関節炎、セリアック病、重症筋無力症、自己免疫性心筋炎、POEMS症候群、および慢性疲労症候群からなる群から選択される状態の治療での使用であって、対象者に対して治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1態様において、固体型は非晶質遊離塩基である。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。別の態様において、固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。

【0549】

1実施形態において、本開示は、対象者での関節リウマチ（中等度ないし重度関節リウマチを含む）、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、クローン病（中等度ないし重度クローン病を含む）、乾癬（中等度ないし重度慢性尋常性乾癬を含む）、潰瘍性大腸炎（中等度ないし重度潰瘍性大腸炎を含む）、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎（中等度ないし重度多関節若年性特発性関節炎を含む）、糖尿病性腎症、ドライアイ症候群、シェーグレン症候群、円形脱毛症、白斑、およびアトピー性皮膚炎からなる群から選択される状態の治療方法であって、対象者、特にその状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者に、治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者での、特にその状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者での関節リウマチ（中等度ないし重度関節リウマチを含む）、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、クローン病（中等度ないし重度クローン病を含む）、乾癬（中等度ないし重度慢性尋常性乾癬を含む）、潰瘍性大腸炎（中等度ないし重度潰瘍性大腸炎を含む）、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎（中等度ないし重度多関節若年性特発性関節炎を含む）、糖尿病性腎症、ドライアイ症候群、シェーグレン症候群、円形脱毛症、白斑、およびアトピー性皮膚炎からなる群から選択される状態の治療での使用であって、対象者に対して治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1態様において、固体型は非晶質遊離塩基である。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。別の態様において、固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。

【0550】

1実施形態において、本開示は、対象者における眼症状、全身性炎症反応症候群、若年性関節リウマチ、全身性発症若年性関節リウマチ、ⅠⅠⅠ型過敏症反応、ⅠⅤ型過敏症、大動脈の炎症、虹彩毛様体炎／ブドウ膜炎／視神経炎、若年性脊髄性筋萎縮症、糖尿病性網膜症または微小血管障害、慢性炎症、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、アレルギー疾患、皮膚炎強皮症、臓器移植関連の急性もしくは慢性免疫疾患、乾癬性関節症、潰瘍性大腸炎性関節症、自己免疫性水疱性疾患、自己免疫性溶血性貧血、関節リウマチ関連間質性肺疾患、全身性エリテマトーデス関連肺疾患、皮膚筋炎／多発性筋炎関連肺疾患、シェーグレン症候群／疾患関連肺疾患、強直性脊椎炎および強直性脊椎炎関連肺疾患、自己免疫性肝炎、1型自己免疫性肝炎（古典的自己免疫またはルポイド肝炎）、2型自己免疫性肝炎（抗LKM抗体肝炎）、自己免疫介在低血糖症、1型乾癬、2型乾癬、尋常性乾癬、中等度ないし重度慢性尋常性乾癬、自己免疫性好中球減少症、精子自己免疫、多発性硬化症（全てのサブタイプ）、急性リウマチ熱、リウマチ様脊椎炎、シェーグレン症候群、および自己免疫性血小板減少症からなる群から選択される状態の治療方法であって、対象者、特にその状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者に、治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者での、特にはその状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者での眼症状、全身性炎症反応症候群、若年性関節リウマチ、全身性発症若年性関節リウマチ、ⅠⅠⅠ型過敏症反応、ⅠⅤ型過敏症、大動脈の炎症、虹彩毛様体炎／ブドウ膜炎／視神経炎、若年性脊髄性筋萎縮症、糖尿病性網膜症または微小血管障害、慢性炎症、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、アレルギー疾患、皮膚炎強皮症、臓器移植関連の急性もしくは慢性免疫疾患、乾癬性関節症、潰瘍性大腸炎性関節症、自己免疫性水疱性疾患、自己免疫性溶血性貧血、関節リウマチ関連間質性肺疾患、全身性エリテマトーデス関連肺疾患、皮膚筋炎／多発性筋炎関連肺疾患、シェーグレン症候群／疾患関連肺疾患、強直性脊椎炎および強直性脊椎炎関連肺疾患、自己免疫性肝炎、1型自己免疫性肝炎（古典的自己免疫またはルポイド肝炎）、2型自己免疫性肝炎（抗LKM抗体肝炎）、自己免疫介在低血糖症、1型乾癬、2型乾癬、尋常性乾癬、中等度ないし重度慢性尋常性乾癬、自己免疫性好中球減少症、精子自己免疫、多発性硬化症（全てのサブタイプ）、急性リウマチ熱、リウマチ様脊椎炎、シェーグレン症候群、および自己免疫性血小板減少症からなる群から選択される状態の治療での使用であって、対象者に対して治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1態様において、固体型は非晶質遊離塩基である。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型C遊離塩基水和物型Cである。別の態様において、固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。

【0551】

1実施形態において、本開示は、対象者での関節リウマチ、若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、尋常性乾癬、爪乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、円形脱毛症、汗腺膿瘍、アトピー性皮膚炎、および全身性エリテマトーデスからなる群から選択される状態の治療方法であって、対象者に対して治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者、特にはその状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者での関節リウマチ、若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、尋常性乾癬、爪乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、円形脱毛症、汗腺膿瘍、アトピー性皮膚炎、および全身性エリテマトーデスからなる群から選択される状態の治療での使用であって、対象者に対して治療上有効量の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型を投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1態様において、固体型は非晶質遊離塩基である。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。別の態様に

10

20

30

40

50

において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。別の態様において、固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。

【0552】

1実施形態において、本開示は、対象者での関節リウマチ、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、糖尿病性腎症、ドライアイ症候群、シェーグレン症候群、円形脱毛症、白斑、およびアトピー性皮膚炎からなる群から選択される状態の治療方法であって、対象者に対して治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者での、特にその状態を患うかそれに対して感受性のヒト対象者での関節リウマチ、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、糖尿病性腎症、ドライアイ症候群、シェーグレン症候群、円形脱毛症、白斑、およびアトピー性皮膚炎からなる群から選択される状態の治療での使用であって、対象者に対して治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1態様において、固体型は非晶質遊離塩基である。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。別の態様において、固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。

10

【0553】

1実施形態において、本開示は、対象者での関節炎の治療方法であって、対象者に対して治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節炎を患っているかそれに対して感受性であるヒト対象者での関節炎の治療での使用であって、対象者に対して治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1態様において、関節炎は、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、および乾癬性関節炎からなる群から選択される。別の態様において、関節炎は関節リウマチである。別の態様において、関節炎は若年性特発性関節炎である。別の態様において、関節炎は乾癬性関節炎である。別の態様において、固体型は非晶質遊離塩基である。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。別の態様において、固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。別の態様において、固体型は遊離塩基溶媒和物型Aである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型AAである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型BBである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型CCである。別の態様において、固体型はL-マレイン酸塩型AAAである。別の態様において、固体型はL-マレイン酸塩型BBBである。

20

30

【0554】

1実施形態において、本開示は、対象者での脊椎関節症の治療方法であって、対象者に対して治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、特に脊椎関節症を患うかそれに感受性であるヒト対象者での脊椎関節症の治療での使用であって、対象者に対して治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1態様において、脊椎関節症は強直性脊椎炎である。別の態様において、固体型は非晶質遊離塩基である。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。別の態様において、固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。別の態様において、固体型

40

50

は遊離塩基溶媒和物型 A である。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型 A A である。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型 B B である。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型 C C である。別の態様において、固体型は L-マレイン酸塩型 A A A である。別の態様において、固体型は L-マレイン酸塩型 B B B である。

【0555】

1 実施形態において、本開示は、対象者での消化管状態の治療方法であって、対象者に対して治療上有効量の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型を投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、特に消化管状態を患うかそれに感受性であるヒト対象者での消化管状態の治療での使用であって、対象者に対して治療上有効量の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型を投与することを含む使用のための化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型に関するものである。1 態様において、消化管状態は、クローン病および潰瘍性大腸炎からなる群から選択される。別の態様において、消化管状態はクローン病である。別の態様において、消化管状態は潰瘍性大腸炎である。別の態様において、固体型は非晶質遊離塩基である。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型 B である。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型 C である。別の態様において、固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型 D である。別の態様において、固体型は遊離塩基溶媒和物型 A である。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型 A A である。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型 B B である。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型 C C である。別の態様において、固体型は L-マレイン酸塩型 A A A である。別の態様において、固体型は L-マレイン酸塩型 B B B である。

【0556】

1 実施形態において、本開示は、皮膚状態の治療方法であって、対象者に対して治療上有効量の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型を投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、特に皮膚状態を患うかそれに感受性であるヒト対象者での皮膚状態の治療での使用であって、対象者に対して治療上有効量の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型を投与することを含む使用のための化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型に関するものである。1 態様において、皮膚状態は、乾癬、尋常性乾癬、爪乾癬、および汗腺膿瘍からなる群から選択される。別の態様において、皮膚状態は乾癬である。別の態様において、皮膚状態は尋常性乾癬である。別の態様において、皮膚状態は爪乾癬である。別の態様において、皮膚状態は汗腺膿瘍である。別の態様において、皮膚状態はアトピー性皮膚炎である。別の態様において、固体型は非晶質遊離塩基である。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型 B である。別の態様において、固体型は遊離塩基水和物型 C である。別の態様において、固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型 D である。別の態様において、固体型は遊離塩基溶媒和物型 A である。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型 A A である。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型 B B である。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型 C C である。別の態様において、固体型は L-マレイン酸塩型 A A A である。別の態様において、固体型は L-マレイン酸塩型 B B B である。

【0557】

特定の対象者への治療上有効な用量レベルは、具体的な状況によって決まるものであり、治療を受ける対象者の種類、年齢、体重、性別、食事および状態；病的状態の重度；使用される具体的化合物の活性；用いられる具体的な組成物；対象者の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事；投与経路；治療期間；使用される特定の化合物または塩の活性、効力、薬物動態および毒性プロファイルなどの薬理的考慮事項；薬物送達系を用いるか否か；使用される具体的な化合物と併用または同時に使用される薬剤；および医学界で公知の同様の要素などの多様な要素によって決まり得る。本願の開示の提供を受ける通常の技術を有する医師は、対象者への治療剤の適切な用量および投与法を決定し、治療業界

で公知の方法に従って、治療経過中に必要に応じてそのような用量および投与法を調整することができよう。所望の治療効果を達成するのに必要なレベルより低いレベルで化合物の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで用量を徐々に上げることは、当業界の技術の範囲内である。従って、実際に用いられる投与法は大きく変わり得るものであることから、下記に記載の好ましい投与法に由来するものとなり得る。

【0558】

固体型の総1日用量（単一用量または分割用量で投与される）は典型的には、約0.001から約100mg/kg、または約0.001から約30mg/kg、または約0.001から約15mg/kgである。別の実施形態において、総1日用量は約0.01から約10mg/kg（すなわち、体重kg当たりの化合物または塩mg）である。単位用量組成物は、1日用量を構成する量またはその部分量を含むことができる。多くの場合、化合物または塩の投与を複数回繰り返す。典型的には、所望に応じて複数用量を用いて、総1日用量を増やすことができる。

10

【0559】

1実施形態において、対象者に対して投与される固体型の1日用量は約0.01mgから約3000mgである。1態様において、約0.1mgから約1000mg 1日用量はである。別の態様において、1日用量は約1mgから約500mgである。別の態様において、1日用量は約1mgから約250mgである。別の態様において、1日用量は約1mgから約100mgである。別の態様において、1日用量は約1mgから約50mgである。別の態様において、1日用量は約1mgから約45mgである。別の態様において、1日用量は約1mgから約30mgである。別の態様において、1日用量は約1mgから約25mgである。別の態様において、1日用量は約1mgから約24mgである。別の態様において、1日用量は約1mgから約15mgである。別の態様において、1日用量は約1mgから約7.5mgである。別の態様において、1日用量は約25mgから約50mgである。別の態様において、1日用量は約1mgから約10mgである。別の態様において、1日用量は約10mgから約20mgである。別の態様において、1日用量は約20mgから約30mgである。別の態様において、1日用量は約30mgから約40mgである。別の態様において、1日用量は約7.5mgから約45mgである。別の態様において、1日用量は約15mgから約30mgである。別の態様において、1日用量は約3mgである。別の態様において、1日用量は約6mgである。別の態様において、1日用量は約7.5mgである。別の態様において、1日用量は約12mgである。別の態様において、1日用量は約15mgである。別の態様において、1日用量は約18mgである。別の態様において、1日用量は約24mgである。別の態様において、1日用量は約30mgである。別の態様において、1日用量は約36mgである。別の態様において、1日用量は約45mgである。

20

30

【0560】

1実施形態において、ヒト対象者に対して用量約3mg、約6mg、約12mg、もしくは約24mg/単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1の固体型を、等しい量でBID（1日2回）で（例えば、1日2回、各回約3mg）経口投与する。

【0561】

40

1実施形態において、本開示は、関節リウマチを有する対象者の治療方法であって、対象者に対して約3mg/単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1の固体型を経口BID（1日2回）で等量ずつ（例えば、1日2回、各回約3mg）投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに対して感受性であるヒト対象者での関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して約3mg/単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1の固体型を経口BID（1日2回）で等量ずつ（例えば、1日2回、各回約3mg）を投与することを含む使用のための化合物1の固体型に関するものである。

【0562】

1実施形態において、本開示は、対象者に対して約6mg/単位製剤（例えば、錠剤も

50

しくはカプセル当たり)の化合物1の固体型を経口B I D (1日2回)で等量ずつ(例えば、1日2回、各回約6 mg)投与することを含む関節リウマチを有する対象者の治療方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに対して感受性であるヒト対象者での関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して約6 mg/単位製剤(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)の化合物1の固体型を経口B I D (1日2回)で等量ずつ(例えば、1日2回、各回約6 mg)投与することを含む使用のための化合物1の固体型に関するものである。

【0563】

1実施形態において、本開示は、対象者に対して約12 mg/単位製剤(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)の化合物1の固体型を経口B I D (1日2回)で等量ずつ(例えば、1日2回、各回約12 mg)を投与することを含む、関節リウマチを有する対象者の治療方法に関するものである。別の態様において、本開示は、関節リウマチ対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに対して感受性であるヒト対象者での治療での使用であって、対象者に対して約12 mg/単位製剤(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)の化合物1の固体型を経口B I D (1日2回)で等量ずつ(例えば、1日2回、各回約12 mg)投与することを含む使用のための化合物1の固体型に関するものである。

10

【0564】

1実施形態において、本開示は、対象者に対して約24 mg/単位製剤(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)の化合物1の固体型を経口B I D (1日2回)で等量ずつ(例えば、1日2回、各回約24 mg)を投与することを含む、関節リウマチを有する対象者の治療方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに対して感受性であるヒト対象者での関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して約24 mg/単位製剤(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)の化合物1の固体型を経口B I D (1日2回)で等量ずつ(例えば、1日2回、各回約24 mg)投与することを含む使用のための化合物1の固体型に関するものである。

20

【0565】

別の実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、Q D (1日1回)で、用量約7.5 mg/単位製剤(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口投与することを含む。

【0566】

別の実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、Q D (1日1回)で、用量約7.5 mg/単位製剤(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)の化合物1の固体型を経口投与することを含む。1実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、Q D (1日1回)で、対象者に7.5 mg/単位製剤(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)の化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の固体型を経口投与することを含む。1実施形態において、固体型は非晶質遊離塩基である。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。

30

【0567】

別の実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、Q D (1日1回)で、用量約15 mg/単位製剤(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口投与することを含む。

40

【0568】

別の実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、Q D (1日1回)で、用量約15 mg/単位製剤(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)の化合物1の固体型を経口投与することを含む。1実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、Q D (1日1回)で、対象者に15 mg/単位製剤(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)の化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の固体型を経口投与することを含む。1実施形態において、固体型は非晶質遊離塩基である

50

。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。

【0569】

別の実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、QD（1日1回）で、用量約24mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口投与することを含む。24mg QD用量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩は、約24mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を含む単一製剤、または同時に投与される約12mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を含む二つの製剤のいずれかとして投与することができる。

10

【0570】

別の実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、QD（1日1回）で、用量約24mgの化合物1の固体型を経口投与することを含む。1実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、QD（1日1回）で、対象者に24mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の固体型を経口投与することを含む。24mg QD用量の化合物1の固体型は、約24mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1の固体型を含む単一製剤、または同時に投与される約12mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1の固体型を含む二つの製剤のいずれかとして投与することができる。1実施形態において、固体型は非晶質遊離塩基である。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。

20

【0571】

別の実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、QD（1日1回）で、用量約30mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口投与することを含む。

【0572】

別の実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、QD（1日1回）で、用量約30mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1の固体型を経口投与することを含む。1実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、QD（1日1回）で、対象者に30mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の固体型を経口投与することを含む。1実施形態において、固体型は非晶質遊離塩基である。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。

30

【0573】

別の実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、QD（1日1回）で、用量約36mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口投与することを含む。

40

【0574】

別の実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、QD（1日1回）で、用量約36mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1の固体型を経口投与することを含む。1実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、QD（1日1回）で、対象者に36mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の固体型を経口投与することを含む。1実施形態において、固体型は非晶質遊離塩基である。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。

50

別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。

【0575】

別の実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、QD（1日1回）で、用量約45mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口投与することを含む。

【0576】

別の実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、QD（1日1回）で、用量約45mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1の固体型を経口投与することを含む。1実施形態において、当該方法および使用は、ヒト対象者に対して、QD（1日1回）で、対象者に45mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の固体型を経口投与することを含む。1実施形態において、固体型は非晶質遊離塩基である。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。

【0577】

ある種の実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩および／またはその固体型を、関節リウマチ（RA）の治療、例えば成人対象者、例えば中等度ないし重度に活動性のRAの成人対象者におけるRAの徴候および症状の軽減、主要な臨床応答の誘発、RA関連の構造的損傷の進行阻害または治療、および身体機能の向上に用いることができる。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩および／またはその固体型を用いて、成人対象者でのRAを治療する。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩および／またはその固体型を用いて、成人対象者でのRAの徴候および症状を軽減する。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩および／またはその固体型は、RAの成人対象者において主要な臨床応答を誘発する。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩および／またはその固体型を用いて、成人対象者でのRA関連の構造的損傷の進行を阻害する。1実施形態において、化合物1遊離塩基および／またはその固体型を用いて、成人対象者でのRA関連の構造的損傷を治療する。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩および／またはその固体型を用いて、成人対象者での身体機能を向上させる。1実施形態において、成人対象者はRAを有する。別の実施形態において、成人対象者は中等度ないし重度に活動性のRAを有する。

【0578】

化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩またはその固体型は、単独で、またはメトトレキサートその他の非生物疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD類）と組み合わせて、および／または抗TNF α 生物剤、例えばTNF拮抗薬、例えばキメラ、ヒト化もしくはヒトTNF抗体、アダリムマブ（例えばHUMIRA（商標名）商品名アダリムマブ）、インフリキシマブ、例えばCA2（REMICADE（商標名）商品名インフリキシマブ）、ゴリムマブ、例えばSIMPONI（商標名）（ゴリムマブ）、セルトリズマブペゴル、例えばCIMZIA（商標名）、トシリズマブ、例えばACTEMRA（商標名）、CDP571、および可溶性p55またはp75TNF受容体、その誘導体、エタネルセプト、例えばp75TNFR1gG（ENBREL（商標名）商品名エタネルセプト）またはp55TNFR1gG（レネルセプト）と組み合わせて用いることができる。

【0579】

活動性関節リウマチ（RA）患者は、1987年改訂米国リウマチ学会（ACR）分類基準または2010ACR／EULAR基準に従って診断することができる。ある種の実施形態において、RAは、少なくとも6の腫脹および6の圧痛関節を有する患者に基づいて診断することができる。ある種の実施形態において、化合物1またはその固体型で治

療可能な患者は、少なくとも一つ（例えば、少なくとも1であって4以下）のDMARDによる療法が不首尾であり、および／またはメトトレキサート、アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプトその他の抗TNF α 生物剤、または非抗TNF生物剤に対する応答が不十分である患者を含み得る。

【0580】

ある種の実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩またはその固体型は、疾患の進行を停止し、および／または少なくともその疾患の症状を緩和し、それは関節損傷のX線撮影による進行などのX線結果によって検出またはモニタリングすることができる。

【0581】

ある種の実施形態において、治療効力は、個々の患者または治療を必要とする患者集団のいずれかでのACR20、ACR50、および／またはACR70における改善によって測定することができる。ある種の実施形態において、ACR基準1以上における治療期間（例えば、1週間、2週間、4週間、6週間、8週間、12週間、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年、2年、5年、10年またはそれ以上）にわたる統計的に有意な改善（プラシーボまたは未治療対照と比較）が達成される。統計的有意性は、0.05未満、または0.01未満のp値によって表される。

【0582】

ACR応答の項目は当業界で公知であり、圧痛関節数の中央値、関節腫脹数の中央値、目視アナログスケール（VAS）によって測定されるものなどの医師による全般的評価、目視アナログスケールにより測定されるものなどの患者による全般的評価、目視アナログスケールによって測定されるものなどの疼痛、健康評価アンケートの機能障害指数（HAQ-DIスコア）およびC反応性タンパク質（CRP）（mg/dL）などがあり得る。

【0583】

ある種の実施形態において、ACR20応答は、圧痛関節数（TJC）および関節腫脹数（SJC）ならびに患者による疼痛評価（VAS）、患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）、医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）、HAQ-DI、または高感受性C反応性タンパク質（hsCRP）の5種類の尺度のうちの3以上における20%以上の改善に基づいて求められる。一部の実施形態において、ACR50応答は、TJCおよびSJC、ならびに患者による疼痛評価（VAS）、患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）、医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）、HAQ-DI、またはhsCRPの5種類の尺度のうちの3以上における50%以上の改善に基づいて決定される。ACR70応答は、TJCおよびSJC、ならびに患者による疼痛評価（VAS）、患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）、医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）、HAQ-DI、またはhsCRPの5種類の尺度のうちの3以上における70%以上の改善に基づいて決定される。ある種の実施形態において、ACR20、ACR50、またはACR70応答は、治療12週までに生じる。

【0584】

ある種の実施形態において、DAS28（検査した28の関節に基づく疾患活動性スコア）スコアは、次の尺度：腫脹および圧痛についての関節の検査、疼痛および全体的状況の全般的スコア、炎症の血液マーカー（例えばESR（赤血球沈降速度）およびCRP（C反応性タンパク質）、本明細書ではDAS28（CRP）と称される）、アンケート（例えば、機能を評価するHAQ（健康評価アンケート））ならびにX線および超音波およびMRIなどの他の画像技術のうちの四つから誘導される合成スコアとして決定される。

【0585】

ある種の実施形態において、構造的関節損傷は、X線写真で評価可能であり、例えば、基底線と比較した12週での、または基底線と比較した24週でのトータルシャープスコア（TSS）およびその成分、びらんスコアおよび関節裂隙狭小化（JSN）スコアにおける変化として表すことができる。

【0586】

ある種の実施形態において、疾患の徴候および症状における改善は、患者身体機能応答、例えば健康評価アンケート（H A Q - D I）の機能障害指数、および／または短文式健康調査（S F 3 6）によって評価される健康転帰によって測定することができる。1実施形態において、疾患の徴候および症状における改善は、H A Q - D I、例えば臨床における最小重要差（M C I D）- 0. 2 2によって測定される。改善はさらに、身体的側面サマリー（P C S）および精神的側面サマリー（M C S）の一方または両方によっても測定することができる。改善はさらに、R A（R A - W I S）の作業不安定性スケールによっても測定できる（G i l w o r t h e t a l. , A r t h r i t i s & R h e u m a t i s m（A r t h r i t i s C a r e & R e s e a r c h）4 9（3）：3 4 9 - 3 5 4, 2 0 0 3を参照；参照によって本明細書に組み込まれる。）。

10

【0587】

1実施形態において、当開示は、対象者での関節リウマチの治療方法であって、対象者、特に関節リウマチを患うかそれに感受性のヒト対象者に、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7. 5 m gの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口でQ D（1日1回）で投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに対して感受性であるヒト対象者での関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7. 5 m gの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口でQ D（1日1回）で投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩に関するものである。1実施形態において、対象者は、中等度ないし重度の活動性関節リウマチを有する。1実施形態において、対象者は成人である。

20

【0588】

1実施形態において、当開示は、対象者での関節リウマチの治療方法であって、対象者、特に関節リウマチを患うかそれに感受性のヒト対象者に、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7. 5 m gの化合物1の固体型を経口でQ D（1日1回）で投与することを含む方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）7. 5 m gの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量で、対象者に対して、経口でQ D（1日1回）で化合物1の固体型を投与することを含む。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに対して感受性であるヒト対象者での関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7. 5 m gの化合物1の固体型を経口でQ D（1日1回）で投与することを含む使用のための化合物1の固体型に関するものである。1実施形態において、固体型は、対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7. 5 m gの化合物1遊離塩基等価物を送達する。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、対象者は、中等度ないし重度の活動性関節リウマチを有する。別の態様において、固体型は遊離塩基溶媒和物型Aである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型A Aである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型B Bである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型C Cである。別の態様において、固体型はL - マレイン酸塩型A A Aである。別の態様において、固体型はL - マレイン酸塩型B B Bである。1実施形態において、対象者は成人である。

30

40

【0589】

1実施形態において、当開示は、対象者での関節リウマチの治療方法であって、対象者、特に関節リウマチを患うかそれに感受性のヒト対象者に、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約1 5 m gの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口でQ D（1日1回）で投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに対して感

50

受性であるヒト対象者での関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口でQD（1日1回）で投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩に関するものである。1実施形態において、対象者は、中等度ないし重度の活動性関節リウマチを有する。1実施形態において、対象者は成人である。

【0590】

1実施形態において、当開示は、対象者での関節リウマチの治療方法であって、対象者、特に関節リウマチを患うかそれに感受性のヒト対象者に、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与することを含む方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量で、対象者に対して化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与することを含む。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに対して感受性であるヒト対象者での関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与することを含む使用のための化合物1の固体型に関するものである。1実施形態において、固体型は、対象者に、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達する。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、対象者は、中等度ないし重度の活動性関節リウマチを有する。別の態様において、固体型は遊離塩基溶媒和物型Aである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型AAである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型BBである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型CCである。別の態様において、固体型はL-マレイン酸塩型AAAである。別の態様において、固体型はL-マレイン酸塩型BBBである。1実施形態において、対象者は成人である。

【0591】

1実施形態において、当開示は、対象者での関節リウマチの治療方法であって、対象者、特に関節リウマチを患うかそれに感受性のヒト対象者に、約24mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口でQD（1日1回）で投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに対して感受性であるヒト対象者での関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して約24mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口でQD（1日1回）で投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩に関するものである。24mg用量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩は、約24mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を含む単一製剤、または同時に投与される約12mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を含む二つの製剤のいずれかとして投与することができる。1実施形態において、対象者は、中等度ないし重度の活動性関節リウマチを有する。1実施形態において、対象者は成人である。

【0592】

1実施形態において、当開示は、対象者での関節リウマチの治療方法であって、対象者、特に関節リウマチを患うかそれに感受性のヒト対象者に、約24mgの化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与することを含む方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、対象者に24mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量で化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で対象者に対して投与することを含む。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに

対して感受性であるヒト対象者での関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して約24mgの化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与することを含む使用のための化合物1の固体型に関するものである。1実施形態において、固体型は、対象者に約24mgの化合物1遊離塩基等価物を送達する。24mg用量の化合物1の固体型は、約24mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1の固体型を含む単一製剤、または同時に投与される約12mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1の固体型を含む二つの製剤のいずれかとして投与することができる。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。別の態様において、固体型は遊離塩基溶媒和物型Aである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型AAである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型BBである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型CCである。別の態様において、固体型はL-マレイン酸塩型AAAである。別の態様において、固体型はL-マレイン酸塩型BBBである。1実施形態において、対象者は、中等度ないし重度の活動性関節リウマチを有する。1実施形態において、対象者は成人である。

10

【0593】

1実施形態において、当開示は、対象者での関節リウマチの治療方法であって、対象者、特に関節リウマチを患うかそれに感受性のヒト対象者に、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口でQD（1日1回）で投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに対して感受性であるヒト対象者での関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口でQD（1日1回）で投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩に関するものである。1実施形態において、対象者は、中等度ないし重度の活動性関節リウマチを有する。1実施形態において、対象者は成人である。

20

【0594】

1実施形態において、当開示は、対象者での関節リウマチの治療方法であって、対象者、特に関節リウマチを患うかそれに感受性のヒト対象者に、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与することを含む方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量で、対象者に対して化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与することを含む。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに対して感受性であるヒト対象者での関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与することを含む使用のための化合物1の固体型に関するものである。1実施形態において、固体型は、対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達する。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、対象者は、中等度ないし重度の活動性関節リウマチを有する。別の態様において、固体型は遊離塩基溶媒和物型Aである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型AAである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型BBである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型CCである。別の態様において、固体型はL-マレイン酸塩型AAAである。別の態様において、固体型はL-マレイン酸塩型BBBである。1実施形態において、対象者は成人である。

30

40

50

【0595】

1実施形態において、当開示は、対象者での関節リウマチの治療方法であって、対象者、特に関節リウマチを患うかそれに感受性のヒト対象者に、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約36mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口でQD（1日1回）で投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに対して感受性であるヒト対象者での関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約36mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口でQD（1日1回）で投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩に関するものである。1実施形態において、対象者は、中等度ないし重度の活動性関節リウマチを有する。1実施形態において、対象者は成人である。

10

【0596】

1実施形態において、当開示は、対象者での関節リウマチの治療方法であって、対象者、特に関節リウマチを患うかそれに感受性のヒト対象者に、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約36mgの化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与することを含む方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）36mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量で、対象者に対して化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与することを含む。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに対して感受性であるヒト対象者での関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約36mgの化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与することを含む使用のための化合物1の固体型に関するものである。1実施形態において、固体型は、対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約36mgの化合物1遊離塩基等価物を送達する。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、対象者は、中等度ないし重度の活動性関節リウマチを有する。別の態様において、固体型は遊離塩基溶媒和物型Aである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型AAである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型BBである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型CCである。別の態様において、固体型はL-マレイン酸塩型AAAである。別の態様において、固体型はL-マレイン酸塩型BBBである。1実施形態において、対象者は成人である。

20

30

【0597】

1実施形態において、当開示は、対象者での関節リウマチの治療方法であって、対象者、特に関節リウマチを患うかそれに感受性のヒト対象者に、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口でQD（1日1回）で投与することを含む方法に関するものである。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに対して感受性であるヒト対象者での関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩を経口でQD（1日1回）で投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩に関するものである。1実施形態において、対象者は、中等度ないし重度の活動性関節リウマチを有する。1実施形態において、対象者は成人である。

40

【0598】

1実施形態において、当開示は、対象者での関節リウマチの治療方法であって、対象者、特に関節リウマチを患うかそれに感受性のヒト対象者に、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）

50

で投与することを含む方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）45 mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量で、化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で対象者に対して投与することを含む。別の態様において、本開示は、対象者、特に関節リウマチを患っているかそれに対して感受性であるヒト対象者での関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45 mgの化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与することを含む使用のための化合物1の固体型に関するものである。1実施形態において、固体型は、対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45 mgの化合物1遊離塩基等価物を送達する。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、対象者は、中等度ないし重度の活動性関節リウマチを有する。別の態様において、固体型は遊離塩基溶媒和物型Aである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型AAである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型BBである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型CCである。別の態様において、固体型はL-マレイン酸塩型AAAである。別の態様において、固体型はL-マレイン酸塩型BBBである。1実施形態において、対象者は成人である。

【0599】

1実施形態において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、対象者に対して治療上有効量の化合物1（遊離塩基）、またはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5 mgまたは約15 mgまたは約30 mgまたは約45 mgの化合物1（遊離塩基）、またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5 mgまたは約15 mgまたは約30 mgまたは約45 mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む。1実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5 mgまたは約15 mgまたは約30 mgまたは約45 mgの化合物1（遊離塩基）、またはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む。1実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を、経口でQD（1日1回）で対象者に投与する。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での中等度ないし重度活動性関節リウマチの治療での使用であって、対象者に対して治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む使用のための本開示に記載の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型（例えば、結晶性水和物または結晶性無水物）に関するものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は半水和物である。1実施形態において、半水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は遊離塩基溶媒和物型Aである。別の態様において、固体型は塩酸塩溶媒和物型AAである。1実施形態において、固体型は塩酸塩溶媒和物型BBである。1実施形態において、固体型は塩酸塩溶媒和物型CCである。1実施形態において、固体型はL-マレイン酸塩型AAAである。1実施形態において、固体型はL-マレイン酸塩型BBBである。1実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型は1日1回徐放製剤のものである。1実施形態において、当該製剤は、約7.5 mgまたは約15 mgまたは約30 mgまたは約45 mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を有する。

10

20

30

40

50

0 mg または約 45 mg / 単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物 1（遊離塩基等価物）または化合物 1 の固体型を経口で QD（1 日 1 回）で送達する。

【0600】

1 実施形態において、中等度ないし重度活動性関節リウマチを有する対象者は、治療を受ける前に、次の識別特徴：少なくとも 6 の関節腫脹（66 関節カウントに基づく）、少なくとも 6 の圧痛関節（68 関節カウントに基づく）、正常の上限（ULN）より高い高感度 C 反応性タンパク質（hsCRP）、またはリウマチ因子（RF）および抗環状シトルリン化ペプチド（CCP）の両方についての陽性試験結果のうちの少なくとも一つを有する。1 実施形態において、中等度ないし重度活動性関節リウマチを有する対象者は、治療を受ける前に、少なくとも 6 の関節腫脹（66 関節カウントに基づく）および少なくとも 6 の圧痛関節（68 関節カウントに基づく）を有する。圧痛および関節腫脹を評価する方法が知られており、例えば、Scott, et al., Clinical and Experimental Rheumatology, 2014, Vol. 32 (Supp. 85), S7-S12 に記載されている。

【0601】

従って、別の実施形態において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、対象者に対して治療上有効量の本明細書に記載の化合物 1（遊離塩基）、またはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型（例えば、結晶性水和物または結晶性無水物）を投与することを含み、対象者が治療前に少なくとも 6 の関節腫脹、少なくとも 6 の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する方法に関するものである。1 実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1 日当たり、約 7.5 mg または約 15 mg または約 30 mg または約 45 mg の化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1 日当たり約 7.5 または約 15 mg または約 30 mg または約 45 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は、治療前に、少なくとも 6 の関節腫脹、少なくとも 6 の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する。1 実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 7.5 mg または約 15 mg または約 30 mg または約 45 mg の化合物 1 の固体型を対象者に対して投与することを含む。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での中等度ないし重度活動性関節リウマチの治療での使用であって、対象者が治療前に少なくとも 6 の関節腫脹、少なくとも 6 の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有し、対象者に対して治療上有効量の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型を投与することを含む使用のための本開示に記載の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型（例えば、結晶性水和物または結晶性無水物）に関するものである。1 実施形態において、治療上有効量の化合物 1 の固体型は、対象者に、約 7.5 mg または約 15 mg または約 30 mg または約 45 mg / 単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物 1（遊離塩基等価物）または化合物 1 の固体型を経口で QD（1 日 1 回）で送達する。1 実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型は 1 日 1 回徐放製剤のものである。1 実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型を、経口で QD（1 日 1 回）で対象者に投与する。1 実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1 実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型 B である。1 実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型 C である。1 実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1 実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型 D である。1 実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1 実施形態において、症状は、X 線像によって評価される構造的損傷の進行に起因

10

20

30

40

50

するものである。

【0602】

1実施形態において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約7.5mgの化合物1（遊離塩基）、またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を投与することを含み、対象者が治療前に少なくとも6の関節腫脹、少なくとも6の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり、約7.5mgの化合物1の固体型を投与することを含む。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での中等度ないし重度活動性関節リウマチの治療での使用であって、対象者が治療前に少なくとも6の関節腫脹、少なくとも6の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有し、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与する。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型は1日1回徐放製剤でのものである。1実施形態において、症状は、X線像によって評価される構造的損傷の進行に起因するものである。

【0603】

1実施形態において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約15mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を投与することを含み、対象者が治療前に少なくとも6の関節腫脹、少なくとも6の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約15mgの化合物1の固体型を投与することを含む。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での中等度ないし重度活動性関節リウマチの治療での使用であって、対象者が治療前に少なくとも6の関節腫脹、少なくとも6の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有し、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型

10

20

30

40

50

は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与する。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型は1日1回徐放製剤でのものである。1実施形態において、症状は、X線像によって評価される構造的損傷の進行に起因するものである。

【0604】

1実施形態において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約30mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を投与することを含み、対象者が治療前に少なくとも6の関節腫脹、少なくとも6の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約30mgの化合物1の固体型を投与することを含む。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での中等度ないし重度活動性関節リウマチの治療での使用であって、対象者が治療前に少なくとも6の関節腫脹、少なくとも6の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有し、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与する。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型は1日1回徐放製剤でのものである。1実施形態において、症状は、X線像によって評価される構造的損傷の進行に起因するものである。

【0605】

1実施形態において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約45mgの化合物1（遊離塩基）、またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を投与することを含み、対象者が治療前に少なくとも6の関節腫脹、少なくとも6の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約45mgの化合物1の固体型を投与することを含む。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での中等度ないし重度活動性関節リウマチの治療での使用であって、対象者が治療前に少なくとも6の関節腫脹、少なくとも6の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有し、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に

10

20

30

40

50

関するものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与する。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型は1日1回徐放製剤のものである。1実施形態において、症状は、X線像によって評価される構造的損傷の進行に起因するものである。

【0606】

1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、治療後にACR20応答を達成する。1実施形態において、成人対象者は、少なくとも12週間の治療後に（例えば、治療第12週で）ACR20応答を達成する。別の実施形態において、治療を受ける成人対象者は治療後にACR50応答を達成する。1実施形態において、成人対象者は少なくとも12週間の治療後に（例えば、治療第12週で）、または少なくとも24週間後に（例えば、第24週で）ACR50応答を達成する。別の実施形態において、治療を受ける成人対象者は治療後にACR70応答を達成する。1実施形態において、成人対象者は少なくとも12週間の治療後に（例えば、治療第12週で）ACR70応答を達成する。ある種の実施形態において、成人対象者は少なくとも12週間の治療後に（例えば、治療第12週で）ACR20応答、ACR50応答、および／またはACR70応答を達成する。

【0607】

1実施形態において、治療を受ける成人対象者は少なくとも8週間の治療後に（例えば、治療第8週で）ACR20応答を達成する。別の実施形態において、治療を受ける成人対象者は少なくとも6週間の治療後に（例えば、治療第6週で）ACR20応答を達成する。別の実施形態において、治療を受ける成人対象者は少なくとも4週間の治療後に（例えば、治療第4週で）ACR20応答を達成する。別の実施形態において、治療を受ける成人対象者は少なくとも2週間の治療後に（例えば、治療第2週で）ACR20応答を達成する。

【0608】

1実施形態において、治療を受ける成人対象者は少なくとも8週間の治療後に（例えば、治療第8週で）ACR50応答を達成する。別の実施形態において、治療を受ける成人対象者は少なくとも6週間の治療後に（例えば、治療第6週で）ACR50応答を達成する。別の実施形態において、治療を受ける成人対象者は少なくとも4週間の治療後に（例えば、治療第4週で）ACR50応答を達成する。別の実施形態において、治療を受ける成人対象者は少なくとも2週間の治療後に（例えば、治療第2週で）ACR50応答を達成する。

【0609】

1実施形態において、治療を受ける成人対象者は少なくとも8週間の治療後に（例えば、治療第8週で）ACR70応答を達成する。別の実施形態において、治療を受ける成人対象者は少なくとも6週間の治療後に（例えば、治療第6週で）ACR70応答を達成する。別の実施形態において、治療を受ける成人対象者は少なくとも4週間の治療後に（例えば、治療第4週で）ACR70応答を達成する。

【0610】

1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、治療後にDAS28スコアにおける変化を達成する。1実施形態において、DASスコアにおける変化は、基底線（すなわち、治療前のDAS28（CRP））と比較した、治療後のDAS28（CRP）における低下である。1実施形態において、成人対象者は、少なくとも12週間の治療後に（例えば、治療第12週で）基底線と比較してDAS28スコアに低下を達成する。1実施形態において、成人対象者は、少なくとも12週間の治療後に（例えば、治療第12週で）基底線と比較してDAS28（CRP）における低下を達成する。別の実施形態において、

10

20

30

40

50

成人対象者は、少なくとも8週間の治療後に（例えば、治療第8週で）基底線と比較してDAS28（CRP）における低下を達成する。別の実施形態において、成人対象者は、少なくとも6週間の治療後に（例えば、治療第6週で）基底線と比較してDAS28（CRP）における低下を達成する。別の実施形態において、成人対象者は、少なくとも4週間の治療後に（例えば、治療第4週で）基底線と比較してDAS28（CRP）における低下を達成する。別の実施形態において、成人対象者は、少なくとも2週間の治療後に（例えば、治療第2週で）基底線と比較してDAS28（CRP）における低下を達成する。

【0611】

別の実施形態において、治療を受ける成人対象者は、治療後に低疾患活動性（LDA）スコアまたは臨床的寛解を達成する。1実施形態において、LDAスコアまたは臨床的寛解は、DAS28スコア（特に、DAS28（CRP））3.2以下として測定される。別の実施形態において、LDAスコアまたは臨床的寛解は、DAS28（CRP）2.6未満として測定される。別の実施形態において、LDAスコアまたは臨床的寛解は、臨床疾患活動性指数（CDAI）基準を用いて評価される。1実施形態において、成人対象者は、治療後にCDAIスコア10以下を達成する。別の実施形態において、成人対象者は、治療後にCDAIスコア2.8以下を達成する。1実施形態において、成人対象者は、少なくとも12週間の治療後に（例えば、治療第12週で）LDAスコアまたは臨床的寛解を達成する。1実施形態において、成人対象者は、少なくとも8週間の治療後に（例えば、治療第8週で）LDAスコアまたは臨床的寛解を達成する。1実施形態において、成人対象者は、少なくとも6週間の治療後に（例えば、治療第6週で）LDAスコアまたは臨床的寛解を達成する。1実施形態において、成人対象者は、少なくとも4週間の治療後に（例えば、治療第4週で）LDAスコアまたは臨床的寛解を達成する。1実施形態において、成人対象者は、少なくとも2週間の治療後に（例えば、治療第2週で）LDAスコアまたは臨床的寛解を達成する。

【0612】

1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、平均修正トータルシャープスコア（mTSS）における変化を達成する。1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、少なくとも12週間の治療後に（例えば、治療第12週で）、または少なくとも24週間の治療後に（例えば、治療第24週で）mTSSにおける変化を達成する。1実施形態において、mTSSは、びらんおよび関節裂隙狭小化について手／手首および足関節のX線を評点することで求めることができる。びらんスコアおよび狭小化スコアを加えて、合計スコアを求める。

【0613】

1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、HAQ-DIスコアにおける変化を達成する。1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、少なくとも12週間の治療後に（例えば、治療第12週で）HAQ-DIスコアにおける変化を達成する。

【0614】

1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、短文式36（SF-36）身体的側面スコア（PCS）における変化を達成する。1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、少なくとも12週間の治療後に（例えば、治療第12週で）SF-36PCSにおける変化を達成する。SF-36は、参加者の健康および日常活動に関する質問を含む36項目の参加者アンケートである。

【0615】

1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、臨床的寛解（CR）を達成する。1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、少なくとも12週間の治療後に（例えば、治療第12週で）CRを達成する。1実施形態において、CRは、DAS28 C-反応性タンパク質（DAS28（CRP））応答率に基づいて決定される。1実施形態において、CRは、DAS28（CRP）スコア2.6未満である。

【0616】

1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、慢性病療法の機能的評価（FACI

10

20

30

40

50

T－F)における変化を達成する。1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、少なくとも12週間の治療後に(例えば、治療第12週で)FACIT－Fにおける変化を達成する。FACIT－Fは、5ポイントスケールで評定される13の指標を含む参加者アンケートである。その指標は、過去7日間中の参加者の疲労レベルに関するものである。
【0617】

1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、関節リウマチに関する作業不安定性スコア(RAWIS)における変化を達成する。1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、少なくとも12週間の治療後に(例えば、治療第12週で)RAWISにおける変化を達成する。RAWISは、参加者の作業環境での機能に関する23の質問を含む参加者アンケートである。

10

【0618】

1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、朝のこわばり重度における変化を達成する。1実施形態において、治療を受ける成人対象者は、少なくとも12週間の治療後に(例えば、治療第12週で)朝のこわばり重度における変化を達成する。朝のこわばり重度は、朝のこわばりの重度および期間の患者による評価アンケートによって決定される。

【0619】

1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)約7.5mgの化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)約7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週でACR20応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)約7.5mgの化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)約7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR50応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)約7.5mgの化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)約7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週で、基底線と比較してDAS28(CRP)での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週で、基底線と比較してDAS28(CRP)での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週で、基底線と比較してDAS28(CRP)での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週で、基底線と比較してDAS28(CRP)での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週で、基底線と比較してDAS28(CRP)での低下を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、対象者に単位製剤当たり(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)約7.5mgの固体型を投与することを含む。1実施形態において、化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩または固体型は1日1回徐放製剤での

20

30

40

50

ものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。

【0620】

1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週でACR20応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR50応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。1実施形態において、当該方法または使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの固体型を対象者に投与することを含む。1実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または固体型は1日1回徐放製剤でのものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。

【0621】

1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約24mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約24mgの

10

20

30

40

50

化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週でACR20応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約24mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約24mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR50応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約24mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約24mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週でACR70応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR70応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR70応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約24mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約24mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。1実施形態において、当該方法または使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約24mgの固体型を対象者に対して投与することを含む。1実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または固体型は1日1回徐放製剤でのものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。

【0622】

1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週でACR20応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体

10

20

30

40

50

型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週でACR50応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週でACR70応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR70応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。1実施形態において、当該方法または使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの固体型を対象者に対して投与することを含む。1実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または固体型は1日1回徐放製剤でのものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。

【0623】

1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週でACR20応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR50応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第12週でACR70応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でA

10

20

30

40

50

C R 7 0 応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 6 週で A C R 7 0 応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 4 週で A C R 7 0 応答を達成する。1 実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 4 5 m g の化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 4 5 m g の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は治療第 1 2 週で、基底線と比較して D A S 2 8（C R P）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 8 週で、基底線と比較して D A S 2 8（C R P）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 6 週で、基底線と比較して D A S 2 8（C R P）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 4 週で、基底線と比較して D A S 2 8（C R P）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 2 週で、基底線と比較して D A S 2 8（C R P）での低下を達成する。1 実施形態において、当該方法または使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 4 5 m g の固体型を対象者に対して投与することを含む。1 実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または固体型は 1 日 1 回徐放製剤のものである。1 実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1 実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型 B である。1 実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型 C である。1 実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1 実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型 D である。1 実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。

【 0 6 2 4 】

別の実施形態において、成人対象者は、1 以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（D M A R D 類）に対する不十分な応答または不耐性を有していた対象者である。1 実施形態において、D M A R D は従来の合成 D M A R D（c s D M A R D）である。別の実施形態において、D M A R D は生物 D M A R D（b D M A R D）である。c s D M A R D 類の例には、メトトレキサート（M T X）、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、クロロキン、レフルノミド、およびアザチオプリンなどがあるが、これらに限定されるものではない。b D M A R D 類の例には、トシリズマブ、例えば A C T E M R A（商標名）、エタネルセプト、例えば p 7 5 T N F R 1 g G（E N B R E L（商標名）商品名エタネルセプトなど）、アダリムマブ（H U M I R A（商標名）商品名アダリムマブなど）、およびゴリムマブ、例えば S I M P O N I（商標名）（ゴリムマブ）などがあるが、これらに限定されるものではない。1 実施形態において、c s D M A R D は M T X である。1 実施形態において、b D M A R D は抗 T N F 生物薬である。1 以上の D M A R D 類に対する不十分な応答または不耐性は、本明細書に記載の指標のいずれか（例えば、A C R 2 0 応答を達成しないこと）を用いて測定することができる。1 実施形態において、D M A R D に対する不十分な応答を有する対象者は、疾患活動性低下を達成せず、身体機能における改善を達成せず、疾患進行停止の証拠を全く示さない、または D M A R D による治療後に疾患再発を経験する対象者である。1 実施形態において、D M A R D に対する不十分な応答を有する対象者は、D M A R D による治療後に A C R 2 0 応答を達成しない対象者である。1 実施形態において、D M A R D に対する不十分な耐性（不耐性）を有する対象者は、D M A R D による治療後に毒性または複雑な併存疾患を経験する対象者である。

【 0 6 2 5 】

1 実施形態において、成人対象者は、安定なメトトレキサート療法に対する不十分な応答を有していた対象者である。1 実施形態において、成人対象者は、治療前に少なくとも 3 ヶ月間にわたりメトトレキサート療法を受けた。別の実施形態において、成人対象者は、治療前に少なくとも 4 週間にわたり、約 7. 5 から約 2 5 m g / 週のメトトレキサートの安定用量の投与を受けた。別の実施形態において、成人対象者は、化合物 1 による治療時に安定用量のメトトレキサート（例えば、約 7. 5 から約 2 5 m g / 週）の投与を受ける。別の実施形態において、成人対象者は、治療前に少なくとも 4 週間にわたり、葉酸の補充を受けた。別の実施形態において、成人対象者は、治療時に葉酸の補充を投与される。

【0626】

1実施形態において、成人対象者は、少なくとも一つの抗TNF療法に対する不十分な応答および耐性を有していた対象者である。抗TNF生物剤は、本明細書の別の箇所で記載されており、TNF拮抗薬、例えばキメラ、ヒト化もしくはヒトTNF抗体、アダリムマブ（HUMIRA（商標名）商品名アダリムマブなど）、インフリキシマブ、例えばCA2（REMICADE（商標名）商品名インフリキシマブ）、ゴリムマブ、例えばSIMPONI（商標名）（ゴリムマブ）、セルトリズマブペゴル、例えばCIMZIA（商標名）、トシリズマブ、例えばACTEMRA（商標名）、CDP571、および可溶性p55もしくはp75TNF受容体、その誘導体、エタネルセプト、例えばp75TNFR1gG（ENBREL（商標名）商品名エタネルセプト）またはp55TNFR1gG（レネルセプト）などがある。1実施形態において、成人対象者は、治療前に少なくとも3ヶ月間にわたりメトトレキセート療法を受けた。別の実施形態において、成人対象者は、治療前に少なくとも4週間にわたり、約7.5から約25mg/週のメトトレキセートの安定用量の投与を受けた。別の実施形態において、成人対象者は、化合物1による治療時に安定用量のメトトレキセート（例えば、約7.5から約25mg/週）の投与を受ける。別の実施形態において、成人対象者は、化合物1による治療前に少なくとも3ヶ月間にわたり、少なくとも一つの抗TNF生物剤による治療を受けた。別の実施形態において、成人対象者は、治療前に少なくとも4週間にわたり、葉酸の補充を受けた。別の実施形態において、成人対象者は、治療時に葉酸の補充を投与される。

10

【0627】

ある種の実施形態において、1以上のDMARDS（メトトレキセートおよび／または抗TNF生物剤など）に対する不十分な応答または耐性を有していた成人対象者は、少なくとも12週間の治療後に（例えば、治療第12週で）、および／または少なくとも8週間の治療後（例えば、治療第8週で）、および／または少なくとも6週間の治療後（例えば、治療第6週で）、および／または少なくとも4週間の治療後（例えば、治療第4週で）、および／または少なくとも2週間の治療後（例えば、治療第2週で）に、基底線と比較してACR20応答、ACR50応答、ACR70応答、および／またはDAS28（CRP）における低下を達成する。

20

【0628】

例えば、1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は1以上のDMARDSに対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第12週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週でACR20応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は1以上のDMARDSに対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第12週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR50応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgの化合

30

40

50

物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は1以上のDMARDSに対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第12週でACR70応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は1以上のDMARDSに対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第12週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。1実施形態において、当該方法または使用は、対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgの固体型を投与することを含む。1実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または固体型は1日1回徐放製剤のものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。

【0629】

1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は1以上のDMARDSに対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第12週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週でACR20応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は1以上のDMARDSに対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第12週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR50応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は1以上のDMARDSに対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第12週でACR70応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR70応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR70応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1（遊離塩基）またはそれ

10

20

30

40

50

の薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 15 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は 1 以上の DMARD S に対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第 12 週で、基底線と比較して DAS 28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 8 週で、基底線と比較して DAS 28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 6 週で、基底線と比較して DAS 28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 4 週で、基底線と比較して DAS 28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 2 週で、基底線と比較して DAS 28（CRP）での低下を達成する。1 実施形態において、当該方法または使用は、対象者に対して単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 15 mg の固体型を投与することを含む。1 実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または固体型は 1 日 1 回徐放製剤でのものである。1 実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1 実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型 B である。1 実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型 C である。1 実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1 実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型 D である。1 実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。

【0630】

1 実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 24 mg の化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 24 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は 1 以上の DMARD S に対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第 12 週で ACR 20 応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 8 週で ACR 20 応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 6 週で ACR 20 応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 4 週で ACR 20 応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 2 週で ACR 20 応答を達成する。1 実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 24 mg の化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 24 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は 1 以上の DMARD S に対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第 12 週で ACR 50 応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 8 週で ACR 50 応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 6 週で ACR 50 応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 4 週で ACR 50 応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 2 週で ACR 50 応答を達成する。1 実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 24 mg の化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 24 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は 1 以上の DMARD S に対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第 12 週で ACR 70 応答を達成する。1 実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 24 mg の化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 24 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は 1 以上の DMARD S に対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第 12 週で、基底線と比較して DAS 28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第 8 週で、基底線と比較して DAS 28（CRP）での低下を達成する。別

10

20

30

40

50

の実施形態において、対象者は治療第6週で、基底線と比較してDAS28 (CRP)での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週で、基底線と比較してDAS28 (CRP)での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週で、基底線と比較してDAS28 (CRP)での低下を達成する。1実施形態において、当該方法または使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約24 mgの固体型を対象者に対して投与することを含む。1実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または固体型は1日1回徐放製剤のものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。

【0631】

1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30 mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30 mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は1以上のDMARDsに対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第12週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週でACR20応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30 mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30 mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は1以上のDMARDsに対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第12週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週でACR50応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30 mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30 mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は1以上のDMARDsに対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第12週でACR70応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30 mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30 mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は1以上のDMARDsに対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第12週で、基底線と比較してDAS28 (CRP)での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週で、基底線と比較してDAS28 (CRP)での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週で、基底線と比較してDAS28 (CRP)での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週で、基底線と比較してDAS28 (CRP)での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週で、基底線と比較してDAS28 (CRP)での低下を達成する。1実施形態において、当該方法または使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30 m

10

20

30

40

50

gの固体型を対象者に対して投与することを含む。1実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または固体型は1日1回徐放製剤でのものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。

【0632】

1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は1以上のDMARDSに対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第12週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR20応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週でACR20応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は1以上のDMARDSに対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第12週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR50応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR50応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は1以上のDMARDSに対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第12週でACR70応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週でACR70応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週でACR70応答を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週でACR70応答を達成する。1実施形態において、当該方法および使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含み、対象者は1以上のDMARDSに対して不十分な応答または不耐性を有していたものであり、対象者は治療第12週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第8週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第6週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第4週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。別の実施形態において、対象者は治療第2週で、基底線と比較してDAS28（CRP）での低下を達成する。1実施形態において、当該方法または使用は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの固体型を対象者に対して投与することを含む。1実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または固体型は1日1回徐放製剤でのものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型B

10

20

30

40

50

である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。

【0633】

別の実施形態において、成人対象者は、後述のように、併用療法でc s D M A R Dまたはb D M A R Dも投与される。ある種の実施形態において、D M A R DはM T Xである。ある種の実施形態において、その併用療法を受ける成人対象者は、治療後に、基底線と比較してA C R 2 0応答、A C R 5 0応答、A C R 7 0応答、および／またはD A S 2 8 (C R P)における低下を達成する。特定の実施形態において、その併用療法を受ける成人対象者は、治療第12週で、および／または治療第8週で、および／または治療第6週で、および／または治療第4週で、および／または治療第2週で基底線と比較して、A C R 2 0応答、A C R 5 0応答、A C R 7 0応答、および／またはD A S 2 8 (C R P)における低下を達成する。1実施形態において、その併用療法を受ける成人対象者は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型の投与を受ける。1実施形態において、その併用療法を受ける成人対象者は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型の投与を受ける。1実施形態において、その併用療法を受ける成人対象者は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型の投与を受ける。1実施形態において、その併用療法を受ける成人対象者は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型の投与を受ける。1実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの固体型を対象者に対して投与することを含む。1実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または固体型は1日1回徐放製剤でのものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。

【0634】

別の実施形態において、本明細書に記載の中等度ないし重度活動性関節リウマチを有する成人対象者の治療方法は、骨びらん、軟骨びらん、炎症、および血管増生からなる群から選択される少なくとも一つの症状を緩和することをさらに含むことができる。別の実施形態において、関節炎は、関節歪み、腫脹、関節変形、屈曲時の強直、および重度運動障害からなる群から選択される少なくとも一つの症状を緩和することで治療される。

【0635】

別の実施形態において、本開示は、成人対象者、特に関節リウマチ関連構造的損傷を患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療方法に関するものである。当該方法は、本明細書に記載の治療上有効量の化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型（例えば、結晶性水和物または結晶性無水物）を対象者に対して投与することで、成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減することを含む。1実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤

もしくはカプセル当たり) 1日当たり約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり) 1日当たり約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することで、成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減することを含む。1実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり) 約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1の固体型を対象者に対して投与することで、成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減することを含む。1実施形態において、化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を、経口でQD(1日1回)で対象者に投与する。1実施形態において、前記構造的損傷は、骨および/または軟骨の損失、骨びらん、X線撮影によって測定される関節裂隙狭小化およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。1実施形態において、構造的損傷が少なくとも20%、または少なくとも25%、または少なくとも30%、または少なくとも50%低減された場合に、構造的損傷は阻害または軽減されている。他の実施形態において、構造的損傷のさらなるX線像的進行が全くない場合に、構造的損傷は阻害または軽減されている。ある種の実施形態において、構造的関節損傷は、X線撮影によって評価することができ、基底線と比較した、例えば第12週でのトータルシャープスコア(TSS)およびその成分、びらんスコアおよび関節裂隙狭小化(JSN)スコアにおける変化として表すことができる。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療での使用のための本開示に記載の化合物1の固体型(特には、結晶性水和物)に関するものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は半水和物である。1実施形態において、半水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、前記固体型は、酒石酸塩水和物である。1実施形態において、化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は1日1回徐放製剤のものである。1実施形態において、化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は1日1回徐放製剤のものであり、その製剤は、経口でQD(1日1回)で約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mg/単位製剤(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)の化合物1(遊離塩基等価物)を送達する。

【0636】

別の態様において、本開示は、成人対象者、特に関節リウマチ関連構造的損傷を患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療によって成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減する使用であって、対象者に対して治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を投与することを含む使用のための、本開示に記載の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型(例えば、結晶性水和物または結晶性無水物)に関するものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、前記結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は半水和物である。1実施形態において、半水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型は1日1回徐放製剤のものである。1実施形態において、当該製剤は、経口でQD(1日1回)で約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mg/単位製剤(例えば、錠剤もしくはカプセル当たり)の化合物1(遊離塩基等価物)または化合物1の固体型を送達する。

【0637】

1実施形態において、本開示は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約7.5mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することで、成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減することを含む、成人対象者、特に関節リウマチ関連構造的損傷を患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約7.5mgの化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に関節リウマチ関連構造的損傷を患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療によって、成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減する使用であって、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与する。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型は1日1回徐放製剤のものである。1実施形態において、前記構造的損傷は、骨および／または軟骨の損失、骨びらん、X線撮影によって測定される関節裂隙狭小化およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0638】

1実施形態において、本開示は、成人対象者、特に関節リウマチ関連構造的損傷を患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療方法であって、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約15mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することで成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減することを含む方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約15mgの化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に関節リウマチ関連構造的損傷を患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療によって成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減する使用であって、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与する。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型は1日1回徐放製剤のものである。1実施形態において、前記構造的損傷は、骨および／または軟骨の損失、骨びらん、X線撮影によって測定される関節裂隙狭小化およびこれらの組み合わせからなる

10

20

30

40

50

群から選択される。

【0639】

1実施形態において、本開示は、成人対象者、特に関節リウマチ関連構造的損傷を患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療方法であって、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約30mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することで、成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減することを含む方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約30mgの化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に関節リウマチ関連構造的損傷を患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療によって成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減する使用であって、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与する。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型は1日1回徐放製剤でのものである。1実施形態において、前記構造的損傷は、骨および／または軟骨の損失、骨びらん、X線撮影によって測定される関節裂隙狭小化およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0640】

1実施形態において、本開示は、成人対象者、特に関節リウマチ関連構造的損傷を患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療方法であって、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約45mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することで、成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減することを含む方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約45mgの化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に関節リウマチ関連構造的損傷を患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療によって成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減する使用であって、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）45mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与する。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型は1日1回徐放製剤での

10

20

30

40

50

ものである。1実施形態において、前記構造的損傷は、骨および／または軟骨の損失、骨びらん、X線撮影によって測定される関節裂隙狭小化およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0641】

別の実施形態において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチの徴候および症状を低減する方法に関するものである。当該方法は、治療上有効量の本明細書に記載の化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型（例えば、結晶性水和物または結晶性無水物）を対象者に対して投与することを含む。1実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約7.5 mg または約15 mg または約30 mg または約45 mg の化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約7.5 mg または約15 mg または約30 mg または約45 mg の化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む。1実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5 mg または約15 mg または約30 mg または約45 mg の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む。1実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を、経口でQD（1日1回）で対象者に投与する。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチの徴候および症状を低減する上での使用であって、治療上有効量の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または固体型（特には、結晶性水和物）の化合物1を対象者に対して投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または本開示に記載の化合物1の固体型（特には、結晶性水和物）に関するものである。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型は1日1回徐放製剤でのものである。1実施形態において、当該製剤は、経口でQD（1日1回）で対象者に、約7.5 mg または約15 mg または約30 mg または約45 mg ／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1（遊離塩基等価物）または化合物1の固体型を送達する。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。

【0642】

1実施形態において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチの徴候および症状を低減する方法であって、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約7.5 mg の化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約7.5 mg の化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約7.5 mg の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチの徴候および症状を低減する上での使用であって、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5 mg の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、結晶性水和物は半水和物で

10

20

30

40

50

ある。1実施形態において、半水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与する。1実施形態において、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型は1日1回徐放製剤でのものである。1実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型は1日1回徐放製剤でのものであり、当該製剤は、経口でQD（1日1回）で、対象者に約7.5mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1（遊離塩基等価物）または化合物1の固体型を送達する。

10

【0643】

1実施形態において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチの徴候および症状を低減する方法であって、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約15mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約15mgの化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチの徴候および症状を低減する上での使用であって、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約15mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型に関するものである。1実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性水和物は半水和物である。1実施形態において、半水和物は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、化合物1遊離塩基または化合物1の固体型を経口でQD（1日1回）で投与する。1実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型は1日1回徐放製剤でのものである。1実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型は1日1回徐放製剤でのものであり、当該製剤は、対象者に経口でQD（1日1回）で約15mg／単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物1（遊離塩基等価物）または化合物1の固体型を送達する。

20

30

【0644】

別の実施形態において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチの徴候および症状を低減する方法に関するものである。当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約30mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む。1実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約30mg化合物1の固体型を対象者に対して投与することを含む。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチの徴候および症状を低減する上での使用であって、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約30mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩

40

50

または化合物 1 の固体型を対象者に対して投与することを含む使用のための化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型に関するものである。

1 実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1 実施形態において、結晶性水和物は半水和物である。1 実施形態において、半水和物は遊離塩基水和物型 C である。1 実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型 B である。1 実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1 実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型 D である。1 実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1 実施形態において、化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型を経口で Q D（1 日 1 回）で投与する。1 実施形態において、化合物 1（遊離塩基）または結晶性水和物は 1 日 1 回徐放製剤のものである。1 実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型は 1 日 1 回徐放製剤のものであり、当該製剤は、対象者に経口で Q D（1 日 1 回）で約 30 mg / 単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物 1（遊離塩基等価物）または化合物 1 の固体型を送達する。

10

【0645】

1 実施形態において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチの徴候および症状を低減する方法であって、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1 日当たり約 45 mg の化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1 日当たり約 45 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の固体型を対象者に対して投与することを含む方法に関するものである。1 実施形態において、当該方法は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1 日当たり約 45 mg の化合物 1 の固体型を対象者に対して投与することを含む。別の態様において、本開示は、成人対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチの徴候および症状を低減する上での使用であって、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 45 mg の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型を対象者に対して投与することを含む使用のための化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型に関するものである。1 実施形態において、固体型は結晶性水和物である。1 実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型 B である。1 実施形態において、結晶性水和物は半水和物である。1 実施形態において、半水和物は遊離塩基水和物型 C である。1 実施形態において、固体型は結晶性無水物である。1 実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型 D である。1 実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1 実施形態において、化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型を経口で Q D（1 日 1 回）で投与する。1 実施形態において、化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型は 1 日 1 回徐放製剤のものである。1 実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型は 1 日 1 回徐放製剤のものであり、当該製剤は、対象者に経口で Q D（1 日 1 回）で約 45 mg / 単位製剤（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）の化合物 1（遊離塩基等価物）または化合物 1 の固体型を送達する。

20

30

40

【0646】

別の態様において、本開示は、成人対象者、特に関節リウマチを患うかそれに感受性であるヒト対象者での関節リウマチの徴候および症状を低減する上での使用のための本開示に記載の化合物 1 の固体型（特には、結晶性水和物）に関するものである。

【0647】

別の実施形態において、本明細書に記載の関節リウマチの徴候および症状を低減する方法は、骨びらん、軟骨びらん、炎症、および血管増生からなる群から選択される少なくとも一つの症状を緩和することをさらに含むことができる。別の実施形態において、関節炎はさらに、関節歪み、腫脹、関節変形、屈曲時の強直、および重度運動障害からなる群か

50

ら選択される少なくとも一つの症状を緩和することによって治療される。

【0648】

別の実施形態において、本明細書に記載の方法で用いられる化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩および／または化合物1の固体型は、1日1回徐放固体経口製剤で対象者に投与することができる。特に、1実施形態において、当該方法は、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型、および化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型の放出の調節に大きく寄与する薬学的に許容されるポリマー担体を含む徐放（例えば、調節放出）固体経口製剤の対象者への1日1回投与を含む。1態様において、当該製剤は、使用環境への製剤の進入後約4時間から約24時間にわたり化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型の放出を持続する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への製剤の進入後約4時間経過後に約60%までの放出速度を有する。「使用環境への進入」という用語は、投与を受ける対象者の胃液と製剤の接触を指す。本明細書で使用される場合、「放出速度」という用語は、所定期間内で、特定の条件下に放出される製剤中の有効成分（例えば、化合物1または化合物1の固体型）のパーセントを指す。1実施形態において、当該製剤は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型を含む。1実施形態において、当該製剤は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）1日当たり約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1の固体型を含む。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、薬学的に許容されるポリマー担体は、本明細書に記載の放出制御ポリマーである。

【0649】

1態様において、当該製剤は、約4時間から約24時間にわたり化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型の放出を持続する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約1時間経過後に約25%以下、または約10%から約25%、または約15%から約20%、または約20%の放出速度で有効成分（すなわち、化合物1または化合物1の固体型）を放出する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約2時間経過後に約40%以下、または約20%から約40%、または約25%から約35%の放出速度で有効成分を放出する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約4時間経過後に約60%以下、または約30%から約60%、または約40%から約60%、または約45%から約55%の放出速度で有効成分を放出する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約6時間経過後に約70%以下または約40%から約70%、または約55%から約70%の放出速度で有効成分を放出する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約6時間経過後に約80%以下または約55%から約80%、または約60%から約80%の放出速度で有効成分を放出する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約8時間経過後に約80%以下、または約50%以上、または約60%以上、または約70%以上、または約75%以上、または約50%から約80%、または約60%から約80%、または約65%から約80%の放出速度で有効成分を放出する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約10時間経過後に約55%以上、または約60%以上または約70%以上、または約80%以上、または約85%以上、または約55%から約90%、または約70%から約90%の放出速度で有効成分を放出する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約16時間経過後に約65%以上、または約70%以上、または約80%以上、または約90%以上、または約65%から約99%、または

10

20

30

40

50

約 80 % から約 99 %、または約 90 % から約 99 % の放出速度で有効成分を放出する。1 実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約 20 時間経過後に約 70 % 以上、または約 80 % 以上、または約 90 % 以上、または約 70 % から 100 %、または約 80 % から 100 % の放出速度で有効成分を放出する。1 態様において、当該製剤は、使用環境への進入後約 4 時間経過後に約 60 % 以下、使用環境への進入後約 8 時間経過後に約 50 % から約 80 %、使用環境への進入後約 10 時間経過後に約 55 % から約 90 %、および使用環境への進入後約 20 時間経過後に約 70 % から 100 % の放出速度を有する。

【0650】

1 実施形態において、本開示は、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、尋常性乾癬、爪乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、円形脱毛症、汗腺腫瘍、アトピー性皮膚炎、および全身性エリテマトーデスからなる群から選択される状態の治療方法であって、その状態を患うかそれに感受性の対象者への、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 7.5 mg または約 15 mg または約 30 mg または約 45 mg の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 7.5 mg、もしくは約 15 mg、もしくは約 30 mg、もしくは約 45 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の固体型、ならびに化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または化合物 1 の固体型の放出の調節に大きく寄与する薬学的に許容されるポリマー担体を含む徐放固体経口製剤の 1 日 1 回投与を含む方法に関するものであり、当該製剤は、使用環境への製剤の進入後約 4 から約 24 時間にわたり化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型の放出を持続し、当該製剤は、前記使用環境への前記進入後約 4 時間経過後に約 60 % 以下の放出速度を有する。1 実施形態において、当該製剤は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 7.5 mg または約 15 mg または約 30 mg または約 45 mg の化合物 1 の固体型を含む。1 実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型 B である。1 実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型 C である。1 実施形態において、固体型は遊離塩基無水物型 D である。1 実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1 実施形態において、当該製剤はさらに、使用環境への進入後約 8 時間経過後に約 50 % から約 80 %、使用環境への進入後約 10 時間経過後に約 55 % から約 90 %、および／または使用環境への進入後約 20 時間経過後に約 70 % から 100 % の放出速度を有する。

【0651】

別の態様において、本開示は、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、尋常性乾癬、爪乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、円形脱毛症、汗腺腫瘍、アトピー性皮膚炎、および全身性エリテマトーデスからなる群から選択される状態の治療における使用であって、その状態を患うかそれに感受性の対象者に対する徐放固体経口製剤の 1 日 1 回投与を含む使用のための化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型を含む徐放固体経口製剤に関するものであり、前記固体製剤は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 7.5 mg または約 15 mg または約 30 mg または約 45 mg の化合物 1 遊離塩基またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 7.5 mg、もしくは約 15 mg、もしくは約 30 mg、もしくは約 45 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の固体型、ならびに化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型の放出の調節に大きく寄与する薬学的に許容されるポリマー担体を含み、当該製剤は、使用環境への製剤の進入後約 4 から約 24 時間にわたり化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型の放出を持続し、当該製剤は、前記使用環境への前記進入後約 4 時間経過後に約 60 % 以下の放出速度を有する。1 実施形態において、当該製剤は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 7.5 mg または約 15 mg または約 30 mg または約 45 mg の化合物 1 の固体型を含む。1 実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型 B である。1 実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型 C である。

1 実施形態において、固体型は遊離塩基無水物型 D である。1 実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1 実施形態において、当該製剤はさらに、使用環境への進入後約 8 時間経過後に約 50 % から約 80 %、使用環境への進入後約 10 時間経過後に約 55 % から約 90 %、および／または使用環境への進入後約 20 時間経過後に約 70 % から 100 % の放出速度を有する。

【0652】

別の実施形態において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチを有する成人対象者の治療方法であって、対象者、特に関節リウマチを患うかそれに対して感受性のヒト対象者への、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 7.5 mg、もしくは約 15 mg、もしくは約 30 mg、もしくは約 45 mg の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 7.5 mg、もしくは約 15 mg、もしくは約 30 mg、もしくは約 45 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の固体型、ならびに化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型の放出の調節に大きく寄与する薬学的に許容されるポリマー担体を含む徐放固体経口製剤の 1 日 1 回投与を含む方法に関するものであり、当該製剤は、使用環境への製剤の進入後約 4 から約 24 時間にわたり化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型の放出を持続し、当該製剤は、前記使用環境への前記進入後約 4 時間経過後に約 60 % 以下の放出速度を有する。1 実施形態において、当該製剤は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 7.5 mg または約 15 mg または約 30 mg または約 45 mg の化合物 1 の固体型を含む。1 実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型 B である。1 実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型 C である。1 実施形態において、固体型は遊離塩基無水物型 D である。1 実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1 実施形態において、当該製剤はさらに、使用環境への進入後約 8 時間経過後に約 50 % から約 80 %、使用環境への進入後約 10 時間経過後に約 55 % から約 90 %、および／または使用環境への進入後約 20 時間経過後に約 70 % から 100 % の放出速度を有する。1 実施形態において、対象者は、治療前に少なくとも 6 の関節腫脹、少なくとも 6 の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する。

【0653】

別の態様において、本開示は、中等度ないし重度活動性関節リウマチを有する成人対象者を治療する上での使用であって、中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれに対して感受性である対象者に対する徐放固体経口製剤の 1 日 1 回投与を含む使用のための化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型を含む徐放固体経口製剤に関するものであり、当該固体製剤は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 7.5 mg または約 15 mg または約 30 mg または約 45 mg の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 7.5 mg、もしくは約 15 mg、もしくは約 30 mg、もしくは約 45 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の固体型、ならびに化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型の放出の調節に大きく寄与する薬学的に許容されるポリマー担体を含み、当該製剤は、使用環境への製剤の進入後約 4 から約 24 時間にわたり化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型の放出を持続し、当該製剤は、前記使用環境への前記進入後約 4 時間経過後に約 60 % 以下の放出速度を有する。1 実施形態において、当該製剤は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約 7.5 mg または約 15 mg または約 30 mg または約 45 mg の化合物 1 の固体型を含む。1 実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型 B である。1 実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型 C である。1 実施形態において、固体型は遊離塩基無水物型 D である。1 実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1 実施形態において、当該製剤はさらに、使用環境への進入後約 8 時間経過後に約 50 % から約 80 %、

使用環境への進入後約10時間経過後に約55%から約90%、および／または使用環境への進入後約20時間経過後に約70%から100%の放出速度を有する。1実施形態において、対象者は、治療前に少なくとも6の関節腫脹、少なくとも6の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する。

【0654】

1実施形態において、本開示は、成人対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療方法であって、対象者、特に関節リウマチを患うかそれに対して感受性のヒト対象者への、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型、ならびに化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型の放出の調節に大きく寄与する薬学的に許容されるポリマー担体を含む徐放固体経口製剤の1日1回投与を含む方法に関するものであり、当該製剤は、使用環境への製剤の進入後約4から約24時間にわたり化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型の放出を持続し、当該製剤は、前記使用環境への前記進入後約4時間経過後に約60%以下の放出速度を有する。1実施形態において、当該製剤は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1の固体型を含む。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、当該製剤はさらに、使用環境への進入後約8時間経過後に約50%から約80%、使用環境への進入後約10時間経過後に約55%から約90%、および／または使用環境への進入後約20時間経過後に約70%から100%の放出速度を有する。

【0655】

別の態様において、本開示は、成人対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療における使用であって、対象者、特に関節リウマチ関連構造的損傷を患うかそれに対して感受性である対象者に対する徐放固体経口製剤の1日1回投与を含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を含む徐放固体経口製剤に関するものであり、当該固体製剤は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1遊離塩基またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型、ならびに化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型の放出の調節に大きく寄与する薬学的に許容されるポリマー担体を含み、当該製剤は、使用環境への製剤の進入後約4から約24時間にわたり化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型の放出を持続し、当該製剤は、前記使用環境への前記進入後約4時間経過後に約60%以下の放出速度を有する。1実施形態において、当該製剤は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1の固体型を含む。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、当該製剤はさらに、使用環境への進入後約8時間経過後に約50%から約80%、使用環境への進入後約10時間経過後に約55%から約90%、および／または使用環境への進入後約20時間経過後に約70%から100%の放出速度を有する。

【0656】

1実施形態において、本開示は、成人対象者での関節リウマチの徴候および症状を低減する方法であって、対象者、特に中等度ないし重度活動性関節リウマチを患うかそれ感受性であるヒト対象者に対する、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型、ならびに化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型の放出の調節に大きく寄与する薬学的に許容されるポリマー担体を含む徐放固体経口製剤の1日1回投与を含む方法に関するものであり、当該製剤は、使用環境への製剤の進入後約4から約24時間にわたり化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型の放出を持続し、当該製剤は、前記使用環境への前記進入後約4時間経過後に約60%以下の放出速度を有する。1実施形態において、当該製剤は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1の固体型を含む。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、当該製剤はさらに、使用環境への進入後約8時間経過後に約50%から約80%、使用環境への進入後約10時間経過後に約55%から約90%、および／または使用環境への進入後約20時間経過後に約70%から100%の放出速度を有する。

【0657】

別の態様において、本開示は、成人対象者における関節リウマチ関連の徴候および症状の低減での使用であって、対象者、特に関節リウマチを患うかそれに対して感受性である対象者に対する徐放固体経口製剤の1日1回投与を含む使用のための化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型を含む徐放固体経口製剤に関するものであり、当該固体制剤は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1遊離塩基またはその薬学的に許容される塩、または対象者に単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の固体型、ならびに化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型の放出の調節に大きく寄与する薬学的に許容されるポリマー担体を含み、当該製剤は、使用環境への製剤の進入後約4から約24時間にわたり化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型の放出を持続し、当該製剤は、前記使用環境への前記進入後約4時間経過後に約60%以下の放出速度を有する。1実施形態において、当該製剤は、単位製剤当たり（例えば、錠剤もしくはカプセル当たり）約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1の固体型を含む。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Bである。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。1実施形態において、固体型は遊離塩基無水物型Dである。1実施形態において、固体型は酒石酸塩水和物である。1実施形態において、当該製剤はさらに、使用環境への進入後約8時間経過後に約50%から約80%、使用環境への進入後約10時間経過後に約55%から約90%、および／または使用環境への進入後約20時間経過後に約70%から100%の放出速度を有する。

【0658】

以上の方法において、1実施形態において、薬学的に許容されるポリマー担体は放出制御ポリマーを含む。1実施形態において、放出制御ポリマーはヒドロキシプロピルメチルセルロースである。1実施形態において、当該製剤は、pH調節剤を含む。1実施形態において、pH調節剤は酒石酸である。1実施形態において、当該製剤は、約10重量／重量%から約35重量／重量%の酒石酸を含む。1実施形態において、当該製剤は、約10

重量／重量％の酒石酸を含む。1実施形態において、当該製剤は、約20重量／重量％の酒石酸を含む。1実施形態において、当該製剤は、約30重量／重量％の酒石酸を含む。

【0659】

別の実施形態において、本開示の方法はさらに、化合物1またはその固体型を少なくとも8週間投与することを含む。別の実施形態において、本開示の方法は、化合物1またはその固体型を少なくとも12週間投与することを含む。

【0660】

別の実施形態において、本開示は、治療のための化合物1の固体型の使用に関するものである。

【0661】

別の実施形態において、本開示は、本開示の各種実施形態で記載の状態の治療での使用のための化合物1の固体型に関するものである。

【0662】

V. <併用療法および固定用量組み合わせ>

本開示はさらに、(i) 1以上の別の治療剤の投与をさらに含む前述の治療方法および使用（すなわち、併用療法）、ならびに(ii) 1以上の別の治療剤をさらに含む前述の医薬組成物（すなわち、固定用量組み合わせ）に関するものである。1以上の別の治療剤と組み合わせ対対象者に投与する場合、化合物1の固体型および追加の治療剤を、別個の製剤として、または化合物1の固体型および追加の治療剤を含む単一製剤として投与することができる。別個の製剤として投与する場合、追加の治療剤は、化合物1の固体型を含む製剤と同時に、または順次に投与することができる。

【0663】

例えば、本開示の固体型は、単独で、または哺乳動物免疫系を調節する1以上の追加の薬剤または抗炎症剤と組み合わせ薬学的に許容される形態で投与することができる。これらの薬剤には、シクロスポリンA（例えばSANDIMMUNE（R）またはNEORAL（R））、ラパマイシン、FK-506（タクロリムス）、レフルノミド、デオキシスベルグアリン、マイコフェノラート（例えばCELLCEPT（R））、アザチオプリン（例えばIMURAN（R））、ダクリズマブ（例えばZENAPAX（R））、OKT3（例えばORTHOCLONE（R））、AtGam、アスピリン、アセトアミノフェン、アミノサリチル酸塩、シプロフロキサシン、コルチコステロイド、メトロニダゾール、プロビオティック、タクロリムス、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカムおよび抗炎症性ステロイド（例えばプレドニゾロンまたはデキサメタゾン）などがあり得るが、これらに限定されるものではない。ある種の実施形態において、前記1以上の追加の薬剤は、アスピリン、アセトアミノフェン、アミノサリチル酸塩、シプロフロキサシン、コルチコステロイド、シクロスポリン、メトロニダゾール、プロビオティック、タクロリムス、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、プレドニゾロン、デキサメタゾン、抗炎症性ステロイド、メトトレキサート、クロロキン、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、ペニシラミン、スルファサラジン、レフルノミド、トシリズマブ、アナキンラ、アバタセプト、セルトリズマブベゴル、ゴリムマブ、ベドリズマブ、ナタリズマブ、ウスチキヌマブ、リツキシマブ、エファリズマブ、ベリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブおよびCD4+CD25+Treg細胞の免疫モジュレーター（例えばアクチベーター）からなる群から選択される。

【0664】

本発明の化合物と併用することができる関節リウマチ治療剤の非限定的な例としては、サイトカイン抑制性抗炎症薬（CSAID）や、他のヒトサイトカインまたは増殖因子（例えば、TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21、IL-23、インターフェロン、EMAP-II、GM-CSF、FGFおよびPDGF）に対する抗体または拮抗薬が挙げられる。本発明の化合物は細胞表面分子（例えばCD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、C

10

20

30

40

50

D80 (B7.1)、CD86 (B7.2)、CD90、CTLA)、またはそのリガンド (例えばCD154 (gp39ないしCD40L)) に対する抗体と併用することもできる。治療剤の併用剤は免疫反応とその後の炎症カスケードにおける種々の点に介入することができる。このような例としては、TNF拮抗薬としてキメラ、ヒト化またはヒトTNF抗体であるアダリムマブ (例えば商品名HUMIRA (商標名) のアダリムマブ)、CA2 (商品名REMICADE (商標名) のインフリキシマブ) 等のインフリキシマブ、ゴリムマブ (例えばSIMPONI (商標名)) (ゴリムマブ)、セルトリズマブペゴル (例えばCIMZIA (商標名))、トシリズマブ (例えばACTEMRA (商標名))、CDP571および可溶性p55またはp75TNF受容体、その誘導体であるp75TNFRIGG (商品名ENBREX (商標名) のエタネルセプト) 等のエタネルセプトやp55TNFRIGG (レネルセプト)、さらにはTNF α 変換酵素 (TACE) 阻害剤が挙げられ、同様にIL-1阻害剤 (インターロイキン-1変換酵素阻害剤、IL-1RA等) も同じ理由から有効であると思われる。他の併用剤はインターロイキン11を含む。

【0665】

前記固体型は、非生物学的DMARD類その他の薬剤、例えばメトトレキセート、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、スルファサラジン、メサラジン、オルサラジン、クロロキニン/ヒドロキシクロロキン、ペニシラミン、金チオリンゴ酸塩 (筋肉内および経口)、アザチオプリン、コルヒチン、コルチコステロイド類 (経口、吸入および局所注射)、 β 2アドレナリン受容体作動薬 (サルブタモール、テルブタリン、サルメテロール)、キサンチン類 (テオフィリン、アミノフィリン)、クロモグリク酸塩、ネドクロミル、ケトチフェン、イプラトロピウムおよびオキシトロピウム、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、NSAID (例えばイブプロフェン)、コルチコステロイド類 (例えばプレドニゾロン)、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、IL-1等の炎症性サイトカインによるシグナル伝達を妨害する薬剤 (例えばNIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤)、IL-1 β 変換酵素阻害剤、T細胞内シグナル伝達阻害剤 (例えばキナーゼ阻害剤)、メタロプロテアーゼ阻害剤、スルファサラジン、6-メルカプトプリン類と組み合わせることもできる。固体型はメトトレキセートと組み合わせることもできる。

【0666】

当該固体型と併用することができる炎症性腸疾患 (IBD) 治療剤の非限定的な例としては、(限定されないが) ブデノシド; 上皮成長因子; コルチコステロイド類; シクロスポリン、スルファサラジン; アミノサリチル酸塩類; 6-メルカプトプリン; アザチオプリン; メトロニダゾール; リボキシゲナーゼ阻害剤; メサラミン; オルサラジン; バルサラジド; 抗酸化物質; トロンボキサン阻害剤; IL-1受容体拮抗薬; 抗IL-1 β モノクローナル抗体; 抗IL-6モノクローナル抗体; 増殖因子; エラスターゼ阻害剤; ピリジニル-イミダゾール化合物; 他のヒトサイトカインまたは増殖因子 (例えばTNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGFおよびPDGF)、細胞表面分子 (例えばCD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90) またはそのリガンドに対する抗体または拮抗薬; メトトレキセート; シクロスポリン; FK506; ラパマイシン; ミコフェノール酸モフェチル; レフルノミド; NSAID (例えばイブプロフェン); コルチコステロイド類 (例えばプレドニゾロン); ホスホジエステラーゼ阻害剤; アデノシン作動薬; 抗血栓薬; 補体阻害剤; アドレナリン作動薬; TNF- α やIL-1等の炎症性サイトカインによるシグナル伝達を妨害する薬剤 (例えばNIK、IKKまたはMAPキナーゼ阻害剤); IL-1 β 変換酵素阻害剤; TNF α 変換酵素阻害剤; T細胞内シグナル伝達阻害剤 (例えばキナーゼ阻害剤); メタロプロテアーゼ阻害剤; スルファサラジン; アザチオプリン; 6-メルカプトプリン類; アンギオテンシン変換酵素阻害剤; 可溶性サイトカイン受容

体とその誘導体（例えば可溶性 p 5 5 または p 7 5 T N F 受容体、s I L - 1 R I、s I L - 1 R I I、s I L - 6 R）および抗炎症性サイトカイン（例えば I L - 4、I L - 1 0、I L - 1 1、I L - 1 3 および T G F β ）が挙げられる。当該固体型は、メトトレキセートと組み合わせることもできる。

【0667】

当該固体型と併用することができるクローン病治療剤の例としては、T N F 拮抗薬として、例えば抗 T N F 抗体であるアダリマブ（例えば商品名 H U M I R A（商標名）のアダリマブ）、C A 2（商品名 R E M I C A D E（商標名）のインフリキシマブ）、等のインフリキシマブ、C I M Z I A（商標名）等のセルトリズマブペゴル、S I M P O N I（商標名）（ゴリムマブ）等のゴリムマブ、C D P 5 7 1、T N F R - I g コンストラクトである p 7 5 T N F R I g G（商品名 E N B R E L（商標名）のエタネルセプト）等のエタネルセプトや p 5 5 T N F R I g G（L e n e r c e p t（商標名））等のレネルセプトおよび P D E 4 阻害剤が挙げられる。

【0668】

当該固体型はコルチコステロイド類（例えばブデノシドやデキサメタゾン）；スルファサラジン、5-アミノサリチル酸；オルサラジン；および I L - 1 等の炎症性サイトカインの合成または作用を妨害する薬剤（例えば I L - 1 β 変換酵素阻害剤や I L - 1 r a）；T細胞内シグナル伝達阻害剤（例えばチロシンキナーゼ阻害剤）；6-メルカプトプリン；I L - 1 1；メサラミン；プレドニゾン；アザチオプリン；メルカプトプリン；メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム；ジフェノキシラート／アトロピン硫酸塩；ロペラミド塩酸塩；メトトレキセート；オメプラゾール；葉酸塩；シプロフロキサシン／ブドウ糖水溶液；重酒石酸ヒドロコドン／アセトアミノフェン；テトラサイクリン塩酸塩；フルオシノニド；メトロニダゾール；チメロサル／ホウ酸；コレスチラミン／スクロース；シプロフロキサシン塩酸塩；ヒオシアミン硫酸塩；メペリジン塩酸塩；ミダゾラム塩酸塩；オキシコドン塩酸塩／アセトアミノフェン；プロメタジン塩酸塩；リン酸ナトリウム；スルファメトキサゾール／トリメトプリム；セレコキシブ；ポリカルボフィル；ナプシル酸プロボキシフェン；ヒドロコルチゾン；マルチビタミン類；バルサラジドニナトリウム；コデインリン酸塩／アセトアミノフェン；コレセベラム塩酸塩；シアノコバラミン；葉酸；レボフロキサシン；メチルプレドニゾン；ナタリズマブおよびインターフェロン γ と併用することができる。

【0669】

当該固体型と併用することができる多発性硬化症（M S）治療剤の非限定的な例としては、コルチコステロイド類；プレドニゾン；メチルプレドニゾン；アザチオプリン；シクロホスファミド；シクロスポリン；メトトレキセート；4-アミノピリジン；チザニジン；インターフェロン- β 1 a（A V O N E X（R）；B i o g e n）；インターフェロン- β 1 b（B E T A S E R O N（R）；C h i r o n / B e r l e x）；インターフェロン α -n 3（I n t e r f e r o n S c i e n c e s / F u j i m o t o）；インターフェロン- α （A l f a W a s s e r m a n n / J & J）；インターフェロン β 1 A - I F（S e r o n o / I n h a l e T h e r a p e u t i c s）；ペグインターフェロン α 2 b（E n z o n / S c h e r i n g - P l o u g h）；コポリマー 1（C o p - 1；C O P A X O N E（R）；T e v a P h a r m a c e u t i c a l I n d u s t r i e s, I n c.）；高気圧酸素治療；静注用免疫グロブリン；クラドリビン；他のヒトサイトカインまたは増殖因子とその受容体（例えば T N F、L T、I L - 1、I L - 2、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 1 2、I L - 2 3、I L - 1 5、I L - 1 6、E M A P - I I、G M - C S F、F G F および P D G F）に対する抗体または拮抗薬が挙げられる。本発明の化合物は C D 2、C D 3、C D 4、C D 8、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 5、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 4 5、C D 6 9、C D 8 0、C D 8 6、C D 9 0 等の細胞表面分子またはそのリガンドに対する抗体と併用することもできる。当該固体型はメトトレキセート、シクロスポリン、F K 5 0 6、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、S 1 P 1 作動薬、N S A I D（例えばイブプロフェン）

、コルチコステロイド類（例えばプレドニゾロン）、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、TNF- α やIL-1等の炎症性サイトカインによるシグナル伝達を妨害する薬剤（例えばNIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤）、IL-1 β 変換酵素阻害剤、TACE阻害剤、T細胞内シグナル伝達阻害剤（例えばキナーゼ阻害剤）、メタロプロテアーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン類、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体とその誘導体（例えば可溶性p55またはp75TNF受容体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R）および抗炎症性サイトカイン（例えばIL-4、IL-10、IL-13およびTGF β ）等の薬剤と併用してもよい。本発明の化合物と併用することができる多発性硬化症治療剤の例としては、インターフェロン β （例えばIFN β 1aおよびIFN β 1b）；コパキソン、コルチコステロイド類、カスパーゼ阻害剤（例えばカスパーゼ1の阻害剤）、IL-1阻害剤、TNF阻害剤、ならびにCD40リガンドおよびCD80に対する抗体が挙げられる。

【0670】

当該固体型はアレムツズマブ、ドロナビノール、ダクリズマブ、ミトキサントロン、キサリプロデン塩酸塩、ファムプリジン、グラチラマー酢酸塩、ナタリズマブ、シンナビドール、 α -イムノカインNNSO₃、ABR-215062、Anergix MS、ケモカイン受容体拮抗薬、BBR-2778、カラグアリン、CPI-1189、LEM（リポソーム封入ミトキサントロン）、THC、CBD（カンナビノイド作動薬）、MBP-8298、メソプラム（PDE4阻害剤）、MNA-715、抗IL-6受容体抗体、ニューロバックス、ピルフェニドン、アロトラップ1258（RDP-1258）、sTNF-R1、タラムパネル、テリフルノミド、TGF- β 2、チプリモチド、VLA-4拮抗薬（例えばTR-14035、VLA4 Ultrahaler、Antegran-ELAN/BioGen）、インターフェロン γ 拮抗薬およびIL-4作動薬等の薬剤と併用してもよい。

【0671】

当該固体型と併用することができる強直性脊椎炎（AS）治療剤の非限定的な例としては、イブプロフェン、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、スルファサラジン、メトトレキセート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、および抗TNF抗体であるアダリムマブ（例えば商品名HUMIRA（商標名）のアダリムマブ）、CA2（商品名REMICADE（商標名）のインフリキシマブ）等のインフリキシマブ、CDP571、TNFR-Igコンストラクトであるp75TNFR IgG（商品名ENBRELE（商標名）のエタネルセプト）等のエタネルセプトやp55TNFR IgG（LENERCEPT（商標名））等のレネルセプトが挙げられる。

【0672】

当該固体型と併用することができる乾癬（中等度ないし重度のプラーク乾癬等のPs）治療剤の非限定的な例としては、カルシポトリエン、クロベタゾールプロピオン酸エステル、トリアムシノロンアセトニド、ハロベタゾールプロピオン酸エステル、タザロテン、メトトレキセート、フルオシノニド、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル増量、フルオシノロンアセトニド、アシトレチン、タールシャンプー、ベタメタゾン吉草酸エステル、モメタゾンフランカルボン酸エステル、ケトコナゾール、プラモキシシン／フルオシノロン、ヒドロコルチゾン吉草酸エステル、フルランドレノリド、尿素、ベタメタゾン、クロベタゾールプロピオン酸エステル／エモリエント、フルチカゾンプロピオン酸エステル、アジスロマイシン、ヒドロコルチゾン、保湿剤、葉酸、デソニド、ピメクロリムス、コールタール、ジフロラゾン二酢酸エステル、エタネルセプト、葉酸塩、乳酸、メトキサレン、ヒドロコドン／次没食子酸ビスマス／酸化亜鉛／レゾルシノール、メチルプレドニゾン酢酸エステル、プレドニゾン、日焼け止め剤、ハルシノニド、サリチル酸、アンスラリン、ピバル酸クロコルトロン、石炭抽出物、コールタール／サリチル酸、コールタール／サリチル酸／硫黄、デソキシメタゾン、ジアゼパム、エモリエント、フルオシノニド／エモ

10

20

30

40

50

リエント、鉱油／ひまし油／乳酸ナトリウム、鉱油／ピーナッツ油、石油／ミリスチン酸イソプロピル、プソラレン、サリチル酸、石鹼／トリブロムサラン、チメロサル／ホウ酸、セレコキシブ、インフリキシマブ、シクロスポリン、アレファセプト、エファリズマブ、タクロリムス、ピメクロリムス、P U V A、U V B、スルファサラジン、A B T - 8 7 4、ウステキヌマブおよびアダリムマブ（例えば商品名H U M I R A（商標名）のアダリムマブ）が挙げられる。

【0673】

当該固体型と併用することができる乾癬性関節炎（P s A）治療剤の非限定的な例としては、メトトレキセート、エタネルセプト、ロフェコキシブ、セレコキシブ、葉酸、スルファサラジン、ナブロキセン、レフルノミド、メチルプレドニゾロン酢酸エステル、インドメタシン、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、プレドニゾン、スリンダク、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル増量、インフリキシマブ、メトトレキセート、葉酸塩、トリウムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシボトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストール、フルオシノニド、グルコサミン硫酸塩、金チオリンゴ酸ナトリウム、重酒石酸ヒドロコドン／アセトアミノフェン、イブプロフェン、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、アダリムマブ（例えば商品名H U M I R A（商標名）のアダリムマブ）およびエファリズマブが挙げられる。

【0674】

当該固体型と併用することができるS L E（ループス）治療剤の例としては、N S A I D（例えばジクロフェナク、ナブロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、インドメタシン）；C O X 2 阻害剤（例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ）；抗マラリア剤（例えばヒドロキシクロロキン）；ステロイド類（例えばプレドニゾン、プレドニゾロン、ブデノシド、デキサメタゾン）；細胞毒性薬（例えばアザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキセート）；P D E 4 の阻害剤またはプリン合成阻害剤（例えばC E L L C E P T（R））が挙げられる。当該固体型はスルファサラジン、5 - アミノサリチル酸、オルサラジン、I M U R A N（R）およびI L - 1 等の炎症性サイトカインの合成、産生または作用を妨害する薬剤（例えばI L - 1 β 変換酵素阻害剤等のカスパーゼ阻害剤やI L - 1 r a）等の薬剤と併用してもよい。当該固体型はT細胞内シグナル伝達阻害剤（例えばチロシンキナーゼ阻害剤）；またはT細胞活性化分子を標的とする分子（例えばC T L A - 4 - I g Gまたは抗B 7ファミリー抗体、抗P D - 1ファミリー抗体）と併用してもよい。当該固体型はI L - 1 1または抗サイトカイン抗体（例えばフォントリズマブ（抗I F N γ 抗体））または抗受容体受容体抗体（例えば抗I L - 6 受容体抗体）およびB細胞表面分子に対する抗体と併用することができる。当該固体型はL J P 3 9 4（アベチムス）、B細胞を減少または不活性化させる薬剤（例えばリツキシマブ（抗C D 2 0 抗体）、リンフォスタット-B（抗B l y S 抗体））、T N F 拮抗薬として、例えば抗T N F 抗体であるアダリムマブ（例えば商品名H U M I R A（商標名）のアダリムマブ）、C A 2（商品名R E M I C A D E（商標名）のインフリキシマブ）等のインフリキシマブ、C D P 5 7 1、T N F R - I g コンストラクトであるp 7 5 T N F R I g G（商品名E N B R E L（商標名）のエタネルセプト）等のエタネルセプトやp 5 5 T N F R I g G（L E N E R C E P T（商標名））等のレネルセプトと併用してもよい。

【0675】

当該固体型は、C D 4 + C D 2 5 + T r e g 細胞の免疫モジュレーターと併用してもよい。T r e g 細胞は正常な免疫恒常性を維持するのに不可欠である。自己免疫疾患患者では、T r e g 細胞数の減少または機能低下が認められており、この微調整メカニズムの低下につながっている。ヒト化拮抗モノクローナル抗体B T - 0 6 1 はヒトC D 4 の固有のエピトープと結合し、T r e g 特異的シグナル伝達イベントを誘導し、その機能活性化を

10

20

30

40

50

もたらす。T r e g細胞と関節リウマチ滑液を使用した前臨床データによると、B T - 0 6 1はC D 4 +およびC D 8 + Tエフェクター細胞増殖の抑制、炎症性サイトカインの発現低下、ならびに抗炎症性サイトカインT G F β の産生増加をもたらす。従って、限定されないが、関節リウマチ、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、糖尿病性腎症、ドライアイ症候群、シェーグレン症候群、円形脱毛症、白斑またはアトピー性皮膚炎等の本願に記載する炎症性疾患／障害または自己免疫疾患／障害のいずれかを治療するために、C D 4 + C D 2 5 + T r e g細胞の同様の免疫モジュレーターも本発明の化合物と併用投与することができる。所定の実施形態において、前記併用剤は中等度ないし重度の活動性関節リウマチ、クローン病、乾癬または乾癬性関節炎を含む関節リウマチ、クローン病、乾癬または乾癬性関節炎を治療する。所定の実施形態において、治療する関節リウマチ、クローン病、乾癬または乾癬性関節炎患者は第一選択療法（例えばメトトレキサート等のD M A R D）もしくは抗T N F α 療法に効果不十分であるか、またはこれらに対する効果減弱もしくは不耐性により治療を中断している。

【0676】

所定の実施形態において、前記免疫モジュレーターは以下の特性1以上（または全部）をもつ：（1）C D 4 + C D 2 5 + 制御性T細胞（T r e g）またはC D 4 + C D 2 5 + T r e g細胞を含むC D 4 + T細胞サブセットを活性化させる；（2）マウスI g G 1抗C D 4モノクローナル抗体B - F 5または（文中に開示されているV H鎖およびV L鎖の全配列を含めて本願に組み込まれる）米国特許第7, 452, 981号に記載されているようなB T - 0 6 1 h B - F 5抗体であるトレガリズマブ等のそのヒト化抗体を結合させることができるヒトC D 4抗原の固有のエピトープ（例えばC D 4のI g G様C 2タイプ1ドメイン）のみと結合する；（3）内在性T r e g細胞に活性化シグナルを提供するが、通常のT細胞（例えば（1）で活性化されないC D 4 + T細胞、C D 8 +細胞傷害性T細胞等）を活性化しない；（4）C D 4 + T細胞を除去する細胞除去性抗C D 4抗体ではない、および／またはA D C CもしくはC D Cを感知できるほどには誘導しない。

【0677】

V I . <医薬組成物>

本発明はさらに、一部において、化合物1もしくはその薬学的に許容される塩、または1以上の化合物1の固体型含む組成物に関するものでもある。当該固体型は単独または医薬組成物の形態で投与することができるが、投与は通常、医薬組成物の形態で行う。一部の実施形態において、組成物は、薬学的に許容される担体とともに化合物1もしくはその薬学的に許容される塩、または化合物1の固体型を含む。好ましい組成物は、投与方法によって決まるものであり、典型的には1以上の従来の薬学的に許容される担体、補助剤および／または媒体（一緒に、「賦形剤」と称する）を含む。そのような組成物は、例えば経口投与、局所投与、経粘膜投与、直腸投与、経膈投与または皮下、髄腔内、静脈、筋肉、腹腔内、鼻腔内、眼内もしくは脳室内注射による投与による全身もしくは局所送達の種類経路用に製剤することができる。

【0678】

経口投与用の固体製剤には、カプセル、錠剤、丸薬、粉剤および粒剤などがある。こうした固体製剤では、化合物または塩を通常は、1以上の賦形剤と組み合わせる。経口投与する場合、当該化合物または塩は、例えば、乳糖、ショ糖、デンプン粉、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよび／またはポリビニルアルコールと混和して、次に従来の投与用に打錠またはカプセル化することができる。そのようなカプセルまたは錠剤は、例えば、化合物もしくは塩のヒドロキシプロピルメチルセルロース中の分散物で提供可能なように、徐放製剤を含むことができる。カプセル、錠剤および丸薬の場合、製剤は、クエン酸ナトリウム、炭酸もしくは重炭酸のマグネシウム塩もしくはカルシウム塩、酒石酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ

酸およびリン酸ならびにこれらの組み合わせなどのpH調節剤を含むこともできる。錠剤および丸薬はさらに、腸溶コーティングを用いて製剤することもできる。

【0679】

経口投与用液体製剤には、例えば、当業界で一般に使用される不活性希釈剤（例えば、水）を含む薬学的に許容される乳濁液（水中油型乳濁液および油中水型乳濁液の両方を含む）、液剤（水溶液および非水系溶液の両方を含む）、懸濁液（水系懸濁液および非水系懸濁液の両方を含む）、シロップおよびエリキシル剤などがある。そのような組成物は、例えば湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤および香味剤も含み得る。

【0680】

非経口投与には、皮下注射、静脈注射、筋肉注射、胸骨内注射および注入などがある。注射製剤（例えば、無菌注射水系もしくは油系懸濁液）は、好適な分散剤、湿潤剤および／または懸濁剤を用いて公知の技術に従って製剤することができる。許容される媒体および溶媒には、例えば、水、1,3-ブタンジオール、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム溶液、無刺激固定油（例えば、合成モノもしくはジグリセリド）、脂肪酸（例えば、オレイン酸）、ジメチルアセトアミド、界面活性剤（例えば、イオン系およびノニオン系洗浄剤）および／またはポリエチレングリコール類などがある。

10

【0681】

非経口用製剤は、例えば、経口投与用製剤での使用で挙げられる1以上の賦形剤を有する無菌粉剤もしくは粒剤から製造することができる。本発明の化合物または塩は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、コーン油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウムおよび／または各種pH調節剤に溶かすことができる。pHは必要に応じて、好適な酸、塩基またはpH調節剤で調節することができる。

20

【0682】

直腸投与用の坐剤は、例えば、常温で固体であるが、直腸温度で液体であることから、直腸中で融解することで薬剤を放出する好適な非刺激性賦形剤と本発明の化合物もしくは塩を混合することで製造することができる。好適な賦形剤には、例えば、ココアバター；合成モノ、もしくはトリグリセリド、脂肪酸および／またはポリエチレングリコール類などがある。

【0683】

本開示の化合物1または固体型は、皮膚もしくは粘膜に局所的に投与、すなわち皮膚投与または経皮投与用に製剤することができる。そのような投与は、例えば経皮貼付剤またはイオン泳動機器の使用などがあり得る。

30

【0684】

上記の代表的製剤に加えて、薬学的に許容される賦形剤および担体は当業者には公知であることから、本発明に含まれる。薬剤の製剤については、概論が、例えばHoover, J., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., 1975) and Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)にある。

40

【0685】

投与の経路および頻度に応じて、本発明の医薬組成物は、例えば、約0.1重量パーセントから約99重量パーセント以上の有効成分を含むことができる。成人治療に用いられる単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、例えば、約0.01mgから約3000mgの範囲であることができる。本願に記載の治療的使用については、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は通常、例えば、約0.1mgから約1000mgの範囲内となろう。1実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、約1mgから約500mgの範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、約1mgから約250mgの範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物

50

に含まれる有効成分の量は、約 1 mg から約 100 mg の範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、約 1 mg から約 50 mg の範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、約 1 mg から約 45 mg の範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、約 1 mg から約 30 mg の範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、約 1 mg から約 25 mg の範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、約 1 mg から約 24 mg の範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、約 1 mg から約 15 mg の範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、約 1 mg から約 10 mg の範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、約 1 mg から約 7.5 mg の範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、約 10 mg から約 20 mg の範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、約 20 mg から約 30 mg の範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、約 30 mg から約 40 mg の範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、約 7.5 mg から約 45 mg の範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は、約 15 mg から約 30 mg の範囲内である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は約 3 mg である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は約 6 mg である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は約 7.5 mg である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は約 12 mg である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は約 15 mg である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は約 18 mg である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は約 24 mg である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は約 30 mg である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は約 36 mg である。別の実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分の量は約 45 mg である。

【0686】

1 実施形態において、単位製剤組成物に含まれる有効成分は、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩である。1 実施形態において、本開示の組成物に含ませるために提供される有効成分（例えば、化合物 1）の標的量はラベル表示量は、化合物 1 遊離塩基の量を指す。例えば、本明細書で論じたように、化合物 1 は、非晶質遊離塩基、結晶性溶媒和物および水和物（例えば、遊離塩基溶媒和物型 A、遊離塩基水和物型 B）、結晶性半水和物（例えば、遊離塩基水和物型 C）、結晶性無水物（例えば、遊離塩基無水物型 D）、結晶性酒石酸塩（例えば、酒石酸塩水和物）、結晶性塩酸塩（例えば、塩酸塩溶媒和物型 A A、塩酸塩溶媒和物型 B B、塩酸塩溶媒和物型 C C）、および結晶性 L-マレイン酸塩（例えば、L-マレイン酸塩型 A A A、L-マレイン酸塩型 B B B、L-マレイン酸塩型 C C C）などのいくつかの固体型で製造され得る。理解すべき点として、単位製剤組成物が、例えば、化合物 1 の溶媒和物、水和物、半水和物、酒石酸塩、塩酸塩、または L-マレイン酸塩を含む実施形態において、単位製剤組成物中に存在する化合物 1 の溶媒和物、水和物、半水和物、酒石酸塩、塩酸塩、または L-マレイン酸塩の量は、化合物 1（有効成分）の標的量より若干高い可能性があり、好ましくは対象者に対して化合物 1 遊離塩基等価物の標的量を送達するために十分な量で単位製剤組成物中に存在するであろう。例えば、単位製剤組成物中の化合物 1（有効成分）の標的量が 15 mg である場合、例えば遊離塩基水和物型 C を含む単位製剤組成物は、化合物 1 遊離塩基等価物 15 mg を送達するために十分な量で遊離塩基水和物型 C を含むことができる。

【0687】

1 実施形態において、医薬組成物は錠剤製剤である。1 態様において、錠剤は薬学的に許容されるポリマーでコーティングされる。

【0688】

1実施形態において、錠剤は、制御放出製剤、例えば徐放錠剤製剤（本明細書では、調節放出または徐放製剤とも称される）である。そのような製剤は、短期間（例えば、典型的にはほぼ60分以下）かけてほとんどまたは全ての有効成分の放出を可能とする即時放出固体製剤と比較して、長期間かけての有効成分の徐放を可能とする。1態様において、当該錠剤は、有効成分および放出制御ポリマー、充填剤、流動促進剤、潤滑剤（例えば、顆粒の圧縮で使用するため）、pH調節剤、界面活性剤およびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも一つの添加剤を含む。1態様において、当該錠剤は、有効成分、放出制御ポリマー、充填剤、流動促進剤、および潤滑剤を含む。1態様において、当該錠剤は、有効成分、放出制御ポリマー、充填剤、流動促進剤、潤滑剤、およびpH調節剤を含む。

【0689】

ある種の実施形態において、放出制御ポリマーは親水性ポリマーであろう。好適な放出制御ポリマーの例には、1000と150,000mPa-sの間の粘度を有するセルロース誘導体、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、Hypramellose 2208または徐放用のヒドロキシプロピルメチルセルロース、例えばE、FおよびKシリーズ）、ポリアルケニルポリエーテルと架橋したアクリル酸のコポリマー（例えば、Carbopol（R）ポリマー類）、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチレンオキサイドのノニオン系ホモポリマー（例えば、Polyox（商標名））、多糖類の水溶性天然ガム（例えば、キサンタンガム、アルギン酸塩、ローカストビーンガムなど）、架橋デンプン、ポリ酢酸ビニル類、ポリビニルピロリジン、ポリ酢酸ビニル類とポリビニルピロリジンの混合物、およびこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。1実施形態において、放出制御ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアルケニルポリエーテルと架橋したアクリル酸のコポリマー（例えば、Carbopol（R）ポリマー類）、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。好適な充填剤（「増量剤」）の例には、微結晶セルロース（例えば、Avicel（R）PH101；Avicel（R）PH102；）、マンニトール（例えば、Pearlitol（R）100SDまたはPearlitol（R）200SD）、乳糖、ショ糖、ソルビトールなどがあるが、これらに限定されるものではない。1実施形態において、充填剤は、微結晶セルロース、マンニトールおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される。好適な流動促進剤の例には、二酸化ケイ素（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、タルクおよびこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。1実施形態において、流動促進剤はコロイド状二酸化ケイ素である。好適な潤滑剤の例には、ポリエチレングリコール（例えば、1000から6000の分子量を有する）、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、タルクなどがあるが、これらに限定されるものではない。1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。好適なpH調節剤の例には、酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸；クエン酸ナトリウム；炭酸もしくは重炭酸マグネシウム塩もしくはカルシウム塩；およびこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。1実施形態において、pH調節剤は酒石酸である。好適な界面活性剤の例には、ラウリル硫酸ナトリウムなどがある。

【0690】

1実施形態において、医薬組成物は、約10重量／重量％から約35重量／重量％のpH調節剤、特に酒石酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、またはこれらの組み合わせを含む。他の実施形態において、当該製剤は、約20重量／重量％から約35重量／重量％、または約20重量／重量％から約30重量／重量％、または約20重量／重量％から約25重量／重量％、または約10重量／重量％、約15重量／重量％、約20重量／重量％、約25重量／重量％または約30重量／重量％のpH調節剤を含む。1実施形態において、pH調節剤は酒石酸である。

【0691】

本明細書で論じたように、持続ピーク血漿濃度は理論的には、徐放基剤系によって達成することができる。しかしながら、そのような系がHPMCなどの親水性ポリマーで作られている場合、pH依存性可溶性薬剤のpH依存的薬物放出を提供することは希であり、それらは通常、実際に不溶性の薬物以外、ゼロ次放出を達成することはできない。予想外に、pH調節剤、例えば酒石酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、またはこれらの組み合わせを、親水性徐放基剤系で用いると、環境のpHとは無関係に、化合物1またはその薬学的に許容される塩もしくは固体型を安定した速度で放出可能となることが発見された。予想外の所見で、親水性ポリマー基剤系を含む錠剤が浸食されるにつれて、化合物1がHPMCと反応して、錠剤からの化合物1の放出を遅延させるより厚いゲル層を生じることが発見された。得られたゲル層は、化合物1が溶解するのに好適な環境を提供する。

10

【0692】

従って、1実施形態において、本開示の医薬組成物は、有効成分（化合物1）のpH非依存的放出を示す。有利なこととして、組成物中に酒石酸などの有機酸をpH調節剤として含めることで、放出プロファイルが改善され、有効成分のpH非依存的放出が生じることが発見された。何らかの特定の理論に拘束されることを望むものではないが、pH調節剤および親水性ポリマーが、有効成分が溶解し、そして放出される微小環境を創り出すものと考えられている。その微小環境からの放出は、pHとは無関係にほぼ同速度で起こる。胃（例えば、pH約1.5から3）から十二指腸（例えば、pH約4から5）、小腸下部（例えば、pH約6.5から7.5）まで大きく変動し得ることから、これは特に有利である。

20

【0693】

従って、1実施形態において、医薬組成物は、化合物1またはその薬学的に許容される塩もしくは固体型、親水性ポリマー、およびpH調節剤を含む徐放製剤であり、親水性ポリマーが水と接触するとゲル層を形成し、それが化合物1またはその薬学的に許容される塩もしくは固体型が溶解するのに好適な環境を提供する。一部の実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩もしくは固体型が溶解するのに好適な環境は、37℃で約3.8以下のpHを有する。一部のそのような実施形態において、当該環境は、pH約1.5から約3.7、または約2.0から約3.7、または約2.5から約3.6、または約3.0から約3.6、または約3.0から約3.5を有する。

30

【0694】

一つのそのような実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩もしくは固体型が溶解するのに好適な環境は上記の通りであり、その徐放製剤は、約10重量／重量％から約35重量／重量％のpH調節剤、特に酒石酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、またはこれらの組み合わせを含む。他の実施形態において、当該製剤は、約20重量／重量％から約35重量／重量％、または約20重量／重量％から約30重量／重量％、または約20重量／重量％から約25重量／重量％、または約10重量／重量％、約15重量／重量％、約20重量／重量％、約25重量／重量％または約30重量／重量％のpH調節剤を含む。これら実施形態のいずれにおいても、pH調節剤は、酒石酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、およびこれらの組み合わせからなる群から選択することができる。一つのそのような実施形態において、pH調節剤は、酒石酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。一つのそのような実施形態において、pH調節剤は、酒石酸およびフマル酸からなる群から選択される。1実施形態において、pH調節剤は酒石酸である。1実施形態において、pH調節剤はフマル酸またはクエン酸である。本明細書に記載の酒石酸の重量％は、コーティングされていない組成物（例えば、未コート錠）の重量基準である。前出の実施形態のいずれにおいても、親水性ポリマーは、1000と150,000mPa-sの間の粘度を有するセルロース誘導体であることができる。1実施形態において、親水性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、および混合物またはこれらの組み合わせからなる群から選択される。1実施形態において、親水性ポ

40

50

リマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。1実施形態において、親水性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースグレードE、FまたはKである。1実施形態において、親水性ポリマーは、Hypromellose 2208である。

【0695】

1実施形態において、錠剤は圧縮錠および／または粉碎錠である。例えば、一部の実施形態において、錠剤は、組成物成分（例えば、有効成分および少なくとも一つの薬学的に許容される担体を含む）を混合することで形成される。次に、その組成物を直接圧縮することができるか、組成物成分のうちの1以上を造粒してから圧縮することができる。1実施形態において、粉碎は、任意の好適な大きさの篩（例えば、篩サイズ約600から約1400 μm または約610 μm または約1397 μm のものを取り付け）を取り付けたミルを用いて行う。圧縮は、2個の動くパンチ間のスチール製ダイスでのような錠剤プレスで行うことができる。

【0696】

他の実施形態において、圧縮錠および／または粉碎錠剤は、湿式造粒プロセスを用いて製剤される。湿式造粒の使用は、湿式造粒を用いない圧縮（例えば、直接圧縮）を用いて錠剤を製剤する場合に起こり得る粘着を低減および／または排除する上で役立つ。1実施形態において、湿式造粒プロセスには、次の段階：（a）有効成分（例えば、化合物1またはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型）および一つの別の組成物成分の少なくとも一部を合わせて乾式造粒混合物を形成すること；（b）乾式造粒混合物を造粒液と接触させて湿式造粒混合物を形成すること；（c）湿式造粒混合物を乾燥させて粒状材料を形成すること；（d）粒状材料を粉碎して粉碎粒状材料を形成すること；（e）粉碎粒状材料を残りの組成物成分と組み合わせること；および（f）組成物を圧縮して固体単位製剤（例えば、錠剤）とすることを含み得る。

【0697】

このプロセスの段階（a）では、有効成分を、例えば、放出制御ポリマー（例えば、HPMC）の一部、充填剤（例えば、微結晶セルロース、例えばAvicel(R) PH101）の一部、または放出制御ポリマーの一部と充填剤の一部の両方と合わせて、乾式造粒混合物を形成することができる。放出制御ポリマーのいずれの好適な部分も、段階（a）で用いることができる。1実施形態において、段階（a）で、組成物中の放出制御ポリマーの合計量の約5から10重量%または約6から8重量%を用いる。

【0698】

ある種の実施形態において、段階（b）で使用される造粒液は、水、好適な溶媒（例えば、エタノール、イソプロパノールなど）、またはこれらの組み合わせを含むことができる。1実施形態において、造粒液は水を含む。1実施形態において、有効成分を充填剤の一部と合わせることができ、一方で放出制御ポリマー（例えば、HPMC）の一部を水などの液体に溶かして造粒液を形成する。1実施形態において、造粒液を乾式造粒混合物上に噴霧する。

【0699】

乾燥した造粒材料を、任意の好適な篩サイズで取り付けられたコムル（comill）を用いて粉碎することができる。1実施形態において、篩サイズは約600から約900ミクロン、または約610から約813ミクロンである。1実施形態において、粒状材料を610 μm 篩を取り付けたコムル（comill）を用いて粉碎する。1実施形態において、粒状材料は、813 μm 篩を取り付けたコムル（comill）を用いて粉碎する。

【0700】

段階（e）で、粉碎粒状材料を、残りの組成物成分、例えば残りの充填剤（例えば、微結晶セルロース、例えばAvicel(R) PH102）、残りの放出制御ポリマー、流動促進剤、潤滑剤、pH調節剤、界面活性剤などと組み合わせる。1実施形態において、粒状材料に含まれる充填剤および／または放出制御ポリマーは、段階（e）で加えられる充填剤および／または放出制御ポリマーと同じまたは異なっていることができる。例えば、1実施形態において、粒状材料（例えば、Avicel(R) PH101）に含まれる

充填剤は、段階（e）で加える充填剤（例えば、Avicel（R）PH102）より小さい粒径分布を有し得る。

【0701】

1実施形態において、組成物を篩分けすることができ、篩分けされた組成物を、例えば、段階（e）後、および組成物圧縮（段階（f））前に混合する。1実施形態において、製剤を篩分けしてから、潤滑剤を加える。1実施形態において、pH調節剤（例えば、酒石酸）を粉砕してから、粒状材料と組み合わせても良い。

【0702】

1実施形態において、本開示は、医薬組成物の製造方法であって、（a）有効成分（例えば、化合物1またはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型）および一つの別の組成物成分の少なくとも一部を合わせることで乾式造粒混合物を形成すること；（b）乾式造粒混合物を造粒液と接触させて湿式造粒混合物を形成すること；（c）湿式造粒混合物を乾燥させて粒状材料を形成すること；（d）粒状材料を粉砕して粉砕粒状材料を形成すること；（e）粉砕粒状材料を残りの組成物成分と組み合わせること；および（f）組成物を圧縮して医薬組成物を形成することを含む方法に関するものである。1実施形態において、当該方法はさらに、医薬組成物をコーティングすることを含んでいても良い。1実施形態において、本開示は、この湿式造粒プロセスによって製造される医薬組成物に関するものである。1実施形態において、医薬組成物は錠剤である。1実施形態において、pH調節剤（例えば、酒石酸）を粉砕してから圧縮しても良い。1実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型Cである。

【0703】

一部の実施形態において、圧縮および／または粉砕錠剤は結晶性化合物1の固体型を含む。1実施形態において、結晶性固体型は結晶性水和物である。1実施形態において、結晶性固体型は遊離塩基水和物型Cである。有利なことに、結晶性遊離塩基水和物型Cは機械的加工下で安定であり、粉砕時に示す問題が少ないことが発見されている。他の実施形態において、結晶性固体型は結晶性無水物である。1実施形態において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型Dである。

【0704】

一部の実施形態において、医薬組成物は、化合物1を含む圧縮および／または粉砕錠剤であり、錠剤中に存在する化合物1の少なくとも約75重量%が遊離塩基水和物型Cである。1態様において、少なくとも80重量%が遊離塩基水和物型Cである。別の態様において、少なくとも85重量%が遊離塩基水和物型Cである。別の態様において、少なくとも90重量%が遊離塩基水和物型Cである。別の態様において、少なくとも95重量%が遊離塩基水和物型Cである。別の態様において、少なくとも96重量%が遊離塩基水和物型Cである。別の態様において、少なくとも97重量%が遊離塩基水和物型Cである。別の態様において、少なくとも98重量%が遊離塩基水和物型Cである。別の態様において、少なくとも99重量%が遊離塩基水和物型Cである。

【0705】

一部の実施形態において、医薬組成物は、化合物1を含む圧縮および／または粉砕錠剤であり、錠剤中に存在する化合物1の少なくとも約75重量%が非晶質遊離塩基である。1態様において、少なくとも80重量%が非晶質遊離塩基である。別の態様において、少なくとも85重量%が非晶質遊離塩基である。別の態様において、少なくとも90重量%が非晶質遊離塩基である。別の態様において、少なくとも95重量%が非晶質遊離塩基である。別の態様において、少なくとも96重量%が非晶質遊離塩基である。別の態様において、少なくとも97重量%が非晶質遊離塩基である。別の態様において、少なくとも98重量%が非晶質遊離塩基である。別の態様において、少なくとも99重量%が非晶質遊離塩基である。

【0706】

一部の実施形態において、医薬組成物は、化合物1を含む圧縮および／または粉砕錠剤であり、錠剤中に存在する化合物1の少なくとも約75重量%が遊離塩基水和物型Bであ

る。1 態様において、少なくとも 80 重量%が遊離塩基水和物型 B である。別の態様において、少なくとも 85 重量%が遊離塩基水和物型 B である。別の態様において、少なくとも 90 重量%が遊離塩基水和物型 B である。別の態様において、少なくとも 95 重量%が遊離塩基水和物型 B である。別の態様において、少なくとも 96 重量%が遊離塩基水和物型 B である。別の態様において、少なくとも 97 重量%が遊離塩基水和物型 B である。別の態様において、少なくとも 98 重量%が遊離塩基水和物型 B である。別の態様において、少なくとも 99 重量%が遊離塩基水和物型 B である。

【0707】

一部の実施形態において、医薬組成物は、化合物 1 を含む圧縮および／または粉碎錠剤であり、錠剤中に存在する化合物 1 の少なくとも約 75 重量%が遊離塩基無水物型 D である。1 態様において、少なくとも 80 重量%が遊離塩基無水物型 D である。別の態様において、少なくとも 85 重量%が遊離塩基無水物型 D である。別の態様において、少なくとも 90 重量%が遊離塩基無水物型 D である。別の態様において、少なくとも 95 重量%が遊離塩基無水物型 D である。別の態様において、少なくとも 96 重量%が遊離塩基無水物型 D である。別の態様において、少なくとも 97 重量%が遊離塩基無水物型 D である。別の態様において、少なくとも 98 重量%が遊離塩基無水物型 D である。別の態様において、少なくとも 99 重量%が遊離塩基無水物型 D である。

10

【0708】

一部の実施形態において、医薬組成物は、化合物 1 を含む圧縮および／または粉碎錠剤であり、錠剤中に存在する化合物 1 の少なくとも約 75 重量%が結晶性酒石酸塩である。1 態様において、少なくとも 80 重量%が結晶性酒石酸塩である。別の態様において、少なくとも 85 重量%が結晶性酒石酸塩である。別の態様において、少なくとも 90 重量%が結晶性酒石酸塩である。別の態様において、少なくとも 95 重量%が結晶性酒石酸塩である。別の態様において、少なくとも 96 重量%が結晶性酒石酸塩である。別の態様において、少なくとも 97 重量%が結晶性酒石酸塩である。別の態様において、少なくとも 98 重量%が結晶性酒石酸塩である。別の態様において、少なくとも 99 重量%が結晶性酒石酸塩である。

20

【0709】

1 実施形態において、医薬組成物は、化合物 1 の固体型および薬学的に許容される担体を含む錠剤であり、その錠剤は、化合物 1 の固体型および薬学的に許容される担体を圧縮することで製造される。1 実施形態において、化合物 1 の固体型を粉碎してから圧縮する。1 実施形態において、固体型は遊離塩基水和物型 C である。

30

【0710】

一部の実施形態において、錠剤はさらに、フィルムコートを含む。錠剤上のフィルムコートはさらに、その飲み込み易さに寄与し得る。フィルムコートはまた、食味を改善し、見た目の良さを提供し得る。ある種の実施形態において、フィルムコートには、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびアクリル酸もしくはメタクリル酸コポリマーなどのポリマー性フィルム形成材料などがある。フィルム形成ポリマー以外に、フィルムコートは、可塑剤、例えばポリエチレングリコール、界面活性剤、例えばポリソルベート類、および任意選択的に顔料、例えば二酸化チタンまたは酸化鉄をさらに含むことができる。フィルムコートティングはまた、粘着防止剤としてタルクを含んでいても良い。1 実施形態において、フィルムコートは、本発明の医薬組成物の 5 重量%未満を占める。

40

【0711】

別の実施形態において、医薬組成物はカプセル製剤である。

【0712】

別の実施形態において、医薬組成物は化合物 1 の結晶性水和物を含み、組成物中に存在する化合物 1 の少なくとも約 75 重量%が化合物 1 の結晶性水和物である。1 態様において、少なくとも 80 重量%が結晶性水和物である。別の態様において、少なくとも 85 重量%が結晶性水和物である。別の態様において、少なくとも 90 重量%が結晶性水和物で

50

ある。別の態様において、少なくとも 95 重量%が結晶性水和物である。別の態様において、少なくとも 96 重量%が結晶性水和物である。別の態様において、少なくとも 97 重量%が結晶性水和物である。別の態様において、少なくとも 98 重量%が結晶性水和物である。別の態様において、少なくとも 99 重量%が結晶性水和物である。別の態様において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型 C である。

【0713】

別の実施形態において、医薬組成物は化合物 1 の結晶性酒石酸塩を含み、組成物中に存在する化合物 1 のうちの少なくとも約 75 重量%が化合物 1 の結晶性酒石酸塩である。1 態様において、少なくとも 80 重量%が結晶性酒石酸塩である。別の態様において、少なくとも 85 重量%が結晶性酒石酸塩である。別の態様において、少なくとも 90 重量%が結晶性酒石酸塩である。別の態様において、少なくとも 95 重量%が結晶性酒石酸塩である。別の態様において、少なくとも 96 重量%が結晶性酒石酸塩である。別の態様において、少なくとも 97 重量%が結晶性酒石酸塩である。別の態様において、少なくとも 98 重量%が結晶性酒石酸塩である。別の態様において、少なくとも 99 重量%が結晶性酒石酸塩である。別の態様において、結晶性水和物は酒石酸塩水和物である。1 実施形態において、医薬組成物は、化合物 1 の結晶性酒石酸塩、約 10 重量%から約 35 重量%の酒石酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸およびこれらの組み合わせからなる群から選択される有機酸、および薬学的に許容される担体を含む。1 実施形態において、結晶性水和物は酒石酸塩水和物である。

【0714】

別の実施形態において、医薬組成物は非晶質遊離塩基を含み、組成物中に存在する化合物 1 の少なくとも約 75 重量%が非晶質遊離塩基である。1 態様において、少なくとも 80 重量%が非晶質遊離塩基である。別の態様において、少なくとも 85 重量%が非晶質遊離塩基である。別の態様において、少なくとも 90 重量%が非晶質遊離塩基である。別の態様において、少なくとも 95 重量%が非晶質遊離塩基である。別の態様において、少なくとも 96 重量%が非晶質遊離塩基である。別の態様において、少なくとも 97 重量%が非晶質遊離塩基である。別の態様において、少なくとも 98 重量%が非晶質遊離塩基である。別の態様において、少なくとも 99 重量%が非晶質遊離塩基である。

【0715】

別の実施形態において、医薬組成物は化合物 1 の結晶性無水物を含み、組成物中に存在する化合物 1 の少なくとも約 75 重量%が化合物 1 の結晶性無水物である。1 態様において、少なくとも 80 重量%が結晶性無水物である。別の態様において、少なくとも 85 重量%が結晶性無水物である。別の態様において、少なくとも 90 重量%が結晶性無水物である。別の態様において、少なくとも 95 重量%が結晶性無水物である。別の態様において、少なくとも 96 重量%が結晶性無水物である。別の態様において、少なくとも 97 重量%が結晶性無水物である。別の態様において、少なくとも 98 重量%が結晶性無水物である。別の態様において、少なくとも 99 重量%が結晶性無水物である。別の態様において、結晶性無水物は遊離塩基無水物型 D である。

【0716】

1 実施形態において、本開示は、約 15 mg の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関するものであり、化合物 1 の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型 B、遊離塩基水和物型 C、および遊離塩基無水物型 D からなる群から選択される。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は 1 日 1 回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0717】

1 実施形態において、本開示は、約 15 mg の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型、薬学的に許容される担体、および pH 調節剤を含む医薬組成物に関するものであり、化合物 1 の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型 B、遊離塩基水和物型 C、および遊離塩基無水物型 D からなる群から選択される。

1 実施形態において、医薬組成物は約 10 重量%から約 30 重量%の pH 調節剤を含む。
1 実施形態において、pH 調節剤は酒石酸である。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は 1 日 1 回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0718】

1 実施形態において、本開示は、約 15 mg の化合物 1 の固体型、薬学的に許容される担体、および約 10 重量/重量%から約 35 重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、化合物 1 の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型 B、遊離塩基水和物型 C、および遊離塩基無水物型 D からなる群から選択される。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は 1 日 1 回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0719】

1 実施形態において、本開示は、約 15 mg の遊離塩基水和物型 B、薬学的に許容される担体、および約 10 重量/重量%から約 35 重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものである。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は 1 日 1 回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0720】

1 実施形態において、本開示は、約 15 mg の非晶質遊離塩基、薬学的に許容される担体、および約 10 重量/重量%から約 35 重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものである。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は 1 日 1 回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0721】

1 実施形態において、本開示は、約 15 mg の遊離塩基無水物型 D、薬学的に許容される担体、および約 10 重量/重量%から約 35 重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものである。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は 1 日 1 回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0722】

1 実施形態において、本開示は、約 15 mg の遊離塩基水和物型 C、薬学的に許容される担体、および約 10 重量/重量%から約 35 重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものである。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は 1 日 1 回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0723】

1 実施形態において、本開示は、約 15 mg の遊離塩基水和物型 C、薬学的に許容される担体、および約 10 重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものである。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は 1 日 1 回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0724】

1 実施形態において、本開示は、約 15 mg の遊離塩基水和物型 C、薬学的に許容される担体、および約 20 重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものである。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は 1 日 1 回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0725】

1 実施形態において、本開示は、約 15 mg の遊離塩基水和物型 C、薬学的に許容される担体、および約 30 重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものである。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は 1 日 1 回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0726】

1 実施形態において、本開示は、約 30 mg の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の固体型、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関するものであり、化合物 1 の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型 B、遊離塩基水和物型 C、および遊離塩基無水物型 D からなる群から選択される。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は 1 日 1 回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）

10

20

30

40

50

である。

【0727】

1実施形態において、本開示は、約30mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型、薬学的に許容される担体、およびpH調節剤を含む医薬組成物に関するものであり、化合物1の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型B、遊離塩基水和物型C、および遊離塩基無水物型Dからなる群から選択される。

1実施形態において、医薬組成物は、約10重量%から約30重量%のpH調節剤を含む。1実施形態において、pH調節剤は酒石酸である。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0728】

1実施形態において、本開示は、約30mgの化合物1の固体型、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%から約35重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、化合物1の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型B、遊離塩基水和物型C、および遊離塩基無水物型Dからなる群から選択される。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0729】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基水和物型B、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%から約35重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものである。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0730】

1実施形態において、本開示は、約30mgの非晶質遊離塩基、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%から約35重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものである。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0731】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基無水物型D、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%から約35重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものである。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0732】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%から約35重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものである。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0733】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものである。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0734】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約20重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものである。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0735】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約30重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものである。一部のそのような実施形態において、医薬組成物は1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

10

20

30

40

50

【0736】

1実施形態において、本開示は、約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関するものであり、当該医薬組成物は、使用環境への製剤の進入後約4時間から約24時間にわたり化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型の放出を持続する1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）であり、当該製剤は、使用環境への進入後約4時間経過後に約60%以下の放出速度を有する。一部のそのような実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約4時間経過後に約60%以下の、使用環境への進入後約8時間経過後に約50%から約80%の、使用環境への進入後約10時間経過後に約55%から約90%の、および使用環境への進入後約20時間経過後に約70%から100%の放出速度を有する。一部の実施形態において、化合物1の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型B、遊離塩基水和物型C、および遊離塩基無水物型Dからなる群から選択される。

10

【0737】

1実施形態において、本開示は、約15mgの化合物1の固体型、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%から約35重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、化合物1の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型B、遊離塩基水和物型C、および遊離塩基無水物型Dからなる群から選択され、当該医薬組成物は、使用環境への製剤の進入後約4時間から約24時間にわたり化合物1遊離塩基または化合物1の固体型の放出を持続する1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）であり、当該製剤は、使用環境への進入後約4時間経過後に約60%以下の放出速度を有する。一部のそのような実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約4時間経過後に約60%以下の、使用環境への進入後約8時間経過後に約50%から約80%の、使用環境への進入後約10時間経過後に約55%から約90%の、および使用環境への進入後約20時間経過後に約70%から100%の放出速度を有する。

20

【0738】

1実施形態において、本開示は、約15mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%から約35重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、当該医薬組成物は、使用環境への製剤の進入後約4時間から約24時間にわたり化合物1遊離塩基または化合物1の固体型の放出を持続する1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）であり、当該製剤は、使用環境への進入後約4時間経過後に約60%以下の、使用環境への進入後約8時間経過後に約50%から約80%の、使用環境への進入後約10時間経過後に約55%から約90%の、および使用環境への進入後約20時間経過後に約70%から100%の放出速度を有する。

30

【0739】

1実施形態において、本開示は、約30mgの化合物1の固体型、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%から約35重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、化合物1の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型B、遊離塩基水和物型C、および遊離塩基無水物型Dからなる群から選択され、当該医薬組成物は、使用環境への製剤の進入後約4時間から約24時間にわたり化合物1遊離塩基または化合物1の固体型の放出を持続する1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）であり、当該製剤は、使用環境への進入後約4時間経過後に約60%以下の放出速度を有する。一部のそのような実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約4時間経過後に約60%以下の、使用環境への進入後約8時間経過後に約50%から約80%の、使用環境への進入後約10時間経過後に約55%から約90%の、および使用環境への進入後約20時間経過後に約70%から100%の放出速度を有する。

40

【0740】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%から約35重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に

50

関するものであり、当該医薬組成物は、使用環境への製剤の進入後約4時間から約24時間にわたり化合物1遊離塩基または化合物1の固体型の放出を持続する1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）であり、当該製剤は、使用環境への進入後約4時間経過後に約60%以下の、使用環境への進入後約8時間経過後に約50%から約80%の、使用環境への進入後約10時間経過後に約55%から約90%の、および使用環境への進入後約20時間経過後に約70%から100%の放出速度を有する。

【0741】

前記実施形態の一部において、製剤は、使用環境への進入後約1時間経過後に約25%以下の、または約10%から約25%の、または約15%から約20%の、または約20%の放出速度で有効成分（すなわち、化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型）を放出する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約2時間経過後に約40%以下の、または約20%から約40%の、または約25%から約35%の放出速度で有効成分を放出する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約4時間経過後に約60%以下の、または約30%から約60%の、または約40%から約60%の、または約45%から約55%の放出速度で有効成分を放出する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約6時間経過後に約70%以下のまたは約40%から約70%の、または約55%から約70%の放出速度で有効成分を放出する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約6時間経過後に約80%以下のまたは約55%から約80%の、または約60%から約80%の放出速度で有効成分を放出する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約8時間経過後に約80%以下の、または約50%以上の、または約60%以上の、または約70%以上の、または約75%以上の、または約50%から約80%の、または約60%から約80%の、または約65%から約80%の放出速度で有効成分を放出する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約10時間経過後に約55%以上の、または約60%以上のまたは約70%以上の、または約80%以上の、または約85%以上の、または約55%から約90%の、または約70%から約90%の放出速度で有効成分を放出する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約16時間経過後に約65%以上の、または約70%以上の、または約80%以上の、または約90%以上の、または約65%から約99%の、または約80%から約99%の、または約90%から約99%の放出速度で有効成分を放出する。1実施形態において、当該製剤は、使用環境への進入後約20時間経過後に約70%以上の、または約80%以上の、または約90%以上の、または約70%から100%の、または約80%から100%の放出速度で有効成分を放出する。1態様において、当該製剤は、使用環境への進入後約4時間経過後に約60%以下の、使用環境への進入後約8時間経過後に約50%から約80%の、使用環境への進入後約10時間経過後に約55%から約90%の、および使用環境への進入後約20時間経過後に約70%から100%の放出速度を有する。

【0742】

1実施形態において、本開示は、約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関するものであり、化合物1の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型B、遊離塩基水和物型C、および遊離塩基無水物型Dからなる群から選択され、当該医薬組成物は、標準的なUSP回転羽根装置中37℃±0.5℃で50mM pH6.8リン酸ナトリウム緩衝剤900mLを含む試験液に加えた場合、その羽根を75rpm±4%で回転させた場合に、約4時間経過後に約60%以下の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型、約8時間経過後に約50%から約80%の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型、約10時間経過後に約55%から約90%の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型、および約20時間経過後に約70%から100%の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型を溶かす1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

【0743】

1実施形態において、本開示は、約15mgの化合物1の固体型、薬学的に許容される担体、および約10重量%から約30重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、化合物1の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型B、遊離塩基水和物型C、および遊離塩基無水物型Dからなる群から選択され、当該医薬組成物は、標準的なUSP回転羽根装置中37℃±0.5℃で50mM pH6.8リン酸ナトリウム緩衝剤900mLを含む試験液に加えた場合、その羽根を75rpm±4%で回転させた場合に、約4時間経過後に約60%以下の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型、約8時間経過後に約50%から約80%の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型、約10時間経過後に約55%から約90%の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型、および約20時間経過後に約70%から100%の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型を溶かす1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

10

【0744】

1実施形態において、本開示は、約15mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約10重量%から約30重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、当該医薬組成物は、標準的なUSP回転羽根装置中37℃±0.5℃で50mM pH6.8リン酸ナトリウム緩衝剤900mLを含む試験液に加えた場合、その羽根を75rpm±4%で回転させた場合に、約4時間経過後に約60%以下の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型、約8時間経過後に約50%から約80%の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型、約10時間経過後に約55%から約90%の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型、および約20時間経過後に約70%から100%の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型を溶かす1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

20

【0745】

1実施形態において、本開示は、約30mgの化合物1の固体型、薬学的に許容される担体、および約10重量%から約30重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、化合物1の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型B、遊離塩基水和物型C、および遊離塩基無水物型Dからなる群から選択され、当該医薬組成物は、標準的なUSP回転羽根装置中37℃±0.5℃で50mM pH6.8リン酸ナトリウム緩衝剤900mLを含む試験液に加えた場合、その羽根を75rpm±4%で回転させた場合に、約4時間経過後に約60%以下の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型、約8時間経過後に約50%から約80%の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型、約10時間経過後に約55%から約90%の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型、および約20時間経過後に約70%から100%の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型を溶かす1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

30

【0746】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約10重量%から約30重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、当該医薬組成物は、標準的なUSP回転羽根装置中37℃±0.5℃で50mM pH6.8リン酸ナトリウム緩衝剤900mLを含む試験液に加えた場合、その羽根を75rpm±4%で回転させた場合に、約4時間経過後に約60%以下の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型、約8時間経過後に約50%から約80%の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型、約10時間経過後に約55%から約90%の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型、および約20時間経過後に約70%から100%の化合物1遊離塩基または化合物1の固体型を溶かす1日1回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）である。

40

【0747】

VII. 薬物動態パラメータ

<15mg用量製剤>

ある種の実施形態において、本開示の方法は、対象者に15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量で、成人対象者（例えば、ヒト対象者）に対して、化合物

50

1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩、または化合物1の結晶性水和物を投与することを含む。1実施形態において、遊離塩基または水和物は1日1回徐放製剤のものである。

【0748】

別段の断りがない限り、下記の薬物動態パラメータが、単一15mg用量の化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物（例えば、遊離塩基水和物型C）を成人対象者に投与した後、または定常状態を達成するのに十分な数の1日1回15mg用量を投与した後に達成される。単一15mg用量は、対象者に15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な遊離塩基または薬学的に許容される塩または結晶性水和物の量を含む単一単位製剤を意味する。

10

【0749】

1実施形態において、単一単位製剤は1日1回徐放製剤である。

【0750】

ある種の実施形態において、成人対象者への化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物の投与は、単一15mg用量後に約25から約70ng/mLの化合物1についての平均C_{max}を達成する。一部の実施形態において、成人対象者に投与した場合、化合物1（遊離塩基）または結晶性水和物は、単一15mg用量後に約25.0から約60.0ng/mL、または約25.0から約40.0ng/mL、約25.0から約30.0ng/mL、または約25.0から約28.0ng/mL、または約25.0から約27.0ng/mL、または約27.0から約40.0ng/mL、または約27.0から約35.0ng/mL、または約27.0から約30.0ng/mL、または約27.0から約29.0ng/mL、または約28.0から約30.0ng/mL、または約29.0から約31.0ng/mL、または約30.0から約32.0ng/mLの化合物1についての平均C_{max}を達成する。一部の実施形態において、成人対象者に投与した場合、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一15mg用量後に約26.0から約26.4ng/mL、または約26.2から約26.6ng/mL、または約26.4から約26.8ng/mL、または約26.6から約27.0ng/mL、または約26.8から約27.2ng/mL、または約27.0から約27.4ng/mL、または約27.2から約27.6ng/mL、または約27.4から約27.8ng/mL、または約27.6から約28.0ng/mL、または約27.8から約28.2ng/mL、または約28.0から約28.4ng/mL、または約28.2から約28.6ng/mL、または約28.4から約28.8ng/mL、または約28.6から約29.0ng/mL、または約28.8から約29.2ng/mL、または約29.0から約29.4ng/mL、または約29.2から約29.6ng/mL、または約29.4から約29.8ng/mL、または約29.6から約30.0ng/mL、または約29.8から約30.2ng/mL、または約30.0から約30.4ng/mL、または約30.2から約30.6ng/mL、または約30.4から約30.8ng/mL、または約30.6から約31.0ng/mL、または約30.8から約31.2ng/mL、または約31.0から約31.4ng/mL、または約31.2から約31.6ng/mL、または約31.4から約31.8ng/mL、または約31.6から約32.0ng/mLの化合物1についての平均C_{max}を達成する。

20

30

40

【0751】

一部の実施形態において、絶食条件下で成人対象者に投与した場合、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一15mg用量後に約26ng/mLまたは約32ng/mLの化合物1についての平均C_{max}を達成する。他の実施形態において、非絶食条件下で成人対象者に投与した場合、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一15mg用量後に約37ng/mLまたは約40ng/mLの化合物1についての平均C_{max}を達成する。

【0752】

50

ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物を成人対象者に投与した場合、摂食状態対絶食状態での単一 15 mg 用量後の化合物 1 についての C_{max} における差は、約 30 % 以下、約 20 % 以下、および約 10 % 以下から選択される。本明細書で使用される場合、「摂食」状態（本明細書において、「非絶食」状態または「非絶食状態」とも称される）の対象者は、薬剤投与前 30 分前に標準または高脂肪食を消費した者である。本明細書で使用される場合、「絶食」状態（本明細書において、「絶食状態」とも称される）の対象者は、初回の薬剤投与前少なくとも 10 時間にわたり絶食した対象者を指すか、または、対象者に複数日薬剤を投与している場合、その後の各薬剤投与前少なくとも 2 時間にわたって絶食した対象者を指す。

【0753】

10

成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後約 1.0 から約 6.0 時間の化合物 1 についての T_{max} を達成する。一部の実施形態において、成人対象者に投与した場合、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後に化合物 1 について約 1.0 から約 5.0 時間、または約 1.0 から約 4.0 時間、または約 1.0 から約 3.0 時間、または約 1.0 から約 2.0 時間、または約 2.0 から約 6.0 時間、または約 3.0 から約 6.0 時間、または約 4.0 から約 6.0 時間、または約 5.0 から約 6.0 時間、または約 2.0 から約 5.0 時間、または約 2.0 から約 4.0 時間、または約 2.0 から約 3.0 時間、または約 3.0 から約 4.0 時間、または約 3.0 から約 5.0 時間、または約 4.0 から約 5.0 時間の T_{max} を達成する。一部の実施形態において、成人対象者に投与した場合、単一 15 mg 用量後に化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、化合物 1 について約 2.6 から約 3.0 時間、または約 2.8 から約 3.2 時間、または約 3.0 から約 3.4 時間、または約 3.2 から約 3.6 時間、または約 3.4 から約 3.8 時間、または約 3.6 から約 4.0 時間、または約 3.8 から約 4.2 時間、または約 4.0 から約 4.4 時間の T_{max} を達成する。

20

【0754】

他の実施形態において、絶食条件下での成人対象者に投与する場合、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後に約 1.0 から約 4.0 時間の化合物 1 についての T_{max} を達成し、または単一 15 mg 用量後に約 1.5 から約 6.0 時間に化合物 1 についての T_{max} を達成し、または単一 15 mg 用量後に約 3.0 時間の化合物 1 についての中央値 T_{max} を達成する。他の実施形態において、非絶食条件下の成人対象者に投与する場合、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後に約 3.0 から約 6.0 時間の化合物 1 についての T_{max} を達成し、または単一 15 mg 用量後に約 4.0 時間の化合物 1 についての中央値 T_{max} を達成する。

30

【0755】

成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後に約 10.0 から約 14.0 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$ を達成する。他の実施形態において、成人対象者に投与した場合、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後に約 10.0 から約 13.0 時間、または約 10.0 から約 12.0 時間、または約 10.0 から約 11.0 時間、または約 11.0 から約 14.0 時間、または約 11.0 から約 13.0 時間、または約 11.0 から約 12.0 時間、または約 12.0 から約 14.0 時間、または約 12.0 から約 13.0 時間、または約 13.0 から約 14.0 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$ を達成する。他の実施形態において、成人対象者に投与した場合、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後に約 12.0 から約 12.4 時間、または約 12.2 から約 12.6 時間、または約 12.4 から約 12.8 時間、または約 12.6 から約 13.0 時間、または約 12.8 から約 13.2

40

50

時間、または約 13.0 から約 13.4 時間、または約 13.4 から約 13.8 時間、または約 13.6 から約 14.0 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$ を達成する。他の実施形態において、成人対象者に投与した場合、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後に約 12.5 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$ を達成する。

【0756】

成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後に約 220 から約 450 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} を達成する。成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後に約 220 から約 320 ng・時間/mL、または約 220 から約 260 ng・時間/mL、または約 220 から約 250 ng・時間/mL、または約 220 から約 245 ng・時間/mL、または約 230 から約 260 ng・時間/mL、または約 230 から約 250 ng・時間/mL、または約 230 から約 245 ng・時間/mL、または約 240 から約 260 ng・時間/mL、または約 240 から約 250 ng・時間/mL、または約 242 から約 250 ng・時間/mL、または約 240 から約 245 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} を達成する。成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後に約 238 から約 240 ng・時間/mL、または約 239 から約 241 ng・時間/mL、または約 240 から約 242 ng・時間/mL、または約 242 から約 244 ng・時間/mL、または約 243 から約 245 ng・時間/mL、または約 244 から約 246 ng・時間/mL、または約 245 から約 247 ng・時間/mL、または約 246 から約 248 ng・時間/mL、または約 247 から約 249 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} を達成する。

【0757】

絶食条件下の成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後に約 240 から約 245 ng・時間/mL、または約 242 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} を達成する。

【0758】

絶食条件下の成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後に約 227 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_t を達成し、または単一 15 mg 用量後に約 249 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC₂₄ を達成する。非絶食条件下の成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後に約 305 ng・時間/mL または約 318 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC₂₄ を達成する。

【0759】

ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物を対象者に投与する場合、摂食状態対絶食状態での 15 mg 用量後の化合物 1 についての AUC_{inf} における差は、約 30 % 以下、約 20 % 以下、および約 10 % 以下から選択される。

【0760】

成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後に約 1.4 から約 2.5 ng/mL の化合物 1 についての平均 C₂₄ を達成する。絶食条件下の成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 15 mg 用量後に約 1.5 ng/mL また

10

20

30

40

50

は約 1.9 ng/mL の化合物 1 についての平均 C₂₄ を達成する。非絶食条件下の成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 2.4 ng/mL の化合物 1 についての平均 C₂₄ を達成する。

【0761】

成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 27 から約 55 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max,ss} を達成する。成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 27 から約 38 ng/mL、または約 27 から約 36 ng/mL、または約 27 から約 34 ng/mL、または約 27 から約 32 ng/mL、または約 27 から約 30 ng/mL、または約 29 から約 38 ng/mL、または約 29 から約 36 ng/mL、または約 29 から約 34 ng/mL、または約 29 から約 32 ng/mL、または約 30 から約 36 ng/mL、または約 30 から約 34 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max,ss} を達成する。成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 31.0 から約 31.4 ng/mL、または約 31.2 から約 31.6 ng/mL、または約 31.4 から約 31.8 ng/mL、または約 31.6 から約 32.0 ng/mL、または約 31.8 から約 32.2 ng/mL、または約 32.0 から約 32.4 ng/mL、または約 32.2 から約 32.6 ng/mL、または約 32.4 から約 32.8 ng/mL、または約 32.6 から約 33.0 ng/mL、または約 32.8 から約 33.2 ng/mL、または約 33.0 から約 33.4 ng/mL、または約 33.2 から約 33.6 ng/mL、または約 33.4 から約 33.8 ng/mL、または約 33.6 から約 34.0 ng/mL、または約 33.8 から約 34.2 ng/mL、または約 34.0 から約 34.4 ng/mL、または約 34.2 から約 34.6 ng/mL、または約 34.4 から約 34.8 ng/mL、または約 34.6 から約 35.0 ng/mL、または約 34.8 から約 35.2 ng/mL、または約 35.0 から約 35.4 ng/mL、または約 35.2 から約 35.6 ng/mL、または約 35.4 から約 35.8 ng/mL、または約 35.6 から約 36.0 ng/mL、または約 35.8 から約 36.2 ng/mL、または約 36.0 から約 36.4 ng/mL、または約 36.2 から約 36.6 ng/mL、または約 36.4 から約 36.8 ng/mL、または約 36.6 から約 37.0 ng/mL、または約 36.8 から約 37.2 ng/mL、または約 37.0 から約 37.4 ng/mL、または約 37.2 から約 37.6 ng/mL、または約 37.4 から約 37.8 ng/mL、または約 37.6 から約 38.0 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max,ss} を達成する。

【0762】

絶食条件下の成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 32 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max,ss} を達成する。非絶食条件下の成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 36 ng/mL または約 37 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max,ss} を達成する。

【0763】

成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 1.5 から約 6.0 時間の化合物 1 についての T_{max,ss} を達成する。成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 1.5 から約 5.0 時間、または約 1.5 から約 4.0 時間、または約 1.5 から約 3.0 時間、または約 1.5 から約 2.0 時間、または約 2.0 から約 6.0 時間、または約 3.0 から約 6.0 時間、または約 4.0 から

約 6.0 時間、または約 2.0 から約 5.0 時間、または約 2.0 から約 4.0 時間、または約 2.0 から約 3.0 時間、または約 3.0 から約 5.0 時間、または約 3.0 から約 4.0 時間、または約 4.0 から約 5.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$ を達成する。一部の実施形態において、成人対象者に QD (1 日 1 回) 投与した場合、化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 2.6 から約 3.0 時間、または約 2.8 から約 3.2 時間、または約 3.0 から約 3.4 時間、または約 3.2 から約 3.6 時間、または約 3.4 から約 3.8 時間、または約 3.6 から約 4.0 時間、または約 3.8 から約 4.2 時間、または約 4.0 から約 4.4 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$ を達成する。

【0764】

絶食条件下の成人対象者に QD (1 日 1 回) 投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 1.5 から約 4.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$ を達成し、または約 2.5 時間の化合物 1 についての中央値 $T_{max, ss}$ を達成する。非絶食条件下の成人対象者に QD (1 日 1 回) 投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 2.0 から約 6.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$ を達成し、または約 4.0 時間の化合物 1 についての中央値 $T_{max, ss}$ を達成する。

【0765】

成人対象者に QD (1 日 1 回) 投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 2.5 から約 5.1 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{trough} を達成する。絶食条件下の成人対象者に QD (1 日 1 回) 投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 2.8 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{trough} を達成する。非絶食条件下の成人対象者に QD (1 日 1 回) 投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 2.5 から約 5.1 ng/mL、または約 2.5 から約 3.6 ng/mL、または化合物 1 についての平均 C_{trough} を達成する。約 2.6 ng/mL または約 3.2 ng/mL または約 3.6 ng/mL、または約 5.0 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{trough} を達成する。

【0766】

成人対象者に QD (1 日 1 回) 投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 240 から約 325 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 $AUC_{24, ss}$ を達成する。成人対象者に QD (1 日 1 回) 投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 240 から約 290 ng・時間/mL、または約 240 から約 280 ng・時間/mL、または約 240 から約 260 ng・時間/mL、または約 250 から約 290 ng・時間/mL、または約 250 から約 280 ng・時間/mL、または約 260 から約 280 ng・時間/mL、または約 270 から約 280 ng・時間/mL、または約 275 から約 280 ng・時間/mL、または約 279 から約 280 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 $AUC_{24, ss}$ を達成する。成人対象者に QD (1 日 1 回) 投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 240 から約 244 ng・時間/mL、または約 241 から約 245 ng・時間/mL、または約 242 から約 246 ng・時間/mL、または約 244 から約 248 ng・時間/mL、または約 246 から約 250 ng・時間/mL、または約 248 から約 252 ng・時間/mL、または約 250 から約 254 ng・時間/mL、または約 252 から約 256 ng・時間/mL、または約 254 から約 258 ng・時間/mL、または約 256 から約 260 ng・時間/mL、または約 258 から約 262 ng・時間/mL、または約 260 から約 264 ng・時間/mL、または約 262 から約 266 ng・時間/mL

10

20

30

40

50

、または約 264 から約 268 ng・時間/mL、または約 266 から約 270 ng・時間/mL、または約 268 から約 272 ng・時間/mL、または約 270 から約 274 ng・時間/mL、または約 272 から約 276 ng・時間/mL、または約 274 から約 278 ng・時間/mL、または約 276 から約 280 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC₂₄, ss を達成する。

【0767】

絶食条件下の成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 241 ng・時間/mL または約 279 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC₂₄, ss を達成する。非絶食条件下の成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 317 ng・時間/mL または約 322 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC₂₄, ss を達成する。

【0768】

成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 2.8 から約 3.2 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{min}, ss を達成する。成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 2.8 から約 3.1 ng/mL、または約 2.8 から約 3.0 ng/mL、または約 2.8 から約 2.9 ng/mL、または約 2.9 から約 3.2 ng/mL、または約 2.9 から約 3.0 ng/mL、または約 3.0 から約 3.2 ng/mL、または約 3.0 から約 3.1 ng/mL、または約 3.1 から約 3.2 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{min}, ss を達成する。成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 2.8 ng/mL または約 3.0 ng/mL、または約 3.1 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{min}, ss を達成する。

【0769】

成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 2.9 から約 3.2 時間の化合物 1 についての平均 C₂₄, ss を達成する。絶食条件下の成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 3.1 ng/mL の化合物 1 についての平均 C₂₄, ss を達成する。非絶食条件下の成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 3.2 ng/mL の化合物 1 についての平均 C₂₄, ss を達成する。

【0770】

成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 9.4 から約 10.5 時間の化合物 1 についての調和平均 t_{1/2}, ss を達成する。成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 9.4 から約 10.4 時間、または約 9.4 から約 10.3 時間、または約 9.4 から約 10.1 時間、または約 9.4 から約 9.9 時間、または約 9.5 から約 10.4 時間の化合物 1 についての調和平均 t_{1/2}, ss を達成する。成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 9.4 から約 9.8 時間、または約 9.6 から約 10.0 時間、または約 9.8 から約 10.2 時間、または約 10.0 から約 10.4 時間、または約 10.1 から約 10.5 時間の化合物 1 についての調和平均 t_{1/2}, ss を達成する。成人対象者に QD（1

日1回)投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約10.3時間または約9.4時間または約9.5時間の化合物1についての調和平均 $t_{1/2}$, ss を達成する。

【0771】

ある種の実施形態において、成人対象者に投与した場合、化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、(a)約25から約70 ng/mLの化合物1についての平均 C_{max} ; (b)約1.0時間から約6.0時間の化合物1についての T_{max} ; (c)約10.0から約14.0時間の化合物1についての調和平均 $t_{1/2}$; (d)約220から約450 ng-時間/mLの化合物1についての平均AUC $_{inf}$; (e)約27から約55 ng/mLの化合物1についての平均 C_{max} , ss ; (f)約240から約325 ng-時間/mLの化合物1についての平均AUC $_{24}$, ss ; (g)約1.5から約6.0時間の化合物1についての T_{max} , ss ; (h)約2.8から約3.2 ng/mLの化合物1についての平均 C_{min} , ss ; (i)約9.4から約10.5時間の化合物1についての調和平均 $t_{1/2}$, ss ; またはこれらの組み合わせを提供する。

10

【0772】

ある種の実施形態において、成人対象者に投与した場合、化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一15 mg用量後に(a)約25から約70 ng/mLの化合物1についての平均 C_{max} ; (b)約1.0時間から約6.0時間の化合物1についての T_{max} ; (c)約10.0から約14.0時間の化合物1についての調和平均 $t_{1/2}$; (d)約220から約450 ng-時間/mLの化合物1についての平均AUC $_{inf}$; またはこれらの組み合わせを提供する。

20

【0773】

ある種の実施形態において、成人対象者にQD(1日1回)投与した場合、化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、(a)約27から約55 ng/mLの化合物1についての平均 C_{max} , ss ; (b)約240から約325 ng-時間/mLの化合物1についての平均AUC $_{24}$, ss ; (c)約1.5から約6.0時間の化合物1についての T_{max} , ss ; (d)約2.8から約3.2 ng/mLの化合物1についての平均 C_{min} , ss ; (e)約9.4から約10.5時間の化合物1についての調和平均 $t_{1/2}$, ss ; またはこれらの組み合わせを提供する。

30

【0774】

ある種の実施形態において、絶食条件下の成人対象者に投与した場合、化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一15 mg用量後に(a)約26 ng/mLまたは約32 ng/mLの化合物1についての平均 C_{max} ; (b)約1.0から約4.0時間、または約1.5から約6.0時間の化合物1についての T_{max} 、または約3.0時間の化合物1についての中央値 T_{max} ; (c)約12.5時間の化合物1についての調和平均 $t_{1/2}$; (d)約242 ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC $_{inf}$; またはこれらの組み合わせを提供する。

【0775】

ある種の実施形態において、非絶食条件下の成人対象者に投与した場合、化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一15 mg用量後に(a)約40 ng/mLの化合物1についての平均 C_{max} ; (b)約3.0から約6.0時間の化合物1についての T_{max} 、または約4.0時間の化合物1についての中央値 T_{max} ; (c)約12.5時間の化合物1についての調和平均 $t_{1/2}$; またはこれらの組み合わせを提供する。

40

【0776】

ある種の実施形態において、絶食条件下の成人対象者へのQD(1日1回)投与した場合、化合物1(遊離塩基)またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、あるいはまたはさらに、(a)約32 ng/mLの化合物1についての平均 C_{max} , ss ; (b)約279 ng-時間/mLの化合物1についての平均AUC $_{24}$, ss ; (c)

50

約 1.5 から約 4.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$ 、または約 2.5 時間の化合物 1 についての中央値 $T_{max, ss}$ ；(d) 約 3.0 ng/mL または約 3.1 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{min, ss}$ ；(e) 約 9.5 時間または約 10.3 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$ ；またはこれらの組み合わせを提供することができる。

【0777】

ある種の実施形態において、非絶食条件下の成人対象者への QD（1 日 1 回）投与した場合、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、あるいはまたはさらに、(a) 約 36 ng/mL または約 37 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{max, ss}$ ；(b) 約 $317 \text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ または約 $322 \text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ の化合物 1 についての平均 $AUC_{24, ss}$ ；(c) 約 2.0 から約 6.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$ または約 4.0 時間の化合物 1 についての中央値 $T_{max, ss}$ ；(d) 約 2.8 ng/mL または約 3.0 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{min, ss}$ ；(e) 約 9.4 時間または約 9.5 時間または 10.3 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$ ；またはこれらの組み合わせを提供することができる。

【0778】

ある種の実施形態において、本開示は、対象者に 15 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で化合物 1 の結晶性水和物を含む医薬組成物に関するものである。ある種の実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型 C である。1 実施形態において、結晶性水和物は 1 日 1 回徐放製剤でのものである。1 実施形態において、成人対象者への医薬組成物の経口投与で、その組成物は、(a) 約 25 から約 70 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} ；(b) 約 1.0 時間から約 6.0 時間の化合物 1 についての T_{max} ；(c) 約 10.0 から約 14.0 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$ ；(d) 約 220 から約 $450 \text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} ；(e) 約 27 から約 55 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{max, ss}$ ；(f) 約 240 から約 $325 \text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ の化合物 1 についての平均 $AUC_{24, ss}$ ；(g) 約 1.5 から約 6.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$ ；(h) 約 2.8 から約 3.2 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{min, ss}$ ；(i) 約 9.4 から約 10.5 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$ ；またはこれらの組み合わせを提供する。

【0779】

1 実施形態において、成人対象者への医薬組成物の経口投与で、その組成物は、単一 15 mg 用量後に (a) 約 25 から約 70 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} ；(b) 約 1.0 時間から約 6.0 時間の化合物 1 についての T_{max} ；(c) 約 10.0 から約 14.0 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$ ；(d) 約 220 から約 $450 \text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} ；またはこれらの組み合わせを提供する。

【0780】

1 実施形態において、成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、医薬組成物は、(a) 約 27 から約 55 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{max, ss}$ ；(b) 約 240 から約 $325 \text{ ng} \cdot \text{時間/mL}$ の化合物 1 についての平均 $AUC_{24, ss}$ ；(c) 約 1.5 から約 6.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$ ；(d) 平均約 2.8 から約 3.2 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{min, ss}$ ；(e) 約 9.4 から約 10.5 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$ ；またはこれらの組み合わせを提供する。

【0781】

1 実施形態において、絶食条件下の成人対象者への医薬組成物の経口投与で、その医薬組成物は、単一 15 mg 用量後に (a) 約 $26. \text{ ng/mL}$ または約 32 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} ；(b) 約 1.0 から約 4.0 時間、または約 1.5 から

10

20

30

40

50

約 6.0 時間の化合物 1 についての T_{max} 、または約 3.0 時間の化合物 1 についての中央値 T_{max} ；(c) 約 12.5 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$ ；(d) 約 242 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} ；またはこれらの組み合わせを提供する。1 実施形態において、非絶食条件下の成人対象者への医薬組成物の経口投与で、その組成物は、単一 15 mg 用量後に (a) 約 40 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} ；(b) 約 3.0 から約 6.0 時間の化合物 1 についての T_{max} 、または約 4.0 時間の化合物 1 についての中央値 T_{max} ；(c) 約 12.5 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$ ；またはこれらの組み合わせを提供する。

【0782】

1 実施形態において、絶食条件下で QD (1 日 1 回) で成人対象者への医薬組成物の経口投与で、その組成物は、あるいはまたはさらに、(a) 約 32 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{max, ss}$ ；(b) 約 279 ng-時間/mL の化合物 1 についての平均 $AUC_{24, ss}$ ；(c) 約 1.5 から約 4.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$ 、または約 2.5 時間の化合物 1 についての中央値 $T_{max, ss}$ ；(d) 約 3.0 ng/mL または約 3.1 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{min, ss}$ ；(e) 約 9.5 時間または約 10.3 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$ ；またはこれらの組み合わせを提供する。1 実施形態において、非絶食条件下で QD (1 日 1 回) で成人対象者への医薬組成物の経口投与で、その組成物は、あるいはまたはさらに、(a) 約 36 ng/mL または約 37 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{max, ss}$ ；(b) 約 317 ng-時間/mL または約 322 ng-時間/mL の化合物 1 についての平均 $AUC_{24, ss}$ ；(c) 約 2.0 から約 6.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$ または約 4.0 の化合物 1 についての中央値 $T_{max, ss}$ ；(d) 約 2.8 ng/mL または約 3.0 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{min, ss}$ ；(e) 約 9.4 時間または約 9.5 時間または約 10.3 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$ ；またはこれらの組み合わせを提供する。

【0783】

1 実施形態において、本開示は、約 15 mg の遊離塩基水和物型 C、薬学的に許容される担体、および約 10 重量/重量% から約 35 重量/重量% の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は 1 日 1 回徐放製剤 (例えば、錠剤またはカプセル) であり、成人対象者への医薬組成物の経口投与で、その組成物は、(a) 約 25 から約 70 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} ；(b) 約 1.0 時間から約 6.0 時間の化合物 1 についての T_{max} ；(c) 約 10.0 から約 14.0 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$ ；(d) 約 220 から約 450 ng-時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} ；(e) 約 27 から約 55 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{max, ss}$ ；(f) 約 240 から約 325 ng-時間/mL の化合物 1 についての平均 $AUC_{24, ss}$ ；(g) 約 1.5 から約 6.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$ ；(h) 約 2.8 から約 3.2 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{min, ss}$ ；(i) 約 9.4 から約 10.5 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$ ；またはこれらの組み合わせを提供する。

【0784】

1 実施形態において、本開示は、約 15 mg の遊離塩基水和物型 C、薬学的に許容される担体、および約 10 重量/重量% または約 20 重量/重量% または約 30 重量/重量% の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は 1 日 1 回徐放製剤 (例えば、錠剤またはカプセル) であり、成人対象者への医薬組成物の経口投与で、その組成物は、単一 15 mg 用量後に (a) 約 25 から約 70 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} ；(b) 約 1.0 時間から約 6.0 時間の化合物 1 についての T_{max} ；(c) 約 10.0 から約 14.0 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$ ；(d) 約 220 から約 450 ng-時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} ；またはこれらの組み合わせを提供する。

【0785】

1 実施形態において、本開示は、約 15 mg の遊離塩基水和物型 C、薬学的に許容される担体、および約 10 重量/重量%または約 20 重量/重量%または約 30 重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は 1 日 1 回徐放製剤（例えば、錠剤またはカプセル）であり、その医薬組成物を成人対象者に QD（1 日 1 回）経口投与すると、その組成物は、（a）約 27 から約 55 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{max, ss}$ ；（b）約 240 から約 325 ng-時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{24, ss}；（c）約 1.5 から約 6.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$ ；（d）約 2.8 から約 3.2 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{min, ss}$ ；（e）約 9.4 から約 10.5 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$ ；またはこれらの組み合わせを提供する。

10

【0786】

< 30 mg 用量製剤 >

ある種の実施形態において、本開示の方法は、対象者に 30 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で、成人対象者（例えば、ヒト対象者）に対して 30 mg の化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または化合物 1 の結晶性水和物を投与することを含む。1 実施形態において、遊離塩基または水和物は 1 日 1 回徐放製剤でのものである。

【0787】

別段の断りがない限り、下記の薬物動態パラメータが、単一 30 mg 用量化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物（例えば、遊離塩基水和物型 C）を成人対象者に投与した後、または定常状態を達成するのに十分な数の 1 日 1 回 30 mg 用量を投与した後に達成される。単一 30 mg 用量は、対象者に 30 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な遊離塩基または薬学的に許容される塩または結晶性水和物の量を含む単一単位製剤を意味する。1 実施形態において、単一単位製剤は 1 日 1 回徐放製剤である。

20

【0788】

ある種の実施形態において、成人対象者に投与した場合、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 30 mg 用量後に約 55 から約 85 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} を達成する。ある種の実施形態において、成人対象者に投与した場合、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 30 mg 用量後に約 55 から約 70 ng/mL、または約 55 から約 67 ng/mL、または約 55 から約 66 ng/mL、または約 70 から約 85 ng/mL、または約 72 から約 85 ng/mL、または約 74 から約 85 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} を達成する。

30

【0789】

ある種の実施形態において、絶食条件下の対象者に投与した場合、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 30 mg 用量後に約 55 ng/mL から約 66 ng/mL、または約 55 ng/mL、または約 56 ng/mL、または約 57 ng/mL、または約 59 ng/mL、または約 61 ng/mL、または約 64 ng/mL、または約 66 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} を達成する。他の実施形態において、非絶食条件下の対象者に投与した場合、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 30 mg 用量後に約 74 ng/mL から約 85 ng/mL、または約 74 ng/mL、または約 76 ng/mL、または約 77 ng/mL、または約 79 ng/mL、約 82 ng/mL、または約 84 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} を達成する。

40

【0790】

ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物を対象者に投与した場合、摂食状態対絶食状態で 30 mg 用量後の化合物 1 についての C_{max} における差は約 55% 以下、または約 53% 以下、または約 30% 以下、または約 20% 以下、または約 10% 以下である。1 実施形態において、摂食

50

状態対絶食状態で30mg用量後の化合物1についてのC_{max}における差は約3%から約40%、または約15%から約55%である。

【0791】

成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30mg用量後に約1.0から約8.0時間の化合物1についてのT_{max}を達成する。成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30mg用量後に約2.0から約6.0時間、または約1.0から約4.0時間、または約1.5から約4.0時間、または約1.5から約8.0時間、または約2.0から約4.0時間、または約2.0から約3.0時間の化合物1についてのT_{max}を達成する。

10

【0792】

他の実施形態において、絶食条件下の成人対象者に投与した場合、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30mg用量後に約1.0から約4.0時間、または約1.5から約4.0時間の化合物1についてのT_{max}、または約2.0時間、または約2.5時間、または約3.0時間の化合物1についての中央値T_{max}を達成する。他の実施形態において、非絶食条件下の成人対象者に投与した場合、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30mg用量後に、約1.5から約8.0時間、または約2.0から約6.0時間の化合物1についてのT_{max}、または約4.0時間の化合物1についての中央値T_{max}を達成する。

20

【0793】

成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30mg用量後に約9.0から約12.0時間の化合物1についての調和平均t_{1/2}を達成する。成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30mg用量後に約9.0から約11.0時間、または約9.0から約10.0時間、または約10.0から約12.0時間、または約10.0から約11.5時間の化合物1についての調和平均t_{1/2}を達成する。

【0794】

30

成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30mg用量後に約9.0時間、または約9.5時間、または約10.0時間、または約10.5時間、または約11.0時間、または約11.5時間、または約12.0時間の化合物1についての調和平均t_{1/2}を達成する。

【0795】

成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30mg用量後に約453から約660ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC_{inf}を達成する。成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30mg用量後に約483から約660ng・時間/mL、約483から約550ng・時間/mL、または約484から約515ng・時間/mL、または約484から約513ng・時間/mL、または約560から約660ng・時間/mL、または約570から約660ng・時間/mL、または約577から約657ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC_{inf}を達成する。

40

【0796】

絶食条件下の成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30mg用量後に約484から約550ng・時間/mL、または約484ng・時間/mL、または約491ng・時間/mL、または約495ng・時間/mL、または約499ng・時間/mL

50

mL、または約513 ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC_{inf}を達成する。絶食条件下の成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30 mg用量後に約473 ng・時間/mL、または約477 ng・時間/mL、約481 ng・時間/mL、または約487 ng・時間/mL、または約495 ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC_t、または約454 ng・時間/mLの平均AUC₂₄を達成する。非絶食条件下の成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30 mg用量後に約560から約660 ng・時間/mL、または約577 ng・時間/mL、または約609 ng・時間/mL、または約622 ng・時間/mL、または約657 ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC_{inf}を達成する。非絶食条件下の成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30 mg用量後に約517 ng・時間/mLまたは約563 ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC₂₄、または約564 ng・時間/mL、または約605 ng・時間/mL、または約615 ng・時間/mL、または約648 ng・時間/mLの平均AUC_tを達成する。

【0797】

ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物を対象者に投与した場合、30 mg用量後の摂食状態対絶食状態での化合物1についてのAUC_{inf}における差は、約30%以下、または約20%以下、または約10%以下である。

【0798】

成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30 mg用量後に約2.3から約4.5 ng/mLの化合物1についての平均C₂₄を達成する。絶食条件下の成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30 mg用量後に約2.7 ng/mL、または約3.2 ng/mL、または約2.8 ng/mL、または約3.5 ng/mL、または約3.7 ng/mL、または約3.9 ng/mLの化合物1についての平均C₂₄を達成する。非絶食条件下の成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30 mg用量後に約2.4 ng/mL、または約2.6 ng/mL、または約2.8 ng/mL、または約2.9 ng/mL、または約4.3 ng/mLの化合物1についての平均C₂₄を達成する。

【0799】

成人対象者に対してQD（1日1回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約65から約86 ng/mLの化合物1についての平均C_{max,ss}を達成する。成人対象者に対してQD（1日1回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約65から約70 ng/mL、または約67から約68 ng/mL、または約78から約86 ng/mL、または約80から約84 ng/mLの化合物1についての平均C_{max,ss}を達成する。

【0800】

絶食条件下の成人対象者に対してQD（1日1回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約67 ng/mLまたは約68 ng/mLの化合物1についての平均C_{max,ss}を達成する。非絶食条件下の成人対象者に対してQD（1日1回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約80 ng/mLまたは約84 ng/mLの化合物1についての平均C_{max,ss}を達成する。

【0801】

成人対象者にQD（1日1回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約1.5から約6.0時間のT_{max}, s sを達成する。成人対象者にQD（1日1回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約1.5から約4.0時間、または約2.0から約4.0時間、または約3.0から約4.0時間、または約3.5から約4.0時間のT_{max}, s sを達成する。

【0802】

絶食条件下の成人対象者にQD（1日1回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約2.0から約4.0時間のT_{max}, s s、または約3.0時間の化合物1についての中央値T_{max}, s sを達成する。非絶食条件下の成人対象者にQD（1日1回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約1.5から約6.0時間のT_{max}, s s、または約3.5時間または約4.0時間の化合物1についての中央値T_{max}, s sを達成する。

【0803】

成人対象者に対してQD（1日1回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）または結晶性水和物は、約2.8から約6.1 ng/mLの化合物1についての平均C_{trough}を達成する。絶食条件下の成人対象者に対してQD（1日1回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）または結晶性水和物は、約4.9 ng/mLの化合物1についての平均C_{trough}を達成する。非絶食条件下の成人対象者に対してQD（1日1回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約2.8から約6.1 ng/mL、または約4.6から約6.1 ng/mL、または約3.0 ng/mL、または約4.7 ng/mLまたは約5.3 ng/mLまたは約6.1 ng/mLの化合物1についての平均C_{trough}を達成する。

【0804】

成人対象者に対してQD（1日1回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約485から約658 ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC₂₄, s sを達成する。成人対象者に対してQD（1日1回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約520から約640 ng・時間/mL、または約520から約630 ng・時間/mL、または約525から約620 ng・時間/mL、または約525から約585 ng・時間/mL、または約580から約630 ng・時間/mL、または約582から約620 ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC₂₄, s sを達成する。

【0805】

絶食条件下の成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約525 ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC₂₄, s sを達成する。非絶食条件下の成人対象者に投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約582 ng・時間/mLまたは約620 ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC₂₄, s sを達成する。

【0806】

成人対象者にQD（1日1回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約3.5から約5.3 ng/mLの化合物1についての平均C_{min}, s sを達成する。成人対象者にQD（1日1回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約3.6から約5.2 ng/mL、ま

10

20

30

40

50

たは約 3.8 から約 5.2 ng/mL、または約 4.6 から約 5.2 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{min, ss}$ を達成する。

【0807】

絶食条件下の成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 3.8 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{min, ss}$ を達成する。非絶食条件下の成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 4.6 ng/mL または約 5.2 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{min, ss}$ を達成する。

【0808】

成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 4.0 から約 5.3 時間の化合物 1 についての平均 $C_{24, ss}$ を達成する。絶食条件下の成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 4.3 ng/mL または約 4.4 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{24, ss}$ を達成する。非絶食条件下の成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 5.3 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{24, ss}$ を達成する。

【0809】

成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 10.0 から約 14.5 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$ を達成する。成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）または結晶性水和物は、約 10.1 から約 14.4 時間、または約 10.1 から約 10.4 時間、または約 10.4 時間から約 14.4 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$ を達成する。成人対象者に QD（1 日 1 回）投与した場合、ある種の実施形態において、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、約 14.4 時間または約 10.1 時間または約 10.4 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$ を達成する。

【0810】

ある種の実施形態において、成人対象者に投与した場合、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、（a）約 55 から約 85 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} ；（b）約 1.0 時間から約 8.0 時間の化合物 1 についての T_{max} ；（c）約 9.0 から約 12.0 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$ ；（d）約 483 から約 660 ng-時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf}；（e）約 65 から約 85 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{max, ss}$ ；（f）約 485 から約 658 ng-時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{24, ss}；（g）約 1.5 から約 6.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$ ；（h）約 3.5 から約 5.3 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{min, ss}$ ；（i）約 10.0 から約 14.5 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$ ；またはこれらの組み合わせを提供する。

【0811】

ある種の実施形態において、成人対象者に投与した場合、化合物 1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一 30 mg 用量後に（a）約 55 から約 85 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} ；（b）約 1.0 時間から約 8.0 時間の化合物 1 についての T_{max} ；（c）約 9.0 から約 12.0 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$ ；（d）約 483 から約 660 ng-時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf}；またはこれらの組み合わせを提供する。

【0812】

ある種の実施形態において、成人対象者にQD（1日1回）投与した場合、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、（a）約65から約85 ng/mLの化合物1についての平均C_{max}, ss；（b）約485から約658 ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC₂₄, ss；（c）約1.5から約6.0時間の化合物1についてのT_{max}, ss；（d）約3.5から約5.3 ng/mLの化合物1についての平均C_{min}, ss；（e）約10.0から約14.5時間の化合物1についての調和平均t_{1/2}, ss；またはこれらの組み合わせを提供する。

【0813】

ある種の実施形態において、絶食条件下の成人対象者に投与した場合、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30mg用量後に（a）約55 ng/mLから約66 ng/mL、または約55 ng/mL、または約56 ng/mL、または約57 ng/mL、または約59 ng/mL、または約61 ng/mL、または約64 ng/mLまたは約66 ng/mLの化合物1についての平均C_{max}；（b）約1.0時間から約4.0時間、または約1.5時間から約4.0時間の化合物1についてのT_{max}、または約2.0時間、または約2.5時間、または約3.0時間の化合物1についての中央値T_{max}；（c）約9.0時間、または約9.5時間、または約10.0時間、または約10.5時間、または約11.0時間、または約11.5時間、または約12.0時間の化合物1についての調和平均t_{1/2}；（d）約484から約550 ng・時間/mL、または約484 ng・時間/mL、または約491 ng・時間/mL、または約495 ng・時間/mL、または約499 ng・時間/mL、または約513 ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC_{inf}；またはこれらの組み合わせを提供する。

【0814】

ある種の実施形態において、非絶食条件下の成人対象者に投与した場合、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、単一30mg用量後に（a）約76 ng/mLから約85 ng/mL、または約76 ng/mL、または約77 ng/mL、または約79 ng/mL、約82 ng/mL、または約84 ng/mLの化合物1についての平均C_{max}；（b）約1.5時間から約8.0時間、または約2.0時間から約6.0時間の化合物1についてのT_{max}、または約4.0時間の化合物1についての中央値T_{max}；（c）約9.0時間、または約9.5時間、または約10.0時間、または約10.5時間、または約11.0時間、または約11.5時間、または約12.0時間の化合物1についての調和平均t_{1/2}；（d）約577 ng・時間/mL、または約609 ng・時間/mL、または約622 ng・時間/mL、または約657 ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC_{inf}；またはこれらの組み合わせを提供する。

【0815】

1実施形態において、絶食条件下の成人対象者へのQD（1日1回）投与した場合、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、あるいはまたはさらに、（a）約67 ng/mLまたは約68 ng/mLの化合物1についての平均C_{max}, ss；（b）約525 ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC₂₄, ss；（c）約2.0から約4.0時間の化合物1についてのT_{max}, ss、または約3.0時間の化合物1についての中央値T_{max}, ss；（d）約3.8 ng/mLの化合物1についての平均C_{min}, ss；（e）約10.1時間または約10.4時間または約14.4時間の化合物1についての調和平均t_{1/2}, ss；またはこれらの組み合わせを提供する。

【0816】

1実施形態において、非絶食条件下の成人対象者へのQD（1日1回）投与した場合、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、あるいはまたはさらに、（a）約80 ng/mLまたは約84 ng/mLの化合物1についての平均C_{max}, ss；（b）約582 ng・時間/mLまたは約620 ng・時間/mL

の化合物 1 についての平均 $AUC_{24, ss}$; (c) 約 1.5 から約 6.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$ または約 3.5 時間または約 4.0 時間の化合物 1 についての中央値 $T_{max, ss}$; (d) 約 4.6 ng/mL または約 5.2 ng/mL の化合物 1 についての $C_{min, ss}$; (e) 約 10.1 時間または約 10.4 時間または約 14.4 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$; またはこれらの組み合わせを提供する。

【0817】

ある種の実施形態において、本開示は、対象者に 30 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で化合物 1 の結晶性水和物を含む医薬組成物に関するものである。ある種の実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型 C である。1 実施形態において、その結晶性水和物は 1 日 1 回徐放製剤のものである。1 実施形態において、成人対象者への医薬組成物の経口投与で、その組成物は、(a) 約 55 から約 85 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} ; (b) 約 1.0 時間から約 8.0 時間の化合物 1 についての T_{max} ; (c) 約 9.0 から約 12.0 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$; (d) 約 483 から約 660 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} ; (e) 約 65 から約 85 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{max, ss}$; (f) 約 485 から約 658 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 $AUC_{24, ss}$; (g) 約 1.5 から約 6.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$; (h) 約 3.5 から約 5.3 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{min, ss}$; (i) 約 10.0 から約 14.5 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$; またはこれらの組み合わせを提供する。

【0818】

1 実施形態において、成人対象者への医薬組成物の経口投与で、その組成物は、単一 30 mg 用量後に (a) 約 55 から約 85 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} ; (b) 約 1.0 時間から約 8.0 時間の化合物 1 についての T_{max} ; (c) 約 9.0 から約 12.0 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$; (d) 約 483 から約 660 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} ; またはこれらの組み合わせを提供する。

【0819】

1 実施形態において、医薬組成物を成人対象者に QD (1 日 1 回) 経口投与した場合、その組成物は、(a) 約 65 から約 85 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{max, ss}$; (b) 約 485 から約 658 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 $AUC_{24, ss}$; (c) 約 1.5 から約 6.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$; (d) 約 3.5 から約 5.3 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{min, ss}$; (e) 約 10.0 から約 14.5 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$; またはこれらの組み合わせを提供する。

【0820】

1 実施形態において、医薬組成物を絶食条件下の成人対象者に経口投与した場合、その組成物は、単一 30 mg 用量後に (a) 約 55 ng/mL から約 66 ng/mL、または約 55 ng/mL、または約 56 ng/mL、または約 57 ng/mL、または約 59 ng/mL、または約 61 ng/mL、または約 64 ng/mL または約 66 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} ; (b) 約 1.0 時間から約 4.0 時間、または約 1.5 時間から約 4.0 時間の化合物 1 についての T_{max} 、または約 2.0 時間、または約 2.5 時間、または約 3.0 時間の化合物 1 についての中央値 T_{max} ; (c) 約 9.0 時間、または約 9.5 時間、または約 10.0 時間、または約 10.5 時間、または約 11.0 時間、または約 11.5 時間、または約 12.0 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$; (d) 約 484 から約 550 ng・時間/mL、または約 484 ng・時間/mL、または約 491 ng・時間/mL、または約 495 ng・時間/mL、または約 499 ng・時間/mL、または約 513 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} ; またはこれらの組み合わせを提供する。

【0821】

1実施形態において、非絶食条件下の成人対象者への医薬組成物の経口投与で、その組成物は、単一30mg用量後に（a）約76ng/mLから約85ng/mL、または約76ng/mL、または約77ng/mL、または約79ng/mL、約82ng/mL、または約84ng/mLの化合物1についての平均C_{max}；（b）約1.5時間から約8.0時間、または約2.0時間から約6.0時間の化合物1についてのT_{max}、または約4.0時間の化合物1についての中央値T_{max}；（c）約9.0時間、または約9.5時間、または約10.0時間、または約10.5時間、または約11.0時間、または約11.5時間、または約12.0時間の化合物1についての調和平均t_{1/2}；（d）約577ng・時間/mL、または約609ng・時間/mL、または約622ng・時間/mL、または約657ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC_{inf}；またはこれらの組み合わせを提供する。

10

【0822】

1実施形態において、絶食条件下でQD（1日1回）で成人対象者への医薬組成物の経口投与で、その組成物は、あるいはまたはさらに、（a）約67ng/mLまたは約68ng/mLの化合物1についての平均C_{max}，ss；（b）約525ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC₂₄，ss；（c）約2.0から約4.0時間の化合物1についてのT_{max}，ss、または約3.0時間の化合物1についての中央値T_{max}，ss；（d）約3.8ng/mLの化合物1についての平均C_{min}，ss；（e）約10.1時間または約10.4時間または約14.4時間の化合物1についての調和平均t_{1/2}，ss；またはこれらの組み合わせを提供する。

20

【0823】

1実施形態において、非絶食条件下でQD（1日1回）で成人対象者への医薬組成物の経口投与で、その組成物は、あるいはまたはさらに、（a）約80ng/mLまたは約84ng/mLの化合物1についての平均C_{max}，ss；（b）約582ng・時間/mLまたは約620ng・時間/mLの化合物1についての平均AUC₂₄，ss；（c）約1.5から約6.0時間の化合物1についてのT_{max}，ssまたは約3.5時間または約4.0時間の化合物1についての中央値T_{max}，ss；（d）約4.6ng/mLまたは約5.2ng/mLの化合物1についてのC_{min}，ss；（e）約10.1時間または約10.4時間または約14.4時間の化合物1についての調和平均t_{1/2}，ss；またはこれらの組み合わせ；またはこれらの組み合わせを提供する。

30

【0824】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%から約35重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤であり、成人対象者への医薬組成物の経口投与で、その組成物は、（a）約55から約85ng/mLの化合物1についての平均C_{max}；（b）約1.0時間から約8.0時間の化合物1についてのT_{max}；（c）約9.0から約12.0時間の化合物1についての調和平均t_{1/2}；（d）約483から約660ng-時間/mLの化合物1についての平均AUC_{inf}；（e）約65から約85ng/mLの化合物1についての平均C_{max}，ss；（f）約485から約658ng-時間/mLの化合物1についての平均AUC₂₄，ss；（g）約1.5から約6.0時間の化合物1についてのT_{max}，ss；（h）約3.5から約5.3ng/mLの化合物1についての平均C_{min}，ss；（i）約10.0から約14.5時間の化合物1についての調和平均t_{1/2}，ss；またはこれらの組み合わせを提供する。

40

【0825】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約10重量%または約20重量%または約30重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤であり、成人対象者への医薬組成物の経口投与で、その組成物は、単一30mg用量後に（a）約55から約85ng/mLの化合物1についての平均C_{max}；（b）約1.0時間から約8.0時間の

50

化合物 1 についての T_{max} ; (c) 約 9.0 から約 12.0 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$; (d) 約 483 から約 660 ng-時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} ; またはこれらの組み合わせを提供する。

【0826】

1 実施形態において、本開示は、約 30 mg の遊離塩基水和物型 C、薬学的に許容される担体、および約 10 重量/重量% または約 20 重量/重量% または約 30 重量/重量% の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は 1 日 1 回徐放製剤であり、その医薬組成物を成人対象者に QD (1 日 1 回) 経口投与した場合、その組成物は、(a) 約 65 から約 85 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{max, ss}$; (b) 約 485 から約 658 ng-時間/mL の化合物 1 についての平均 $AUC_{24, ss}$; (c) 約 1.5 から約 6.0 時間の化合物 1 についての $T_{max, ss}$; (d) 約 3.5 から約 5.3 ng/mL の化合物 1 についての平均 $C_{min, ss}$; (e) 約 10.0 から約 14.5 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2, ss}$; またはこれらの組み合わせを提供する。

【0827】

VIII. <徐放錠剤>

1 実施形態において、本開示の方法で使用される化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は、1 日 1 回徐放製剤でのものである。1 実施形態において、化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は 1 日 1 回徐放製剤でのものであり、当該製剤は、経口で QD (1 日 1 回) で約 7.5 mg または約 15 mg または約 30 mg または約 45 mg/単位製剤 (例えば、錠剤もしくはカプセル当たり) の化合物 1 (遊離塩基等価物) を送達する。一つの特の実施形態において、結晶性水和物は遊離塩基水和物型 C である。

【0828】

1 実施形態において、化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は 1 日 1 回徐放製剤でのものであり、当該製剤は、経口で QD (1 日 1 回) で 7.5 mg の化合物 1 (遊離塩基等価物) を送達する。一部のそのような実施形態において、当該 1 日 1 回徐放製剤は、3 mg の化合物 1 (遊離塩基等価物) を送達し 1 日 2 回 (BID) 投与される化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩またはその固体型を含む即時放出カプセルの場合とほぼ等価な相対的バイオアベイラビリティを有するであろう。1 実施形態において、当該即時放出カプセルは化合物 1 の結晶性水和物を含む。1 実施形態において、当該即時放出カプセルは遊離塩基水和物型 C を含む。1 実施形態において、当該即時放出カプセルは酒石酸塩水和物を含む。

【0829】

1 実施形態において、化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は 1 日 1 回徐放製剤でのものであり、当該製剤は、経口で QD (1 日 1 回) で 15 mg の化合物 1 (遊離塩基等価物) を送達する。一部のそのような実施形態において、当該 1 日 1 回徐放製剤は、6 mg の化合物 1 (遊離塩基等価物) を送達し 1 日 2 回 (BID) 投与される化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩またはその固体型を含む即時放出カプセルの場合とほぼ等価な相対的バイオアベイラビリティを有するであろう。1 実施形態において、当該即時放出カプセルは化合物 1 の結晶性水和物を含む。1 実施形態において、当該即時放出カプセルは遊離塩基水和物型 C を含む。1 実施形態において、当該即時放出カプセルは酒石酸塩水和物を含む。

【0830】

1 実施形態において、化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は 1 日 1 回徐放製剤でのものであり、当該製剤は、経口で QD (1 日 1 回) で 30 mg の化合物 1 (遊離塩基等価物) を送達する。一部のそのような実施形態において、当該 1 日 1 回徐放製剤は、12 mg の化合物 1 (遊離塩基等価物) を送達し 1 日 2 回 (BID) 投与される化合物 1 (遊離塩基) またはその薬学的に許容される塩またはその固体型を含む即時放出カプセルの場合とほぼ等価な相対的バイオアベイラビリティ

を有するであろう。1実施形態において、当該即時放出カプセルは化合物1の結晶性水和物を含む。1実施形態において、当該即時放出カプセルは遊離塩基水和物型Cを含む。1実施形態において、当該即時放出カプセルは酒石酸塩水和物を含む。

【0831】

1実施形態において、化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩または結晶性水和物は1日1回徐放製剤のものであり、当該製剤は、経口でQD（1日1回）で45mgの化合物1（遊離塩基等価物）を送達する。一部のそのような実施形態において、当該1日1回徐放製剤は、18mgの化合物1（遊離塩基等価物）を送達し1日2回（BID）投与される化合物1（遊離塩基）またはその薬学的に許容される塩またはその固体型を含む即時放出カプセルの場合とほぼ等価な相対的バイオアベイラビリティを有するであろう。1実施形態において、当該即時放出カプセルは化合物1の結晶性水和物を含む。1実施形態において、当該即時放出カプセルは遊離塩基水和物型Cを含む。1実施形態において、当該即時放出カプセルは酒石酸塩水和物を含む。

10

【0832】

1実施形態において、本開示は、約15mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤であり、化合物1の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型B、遊離塩基水和物型C、および遊離塩基無水物型Dからなる群から選択される。

【0833】

1実施形態において、本開示は、約15mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型、薬学的に許容される担体、およびpH調節剤を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤であり、化合物1の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型B、遊離塩基水和物型C、および遊離塩基無水物型Dからなる群から選択される。1実施形態において、医薬組成物は、約10重量%から約30重量%のpH調節剤を含む。1実施形態において、pH調節剤は酒石酸である。

20

【0834】

1実施形態において、本開示は、約15mgの化合物1の固体型、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%から約35重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤であり、化合物1の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型B、遊離塩基水和物型C、および遊離塩基無水物型Dからなる群から選択される。

30

【0835】

1実施形態において、本開示は、約15mgの遊離塩基水和物型B、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%から約35重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤である。

【0836】

1実施形態において、本開示は、約15mgの非晶質遊離塩基、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%から約35重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤である。

40

【0837】

1実施形態において、本開示は、約15mgの遊離塩基無水物型D、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%から約35重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤である。

【0838】

1実施形態において、本開示は、約15mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約10重量/重量%から約35重量/重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤である。

【0839】

50

1実施形態において、本開示は、約15mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約10重量／重量％の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤である。

【0840】

1実施形態において、本開示は、約15mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約20重量／重量％の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤である。

【0841】

1実施形態において、本開示は、約15mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約30重量／重量％の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤である。

10

【0842】

1実施形態において、本開示は、約30mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤であり、化合物1の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型B、遊離塩基水和物型C、および遊離塩基無水物型Dからなる群から選択される。

【0843】

1実施形態において、本開示は、約30mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩または化合物1の固体型、薬学的に許容される担体、およびpH調節剤を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤であり、化合物1の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型B、遊離塩基水和物型C、および遊離塩基無水物型Dからなる群から選択される。1実施形態において、医薬組成物は、約10重量％から約30重量％のpH調節剤を含む。1実施形態において、pH調節剤は酒石酸である。

20

【0844】

1実施形態において、本開示は、約30mgの化合物1の固体型、薬学的に許容される担体、および約10重量／重量％から約35重量／重量％の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤であり、化合物1の固体型は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型B、遊離塩基水和物型C、および遊離塩基無水物型Dからなる群から選択される。

30

【0845】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基水和物型B、薬学的に許容される担体、および約10重量／重量％から約35重量／重量％の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤である。

【0846】

1実施形態において、本開示は、約30mgの非晶質遊離塩基、薬学的に許容される担体、および約10重量／重量％から約35重量／重量％の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤である。

【0847】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基無水物型D、薬学的に許容される担体、および約10重量／重量％から約35重量／重量％の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤である。

40

【0848】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約10重量／重量％から約35重量／重量％の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤である。

【0849】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約10重量／重量％の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その

50

医薬組成物は1日1回徐放製剤である。

【0850】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約20重量／重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤である。

【0851】

1実施形態において、本開示は、約30mgの遊離塩基水和物型C、薬学的に許容される担体、および約30重量／重量%の酒石酸を含む医薬組成物に関するものであり、その医薬組成物は1日1回徐放製剤である。

【0852】

IX. <キット>

本開示は、本開示の固体型を含む1以上の固体医薬単位製剤（例えば錠剤またはカプセル）を含むキットに関するものでもある。そのキットは、1以上の別の治療剤および／または説明書、例えば、キット使用説明書を含んでも良い。1態様において、そのキットは、対象者に1以上の製剤を投与するための本開示の固体型および説明書を含む1以上の固体医薬単位製剤（例えば錠剤またはカプセル）を含む。

【0853】

1実施形態において、そのキットは、第1の単位製剤および第2の単位製剤を含み、第1の単位製剤は本開示の固体型を含む固体医薬単位製剤であり、第2の単位製剤は第2の治療剤を含む。1態様において、第2の治療剤は、併用療法に関して前記議論で確認した治療剤のうちの一つである。別の態様において、第2の治療剤は免疫抑制剤である。別の態様において、第2の治療剤は、全身性エリテマトーデスを治療するための治療剤である。別の態様において、第2の治療剤は、アセトアミノフェンである。別の態様において、第2の治療剤はメトトレキサートである。別の態様において、第2の治療剤は、TNF拮抗薬、例えばヒト化もしくはヒト抗TNF抗体（例えば、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル、トシリズマブ、またはエンテラセプト（entercept））である。

【0854】

X. <製造方法>

本開示は、化合物1の固体型の製造方法に関するものでもある。1態様において、製造される固体型は非晶質遊離塩基である。別の態様において、製造される固体型は遊離塩基水和物型Bである。別の態様において、製造される固体型は遊離塩基水和物型Cである。別の態様において、製造される固体型は酒石酸塩水和物である。別の態様において、製造される固体型は遊離塩基無水物型Dである。

【0855】

A. <非晶質遊離塩基の製造>

本開示は、非晶質遊離塩基の製造方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、遊離塩基水和物型Bを脱水することで非晶質遊離塩基を提供することを含む。別の実施形態において、当該方法は、遊離塩基溶媒和物型Aを脱溶媒和して非晶質遊離塩基を提供することを含む。脱水／脱溶媒和には、広範囲の工程条件を用いることができる。その脱水は、例えば、環境条件下または真空乾燥機で行うことができる。図1Aに、遊離塩基水和物型Bの脱水による非晶質遊離塩基の一つの製造方法を模式的に示している。

【0856】

別の実施形態において、当該方法は、化合物1を溶媒もしくは溶媒の混合物に溶かすこと；およびその溶媒もしくは溶媒の混合物のpHを調節して約8より大きいpHとして、非晶質遊離塩基の沈殿を開始することを含む。1態様において、その溶媒もしくは溶媒の混合物は水を含む。別の態様において、pHを、約9より高いpHに調節する。別の態様において、pHを、約10より高いpHに調節する。別の態様において、pHを、約11より高いpHに調節する。別の態様において、pHを、少なくとも約9のpHに調節する。

【0857】

さらに他の実施形態において、当該方法は、衝突噴流、噴霧乾燥、およびホットメルト押出からなる群から選択される方法を用いて非晶質遊離塩基を製造することを含む。

【0858】

B. <結晶性遊離塩基溶媒和物型Aおよび結晶性遊離塩基水和物型Bの製造>

本開示はさらに、遊離塩基溶媒和物型Aおよび遊離塩基水和物型Bの製造方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、溶媒もしくは逆溶媒を含む溶媒の混合物に化合物1を溶解させること；およびその溶媒もしくは溶媒の混合物を、遊離塩基溶媒和物型Aまたは遊離塩基水和物型Bの結晶化を開始するための十分な時間にわたり約15℃未満の温度に維持することを含む。その逆溶媒は、例えば、水を含むことができる。その溶媒もしくは溶媒の混合物は、メタノール、エタノール、n-ブチルアミン、アセトン、アセトニトリル、ギ酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、メチルイソブチルケトン、メチルtert-ブチルエーテル、および酢酸イソプロピルからなる群から選択される溶媒などの極性溶媒を含むことができる。遊離塩基溶媒和物型Aおよび遊離塩基水和物型Bは、同様のPXRDパターンを示すことから、同形である。当該方法は通常、環境以下の温度、例えば約10℃未満、約5℃未満、または約0℃未満で行う。ある種の態様において、当該方法はさらに、溶媒もしくは溶媒の混合物に遊離塩基溶媒和物型Aまたは遊離塩基水和物型Bの結晶をシード添加することを含む。

【0859】

C. <結晶性遊離塩基水和物型Cの製造>

本開示はさらに、遊離塩基水和物型Cの製造方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、化合物1を溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること；および結晶化を開始して遊離塩基水和物型Cを提供することを含む。その溶媒もしくは溶媒の混合物は通常、化合物1を溶媒もしくは溶媒の混合物に溶かす前に溶媒もしくは溶媒の混合物中に存在しているか、溶かした後に溶媒もしくは溶媒の混合物に加えることができる逆溶媒（例えば、水）を含むであろう。その溶媒もしくは溶媒の混合物は、例えば、1以上の極性溶媒（例えば、エタノールおよび酢酸エチルからなる群から選択される極性溶媒）；1以上の非極性溶媒（例えば、非極性溶媒は、ヘキサンおよびヘプタンからなる群から選択される）；または少なくとも一つの極性溶媒および少なくとも一つの非極性溶媒を含むことができる。1態様において、その溶媒もしくは溶媒の混合物は、酢酸エチル、ヘプタンおよび水を含む三元溶媒混合物である。その方法は通常、約30℃未満、約20℃未満、または約10℃未満の温度で行う。ある種の態様において、結晶化開始段階は、溶媒もしくは溶媒の混合物を混和して、結晶化を開始させるのに十分な攪拌を提供することを含む。ある種の態様において、結晶化開始段階は、溶媒もしくは溶媒の混合物に遊離塩基水和物型Cの結晶をシード添加することを含む。ある種の態様において、結晶化開始段階は、溶媒もしくは溶媒の混合物を混和することおよび溶媒もしくは溶媒の混合物に遊離塩基水和物型Cの結晶をシード添加することの両方を含む。

【0860】

1実施形態において、化合物1を最初に本明細書に記載のいずれかの方法に従って製造し、化合物1を含む反応混合物を濾過し、得られた溶液を溶媒もしくは溶媒の混合物中に懸濁させる。その溶媒もしくは溶媒の混合物は、例えば、1以上の極性溶媒（例えば、エタノールおよび酢酸エチルからなる群から選択される極性溶媒）；1以上の非極性溶媒（例えば、非極性溶媒は、ヘキサンおよびヘプタンからなる群から選択される。）；または少なくとも一つの極性溶媒および少なくとも一つの非極性溶媒を含むことができる。一つの実施形態において、溶媒は酢酸エチルであり、または酢酸エチルおよび水の混合物である。ある種の態様において、結晶化開始段階は、溶媒もしくは溶媒の混合物に遊離塩基水和物型Cの結晶をシード添加することを含む。ある特定の態様において、結晶化は湿式ミルで起こる。

【0861】

図1Bに、遊離塩基水和物型Cの一つの製造方法を模式的に示している。

【0862】

D. <結晶性遊離塩基無水物型Dの製造>

本開示はさらに、遊離塩基無水物型Dの製造方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、化合物1を溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること；および結晶化を開始して遊離塩基無水物型Dを提供することを含む。その溶媒もしくは溶媒の混合物は、水を含まないか、ほぼ水を含まないものであろう。実施形態において、当該溶媒もしくは溶媒の混合物は、23℃で約0.15重量%未満、または約0.10重量%未満、または約0.05重量%未満、または約0重量%の含水量を有するものである。1実施形態において、溶媒もしくは溶媒の混合物は、約2.4%以下、または約2.2%以下、または約2.0%以下、または約1.5%以下の水分活性を有するであろう。溶媒もしくは溶媒の混合物は、例えば、酢酸エチル（EtOAc）、ヘプタン、およびこれらの組み合わせを含むことができる。1実施形態において、溶媒系は、ヘプタンの酢酸エチル中混合物を含む。一部の実施形態において、溶媒系は、酢酸エチル中に約10重量%、または約20重量%、または約30重量%、または約40重量%のヘプタンを含む。当該方法は通常、少なくとも約7℃、少なくとも約23℃、少なくとも約25℃以下、または少なくとも約30℃の温度で行う。1実施形態において、当該方法は約23℃で行う。ある種の態様において、結晶化開始段階は、溶媒もしくは溶媒の混合物を混和して、結晶化を開始させるのに十分な攪拌を提供することを含む。ある種の態様において、結晶化開始段階は、溶媒もしくは溶媒の混合物に遊離塩基無水物型Dの結晶をシード添加することを含む。ある種の態様において、結晶化開始段階は、溶媒もしくは溶媒の混合物を混和することおよび溶媒もしくは溶媒の混合物に遊離塩基無水物型Dの結晶をシード添加することの両方を含む。

10

20

【0863】

E. <結晶性酒石酸塩水和物の製造>

本開示はさらに、酒石酸塩水和物の製造方法に関するものである。1実施形態において、当該方法は、化合物1およびL-酒石酸を溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させて結晶化溶液を形成すること；およびその結晶化溶液から酒石酸塩水和物を結晶化させることを含む。当該溶媒もしくは溶媒の混合物は、例えば、水および／または、例えば、1以上の極性溶媒（例えば、酢酸イソプロピル）を含むことができる。その溶媒もしくは溶媒の混合物は、逆溶媒（例えば、酢酸イソプロピル）も含むことができる。ある種の態様において、当該方法はさらに、溶媒もしくは溶媒の混合物に酒石酸塩水和物の結晶をシード添加することを含む。

30

【0864】

その結晶化は通常、約40℃未満の温度で行う。逆溶媒を用いる場合、添加を比較的速い速度で行うと、代表的には非晶質酒石酸塩が沈殿し、添加を比較的低速で行うと、得られるスラリーが粘稠となり得ることから、逆溶媒には中等度の添加速度を用いる。溶媒取り込み、固体特性（例えば、硬く大きい固体）および取り扱い、および装置への損傷などのフィルターケーキの圧密化に関連する可能性のある問題を回避するため、濾過、洗浄および乾燥の適切な制御が必要となり得る。乾燥させた酒石酸塩水和物取得物の特性に応じて、粉碎には、剪断式ミルではなく機械的衝撃型のミルが必要となり得る（コムル（comill）など）。

40

【0865】

図1Cは、酒石酸塩水和物の一つの製造方法を模式的に示している。

【0866】

XI. <製法限定製造物（プロダクト・バイ・プロセス）>

本開示は、本開示に記載のいずれかの方法に従って製造される化合物1の固体型に関するものである。

【0867】

1実施形態において、製造される固体型は非晶質遊離塩基である。

【0868】

50

1 実施形態において、製造される固体型は遊離塩基水和物型 B である。

【0869】

1 実施形態において、製造される固体型は遊離塩基水和物型 C である。

【0870】

1 実施形態において、製造される固体型は酒石酸塩水和物である。

【0871】

1 実施形態において、製造される固体型は遊離塩基無水物型 D である。

【0872】

XII. <追加の実施形態>

一部の態様において、本開示は、下記の別の実施形態に関するものである。

10

【0873】

実施形態 A：(3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性水和物。

【0874】

実施形態 A 1：前記水和物が半水和物である、実施形態 A の結晶性水和物。

【0875】

実施形態 A 2：単色 K α 1 光により約 25°C で測定した場合に 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、および 21.7 ± 0.2 ° 2 θ でのピークを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する、実施形態 A または実施形態 A 1 の結晶性水和物。

20

【0876】

実施形態 A 3：前記 X 線粉末回折パターンがさらに、単色 K α 1 光により約 25°C で測定した場合に 15.5 ± 0.2 ° 2 θ でのピークを特徴とする、実施形態 A 2 の結晶性水和物。

【0877】

実施形態 A 4：前記 X 線粉末回折パターンがさらに、単色 K α 1 光により約 25°C で測定した場合に 17.0 ± 0.2 ° 2 θ でのピークを特徴とする、実施形態 A 3 の結晶性水和物。

【0878】

実施形態 A 5：前記 X 線粉末回折パターンがさらに、単色 K α 1 光により約 25°C で測定した場合に 20.9 ± 0.2 ° 2 θ でのピークを特徴とする、実施形態 A 4 の結晶性水和物。

30

【0879】

実施形態 A 6：前記結晶性水和物が、実質的に図 3 C に示した X 線粉末回折パターンを有する実施形態 A から A 5 のいずれか一つの結晶性水和物。

【0880】

実施形態 A 7：前記結晶性水和物が、実質的に図 4 E に示した熱重量分析プロファイルを示す、実施形態 A から A 6 のいずれか一つの結晶性水和物。

【0881】

実施形態 A 8：前記結晶性水和物が、実質的に図 5 C に示した示差走査熱量測定プロファイルを示す、実施形態 A から A 7 のいずれか一つの結晶性水和物。

40

【0882】

実施形態 A 9：前記結晶性水和物が、実質的に図 6 B に示した水分吸着等温線プロファイルを示す、実施形態 A から A 8 のいずれか一つの結晶性水和物。

【0883】

実施形態 A 10：前記結晶性水和物が、10°C/分の速度で加熱した場合に約 120°C および 160°C の間で約 2.3% から約 2.6% の重量損失；および 10°C/分の速度で加熱した場合に約 120°C および約 170°C の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイルを示す熱重量分析プロファイルを示す、実施形態 A から A 9 のいずれか一つの結晶性水和物。

50

【0884】

実施形態A11：前記結晶性水和物が斜方格子形を有する、AからA10のいずれか一つ実施形態の結晶性水和物。

【0885】

実施形態A12：前記結晶性水和物がP212121空間群を有する、実施形態A11の結晶性水和物。

【0886】

実施形態A13：前記結晶性水和物がそれぞれ約12.7 Å、約13.1 Å、および約22.6 Åの単位格子a、bおよびc値を有する、実施形態A11またはA12の結晶性水和物。

【0887】

実施形態A14：単色Kα1光により約25℃で測定した場合に3.1±0.2、9.3±0.2、および12.0±0.2°2θでのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する実施形態Aの結晶性水和物。

【0888】

実施形態A15：前記X線粉末回折パターンがさらに、単色Kα1光により約25℃で測定した場合に20.8±0.2°2θでのピークを特徴とする、実施形態A14の結晶性水和物。

【0889】

実施形態A16：前記X線粉末回折パターンがさらに、単色Kα1光により約25℃で測定した場合に25.0±0.2°2θでのピークを特徴とする、実施形態A15の結晶性水和物。

【0890】

実施形態A17：前記結晶性水和物が、実質的に図3Bに示したX線粉末回折パターンを有する、実施形態AまたはA14からA16のいずれか一つの結晶性水和物。

【0891】

実施形態A18：前記結晶性水和物が、実質的に図4Dに示した熱重量分析プロファイルを有する、実施形態AまたはA14からA17のいずれか一つの結晶性水和物。

【0892】

実施形態A19：前記結晶性水和物が、実質的に図5Bに示した示差走査熱量測定プロファイルを有する、実施形態AまたはA14からA18のいずれか一つの結晶性水和物。

【0893】

実施形態A20：実施形態AからA19のいずれか一つの結晶性水和物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【0894】

実施形態A21：組成物中の(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの約90重量%超が、単色Kα1光により約25℃で測定した場合に13.4±0.2、15.1±0.2、および21.7±0.2°2θでのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性水和物である、実施形態A20の医薬組成物。

【0895】

実施形態A22：組成物中の(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの約90重量%超が、単色Kα1光により約25℃で測定した場合に3.1±0.2、9.3±0.2、および12.0±0.2°2θでのピークを含むX線粉末回折パターンを有する(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2,

10

20

30

40

50

2, 2-トリフルオロエチル)-ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性水和物である、実施形態 A 20 の医薬組成物。

【0896】

実施形態 B：非晶質遊離塩基 (3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-1-カルボキサミド。

【0897】

実施形態 B 1：約 12 重量%未満の水を含む実施形態 B の非晶質遊離塩基 (3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-1-カルボキサミド。

10

【0898】

実施形態 B 2：約 119℃に開始するガラス転移温度を有する実施形態 B または B 1 の非晶質遊離塩基 (3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-1-カルボキサミド。

【0899】

実施形態 B 3：約 122℃のガラス転移中間温度を有する実施形態 B から B 2 のいずれかの非晶質遊離塩基 (3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-1-カルボキサミド。

20

【0900】

実施形態 B 4：実施形態 B から B 3 のいずれか一つの非晶質遊離塩基 (3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-1-カルボキサミドおよび薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【0901】

実施形態 B 5：組成物中の (3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-1-カルボキサミドの約 90 重量%超が非晶質遊離塩基 (3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-1-カルボキサミドである実施形態 B 4 の医薬組成物。

30

【0902】

実施形態 C：(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性無水物。

【0903】

実施形態 C 1：単色 K α 1 光により約 25℃で測定した場合に 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、および 20.3 ± 0.2 ° 2 θ でのピークを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する実施形態 C の結晶性無水物。

40

【0904】

実施形態 C 2：前記 X 線粉末回折パターンがさらに、単色 K α 1 光により約 25℃で測定した場合に 4.0 ± 0.2 ° 2 θ でのピークを特徴とする、実施形態 C 1 の結晶性無水物。

【0905】

実施形態 C 3：前記 X 線粉末回折パターンがさらに、単色 K α 1 光により約 25℃で測定した場合に 19.0 ± 0.2 ° 2 θ でのピークを特徴とする、実施形態 C 2 の結晶性無水物。

【0906】

実施形態 C 4：X 線粉末回折パターンがさらに、単色 K α 1 光により約 25℃で測定し

50

た場合に 18.4 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、および $24.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ でのピークを特徴とする、実施形態 C3 の結晶性無水物。

【0907】

実施形態 C5：結晶性無水物が、実質的に図 3 J に示した X 線粉末回折パターンを有する、実施形態 C から C4 のいずれか一つの結晶性無水物。

【0908】

実施形態 C6：結晶性無水物が、実質的に図 4 I に示した熱重量分析プロファイル有する、実施形態 C から C5 のいずれか一つの結晶性無水物。

【0909】

実施形態 C7：結晶性無水物が、実質的に図 5 E に示した示差走査熱量測定プロファイル有する、C から C6 のいずれか一つの実施形態の結晶性無水物。

10

【0910】

実施形態 C8：結晶性無水物が、実質的に図 6 D に示した水分吸着等温線プロファイル有する、実施形態 C から C7 のいずれか一つの結晶性無水物。

【0911】

実施形態 C9：結晶性無水物が斜方格子形を有する、実施形態 C から C8 のいずれか一つの結晶性無水物。

【0912】

実施形態 C10：結晶性無水物が P 2 1 2 1 2 空間群を有する、実施形態 C から C9 のいずれか一つの結晶性無水物。

20

【0913】

実施形態 C11：結晶性無水物が、それぞれ約 $43.8 \text{ \AA}$ 、約 $8.6 \text{ \AA}$ 、および約 $9.2 \text{ \AA}$ の単位格子 a、b および c 値を有する、実施形態 C から C10 のいずれか一つの結晶性無水物。

【0914】

実施形態 C12：結晶性無水物が、 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 43°C および 188°C の間で約 0.5% から約 0.8% の重量損失を示す熱重量分析プロファイル；および $10^\circ\text{C}/\text{分}$ の速度で加熱した場合に約 180°C および約 220°C の間で吸熱を含む示差走査熱量測定プロファイル有する、実施形態 C から C11 のいずれか一つの結晶性無水物。

30

【0915】

実施形態 C13：結晶性無水物が約 199.6°C の開始融点を有する、実施形態 C から C12 のいずれか一つの結晶性無水物。

【0916】

実施形態 C14：実施形態 C から C13 のいずれかの結晶性無水物、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【0917】

実施形態 C15：組成物中の (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの約 90 重量% 超が、単色 $K\alpha 1$ 光により約 25°C で測定した場合に 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、および $20.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ でのピークを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性無水物である、実施形態 C14 の医薬組成物。

40

【0918】

実施形態 D：(3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド酒石酸塩、約 10 重量/重量% から約 35 重量/重量% の酒石酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸およびこれらの組み合わせからなる群か

50

ら選択される有機酸、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【0919】

実施形態D1：酒石酸塩が結晶性（3S，4R）-3-エチル-4-（3H-イミダゾ[1，2-a]ピロロ[2，3-e]ピラジン-8-イル）-N-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-1-カルボキサミド酒石酸塩・四水和物である、実施形態Dの医薬組成物。

【0920】

実施形態D2：酒石酸塩が、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に3.9±0.2、6.8±0.2、および14.1±0.2°2 θ でのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する、実施形態Dまたは実施形態D1の医薬組成物。

10

【0921】

実施形態D3：酒石酸塩が、実質的に図3Dに示したX線粉末回折パターンを有する、実施形態DからD2のいずれか一つの医薬組成物。

【0922】

実施形態D4：酒石酸塩が、実質的に図4Fに示した熱重量分析プロファイルを有する、実施形態DからD3のいずれか一つの医薬組成物。

【0923】

実施形態D5：酒石酸塩が、実質的に図5Dに示した示差走査熱量測定プロファイルを有する、実施形態DからD4のいずれか一つの医薬組成物。

【0924】

実施形態D6：酒石酸塩が、実質的に図6Cに示した水分吸着等温線プロファイルを有する、実施形態DからD5のいずれか一つの医薬組成物。

20

【0925】

実施形態D7：組成物中の（3S，4R）-3-エチル-4-（3H-イミダゾ[1，2-a]ピロロ[2，3-e]ピラジン-8-イル）-N-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-1-カルボキサミドの約90重量%超が、結晶性（3S，4R）-3-エチル-4-（3H-イミダゾ[1，2-a]ピロロ[2，3-e]ピラジン-8-イル）-N-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピロリジン-1-カルボキサミド酒石酸塩・四水和物である、実施形態DからD6のいずれか一つの医薬組成物。

【0926】

実施形態E：組成物が放出制御ポリマーを含む、実施形態A20からA22、B4、B5、C14、C15、またはDからD7のいずれか一つの医薬組成物。

30

【0927】

実施形態E1：放出制御ポリマーが親水性ポリマーである、実施形態Eの医薬組成物。

【0928】

実施形態E2：放出制御ポリマーが1000から150，000mPa・sの粘度を有するセルロース誘導体である、実施形態EまたはE1の医薬組成物。

【0929】

実施形態E3：放出制御ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびポリアルケニルポリエーテルで架橋したアクリル酸のコポリマー、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態EからE2のいずれか一つの医薬組成物。

40

【0930】

実施形態E4：放出制御ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態EからE3のいずれか一つの医薬組成物。

【0931】

実施形態E5：放出制御ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである、実施形態EからE4のいずれか一つの医薬組成物。

【0932】

50

実施形態 E 6 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースがグレード E、F もしくは K である、実施形態 E 5 の医薬組成物。

【0933】

実施形態 E 6 : ヒドロキシプロピルメチルセルロースが Hypromellose 208 である、実施形態 E 5 の医薬組成物。

【0934】

実施形態 E 7 : 組成物が充填剤を含む、実施形態 E から E 6 のいずれか一つの医薬組成物。

【0935】

実施形態 E 8 : 充填剤が、微結晶セルロース、マンニトール、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 E 7 の医薬組成物。

10

【0936】

実施形態 E 9 : 組成物が潤滑剤を含む、実施形態 E から E 8 のいずれか一つの医薬組成物。

【0937】

実施形態 E 10 : 組成物が流動促進剤を含む、実施形態 E から E 9 のいずれか一つの医薬組成物。

【0938】

実施形態 E 11 : 組成物が pH 調節剤を含む、実施形態 E から E 10 のいずれか一つの医薬組成物。

20

【0939】

実施形態 E 12 : pH 調節剤が、酒石酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 E 11 の医薬組成物。

【0940】

実施形態 E 13 : pH 調節剤が、酒石酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 E 11 または E 12 の医薬組成物。

【0941】

実施形態 E 14 : pH 調節剤が、酒石酸、フマル酸、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 E 11 から E 13 のいずれか一つの医薬組成物。

【0942】

実施形態 E 15 : pH 調節剤が酒石酸である、実施形態 E 11 から E 14 のいずれか一つの医薬組成物。

30

【0943】

実施形態 E 16 : pH 調節剤がフマル酸またはクエン酸である、実施形態 E 11 から E 14 のいずれか一つの医薬組成物。

【0944】

実施形態 E 17 : pH 調節剤が約 10 から約 35 重量／重量%の量で存在する、実施形態 E 11 から E 16 のいずれか一つの医薬組成物。

【0945】

実施形態 E 18 : pH 調節剤が、約 20 から約 35 重量／重量%の量で存在する、実施形態 E 11 から E 17 のいずれか一つの医薬組成物。

40

【0946】

実施形態 E 19 : pH 調節剤が、約 20 から約 30 重量／重量%の量で存在する、実施形態 E 11 から E 18 のいずれか一つの医薬組成物。

【0947】

実施形態 E 20 : pH 調節剤が、約 20 から約 25 重量／重量%の量で存在する、実施形態 E 11 から E 19 のいずれか一つの医薬組成物。

【0948】

実施形態 E 21 : pH 調節剤が、約 10 重量／重量%の量で存在する、実施形態 E 11 から E 20 のいずれか一つの医薬組成物。

50

【0949】

実施形態E22：pH調節剤が、約20重量／重量％の量で存在する、実施形態E11からE20のいずれか一つの医薬組成物。

【0950】

実施形態E23：pH調節剤が約30重量／重量％の量で存在する、実施形態E11からE20のいずれか一つの医薬組成物。

【0951】

実施形態F：JAK-1関連状態の治療方法であって、その状態を患うかそれに感受性の対象者に対して、治療上有効量の実施形態AからA19、BからB3、またはCからC13のいずれか一つの(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを投与することを含む方法。

10

【0952】

実施形態F1：(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの治療上有効量が、7.5mg 1日1回、15mg 1日1回、30mg 1日1回、および45mg 1日1回からなる群から選択される、実施形態Fの方法。

【0953】

実施形態F2：JAK-1関連状態の治療方法であって、その状態を患うかそれに感受性の対象者に対して、実施形態A20からA22、B4、B5、C14、C15、DからD7、またはEからE23のいずれか一つの医薬組成物を投与することを含む方法。

20

【0954】

実施形態F2a：前記状態が免疫調節、炎症、および増殖性疾患からなる群から選択される、実施形態FからF2のいずれか一つの方法。

【0955】

実施形態F2b：(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドが遊離塩基水和物型Cである、実施形態FからF2aのいずれか一つの方法。

30

【0956】

実施形態F3：JAK-1関連状態の治療での使用のための実施形態AからA19、BからB3、またはCからC13のいずれか一つの(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド。実施形態E3のある種の態様において、その状態を患うかそれに感受性の対象者に対して、治療上有効量の実施形態AからA19、BからB3、またはCからC13のいずれか一つの(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを投与することを含む使用。1実施形態において、前記状態は、免疫調節、炎症、および増殖性疾患からなる群から選択される。実施形態F3におけるある種の態様において、(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドは遊離塩基水和物型Cであることができる。実施形態F3における一部の態様において、(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの治療上有効量は、7.5mg 1日1回、15mg 1日1回、30mg 1日1回、および45mg 1日1回からなる群から選択される。

40

【0957】

実施形態F4：JAK-1関連状態の治療での使用のための、実施形態A20からA2

50

2、B 4、B 5、C 1 4、C 1 5、D から D 7、または E から E 2 3 のいずれか一つの医薬組成物。実施形態 F 4 のある種の態様において、前記使用は、その状態を患うかそれに感受性の対象者に対して医薬組成物を投与することを含む。1 実施形態において、前記状態は、免疫調節、炎症、および増殖性疾患からなる群から選択される。実施形態 F 4 におけるある種の態様において、組成物は遊離塩基水和物型 C を含む。

【0958】

実施形態 G：関節リウマチ、若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、尋常性乾癬、爪乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、円形脱毛症、汗腺腫瘍、アトピー性皮膚炎、および全身性エリテマトーデスからなる群から選択される状態の治療方法であって、その状態を患うかそれに感受性の対象者に対して治療上有効量の実施形態 A から A 1 9、B から B 3、または C から C 1 3 のいずれか一つの (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを投与することを含む方法。

10

【0959】

実施形態 G 1：(3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの治療上有効量が、7.5 mg 1 日 1 回、15 mg 1 日 1 回、30 mg 1 日 1 回、および 45 mg 1 日 1 回からなる群から選択される、実施形態 G の方法。

20

【0960】

実施形態 G 2：関節リウマチ、若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、尋常性乾癬、爪乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、円形脱毛症、汗腺腫瘍、アトピー性皮膚炎、および全身性エリテマトーデスからなる群から選択される状態の治療方法であって、その状態を患うかそれに感受性の対象者に対して実施形態 A 2 0 から A 2 2、B 4、B 5、C 1 4、C 1 5、D から D 7、または E から E 2 3 のいずれか一つの医薬組成物を投与することを含む方法。

【0961】

実施形態 G 3：前記状態が関節リウマチである、実施形態 G から G 2 のいずれか一つの方法。

30

【0962】

実施形態 G 3 a：(3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドが遊離塩基水和物型 C である、実施形態 G から G 3 のいずれか一つの方法。

【0963】

実施形態 G 4：関節リウマチ、若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、尋常性乾癬、爪乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、円形脱毛症、汗腺腫瘍、アトピー性皮膚炎、および全身性エリテマトーデスからなる群から選択される状態の治療における使用のための、実施形態 A から A 1 9、B から B 3、または C から C 1 3 のいずれか一つの (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド。実施形態 G 4 のある種の態様において、当該使用は、治療上有効量の実施形態 A から A 1 9、B から B 3、または C から C 1 3 のいずれか一つの (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドをその状態を患うかそれに感受性の対象者に投与することを含む。1 実施形態において、前記状態は関節リウマチである。一部の場合で、実施形態 G 4 において、(3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの治

40

50

療上有効量は、7.5mg 1日1回、15mg 1日1回、30mg 1日1回、および45mg 1日1回からなる群から選択することができる。ある種の態様において、実施形態G4において、(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドは遊離塩基水和物型Cであることができる。

【0964】

実施形態G5：関節リウマチ、若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、尋常性乾癬、爪乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、円形脱毛症、汗腺腫瘍、アトピー性皮膚炎、および全身性エリテマトーデスからなる群から選択される状態の治療における使用のための、実施形態A20からA22、B4、B5、C14、C15、DからD7、またはEからE23のいずれか一つの医薬組成物。実施形態G5のある種の態様において、前記使用は、前記医薬組成物を、その状態を患うかそれに感受性の対象者に投与することを含む。1実施形態において、前記状態は関節リウマチである。実施形態G5におけるある種の態様において、前記組成物は遊離塩基水和物型Cを含む。

10

【0965】

実施形態H：中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、その状態を患うかそれに感受性の対象者に対して治療上有効量の実施形態AからA19、BからB3、またはCからC13のいずれか一つの(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを投与することを含む方法。

20

【0966】

実施形態H1：(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの治療上有効量が約7.5mg 1日1回である、実施形態Hの方法。

【0967】

実施形態H2：(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの治療上有効量が約15mg 1日1回である、実施形態Hの方法。

30

【0968】

実施形態H3：(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの治療上有効量が約30mg 1日1回である、実施形態Hの方法。

【0969】

実施形態H4：(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの治療上有効量が約45mg 1日1回である、実施形態Hの方法。

40

【0970】

実施形態H5：中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、その状態を患うかそれに感受性の対象者に対して、実施形態A20からA22、B4、B5、C14、C15、DからD7、またはEからE23のいずれか一つの医薬組成物を投与することを含む方法。

【0971】

実施形態H6：(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドが遊離塩基水和物型Cである、実施形態HからH5のいずれか一つの方法。

50

【0972】

実施形態H7：対象者がメトトレキセートに対して不十分な応答を有していた、実施形態HからH6のいずれか一つの方法。

【0973】

実施形態H8：対象者が関節リウマチに関して承認されたバイオ医薬品に対して不十分な応答を有していた、実施形態HからH7のいずれか一つの方法。

【0974】

実施形態H9：対象者が関節リウマチに関して承認されたバイオ医薬品の投与をこれまで受けたことがない、実施形態HからH8のいずれか一つの方法。

【0975】

実施形態H10：中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療での使用のための、実施形態AからA19、BからB3、またはCからC13のいずれか一つの(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド。実施形態H10のある種の態様において、前記使用は、その状態を患うかそれに感受性の対象者に対して、治療上有効量の実施形態AからA19、BからB3、またはCからC13のいずれか一つの(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを投与することを含む。実施形態H10における1態様において、(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの治療上有効量は約7.5mgまたは約15mgまたは約30mgまたは約45mg 1日1回である。

【0976】

実施形態H11：中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療での使用のための、実施形態A20からA22、B4、B5、C14、C15、DからD7、またはEからE23のいずれか一つの医薬組成物。実施形態H11のある種の態様において、前記使用は、その状態を患うかそれに感受性の対象者に対して前記医薬組成物を投与することを含む。

【0977】

実施形態I：関節リウマチを有する対象者の治療方法であって、対象者に対して、単位製剤当たり約7.5mgの(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを1日1回経口投与することを含む方法。

【0978】

実施形態I1：関節リウマチを有する対象者の治療方法であって、当該方法が対象者に対して、単位製剤当たり約7.5mgの実施形態AからA19、BからB3、またはCからC13のいずれか一つの(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを1日1回経口投与することを含む方法。

【0979】

実施形態I1a：関節リウマチを有する対象者の治療での使用のための、実施形態AからA19、BからB3、またはCからC13のいずれか一つの(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド。実施形態E1aのある種の態様において、前記使用は、対象者に対して、単位製剤当たり約7.5mgの実施形態AからA19、BからB3、またはCからC13のいずれか一つの(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを1日1回経口投与することを含む。

【0980】

実施形態 I 2：関節リウマチを有する対象者の治療方法であって、対象者に対して、実施形態 A 20 から A 22、B 4、B 5、C 14、C 15、D から D 7、または E から E 23 のいずれか一つの医薬組成物を 1 日 1 回経口投与することを含み、前記組成物が単位製剤当たり約 7.5 mg の (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを含む方法。

【0981】

実施形態 I 3：関節リウマチを有する対象者の治療での使用のための、実施形態 A 20 から A 22、B 4、B 5、C 14、C 15、D から D 7、または E から E 23 のいずれか一つの医薬組成物。実施形態 I 3 のある種の態様において、前記使用は、対象者に対して前記医薬組成物を 1 日 1 回経口投与することを含み、当該組成物は、単位製剤当たり約 7.5 mg の (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを含む。

10

【0982】

実施形態 I 4：関節リウマチを有する対象者の治療方法であって、単位製剤当たり約 15 mg の (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを対象者に対して 1 日 1 回経口投与することを含む方法。

【0983】

20

実施形態 I 5：関節リウマチを有する対象者の治療方法であって、単位製剤当たり約 15 mg の実施形態 A から A 19、B から B 3、または C から C 13 のいずれか一つの (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを対象者に対して 1 日 1 回経口投与することを含む方法。

【0984】

実施形態 I 6：関節リウマチを有する対象者の治療での使用のための、実施形態 A から A 19、B から B 3、または C から C 13 のいずれか一つの (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド。実施形態 I 6 のある種の態様において、前記使用は、単位製剤当たり約 15 mg の実施形態 A から A 19、B から B 3、または C から C 13 のいずれか一つの (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを対象者に 1 日 1 回経口投与することを含む。

30

【0985】

実施形態 I 7：関節リウマチを有する対象者の治療方法であって、実施形態 A 20 から A 22、B 4、B 5、C 14、C 15、D から D 7、または E から E 23 のいずれか一つの医薬組成物を対象者に対して 1 日 1 回経口投与することを含み、前記組成物が単位製剤当たり約 15 mg の (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを含む方法。

40

【0986】

実施形態 I 8：関節リウマチを有する対象者の治療での使用のための、実施形態 A 20 から A 22、B 4、B 5、C 14、C 15、D から D 7、または E から E 23 のいずれか一つの医薬組成物。実施形態 I 8 のある種の態様において、前記使用は、前記医薬組成物を対象者に 1 日 1 回経口投与することを含み、前記組成物は、単位製剤当たり約 15 mg の (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを含む。

50

【0987】

実施形態 I 9：関節リウマチを有する対象者の治療方法であって、単位製剤当たり約 30mg の (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを対象者に対して 1 日 1 回経口投与することを含む方法。

【0988】

実施形態 I 10：関節リウマチを有する対象者の治療方法であって、単位製剤当たり約 30mg の実施形態 A から A 19、B から B 3、または C から C 13 のいずれか一つの (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを対象者に対して 1 日 1 回経口投与することを含む方法。

10

【0989】

実施形態 I 11：関節リウマチを有する対象者の治療での使用のための、実施形態 A から A 19、B から B 3、または C から C 13 のいずれか一つの (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド。実施形態 I 11 のある種の態様において、前記使用は、単位製剤当たり約 30mg の実施形態 A から A 19、B から B 3、または C から C 13 のいずれか一つの (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドのを対象者に 1 日 1 回経口投与することを含む。

20

【0990】

実施形態 I 12：関節リウマチを有する対象者の治療方法であって、実施形態 A 20 から A 22、B 4、B 5、C 14、C 15、D から D 7、または E から E 23 のいずれか一つの医薬組成物を対象者に対して 1 日 1 回経口投与することを含み、前記組成物が、単位製剤当たり約 30mg の (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを含む方法。

【0991】

実施形態 I 13：関節リウマチを有する対象者の治療での使用のための、実施形態 A 20 から A 22、B 4、B 5、C 14、C 15、D から D 7、または E から E 23 のいずれか一つの医薬組成物。実施形態 I 13 のある種の態様において、前記使用は、医薬組成物を対象者に 1 日 1 回経口投与することを含み、前記組成物は、単位製剤当たり約 30mg の (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを含む。

30

【0992】

実施形態 I 14：関節リウマチを有する対象者の治療方法であって、単位製剤当たり約 45mg の (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを対象者に対して 1 日 1 回経口投与することを含む方法。

40

【0993】

実施形態 I 15：関節リウマチを有する対象者の治療方法であって、単位製剤当たり約 45mg の実施形態 A から A 19、B から B 3、または C から C 13 のいずれか一つの (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを対象者に対して 1 日 1 回経口投与することを含む方法。

【0994】

実施形態 I 16：関節リウマチを有する対象者の治療での使用のための、実施形態 A から A 19、B から B 3、または C から C 13 のいずれか一つの (3S, 4R) - 3 - エチ

50

ルー４－（３Ｈ－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピロロ〔２，３－ｅ〕ピラジン－８－イル）－
Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミド。実施形態Ｉ
１６のある種の態様において、前記使用は、単位製剤当たり約４５ｍｇの実施形態Ａから
Ａ１９、ＢからＢ３、またはＣからＣ１３のいずれか一つの（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル
－４－（３Ｈ－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピロロ〔２，３－ｅ〕ピラジン－８－イル）－Ｎ
－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミドを対象者に１日
１回経口投与することを含む。

【０９９５】

実施形態Ｉ１７：関節リウマチを有する対象者の治療方法であって、実施形態Ａ２０か
らＡ２２、Ｂ４、Ｂ５、Ｃ１４、Ｃ１５、ＤからＤ７、またはＥからＥ２３のいずれか一
つの医薬組成物を対象者に対して１日１回経口投与することを含み、前記組成物が、単位
製剤当たり約４５ｍｇの（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ〔１，２－
ａ〕ピロロ〔２，３－ｅ〕ピラジン－８－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチ
ル）ピロリジン－１－カルボキサミドを含む方法。

【０９９６】

実施形態Ｉ１８：関節リウマチを有する対象者の治療での使用のための、実施形態Ａ２
０からＡ２２、Ｂ４、Ｂ５、Ｃ１４、Ｃ１５、ＤからＤ７、またはＥからＥ２３のいずれ
か一つの医薬組成物。実施形態Ｉ１８のある種の態様において、前記使用は、医薬組成物
を対象者に１日１回経口投与することを含み、前記組成物は、単位製剤当たり約４５ｍ
ｇの（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピロロ〔２，３－
ｅ〕ピラジン－８－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－
カルボキサミドを含む。

【０９９７】

実施形態Ｊ：実施形態Ａ１またはＡ２の結晶性水和物の製造方法であって、
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピロロ〔２，３－
ｅ〕ピラジン－８－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－
カルボキサミドを溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること；および
結晶化を開始させて前記結晶性水和物を提供すること
を含む方法。

【０９９８】

実施形態Ｊ１：前記溶媒もしくは溶媒の混合物が逆溶媒を含む実施形態Ｊの方法。

【０９９９】

実施形態Ｊ２：前記溶媒もしくは溶媒の混合物が極性溶媒を含む実施形態ＪまたはＪ１
の方法。

【１０００】

実施形態Ｊ３：前記溶媒もしくは溶媒の混合物が非極性溶媒を含む実施形態ＪまたはＪ
１の方法。

【１００１】

実施形態Ｊ４：結晶化開始段階が溶媒もしくは溶媒の混合物を混和することを含む、実
施形態ＪからＪ３のいずれか一つの方法。

【１００２】

実施形態Ｊ５：結晶化開始段階が、溶媒もしくは溶媒の混合物に、実施形態Ａ１または
Ａ２の結晶性水和物の結晶をシード添加することを含む、実施形態ＪからＪ４のいずれか
一つの方法。

【１００３】

実施形態Ｊ６：結晶化開始段階が、溶媒もしくは溶媒の混合物を混和すること、および
溶媒もしくは溶媒の混合物に、実施形態Ａ１またはＡ２の結晶性水和物の結晶をシード添
加することの両方を含む、実施形態ＪからＪ５のいずれか一つの方法。

【１００４】

実施形態Ｊ７：前記方法が逆溶媒を前記溶媒もしくは溶媒の混合物に加えることを含み

10

20

30

40

50

、前記溶媒もしくは溶媒の混合物が極性溶媒を含む、実施形態 J の方法。

【1005】

実施形態 J 8：前記方法が逆溶媒を前記溶媒もしくは溶媒の混合物に加えることを含み、前記溶媒もしくは溶媒の混合物が非極性溶媒を含む、実施形態 J の方法。

【1006】

実施形態 J 9：前記方法が、逆溶媒を前記溶媒もしくは溶媒の混合物に加えること、および溶媒もしくは溶媒の混合物に、実施形態 A 1 または A 2 の結晶性水和物の結晶をシード添加することを含み、実施形態 J、J 7、または J 8 のいずれか一つの方法。

【1007】

実施形態 J 10：前記方法が、逆溶媒を前記溶媒もしくは溶媒の混合物に加えること、および前記溶媒もしくは溶媒の混合物を混和することを含み、実施形態 J、J 7、または J 8 のいずれか一つの方法。

【1008】

実施形態 J 11：前記方法が、逆溶媒を前記溶媒もしくは溶媒の混合物に加えること、ならびに前記溶媒もしくは溶媒の混合物に実施形態 A 2 の結晶性水和物の結晶をシード添加することおよび前記溶媒もしくは溶媒の混合物を混和することの両方を含む、実施形態 J、J 7、または J 8 のいずれか一つの方法。

【1009】

実施形態 J 12：前記結晶化を湿式ミルで行う、実施形態 J から J 11 のいずれか一つの方法。

【1010】

実施形態 K：実施形態 A 14 の結晶性水和物の製造方法であって、

(3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを、逆溶媒を含む溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること；および前記結晶性水和物の結晶化を開始するに十分な時間量にわたって、前記溶媒もしくは溶媒の混合物を約 15℃未満の温度に維持することを含み方法。

【1011】

実施形態 K 1：前記溶媒もしくは溶媒の混合物が極性溶媒を含む、実施形態 K の方法。

【1012】

実施形態 K 2：前記温度が約 10℃未満である、実施形態 K または K 1 の方法。

【1013】

実施形態 K 3：前記溶媒もしくは溶媒の混合物に実施形態 A 14 の結晶性水和物の結晶をシード添加することをさらに含む、実施形態 K から K 2 のいずれか一つの方法。

【1014】

実施形態 L：実施形態 B の非晶質遊離塩基 (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの製造方法であって、実施形態 A 14 の結晶性水和物を脱水することで、前記非晶質遊離塩基 (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを提供することを含む方法。

【1015】

実施形態 L 1：実施形態 B の非晶質遊離塩基 (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの製造方法であって、

(3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること；ならびに

前記溶媒もしくは溶媒の混合物の pH を約 8 より高い pH に調節して、前記非晶質遊離

10

20

30

40

50

塩基（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピロロ〔２，３－ｅ〕ピラジン－８－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミドの沈殿を開始することを含む方法。

【１０１６】

実施形態Ｌ２：前記溶媒もしくは溶媒の混合物が水を含む、実施形態Ｌ１の方法。

【１０１７】

実施形態Ｌ３：前記溶媒もしくは溶媒の混合物のｐＨを約１２以上のｐＨに調節する、実施形態Ｌ１またはＬ２の方法。

【１０１８】

実施形態Ｍ：実施形態Ｃの結晶性無水物の製造方法であって、

（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピロロ〔２，３－ｅ〕ピラジン－８－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミドを溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること（前記溶媒もしくは溶媒の混合物は約０．１５重量％未満の水を含む。）；ならびに

結晶化を開始して前記結晶性無水物を提供することを含む方法。

【１０１９】

実施形態Ｍ１：前記溶媒もしくは溶媒の混合物が、約２．４％以下の水分活性を有する実施形態Ｍの方法。

【１０２０】

実施形態Ｍ２：結晶化開始段階が溶媒もしくは溶媒の混合物を混和することを含む、実施形態ＭまたはＭ１の方法。

【１０２１】

実施形態Ｍ３：前記混和を少なくとも２３℃の温度で行う、実施形態Ｍ２の方法。

【１０２２】

実施形態Ｍ４：結晶化開始段階が、前記溶媒もしくは溶媒の混合物に実施形態ＣまたはＣ１の結晶性無水物の結晶をシード添加することを含む、実施形態ＭからＭ３のいずれか一つの方法。

【１０２３】

実施形態Ｎ：実施形態ＪからＪ１２のいずれかの方法によって製造される（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピロロ〔２，３－ｅ〕ピラジン－８－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミドの結晶性水和物。

【１０２４】

実施形態Ｎ１：実施形態ＫからＫ３のいずれか一つの方法によって製造される（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピロロ〔２，３－ｅ〕ピラジン－８－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミドの結晶性水和物。

【１０２５】

実施形態Ｎ２：実施形態ＬからＬ３のいずれか一つの方法によって製造される非晶質遊離塩基（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピロロ〔２，３－ｅ〕ピラジン－８－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミド。

【１０２６】

実施形態Ｎ３：実施形態ＭからＭ４のいずれか一つの方法によって製造される（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピロロ〔２，３－ｅ〕ピラジン－８－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミドの結晶性無水物。

【１０２７】

10

20

30

40

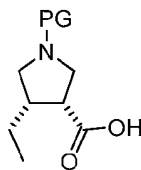
50

実施形態 O: (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩の製造方法であって、

a) 式 (I) の化合物:

【1028】

【化89】



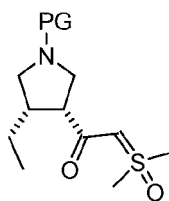
(I)

10

またはその薬学的に許容される塩をトリメチルスルホキソニウムクロライドと反応させて、式 (II) の化合物:

【1029】

【化90】



(II)

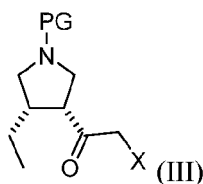
20

(PGは保護基である。)を形成すること;

b) 式 (II) の化合物を LiX およびスルホン酸と接触させて式 (III) の化合物:

【1030】

【化91】



(III)

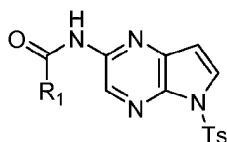
30

(XはBrまたはClである。)を形成すること;

c) 式 (III) の化合物を式 (IV) の化合物:

【1031】

【化92】



(IV)

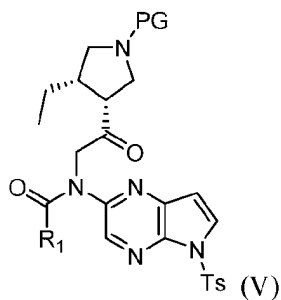
40

と反応させて、式 (V) の化合物:

【1032】

50

【化 9 3】



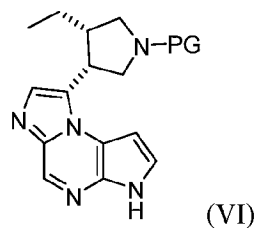
10

(R₁は、アルキル、アリール、および−OR₂からなる群から選択され；R₂はアルキルであり；Tsはトシルである。)を製造すること；

d) 式(V)の化合物をパーフルオロ酸無水物および有機塩基と接触させて、式(VI)の化合物：

【1033】

【化 9 4】



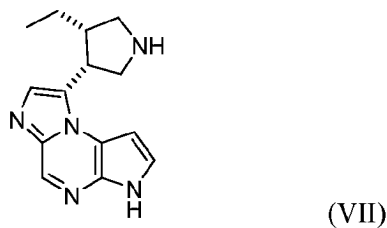
20

を形成すること；

e) 式(VI)の化合物を脱保護すること、および式(VII)の化合物：

【1034】

【化 9 5】



30

の薬学的に許容される塩を形成すること；ならびに

f) 式(VII)の化合物の薬学的に許容される塩を2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンと反応させて、(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを製造することを含む方法。

40

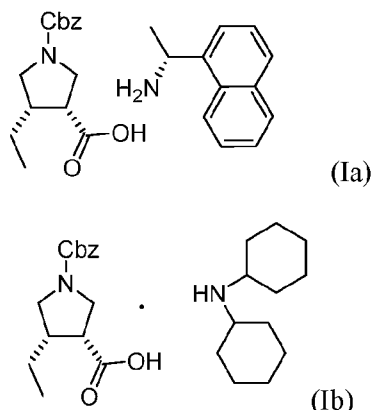
【1035】

実施形態01：式(I)の化合物の薬学的に許容される塩が、式(Ia)の化合物および式(Ib)の化合物：

【1036】

50

【化 9 6】



10

(Cbzはカルボキシベンジルである。) からなる群から選択される、実施形態〇の方法。

【1037】

実施形態〇2：トリメチルスルホキソニウムクロライドと反応させる前に、式(Ia)または(Ib)の化合物を酸と接触させることをさらに含む、実施形態〇1の方法。

【1038】

実施形態〇3：前記酸が、鉱酸または有機酸からなる群から選択される、実施形態〇2の方法。

20

【1039】

実施形態〇4：前記酸がリン酸、塩酸、酢酸、クエン酸、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される実施形態〇3の方法。

【1040】

実施形態〇5：前記酸がリン酸である実施形態〇4の方法。

【1041】

実施形態〇6：段階a)の反応をカルボニルジイミダゾールおよび強塩基の存在下に行う、実施形態〇から〇5のいずれか一つの方法。

【1042】

実施形態〇7：段階a)の反応をテトラヒドロフラン、水、およびメチルtertブチルエーテルからなる群から選択される溶媒中で行う、実施形態〇から〇6のいずれか一つの方法。

30

【1043】

実施形態〇8：段階b)の反応をテトラヒドロフラン、酢酸エチル、ヘプタン、エタノール、および水からなる群から選択される溶媒中で行う、実施形態〇から〇7のいずれか一つの方法。

【1044】

実施形態〇9：段階c)の反応を塩基存在下で行う、実施形態〇から〇8のいずれか一つの方法。

【1045】

実施形態〇10：段階c)の反応をジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチル、およびヘプタン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される溶媒中で行う、実施形態〇から〇9のいずれか一つの方法。

40

【1046】

実施形態〇11：段階d)の反応をアセトニトリル、トルエン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される溶媒中で行う、実施形態〇から〇10のいずれか一つの方法。

【1047】

実施形態〇12：段階d)で形成された反応混合物を水酸化物と接触させることをさらに含む、実施形態〇から〇11のいずれか一つの方法。

50

【1048】

実施形態013：前記水酸化物が水酸化ナトリウムである、実施形態012の方法。

【1049】

実施形態014：段階e)の反応をエタノール、酢酸イソプロピル、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される溶媒中で行う、実施形態0から013のいずれか一つの方法。

【1050】

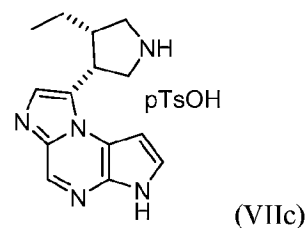
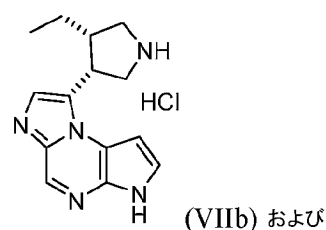
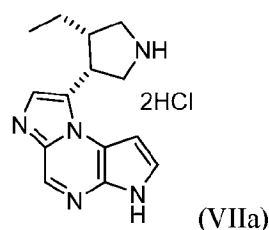
実施形態015：段階e)が、式(VII)の化合物を酸と接触させて式(VII)の化合物の薬学的に許容される塩を形成することを含む、実施形態0から014のいずれか一つの方法。

【1051】

実施形態016：前記式(VII)の化合物の薬学的に許容される塩が、下記のものからなる群から選択される、実施形態0から015のいずれか一つの方法。

【1052】

【化97】



【1053】

実施形態017：段階e)が、式(VI)の化合物を酸と接触させて、式(VII)の化合物の薬学的に許容される塩を形成することを含む、実施形態0から016のいずれか一つの方法。

【1054】

実施形態018：段階f)での前記式(VII)の化合物の薬学的に許容される塩が、式(VIIa)の化合物、式(VIIb)の化合物、および式(VIIc)の化合物からなる群から選択される、実施形態0から017のいずれか一つの方法。

【1055】

実施形態019：段階f)の反応をカルボニルジイミダゾール、リン酸二カリウム、および水酸化カリウムの存在下で行う、実施形態0から018のいずれか一つの方法。

【1056】

実施形態020：(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)

10

20

30

40

50

ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性水和物を製造することをさらに含み、

(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること；ならびに

結晶化を開始して前記結晶性水和物を提供することを含み、

結晶性水和物が半水和物である、実施形態OからO19のいずれか一つの方法。

【1057】

実施形態O21：実施形態O20の方法によって製造される(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性水和物。

10

【1058】

実施形態O22：(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性水和物を製造することをさらに含み、

(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを、逆溶媒を含む溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること；ならびに

前記結晶性水和物の結晶化を開始するに十分な時間量にわたり、前記溶媒もしくは溶媒の混合物を15℃未満の温度に維持すること；

20

を含み、

前記結晶性水和物が、単色K α 1光により約25℃で測定した場合に 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、および $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ でのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する実施形態OからO19のいずれか一つの方法。

【1059】

実施形態O23：実施形態O22の方法によって製造される(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性水和物。

30

【1060】

実施形態O24：非晶質遊離塩基(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを製造することをさらに含み、実施形態O22の方法で製造された結晶性水和物を脱水して非晶質遊離塩基(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを提供することを含む、実施形態OからO19のいずれか一つの方法。

【1061】

実施形態O25：非晶質遊離塩基(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを製造することをさらに含み、

40

(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること；ならびに

前記溶媒もしくは溶媒の混合物のpHを調節して、約8より高いpHとして、前記非晶質遊離塩基(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの沈殿を開始すること

を含む、実施形態OからO19のいずれか一つの方法。

50

【1062】

実施形態O26：実施形態O24またはO25の方法によって製造される非晶質遊離塩基(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド。

【1063】

実施形態O27：(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性無水物を製造することをさらに含み、

(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること(前記溶媒もしくは溶媒の混合物は、約0.15重量%未満の水を含む。)；ならびに

結晶化を開始させて前記結晶性無水物を提供することを含む、実施形態OからO19のいずれか一つの方法。

【1064】

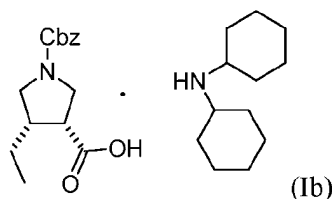
実施形態O28：実施形態O27の方法によって製造される(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性無水物。

【1065】

実施形態O29：前記式(I)の化合物の薬学的に許容される塩が、式(Ib)の化合物：

【1066】

【化98】



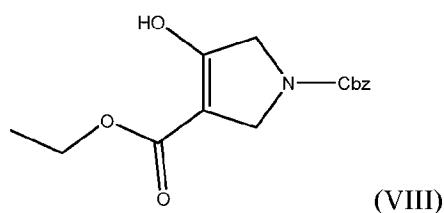
であり；

前記式(Ib)の化合物を、

(i) カルボキシベンジル-L-グリシンエチルエステルをアクリル酸エチルと反応させて、式(VIII)の化合物：

【1067】

【化99】



を形成し；

(ii) 式(VIII)の化合物を保護して式(IX)の化合物：

【1068】

10

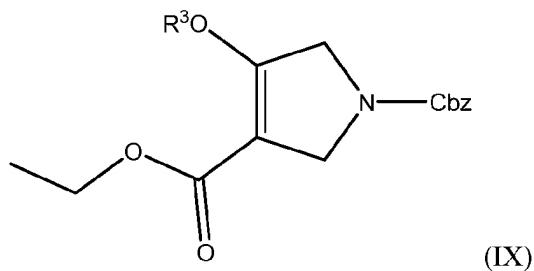
20

30

40

50

【化 1 0 0】



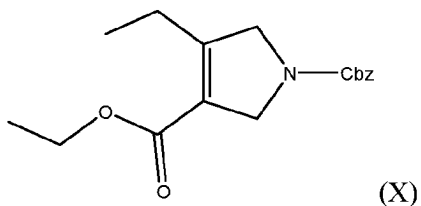
(R³は、CF₃SO₂-；CH₃SO₂-；およびトシルからなる群から選択される。
)を形成し；

10

(iii) 前記式 (IX) の化合物を、触媒の存在下にエチルボロン酸、エチルマグネシウムブロマイド、またはエチル亜鉛クロライドのうちの一つと接触させて、式 (X) の化合物：

【1 0 6 9】

【化 1 0 1】



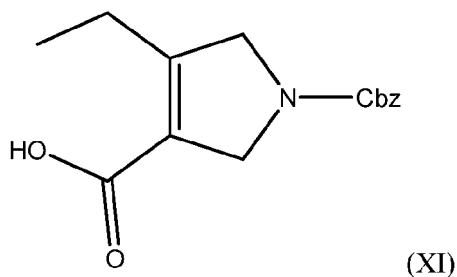
20

を形成し；

(iv) 前記式 (X) の化合物を加水分解して、式 (XI) の化合物：

【1 0 7 0】

【化 1 0 2】



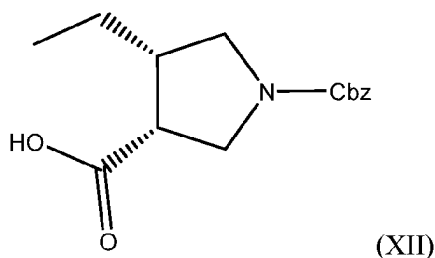
30

を製造し；

(v) 前記式 (XI) の化合物を式 (XII) の化合物：

【1 0 7 1】

【化 1 0 3】



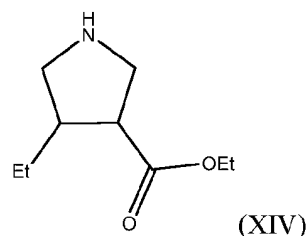
40

に変換し；

(vi) 前記式 (XII) の化合物をジシクロヘキシルアミンと接触させて式 (I b) の化合物を形成することによって製造し；

50

【化 106】

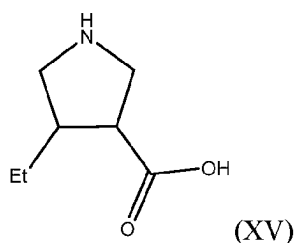


を形成し；

(iv) 式 (XIV) の化合物を加水分解して式 (XV) の化合物：

【1081】

【化 107】

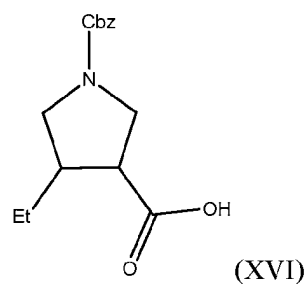


を形成し；

(v) 式 (XV) の化合物を N-ベンジルオキシカルボニルオキシコハク酸イミドと反応させて、式 (XVI) の化合物：

【1082】

【化 108】



を形成し；

(vi) 式 (XVI) の化合物を (R)-1-(ナフタレン-1-イル)エタンアミンと接触させて式 (Ia) の化合物を形成することで製造し；

Cbz がカルボキシベンジルであり；Bn がベンジルであり；Et がエチルである、実施形態 O から O19 のいずれか一つの方法。

【1083】

実施形態 O30a：段階 (i) の反応をピリジン、テトラヒドロフラン、およびこれらの組み合わせから選択される溶媒中で行う実施形態 O30 の方法。

【1084】

実施形態 O30b：式 (XIII) の化合物を、触媒および水素ガスによる水素化によって脱保護する、実施形態 O30 または O30a の方法。

【1085】

実施形態 O30c：式 (XIV) の化合物を塩酸と接触させて式 (XV) の化合物を形成する、実施形態 O30 から O30b のいずれか一つの方法。

【1086】

実施形態 P：

a) 式 (Ib) の化合物：

10

20

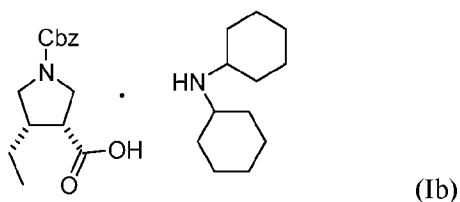
30

40

50

【 1 0 8 7 】

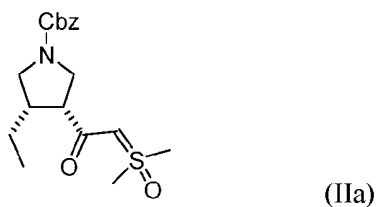
【 化 1 0 9 】



をカルボニルジイミダゾールおよび強塩基の存在下にトリメチルスルホキソニウムクロライドと反応させて、式 (I I a) の化合物：

【 1 0 8 8 】

【 化 1 1 0 】

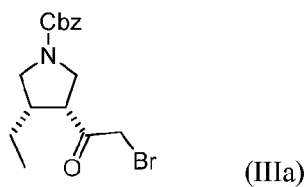


(C b z はカルボキシベンジルである。) を形成すること；

b) 前記式 (I I a) の化合物を臭化リチウムおよびスルホン酸と接触させて、式 (I I I a) の化合物：

【 1 0 8 9 】

【 化 1 1 1 】

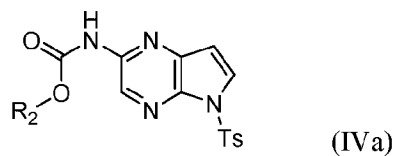


を形成すること；

c) 前記式 (I I I a) の化合物を式 (I V a) の化合物：

【 1 0 9 0 】

【 化 1 1 2 】



と、リチウム t e r t -ブトキシドの存在下に反応させて、式 (V a) の化合物：

【 1 0 9 1 】

10

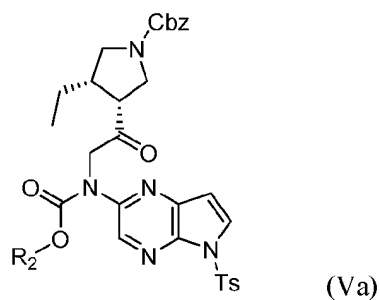
20

30

40

50

【化 1 1 3】



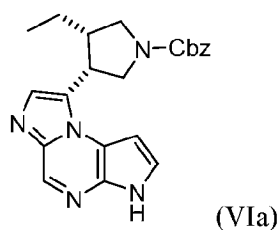
10

(R₂ はメチルまたはエチルであり；Ts はトシルである。) を製造すること；

d) 前記式 (Va) の化合物をパーフルオロ酸無水物および有機塩基と接触させて式 (VIa) の化合物：

【1 0 9 2】

【化 1 1 4】



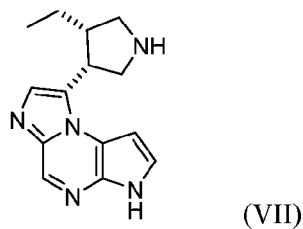
20

を形成すること；

e) 前記式 (VIa) の化合物を脱保護して、式 (VII) の化合物：

【1 0 9 3】

【化 1 1 5】



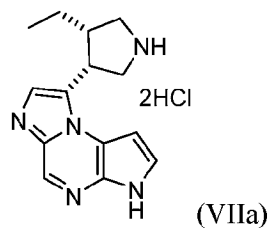
30

を形成すること；

f) 前記式 (VII) の化合物を塩酸と接触させて、式 (VIIa) の化合物：

【1 0 9 4】

【化 1 1 6】



40

を形成すること；

g) 前記式 (VIIa) の化合物をカルボニルジイミダゾールの存在下に 2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンと反応させて、(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを製造することを含む、(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2

50

， 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩の製造方法。

【1095】

実施形態 P 1 :

段階 a) の強塩基がカリウム *tert*-ブトキシドであり；

段階 b) のスルホン酸が、メタンスルホン酸および *p*-トルエンスルホン酸からなる群から選択され；

段階 d) のパーフルオロ酸無水物が無水トリフルオロ酢酸であり；

段階 d) の有機塩基がピリジンであり；

式 (VI a) の化合物を、水素ガスおよび Pd (OH₂) / C を用いて脱保護し；ならびに

段階 g) の反応をリン酸二カリウムおよび水酸化カリウムの存在下に行う、実施形態 P の方法。

【1096】

実施形態 P 2 : トリメチルスルホキソニウムクロライドとの反応の前に、式 (I b) の化合物を酸と接触させることをさらに含む、実施形態 P または P 1 の方法。

【1097】

実施形態 P 3 : 前記酸が鉱酸または有機酸からなる群から選択される、実施形態 P 2 の方法。

【1098】

実施形態 P 4 : 前記酸がリン酸、塩酸、酢酸、クエン酸、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 P 3 の方法。

【1099】

実施形態 P 5 : 前記酸がリン酸である、実施形態 P 4 の方法。

【1100】

実施形態 P 6 : (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性水和物を製造することをさらに含み、

(3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること；ならびに

結晶化を開始して結晶性水和物を提供することを含み；

結晶性水和物が半水和物である、実施形態 P から P 5 のいずれか一つの方法。

【1101】

実施形態 P 7 : 実施形態 P 6 の方法によって製造される (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性水和物。

【1102】

実施形態 P 8 : (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性水和物を製造することをさらに含み、

(3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを逆溶媒を含む溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること；および

前記結晶性水和物の結晶化を開始するに十分な時間量にわたり前記溶媒もしくは溶媒の混合物を 15 °C 未満の温度に維持すること；

を含み；

前記結晶性水和物が、単色 K α 1 光により約 25 °C で測定した場合に 3.1 ± 0.2、9.3 ± 0.2、および 12.0 ± 0.2 ° 2 θ のピークを特徴とする X 線粉末回折パタ

10

20

30

40

50

ーンを有する、実施形態 P から P 5 のいずれか一つの方法。

【1103】

実施形態 P 9：実施形態 P 8 の方法によって製造される (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性水和物。

【1104】

実施形態 P 10：非晶質遊離塩基 (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを製造することをさらに含み、実施形態 P 8 の方法で製造された結晶性水和物を脱水して非晶質遊離塩基 (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを提供することを含む、実施形態 P から P 5 のいずれか一つの方法。

10

【1105】

実施形態 P 11：非晶質遊離塩基 (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを製造することをさらに含み、

(3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること；ならびに

20

前記溶媒もしくは溶媒の混合物の pH を調節して、約 8 より高い pH として、非晶質遊離塩基 (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの沈殿を開始すること

を含む、実施形態 P から P 5 のいずれか一つの方法。

【1106】

実施形態 P 12：実施形態 P 10 または P 11 の方法によって製造される非晶質遊離塩基 (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド。

30

【1107】

実施形態 P 13：(3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性無水物を製造することをさらに含み、

(3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること（前記溶媒もしくは溶媒の混合物は、約 0.15 重量%未満の水を含む。）；ならびに

結晶化を開始して結晶性無水物を提供すること

を含む、実施形態 P から P 5 のいずれか一つの方法。

40

【1108】

実施形態 P 14：実施形態 P 13 の方法によって製造される (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性無水物。

【1109】

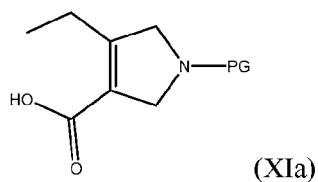
実施形態 Q：

式 (XI a) の化合物：

【1110】

50

【化 1 1 7】

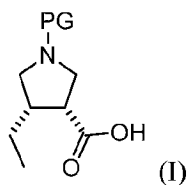


を式 (I) の化合物：

【1 1 1 1】

【化 1 1 8】

10



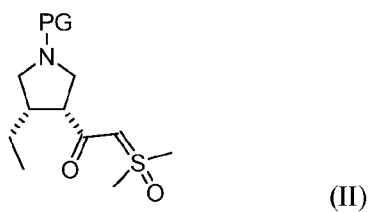
(PGは保護基である。)に変換すること；

b) 式 (I) の化合物をトリメチルスルホキシニウムクロライドと反応させて式 (II) の化合物：

【1 1 1 2】

【化 1 1 9】

20



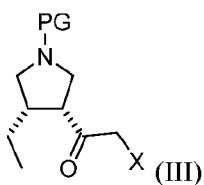
を形成すること；

c) 式 (II) の化合物をHBrもしくはHClの無水供給源と接触させて式 (III) の化合物：

【1 1 1 3】

【化 1 2 0】

30



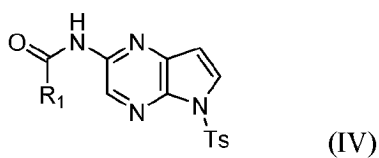
(XはBrまたはClである。)を形成すること；

d) 式 (III) の化合物を式 (IV) の化合物：

【1 1 1 4】

【化 1 2 1】

40

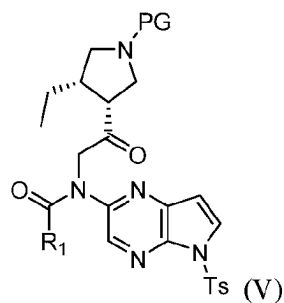


と反応させて、式 (V) の化合物：

【1 1 1 5】

50

【化 1 2 2】

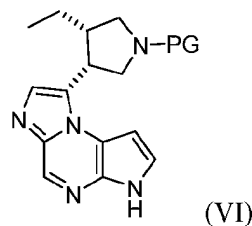


(R¹は、アルキル、アリール、および-OR²からなる群から選択され；R²はアルキルであり；Tsはトシルである。)を製造すること；

e) 式 (V) の化合物をパーフルオロ酸無水物および有機塩基と接触させて式 (VI) の化合物:

【 1 1 1 6 】

【化 1 2 3】

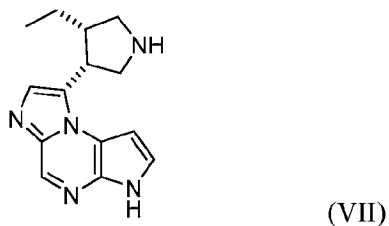


を形成すること；

f) 式 (V I) の化合物を脱保護すること、および式 (V I I) の化合物:

【 1 1 1 7 】

【化 1 2 4】



の薬学的に許容される塩を形成すること；ならびに

g) 式(VII)の化合物の薬学的に許容される塩を2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンと反応させて、(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを製造すること

を含む、(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩の製造方法。

【 1 1 1 8 】

実施形態 Q 1：段階 f) が式 (V I I) の化合物を酸と接触させて式 (V I I) の化合物の薬学的に許容される塩を形成することを含む、実施形態 Q の方法。

【 1 1 1 9 】

実施形態〇２：前記保護基がカルボキシベンジルである、実施形態〇または〇１の方法。

【 1 1 2 0 】

実施形態Q3：前記HBrまたはHClの無水供給源が0.2%以下の水（体積比）を含む、実施形態QからQ2のいずれか一つの方法。

【1121】

実施形態Q4：段階a)をメタノール、トリメチルアミン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される溶媒中で行う、実施形態QからQ3のいずれか一つの方法。

【1122】

実施形態Q5：段階b)が式(I)の化合物をカルボニルジイミダゾールおよび強塩基の存在下にトリメチルスルホキシニウムクロライドと反応させて式(II)の化合物を形成することを含む、実施形態QからQ4のいずれか一つの方法。

【1123】

実施形態Q6：塩基が、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態Q5の方法。

10

【1124】

実施形態Q7：段階b)をテトラヒドロフラン、水、メチルtert-ブチルエーテル、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される溶媒中で行う、実施形態QからQ6のいずれか一つの方法。

【1125】

実施形態Q8：段階c)をテトラヒドロフラン中で行い、式(II)の化合物をHBrの無水供給源と接触させて式(III)の化合物を形成することを含む、実施形態QからQ7のいずれか一つの方法。

【1126】

実施形態Q9：前記HBrの無水供給源がHBr/HOAcである実施形態Q8の方法。

20

【1127】

実施形態Q10：段階d)が、式(III)の化合物をリチウムtert-ブトキシドの存在下に式(IV)の化合物と反応させて式(V)の化合物を製造することを含む、実施形態QからQ9のいずれか一つの方法。

【1128】

実施形態Q11：段階e)の反応をアセトニトリル、トルエン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される溶媒中で行う、実施形態QからQ10のいずれか一つの方法。

【1129】

実施形態Q12：段階d)で形成された反応混合物を水酸化物と接触させることをさらに含む、実施形態QからQ11のいずれか一つの方法。

30

【1130】

実施形態Q13：前記水酸化物が水酸化ナトリウムである、実施形態Q12の方法。

【1131】

実施形態Q14：段階f)の反応をエタノール、酢酸イソプロピル、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される溶媒中で行う、実施形態QからQ13のいずれか一つの方法。

【1132】

実施形態Q15：段階f)が、式(VI)の化合物を酸と接触させることで式(VII)の化合物の薬学的に許容される塩を形成することを含む、実施形態QからQ14のいずれか一つの方法。

40

【1133】

実施形態Q16：段階f)が式(VI)の化合物を酸と接触させて式(VII)の化合物の薬学的に許容される塩を形成することを含む、実施形態QからQ14のいずれか一つの方法。

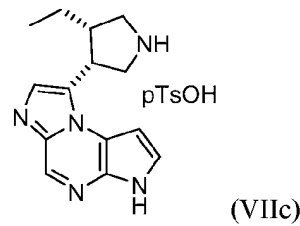
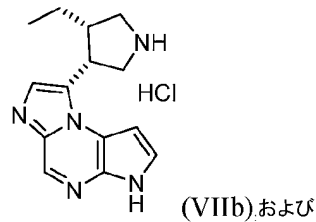
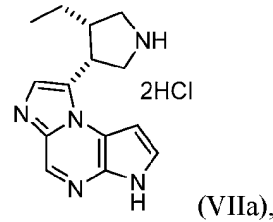
【1134】

実施形態Q17：前記式(VII)の化合物の薬学的に許容される塩が、次のもの：

【1135】

50

【化 1 2 5】



からなる群から選択される、実施形態QからQ 1 6のいずれか一つの方法。

【1 1 3 6】

実施形態Q 1 8：(3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性水和物を製造することをさらに含み、

(3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること；ならびに

結晶化を開始して結晶性水和物を提供すること
を含み；

結晶性水和物が半水和物である、実施形態QからQ 1 7のいずれか一つの方法。

【1 1 3 7】

実施形態Q 1 9：実施形態Q 1 8の方法によって製造される(3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性水和物。

【1 1 3 8】

実施形態Q 2 0：(3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドの結晶性水和物を製造することをさらに含み、

(3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミドを逆溶媒を含む溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること；および

前記結晶性水和物の結晶化が開始するに十分な時間量にわたり前記溶媒もしくは溶媒の混合物を約1 5℃未満の温度に維持すること；
を含み；

前記結晶性水和物が、単色K α 1光により約2 5℃で測定した場合に3 . 1 ± 0 . 2、9 . 3 ± 0 . 2、および1 2 . 0 ± 0 . 2 ° 2 θでのピークを特徴とするX線粉末回折パターンを有する、実施形態QからQ 1 7のいずれか一つの方法。

【1139】

実施形態Q21：実施形態Q20の方法によって製造される(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性水和物。

【1140】

実施形態Q22：非晶質遊離塩基(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを製造することをさらに含み、実施形態Q20の方法で製造された結晶性水和物を脱水して非晶質遊離塩基(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを提供することを含む、実施形態QからQ17のいずれか一つの方法。

10

【1141】

実施形態Q23：非晶質遊離塩基(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを製造することをさらに含み、

(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること；ならびに

20

前記溶媒もしくは溶媒の混合物のpHを調節して、約8より高いpHとして、非晶質遊離塩基(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの沈殿を開始すること

を含む、実施形態QからQ17のいずれか一つの方法。

【1142】

実施形態Q24：実施形態Q22またはQ23の方法によって製造される非晶質遊離塩基(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド。

30

【1143】

実施形態Q25：(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性無水物を製造することをさらに含み、

(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドを溶媒もしくは溶媒の混合物に溶解させること(前記溶媒もしくは溶媒の混合物は、約0.15重量%未満の水を含む。)；ならびに

結晶化を開始して結晶性無水物を提供すること

を含む、実施形態QからQ17のいずれか一つの方法。

40

【1144】

実施形態Q26：実施形態Q25の方法によって製造される(3S, 4R)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドの結晶性無水物。

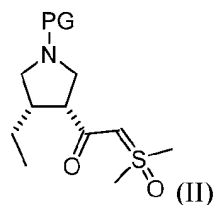
【1145】

実施形態R：下記式(II)の化合物。

【1146】

50

【化 1 2 6】



式中、PGは保護基である。

【1 1 4 7】

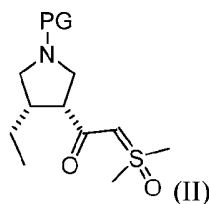
実施形態 R 1：保護基が、カルボキシベンジル、p-メトキシベンジルカルボニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、および3,4-ジメトキシベンジルからなる群から選択される、実施形態 R の化合物。

【1 1 4 8】

実施形態 R 2：式 (I I) の化合物：

【1 1 4 9】

【化 1 2 7】

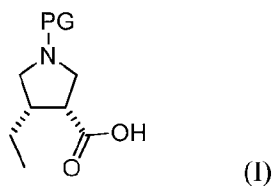


の製造方法であって、

式 (I) の化合物：

【1 1 5 0】

【化 1 2 8】



またはその薬学的に許容される塩をトリメチルスルホキソニウムクロライドと反応させて式 (I I) の化合物を形成すること (PGは保護基である。)を含む方法。

【1 1 5 1】

実施形態 R 2 a：保護基が、カルボキシベンジル、p-メトキシベンジルカルボニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、および3,4-ジメトキシベンジルからなる群から選択される、実施形態 R 2 の方法。

【1 1 5 2】

実施形態 R 2 b：式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩が、式 (I a) の化合物および式 (I b) の化合物：

【1 1 5 3】

10

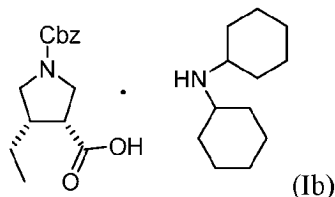
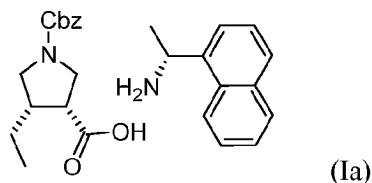
20

30

40

50

【化 1 2 9】



10

からなる群から選択される、実施形態 R 2 または R 2 a の方法。

【1 1 5 4】

実施形態 R 2 c : 反応をカルボニルジイミダゾールおよび強塩基の存在下に行う、実施形態 R 2 から R 2 b のいずれか一つの方法。

【1 1 5 5】

実施形態 R 2 d : 反応をリン酸の存在下に行う、実施形態 R 2 から R 2 c のいずれか一つの方法。

20

【1 1 5 6】

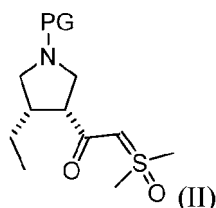
実施形態 R 2 e : 反応をテトラヒドロフラン、水、およびメチル *tert*-ブチルエーテルからなる群から選択される溶媒中で行う、実施形態 R 2 から R 2 d のいずれか一つの方法。

【1 1 5 7】

実施形態 R 3 : 式 (I I) の化合物 :

【1 1 5 8】

【化 1 3 0】



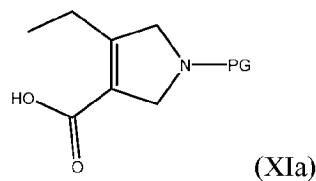
30

の製造方法であって、

a) 式 (X I a) の化合物 :

【1 1 5 9】

【化 1 3 1】



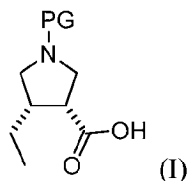
40

を式 (I) の化合物 :

【1 1 6 0】

50

【化 1 3 2】



(PGは保護基である。)に変換すること；および

b) 式 (I) の化合物をトリメチルスルホキシニウムクロライドと反応させて式 (II) の化合物を形成することを含む方法。

10

【1 1 6 1】

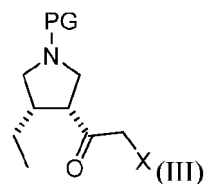
実施形態 R 3 a：段階 b) の反応をカルボニルジイミダゾールおよび強塩基の存在下に行う実施形態 R 3 の方法。

【1 1 6 2】

実施形態 S：式 (II) の化合物：

【1 1 6 3】

【化 1 3 3】



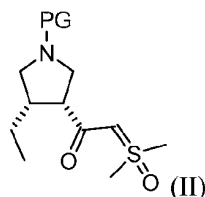
20

の製造方法であって、

式 (II) の化合物：

【1 1 6 4】

【化 1 3 4】



30

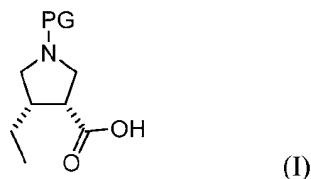
を LiX およびスルホン酸と接触させて式 (III) の化合物を形成すること (PGは保護基であり；XはBrまたはClである。)を含む方法。

【1 1 6 5】

実施形態 S 1：式 (II) の化合物を、式 (I) の化合物：

【1 1 6 6】

【化 1 3 5】



40

またはその薬学的に許容される塩をトリメチルスルホキシニウムクロライドと反応させることで形成する実施形態 S の方法。

【1 1 6 7】

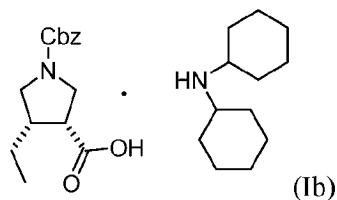
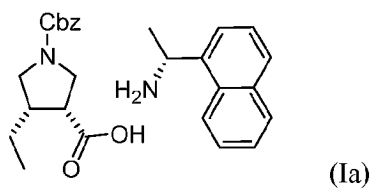
実施形態 S 2：式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩が、式 (I a) の化合物およ

50

び式 (I b) の化合物：

【1168】

【化136】



10

からなる群から選択される実施形態 S 1 の方法。

【1169】

実施形態 S 3：式 (I) の化合物または薬学的に許容される塩を、カルボニルジイミダゾールおよび強塩基の存在下にトリメチルスルホキシニウムクロライドと反応させる、実施形態 S 1 または S 2 の方法。

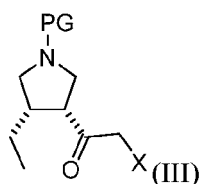
20

【1170】

実施形態 S 4：式 (I I I) の化合物：

【1171】

【化137】



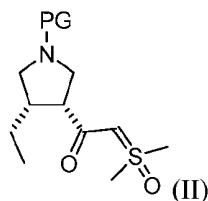
30

の製造方法であって、

式 (I I) の化合物：

【1172】

【化138】



40

を H B r もしくは H C l の無水供給源と接触させて式 (I I I) の化合物 (P G は保護基であり、X は B r または C l である。) を形成することを含む方法。

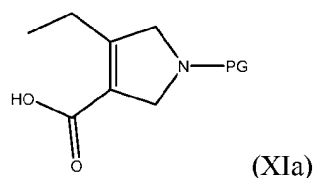
【1173】

実施形態 S 4 a：式 (I I) の化合物を、式 (X I a) の化合物：

【1174】

50

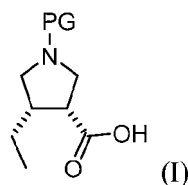
【化 1 3 9】



を式 (I) の化合物：

【1 1 7 5】

【化 1 4 0】



(PGは保護基である。)に変換し；および

式 (I) の化合物をトリメチルスルホキシニウムクロライドと反応させて式 (II) の化合物を形成することによって形成する、実施形態 S 4 の方法。

【1 1 7 6】

実施形態 S 4 b：式 (II) の化合物を HBr の無水供給源と接触させて式 (III) の化合物を形成する、実施形態 S 4 または S 4 a の方法。

【1 1 7 7】

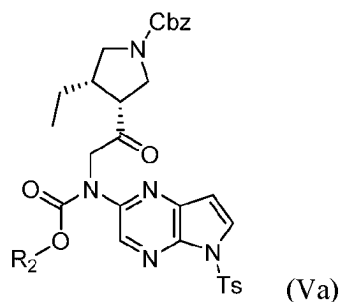
実施形態 S 4 c：HBr の無水供給源が HBr / HOAc である実施形態 S 4 b の方法。

【1 1 7 8】

実施形態 T：式 (Va) の化合物。

【1 1 7 9】

【化 1 4 1】



式中、R₂ はメチルまたはエチル；Ts はトシルであり；Cbz はカルボキシベンジルである。

【1 1 8 0】

実施形態 T 1：式 (V) の化合物：

【1 1 8 1】

10

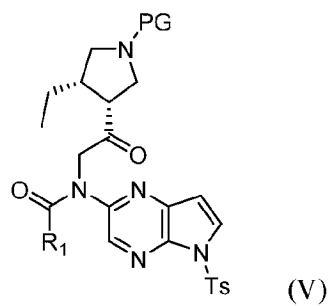
20

30

40

50

【化 1 4 2】



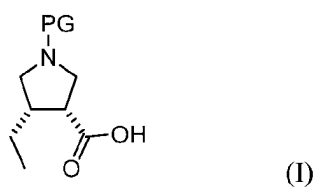
10

の製造方法であって、

a) 式 (I) の化合物：

【1 1 8 2】

【化 1 4 3】

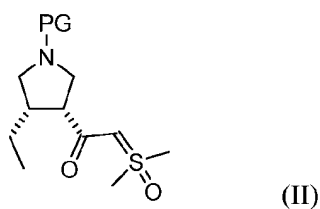


20

またはその薬学的に許容される塩をトリメチルスルホニウムクロライドと反応させて式 (II) の化合物：

【1 1 8 3】

【化 1 4 4】



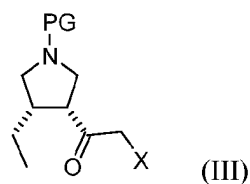
30

を形成すること；

b) 式 (II) の化合物を LiX およびスルホン酸と接触させて式 (III) の化合物：

【1 1 8 4】

【化 1 4 5】



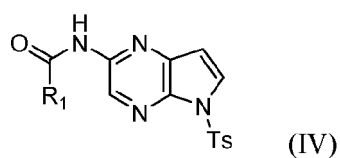
40

を形成すること；

c) 式 (III) の化合物を式 (IV) の化合物：

【1 1 8 5】

【化 1 4 6】



50

と反応させて式 (V) の化合物を製造することを含む方法

〔式中、

P G は保護基であり；

X は B r または C l であり；

R 1 は、アルキル、アリール、および $-OR_2$ からなる群から選択され；

R 2 はアルキルであり；

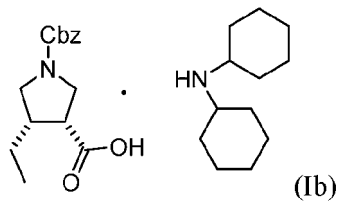
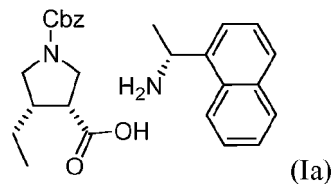
T s はトシルである。〕。

【1186】

実施形態 T 1 a：前記式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩が、式 (I a) の化合物および式 (I b) の化合物からなる群から選択される、実施形態 T 1 の方法。

【1187】

【化147】



【1188】

実施形態 T 1 b：段階 a) の反応をカルボニルジイミダゾールおよび強塩基の存在下に行う、実施形態 T 1 または T 1 a の方法。

【1189】

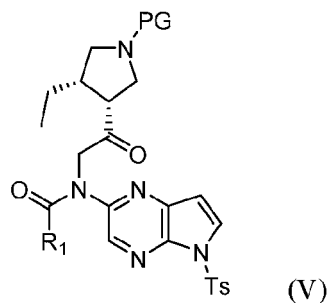
実施形態 T 1 c：段階 c) の反応を、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される塩基存在下で行う、実施形態 T 1 から T 1 b のいずれか一つの方法。

【1190】

実施形態 T 2：式 (V) の化合物：

【1191】

【化148】



の製造方法であって、

a) 式 (XI a) の化合物：

【1192】

10

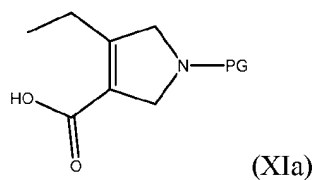
20

30

40

50

【化 1 4 9】

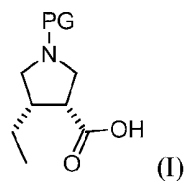


を式 (I) の化合物：

【 1 1 9 3】

【化 1 5 0】

10



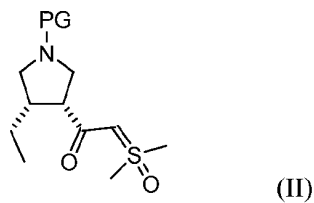
(PGは保護基である。)に変換すること；

b) 式 (I) の化合物をトリメチルスルホキシニウムクロライドと反応させて式 (II) の化合物：

【 1 1 9 4】

【化 1 5 1】

20



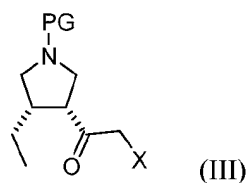
を形成すること；

c) 式 (II) の化合物をHBrもしくはHClの無水供給源と接触させて式 (III) の化合物：

【 1 1 9 5】

【化 1 5 2】

30



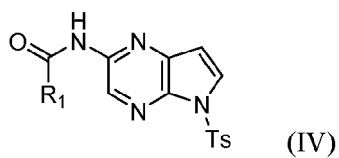
(XはBrまたはClである。)を形成すること；

d) 式 (III) の化合物を式 (IV) の化合物：

【 1 1 9 6】

【化 1 5 3】

40

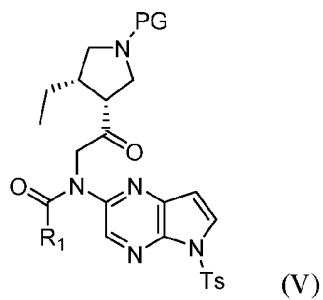


と反応させて、式 (V) の化合物：

【 1 1 9 7】

50

【化 1 5 4】



10

(R₁は、アルキル、アリール、および−OR₂からなる群から選択され；R₂はアルキルであり；Tsはトシルである。)を製造することを含む方法。

【1 1 9 8】

実施形態 T 2 a：式 (I I) の化合物を H B r の無水供給源と接触させて式 (I I I) の化合物を形成する、実施形態 T 2 の方法。

【1 1 9 9】

実施形態 T 2 b：前記 H B r の無水供給源が H B r / H O A c である、実施形態 T 2 a の方法。

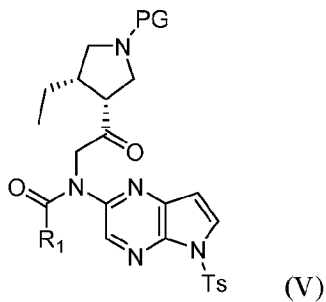
【1 2 0 0】

20

実施形態 T 3：結晶性の式 (V) の化合物：

【1 2 0 1】

【化 1 5 5】



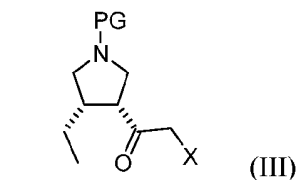
30

の製造方法であって、

a) 式 (I I I) の化合物：

【1 2 0 2】

【化 1 5 6】

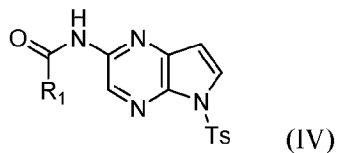


40

を式 (I V) の化合物：

【1 2 0 3】

【化 1 5 7】



50

と反応させて、

式（Ⅴ）の化合物を製造することを含む方法

〔式中、

PGは保護基であり；

XはBrまたはClであり；

R₁は－OR₂であり；

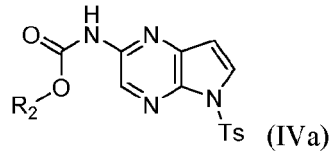
R₂はメチルまたはエチルであり；

Tsはトシルである。〕。

【1204】

実施形態U：式（Ⅳa）の化合物：

〔化158〕



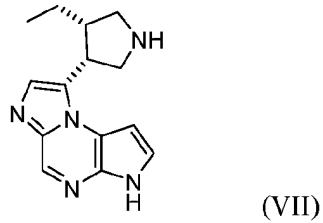
式中、R₂はメチルまたはエチルであり、Tsはトシルである。

【1205】

実施形態V：式（Ⅶ）の化合物：

【1206】

〔化159〕



またはその薬学的に許容される塩。

【1207】

実施形態V1：式（Ⅶ）の化合物の薬学的に許容される塩が、下記のものからなる群から選択される実施形態Vの化合物。

【1208】

10

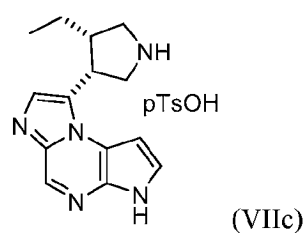
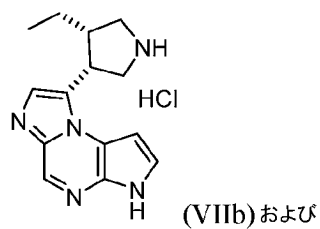
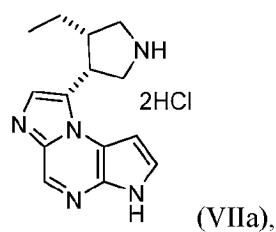
20

30

40

50

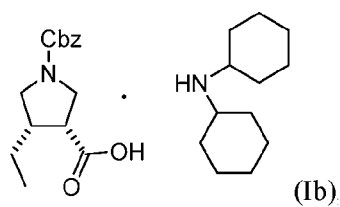
【化 1 6 0】



実施形態W：式（I b）の化合物：

【1 2 0 9】

【化 1 6 1】

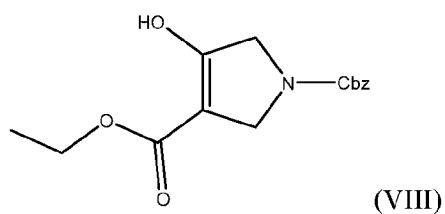


（Cbzはカルボキシベンジルである。）の製造方法であって、

（i）カルボキシベンジル-グリシンエチルエステルをアクリル酸エチルと反応させて式（VIII）の化合物：

【1 2 1 0】

【化 1 6 2】



を形成すること；

（ii）式（VIII）の化合物を保護して式（IX）の化合物：

【1 2 1 1】

10

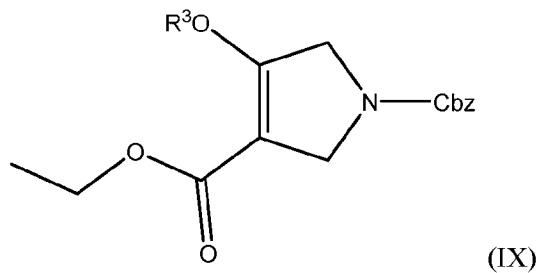
20

30

40

50

【化 1 6 3】



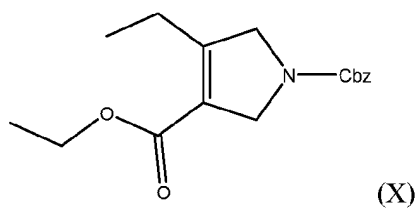
(R³は、CF₃SO₂-；CH₃SO₂-；およびトシルからなる群から選択される。
)を形成すること；

10

(iii) 式 (IX) の化合物を、触媒の存在下にエチルボロン酸、エチルマグネシウムブロマイド、またはエチル亜鉛クロライドのうちの一つと接触させて、式 (X) の化合物：

【1 2 1 2】

【化 1 6 4】



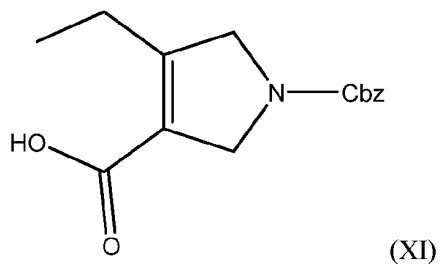
20

を形成すること；

(iv) 式 (X) の化合物を加水分解して式 (XI) の化合物：

【1 2 1 3】

【化 1 6 5】



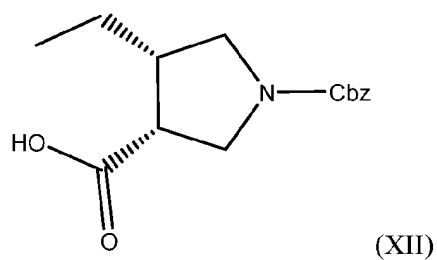
30

を製造すること；

(v) 式 (XI) の化合物を式 (XII) の化合物：

【1 2 1 4】

【化 1 6 6】



40

に変換すること；

(vi) 式 (XII) の化合物をジシクロヘキシルアミンと接触させて式 (I b) の化合物を形成すること

50

を含む方法。

【1215】

実施形態W1：段階（i）の反応を強塩基の存在下に行う実施形態Wの方法。

【1216】

実施形態W2：段階（i）の反応を有機溶媒中で行う実施形態WまたはW1の方法。

【1217】

実施形態W3：段階（ii）の反応をジイソプロピルエチルアミンの存在下に行う実施形態WからW2のいずれか一つの方法。

【1218】

実施形態W4：段階（ii）の反応をトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジイソプロピルエーテル、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される溶媒中で行う実施形態WからW3のいずれか一つの方法。

【1219】

実施形態W5：段階（iii）の反応を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム三塩基性、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される緩衝剤中で行う実施形態WからW4のいずれか一つの方法。

【1220】

実施形態W6：段階（iii）の反応をトルエン、水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される溶媒中で行う実施形態WからW5のいずれか一つの方法。

【1221】

実施形態W7：式（X）の化合物をアルカリ金属水酸化物と接触させて式（XI）の化合物を形成する、実施形態WからW6のいずれか一つの方法。

【1222】

実施形態W8：式（XI）の化合物をルテニウム触媒と接触させて式（XII）の化合物を形成する、実施形態WからW7のいずれか一つの方法。

【1223】

実施形態W9：

段階（i）の反応をナトリウムtert-ブトキシドの存在下に行い；

段階（ii）の反応をジイソプロピルエチルアミンの存在下に行い；

段階（iii）での触媒がPdCl₂(dppf)であり；

段階（iii）の反応を炭酸カリウム中に行い；

式（X）の化合物を水酸化ナトリウムと接触させて式（XI）の化合物を形成し；

式（XI）の化合物をルテニウム触媒と接触させて式（XII）の化合物を形成する、実施形態WからW8のいずれか一つの方法。

【1224】

実施形態X：（3R, 4S）-1-（（ベンジルオキシ）カルボニル）-4-エチルピロリジン-3-カルボキシレートのジシクロヘキシルアミン塩。

【1225】

実施形態Y：中等度ないし重度活動性関節リウマチを有する成人対象者の治療方法であって、当該方法が

a) 約7.5mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または

b) 約15mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または

c) 約30mgの化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または

10

20

30

40

50

d) 約 45 mg の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 45 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に対して投与することを含む方法。

【1226】

実施形態 Y 1：結晶性水和物が半水和物である実施形態 Y の方法。

【1227】

実施形態 Y 2：結晶性水和物が遊離塩基水和物型 C である実施形態 Y 1 の方法。

【1228】

実施形態 Y 3：結晶性無水物が遊離塩基無水物型 D である実施形態 Y の方法。

10

【1229】

実施形態 Y 4：前記遊離塩基、またはその薬学的に許容される塩、または水和物、または無水物が、1 日 1 回徐放製剤でのものである、実施形態 Y から Y 3 のいずれか一つの方法。

【1230】

実施形態 Y 5：中等度ないし重度活動性関節リウマチを有する成人対象者の治療での使用のための医薬組成物であって、

a) 約 7.5 mg の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 7.5 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または

20

b) 約 15 mg の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 15 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または

c) 約 30 mg の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 30 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または

d) 約 45 mg の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 45 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量の化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を含む医薬組成物。

30

【1231】

実施形態 Y 5 のある種の態様において、前記使用は、当該医薬組成物を対象者に投与することを含む。

【1232】

実施形態 Y 6：成人対象者が、前記治療の第 12 週で ACR20 応答を達成する、実施形態 Y から Y 5 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1233】

実施形態 Y 7：成人対象者が、前記治療の第 8 週で ACR20 応答を達成する、実施形態 Y から Y 6 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1234】

40

実施形態 Y 8：成人対象者が、前記治療の第 6 週で ACR20 応答を達成する、実施形態 Y から Y 7 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1235】

実施形態 Y 9：成人対象者が、前記治療の第 4 週で ACR20 応答を達成する、実施形態 Y から Y 8 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1236】

実施形態 Y 10：成人対象者が、前記治療の第 2 週で ACR20 応答を達成する、実施形態 Y から Y 9 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1237】

実施形態 Y 11：成人対象者が、前記治療の第 12 週で ACR50 応答を達成する、実

50

施形態 Y から Y 1 0 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 3 8】

実施形態 Y 1 2 : 成人対象者が、前記治療の第 8 週で A C R 5 0 応答を達成する、実施形態 Y から Y 1 1 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 3 9】

実施形態 Y 1 3 : 成人対象者が、前記治療の第 6 週で A C R 5 0 応答を達成する、実施形態 Y から Y 1 2 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 4 0】

実施形態 Y 1 4 : 成人対象者が、前記治療の第 4 週で A C R 5 0 応答を達成する、実施形態 Y から Y 1 3 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 4 1】

実施形態 Y 1 5 : 成人対象者が、前記治療の第 2 週で A C R 5 0 応答を達成する、実施形態 Y から Y 1 4 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 4 2】

実施形態 Y 1 6 : 成人対象者が、前記治療の第 1 2 週で A C R 7 0 応答を達成する、実施形態 Y から Y 1 5 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 4 3】

実施形態 Y 1 7 : 成人対象者が前記治療の第 8 週で A C R 7 0 応答を達成する、実施形態 Y から Y 1 6 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 4 4】

実施形態 Y 1 8 : 成人対象者が、前記治療の第 6 週で A C R 7 0 応答を達成する、実施形態 Y から Y 1 7 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 4 5】

実施形態 Y 1 9 : 成人対象者が、前記治療の第 4 週で A C R 7 0 応答を達成する、実施形態 Y から Y 1 8 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 4 6】

実施形態 Y 2 0 : 成人対象者が、前記治療の第 1 2 週で基底線と比較して D A S 2 8 (C R P) における低下を達成する、実施形態 Y から Y 1 9 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 4 7】

実施形態 Y 2 1 : 成人対象者が、前記治療の第 8 週で基底線と比較して D A S 2 8 (C R P) における低下を達成する、実施形態 Y から Y 2 0 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 4 8】

実施形態 Y 2 2 : 成人対象者が、前記治療の第 6 週で基底線と比較して D A S 2 8 (C R P) における低下を達成する、実施形態 Y から Y 2 1 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 4 9】

実施形態 Y 2 3 : 成人対象者が、前記治療の第 4 週で基底線と比較して D A S 2 8 (C R P) における低下を達成する、実施形態 Y から Y 2 2 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 5 0】

実施形態 Y 2 4 : 成人対象者が、前記治療の第 2 週で基底線と比較して D A S 2 8 (C R P) における低下を達成する、実施形態 Y から Y 2 3 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 5 1】

実施形態 Y 2 5 : 成人対象者が 1 以上の疾患修飾性抗リウマチ薬 (D M A R D S) に対する不十分な応答または耐性を有していた、実施形態 Y から Y 5 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 5 2】

10

20

30

40

50

実施形態 Y 2 6 : 前記 D M A R D が従来の合成 D M A R D または生物 D M A R D である、実施形態 Y 2 5 の方法または医薬組成物。

【 1 2 5 3 】

実施形態 Y 2 7 : 前記 D M A R D が抗 T N F 生物 D M A R D である、実施形態 Y 2 5 の方法または医薬組成物。

【 1 2 5 4 】

実施形態 Y 2 8 : 成人対象者が前記治療前に少なくとも 3 ヶ月間にわたり抗 T N F 生物 D M A R D 投与を受けていた、実施形態 Y 2 7 の方法または医薬組成物。

【 1 2 5 5 】

実施形態 Y 2 9 : 前記 D M A R D がメトトレキセートである、実施形態 Y 2 5 から Y 2 8 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 2 5 6 】

実施形態 Y 3 0 : 成人対象者が、前記治療前に少なくとも 3 ヶ月間にわたりメトトレキセート投与を受けていた、実施形態 Y 2 9 の方法または医薬組成物。

【 1 2 5 7 】

実施形態 Y 3 1 : 成人対象者が、前記治療前に少なくとも 3 ヶ月間にわたり安定なバックグラウンドメトトレキセートの投与を受ける、実施形態 Y 2 5 から Y 3 0 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 2 5 8 】

実施形態 Y 3 2 : 成人対象者が、前記治療中に安定なバックグラウンドメトトレキセートの投与を受ける、実施形態 Y 2 5 から Y 3 1 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 2 5 9 】

実施形態 Y 3 3 : 成人対象者が、前記治療前に少なくとも 4 週間にわたり葉酸の補充を受ける、実施形態 Y 2 5 から Y 3 2 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 2 6 0 】

実施形態 Y 3 4 : 成人対象者が前記治療中に葉酸の補助剤を投与される、実施形態 Y 2 5 から Y 3 3 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 2 6 1 】

実施形態 Y 3 5 : 成人対象者が、前記治療の第 1 2 週で A C R 2 0 応答を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 3 4 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 2 6 2 】

実施形態 Y 3 6 : 成人対象者が、前記治療の第 8 週で A C R 2 0 応答を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 3 5 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 2 6 3 】

実施形態 Y 3 7 : 成人対象者が、前記治療の第 6 週で A C R 2 0 応答を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 3 6 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 2 6 4 】

実施形態 Y 3 8 : 成人対象者が、前記治療の第 4 週で A C R 2 0 応答を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 3 7 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 2 6 5 】

実施形態 Y 3 9 : 成人対象者が、前記治療の第 2 週で A C R 2 0 応答を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 3 8 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 2 6 6 】

実施形態 Y 4 0 : 成人対象者が、前記治療の第 1 2 週で A C R 5 0 応答を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 3 9 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 2 6 7 】

実施形態 Y 4 1 : 成人対象者が、前記治療の第 8 週で A C R 5 0 応答を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 4 0 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 2 6 8 】

実施形態 Y 4 2 : 成人対象者が、前記治療の第 6 週で A C R 5 0 応答を達成する、実施形

10

20

30

40

50

態 Y 2 5 から Y 4 1 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 6 9】

実施形態 Y 4 3：成人対象者が、前記治療の第 4 週で A C R 5 0 応答を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 4 2 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 7 0】

実施形態 Y 4 4：成人対象者が、前記治療の第 2 週で A C R 5 0 応答を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 4 3 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 7 1】

実施形態 Y 4 5：成人対象者が、前記治療の第 1 2 週で A C R 7 0 応答を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 4 4 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

10

【1 2 7 2】

実施形態 Y 4 6：成人対象者が、前記治療の第 8 週で A C R 7 0 応答を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 4 5 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 7 3】

実施形態 Y 4 7：成人対象者が、前記治療の第 6 週で A C R 7 0 応答を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 4 6 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 7 4】

実施形態 Y 4 8：成人対象者が、前記治療の第 4 週で A C R 7 0 応答を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 4 7 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 7 5】

実施形態 Y 4 9：成人対象者が、前記治療の第 1 2 週で基底線と比較して D A S 2 8（C R P）における低下を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 4 8 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

20

【1 2 7 6】

実施形態 Y 5 0：成人対象者が、前記治療の第 8 週で基底線と比較して D A S 2 8（C R P）における低下を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 4 9 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 7 7】

実施形態 Y 5 1：成人対象者が、前記治療の第 6 週で基底線と比較して D A S 2 8（C R P）における低下を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 5 0 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

30

【1 2 7 8】

実施形態 Y 5 2：成人対象者が、前記治療の第 4 週で基底線と比較して D A S 2 8（C R P）における低下を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 5 1 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 7 9】

実施形態 Y 5 3：成人対象者が、前記治療の第 2 週で基底線と比較して D A S 2 8（C R P）における低下を達成する、実施形態 Y 2 5 から Y 5 2 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 8 0】

実施形態 Y 5 4：成人対象者に従来 of 合成もしくは生物 D M A R D も投与する、実施形態 Y 2 5 から Y 5 3 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

40

【1 2 8 1】

実施形態 Y 5 5：前記 D M A R D がメトトレキサートである、実施形態 Y 5 4 の方法または医薬組成物。

【1 2 8 2】

実施形態 Y 5 6：成人対象者が、前記治療の第 1 2 週で A C R 2 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 または Y 5 5 の方法または医薬組成物。

【1 2 8 3】

実施形態 Y 5 7：成人対象者が、前記治療の第 8 週で A C R 2 0 応答を達成する、実施

50

形態 Y 5 4 から Y 5 6 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 8 4】

実施形態 Y 5 8 : 成人対象者が、前記治療の第 6 週で A C R 2 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 から Y 5 7 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 8 5】

実施形態 Y 5 9 : 成人対象者が、前記治療の第 4 週で A C R 2 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 から Y 5 8 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 8 6】

実施形態 Y 6 0 : 成人対象者が、前記治療の第 2 週で A C R 2 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 から Y 5 9 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 8 7】

実施形態 Y 6 1 : 成人対象者が、前記治療後に A C R 5 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 から Y 6 0 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 8 8】

実施形態 Y 6 2 : 成人対象者が、前記治療の第 1 2 週で A C R 5 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 から Y 6 1 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 8 9】

実施形態 Y 6 3 : 成人対象者が、前記治療の第 8 週で A C R 5 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 から Y 6 2 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 9 0】

実施形態 Y 6 4 : 成人対象者が、前記治療の第 6 週で A C R 5 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 から Y 6 3 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 9 1】

実施形態 Y 6 5 : 成人対象者が、前記治療の第 4 週で A C R 5 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 から Y 6 4 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 9 2】

実施形態 Y 6 6 : 成人対象者が、前記治療の第 2 週で A C R 5 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 から Y 6 5 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 9 3】

実施形態 Y 6 7 : 成人対象者が、前記治療後に A C R 7 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 から Y 6 6 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 9 4】

実施形態 Y 6 8 : 成人対象者が、前記治療の第 1 2 週で A C R 7 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 から Y 6 7 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 9 5】

実施形態 Y 6 9 : 成人対象者が、前記治療の第 8 週で A C R 7 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 から Y 6 8 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 9 6】

実施形態 Y 7 0 : 成人対象者が、前記治療の第 6 週で A C R 7 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 から Y 6 9 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 9 7】

実施形態 Y 7 1 : 成人対象者が、前記治療の第 4 週で A C R 7 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 から Y 7 0 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 9 8】

実施形態 Y 7 2 : 成人対象者が、前記治療の第 2 週で A C R 7 0 応答を達成する、実施形態 Y 5 4 から Y 7 1 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 2 9 9】

実施形態 Y 7 3 : 前記関節炎をさらに、骨びらん、軟骨びらん、炎症および血管増生からなる群から選択される少なくとも一つの症状を改善することによって治療する、実施形態 Y から Y 7 2 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

10

20

30

40

50

【1300】

実施形態 Y 7 4 : 前記関節炎をさらに、関節歪み、腫脹、関節変形、屈曲時の強直および重度運動障害からなる群から選択される少なくとも一つの症状を改善することによって治療する、実施形態 Y 7 3 の方法または医薬組成物。

【1301】

実施形態 Y 7 5 : 化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に 7 . 5 m g の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与する、実施形態 Y から Y 7 4 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1302】

実施形態 Y 7 6 : 化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に 1 5 m g の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与する、実施形態 Y から Y 7 4 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

10

【1303】

実施形態 Y 7 7 : 化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に 3 0 m g の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与する、実施形態 Y から Y 7 4 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1304】

実施形態 Y 7 8 : 化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に 4 5 m g の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与する、実施形態 Y から Y 7 4 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

20

【1305】

実施形態 Z : 成人対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療方法であって、

a) 約 7 . 5 m g / 日の (3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (化合物 1) 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 7 . 5 m g / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物 ; または

b) 約 1 5 m g / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 1 5 m g / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物 ; または

30

c) 約 3 0 m g / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 3 0 m g / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物 ; または

d) 約 4 5 m g / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 4 5 m g / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物

を対象者に対して投与することで成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減することを含む方法。

【1306】

実施形態 Z 1 : 成人対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療での使用のための医薬組成物であって、

40

a) 約 7 . 5 m g / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 7 . 5 m g / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物 ; または

b) 約 1 5 m g / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 1 5 m g / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物 ; または

c) 約 3 0 m g / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 3 0 m g / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物 ; または

50

d) 約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を含むことで、成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減する医薬組成物。実施形態 Z 1 のある種の態様において、前記使用は、前記医薬組成物を対象者に投与することを含む。

【1307】

実施形態 Z 2 : 成人対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療方法であって、約 7.5 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に対して投与することを含むことで、成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減する治療方法。

10

【1308】

実施形態 Z 3 : 対象者に 7.5 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で化合物 1 の結晶性水和物または結晶性無水物を投与することを含む、実施形態 Z 2 の方法。

【1309】

実施形態 Z 4 : 成人対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療方法であって、約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に対して投与することを含むことで、成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減する治療方法。

20

【1310】

実施形態 Z 5 : 化合物 1 の結晶性水和物または結晶性無水物を、対象者に 15 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与することを含む、実施形態 Z 4 の方法。

【1311】

実施形態 Z 6 : 成人対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療方法であって、約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に対して投与することを含むことで、成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減する治療方法。

30

【1312】

実施形態 Z 7 : 化合物 1 の結晶性水和物または結晶性無水物を、対象者に 30 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与することを含む、実施形態 Z 6 の方法。

【1313】

実施形態 Z 8 : 成人対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療方法であって、約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に対して投与することを含むことで、成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減する治療方法。

40

【1314】

実施形態 Z 9 : 化合物 1 の結晶性水和物または結晶性無水物を、対象者に 45 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与することを含む、実施形態 Z 8 の方法。

【1315】

実施形態 Z 10 : 前記水和物が半水和物である、実施形態 Z から Z 9 のいずれか一つの方法または組成物。

【1316】

50

実施形態 Z 1 1 : 前記水和物が遊離塩基水和物型 C である、実施形態 Z 1 0 の方法または組成物。

【1317】

実施形態 Z 1 2 : 前記無水物が遊離塩基無水物型 D である、実施形態 Z から Z 9 のいずれか一つの方法または組成物。

【1318】

実施形態 Z 1 3 : 前記遊離塩基または前記水和物または前記無水物が 1 日 1 回徐放製剤のものである、実施形態 Z から Z 1 2 のいずれか一つの方法または組成物。

【1319】

実施形態 A A : 成人対象者での中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、

a) 約 7.5 mg / 日の (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (化合物 1) 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 7.5 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物 ; または

b) 約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物 ; または

c) 約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物 ; または

d) 約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物

を対象者に対して投与することを含み、

対象者が、治療前に少なくとも 6 の関節腫脹、少なくとも 6 の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する治療方法。

【1320】

実施形態 A A 1 : 成人対象者での中等度ないし重度活動性関節リウマチの治療での使用のための医薬組成物であって、

a) 約 7.5 mg / 日の (3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (化合物 1) 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 7.5 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物 ; または

b) 約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物 ; または

c) 約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物 ; または

d) 約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物

を含み、

対象者が、治療前に少なくとも 6 の関節腫脹、少なくとも 6 の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する医薬組成物。実施形態 A A 1 のある種の態様において、前記使用は、前記医薬組成物を対象者に投与することを含む。

【1321】

実施形態 A A 2：成人対象者での中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、約 7.5 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 7.5 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に対して投与することを含み、対象者が、治療前に少なくとも 6 の関節腫脹、少なくとも 6 の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する治療方法。

【1322】

実施形態 A A 3：化合物 1 の結晶性水和物または結晶性無水物を、対象者に 7.5 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与することを含む、実施形態 A A 2 の方法。

【1323】

実施形態 A A 4：成人対象者での中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 15 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に対して投与することを含み、対象者が、治療前に少なくとも 6 の関節腫脹、少なくとも 6 の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する治療方法。

【1324】

実施形態 A A 5：化合物 1 の結晶性水和物または結晶性無水物を、対象者に 15 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与することを含む、実施形態 A A 4 の方法。

【1325】

実施形態 A A 6：成人対象者での中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 30 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に対して投与することを含み、対象者が、治療前に少なくとも 6 の関節腫脹、少なくとも 6 の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する治療方法。

【1326】

実施形態 A A 7：化合物 1 の結晶性水和物または結晶性無水物を、対象者に 30 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与することを含む、実施形態 A A 6 の方法。

【1327】

実施形態 A A 8：成人対象者での中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約 45 mg / 日の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に対して投与することを含み、対象者が、治療前に少なくとも 6 の関節腫脹、少なくとも 6 の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する治療方法。

【1328】

実施形態 A A 9：化合物 1 の結晶性水和物または結晶性無水物を、対象者に 45 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与することを含む、実施形態 A A 8 の方法。

【1329】

実施形態 A A 10：前記症状が、X線像によって評価される構造的損傷の進行によって生じるものである、実施形態 A A から A A 9 のいずれか一つの方法または組成物。

【1330】

実施形態 B B：中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減方法であって、

a) 約 7.5 mg / 日の (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2

10

20

30

40

50

－a] ピロロ [2, 3－e] ピラジン－8－イル)－N－(2, 2, 2－トリフルオロエチル) ピロリジン－1－カルボキサミド (化合物1) 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約7.5 mgの化合物1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または

b) 約15 mg／日の化合物1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約15 mgの化合物1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または

c) 約30 mg／日の化合物1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約30 mgの化合物1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または

d) 約45 mg／日の化合物1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約45 mgの化合物1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物

を対象者に対して投与することを含む方法。

【1331】

実施形態BB1：中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減のために使用する医薬組成物であって、

a) 約7.5 mg／日の(3S, 4R)－3－エチル－4－(3H－イミダゾ [1, 2－a] ピロロ [2, 3－e] ピラジン－8－イル)－N－(2, 2, 2－トリフルオロエチル) ピロリジン－1－カルボキサミド (化合物1) 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約7.5 mgの化合物1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または

b) 約15 mg／日の化合物1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約15 mgの化合物1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または

c) 約30 mg／日の化合物1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約30 mgの化合物1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物；または

d) 約45 mg／日の化合物1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約45 mgの化合物1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物

を含む医薬組成物。

【1332】

実施形態BB1のある種の態様において、前記使用は、前記医薬組成物を対象者に投与することを含む。

【1333】

実施形態BB2：中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減方法であって、約7.5 mg／日の化合物1 遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約7.5 mgの化合物1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に対して投与することを含む方法。

【1334】

実施形態BB3：前記遊離塩基または水和物または無水物が1日1回徐放製剤でのものである、実施形態BB2の方法。

【1335】

実施形態BB4：前記水和物が半水和物である、実施形態BB2またはBB3の方法。

【1336】

実施形態BB5：半水和物が遊離塩基水和物型Cである、実施形態BB4の方法。

【1337】

実施形態BB6：前記無水物が遊離塩基無水物型Dである、実施形態BB2またはBB

10

20

30

40

50

3の方法。

【1338】

実施形態BB7：化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を、対象者に7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与する、実施形態BB2からBB6のいずれか一つの方法。

【1339】

実施形態BB8：中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減方法であって、約15mg／日の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に対して投与することを含む方法。

10

【1340】

実施形態BB9：前記遊離塩基または水和物または無水物が1日1回徐放製剤でのものである、実施形態BB8の方法。

【1341】

実施形態BB10：前記水和物が半水和物である、実施形態BB8またはBB9の方法。

【1342】

実施形態BB11：半水和物が遊離塩基水和物型Cである、実施形態BB10の方法。

【1343】

実施形態BB12：前記無水物が遊離塩基無水物型Dである、実施形態BB8またはBB9の方法。

20

【1344】

実施形態BB13：化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を、対象者に15mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与する、実施形態BB8からBB12のいずれか一つの方法。

【1345】

実施形態BB14：中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減方法であって、約30mg／日の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に対して投与することを含む方法。

30

【1346】

実施形態BB15：前記遊離塩基または水和物または無水物が1日1回徐放製剤でのものである、実施形態BB14の方法。

【1347】

実施形態BB16：前記水和物が半水和物である、実施形態BB14またはBB15の方法。

【1348】

実施形態BB17：半水和物が遊離塩基水和物型Cである、実施形態BB16の方法。

【1349】

実施形態BB18：前記無水物が遊離塩基無水物型Dである、実施形態BB14またはBB15の方法。

40

【1350】

実施形態BB19：化合物1の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を、対象者に30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与する、実施形態BB14からBB17のいずれか一つの方法。

【1351】

実施形態BB20：中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減方法であって、約45mg／日の化合物1遊離塩基もしくはその薬学的に許容される塩、または対象者に約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達

50

するために十分な量での化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を対象者に対して投与することを含む方法。

【1352】

実施形態 BB 2 1：前記遊離塩基または水和物または無水物が 1 日 1 回徐放製剤でのものである、実施形態 BB 2 0 の方法。

【1353】

実施形態 BB 2 2：前記水和物が半水和物である、実施形態 BB 2 0 または BB 2 1 の方法。

【1354】

実施形態 BB 2 3：半水和物が遊離塩基水和物型 C である、実施形態 BB 2 2 の方法。

10

【1355】

実施形態 BB 2 4：前記無水物が遊離塩基無水物型 C である、実施形態 BB 2 0 または BB 2 1 の方法。

【1356】

実施形態 BB 2 5：化合物 1 の結晶性水和物もしくは結晶性無水物を、対象者に 45 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与する、実施形態 BB 2 0 から BB 2 4 のいずれか一つの方法。

【1357】

実施形態 BB 2 6：前記方法および使用がさらに、骨びらん、軟骨びらん、炎症および血管増生からなる群から選択される少なくとも一つの関節炎の症状を改善することを含む、実施形態 BB から BB 2 5 のいずれか一つの方法または組成物。

20

【1358】

実施形態 BB 2 7：前記方法および使用がさらに、関節歪み、腫脹、関節変形、屈曲時の強直および重度運動障害からなる群から選択される少なくとも一つの関節炎の症状を改善することを含む、実施形態 BB 2 6 の方法または組成物。

【1359】

実施形態 BB 2 8：前記遊離塩基または水和物または無水物を少なくとも 8 週間投与する、実施形態 Y から Y 7 8、Z から Z 1 3、AA から AA 1 0、または BB から BB 2 7 のいずれか一つの方法または組成物。

【1360】

実施形態 BB 2 9：前記遊離塩基または水和物を少なくとも 12 週間投与する、実施形態 BB 2 8 の方法または組成物。

30

【1361】

実施形態 CC：対象者に対して、約 7.5 mg、もしくは約 15 mg、もしくは約 30 mg、もしくは約 45 mg / 日の化合物 1 の結晶性水和物または結晶性無水物を投与することを含む、実施形態 Y から Y 7 8、Z から Z 1 3、AA から AA 1 0、または BB から BB 2 9 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1362】

実施形態 CC 1：結晶性無水物が遊離塩基無水物型 D である、実施形態 Y から Y 7 8、Z から Z 1 3、AA から AA 1 0、または BB から BB 2 9 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

40

【1363】

実施形態 CC 2：化合物 1 の結晶性水和物を、対象者に約 7.5 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与する、実施形態 Y から Y 7 8、Z から Z 1 3、AA から AA 1 0、または BB から BB 2 9 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1364】

実施形態 CC 2 a：前記水和物が半水和物である、実施形態 CC 2 の方法または医薬組成物。

【1365】

実施形態 CC 2 b：前記水和物が遊離塩基水和物型 C である、実施形態 CC 2 a の方法

50

または医薬組成物。

【1366】

実施形態 C C 2 c : 前記結晶性水和物が 1 日 1 回徐放製剤でのものである、実施形態 C C 2 から C C 2 b のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1367】

実施形態 C C 3 : 化合物 1 の結晶性水和物を、対象者に約 45 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与する、実施形態 Y から Y 78、Z から Z 13、A A から A A 10、または B B から B B 29 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1368】

実施形態 C C 3 a : 前記水和物が半水和物である、実施形態 C C 3 の方法または医薬組成物。

10

【1369】

実施形態 C C 3 b : 前記水和物が遊離塩基水和物型 C である、実施形態 C C 3 a の方法または医薬組成物。

【1370】

実施形態 C C 3 c : 前記結晶性水和物が 1 日 1 回徐放製剤でのものである、実施形態 C C 3 から C C 3 b のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1371】

実施形態 C C 4 : 化合物 1 の結晶性水和物を、対象者に約 15 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与する、実施形態 Y から Y 78、Z から Z 13、A A から A A 10、または B B から B B 29 のいずれか一つの方法または医薬組成物。

20

【1372】

実施形態 C C 4 a : 前記水和物が半水和物である、実施形態 C C 4 の方法または医薬組成物。

【1373】

実施形態 C C 4 b : 前記水和物が遊離塩基水和物型 C である、実施形態 C C 4 a の方法または医薬組成物。

【1374】

実施形態 C C 4 c : 前記結晶性水和物が 1 日 1 回徐放製剤でのものである、実施形態 C C 4 から C C 4 b のいずれか一つの方法または医薬組成物。

30

【1375】

実施形態 C C 4 d : 前記結晶性水和物の投与が、約 25 から約 70 ng/mL の化合物 1 についての平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 c のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1376】

実施形態 C C 4 e : 前記結晶性水和物の投与が、約 25 から約 40 ng/mL の化合物 1 についての平均ピーク血漿濃度 (C_{max}) を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 d のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1377】

実施形態 C C 4 f : 絶食条件下での前記水和物の投与が、約 26.0 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 e のいずれか一つの方法または医薬組成物。

40

【1378】

実施形態 C C 4 g : 絶食条件下での前記水和物の投与が、約 32 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 e のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1379】

実施形態 C C 4 h : 非絶食条件下での前記水和物の投与が、約 37 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 g のいずれか一つの方法または医薬組成物。

50

【1380】

実施形態CC4i：非絶食条件下での前記水和物の投与が、約40ng/mLの化合物1についての平均Cmaxを達成する、実施形態CC4からCC4gのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1381】

実施形態CC4j：前記水和物を摂食状態対絶食状態で投与した場合の化合物1についてのCmaxにおける差が約30%以下、約20%以下、および約10%以下、からなる群から選択される、実施形態CC4からCC4iのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1382】

実施形態CC4k：前記結晶性水和物の投与が、約1.0から約6.0時間の化合物1についてのピーク血漿濃度までの時間(Tmax)を達成する、実施形態CC4からCC4jのいずれか一つの方法または医薬組成物。

10

【1383】

実施形態CC4l：絶食条件下での前記水和物の投与が、約1.0から約4.0時間の化合物1についてのTmaxを達成する、実施形態CC4からCC4kのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1384】

実施形態CC4m：絶食条件下での前記水和物の投与が、約1.5から約6.0時間の化合物1についてのTmaxを達成する、実施形態CC4からCC4kのいずれか一つの方法または医薬組成物。

20

【1385】

実施形態CC4n：絶食条件下での前記水和物の投与が、約3.0時間の化合物1についての中央値Tmaxを達成する、実施形態CC4からCC4mのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1386】

実施形態CC4o：非絶食条件下での前記水和物の投与が、約3.0から約6.0時間の化合物1についてのTmaxを達成する、実施形態CC4からCC4nのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1387】

実施形態CC4p：非絶食条件下での前記水和物の投与が、約4.0時間の化合物1についての中央値Tmaxを達成する、実施形態CC4からCC4oのいずれか一つの方法または医薬組成物。

30

【1388】

実施形態CC4q：前記結晶性水和物の投与が、約220から約450ng・時間/mLの化合物1についての0時間から無限にわたる血漿濃度-時間曲線下の平均面積(AUCinf)を達成する、実施形態CC4からCC4pのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1389】

実施形態CC4r：絶食条件下での前記水和物の投与が、約242ng・時間/mLの化合物1についての平均AUCinfを達成する、実施形態CC4からCC4qのいずれか一つの方法または医薬組成物。

40

【1390】

実施形態CC4s：前記結晶性水和物の投与が、約10.0から約14.0時間の化合物1についての調和平均終末半減期($t_{1/2}$)を達成する、実施形態CC4からCC4rのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1391】

実施形態CC4t：前記結晶性水和物の投与が、約12.5時間の化合物1についての調和平均 $t_{1/2}$ を達成する、実施形態CC4からCC4sのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1392】

50

実施形態 C C 4 u : 前記結晶性水和物の投与が、約 2 7 から約 5 5 n g / m L の化合物 1 についての平均ピーク定常状態血漿濃度 (C m a x , s s) を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 t のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 3 9 3 】

実施形態 C C 4 v : 絶食条件下での前記水和物の投与が、約 3 2 n g / m L の化合物 1 についての平均 C m a x , s s を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 u のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 3 9 4 】

実施形態 C C 4 w : 非絶食条件下での前記水和物の投与が、約 3 7 または約 3 7 n g / m L の化合物 1 についての平均 C m a x , s s を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 v のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 3 9 5 】

実施形態 C C 4 x : 前記結晶性水和物の投与が、約 1 . 5 から約 6 . 0 時間の定常状態でのピーク血漿濃度までの時間 (T m a x , s s) を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 w のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 3 9 6 】

実施形態 C C 4 y : 絶食条件下での前記水和物の投与が、約 1 . 5 から約 4 . 0 時間の T m a x , s s を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 x のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 3 9 7 】

実施形態 C C 4 z : 絶食条件下での前記水和物の投与が、約 2 . 5 時間の中央値 T m a x , s s を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 y のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 3 9 8 】

実施形態 C C 4 a a : 非絶食条件下での前記水和物の投与が、約 2 . 0 から約 6 . 0 時間の T m a x , s s を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 z のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 3 9 9 】

実施形態 C C 4 b b : 非絶食条件下での前記水和物の投与が、約 4 . 0 時間の中央値 T m a x , s s を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 a a のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 4 0 0 】

実施形態 C C 4 c c : 前記結晶性水和物の投与が、約 2 4 0 から約 3 2 5 n g ・時間 / m L の化合物 1 についての 0 から 2 4 時間にわたる血漿濃度 - 時間曲線下の平均定常状態面積 (A U C 2 4 , s s) を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 b b のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 4 0 1 】

実施形態 C C 4 d d : 絶食条件下での前記水和物の投与が、約 2 4 1 n g ・時間 / m L の化合物 1 についての平均 A U C 2 4 , s s を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 c c のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 4 0 2 】

実施形態 C C 4 e e : 絶食条件下での前記水和物の投与が、約 2 7 9 n g ・時間 / m L の化合物 1 についての平均 A U C 2 4 , s s を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 c c のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 4 0 3 】

実施形態 C C 4 f f : 非絶食条件下での前記水和物の投与が、約 3 1 7 n g ・時間 / m L の化合物 1 についての平均 A U C 2 4 , s s を達成する、実施形態 C C 4 から C C 4 e e のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【 1 4 0 4 】

実施形態 C C 4 g g : 非絶食条件下での前記水和物の投与が、約 3 2 2 n g ・時間 / m

10

20

30

40

50

Lの化合物1についての平均AUC₂₄, ssを達成する、実施形態CC4からCC4eのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1405】

実施形態CC4hh：前記結晶性水和物の投与が、約9.4から約10.5時間の化合物1についての調和平均定常状態終末相半減期($t_{1/2}$, ss)を達成する、実施形態CC4からCC4ggのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1406】

実施形態CC4ii：前記結晶性水和物の投与が、約9.4時間または約9.5時間または約10.3時間の化合物1についての調和平均 $t_{1/2}$, ssを達成する、実施形態CC4からCC4hhのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1407】

実施形態CC4jj：前記結晶性水和物の投与が、約2.8から約3.2ng/mLの化合物1についての平均最小定常状態血漿濃度(C_{min}, ss)を達成する、実施形態CC4からCC4iiのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1408】

実施形態CC4kk：前記結晶性水和物の投与が、約2.8または約3.0ng/mLの化合物1についての平均最小定常状態血漿濃度(C_{min}, ss)を達成する、実施形態CC4からCC4iiのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1409】

実施形態CC5：化合物1の結晶性水和物を、対象者に約30mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量で投与する、実施形態YからY78、ZからZ13、AAからAA10、またはBBからBB29のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1410】

実施形態CC5a：前記水和物が半水和物である、実施形態CC5の方法または医薬組成物。

【1411】

実施形態CC5b：前記水和物が遊離塩基水和物型Cである、実施形態CC5aの方法または医薬組成物。

【1412】

実施形態CC5c：前記結晶性水和物が1日1回徐放製剤でのものである、実施形態CC5からCC5bのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1413】

実施形態CC5d：前記結晶性水和物の投与が、約55から約85ng/mLの化合物1についての平均C_{max}を達成する、実施形態CC5からCC5cのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1414】

実施形態CC5e：絶食条件下での前記水和物の投与が、約55ng/mLから約66ng/mLの化合物1についての平均C_{max}を達成する、実施形態CC5からCC5dのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1415】

実施形態CC5f：絶食条件下での前記水和物の投与が、約55ng/mL、または約56ng/mL、または約57ng/mL、または約59ng/mL、または約61ng/mL、または約64ng/mL、または約66ng/mLの化合物1についての平均C_{max}を達成する、実施形態CC5からCC5eのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1416】

実施形態CC5g：非絶食条件下での前記水和物の投与が、約74ng/mLから約85ng/mLの化合物1についての平均C_{max}を達成する、実施形態CC5からCC5fのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1417】

実施形態CC5h：非絶食条件下での前記水和物の投与が、約74ng/mL、または

10

20

30

40

50

約 76 ng/mL、または約 77 ng/mL、または約 79 ng/mL、約 82 ng/mL、または約 84 ng/mL の化合物 1 についての平均 C_{max} を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 g のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1418】

実施形態 C C 5 i：前記水和物を摂食状態対絶食状態で投与した場合の化合物 1 についての C_{max} における差が、約 55% 以下、約 53% 以下、約 20% 以下、約 10% 以下、約 3% から約 40%、および約 15% から約 55% からなる群から選択される、実施形態 C C 5 から C C 5 h のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1419】

実施形態 C C 5 j：前記結晶性水和物の投与が、約 1.0 から約 8.0 時間の化合物 1 についての T_{max} を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 i のいずれか一つの方法または医薬組成物。

10

【1420】

実施形態 C C 5 k：絶食条件下での前記水和物の投与が、約 1.0 から約 4.0 時間の化合物 1 についての T_{max} を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 j のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1421】

実施形態 C C 5 l：絶食条件下での前記水和物の投与が、約 2.0 時間または約 2.5 時間、または約 3.0 時間の化合物 1 についての中央値 T_{max} を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 k のいずれか一つの方法または医薬組成物。

20

【1422】

実施形態 C C 5 m：非絶食条件下での前記水和物の投与が、約 1.5 から約 8.0 時間の化合物 1 についての T_{max} を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 l のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1423】

実施形態 C C 5 n：非絶食条件下での前記水和物の投与が、約 4.0 時間の化合物 1 についての中央値 T_{max} を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 m のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1424】

実施形態 C C 5 o：前記結晶性水和物の投与が、約 483 から約 660 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 n のいずれか一つの方法または医薬組成物。

30

【1425】

実施形態 C C 5 p：絶食条件下での前記水和物の投与が、約 484 から約 550 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{24h} を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 o のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1426】

実施形態 C C 5 q：絶食条件下での前記水和物の投与が、約 484 ng・時間/mL、または約 491 ng・時間/mL、または約 495 ng・時間/mL、または約 499 ng・時間/mL、または約 513 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 p のいずれか一つの方法または医薬組成物。

40

【1427】

実施形態 C C 5 r：非絶食条件下での前記水和物の投与が、約 560 から約 660 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 q のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1428】

実施形態 C C 5 s：非絶食条件下での前記水和物の投与が、約 577 ng・時間/mL、または約 609 ng・時間/mL、または約 622 ng・時間/mL、または約 657 ng・時間/mL の化合物 1 についての平均 AUC_{inf} を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 r のいずれか一つの方法または医薬組成物。

50

【1429】

実施形態CC5t：前記結晶性水和物の投与が、約9.0から約12.0時間の化合物1についての調和平均 $t_{1/2}$ を達成する、実施形態CC5からCC5sのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1430】

実施形態CC5u：前記結晶性水和物の投与が、約65から約86ng/mLの化合物1についての平均 C_{max} 、 s_s を達成する、実施形態CC5からCC5tのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1431】

実施形態CC5v：絶食条件下での前記水和物の投与が、約67ng/mLの化合物1についての平均 C_{max} 、 s_s を達成する、実施形態CC5からCC5uのいずれか一つの方法または医薬組成物。

10

【1432】

実施形態CC5w：絶食条件下での前記水和物の投与が、約68ng/mLの化合物1についての平均 C_{max} 、 s_s を達成する、実施形態CC5からCC5uのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1433】

実施形態CC5x：非絶食条件下での前記水和物の投与が、約80ng/mLの化合物1についての平均 C_{max} 、 s_s を達成する、実施形態CC5からCC5wのいずれか一つの方法または医薬組成物。

20

【1434】

実施形態CC5y：非絶食条件下での前記水和物の投与が、約84ng/mLの化合物1についての平均 C_{max} 、 s_s を達成する、実施形態CC5からCC5wのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1435】

実施形態CC5z：前記結晶性水和物の投与が、約485から約658ng-時間/mLの化合物1についての平均AUC₂₄、 s_s を達成する、実施形態CC5からCC5yのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1436】

実施形態CC5aa：絶食条件下での前記水和物の投与が、約525ng-時間/mLの化合物1についての平均AUC₂₄、 s_s を達成する、実施形態CC5からCC5zのいずれか一つの方法または医薬組成物。

30

【1437】

実施形態CC5bb：非絶食条件下での前記水和物の投与が、約582ng-時間/mLの化合物1についての平均AUC₂₄、 s_s を達成する、実施形態CC5からCC5aaのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1438】

実施形態CC5cc：非絶食条件下での前記水和物の投与が、約620ng-時間/mLの化合物1についての平均AUC₂₄、 s_s を達成する、実施形態CC5からCC5aaのいずれか一つの方法または医薬組成物。

40

【1439】

実施形態CC5dd：前記結晶性水和物の投与が、約1.5から約6.0時間の T_{max} 、 s_s を達成する、実施形態CC5からCC5ccのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1440】

実施形態CC5ee：絶食条件下での前記水和物の投与が、約2.0から約4.0時間の T_{max} 、 s_s を達成する、実施形態CC5からCC5ddのいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1441】

実施形態CC5ff：絶食条件下での前記水和物の投与が、約3.0時間の中央値 T_m

50

a x , s s を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 e e のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 4 4 2】

実施形態 C C 5 g g : 非絶食条件下での前記水和物の投与が、約 3 . 5 時間または約 4 . 0 時間の中央値 T m a x , s s を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 f f のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 4 4 3】

実施形態 C C 5 h h : 前記結晶性水和物の投与が、約 1 0 . 0 から約 1 4 . 5 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$, s s を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 g g のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 4 4 4】

実施形態 C C 5 i i : 前記結晶性水和物の投与が、約 1 0 . 1 時間または約 1 0 . 4 時間、または約 1 4 . 4 時間の化合物 1 についての調和平均 $t_{1/2}$, s s を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 h h のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 4 4 5】

実施形態 C C 5 j j : 前記結晶性水和物の投与が、約 3 . 5 から約 5 . 3 n g / m L の化合物 1 についての平均 C m i n , s s を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 i i のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 4 4 6】

実施形態 C C 5 k k : 絶食条件下での前記結晶性水和物の投与が、約 3 . 8 n g / m L の化合物 1 についての平均 C m i n , s s を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 j j のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 4 4 7】

実施形態 C C 5 l l : 非絶食条件下での前記結晶性水和物の投与が、約 4 . 6 n g / m L または約 5 . 2 n g / m L の化合物 1 についての平均 C m i n , s s を達成する、実施形態 C C 5 から C C 5 j j のいずれか一つの方法または医薬組成物。

【1 4 4 8】

実施形態 D D : (3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (化合物 1) の結晶性水和物または結晶性無水物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、前記組成物が、約 7 . 5 m g の化合物 1 遊離塩基等価物または約 1 5 m g の化合物 1 遊離塩基等価物または約 3 0 m g の化合物 1 遊離塩基等価物または約 4 5 m g の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での結晶性水和物または結晶性無水物を含む医薬組成物。

【1 4 4 9】

実施形態 D D 1 : 約 7 . 5 m g 、もしくは約 1 5 m g 、もしくは約 3 0 m g 、もしくは約 4 5 m g の (3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (化合物 1) の結晶性水和物または結晶性無水物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【1 4 5 0】

実施形態 D D 2 : 化合物 1 の結晶性水和物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、前記組成物が、約 1 5 m g の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での結晶性水和物を含む医薬組成物。

【1 4 5 1】

実施形態 D D 3 : 化合物 1 の結晶性水和物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、前記組成物が、約 3 0 m g の化合物 1 遊離塩基等価物を送達するために十分な量での結晶性水和物を含む医薬組成物。

【1 4 5 2】

実施形態 D D 4 : 前記水和物が遊離塩基水和物型 C である、実施形態 D D から D D 3 の

10

20

30

40

50

いずれか一つの組成物。

【1453】

実施形態DD5：前記水和物または前記無水物が1日1回徐放製剤でのものである、実施形態DDからDD4のいずれか一つの組成物。

【1454】

実施形態DD6：前記組成物が約15mgの遊離塩基水和物型Cを含み、前記組成物の対象者への投与が、

- (a) 約25から約70ng/mLの化合物1についての平均C_{max}；
- (b) 約1.0時間から約6.0時間の化合物1についてのT_{max}；
- (c) 約10.0から約14.0時間の化合物1についての調和平均t_{1/2}；
- (d) 約220から約450ng-時間/mLの化合物1についての平均AUC_{inf}；
- (e) 約27から約55ng/mLの化合物1についての平均C_{max,ss}；
- (f) 約240から約325ng-時間/mLの化合物1についての平均AUC_{24,ss}；
- (g) 約1.5から約6.0時間の化合物1についてのT_{max,ss}；
- (h) 約2.8から約3.2ng/mLの化合物1についての平均C_{min,ss}；
- (i) 約9.4から約10.5時間の化合物1についての調和平均t_{1/2,ss}；

またはこれらの任意の組み合わせを提供する、実施形態DD4またはDD5の組成物。

【1455】

実施形態DD7：前記組成物が約30mgの遊離塩基水和物型Cを含み、前記組成物の対象者への投与が、

- (a) 約55から約85ng/mLの化合物1についての平均C_{max}；
- (b) 約1.0時間から約8.0時間の化合物1についてのT_{max}；
- (c) 約9.0から約12.0時間の化合物1についての調和平均t_{1/2}；
- (d) 約483から約660ng-時間/mLの化合物1についての平均AUC_{inf}；
- (e) 約65から約85ng/mLの化合物1についての平均C_{max,ss}；
- (f) 約485から約658ng-時間/mLの化合物1についての平均AUC_{24,ss}；
- (g) 約1.5から約6.0時間の化合物1についてのT_{max,ss}；
- (h) 約3.5から約5.3ng/mLの化合物1についての平均C_{min,ss}；
- (i) 約10.0から約14.5時間の化合物1についての調和平均t_{1/2,ss}；

またはこれらの任意の組み合わせを提供する、実施形態DD4またはDD5の組成物。

【1456】

実施形態DD8：化合物1の結晶性水和物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、前記組成物が約7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での結晶性水和物を含む医薬組成物。

【1457】

実施形態DD9：前記水和物が遊離塩基水和物型Cである、実施形態DD8の組成物。

【1458】

実施形態DD10：前記水和物が1日1回徐放製剤でのものである、実施形態DD8またはDD9の組成物。

【1459】

実施形態DD11：前記組成物が7.5mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での水和物を含む、実施形態DD8からDD10のいずれか一つの組成物。

【1460】

実施形態DD12：前記組成物が約45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での結晶性水和物を含む、化合物1の結晶性水和物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【1461】

実施形態DD13：前記水和物が遊離塩基水和物型Cである、実施形態DD12の組成

10

20

30

40

50

物。

【1462】

実施形態DD14：前記水和物が1日1回徐放製剤でのものである、実施形態DD12またはDD13の組成物。

【1463】

実施形態DD15：前記組成物が45mgの化合物1遊離塩基等価物を送達するために十分な量での水和物を含む、実施形態DD12からDD14のいずれか一つの組成物。

【1464】

実施形態EE：中等度ないし重度活動性関節リウマチを有する成人対象者の治療方法であって、約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mgの化合物1の結晶性水和物を対象者に対して投与することを含む治療方法。

10

【1465】

実施形態EE1：成人対象者での関節リウマチ関連構造的損傷の治療方法であって、約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mg／日の化合物1の結晶性水和物を対象者に対して投与することを含むことで、成人対象者での構造的損傷を阻害もしくは低減する治療方法。

【1466】

実施形態EE2：成人対象者での中等度ないし重度の活動性関節リウマチの治療方法であって、約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mg／日の化合物1の結晶性水和物を対象者に対して投与することを含み、対象者が治療前に少なくとも6の関節腫脹、少なくとも6の圧痛関節、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を有する治療方法。

20

【1467】

実施形態EE3：中等度ないし重度活動性関節リウマチの成人対象者での関節リウマチの徴候および症状の軽減方法であって、約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mg／日の化合物1の結晶性水和物を対象者に対して投与することを含む方法。

【1468】

実施形態EE4：前記水和物が半水和物である、実施形態EEからEE3のいずれか一つの方法。

30

【1469】

実施形態EE5：前記水和物が遊離塩基水和物型Cである、実施形態EE4の方法。

【1470】

実施形態EE6：前記水和物が1日1回徐放製剤でのものである、実施形態EEからEE5のいずれか一つの方法。

【1471】

実施形態FF：約7.5mg、もしくは約15mg、もしくは約30mg、もしくは約45mgの化合物1の結晶性水和物、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【1472】

実施形態FF1：前記水和物が半水和物である、実施形態FFの組成物。

40

【1473】

実施形態FF2：前記水和物が遊離塩基水和物型Cである、実施形態FF1の組成物。

【1474】

実施形態FF3：前記遊離塩基または前記水和物が1日1回徐放製剤でのものである、実施形態FFからFF2のいずれか一つの組成物。

【1475】

実施形態GG：化合物1またはその薬学的に許容される塩、親水性ポリマー、およびpH調節剤を含む経口投与用の徐放製剤であって、当該親水性ポリマーが水と接触すると、化合物1およびpH調節剤を溶解させるのに適した環境を提供するゲル層を形成する徐放製剤。

50

【1476】

実施形態GG1：化合物1の固体型、親水性ポリマー、およびpH調節剤を含む経口投与用の徐放製剤であって、前記親水性ポリマーが水と接触すると、化合物1の固体型およびpH調節剤を溶解させるのに好適な環境を提供するゲル層を形成する徐放製剤。

【1477】

実施形態GG1a：固体型は結晶性水和物である、実施形態GG1の徐放製剤。

【1478】

実施形態GG1b：結晶性水和物が半水和物である、実施形態GG1aの徐放製剤。

【1479】

実施形態GG1c：半水和物が遊離塩基水和物型Cである、実施形態GG1bの徐放製剤。

10

【1480】

実施形態GG1d：前記結晶性水和物が遊離塩基水和物型Bである、実施形態GG1aの徐放製剤。

【1481】

実施形態GG1e：固体型が結晶性無水物である、実施形態GG1の徐放製剤。

【1482】

実施形態GG1f：結晶性無水物が遊離塩基無水物型Dである、実施形態GG1eの徐放製剤。

【1483】

20

実施形態GG2：化合物1または固体型が溶解するのに好適な環境が、37℃で3.8以下のpHを有する、実施形態GGからGG1fのいずれか一つの徐放製剤。

【1484】

実施形態GG2a：化合物1または固体型が溶解するのに好適な環境が1.5から3.7のpHを有する、実施形態GGからGG2のいずれか一つの徐放製剤。

【1485】

実施形態GG3：化合物1または固体型が溶解するのに好適な環境が2.0から3.7のpHを有する、実施形態GGからGG2aのいずれか一つの徐放製剤。

【1486】

実施形態GG4：化合物1または固体型が溶解するのに好適な環境が2.5から3.6のpHを有する、実施形態GGからGG3のいずれか一つの徐放製剤。

30

【1487】

実施形態GG5：化合物1または固体型が溶解するのに好適な環境が3.0から3.6のpHを有する、実施形態GGからGG4のいずれか一つの徐放製剤。

【1488】

実施形態GG6：化合物1または固体型が溶解するのに好適な環境が3.0から3.5のpHを有する、実施形態GGからGG5のいずれか一つの徐放製剤。

【1489】

実施形態GG7：前記pH調節剤が、酒石酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態GGからGG6のいずれか一つの徐放製剤。

40

【1490】

実施形態GG8：前記pH調節剤が、酒石酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態GGからGG7のいずれか一つの徐放製剤。

【1491】

実施形態GG9：前記pH調節剤が、酒石酸、フマル酸、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態GGからGG8のいずれか一つの徐放製剤。

【1492】

実施形態GG10：pH調節剤が酒石酸である、実施形態GGからGG9のいずれか一

50

つの徐放製剤。

【1493】

実施形態GG11：前記pH調節剤がフマル酸またはクエン酸である、実施形態GGからGG10のいずれか一つの徐放製剤。

【1494】

実施形態GG12：pH調節剤が、約10から約35重量／重量%の量で存在する、実施形態GGからGG11のいずれか一つの徐放製剤。

【1495】

実施形態GG13：pH調節剤が、約20から約35重量／重量%の量で存在する、実施形態GGからGG12のいずれか一つの徐放製剤。

【1496】

実施形態GG14：pH調節剤が、約20から約30重量／重量%の量で存在する、実施形態GGからGG13のいずれか一つの徐放製剤。

【1497】

実施形態GG15：pH調節剤が、約20から約25重量／重量%の量で存在する、実施形態GGからGG14のいずれか一つの徐放製剤。

【1498】

実施形態GG16：pH調節剤が、約30重量／重量%の量で存在する、実施形態GGからGG15のいずれか一つの徐放製剤。

【1499】

実施形態GG17：pH調節剤が、約20重量／重量%の量で存在する、実施形態GGからGG16のいずれか一つの徐放製剤。

【1500】

実施形態GG18：pH調節剤が、約10重量／重量%の量で存在する、実施形態GGからGG17のいずれか一つの徐放製剤。

【1501】

実施形態GG19：前記親水性ポリマーが1000から150000mPa・sの粘度を有するセルロース誘導体である、実施形態GGからGG18のいずれか一つの徐放製剤。

【1502】

実施形態GG20：前記親水性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびそれらの混合物からなる群から選択される、実施形態GGからGG19のいずれか一つの徐放製剤。

【1503】

実施形態GG21：前記親水性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである、実施形態GGからGG20のいずれか一つの徐放製剤。

【1504】

実施形態GG22：前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースがグレードE、FまたはKである、実施形態GG21の徐放製剤。

【1505】

実施形態GG22：前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースがHypromellose 2208である、実施形態GG21の徐放製剤。

【1506】

実施形態HH：医薬組成物の製造方法であって、

(a) (3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロリジン [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (化合物1) またはその薬学的に許容される塩、または化合物1の固体型、および一つの別の組成物成分の少なくとも一部を合わせて、乾式造粒混合物を形成すること；

(b) 前記乾式造粒混合物を造粒液と接触させて、湿式造粒混合物を形成すること；

(c) 前記湿式造粒混合物を乾燥させて粒状材料を形成すること；

10

20

30

40

50

- (d) 前記粒状材料を粉碎して粉碎粒状材料を形成すること；
 (e) 前記粉碎粒状材料を任意の残りの組成物成分と合わせることを；および
 (f) 前記組成物を圧縮して医薬組成物を形成すること

を含む方法。

【実施例】

【1507】

XII. <実施例>

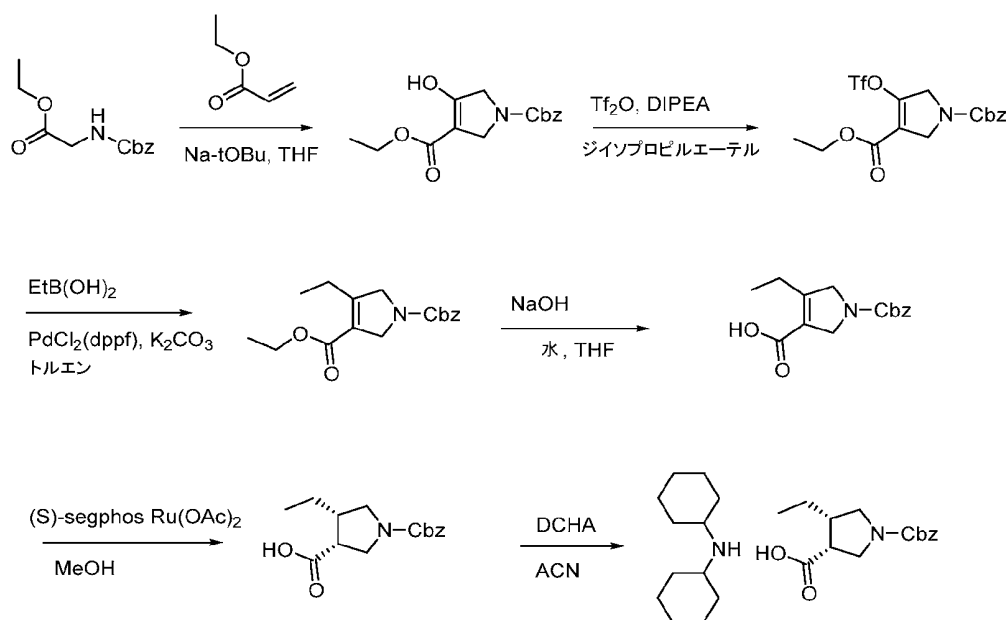
<実施例1：(3R, 4S)-1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-エチルピロリジン-3-カルボキシレートジシクロヘキシルアミン塩の製造>

(3R, 4S)-1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-エチルピロリジン-3-カルボキシレートジシクロヘキシルアミン塩を、下記の反応図式に従って製造した。

【1508】

【化167】

図式 XIV

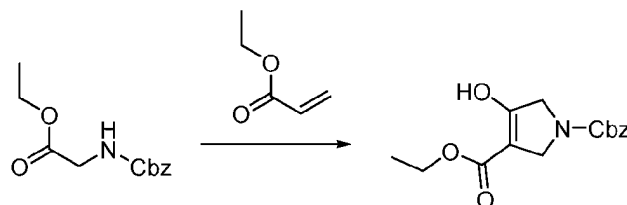


【1509】

A. <段階A：1-ベンジル3-エチル4-ヒドロキシ-1H-ピロール-1, 3(2H, 5H)-ジカルボキシレートの製造>

【1510】

【化168】



カルボキシベンジル-グリシンエチルエステル (5.5 g、23.2 mmol) および
 アクリル酸エチル (2.3 g、23.2 mmol) の THF (55 mL) 中混合物に 0℃
 で、Na-tOBu (2.2 g、23.2 mmol) を少量ずつ1時間かけて加えた。得ら
 れた混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。完了したら、水 (30 mL) で反応停
 止し、濃 HCl で pH を 4.0 に調節し、THF を蒸留によって除去した。生成物を DCM (40 mL) に抽出し、有機層を水 (15 mL) で洗浄した。DCM を除去した後、生
 成物をジイソプロピルエーテル/ヘプタン (30 mL / 60 mL) から結晶化させた。固

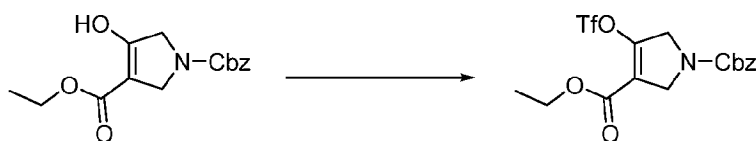
体を濾過によって回収し、ヘプタン（6 mL）で洗浄した。含水取得物（5.5 g 力価調節、82%）を、次の段階で直接用いる。

【1511】

B. <段階B：1-ベンジル3-エチル4-（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ-1H-ピロール-1,3（2H,5H）-ジカルボキシレートの製造>

【1512】

【化169】



10

1-ベンジル3-エチル4-ヒドロキシ-1H-ピロール-1,3（2H,5H）-ジカルボキシレート（16.2 g 乾燥重量、55.6 mmol）のジイソプロピルエーテル（150 mL）中混合物に、0℃で無水トリフルオロメタンスルホン酸（17.3 g、61.2 mmol）を加え、次に30分かけてDIPEA（8.6 g、66.7 mmol）をゆっくり加えた。得られた混合物を昇温させて室温とし、1時間攪拌した。完了したら、0.5 M HCl（200 mL）で注意深く反応停止し、追加のジイソプロピルエーテル（50 mL）を加え、層を分離した。有機層を水（30 mL）で2回洗浄し、濃縮した。残留物をトルエンで追い出し、トルエンに取って、30重量%溶液（21.7 g 力価調節、92%）を得て、次の段階で直接用いた。

20

【1513】

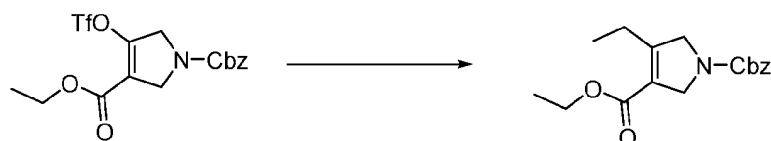
精製サンプルについて、¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 7.48–7.28（m、5H）、5.20（s、2H）、4.60–4.42（m、4H）、4.42–4.23（m、2H）、1.40–1.31（m、3H）。

【1514】

C. <段階C：1-ベンジル3-エチル4-エチル-1H-ピロール-1,3（2H,5H）-ジカルボキシレートの製造>

【1515】

【化170】



30

【1516】

上記からのトリフレート（21.3 g トリフレート、50.3 mmol）に、追加のトルエン（170 mL）、水（20 mL）、エチルボロン酸（EtB(OH)₂）（5.6 g、75.4 mmol）、炭酸カリウム（10.4 g、75.4 mmol）を加え、得られた混合物を窒素でパージした。PdCl₂(dppf)（735 mg、1.0 mmol）を加え、得られた混合物昇温させて85℃とし、6時間攪拌した。完了したら、混合物を冷却して室温とし、濾過し、層を分離した。有機層を水で洗浄し、濃縮して体積を約15%（30 mL）とし、ヘプタン（120 mL）で希釈した。生成物の溶液を活性炭で処理し、濾過し、濃縮乾固して、所望の生成物（13.9 g、91%）を得た。

40

【1517】

¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 7.50–7.31（m、5H）、5.20（s、2H）、4.54–4.30（m、4H）、4.24（q、J=7.2 Hz、2H）、2.68（p、J=7.8 Hz、2H）、1.36–1.30（m、3H）、1.22–1.00（m、3H）。

50

【1518】

D. <段階D: 1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-エチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸の製造>

【1519】

【化171】



10

1-ベンジル3-エチル4-エチル-1H-ピロール-1,3(2H,5H)-ジカルボキシレート(13.9g、46.0mmol)のTHF(90mL)溶液に、30%NaOH水溶液(61.3g、460mmol)を加えた。得られた混合物を昇温させて50℃とし、7時間攪拌した。完了したら、混合物を冷却して室温とし、追加の水(50mL)を加え、濃HClでpHを9に調節した。THFを蒸留によって除去し、水層を50℃でトルエンによって2回洗浄した(50mLで2回)。水層を冷却して室温とし、濃HClでpHを4に調節した。得られた生成物のスラリーを2時間攪拌してから、固体を濾過によって回収した。ケーキを水(50mL)で洗浄し、真空乾燥機で乾燥させた。生成物を75℃でEtOAc(275mL)に溶かし、活性炭で処理し、濾過した。冷却して0℃としたら生成物が結晶化し、濾過によって回収し、EtOAcで洗浄し(10mLで2回)、真空乾燥機で乾燥させて、所望の化合物を得た(10.3g、83%)。

20

【1520】

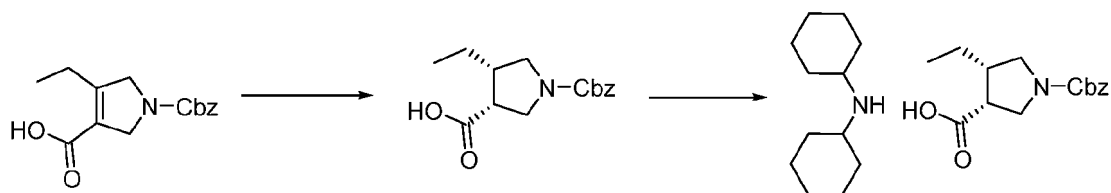
¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 7.63-7.33(m、5H)、5.20(s、2H)、4.51-4.37(m、4H)、2.78-2.58(m、2H)、1.17-1.08(m、3H)。

【1521】

E. <段階E: (3R,4S)-1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-エチルピロリジン-3-カルボキシレートジシクロヘキシルアミン塩の製造>

【1522】

【化172】



30

1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-エチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸(9.9g、36mmol)、TEA(4.2g、41.4mmol)および(S)-segphos Ru(OAc)₂(29.8mg、0.04mmol)のMeOH(100mL)溶液を、約4.00MPa(580psi)および80℃で2時間水素化した。完了したら、反応混合物を冷却して室温とし、濾過し、蒸留によって濃縮した。残留物をEtOAc(50mL)および水(50mL)に取り、30%NaOH水溶液で水層のpHを11に調節した。層を分離し、濃HClで水層のpHを3に調節し、生成物をEtOAc(50mL)で抽出した。EtOAcを蒸留によって除去し、残留物をACN(75mL)に取り、濾過した。追加のACN(100mL)およびジシクロヘキシルアミン(6.3g、34.6mmol)を加え、混合物を加熱して80℃とした。得られた溶液をゆっくり冷却して室温とし、1時間攪拌した。得られた固体を濾過によって回収し、ACN(50mL)で洗浄し、真空乾燥機で乾燥させて、所望の生成物を得た(14.9g、90%、>99%ee)。

40

【1523】

50

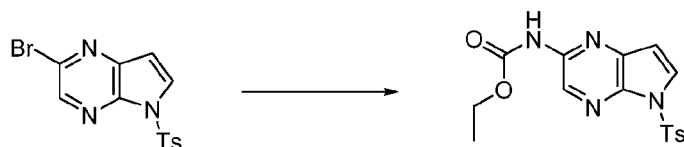
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47–7.18 (m, 5H)、5.14 (ddd, J=15.5、12.6、3.7 Hz, 2H)、3.67 (td, J=10.5、4.8 Hz, 1H)、3.61–3.47 (m, 2H)、3.34 (ddd, J=13.4、10.1、7.5 Hz, 1H)、3.02–2.77 (m, 3H)、2.33–2.14 (m, 1H)、1.96 (t, J=8.0 Hz, 4H)、1.77 (d, J=10.0 Hz, 4H)、1.69–1.53 (m, 3H)、1.49–1.30 (m, 5H)、1.29–1.05 (m, 6H)、0.98 (td, J=7.3、2.5 Hz, 3H)。

【1524】

<実施例2：エチル（5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）カーバメートの製造>

【1525】

【化173】



2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン（100 g、284 mmol）、K₂CO₃（118 g、852 mmol）、エチルカーバメート（50.6 g、568 mmol）、酢酸パラジウム（II）（Pd(OAc)₂）（640 mg、2.8 mmol）およびキサントホス（3.3 g、5.7 mmol）のトルエン（1リットル）中脱気混合物を加熱して95℃とし、終夜攪拌した。得られた混合物を冷却して50℃とし、THF（1リットル）を加え、固体を濾去し、ケーキをTHF（2リットル）で洗った。得られた溶液をシステイン（50 g）の飽和重炭酸ナトリウム水溶液（1リットル）中溶液と2時間混和した。層を分離した後、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（1リットル）およびブライン（500 mL）で洗浄し、活性炭で処理し、濾過し、濃縮した。得られた固体をEtOAc（500 mL）で磨砕し、固体を回収し、EtOAc（100 mL）で洗浄し、真空乾燥機で50℃で乾燥させて、85 g（83%）を得た。

【1526】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H)、8.86 (s, 1H)、8.22 (d, J=4.0 Hz, 1H)、7.99 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.55–7.29 (m, 2H)、6.88 (d, J=4.0 Hz, 1H)、4.18 (q, J=7.1 Hz, 2H)、2.35 (s, 3H)、1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【1527】

<実施例3：（3S, 4R）-3-エチル-4-（3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル）-N-（2,2,2-トリフルオロエチル）ピロリジン-1-カルボキサミド（化合物1）の製造>

化合物1を、下記の反応図式に従って製造した。

【1528】

10

20

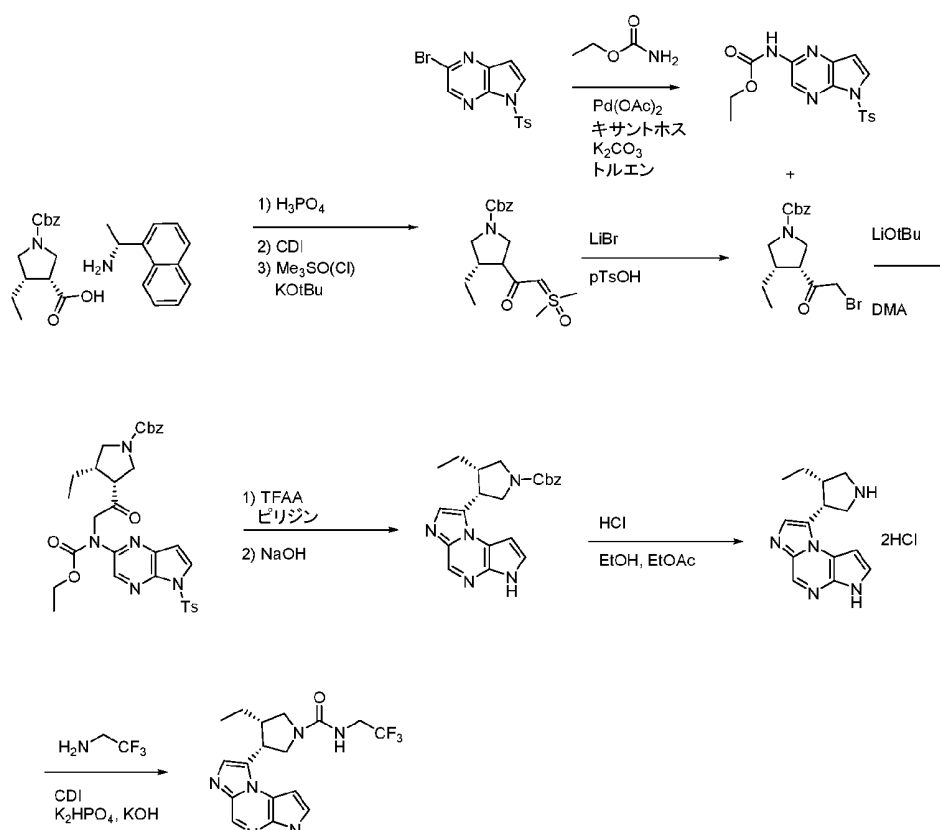
30

40

50

【化 1 7 4】

図式 XV



10

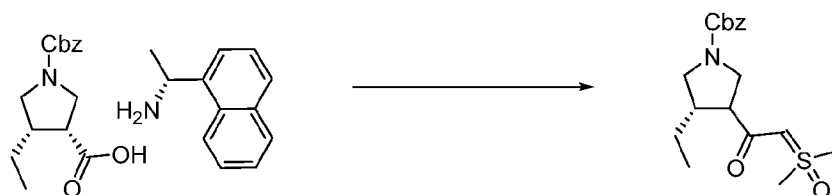
20

【1 5 2 9】

A. <段階 A : ジメチルスルホキソニウム 2 - ((3 R , 4 S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - エチルピロリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - エチリドの製造 >

【1 5 3 0】

【化 1 7 5】



30

(3 R , 4 S) - 1 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 4 - エチルピロリジン - 3 - カルボキシレート、(R) - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) エタンアミン塩 (1 5 0 g 、 3 3 4 m m o l) を MTBE (1 . 5 リットル) と 0 . 5 M H_3PO_4 (7 5 0 m L) との間で分配し、30 分間攪拌した。層を分離した後、有機層を 0 . 2 5 M H_3PO_4 (7 5 0 m L) および飽和 NaCl 水溶液 (5 0 0 m L) で洗浄した。濃縮して油状物とした後、遊離酸を THF (2 5 0 m L) に取り、後のために保存した。

40

【1 5 3 1】

CDI (8 1 g 、 5 0 1 m m o l) の THF (4 0 0 m L) 中スラリーに、上記からの (3 R , 4 S) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - エチルピロリジン - 3 - カルボン酸 (9 3 g 、 3 3 4 m m o l) の THF 溶液を 3 0 分かけて加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。トリメチルスルホキソニウムクロライド (8 6 g 、 6 6 8 m m o l) および KOtBu (7 7 g 、 6 8 5 m m o l) の THF (1 リットル) 中懸濁液を 2 時間加熱還流し、次に冷却して -5°C とした。上記で調製した (3 S , 4 R) - ベンジル 3 - エチル - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - カルボニル) ピロリジン - 1 - カルボキ

50

シレート溶液（109 g、334 mmol）を、内部温度を -1°C 以下に維持しながら15分かけて滴下した。添加完了後、溶液を5% NaCl（1.2リットル）で反応停止した。層を分離し、水層をEtOAc（1リットル）で抽出した。合わせた有機層を12% NaCl（600 mL）で洗浄し、濃縮してほぼ乾固させた。粗黄色油状物を水で追い出し（で3回400 mL）、その都度濃縮乾固し、その間に固体が生成した。残留物を水（1.5リットル）に取り、加熱して 70°C とした。懸濁液を放冷して室温とした。固体を濾過によって回収し、水で洗浄し（200 mLで2回）、真空乾燥機で乾燥させた。生成物を白色固体として単離した（96.1 g）（82%）。

【1532】

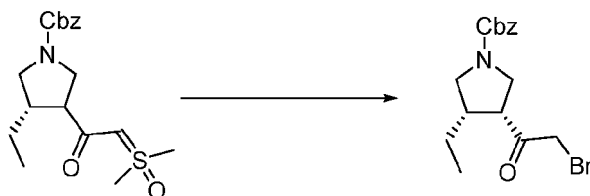
^1H NMR（400 MHz、DMSO） δ 7.41–7.25（m、5H）、5.11–4.93（m、2H）、4.76（s、1H）、3.54–3.23（m、9H）、3.15（dd、 $J=18.0$ 、9.6 Hz、1H）、2.91–2.72（m、1H）、2.26–2.02（m、1H）、1.57–1.39（m、1H）、1.20（tq、 $J=14.1$ 、7.3 Hz、1H）、0.88（td、 $J=7.4$ 、2.7 Hz、3H）。MS（ESI+）：352.0 m/e（M+H）。

【1533】

B. <段階B：（3R，4S）-ベンジル3-（2-ブロモアセチル）-4-エチルピロリジン-1-カルボキシレートの製造>

【1534】

【化176】



ジメチルスルホキシニウム2-（（3R，4S）-1-ベンジルオキシカルボニル-4-エチルピロリジン-3-イル）-2-オキソ-エチリド（10.0 g、28.5 mmol）および臭化リチウム（LiBr）（2.97 g、34.1）のTHF（100 mL）溶液に、p-トルエンスルホン酸・1水和物（5.95 g、31.3 mmol）を加えた。得られた混合物を昇温させて 40°C とし、終夜攪拌した。冷却して室温とした後、反応混合物をEtOAc（100 mL）で希釈し、水（100 mL）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（100 mL）およびブライン（50 mL）で洗浄した。有機層を濃縮し、精製せずに用いた。

【1535】

^1H NMR（400 MHz、CDCl₃） δ 7.41–7.27（m、5H）、5.22–5.03（m、2H）、3.98–3.83（m、2H）、3.76–3.65（m、1H）、3.65–3.49（m、3H）、3.46–3.27（m、1H）、2.47–2.32（m、1H）、1.48–1.21（m、2H）、0.99–0.89（m、3H）。MS（ESI+）：353.9 m/e（M+H）。

【1536】

C. <段階C：（3S，4R）-ベンジル3-エチル-4-（2-（（エトキシカルボニル）（5-トシル-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-2-イル）アミノ）アセチル）ピロリジン-1-カルボキシレートの製造>

【1537】

10

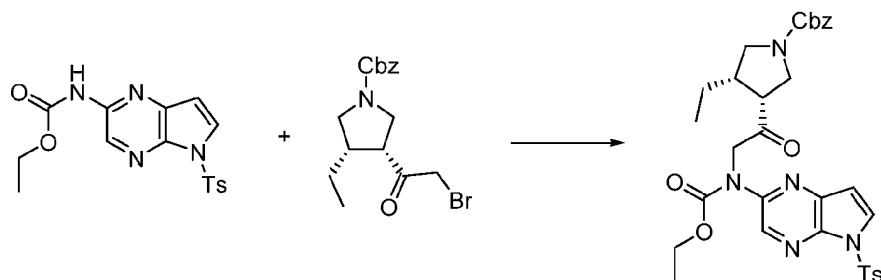
20

30

40

50

【化 1 7 7】



冷却して5℃としたエチル（5-tert-シル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）カーバメート（8.25g、22.9mmol）（実施例2に記載の方法に従って製造）のDMA（40mL）懸濁液に、LiOtBu（1.75g、21.9mmol）のN,N-ジメチルアセトアミド（DMA）（20mL）溶液を加えた。得られた溶液を30分間攪拌し、冷却して-10℃とした。上記からの（3R,4S）-ベンジル3-（2-ブromoアセチル）-4-エチルピロリジン-1-カルボキシレート（約7.1g、19.9mmol）のDMA（20mL）溶液を30分間かけて加え、-10℃で30分間攪拌した。得られた混合物をHOAc（2.3mL、40mmol）で反応停止し、昇温させて25℃とした。EtOH（40mL）を加え、混合物に所望の生成物（500mg）のシード添加を行った。さらに2時間攪拌後、EtOH（40mL）および水（20mL）の混合物を8時間かけて加えた。生成物を回収し、エタノールで洗浄し（40mLで2回）、乾燥させて、10.7gを得た（原料のカーバメート12%を含む純度88重量%）。精製サンプルを、EtOAcからの再結晶によって取得した。

【1538】

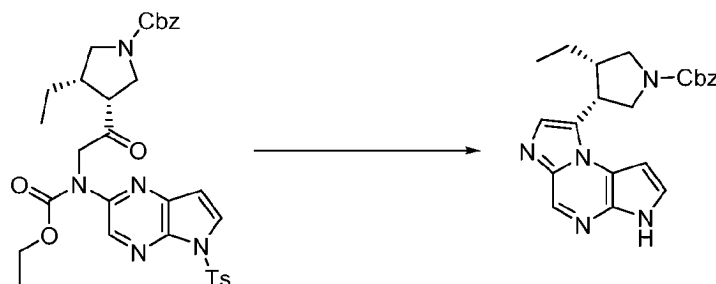
¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ 8.75（s、1H）、8.20（dd、J=9.0、4.1Hz、1H）、8.06-7.86（m、2H）、7.51-7.35（m、2H）、7.33-7.23（m、5H）、6.74（dd、J=36.1、4.1Hz、1H）、5.02（d、J=4.1Hz、2H）、4.80（s、2H）、4.14（qd、J=7.1、4.5Hz、2H）、3.64-3.34（m、4H）、3.21-3.08（m、1H）、2.46-2.34（m、1H）、2.32（s、3H）、1.41（d、J=13.3Hz、1H）、1.29-1.08（m、4H）、0.86（td、J=7.3、4.8Hz、3H）。

【1539】

D. <段階D：（3S,4R）-ベンジル3-エチル-4-（3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル）ピロリジン-1-カルボキシレートの製造>

【1540】

【化 1 7 8】



（3S,4R）-ベンジル3-エチル-4-（2-（エトキシカルボニル（5-tert-シル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）アミノ）アセチル）ピロリジン-1-カルボキシレート（27.0g、42.6mmol）のACN（140mL）中溶液に

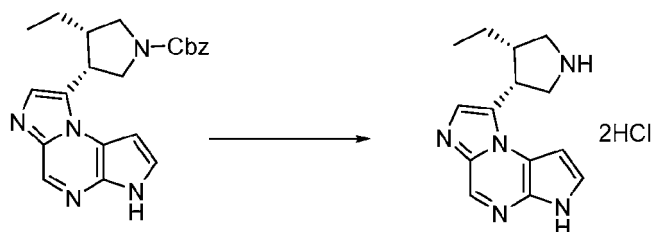
ピリジン (9.3 mL、115 mmol) および無水トリフルオロ酢酸 (24.1 mL、170 mmol) を入れ、混合物を昇温させて75℃とし、2時間攪拌した。完了したら、反応混合物を冷却して室温とし、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物を2-メチルテトラヒドロフラン (2-MeTHF) (200 mL) に取り、20% NaOH 溶液 (200 g) に投入し、混合物を55℃で1時間攪拌した。完了したら、反応混合物を冷却して室温とし、層を分離した。有機層を20% NaOH (100 g) およびブライン (100 g) で洗浄し、溶媒をEtOHに切り換えた。そのEtOH溶液を生成物 (15.2 g、92%) についてアッセイし、Cbz除去段階に溶液として供した。

【1541】

E. <段階E: 8-((3R, 4S)-4-エチルピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン・2塩酸塩の製造>

【1542】

【化179】



10% Pd(OH)₂/C (1 g) および (3S, 4R)-ベンジル 3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート (5.13 g、13.2 mmol) の EtOH (70 mL) 中混合物を水素圧下に20 psigで混和した。混合物を50℃で16時間攪拌した。完了したら、反応液を冷却して室温とし、珪藻土の短い層で濾過した。この溶液に、35% HCl 水溶液 (2.6 mL、31.1 mmol) を加え、混合物を濃縮した。得られた残留物を EtOH (17 mL) および EtOAc (34 mL) に懸濁させ、1時間攪拌した。結晶性固体を回収し、EtOAc/エタノール (2/1、15 mL) および EtOAc (15 mL) で洗浄し、真空乾燥機で乾燥させて、生成物を得た (3.63 g、83%)。

【1543】

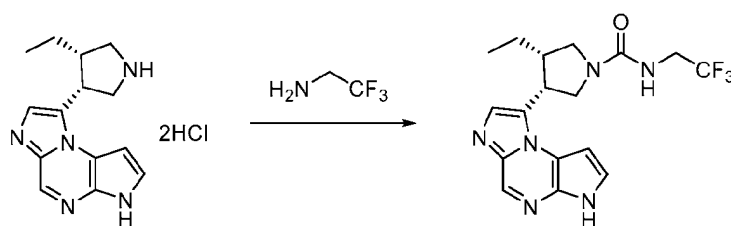
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 13.13 (s、1H)、10.32-9.91 (m、2H)、8.91 (s、1H)、8.60 (s、1H)、7.89 (t、J=3.3 Hz、1H)、7.29 (dd、J=3.5、1.9 Hz、1H)、4.58 (q、J=7.4 Hz、1H)、3.80-3.67 (m、1H)、3.67-3.55 (m、2H)、3.20-3.02 (m、1H)、2.75-2.59 (m、1H)、1.16-1.01 (m、1H)、1.01-0.87 (m、1H)、0.65 (t、J=7.3 Hz、3H)。

【1544】

F1. <段階F1: 化合物1の製造>

【1545】

【化180】



CDI (8.7 g、53.7 mmol) の THF (60 mL) スラリーに、内部温度を30℃未満に維持しながら20分かけて2,2,2-トリフルオロエチルアミン (4.5

2 mL、57.5 mmol) を滴下した。得られた溶液を1時間攪拌した。

【1546】

8-((3R, 4S)-4-エチルピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン・2塩酸塩(12.7 g、38.7 mmol) およびリン酸カリウム二塩基性(K_2HPO_4)(7.4 g、42.6 mmol)のTHF(60 mL)および水(30 mL)中二相混合物に、10% KOHを加えてpHを9に調節した。上記からのイミダゾリドを加え、得られた混合物を、1時間にわたり、10% KOHを少量ずつ加えることでpHを9に維持しながら25℃で混和した。完了したら、20% クエン酸水溶液(50 mL)で反応停止し、1時間攪拌し、生成物をEtOAcで抽出した(50 mLで2回)。合わせた有機層を15% KH_2PO_4 水溶液(50 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50 mL)およびブライン(25 mL)で洗浄した。生成物の溶液を活性炭で処理し、蒸留によって濃縮した。残留物を2%水/EtOAc(70 mL)に取り、シード添加し、1時間攪拌した。ヘプタン(35 mL)を加え、1時間攪拌し、固体を濾過によって回収した。得られた湿ケーキを1%水/EtOAc/ヘプタン(2/1、25 mLで2回)で洗浄し、真空乾燥機で乾燥させて、所望の生成物を得た(12.8 g、87%)。

【1547】

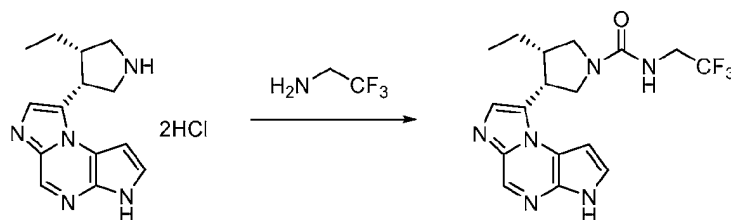
^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.24 (s、1H)、8.54 (s、1H)、7.47–7.35 (m、2H)、7.02–6.85 (m、2H)、4.31 (q、 $J=6.4$ Hz、1H)、3.91–3.68 (m、4H)、3.65 (dd、 $J=10.2$ 、6.9 Hz、1H)、3.23 (dd、 $J=10.3$ 、6.1 Hz、1H)、2.59–2.48 (m、1H)、1.06 (dtd、 $J=14.7$ 、7.4、4.7 Hz、1H)、0.84–0.70 (m、1H)、0.60 (t、 $J=7.4$ Hz、3H)。

【1548】

F2. <段階F2：化合物1の代替的製造>

【1549】

【化181】



段階F1手順の代替法として、段階F2に従って化合物1を製造した。

【1550】

CDI(67.1 g、414 mmol)のTHF(500 mL)スラリーに、内部温度を30℃未満に維持しながら、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミン(34.6 mL、441 mmol)を20分かけて滴下した。得られた溶液を1時間攪拌した。

【1551】

8-((3R, 4S)-4-エチルピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン・2塩酸塩(91.0 g、276 mmol) およびリン酸カリウム二塩基性(K_2HPO_4)(48.0 g、276 mmol)のTHF(500 mL)および水(500 mL)中二相混合物に、20% KOHを加えてpHを9に調節した。上記からのイミダゾリドを加え、得られた混合物を、1時間にわたり、20% KOHを少量ずつ加えることでpHを9に維持しながら25℃で混和した。完了したら、50% クエン酸水溶液(200 g)で反応停止し、1時間攪拌し、生成物を2-MeTHFで抽出した(500 mLで2回)。合わせた有機層を50℃で30分間20% KOHで処理し、冷却して25℃とした後、層を分離し、有機層を15% KH_2PO_4 水溶液(50

0 mLで2回) およびブライン (250 mL) で洗浄した。生成物の溶液を活性炭で処理した。

【1552】

G. < (3S, 4R) - 3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル) -N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-1-カルボキサミド (化合物1) の結晶化および単離の代替法>

実施例3段階F2における溶解化合物1 50 gを含む溶液のカーボン濾過後、その溶液を蒸留して乾固させた。2連続で、EtOAc 250 mLずつを加え、蒸留して約100 mLとして、溶液の含水量を1重量/重量%以下 (電量カールフィッシャー滴定法によって測定) とした。25重量/重量% EtOH 200 プルーフ (75 g) および EtOAcを加えることで、この溶液を総重量に調節した (500 gの溶液を得た。)。次に、この溶液を20 µm Teflonポリッシュフィルターで処理して、反応後処理液から残留塩を除去した。濾過後、溶液を再度蒸留して約100 mLとし、次に2連続でEtOAc 250 mLずつを加え、その都度蒸留を行って最小体積とした (最終蒸留後に、0.05重量/重量%以下の水の含水量および1重量/重量%以下のEtOHを達成)。その最終溶液を約250 mLに調節し、サンプルをHPLCによって分析して、化合物1の濃度のアッセイを行った (標的濃度は18重量%以上の化合物1)。

【1553】

<結晶化>

蒸留生成物溶液 (総溶液250 g) を、総体積の15% (37.5 g) および85% (212.5 g) という二つの部分に分離した。15%部分を結晶化容器に加え、EtOAc (353 g) および水 (3.95 g) の予め混合した溶液で希釈して約1.9重量/重量%の化合物1および1重量/重量%の水の最終溶液を得た。この溶液を、ポンプによって結晶化容器からIKA湿式ミル (中-微細-微細ローター-ステータ配置) を通り、結晶化容器の頂部に戻して再循環させた。湿式ミルをローター先端速度9メートル/秒に設定し、結晶化溶液に化合物1の所望の結晶型、遊離塩基水和物型Cのシード添加を行った。この結晶スラリーを、結晶化溶液が湿式ミルセットを少なくとも10回循環するような再循環速度で、2時間以上にわたり連続湿式粉碎した。完了したら、湿式ミル選択速度を4メートル/秒に落とし、化合物1生成物溶液の残りの85%を4時間以上かけて結晶化容器にゆっくり加えた。生成物溶液全体を加えた後、逆溶媒であるn-ヘプタンを4時間以上かけてゆっくり加えて、最終結晶化液中約30重量/重量% (260 g) のn-ヘプタンとした (湿式ミル先端速度4メートル/秒を維持しながら)。完了したら、湿式粉碎を中断し、結晶スラリー内容物を結晶化容器に再循環し、結晶スラリーを1時間以上にわたり混和した。

【1554】

<単離および乾燥>

結晶スラリーを減圧濾過 (約10 psigの窒素) しながら母液を回収し、得られた結晶ケーキが完全に脱液するまで続けた。洗浄溶液 (69.4重量/重量% EtOAc、30重量/重量% n-ヘプタン、および0.4重量/重量%水; 合計5体積の洗浄液、250 mL) を、各部分後にケーキを完全に脱液することで湿ケーキに2回加えた。その湿ケーキを窒素気流で3時間以上パージし、次にゆっくり加熱して (約10°C/時間)、50°C、55°C以下の標的溫度とし、12時間乾燥させた。12時間後、サンプルを取って、ケーキについて、ガスクロマトグラフィーによって残留酢酸エチルを、そしてカールフィッシャー滴定によって含水量を分析した。最終乾燥生成物をさらに、生成物同定、不純物プロファイリング、含水量および化合物1の効力について分析した。

【1555】

<実施例4: (3S, 4R) - 3-エチル-4-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル) -N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-1-カルボキサミド (化合物1) の代替製造方法>

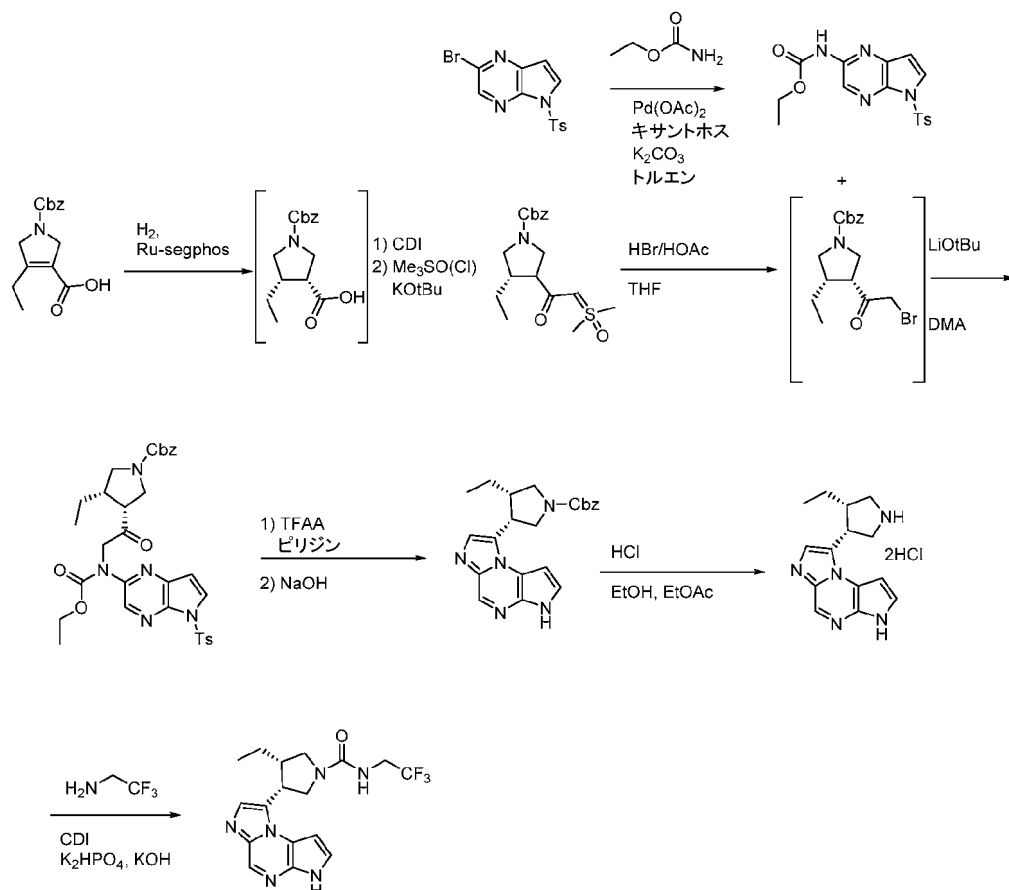
この実施例では、実施例3の方法の段階AからCに変更を加えて、ある後処理段階およ

び塩の単離を行わず、ブロモメチルケトンの純度を改善した。具体的には、化合物 1 を、次の反応図式に従って製造した。

【1556】

【化182】

図式 XVI

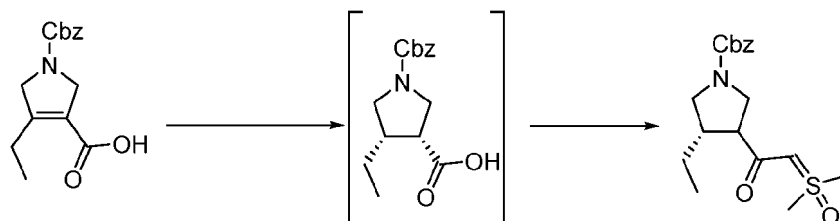


【1557】

A. <段階 A：ジメチルスルホキシウム 2-((3R, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-エチルピロリジン-3-イル)-2-オキソエチリドの製造>

【1558】

【化183】



1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-エチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸(実施例1に記載の方法に従って製造)(10g、36.3mmol)およびRu(OAc)₂-Segphos(0.030g、0.036mmol)を、300mL攪拌SSパールリアクターに入れ、制御雰囲気グローブボックスに移した。TEA(5.82mL、41.8mmol)のMeOH(60mL)中溶液を加え、次にリアクターを閉じ、グローブボックスから出した。リアクターをリアクターステーションに置き、不活性ガスでパージし、水素で加圧した(200psig)。混合物を攪拌し、80℃で4時間加熱した。変換についてHPLCによって反応をモニタリングした。

【1559】

反応混合物を珪藻土／ポリエチレンフリットディスクを取り付けたポリプロピレンフィルター漏斗（Chemglass 部品番号 OP-6603-12）で濾過して触媒を除去し、MeOH（10 mL）を洗浄液として用いた。得られた合わせた濾液は、明琥珀色溶液であった。

【1560】

段階1からの合わせた濾液を減圧下に濃縮して約20 mLとした、濃縮液をTHF（10 g）で希釈し、減圧下に濃縮して約20 mLとした。これをさらに4回繰り返した。次に、濃縮液をTHF（40 mL）で希釈した。この溶液に、CDI（8.62 g、53.2 mmol）を少量ずつ30分かけて加えた。反応液を室温で1時間攪拌した。変換に関して、HPLCによって反応をモニタリングした（MeOHおよびDBUで誘導体化）。

【1561】

トリメチルスルホキシニウムクロライド（9.29 g、72.2 mmol）およびKOtBu（7.18 g、64.0 mmol）のTHF（70 mL）中懸濁液を加熱して45℃として1時間経過させ、冷却して−5℃とした。（3S, 4R）−ベンジル3−エチル−4−（1H−イミダゾール−1−カルボニル）ピロリジン−1−カルボキシレート溶液（上記で調製）を、内部温度を−1℃以下に維持しながら1時間かけて滴下した。添加完了後、反応液を−5℃で1時間攪拌した。変換に関して、HPLCによって反応をモニタリングした。

【1562】

スラリーを0℃に調節し、水（16 mL）で反応停止した。次に、その混合物を減圧下に濃縮して約170 mLとした。濃縮液を水（22 mL）で希釈し、減圧下に濃縮して約170 mLとした。これをさらに4回繰り返した。最終濃縮によって、内分温度は約45℃となった。その溶液を6時間かけて冷却して5℃とした。この間、生成物が沈殿した。そのスラリーを5℃で1時間保持し、生成物を減圧濾過によって回収した。固体を水（100 mL）で洗浄し、45℃で24時間真空乾燥した。ジメチルスルホキシニウム2−（（3R, 4S）−1−ベンジルオキシカルボニル−4−エチルピロリジン−3−イル）−2−オキソ−エチリド（9.62 g、27.4 mmol）を、収率77%で単離した。

【1563】

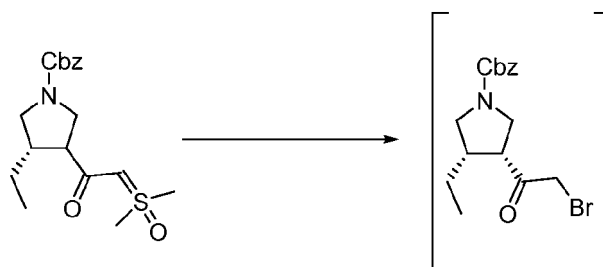
¹H NMR（400 MHz、DMSO）δ 7.41–7.25（m、5H）、5.11–4.93（m、2H）、4.76（s、1H）、3.54–3.23（m、9H）、3.15（dd、J=18.0、9.6 Hz、1H）、2.91–2.72（m、1H）、2.26–2.02（m、1H）、1.57–1.39（m、1H）、1.20（tq、J=14.1、7.3 Hz、1H）、0.88（td、J=7.4、2.7 Hz、3H）。MS（ESI+）：352.0 m/e（M+H）。

【1564】

B. <段階B：（3R, 4S）−ベンジル3−（2−ブromoアセチル）−4−エチルピロリジン−1−カルボキシレートの製造>

【1565】

【化184】



ジメチルスルホキシニウム2−（（3R, 4S）−1−ベンジルオキシカルボニル−4−エチルピロリジン−3−イル）−2−オキソ−エチリド（10.0 g、28.5 mmol）

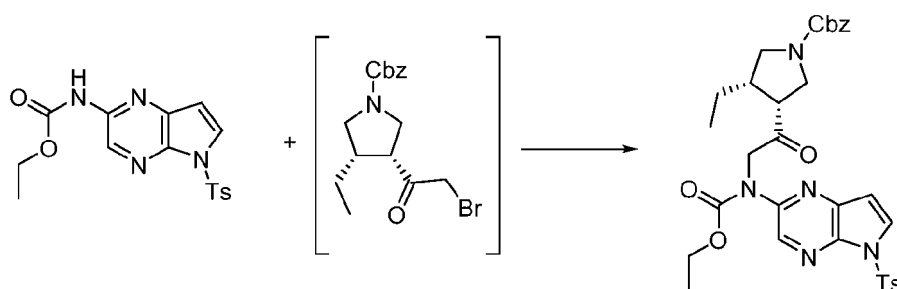
l、1.0当量)、THF(100mL)、およびAcOH中の33%HBr(8.37g、34.1mmol、1.2当量)をその順で入れ、加熱して40℃とした。反応混合物を5時間攪拌し、冷却して20℃とし、減圧下に蒸留して約65mLとした。EtOAc(20mL)およびヘプタン(50mL)を入れ、反応混合物を水で洗浄した(50mLで5回)。有機層を減圧下に濃縮し、EtOAcで追い出しを行い(50mLで2回)、各回で濃縮乾固を行った。N,N-ジメチルアセトアミド(20mL)を入れて、(3R,4S)-ベンジル3-(2-ブロモアセチル)-4-エチルピロリジン-1-カルボキシレート24.0重量%溶液30.8gを得た(収率73%)。その溶液を、次の段階に供した。

【1566】

C.<段階C:(3S,4R)-ベンジル3-エチル-4-(2-(エトキシカルボニル)(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)アミノ)アセチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの製造>

【1567】

【化185】



エチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカーバメート(5.0g、13.9mmol、1.0当量)およびN,N-ジメチルアセトアミド(20mL)の懸濁液に0℃で、LiOtBu(1.3g、16.0mmol、1.15当量)およびN,N-ジメチルアセトアミド(10mL)の溶液を30分かけて加えた。30分間攪拌後、反応混合物を冷却して-10℃とした。上記段階Bからのブロモメチルケトン溶液の一部(23.6g、DMA中24重量/重量%、16.0mmol、1.15当量)を1時間かけて加えた。添加後、反応混合物を-10℃で30分間攪拌し、酢酸(0.4mL、6.9mmol、0.5当量)で反応停止し、昇温させて20℃とした。EtOH(40mL)を入れ、次にシード添加を行った(25mg)。得られたスラリーを20℃で1時間熟成させ、加熱して1時間かけて50℃とし、3時間かけて冷却して20℃とした。その加熱サイクルを合計5回行った。加熱サイクル終了後、水(10mL)を50℃で2時間かけて加え、得られたスラリーを3時間かけて冷却して20℃とした。そのスラリーを20℃で2時間熟成させ、濾過し、EtOHで洗浄した(25mLで2回)。単離した固体を45℃で真空乾燥して、(3S,4R)-ベンジル3-エチル-4-(2-(エトキシカルボニル)(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)アミノ)アセチル)ピロリジン-1-カルボキシレート7.4gを収率84%(純度99.6%)で得た。

【1568】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 8.75(s、1H)、8.20(dd、J=9.0、4.1Hz、1H)、8.06-7.86(m、2H)、7.51-7.35(m、2H)、7.33-7.23(m、5H)、6.74(dd、J=3.6、1.4Hz、1H)、5.02(d、J=4.1Hz、2H)、4.80(s、2H)、4.14(qd、J=7.1、4.5Hz、2H)、3.64-3.34(m、4H)、3.21-3.08(m、1H)、2.46-2.34(m、1H)、2.32(s、3H)、1.41(d、J=13.3Hz、1H)、1.29-1.08(m、4H)、0.86(td、J=7.3、4.8Hz、3H)。

【1569】

化合物1は、実施例3の段階DからFに記載の手順に従って(3S, 4R)-ベンジル3-エチル-4-(2-(エトキシカルボニル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)アミノ)アセチル)ピロリジン-1-カルボキシレートから製造することができ、化合物1は実施例3Gに記載の手順に従って単離および結晶化することができる。

【1570】

<実施例5：非晶質遊離塩基の製造>

A. <方法A：水からの沈殿>

化合物1(約300g)を水(10リットル)に溶かし、50%水酸化ナトリウム(160g)を2時間かけて滴下して、pHを12より高く調節した。直ちに固体が生成した。固体を濾過し、水500mLずつで2回洗浄し、真空乾燥機で乾燥させた。固体を環境温度で短時間平衡化してから、特性決定した。化合物1の非晶質遊離塩基への変換をPXRD分析によって確認した。

10

【1571】

B. <方法B：遊離塩基水和物型Bの脱水>

化合物1の遊離塩基水和物型Bのサンプル(下記の実施例5、方法Cに記載の方法に従って、環境温度以下の温度でエタノール/水から結晶化)を、40℃の真空乾燥機中に終夜置いた。真空乾燥機から取り出した固体を23℃で短時間平衡化してから特性決定した。化合物1の非晶質遊離塩基への変換を、PXRD分析によって確認した。

20

【1572】

<実施例6：遊離塩基溶媒和物型Aおよび遊離塩基水和物型Bの製造>

A. <方法A：遊離塩基溶媒和物型A(酢酸イソプロピル/水溶媒和物)>

化合物1の非晶質遊離塩基のサンプル(25mg)をバイアルに加え、次に酢酸イソプロピル(125μL)および水(10μL)を加えた。全ての固体を環境温度で溶かした。その溶液を-16℃の冷凍庫に4日間入れた。液を傾斜法で除去し、結晶化した固体を単離した。その単離結晶を、まだ湿っている状態でPXRDによって分析した。化合物1の遊離塩基溶媒和物型A(酢酸イソプロピル/水溶媒和物)への変換をPXRD分析によって確認した。

【1573】

B. <方法B：メタノール/水からの遊離塩基水和物型B>

化合物1の非晶質遊離塩基のサンプル(164mg)およびMeOH(621mg)をバイアルに加えた。成分を、固体が溶解するまで環境温度で混合した。水(約680μL)をバイアルに加え、そのバイアルを約-3℃の氷/塩化ナトリウム浴に入れた。遊離塩基水和物型Bを含む結晶シードをバイアルに加え、そのバイアルを-16℃の冷凍庫に入れた。サンプルを結晶化懸濁液から抜き出し、固体をPXRDおよびTGA-MSで直ちに分析した。化合物1の遊離塩基水和物型Bへの変換を、PXRDおよびTGA-MS分析によって確認した。

30

【1574】

C. <方法C：エタノール/水からの遊離塩基水和物型B>

ジャケットを取り付けたリアクター中、化合物1の非晶質遊離塩基のサンプル(4.2g)をEtOH(15.3g)に溶かした。水(23.3g)をリアクターにゆっくり加えた。リアクター溶液を冷却して約2℃とした。遊離塩基水和物型Bを含むシード溶液少量をリアクターに入れた。懸濁液を約2℃で3時間混和し、懸濁液を約2℃の温度に維持しながら水(36g)を数時間かけて少量ずつリアクターに加えた。結晶化した懸濁液を約2℃で混和し、固体を濾過によって単離した。化合物1の遊離塩基水和物型Bへの変換をPXRD分析によって確認した。

40

【1575】

遊離塩基溶媒和物型Aおよび遊離塩基水和物型Bは、溶液から容易に結晶化しない。概して、環境温度より低い温度および十分な水分活性が、溶液から遊離塩基溶媒和物型Aお

50

よび遊離塩基水和物型 B を結晶化させるのに必要である。

【1576】

結晶性遊離塩基水和物および溶媒和物が、一次核生成（シード添加なし）またはシード添加のいずれかにより、いくつかの溶媒系から単離されている。酢酸イソプロピル／水からの結晶化（上記方法 A で説明したもの）に加えて、結晶性遊離塩基水和物または溶媒和物は、例えば、*n*-ブチルアミン／水系およびエタノール／水溶媒系からの一次核生成（シード添加なし）によっても単離されている。メタノール／水（上記方法 B で説明したもの）およびエタノール／水（上記方法 C で説明したもの）からの結晶化に加えて、結晶性遊離塩基水和物または溶媒和物は、例えば、アセトン／水；アセトニトリル／水；ギ酸エチル／水；酢酸メチル／水；酢酸エチル／水；メチルエチルケトン／水；メチルイソブチルケトン／水、メチルイソブチルケトン／メチル *tert*-ブチルエーテル／水；および酢酸イソプロピル／メチル *tert*-ブチルエーテル／水の各溶媒系からのシード添加によっても単離されている。上記の方法 A で製造される遊離塩基溶媒和物型 A（酢酸イソプロピル／水溶媒和物）、上記の方法 B および C で製造される遊離塩基水和物型 B、およびこれまで製造されたこれら他の結晶性遊離塩基溶媒和物または水和物は同形であり、類似の PXRD パターンを示す。特に、これらの結晶性遊離塩基溶媒和物および水和物は、下記で説明する遊離塩基水和物型 C（半水和物）とは区別できるものであり、遊離塩基水和物型 C（半水和物）とは異なる PXRD パターンを示す。

10

【1577】

製造された遊離塩基溶媒和物型 A および遊離塩基水和物型 B は、環境条件での単離後は安定ではなく、容易に脱水して非晶質遊離塩基となった。

20

【1578】

<実施例 7：遊離塩基水和物型 C の製造>

A. <方法 A：エタノール／水からの遊離塩基水和物型 C>

化合物 1 の非晶質遊離塩基のサンプル（2 g）を、攪拌バーを入れた 500 mL ビーカーに移し入れた。EtOH（50 g）をビーカーに加え、全ての固体が溶解するまで攪拌した。その溶液を、分配装置を取り付けた 250 mL ジャケット付きフラスコに移し入れた。溶液を冷却して 6℃とした。水（150 g）を溶液に加え、その溶液に対して分配装置を用いて 2 時間にわたり高剪断を行った。固体生成が認められた後、得られた懸濁液に追加量の水（50 g）を加えた。懸濁液を終夜にわたり環境温度に保持した、固体を単離し、翌日に調べた。化合物 1 の遊離塩基水和物型 C への変換を PXRD 分析によって確認した。

30

【1579】

B. <方法 B：酢酸エチル／ヘプタン／水からの遊離塩基水和物型 C>

化合物 1 11.1 g の含量を示す粗反応混合物を EtOAc 中の 2% 水（70 g）に取り、遊離塩基水和物型 C（100 mg）をシード添加した。懸濁液を終夜攪拌し、ヘプタン（70 g）を加えた。固体を濾過によって回収し、水飽和 EtOAc／ヘプタン（1／1、100 mL）で洗浄し、50℃で真空乾燥した。化合物 1 の遊離塩基水和物型 C への変換を PXRD 分析によって確認した。

【1580】

遊離塩基溶媒和物型 A および遊離塩基水和物型 B で認められたように、遊離塩基水和物型 C も、溶液からは容易に結晶化しない。

40

【1581】

<実施例 8：酒石酸塩水和物の製造>

化合物 1 酒石酸塩・4 水和物（「酒石酸塩水和物」）の 3 つの製造方法について下記で説明する。方法 A は、酒石酸塩・4 水和物を製造するのに用いた最初の手順について説明するものである。方法 B は、酒石酸塩・4 水和物をより大きい規模で製造するのに用いられる改変手順について説明するものである。方法 C は、酒石酸塩・4 水和物を製造するのに使用される別の改変手順について説明するものである。方法 B の手順と比較して方法 C の改変手順はさらに、製造可能性および下流処理に影響を与える可能性がある潜在的問題

50

であるフィルターケーキの固化を低下させる。

【1582】

A. <方法A>

化合物1の非晶質遊離塩基のサンプル(28.2 mg)を琥珀色バイアルに移し入れた。水(200 µL)およびL-酒石酸(34.5 mg(約3当量))をバイアルに加えた。懸濁液を、全ての固体が溶解するまで環境条件下で渦撹拌した。バイアル中の溶液を、0℃で磁気撹拌した。翌日、固体を溶液から単離し、短時間環境温度に放置してから特性決定に供した。化合物1酒石酸塩水和物(四水和物)への変換をPXRD分析によって確認した。

【1583】

B. <方法B>

化合物1(4.6 g)をジャケット付きリアクターに加え、次にイソプロパノール(6.5 mL)およびIPA c(7.8 mL)を加えた。スラリーを、固体が溶解するまで環境温度で混和した。別のバイアル中、L-酒石酸(1.96 g)を脱イオン水(3.92 mL)に溶かした。L-酒石酸溶液をリアクターに加え、次に酒石酸塩・4水和物シード結晶(28 mg)を加えた。懸濁液を環境条件下で30分間混和した。IPA c(71 mL)を2時間かけて少量ずつ加えた。結晶化した懸濁液を冷却して5℃とし、5℃で終夜平衡化した。懸濁液をフィルター上に流し、フィルターケーキを水飽和IPA c 20 mLで洗った。濾過固体を2日間風乾した。化合物1酒石酸塩水和物(4水和物)への変換をPXRD分析によって確認した。

【1584】

C. <方法C>

<結晶化>: 化合物1(104 g)を、イソプロパノール(222.7 g)およびIPA c(375.8 g)とともにフラスコに加えた。固体が溶解するまで、成分を環境条件下で混合した。別のフラスコ中、L-酒石酸(61.6 g)を水(98.3 g)に溶かした。二つのフラスコの内容物を、ジャケット付きリアクターに加えた。酒石酸塩・4水和物シード結晶(1.55 g)をリアクター溶液に加えた。得られた懸濁液を環境条件下で終夜混和した。IPA c(2542 g)を、8時間かけてリアクター懸濁液に加えた。

【1585】

<濾過、洗浄および乾燥>: 結晶化した酒石酸塩懸濁液の約半量を、ジャケット付き撹拌フィルター乾燥機に入れた。懸濁液をフィルター乾燥機内で冷却して約11℃とした。懸濁液を、湿ケーキが得られるまで陽圧を用いて濾過した。水飽和IPA c(438 g)をフィルター乾燥機に入れ、懸濁液を約11℃で終夜混和した。湿ケーキが得られるまで、陽圧を用いて懸濁液を濾過した。水飽和MTBE(110 g)をフィルター乾燥機に入れた。10分後、湿ケーキが得られるまで、陽圧を用いて懸濁液を濾過した。水飽和MTBE(261 g)をフィルター乾燥機に入れ、懸濁液を約11℃で3.5時間混和した。湿ケーキが得られるまで、陽圧を用いて、撹拌しながら懸濁液を濾過した。加湿窒素および陽圧下に約11℃の温度で一定の撹拌下に湿ケーキを2日間脱水した。化合物1酒石酸塩水和物(4水和物)への変換をPXRD分析によって確認した。

【1586】

<実施例9: 塩酸塩溶媒和物型AAの製造>

<最初の製造>: 化合物1の非晶質遊離塩基のサンプル(23.8 mg)、EtOAc(200 µL)、濃HCl(5 µL)をバイアルに加えた。得られた粘稠溶液をホットプレート上にて50℃で加温した。MeOH(20 µL)を溶液に加え、撹拌を続けた。EtOH(10 µL)を加え、撹拌を50℃で続けた。得られた溶液は二相であった。バイアルを、磁気撹拌子による混合を続けながら、0℃の浴に入れた。約1.5時間後に白色固体を得た。

【1587】

<より大規模製造>: 上記手順をより大きい規模で繰り返して、特性決定のための追加固体を得た。化合物1の非晶質遊離塩基のサンプル(50.3 mg)、EtOAc(50

10

20

30

40

50

0 μ L)、濃HCl (11 μ L) をバイアルに加えた。溶液をホットプレートで加温し、上記手順で認められたものと同じ粘稠相を得た。EtOH (40 μ L) を溶液に加え、攪拌を続けた。MeOH (40 μ L) を加え、バイアルを、磁気攪拌子による混和を続けながら0℃の浴に入れた。溶液を冷却したら、最初の製造からのシードスラリー1滴を加えた。懸濁液を、冷却浴で30分間混和した。バイアルを、-16℃の冷凍庫に終夜入れた。バイアル中の固体を減圧濾過によって単離した。濾過固体を短時間平衡化してから特性決定した。化合物1 塩酸塩 (塩酸塩溶媒和物型A A) への変換をPXRD分析によって確認した。

【1588】

＜実施例10：塩酸塩溶媒和物型B Bの製造＞

化合物1の非晶質遊離塩基のサンプル (76 mg) およびTHF (約228 μ L) をバイアルに加えた。透明溶液が得られるまでスラリーを超音波処理した。その透明溶液に、濃HCl (12 μ L) を加えた。ただちに、若干の沈殿が起こった。バイアルを4時間にわたり-16℃の冷凍庫に入れた。さらに沈殿が起こった。数日後に固体をバイアルから単離し、環境で短時間平衡化して特性決定した。化合物1 塩酸塩 (塩酸塩溶媒和物型B B) への変換をPXRD分析によって確認した。

【1589】

＜実施例11：塩酸塩溶媒和物型C Cの製造＞

化合物1の非晶質遊離塩基のサンプル (50 mg) を50/50体積/体積EtOAc/EtOH 0.2 mLに溶かした。濃HCl (40 μ L) および50/50体積/体積EtOAc/EtOH 0.8 mLを溶液に加えた。EtOAcを気相を介して生成物溶液中にゆっくり拡散させた (すなわち、蒸気拡散手順)。約3週間後、固体を得た。固体を、遠心濾過によって単離し、短時間平衡化してから特性決定した。化合物1 塩酸塩 (塩酸塩溶媒和物型C C) への変換をPXRD分析によって確認した。

【1590】

＜実施例12：L-マレイン酸塩型A A Aの製造＞

化合物1 (78.5 mg)、L-マレイン酸 (32 mg)、および水飽和メチルイソブチルケトン (630 μ L) をバイアルに加えた。溶媒を加えた後にただちに粘稠スラリーが生成した。追加のメチルイソブチルケトンを加え、懸濁液を3日間混和した。単離した湿固体を短時間平衡化してから特性決定した。化合物1 L-マレイン酸塩型A A Aへの変換をPXRD分析によって確認した。

【1591】

＜実施例13：L-マレイン酸塩型B B Bの製造＞

L-マレイン酸塩型A A Aを減圧下に乾燥させることで、L-マレイン酸塩型B B Bを得ることができる。L-マレイン酸塩型B B Bは、下記に記載の方法に従っても得ることができる。

【1592】

化合物1 (500 mg)、L-マレイン酸 (150 mg)、および水飽和メチルイソブチルケトン (4 mL) をバイアルに加えた。バイアルの内容物を終夜混合した。L-マレイン酸塩型B B B結晶シード約10 mgをバイアルに加えた。追加の水飽和メチルイソブチルケトン2 mLをバイアルに加えた。固体を結晶化後に単離し、50℃/75%相対湿度で乾燥した。化合物1 L-マレイン酸塩型B B Bへの変換をPXRD分析によって確認した。

【1593】

＜実施例14：遊離塩基無水物型Dの製造＞

化合物1の非晶質遊離塩基のサンプルを、19.6重量/重量%の濃度で水を含まないEtOAcに溶かした。約1 mLを含む小分けサンプルを、磁気攪拌子を入れた4 mLバイアルに移し入れた。バイアルをパラフィルムで密閉し、磁気攪拌プレート上400 rpmでほぼ23℃にて約8週間にわたって混和した。得られたスラリーを濾過し、短時間環境条件に放置してから、特性決定した。遊離塩基無水物型Dへの変換をPXRD分析によ

10

20

30

40

50

って確認した。

【1594】

＜実施例15：顕微鏡検査／結晶形態学＞

化合物1の固体型を顕微鏡検査によって評価した。偏光顕微鏡（Eclipse E-600 POLモデル、Nikon Corp., Garden City, NY）を用いる顕微鏡目視検査によってサンプルを調べた。カラービデオカメラを用いて、デジタル画像を記録した（DXC390モデル、Fryer Co., Inc., Huntley, IL）。MetaMorph Imaging System（バージョン4.6 R8、Universal Imaging Corporation, Downingtown, PA）を用いて画像をキャプチャーした。サンプルの結晶形態学に関する知見を、下記の表15-Aに報告している。当業者であれば、使用される具体的な結晶化条件に応じて、結晶の形状および大きさにおける変動が認められ得ることは理解するであろう。表15-Aで報告の溶媒和状態およびPXRDプロファイルは、本願の図および後続の実施例で提供されるデータに相当する。

【1595】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 15-A

固体型名称	化学種	溶媒和/水和状態	形態
非晶質遊離塩基	遊離塩基	無水物	刃状（遊離塩基水和物型 B の沈殿または脱水によって製造した場合）
遊離塩基溶媒和物型 A	遊離塩基	酢酸イソプロピル/水 溶媒和物	不規則
遊離塩基水和物型 B	遊離塩基	不安定水和物	刃状
遊離塩基水和物型 C	遊離塩基	半水和物	角柱状
酒石酸塩水和物	酒石酸塩	四水和物	針状
塩酸塩溶媒和物型 AA	塩酸塩	溶媒和状態しかし単離すると非晶質に変換	未決定
塩酸塩溶媒和物型 BB	塩酸塩	溶媒和状態しかし単離すると非晶質に変換	未決定
塩酸塩溶媒和物型 CC	塩酸塩	溶媒和状態しかし単離すると非晶質に変換	不規則
L-マレイン酸塩型 AAA	L-マレイン酸塩	水和物またはメチルイソブチルケトン/水溶媒和物のいずれかと思われる	針状
L-マレイン酸塩型 BBB	L-マレイン酸塩	未決定	未決定
遊離塩基無水物型 D	遊離塩基	無水物	未決定

【1596】

<実施例 16：PXRD 分析>

表 15-A に挙げた化合物 1 の固体型を、X 線粉末回折（「PXRD」）によって分析した。湾曲型位置感受性検出器および平行ビーム光学系を搭載した G3000 回折計（Inel Corp., Artenay, France）を用いて PXRD データを回収した。回折計を、40 kV および 30 mA で銅陽極管（1.5 kW 高精度焦点）を用いて動作させた。入射ビームゲルマニウム単色光分光器は、単色 $K\alpha 1$ 光 $\lambda = 1.540562 \text{ \AA}$ を提供した。回折計を、 1° 間隔で減衰直接ビームを用いて校正した。校正は、ケイ素粉末線位置参照基準（NIST 640c）を用いてチェックした。アルミニウムサンプ

ルホルダー上にサンプル粉末を薄層で広げ、顕微鏡スライドガラスでやさしく平にすることでサンプルを準備した。装置は、Symphonixソフトウェア(Inel Corp., Artenay, France)を用いてコンピュータ制御され、データはJadeソフトウェア(version 6.5, Materials Data, Inc., Livermore, CA)を用いて解析した。アルミニウム製サンプルホルダーをG3000回折計の回転サンプルホルダー上に取り付け、回折データを環境条件で収集した。

【1597】

表16-Aから16-Jは、分析した結晶型についての 2θ 値および強度に関する主要ピークの有意なパラメータを示している。測定条件(装置、サンプル調製または使用機械など)に応じて1以上の測定誤差を有するX線粉末回折パターンが得られる可能性があることは、当業界では公知である。特に、X線粉末回折パターンにおける強度は測定条件およびサンプル調製に応じて変動し得ることが知られている。例えば、X線粉末回折の当業者であれば、ピークの相対強度が、試験下にあるサンプルの配向性に応じて、そして使用される装置の種類および設定に応じて変動し得ることはわかるであろう。当業者はさらに、反射位置が、サンプルが回折計において配置されている正確な高さおよび回折計のゼロ較正によって影響を受け得ることは理解するであろう。サンプルの表面平面性も、結果に対して影響を有し得る。当業者であれば、下記で提供の回折パターンデータが絶対的なものと解釈すべきではなく、下記で開示のものと実質的に同一である粉末回折パターンを提供する結晶型は本開示の範囲に包含されるものであることは理解するであろう(さらなる情報については、Jenkins, R & Snyder, R. L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry', John Wiley & Sons, 1996を参照されたい。)

【1598】

非晶質遊離塩基(沈殿による)および非晶質遊離塩基(脱水による)に相当するPXRDパターンを、それぞれ図2Aおよび2Bに示している。

【1599】

遊離塩基溶媒和物型Aに相当するPXRDパターンを図3Aに示している。下記の表16-Aに、実験PXRDパターンのピークリストとその相対強度を提供している。

【1600】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 16-A: PXRD ピークリスト

遊離塩基溶媒和物型 A (酢酸イソプロピル/水 溶媒和物)

ピーク位置 ($^{\circ} 2\theta$)	相対強度
3.1	100.0
5.4	15.4
6.6	10.7
8.2	8.7
9.4	74.7
10.8	9.2
11.1	6.7
12.1	33.5
13.1	7.4
15.1	6.4
16.2	11.6
17.0	7.1
19.1	13.3
21.1	20.7
22.3	7.2
22.9	11.9
26.2	5.8
29.6	4.4

10

20

30

【1601】

遊離塩基水和物型 B に相当する PXRD パターンを、図 3 B に示している。下記の表 16-B に、実験 PXRD パターンのピークリストと相対強度を提供している。

【1602】

40

50

【表 3】

表 16-B: PXRD ピークリスト
遊離塩基水和物型 B

ピーク位置 ($^{\circ} 2\theta$)	相対強度
3.1	100.0
6.1	3.4
7.9	4.6
9.3	54.8
10.7	3.1
12.0	27.1
12.4	6.3
13.0	3.3
13.7	4.3
14.9	7.5
15.6	4.2
16.0	3.5
17.1	3.7
18.8	7.0
20.8	13.4
22.9	6.6
23.3	4.5
24.0	6.6
24.6	4.2
25.0	12.4
26.0	4.7
26.9	5.1
28.1	3.3
28.9	2.5
29.8	4.1

【1603】

遊離塩基水和物型 C に相当する PXRD パターンを、図 3 C に示している。下記の表 16-C に、実験 PXRD パターンのピークリストと相対強度を提供している。

【1604】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 16-C: PXRD ピークリスト
遊離塩基水和物型 C

ピーク位置 ($^{\circ} 2\theta$)	相対強度
7.7	28.8
7.9	41.1
9.6	10.2
10.3	35.0
12.4	9.8
13.4	72.5
13.9	16.9
15.1	74.6
15.5	93.7
15.9	11.7
17.0	76.1
17.2	46.8
17.8	21.6
18.1	10.0
18.3	37.2
19.3	33.0
19.7	24.7
20.5	52.4
20.9	54.9
21.2	7.9
21.7	100.0
21.9	34.6
22.2	21.7
22.6	6.2
23.5	27.2
24.0	5.0
24.4	18

10

20

30

40

50

ピーク位置 ($^{\circ} 2\theta$)	相対強度
24.9	35.1
27.4	9.8
28.2	19.8
29.2	8.2
29.5	13.7
31.5	6.9

10

【1605】

酒石酸塩水和物に相当するPXRDPターンを、図3Dに示している。下記の表16-Dに、実験PXRDPターンのピークリストと相対強度を提供している。実験PXRDPターンを図3Dの下部に示しており、計算PXRDPターンを図3Dの上部に示している。

【1606】

20

30

40

50

【表 5】

表 16-D: PXRD ピークリスト
酒石酸塩水和物

ピーク位置 ($^{\circ} 2\theta$)	相対強度
3.9	80.3
6.8	24.6
10.4	12.8
11.8	21.6
14.1	100.0
15.7	63.3
16.1	10.4
17.1	4.5
18.0	22.1
18.4	11.6
18.8	12.4
19.7	5.2
20.0	3.1
21.2	15.2
21.9	55.9
24.0	11.9
24.8	3.0
25.2	3.6
25.9	32.6
26.7	9.2
27.0	6.8
27.6	11.5
28.7	6.3
30.4	4.9
30.9	4.9
32.4	4.3
33.4	3.0

【1607】

塩酸塩溶媒和物型 AA に相当する PXRD パターンを、図 3 E に示している。下記の表 16-E に、実験 PXRD パターンのピークリストと相対強度を提供している。

【1608】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 16-E: PXRD ピークリスト

塩酸塩溶媒和物型 AA

ピーク位置 ($^{\circ} 2\theta$)	相対強度
4.6	29.3
8.0	31.7
8.4	100.0
11.2	52.1
11.7	16.3
12.4	62.5
15.6	17.8
16.8	30.1
17.1	44.8
17.7	32.5
18.2	18.7
19.8	63.5
22.5	30.2
23.0	28.0
24.0	55.8
24.8	39.2
25.3	51.6
27.2	26.8
30.8	10.7
32.6	15.5

【1609】

塩酸塩溶媒和物型 BB に相当する PXRD パターンを、図 3 F に示している。下記の表 16-F に、実験 PXRD パターンのピークリストと相対強度を提供している。

【1610】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 16-F: PXRD ピークリスト

塩酸塩溶媒和物型 BB

ピーク位置 ($^{\circ} 2\theta$)	相対強度
2.48	100.0
2.9	6.4
4.9	60.1
7.2	83.8
7.8	16.4
8.4	19.8
9.1	15.7
9.5	7.2
10.2	11.6
10.5	26.0
11.0	24.8
12.0	13.7
12.7	27.6
13.4	11.5
13.7	8.0
14.7	23.6
16.4	13.3
16.9	18.2
17.4	15.1
18.2	25.4
18.4	17.2
19.2	14.9
19.4	16.2
19.7	15.3
20.3	16.1
20.5	36.1
20.7	29.4
21.6	9.7

10

20

30

40

50

ピーク位置 (° 2θ)	相対強度
21.8	14.1
22.1	17.8
22.4	11.2
22.8	36.7
23.2	17.1
23.9	43.0
25.1	12.1
25.7	9.3
26.6	8.8
28.1	8.1
29.9	9.3
30.5	9.7

10

20

【1611】

塩酸塩溶媒和物型CCに相当するPXRDパターンを、図3Gに示している。下記の表16-Gに、実験PXRDパターンのピークリストと相対強度を提供している。

【1612】

30

40

50

【表 8】

表 16-G: PXRD ピークリスト

塩酸塩溶媒和物型 CC

ピーク位置 ($^{\circ} 2\theta$)	相対強度
8.3	100.0
10.8	19.2
11.1	8.4
16.7	19.6
20.2	7.0
22.9	7.5
23.8	18.4
24.6	11.7
25.1	32.2
27.1	13.7
28.1	5.3
30.6	6.9
32.3	7.8

【1613】

L-マレイン酸塩型 AAA に相当する PXRD パターンを、図 3 H に示している。下記の表 16-H に、実験 PXRD パターンのピークリストと相対強度を提供している。

【1614】

【表 9】

表 16-H: PXRD ピークリスト

L-マレイン酸塩型 AAA

ピーク位置 ($^{\circ} 2\theta$)	相対強度
3.2	100.0
9.7	21.6
12.9	78.2
14.1	3.9
14.3	7.6
16.2	12.8
18.8	13.8
19.1	4.2
19.9	11.4
25.2	5.9
25.7	4.3
26.6	4.8

【1615】

L-マレイン酸塩型 BBB に相当する PXRD パターンを、図 3 I に示している。下記の表 16-I に、実験 PXRD パターンのピークリストと相対強度を提供している。

【1616】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 16-I: PXRD ピークリスト

L-マレイン酸塩型 BBB

ピーク位置 ($^{\circ} 2\theta$)	相対強度
3.6	100.0
9.6	14.2
10.8	62.2
12.4	18.4
14.1	14.4
14.5	8.5
15.7	15.5
16.9	4.1
17.9	14.8
19.0	22.2
20.1	14.9
21.3	2.7
22.5	9.8
22.9	9.2
25.2	14.1
25.5	9.6
26.0	7.1
26.3	12.4
27.1	3.5
27.7	4.8
28.4	5.6
28.9	2.9
29.3	4.3
29.6	7.8
32.3	2.2
33.9	3.9

10

20

30

40

【1617】

遊離塩基無水物型 D に相当する PXRD パターンを、図 3 J に示している。下記の表 16-J に、実験 PXRD パターンのピークリストと相対強度を提供している。

【1618】

50

【表 1 1】

表 16-J: PXRD 2θ -リスト

遊離塩基無水物型 D

2θ 位置 ($^{\circ}$)	相対強度
4.0	20.6
8.0	29.3
9.7	52.1
11.2	7.5
12.0	9.8
13.0	1.4
14.2	100.0
14.5	65.7
16.1	3.1
17.2	7.5
18.4	24.3
19.0	23.5
20.3	43.1
21.4	18.5
23.0	35.7
23.8	18.3
24.7	35.8
25.6	6.0
26.1	14.5
27.4	11.7
28.2	9.3
28.7	5.2
30.3	6.6
31.1	1.3
31.9	3.8
32.7	1.0
33.3	5.1
34.8	0.7

10

20

30

40

【1 6 1 9】

<実施例 1 7: 単位格子パラメータ>

単結晶 X 線回折試験に基づいて遊離塩基水和物型 C について単位格子パラメータを求め、下記で表 1 7-A で報告している。Apex II CCD 面積検出器を搭載した Bruker Apex II 回折計 (Bruker AXS, Madison, WI) を用いて、単結晶 X 線回折データを収集した。回折計は、50 kV および 40 mA でモリブデン陽極管 (2.0 kW 高精度焦点) を用いて操作した。入射ビームケイ素モノクロメータが、Mo-K α 1 単色光を提供した。データは、Kryoflex 低温装置 (Bruker AXS, Madison, WI) を用いて 100 K で低温窒素ガス流下に収集した

50

。データ収集用のビーム直径は5 mmであり、検出器距離は6 cmであった。ゴニオメータの配列を、球状2-ジメチルスフラニリデン-1, 3-インダンジオン (Y L I D) 結晶を用いてチェックした。その装置は、B I SおよびA p e x 2ソフトウェアプログラム (B r u k e r A X S, M a d i s o n, W I) を用いてコンピュータ制御した。データ解析は、A p e x 2ソフトウェア (バージョン2011. 2-0、B r u k e r A X S, M a d i s o n, W I) を用いて行った。

【1620】

【表12】

表 17-A: 単位格子パラメータ

遊離塩基水和物型 C

格子型	斜方晶
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	12. 7373
b (Å)	13. 0763
c (Å)	22. 5650
α (°)	90. 0
β (°)	90. 0
γ (°)	90. 0
体積 (Å ³)	3758. 4
Z	8
密度 (g/cm ³)	1. 376
R-因子 (%)	2. 4

【1621】

やはり、P X R D 試験からのデータに基づいて酒石酸塩水和物についても単位格子パラメータを求め、下記で表 17-B にて報告している。しかしながら、酒石酸塩水和物についての単位格子パラメータは、単結晶 X 線回折試験では確認されていない。非対称単位は、化合物 1 1 分子、L-酒石酸 1 分子、および水 4 分子を含む。

【1622】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 17-B: 単位格子パラメータ

酒石酸塩水和物

格子型	六方晶系
空間群	$P6_3$
a (Å)	26.0506
b (Å)	26.0506
c (Å)	7.1652
α (°)	90.0
β (°)	90.0
γ (°)	120.0
体積 (Å ³)	4211.09
Z	0

10

20

【1 6 2 3】

遊離塩基水和物型 C について上記の方法を用いて行った、単結晶 X 線回折試験に基づいて遊離塩基無水物型 D についても単位格子パラメータを求め、下記で表 1 7 - C にて報告している。

【1 6 2 4】

【表 1 4】

表 17-C: 単位格子パラメータ

遊離塩基無水物型 D

格子型	斜方晶
空間群	$P2_12_12$
a (Å)	43.819(8)
b (Å)	8.6147(16)
c (Å)	9.1957(17)
α (°)	90.00
β (°)	90.00
γ (°)	90.00
体積 (Å ³)	3471.26(11)
Z	8
密度 (g/cm ³)	1.456
R-因子 (%)	4.94

30

40

【1 6 2 5】

<実施例 1 8 : 熱重量分析>

50

表15-Aに挙げた化合物1の固体型を、熱重量分析（「TGA」）試験で分析した。TGAサーモグラムを、TSO801ROロボットオートサンプラーを搭載したMettler TGA/sDTA 851e（Mettler-Toledo International Incorporated, Scwezenbach, Switzerland）で収集した。その装置を操作し、Stareソフトウェア（V9.01、Mettler-Toledo International Incorporated, Scwezenbach, Switzerland）でデータ評価した。温度軸は、インジウムおよびアルミニウム標準を用いて較正した。サンプル粉末を適切なパンでカプセル封入し、TGAサーモグラムプロットで指定の一定速度で走査した。サンプルチャンバへの50mL/分窒素パージを用いた。TGAをTA装置で行った場合、データ分析装置（Universal Analysis 2000、バージョン4.5A, TA Instruments, New Castle, DE）を搭載した熱天秤（Q-500またはQ-5000、TA Instruments, New Castle, DE）でデータ収集した。実験中、天秤チャンバを40mL/分でパージしながら炉を60mL/分で窒素パージした。アルミニウムおよびニッケルのキュリー点を用いて、TGA炉の温度を較正した。サンプルサイズは2mgから20mgの範囲であり、10℃/分の加熱速度を用いた。

【1626】

TGA-MSについては、熱重量分析部分は上記と同じであった。発生気体の質量をPFEIFFER GSD 301 T3 ThermoStar（PFEIFFER Vacuum, Asslar, Germany）によって分析した。その装置を操作し、ソフトウェアQuadstar 32-ビット（V7.01, Inficon, LI-9496 Balzers, Liechtenstein）でデータ評価した。

【1627】

Mettler TGA/sDTA 851e（Mettler-Toledo International Incorporated, Scwezenbach, Switzerland）で行った熱重量分析の場合、同時の示差熱分析（sDTA）シグナルも記録し、データをStareソフトウェア（V9.01, Mettler-Toledo International Incorporated, Scwezenbach, Switzerland）で解析した。

【1628】

非晶質遊離塩基（沈殿による）および非晶質遊離塩基（遊離塩基水和物型Bの脱水による）に相当するTGAサーモグラムを、それぞれ図4Aおよび4Bに示してある。

【1629】

遊離塩基溶媒和物型Aに相当するTGAサーモグラムを図4Cに示してある。

【1630】

遊離塩基水和物型Bに相当するTGAサーモグラムを図4Dに示してある。

【1631】

遊離塩基水和物型Cに相当するTGAサーモグラムを図4Eに示してある。

【1632】

酒石酸塩水和物に相当するTGAサーモグラムを図4Fに示してある。

【1633】

塩酸塩溶媒和物型AAに相当するTGAサーモグラムを図4Gに示してある。

【1634】

L-マレイン酸塩型BBBに相当するTGAサーモグラムを図4Hに示してある。

【1635】

遊離塩基無水物型Dに相当するTGAサーモグラムを図4Iに示してある。

【1636】

非晶質遊離塩基：TGAは、非晶質遊離塩基が、加熱速度10℃/分で100℃以下で、その水分のほとんどを喪失することを示している。

【1637】

遊離塩基水和物型B：TGAは、遊離塩基水和物型Bが不安定な水和物であることを示している。正確な化学量論は確認されていない。利用可能なデータは、より高い水和物、恐らくは遊離塩基の1分子当たり4から5分子の水を示唆している。

【1638】

遊離塩基水和物型C：TGAは、遊離塩基水和物型Cが半水和物であり、それは単結晶X線回折データと一致することを示している。概して、加熱速度10℃/分（環境相対湿度）でのTGAは、約120℃と160℃の間で遊離塩基水和物型Cの脱水があり、これらの温度間で約2.3%から2.6%の重量減少があることを示している。

【1639】

酒石酸塩水和物：TGAは、酒石酸塩水和物が4水和物であることを示している。概して、加熱速度10℃/分（環境相対湿度）でのTGAは、約25℃と160℃の間で酒石酸塩水和物の脱水があり、これらの温度間で約12%の重量減少があることを示している。

【1640】

遊離塩基無水物型D：概して、加熱速度10℃/分（環境相対湿度）でのTGAは、約43℃と188℃の間で遊離塩基無水物型Dの脱水があり、これらの温度間で約0.5%の重量減少があることを示している。

【1641】

＜実施例19：示差走査熱量測定＞

表15-Aに挙げた化合物1の固体型を、示差走査熱量測定（「DSC」）によって分析した。DSCデータは、TSO801ROロボットオートサンプラーを搭載したMettler DSC 823e（Mettler-Toledo International Incorporated, Schwerzenbach, Switzerland）で収集した。装置を操作し、Stareソフトウェア（V9.01、Mettler-Toledo International Incorporated, Schwerzenbach, Switzerland）でデータを評価した。温度軸はインジウムおよびアルミニウム標準を用いて校正した。別段の断りがない限り、サンプル（2mgから5mg）を、換気したアルミニウムパンにカプセル封入し、測定セルに入れる直前に刺し、試験中、50mL/分の窒素ガス流下に10℃/分の速度で加熱した。

【1642】

非晶質遊離塩基（脱水による）に相当するDSCサーモグラムを図5Aに示してある。

【1643】

遊離塩基水和物型Bに相当するDSCサーモグラムを図5Bに示してある。

【1644】

遊離塩基水和物型Cに相当するDSCサーモグラムを図5Cに示してある。

【1645】

酒石酸塩水和物に相当するDSCサーモグラムを図5Dに示してある。

【1646】

遊離塩基無水物型Dに相当するDSCサーモグラムを図5Eに示してある。

【1647】

非晶質遊離塩基：DSCは、非晶質遊離塩基が約119℃のガラス転移開始温度を有し、中点が約122℃であることを示している。

【1648】

遊離塩基水和物型B：加熱速度10℃/分（環境相対湿度）での遊離塩基水和物型BについてのDSCサーモグラムは、二つの吸熱を示している。第一の吸熱は水の喪失（12.3%）に関するものであり、第2の吸熱は水の喪失（5.5%）および分解溶融の両方に関するものである。

【1649】

遊離塩基水和物型C：加熱速度10℃/分（環境相対湿度）での遊離塩基水和物型CについてのDSCサーモグラムは、約120と170℃の間での吸熱を示しており、開始温

10

20

30

40

50

度は134.7℃であり、ピーク温度は149.9℃である。

【1650】

酒石酸塩水和物：加熱速度10℃/分（環境相対湿度）での酒石酸塩水和物についてのDSCサーモグラムは、約60℃から100℃での脱水に相当する吸熱を示している。

【1651】

遊離塩基無水物型D：加熱速度10℃/分（環境相対湿度）での遊離塩基無水物型DについてのDSCサーモグラムは、約180℃と約220℃の間での吸熱を示しており、開始融点は約199.55℃であり、融解エンタルピーは85.4 J/gである。

【1652】

全ての熱分析と同様に、当業者は、DSCサーモグラムが、加熱速度、サンプル粒径、サンプル純度、サンプル含水率、環境相対湿度などの要素に応じて、ある程度変化し得ることは理解するであろう。

【1653】

＜実施例20：水分収着等温線＞

表15-Aで挙げた化合物1の固体型を、水蒸気等温線試験で分析した。水蒸気等温線データは、DVS Advantage (Surface Measurement Systems Ltd, Alpertton, United Kingdom) を用いて収集した。サンプル粉末(5mgから20mg)を、DVS Advantageの風袋測定したパン上に乗せた。水分収着等温線データを、10%相対湿度間隔で30-0-90-0-30%相対湿度から収集した。各段階について、 dm/dt 基準は5分で0.001%、最小 dm/dt 時間は30分、および最大 dm/dt は120分であった。データは、窒素流速200 cm³/分で25℃にて等温的に収集した。DVS後サンプルを約30%相対湿度で維持してから、PXRD分析を行った。

【1654】

非晶質遊離塩基（脱水による）に相当する水分収着等温線を図6Aに示してある。

【1655】

遊離塩基水和物型C（半水和物）に相当する水分収着等温線を図6Bに示してある。

【1656】

酒石酸塩水和物に相当する水分収着等温線を図6Cに示してある。

【1657】

遊離塩基無水物型Dに相当する水分収着等温線を図6Dに示してある。

【1658】

非晶質遊離塩基：水分収着等温線分析は、遊離塩基水和物型Bの脱水によって得られた非晶質遊離塩基が、90%相対湿度、25℃で13%まで可逆的に吸着することを示している。

【1659】

遊離塩基水和物型B：遊離塩基水和物型Bについては、水分収着等温線は全く得ることができなかった。遊離塩基水和物型Bは環境条件では安定ではなく、容易に脱水して非晶質遊離塩基となる。

【1660】

遊離塩基水和物型C：水分収着等温線分析は、遊離塩基水和物型Cが吸湿性ではないことを示している。

【1661】

酒石酸塩水和物：水分収着等温線分析は、酒石酸塩水和物が、10%相対湿度未満、25℃で脱水して、非晶質酒石酸塩となることを示している。水分収着等温線分析を相対湿度範囲10%から90%に限定する場合、水分収着等温線の外観は概して、酒石酸塩水和物について図6Cで示した水分吸着に相当するであろう。

【1662】

遊離塩基無水物型D：水分収着等温線分析は、遊離塩基無水物型Dが可逆的に、90%相対湿度、25℃で1.8%までの水を吸着することを示している。

【1663】

＜実施例21：固体状態加速安定性試験＞

表15-Aに挙げた化合物1の固体型を、固体状態加速安定性試験で分析した。固体型のサンプル（約1mgから2mg）を、ガラス製バイアルに秤取し、下記に記載の方法に従って調べた。化学的安定性は、非晶質遊離塩基、遊離塩基水和物型C、および酒石酸塩水和物については許容できるものであった。しかしながら、L-マレイン酸塩塩は、化学分解する傾向があった。

【1664】

非晶質遊離塩基：非晶質遊離塩基は、6週間までの期間にわたる50℃／75%相対湿度での保存（開口ガラス製バイアルおよび密閉ガラス製バイアル）後、および24週間までの期間にわたる40℃／75%相対湿度での保存（開口ガラス製バイアルおよび密閉ガラス製バイアル）後に、分解生成物の増加を全く示さなかった。評価した特性（性状、結晶形、分析、不純物および含水量）のいずれについても、重大な変化は認められなかった。

【1665】

遊離塩基水和物型C：驚くべきことに、遊離塩基水和物型Cが、下記の表21-Aに挙げた条件下で（開口または密閉ガラス製バイアル）、分解生成物の増加を全く示さなかった。

【1666】

【表15】

表 21-A: 試験条件

貯蔵条件 (温度℃/%RH)	包装	期間	試験
80 / 75	開口および密閉バイアル	10日間	性状
50 / 75	開口および密閉バイアル	6週間	結晶形
40 / 75	開口および密閉バイアル	24週間	分析
30 / 65	開口および密閉バイアル	24週間	不純物
25 / 60	二重ポリエチレン袋、ビニタイ、 HDPEドラム缶中	12ヶ月	含水量

【1667】

評価した特性（性状、結晶形、アッセイ、不純物および含水量）のいずれについても、重大な変化は認められなかった。

【1668】

酒石酸塩水和物：酒石酸塩水和物は、24月までの期間にわたる25℃／60%相対湿度での保存（開口または密閉ガラス製バイアル）後、少なくとも1ヶ月にわたる40℃／75%相対湿度での保存（開口または密閉ガラス製バイアル）後、および6週間までの期間にわたる50℃／75%相対湿度での保存（開口または密閉ガラス製バイアル）後に、分解生成物の増加を示さなかった。評価した特性（性状、結晶形、分析、不純物および含水量）のいずれについても、重大な変化は認められなかった。

【1669】

L-マレイン酸塩型BBB：50℃／75%相対湿度で保存（開口または密閉ガラス製バイアル）した時、L-マレイン酸塩塩は分解して、遊離塩基水和物型Cや酒石酸塩水和物の場合には認められなかった生成物となった。

【1670】

＜実施例22：熱分解試験＞

表 15-A に挙げた化合物 1 の固体型を、熱分解試験で分析した。次の pH 溶液：0.1 N 塩酸 (HCl)；50 mM リン酸ナトリウム緩衝剤 (pH 7.4、塩化ナトリウムで 0.155 M イオン強度に調節) および FasSIF (pH 6.5) を調製した。各緩衝剤について、微量分析天秤を用いて固体型約 1 mg をシンチレーションバイアル中に正確に秤取することで、約 100 µg/mL の標的濃度を得た。水 (1 mL) を加えて、固体を溶かして、原液とした。その原液を各種緩衝液で 10 倍希釈して、反応溶液を調製した。これら反応溶液中の化合物のピーク面積を、2 時間毎に、合計 32 時間まで HPLC によって 37°C でモニタリングした。

【1671】

<実施例 23：溶解度安定性>

平衡溶解度のため、十分な固体を、液媒体 3 から 4 mL に三連で加えて、過剰の固体が不溶状態で残るようにした。恒温水浴中、回転タンブラー 30-1200 型 (Vankel, Cary, NC) で 25 rpm にて 24 から 48 時間にわたり、混合物を平衡化した。平衡化後、混合物を検査して、過剰固体の量が再特性決定を行う上で十分であるようにした。そうでなかった場合は、追加の固体を加え、混合物を再度 24 から 48 時間平衡化した。平衡化後に、水系懸濁液の pH を求めた。平衡温度 (すなわち、25°C または 37°C) で 3300 rpm で遠心によって、液相から固相を分離した。次に、上清を濾過して (0.45 µm GHP 膜を付けた 13 mm Acrodisc (R) シリンジフィルター、Pall (R) Life Sciences, Ann Arbor, MI)、最初の 2 mL (フィルターを濡らすため) を廃棄し、最後の 1 mL を分析用に取った。HPLC 方法 (本明細書の他の箇所で詳細に説明) による材料の定量のために、必要に応じて濾液を希釈した。回収固体の物理的形状を粉末 X 線回折によって特性決定することで、相変化が起こったか否かを調べた。

【1672】

結果を表 23-A に示している。

【1673】

【表 16】

表 23-A

媒体	非晶質遊離塩基 (mg/mL)	遊離塩基水和物型 C (mg/mL)
25°C で pH1	>3.5	55.3
25°C で pH7.4	0.68	0.19
FasSIF (37°C で pH 6.5)	1.14	0.22
FedSIF (37°C で pH 5.0)	2.13	0.47

【1674】

<実施例 24 から 27：徐放錠剤>

表 15-A に挙げた化合物 1 の遊離塩基水和物型 C および非晶質遊離塩基固体型を、表 24-A に示した処方に従って 24 mg 徐放錠剤に製剤した。

【1675】

10

20

30

40

50

【表 17】

表 24-A: 徐放錠剤 (pH 調節剤なし)

成分	機能	実施例 24 (ER1) (mg)	実施例 25 (ER2) (mg)	実施例 26 (ER3) (mg)	実施例 27 (mg)
遊離塩基水和物型 C	有効成分	24.0	24.0	24.0	---
非晶質遊離塩基	有効成分	---	---	---	24.0
微結晶 セルロース (Avicel (R) PH 102)	充填剤	351.4	303.4	303.4	303.4
HPMC (Methocel (R) K100 Premium LVCLH)	放出制御 ¹⁾ リマー	96.0	96.0	---	---
HPMC (Methocel (R) K4M Premium GR)	放出制御 ¹⁾ リマー	---	48.0	144.0	144.0
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	3.8	3.8	3.8	3.8
ステアリン酸マグネシウム微粉	潤滑剤	4.8	4.8	4.8	4.8
錠剤の未コーティング重量		480.0	480.0	480.0	480.0

【1676】

有効成分、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、およびコロイド状二酸化ケイ素を合わせ、混合することで、製剤を調製した。混合物を、610ミクロン篩を取り付けた Mobil Mill を用いて粉碎した。ステアリン酸マグネシウムをメッシュ # 30 で篩い分けし、容器に入れ、混合した。

【1677】

潤滑造粒物を、ロータリー式錠剤プレスを用いて圧縮して 480mg 重量錠剤とした。その錠剤は、いずれか好適なフィルムコーティングによってコーティングしても良い。

【1678】

錠剤の溶解プロファイルに対する固体型の効果を評価した。特に、実施例 26 (有効成分として遊離塩基水和物型 C を含有) 錠剤および実施例 27 (有効成分として非晶質遊離塩基を含有) 錠剤の溶解プロファイルを、pH 6.8 (下方の腸における pH を代表) で評価した。次の溶解パラメータおよび条件を用いて、溶解試験を行った。

【1679】

装置: USP 溶解装置 2 およびフラクションコレクター

媒体: 50mM リン酸ナトリウム緩衝溶液、pH 6.8 900mL

温度: 37°C ± 0.5°C

RPM: 75 RPM ± 4%

フィルター: 35 μm PE フィルターまたは等価物、自動サンプリング用

サンプリング時間: 1、2、4、6、8、10、12、16、および 20 時間。

任意選択的に、他のサンプルを他の時間で取ることができる。

サンプル体積: 媒体交換なしで、自動的に採取した 1.5mL。

【1680】

この試験に用いた媒体は、0.05M リン酸ナトリウム緩衝剤溶液、pH 6.8 ± 0.05 であった。媒体は、酸段階媒体 (0.1N 塩酸溶液) および緩衝剤段階濃縮液を用いて調製した (0.05M リン酸ナトリウム緩衝剤濃縮溶液、リン酸ナトリウム一塩基性・

1 水和物約 41.4 g および水酸化ナトリウムペレット約 14.4 g を水約 4 リットルに溶かし、水で 6 リットルに希釈し、十分に混和することで調製)。その媒体は、酸段階媒体 500 mL および緩衝液段階濃縮液 400 mL を、適切な大きさの容器中、または溶解容器中で直接混和し、pH が 6.8 ± 0.05 以内でない場合は 1 N リン酸または 1 N 水酸化ナトリウムによって pH を調節することで調製した。

【1681】

溶解試験の場合、各錠剤 1 個を、 37°C に維持された 0.05 M リン酸ナトリウム緩衝剤溶液 900 mL が入った溶解容器に加えた。指定の期間で自動的に得られた溶解容器からのサンプル 1.5 mL とともに、溶解装置の羽根を、75 RPM で運転した。サンプル濾液をサンプル調製液とした。

【1682】

サンプル分析については、従来の液体クロマトグラフィー法を用い、放出された有効成分のラベル表示量の % (LA% 放出) を計算した。結果を図 7 に示してある。

【1683】

図 7 からわかるように、pH 6.8 で、有効成分として遊離塩基水和物型 C (実施例 26) を含む製剤は、有効成分として非晶質遊離塩基 (実施例 27) を含む製剤より遅い溶解速度を示した。

【1684】

有効成分として遊離塩基水和物型 C を含む製剤の溶解プロファイルをさらに、pH 6.8 および二重 pH 系で評価した。特に、pH 6.8 での実施例 24 (ER1)、実施例 25 (ER2)、および実施例 26 (ER3) 錠剤の溶解プロファイルを、上記の方法に従って行った。実施例 24 から 26 錠剤の溶解プロファイルを、次の溶解パラメータおよび条件を用いて二重 pH 系でも行った。

【1685】

装置：USP 溶解装置 2 およびフラクションコレクター

媒体：

酸段階：酸段階媒体 (0.1 N 塩酸溶液) 500 mL

緩衝剤段階：50 mM リン酸ナトリウム緩衝剤溶液、pH 6.8 900 mL

温度： $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

RPM：75 RPM $\pm 4\%$

フィルター：自動サンプリング用の $35\ \mu\text{m}$ PE フィルターまたは均等物

サンプリング時間：

酸段階：1 時間

緩衝剤段階：2、4、6、8、10、12、16、および 20 時間。

任意選択的に、他のサンプルを他の時間で取ることができる。

サンプル体積：酸：媒体交換せずに自動的に得た 1.5 mL。

【1686】

酸段階媒体は 0.1 N 塩酸溶液である。試験のための緩衝剤段階媒体を、緩衝液段階濃縮液 (0.05 M リン酸ナトリウム緩衝剤濃縮溶液、リン酸ナトリウム一塩基性・1 水和物約 41.4 g および水酸化ナトリウムペレット約 14.4 g を水約 4 リットルに溶かし、水で 6 リットルに希釈し、十分に混和することで調製) を用いて調製した。0.05 M リン酸ナトリウム緩衝剤溶液の緩衝剤段階媒体、pH 6.8 ± 0.05 を、酸段階媒体 500 mL および緩衝液段階濃縮液 400 mL を、適切な大きさの容器中、または溶解容器中で直接混和し、pH が 6.8 ± 0.05 以内でない場合は 1 N リン酸または 1 N 水酸化ナトリウムによって pH を調節することで調製した。

【1687】

溶解試験の場合、各 1 個錠剤を 37°C に維持した 0.1 N 塩酸溶液 500 mL を含む溶解容器に加えた。溶解装置の羽根を 75 RPM で 1 時間操作し、次に溶解容器からサンプル 1.5 mL を自動的に得た。酸段階サンプルを得た後、緩衝剤段階媒体濃縮液 400 mL を加え、 37°C に維持した。羽根を 75 RPM の速度に維持しながら、溶解試験を続け

10

20

30

40

50

た。サンプル濾液をサンプル調製液とした。

【1688】

サンプルの分析のため、従来の液体クロマトグラフィー法を用い、ピーク面積の%相対標準偏差（RSD）を6回の標準注入の各セットについて計算した。結果を図8に示してある。

【1689】

図8からわかるように、低pH（胃でのpHを代表）での初期放出後、より高いpH（下方の腸のpHを代表）で薬剤放出は遅くなる。従って、所望のバイオアベイラビリティを達成するには、pHに依存しない放出を可能とする製剤が必要であった。

【1690】

＜実施例28から35：徐放錠剤＞

直接圧縮を用い、表28-Aに示した処方に従って、表15-Aに挙げた化合物1の遊離塩基水和物型C固体型を15mg、24mg、または30mg徐放錠剤に製剤した。

【1691】

10

20

30

40

50

【表 18】

表 28-A: 徐放錠剤 (酒石酸 pH 調節剤)

成分	機能	実施 例 28 (mg) (ER7)	実施 例 29 (mg)	実施 例 30 (mg)	実施 例 31 (mg) (ER8)	実施 例 32 (mg) (ER4)	実施例 33 (mg) (ER4、 マンニトール なし)	実施 例 34 (mg) (ER5)	実施 例 35 (mg) (ER6)
遊離塩基水和 物型 C	有効成分	15.4 ^a	15.4 ^a	15.4 ^a	30.7 ^b	24.6 ^c	24.6 ^c	24.6 ^c	24.6 ^c
微結晶 セロース (Avicel (R) PH 102)	充填剤	162.4	162.4	162.4	147.1	158.0	210.6	282.6	258.6
マンニトール (Pearlitol (R)) 100 SD)	充填剤	52.6	52.4	---	52.6	52.7	---	---	---
マンニトール (Pearlitol (R)) 200 SD)	充填剤	---	---	52.4	---	---	---	---	---
酒石酸	pH 調節剤	144.0	144.0	144.0	144.0	144.0	144.0	96.0	96.0
HPMC (Hypromellose 2208)	放出制御 ホリマー	96.0	---	---	96.0	---	---	---	---
HPMC (Methocel (R) K4M Premium CR)	放出制御 ホリマー	---	96.0	96.0	---	96.0	96.0	---	---
Carbopol (R) 71G	放出制御 ホリマー	---	---	---	---	---	---	48.0	72.1
Carbopol (R) 971P	放出制御 ホリマー	---	---	---	---	---	---	24.0	24.0
コロイド状 二酸化ケイ素	流動促進 剤	2.4	2.4	2.4	2.4	---	---	---	---

10

20

30

40

50

成分	機能	実施 例 28 (mg) (ER7)	実施 例 29 (mg)	実施 例 30 (mg)	実施 例 31 (mg) (ER8)	実施 例 32 (mg) (ER4)	実施例 33 (mg) (ER4、 マンニトール なし)	実施 例 34 (mg) (ER5)	実施 例 35 (mg) (ER6)
ステアリン酸 マグネシウム 微粉	潤滑剤	7.2	7.2	7.2	7.2	4.8	4.8	4.8	4.8
錠剤の未コーティング重量		480.0	479.8	479.8	480.0	480.1	480.0	480. 0	480.1
Opadry (R) II Yellow (PVA系)	フィルムコート	14.40	---	---	14.40	---	---	---	---
錠剤の総重量		494.3 9			494.4 3	---	---	---	---

^a 15 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を提供する。

^b 30 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を提供する。

^c 24 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を提供する。

【1692】

最初に、1512-0027 篩を取り付けた Fitz ミル M5A 型によって酒石酸を粉砕することで製剤を調製した。遊離塩基水和物型 C、微結晶セルロース、マンニトール（存在する場合）、粉碎酒石酸、放出制御ポリマー、およびコロイド状二酸化ケイ素（存在する場合）を合わせ、混合した。得られた混合物を、610 または 1397 ミクロン篩を取り付けた Mobil Mill を用いて粉砕した。ステアリン酸マグネシウムをメッシュ #30 で篩い分けし、ビンに加え、混合した。潤滑造粒物を、ロータリー式錠剤プレスを用いて圧縮して約 480 mg 重量錠剤とした。

【1693】

実施例 28 および 31 錠剤を、コーティング 14.40 mg が錠剤に付与されるまで Opadry (R) II Yellow フィルムコートおよび精製水を含む溶液を噴霧するフィルムコーターを用いてコーティングした。

【1694】

実施例 32 (ER4、有効成分 24 mg)、実施例 33 (ER4、マンニトールなし、有効成分 24 mg)、実施例 34 (ER5、有効成分 24 mg)、および実施例 35 (ER6、有効成分 24 mg) 錠剤の溶解プロファイルを、pH 1.2、pH 6.8、および二重 pH 系で評価した。pH 6.8 試験は、実施例 26 および 27 について上記の方法に従って行った。二重 pH 試験の場合、リン酸ナトリウム一塩基性・1水和物約 41.4 g を水約 4 リットルに溶かし、pH を測定し、標的 pH に調節するのに必要に応じてリン酸 85% を滴下することで、0.05 M リン酸ナトリウム溶液の酸段階媒体、pH 3.5 ± 0.05 を調製した。その混合物を水希釈して 6 リットルとし、混和した。試験用の緩衝剤段階媒体を、緩衝液段階濃縮液 (0.05 M リン酸ナトリウム緩衝剤濃縮溶液、リン酸

10

20

30

40

50

ナトリウム一塩基性・1水和物約41.4 gおよび水酸化ナトリウムペレット約14.4 gを水約4リットルに溶かし、水で希釈して6リットルとし、十分に混和することで調製)を用いて調製した。適切な大きさの容器中、または溶解容器中で直接、酸段階媒体500 mLおよび緩衝剤段階媒体濃縮液400 mLを混和し、pHが6.8±0.05以内でない場合は、1 Nリン酸または1 N水酸化ナトリウムを用いて緩衝剤段階媒体濃縮液のpHを調節することで、0.05 Mリン酸ナトリウム緩衝剤溶液の緩衝剤段階媒体、pH 6.8±0.05を調製した。

【1695】

次の溶解パラメータおよび条件を用いて、溶解試験を行った。

【1696】

装置：USP溶解装置2およびフラクションコレクター

媒体：

酸段階：酸段階媒体500 mL

緩衝剤段階：50 mMリン酸ナトリウム緩衝剤溶液、pH 6.8 900 mL

温度：37°C±0.5°C

RPM：75 RPM±4%

フィルター：自動サンプリング用の35 µmPEフィルターまたは均等物

サンプリング時間：

酸段階：1時間

緩衝剤段階：2、4、6、8、10、12、16、および20時間。

任意選択的に、他のサンプルを他の時間で取ることができる。

サンプル体積：酸および緩衝剤段階：媒体交換せずに自動的に得た1.5 mL。

【1697】

溶解試験の場合、各1個錠剤を37°Cに維持した酸段階媒体500 mLを含む溶解容器に加えた。溶解装置の羽根を75 RPMで1時間操作し、次に溶解容器からのサンプル1.5 mLを自動的に得た。酸段階サンプルを得た後、緩衝剤段階媒体濃縮液400 mLを加え、混合物を37°Cに維持した。羽根を75 RPMの速度に維持しながら、溶解試験を続けた。サンプル濾液をサンプル調製液とした。

【1698】

pH 1.2試験の場合、下記の溶解パラメータおよび条件を用いて溶解試験を行った。

【1699】

装置：USP溶解装置2およびフラクションコレクター

媒体：酸性媒体、pH 1.2 500 mL

温度：37°C±0.5°C

RPM：75 RPM±4%

フィルター：自動サンプリング用の35 µmPEフィルターまたは均等物

サンプリング時間：1、2、4、6、8、10、12、16、および20時間。任意選択的に、他のサンプルを他の時間で取ることができる。

サンプル体積：媒体交換せずに自動的に得た1.5 mL。

【1700】

この試験に関して、0.05 Mリン酸ナトリウム溶液の酸性媒体、pH 3.5±0.05を、リン酸ナトリウム一塩基性・1水和物約41.4 gを水約4リットルに溶かし、pHを測定し、標的pH 1.2に調節するのに必要に応じてリン酸85%を滴下することで、調製した。その混合物を水で希釈して6 Lとし、混和した。

【1701】

溶解試験の場合、各1個錠剤を37°Cに維持した酸性媒体500 mLを含む溶解容器に加えた。溶解装置の羽根を75 RPMで操作し、所定の期間で、溶解容器からサンプル1.5 mLを自動的に得た。サンプル濾液をサンプル調製液とした。

【1702】

サンプルの分析のため、従来の液体クロマトグラフィー法を用い、ピーク面積の%相対

10

20

30

40

50

標準偏差（RSD）を6回の標準注入の各セットについて計算した。結果を、図9（実施例32および33錠剤）、図10（実施例34錠剤）および図11（実施例35錠剤）に示してある。図9から11からわかるように、1日1回製剤でpH独立性が達成されている。

【1703】

実施例28（ER7）、実施例31（ER8）、および実施例32（ER4）錠剤の溶解プロファイルを、上記の方法に従って二重pH系で評価した。結果を図12および13に示してある。図12および13からわかるように、製剤は約8から10時間の期間にわたる80から100%の徐放プロファイルを提供する。

【1704】

実施例28および31から35の製剤は全て、有効成分のpH非依存性放出を示した。対照的に、図8からわかるように、実施例24から26の製剤の場合、低pHでの初期放出後、有効成分の放出は、より高いpHで遅くなる。特定の理論に拘束されることを望むものではないが、実施例28および31から35製剤にpH調節剤として酒石酸を含ませたことが、これらの錠剤について観察されたpH非依存的放出に寄与したと考えられている。二重pH系での実施例24（pH調節剤なし）、実施例26（pH調節剤なし）、および実施例32（酒石酸pH調節剤）錠剤の溶解プロファイルの比較を、図14に描いている。

【1705】

<実施例36：徐放錠剤>

表15-Aに挙げた化合物1の遊離塩基水和物型C固体型を、表36-Aに示した製剤処方に従って7.5mg徐放錠剤に製剤した。

【1706】

【表19】

表 36-A: 徐放錠剤（酒石酸 pH 調節剤）

成分	機能	実施例 34 (mg) (ER9)
遊離塩基水和物型 C ^a	有効成分	7.678 ^a
微結晶 セルロース (Avicel (R) PH 102)	充填剤	170.1
マンニトール (Pearlitol (R) 100 SD)	充填剤	52.62
酒石酸（結晶）	pH 調節剤	144.0
HPMC (Hypromellose 2208)	放出制御 ^b リマー	96.0
コロイド ^c 状二酸化ケイ素	流動促進剤	2.4
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	7.2
錠剤の未コーティング ^d 重量		479.998
Opadry (R) II Yellow	フィルムコート	14.40
精製水	加工助剤	n/a
錠剤の総重量		494.398

^a 7.5 mg の化合物1 遊離塩基等価物を提供する。

【1707】

最初に、1512-0027篩を取り付けたFitzミルM5A型によって酒石酸を粉

碎することで製剤を調製した。遊離塩基水和物型C、微結晶セルロース、マンニトール、粉碎酒石酸、放出制御ポリマー、およびコロイド状二酸化ケイ素を合わせ、混合した。得られた混合物を、610ミクロン篩を取り付けたM o b i l M i l lを用いて粉碎した。ステアリン酸マグネシウムをメッシュ#30で篩い分けし、ビンに加え、混合した。潤滑造粒物を、ロータリー式錠剤プレスを用いて圧縮して約480mg重量錠剤とした。

【1708】

その錠剤を、コーティング14.4mgが錠剤に付与されるまでO p a d r y (R) I I Y e l l o wフィルムコートおよび精製水を含む溶液を噴霧するフィルムコーターを用いてコーティングした。

【1709】

<実施例37から42：徐放錠剤>

表15-Aに挙げた化合物1の遊離塩基水和物型C固体型を、表37-Aに示した製剤処方に従って、15mgまたは30mg徐放錠剤に製剤した。湿式造粒法を用いて錠剤を製造し、圧縮して、コア重量約480mgを有する錠剤とした。

【1710】

10

20

30

40

50

【表 20】

表 37-A:徐放錠剤 (酒石酸 pH 調節剤)

成分	機能	実施例 37 (mg) (ER10)	実施例 38 (mg) (ER11)	実施例 39 (mg) (ER12)	実施例 40 (mg) (ER13)	実施例 41 (mg) (ER14)	実施例 42 (mg) (ER15)
錠剤コア (粒内)							
遊離塩基水和物型 C	有効成分	30.7 ^a	30.7 ^a	30.7 ^a	15.4 ^b	15.4 ^b	15.4 ^b
微結晶 セルロース (Avicel (R) PH 101)	充填剤	79.9	79.9	79.9	40.0	40.0	40.0
HPMC (Hypromellose 2208)	放出制御ポリマー	9.5	9.5	9.5	4.8	4.8	4.8
錠剤コア (粒外)							
微結晶 セルロース (Avicel (R) PH 102)	充填剤	67.2	67.2	67.2	122.5	122.5	122.5
マンニトール	充填剤	52.6	100.6	148.6	52.6	100.6	148.6
酒石酸 (結晶)	pH 調節剤	144.0	96.0	48.0	144.0	96.0	48.0
HPMC (Hypromellose 2208)	放出制御ポリマー	86.5	86.5	86.5	91.2	91.2	91.2
コロイド状二酸化ケイ素/シリカ	流動促進剤	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
錠剤の未コーティング重量		480.0	480.0	480.0	480.1	480.1	480.1
Opadry (R) II Yellow ^c	フィルムコート	14.4	14.4	14.4	14.4	14.4	14.4
錠剤の総重量		494.4	494.4	494.4	494.5	494.5	494.5

^a 30 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を提供する。^b 15 mg の化合物 1 遊離塩基等価物を提供する。^c フィルムコート重量は概算値である。

【1711】

最初に、1512-0027 篩を取り付けた Fitz ミル M5A 型によって酒石酸を粉碎することで製剤を調製した。ヒドロキシプロピルメチルセルロース放出制御ポリマーの粒内部分、遊離塩基水和物型 C、および微結晶セルロース充填剤の粒内部分を造粒機に加え、混和した。水を噴霧して造粒した。次に、粒状材料を乾燥し、610 ミクロン篩を取り付けたコムル (comill) を用いて粉碎した。次に、粉碎造粒物をステアリン酸マグネシウム以外の粒外錠剤成に加え、1397 ミクロン篩を取り付けたコムル (comill) を用いて篩い分けし、次に混合した。次に、ステアリン酸マグネシウムをビンに加え、混合した。潤滑造粒物を、ロータリー式錠剤プレスを用いて圧縮して約 480 mg 重量錠剤とした。

【1712】

その錠剤を、コーティング 14.4 mg が錠剤に付与されるまで Opadry (R) I

I Yellow フィルムコートおよび精製水を含む溶液を噴霧するフィルムコーターを用いてコーティングした。

【1713】

＜実施例 43：徐放錠剤の溶解プロファイルに対する有機酸の効果の評価＞

本実施例では、24 mg 1 日 1 回徐放（ER）錠剤からの遊離塩基水和物型 C の放出速度に対する各種有機酸 pH 調節剤（例えば、酒石酸、クエン酸、コハク酸、およびフマル酸）の効果を評価した。表 43-A に示した製剤に従って、遊離塩基水和物型 C を 24 mg 徐放錠剤に製剤した。

【1714】

【表 21】

表 43-A: 徐放錠剤

成分	機能	酒石酸		クエン酸		コハク酸		フマル酸	
		A	B	C	D	E	F	G	H
遊離塩基水和物型 C	有効成分	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6
微結晶セルロース (Avicel (R) PH102)	充填剤	306.6	306.6	306.6	306.6	306.6	306.6	306.6	306.6
HPMC (Methocel (R) K4M)	放出制御 ポリマー	96.0	--	96.0	--	96.0	--	96.0	--
Carbopol (R) 71G	放出制御 ポリマー	--	96.0	--	96.0	--	96.0	--	96.0
有機酸	pH 調節剤	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
合計		480.0	480.0	480.0	480.0	480.0	480.0	480.0	480.0

【1715】

最初に、1512-0027 篩を取り付けた Fitz ミル M5A 型によって有機酸を粉碎することで製剤を調製した。有効成分、微結晶セルロース、粉碎有機酸および放出制御ポリマーを合わせ、混合した。得られた混合物を、610 ミクロン篩を取り付けた Mobil Mill を用いて粉碎した。ステアリン酸マグネシウムをメッシュ #30 で篩い分けし、ピンに加え、混合した。潤滑造粒物を、ロータリー式錠剤プレスを用いて圧縮して約 480 mg 重量錠剤とした。

【1716】

錠剤の溶解プロファイルに対する有機酸の効果を、pH 1.2 および pH 6.8 で評価した。実施例 26 および 27 および 32 から 35 で上述した溶解パラメータおよび条件を用いて、溶解試験を行った。サンプルの分析のため、従来の液体クロマトグラフィー法を用い、放出された有効成分のラベル表示量の % (LA% 放出) を計算した。結果を図 15A から 15H に示してある。

【1717】

これらの結果からわかるように、有機酸は高 pH で溶解速度を改善し、酒石酸が最も良好な改善を示した。酒石酸とともに放出制御ポリマー Carbopol (R) を含む製剤が、pH 6.8 でほぼ直線の放出を提供した。

【1718】

<実施例 44：異なる量の酒石酸を含む錠剤についてのゲル pH 測定>

化合物 1 を H P M C と反応させる場合に生じる環境の pH を測定するため、次の実験を行った。

【1719】

化合物 1 の遊離塩基水和物型 C 固体型を、表 44-A に示した処方に従って 30 mg 徐放錠剤に製剤した。実施例 37 から 42 で記載の湿式造粒法を用いて、錠剤を製造した。

【1720】

0.01 N H C l (p H 2) および 113 m M リン酸ナトリウム緩衝剤 (p H 6.8) の溶解媒体を、37℃で調製した。1 個の錠剤を 0.01 N H C l 媒体 500 m L に加え、V a n k e l V K 7 0 1 0 溶解浴において 37℃で 1 時間にわたり 75 r p m で攪拌した。次に、リン酸ナトリウム緩衝剤 400 m L を加えた。溶液をさらに 3 時間攪拌した。錠剤を取り出し、水で洗い、実験用ティッシュを用いて乾燥させた。錠剤上に生成したゲルを、p H 測定のための乾燥コアから分離した。この手順を各製剤について 3 回繰り返した。錠剤上に生成したゲルの p H を、表 44-B に示している。p H 結果を図 31 にプロットしている。

【1721】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 44-A: 製剤

成分	製剤 1	製剤 2	製剤 3	製剤 4	製剤 5
粒内					
	mg/錠剤	mg/錠剤	mg/錠剤	mg/錠剤	mg/錠剤
遊離塩基水和物型 C	30.71	30.71	30.71	30.71	30.71
HPMC (Methocel (R) K4M)	3.920	3.920	3.920	3.920	3.920
微結晶セルロース (Avicel (R) PH102)	30.71	30.71	30.71	30.71	30.71
粒外					
微結晶セルロース (Avicel (R) PH102)	116.4	164.4	188.4	212.4	260.4
酒石酸 (粉砕)	144.0	96.00	72.00	48.00	0.00
マンニトール (Pearlitol (R) 100SD)	52.62	52.62	52.62	52.62	52.62
HPMC (Methocel (R) K4M)	92.08	92.08	92.08	92.08	92.08
コロイ [®] 状二酸化ケイ素	2.400	2.400	2.400	2.400	2.400
ステアリン酸マグネシウム	7.200	7.200	7.200	7.200	7.200
合計	480.04	480.04	480.04	480.04	480.04

【1 7 2 2】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

表 44-B:pH 結果

製剤	酒石酸(%)	1 st 錠剤	2 nd 錠剤	3 rd 錠剤	平均
1	30	2.63	2.68	2.81	2.71
2	20	3.17	3.09	3.23	3.16
3	15	3.42	3.94	3.65	3.67
4	10	3.88	3.67	3.77	3.77
5	0	6.26	6.21	6.55	6.34

10

【1 7 2 3】

＜実施例 4 5：1 5 m g 徐放錠剤のイン・ビボ薬物動態プロファイルの評価（絶食）＞
 実施例 2 8 で製造した 1 5 m g 1 日 1 回徐放（E R）錠剤の薬物動態プロファイルの評価し、有効成分として酒石酸塩水和物を含む 1 2 m g 即時放出（I R）カプセルの場合と比較した。

【1 7 2 4】

健康ヒト被験者（n = 1 1）に、無作為二期間交差試験計画で、絶食条件下で、単一用量の 1 2 m g I R カプセル（投与法 A）および実施例 2 8 からの 1 5 m g E R（1 日 1 回）錠剤（投与法 B）を投与した。被験者は第 1 試験期間が投与法 A でそして第 2 試験期間は投与法 B で投与を受けるか、第 1 試験期間は投与法 B でそして第 2 試験期間は投与法 A で投与を受けた。投与前および各試験期間における投与 7 2 時間後に、各被験者から逐次採血を行った。採血したら、検体をただちに氷浴に入れ、採血後 2 時間以内に、それを約 4 °C で遠心した。得られた血漿サンプルを透明ポリプロピレン管に入れ、分析まで冷凍庫で保存した。適切な液体クロマトグラフィー質量分析手順を用いて、血漿サンプルについて化合物 1 のアッセイを行った。薬物動態パラメータを非コンパートメント法を用いて算出し、投与法ごとに各パラメータについて要約統計量を計算した。

20

【1 7 2 5】

結果を表 4 5 - A にまとめている。二つの投与法のそれぞれについての直線（図 1 6 A）および片対数（図 1 6 B）スケールを用いる各時間点での化合物 1 の平均濃度を、図 1 6 A および 1 6 B に示している。

30

【1 7 2 6】

40

50

【表 2 4】

表 45-A: 絶食状態下の 15 mg ER 錠剤および 12 mg IR カプセル製剤の投与後の化合物 1 についての平均(CV%)の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	単位	投与法 A (IR カプセル、12mg)	投与法 B (ER 錠剤、15mg)
C_{max}	ng/mL	64.6 (16)	26.0 (37)
T_{max}^a	時間	1.0 (0.5-1.5)	3.0 (1.0-4.0)
$t_{1/2}^b$	時間	9.2 (119)	12.5 (90)
AUC_t	ng・h/mL	231 (15)	227 (26)
AUC_{inf}	ng・h/mL	234 (15)	242 (26)

^a - 中央値(最小、最大)^b - 調和平均(擬似-CV%)^c - 括弧内のデータは、別段の断りがない限り、PK パラメータの変動係数(CV%)である。

【1 7 2 7】

このデータからわかるように、15 mg ER 錠剤は、絶食条件下で、12 mg IR カプセルと比較して低い C_{max} および同等の AUC を提供した。

【1 7 2 8】

IR カプセル製剤(投与法 A)と比較した単一用量の 1 日 1 回(ER)錠剤製剤(投与法 B)についての相対的バイオアベイラビリティも、 C_{max} および AUC の自然対数の分析に基づいて求めた。結果を、下記の表 45-B にまとめている。

【1 7 2 9】

【表 2 5】

表 45-B: 生物学的同等性評価についての相対バイオアベイラビリティおよび 90%信頼区間

PK パラメータ	相対バイオアベイラビリティ	
	点推定値	90%信頼区間
C_{max}	0.373	0.312-0.446
AUC_t	0.939	0.869-1.013
AUC_{inf}	0.992	0.909-1.082

【1 7 3 0】

投与法 B と投与法 A に関して、 AUC_t および AUC_{inf} の比についての点推定値はほぼ 1 であり、90%信頼区間は 0.86 から 1.09 の範囲内であった。

【1 7 3 1】

<実施例 46: 30 mg 徐放錠剤のイン・ビボ薬物動態プロファイルの評価(絶食)>

実施例 31 で製造した 30 mg 1 日 1 回徐放(ER)錠剤の薬物動態プロファイルを評価し、有効成分として酒石酸塩水和物を含む 24 mg 用量の即時放出(IR)カプセルの場合と比較した。

【1 7 3 2】

健常ヒト被験者(n=12)に、無作為二期間交差試験計画で、絶食条件下で、単一用量の 24 mg (2 個の 12 mg IR カプセル)(投与法 C)および実施例 31 からの 30 mg ER (1 日 1 回)錠剤(投与法 D)を投与した。半数の被験者は第 1 試験期間は投与

10

20

30

40

50

法 C でそして第 2 試験期間は投与法 D で投与を受け、他方の半数は第 1 試験期間は投与法 D でそして第 2 試験期間は投与法 C で投与を受けた。投与前および各試験期間における投与 72 時間後に、各被験者から逐次採血を行った。採血したら、検体をただちに氷浴に入れ、採血後 2 時間以内に、それを約 4℃ で遠心した。得られた血漿サンプルを透明ポリプロピレン管に入れ、分析まで冷凍庫で保存した。適切な液体クロマトグラフィー質量分析手順を用いて、血漿サンプルについて化合物 1 のアッセイを行った。薬物動態パラメータを非コンパートメント法を用いて算出し、投与法ごとに各パラメータについて要約統計量を計算した。

【1733】

結果を表 46-A にまとめてある。二つの投与法のそれぞれについての直線（図 17A）および片対数（図 17B）スケールを用いる各時間点での化合物 1 の平均濃度を、図 17A および 17B に示してある。

【1734】

【表 26】

表 46-A: 絶食状態下の 30 mg ER 錠剤および 24 mg 用量 (12mg で 2 回) IR カプセル製剤の投与後の化合物 1 についての平均 (CV%)^c 薬物動態パラメータ

PK パラメータ	単位	投与法 C (IR カプセル、24mg)	投与法 D (ER 錠剤、30mg)
C_{max}	ng/mL	176 (37)	63.7 (33)
T_{max}^a	時間	0.5 (0.5-1.5)	2.0 (1.5-4.0)
$t_{1/2}^b$	時間	9.9 (52)	10.8 (67)
AUC_t	ng·h/mL	520 (25)	477 (27)
AUC_{inf}	ng·h/mL	524 (25)	491 (27)

^a - 中央値 (最小-最大)

^b - 調和平均 (擬似 CV%)

^c - 括弧内のデータは、別段の断りがない限り、PK パラメータの変動係数 (CV%) である。

【1735】

このデータからわかるように、30 mg ER 錠剤は、絶食条件下で、24 mg 用量 IR カプセル (2 × 12 mg) と比較して低い C_{max} および同等の AUC を提供した。

【1736】

IR カプセル製剤 (投与法 C) と比較した単一用量の 1 日 1 回 (ER) 錠剤製剤 (投与法 D) についての相対的バイオアベイラビリティも、 C_{max} および AUC の自然対数の分析に基づいて求めた。結果を、下記の表 46-B にまとめてある。

【1737】

【表 27】

表 46-B: 生物学的同等性評価における相対バイアス率および 90%信頼区間

PK パラメータ	PK 値		相対バイアス率	
	投与法 D	投与法 C (基準)	点推定値	90%信頼区間
C_{max}	63.7	176	0.368	0.326-0.415
AUC_t	477	520	0.912	0.828-1.004
AUC_{inf}	491	524	0.933	0.845-1.029

10

【1738】

投与法 D と投与法 C に関して、 AUC_t および AUC_{inf} の比についての点推定値はほぼ 1 であり、90% 信頼区間は 0.82 から 1.03 の範囲内であった。

【1739】

＜実施例 47: 絶食状態下と摂食状態下での 30 mg 徐放錠剤のイン・ビボ薬物動態プロファイルの比較＞

高脂肪食後の実施例 31 で製造された 30 mg 徐放錠剤の薬物動態プロファイルを評価し、絶食条件下での 30 mg 徐放錠剤の薬物動態プロファイル（実施例 46 参照）と比較した。

20

【1740】

実施例 46 試験完了後、健康ヒト被験者 ($n = 12$) に、高脂肪食（投与法 E）後に単一用量の実施例 31 からの 30 mg ER（1 日 1 回）錠剤を投与した。投与前および投与 72 時間後に、各被験者から逐次採血を行った。採血したら、検体をただちに氷浴に入れ、採血後 2 時間以内に、それを約 4℃ で遠心した。得られた血漿サンプルを透明ポリプロピレン管に入れ、分析まで冷凍庫で保存した。適切な液体クロマトグラフィー質量分析手順を用いて、血漿サンプルについて化合物 1 のアッセイを行った。

【1741】

薬物動態パラメータを非コンパートメント法を用いて算出し、各パラメータについて要約統計量を計算し、絶食条件下で投与された 30 mg 錠剤についての薬物動態パラメータ（実施例 46、投与法 D 参照）と比較した。結果を表 47-A にまとめている。二つの投与法のそれぞれについての直線（図 18 A）および片対数（図 18 B）スケールを用いる各時間点での化合物 1 の平均濃度を、図 18 A および 18 B に示している。

30

【1742】

40

50

【表 28】

表 47-A: 絶食条件下または高脂肪食後の 30 mg ER 錠剤投与後の化合物 1 についての平均 (CV%)^c 薬物動態パラメータ

PK パラメータ	単位	投与法 D (絶食)	投与法 E (高脂肪食後)
C_{max}	ng/mL	63.7 (33)	76.8 (39)
T_{max}^a	時間	2.0 (1.5-4.0)	4.0 (1.5-8.0)
$t_{1/2}^b$	時間	10.8 (67)	11.9 (51)
AUC_t	ng·h/mL	477 (27)	564 (26)
AUC_{inf}	ng·h/mL	491 (27)	577 (27)

^a - 中央値 (最小-最大)

^b - 調和平均 (擬似-CV%)

^c - 括弧内のデータは、別段の断りがない限り、PK パラメータの変動係数 (CV%) である。

【1743】

絶食条件下での ER 30 mg 錠剤のバイオアベイラビリティ（投与法 D）と比べた高脂肪食後の単一用量の 1 日 1 回（ER）30 mg 錠剤製剤（投与法 E）についての相対的バイオアベイラビリティも、 C_{max} および AUC の自然対数の分析に基づいて求めた。結果を、下記の表 47-B にまとめている。

【1744】

【表 29】

表 47-B: 生物学的同等性評価における相対バイオアベイラビリティおよび 90%信頼区間

PK パラメータ	PK 値		相対バイオアベイラビリティ	
	投与法 E (高脂肪食後)	投与法 D (絶食)	点推定値	90%信頼区間
C_{max}	76.8	63.7	1.197	1.027-1.395
AUC_t	564	477	1.184	1.042-1.344
AUC_{inf}	577	491	1.171	1.035-1.326

【1745】

表 47-A および 47-B からわかるように、30 mg ER 錠剤について、臨床的に意味のある食物効果はない。高脂肪食後の投与によって、化合物 1 平均 AUC および C_{max} がそれぞれ 17% および 20% 上昇した。

【1746】

<実施例 48: 非絶食条件下での 15 mg および 30 mg 徐放錠剤についての観察された定常状態曝露>

15 mg 1 日 1 回徐放（ER）錠剤（実施例 28 で製造）および 30 mg 1 日 1 回 ER 錠剤（実施例 31 で製造）の定常状態薬物動態プロファイルの評価した。

【1747】

健常ヒト被験者（ $n = 24$ ）を二つの投与法のうちの一つに割り当てた。投与法 F の被験者（ $n = 12$ ）には、非絶食条件下に 7 日間にわたり、1 日 1 回、実施例 28 からの 15 mg ER 錠剤を投与した。投与法 G の被験者（ $n = 12$ ）には、非絶食条件下に 7 日間

にわたり、1日1回、実施例31からの30mg ER錠剤を投与した。第1日および第7日に、1日1回投与前および投与後24時間まで、各被験者から逐次採血を行った。採血したら、検体をただちに氷浴に入れ、採血後2時間以内に、それを約4℃で遠心した。得られた血漿サンプルを透明ポリプロピレン管に入れ、分析まで冷凍庫で保存した。適切な液体クロマトグラフィー質量分析手順を用いて、血漿サンプルについて化合物1のアッセイを行った。薬物動態パラメータを非コンパートメント法を用いて算出し、投与法ごとに各パラメータについて要約統計量を計算した。

【1748】

結果を表48-Aにまとめてある。二つの投与法のそれぞれについて測定された各時間点での化合物1の平均血漿濃度を、図19に示してある。

【1749】

10

20

30

40

50

【表 30】

表 48-A:7 日間(非絶食)の 15 mg ER 錠剤または 30 mg ER 錠剤 QD の投与後の化合物 1 についての平均(CV%)^e 薬物動態パラメータ

PK パラメータ	単位	投与法 F (15 mg ER 錠剤)		投与法 G (30 mg ER 錠剤)	
		第 1 日	第 7 日	第 1 日	第 7 日
C_{max}	ng/mL	36.8 (26)	36.0 (24)	74.3 (32)	79.5 (40)
T_{max}^a	時間	4.0 (3.0 – 6.0)	4.0 (2.0 – 6.0)	4.0 (2.0 – 6.0)	4.0 (1.5 – 6.0)
AUC_{24}	ng·h/mL	305 (24)	317 (21)	517 (30)	582 (30)
C_{24}	ng/mL	2.42 (45)	3.22 (46)	4.27 (48)	5.25 (44)
C_{trough}	ng/mL	--	2.96 (35)	--	5.02 (42)
$C_{min,ss}$	ng/mL	--	2.80 (41)	--	4.62 (38)
変動指数	%	291 (14)	251 (14)	345 (14)	306 (17)
$t_{1/2}^b$	時間	--	9.43 (76)	--	10.4 (44)
$C_{max}:C_{24}$ 比		17 (7.8 – 44)	13 (5.6 – 35)	17 (9.9 – 38)	14 (7.0 – 30)
$C_{max}/\text{用量}$	(ng/mL)/mg	2.46 (26)	2.40 (24)	2.48 (32)	2.65 (40)
$C_{trough}/\text{用量}$	(ng/mL)/mg	0.16 (45)	0.21 (46)	0.14 (48)	0.18 (44)
$AUC_{24}/\text{用量}$	(ng·h/mL)/mg	20.3 (24)	21.2 (21)	17.2 (30)	19.4 (30)
R_{AUC}^c		--	1.02 (0.91 – 1.40)	--	1.16 (0.92 – 1.31)
$R_{C_{max}}^d$		--	1.00 (0.84 – 1.26)	--	1.02 (0.82 – 1.40)

^a – 中央値(最小-最大)

^b – 調和平均(擬似-CV%)

^c – $R_{AUC} = AUC_{24}$ 第 7 日/ AUC_{24} 第 1 日; 中央値 (範囲)

^d – $R_{C_{max}} = C_{max}$ 第 7 日/ C_{max} 第 1 日; 中央値 (範囲)

^e – 括弧内のデータは、別段の断りがない限り、PK パラメータの変動係数(CV%)である。

【1750】

このデータからわかるように、15 mg QD および 30 mg QD 投与後の観察された定常状態 C_{max} および AUC_{24} は、実施例 45 から 47 で得られた単一用量および食物効果結果と一致している。15 mg および 30 mg ER 錠剤のバイオアベイラビリティは、同じ用量の IR カプセルと比較して 70% から 80% である。

【1751】

<実施例 49: 絶食条件下での 15 mg 徐放錠剤および 6 mg 即時放出カプセルについての観察された定常状態曝露>

絶食条件下での 15 mg 1 日 1 回徐放 (ER) 錠剤 (実施例 28 で製造) の定常状態薬

物動態プロファイルを評価し、有効成分として酒石酸塩水和物を含む6 mg 即時放出（IR）1日2回（BID）カプセルの場合と比較した。

【1752】

健康ヒト被験者を、絶食条件下で、無作為二期間交差試験計画で、二つの投与法のうちの一つに割り当てた。投与法K（開始時n=12；第7日にn=11）の被験者には、7日間にわたり絶食条件下で1日2回6 mg IRカプセルを投与した。投与法L（n=12）の被験者には、7日間にわたり絶食条件下で1日1回、実施例28からの15 mg ER錠剤を投与した。第1日および第7日に、1日1回投与前および投与24時間後まで、各被験者から逐次採血を行った。初回投与から48、72、96および120時間後にも採血を行った。採血したら、検体をただちに氷浴に入れ、採血後2時間以内に、それを約4℃で遠心した。得られた血漿サンプルを透明ポリプロピレン管に入れ、分析まで冷凍庫で保存した。適切な液体クロマトグラフィー質量分析手順を用いて、血漿サンプルについて化合物1のアッセイを行った。薬物動態パラメータを非コンパートメント法を用いて算出し、投与法ごとに各パラメータについて要約統計量を計算した。

【1753】

結果を表49-Aにまとめてある。二つの投与法のそれぞれについて測定した各時間点での化合物1の平均血漿濃度を、図20に示している。

【1754】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

表 49-A: 7 日間(絶食状態)の 6 mg BID (IR)カプセルおよび 15 mg QD (ER)錠剤の投与後の
化合物 1 についての平均 (CV%)^e薬物動態パラメータ

PK パラメータ	単位	投与法 K (6 mg IR カプセル (BID))		投与法 L (15 mg ER 錠剤 (QD))	
		第 1 日	第 7 日	第 1 日	第 7 日
C_{max}	ng/mL	36.5 (25)	33.9 (26)	31.7 (40)	31.9 (35)
T_{max}^a	時間	1.0 (1.0 - 13)	1.0 (0.5 - 14)	3.0 (1.5 - 6.0)	2.5 (1.5 - 4.0)
AUC_{24}	ng·h/mL	289 (21)	288 (22)	249 (29)	279 (26)
C_{12}	ng/mL	2.0 (30)	2.8 (24)	--	--
C_{24}	ng/mL	3.2 (36)	3.6 (23)	1.9 (42)	3.1 (37)
C_{min}	ng/mL	--	2.7 (26)	--	3.1 (37)
変動指数	%	303 (13)	259 (13)	299 (22)	246 (21)
$t_{1/2}^b$	時間	--	14.7 (77)	--	10.3 (76)
$C_{max}:C_{24}$ 比 ^a	---	12 (7.7 - 19)	8.8 (7.4 - 13)	22 (5.8 - 43)	12 (4.2 - 20)
$C_{max}:C_{min}$ 比 ^a	---	--	13 (8.3 - 18)	--	12 (4.2 - 20)
$AUC_{24}/\text{用量}$	(ng·h/mL)/mg	24.8 (23)	24.0 (22)	16.6 (29)	18.6 (26)
R_{AUC}^c	---	--	1.02 (0.88 - 1.09)	--	1.11 (0.87 - 1.99)
$R_{C_{max}}^d$	---	--	0.97 (0.68 - 1.17)	--	1.01 (0.65 - 3.01)

^a - 中央値 (最小-最大)

^b - 調和平均 (擬似-CV%)

^c - $R_{AUC} = AUC_{24}$ 第 7 日 / AUC_{24} 第 1 日: 中央値 (範囲)

^d - $R_{C_{max}} = C_{max}$ 第 7 日 / C_{max} 第 1 日: 中央値 (範囲)

^e - 括弧内のデータは、別段の断りがない限り、PK パラメータの変動係数 (CV%) である。

【1 7 5 5】

定常状態で 1 日 2 回 (IR) カプセル製剤 (投与法 K) と比較した 1 日 1 回 (ER) 錠剤製剤 (投与法 L) についての相対的バイオアベイラビリティも、 C_{max} 、 AUC_{24} 、 C_{min} 、および C_{24} の自然対数の分析に基づいて求めた。結果を、下記の表 49-B にまとめている。

【1 7 5 6】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

表 49-B: 絶食状態下の定常状態での 6 mg BID カプセルと比較した 15 mg QD

錠剤についての相対バイオアベイラビリティ推定値および 90%信頼区間

PK パラメータ	相対バイオアベイラビリティ	
	点推定値	90%信頼区間
C_{max}	0.909	0.736 - 1.122
AUC_{24}	0.939	0.837 - 1.053
C_{min}	1.090	0.852 - 1.395

10

【1757】

6 mg BID カプセルに対する 15 mg QD 錠剤の定常状態 AUC の比率は約 1 であり、90%信頼区間は同等性範囲内である。定常状態 C_{min} の比は、6 mg BID カプセルに対して 15 mg QD 錠剤について約 1 であった。

【1758】

第 2 日から 8 日に、朝投与前に、6 mg BID カプセルおよび 15 mg QD 錠剤についての午前前 (pre-morning) 投与トラフ濃度 (C trough) を求めた。結果を図 21 に示してある。

20

【1759】

このデータからわかるように、絶食条件下での定常状態で、15 mg QD 錠剤は、6 mg BID カプセルと比較して等価な AUC_{24} および同等の C_{max} および C_{min} を提供した。定常状態 C_{max} は、6 mg BID カプセルと比較して 15 mg QD 錠剤については 10% 低かった。

【1760】

<実施例 50: 絶食条件下での 30 mg 徐放錠剤および 12 mg 即時放出カプセルについての観察された定常状態曝露>

絶食条件下での 30 mg 1 日 1 回徐放 (ER) 錠剤 (実施例 31 で製造) の定常状態薬物動態プロファイルを評価し、有効成分として酒石酸塩水和物を含む 12 mg 即時放出 (IR) 1 日 2 回 (BID) カプセルの場合と比較した。

30

【1761】

健常ヒト被験者を、絶食条件下で、無作為二期間交差試験計画で、二つの投与法のうちの一つに割り当てた。投与法 M ($n = 11$) の被験者には、7 日間にわたり絶食条件下で 1 日 2 回 12 mg IR カプセルを投与した。投与法 N (開始時 $n = 12$; 第 7 日に $n = 11$) の被験者には、7 日間にわたり絶食条件下で 1 日 1 回、実施例 31 からの 30 mg ER 錠剤を投与した。第 1 日および第 7 日に、1 日 1 回投与前および投与 24 時間後まで、各被験者から逐次採血を行った。初回投与から 48、72、96 および 120 時間後にも採血を行った。採血したら、検体をただちに氷浴に入れ、採血後 2 時間以内に、それを約 4°C で遠心した。得られた血漿サンプルを透明ポリプロピレン管に入れ、分析まで冷凍庫で保存した。適切な液体クロマトグラフィー質量分析手順を用いて、血漿サンプルについて化合物 1 のアッセイを行った。薬物動態パラメータを非コンパートメント法を用いて算出し、投与法ごとに各パラメータについて要約統計量を計算した。

40

【1762】

結果を表 50-A にまとめてある。二つの投与法のそれぞれについて測定した各時間点での化合物 1 の平均血漿濃度を、図 22 に示している。

【1763】

50

【表 3 3】

表 50-A:7 日間(絶食状態)の 12 mg BID (IR)カプセルおよび 30 mg QD (ER)錠剤の投与後の
化合物 1 についての平均 (CV%)^a薬物動態パラメータ

PK パラメータ	単位	投与法 M (12 mg IR カプセル (BID))		投与法 N (30 mg ER 錠剤 (QD))	
		第 1 日	第 7 日	第 1 日	第 7 日
C_{max}	ng/mL	80.8 (23)	73.9 (19)	65.7 (22)	68.2 (30)
T_{max}^a	時間	1.0 (0.5 - 13)	1.0 (0.5 - 1.5)	2.5 (1.5 - 4.0)	3.0 (2.0 - 4.0)
AUC_{24}	ng・h/mL	497 (15)	534 (18)	454 (23)	525 (23)
C_{12}	ng/mL	3.0 (46)	4.1 (55)	--	--
C_{24}	ng/mL	6.5 (54)	6.9 (37)	2.8 (37)	4.4 (39)
C_{min}	ng/mL	--	3.8 (58)	--	3.8 (43)
変動指数	%	388 (15)	317 (14)	349 (12)	291 (17)
$t_{1/2}^b$	時間	--	7.3 (60)	--	14.4 (64)
$C_{max}:C_{24}$ 比 ^a	---	15 (5.4 - 20)	12 (5.9 - 16)	29 (13 - 38)	17 (4.1 - 33)
C_{max} to C_{min} 比 ^a	---	--	19 (8.4 - 31)	--	17 (11 - 37)
$AUC_{24}/\text{用量}$	(ng・h/mL)/mg	21.1 (15)	22.3 (18)	15.1 (22)	17.5 (23)
R_{AUC}^c	---	--	1.08 (0.97 - 1.18)	--	1.11 (0.79 - 1.67)
$R_{C_{max}}^d$	---	--	0.98 (0.65 - 1.18)	--	1.03 (0.40 - 1.82)

^a - 中央値 (最小-最大)

^b - 調和平均 (擬似-CV%)

^c - $R_{AUC} = AUC_{24}$ 第 7 日/ AUC_{24} 第 1 日: 中央値 (範囲)

^d - $R_{C_{max}} = C_{max}$ 第 7 日/ C_{max} 第 1 日: 中央値 (範囲)

^e - 括弧内のデータは、別段の断りが無い限り、PK パラメータの変動係数 (CV%) である。

【1 7 6 4】

1 日 2 回 (IR) カプセル製剤 (投与法 M) と比較した単一用量の 1 日 1 回 (ER) 錠剤製剤 (投与法 N) についての相対的バイオアベイラビリティも、 C_{max} 、 AUC_{24} 、 C_{min} 、および C_{24} の自然対数の分析に基づいて求めた。結果を、下記の表 50-B にまとめている。

【1 7 6 5】

10

20

30

40

50

【表 3 4】

表 50-B: 絶食状態下の定常状態での 12 mg BID カプセルと比較した 30 mg QD

錠剤についての相対バイオアベイラビリティ推定値および 90%信頼区間

PK パラメータ	相対バイオアベイラビリティ	
	点推定値	90%信頼区間
C_{max}	0.900	0.732 - 1.107
AUC_{24}	0.974	0.869 - 1.092
C_{min}	0.874	0.747 - 1.022

10

【1766】

12 mg BID カプセルに対する 30 mg QD 錠剤の定常状態 AUC の比率は約 1 であり、90%信頼区間は同等性範囲内である。30 mg QD 錠剤についての定常状態 C_{min} は、12 mg BID カプセルの場合より約 13% 低かった。12 mg BID 用量での高 C_{min} を有する異常値が、この差に寄与していた可能性がある。

【1767】

第 2 日から 8 日に、朝投与前に、12 mg BID カプセルおよび 30 mg QD 錠剤についての午前前 (pre-morning) 投与トラフ濃度 (C trough) を求めた。結果を図 23 に示してある。このデータからわかるように、絶食条件下での定常状態で、30 mg QD 錠剤は、12 mg BID カプセルと比較して等価な AUC_{24} および同等の C_{max} および C_{min} を提供した。定常状態 C_{max} は、12 mg BID カプセルと比較して 30 mg QD 錠剤については 10% 低かった。

20

【1768】

<実施例 51: 絶食状態下での 6 mg または 12 mg 即時放出カプセル投与後の AM と PM 薬物動態プロファイルの比較>

6 mg 即時放出 (IR) 1 日 2 回 (BID) カプセルおよび 12 mg IR 1 日 2 回カプセルの薬物動態プロファイルを、午前投与 (AM 用量) および夕方投与 (PM 用量) 後にそれぞれ投与法 K (実施例 49) および投与法 M (実施例 50) の第 7 日に求めた。結果を表 51-A にまとめてある。

30

【1769】

40

50

【表 3 5】

表 51-A: 第 7 日での 6 mg および 12 mg 即時放出カプセルの AM および

PM 用量投与後の化合物 1 についての平均 (CV%)^b 薬物動態パラメータ (絶食状態)

PK パラメータ	単位	投与法 K (6 mg IR カプセル)		投与法 M (12 mg IR カプセル)	
		AM 用量	PM 用量 ^c	AM 用量	PM 用量 ^c
C_{max}	ng/mL	33.6 (28)	24.4 (22)	73.9 (19)	46.0 (26)
T_{max}^a	時間	1 (0.5 - 1.5)	2 (1.0 - 3.0)	1 (0.5 - 1.5)	3 (1.0 - 4.0)
AUC_{12}	ng·h/mL	152 (26)	153 (19)	290 (19)	244 (19)
C_{12}	ng/mL	2.76 (24)	3.63 (23)	4.1 (55)	6.94 (37)
C_{max}/C_{12}	---	12.3 (23)	6.9 (22)	18.0 (30)	7.4 (39)

^a - 中央値 (最小-最大)^b - 括弧内のデータは、別段の断りがない限り、PK パラメータの変動係数 (CV%) である。^c - PM 用量は夕食開始 3 時間後および間食 4 時間前に投与した。

【1 7 7 0】

< 実施例 5 2 : 30 mg 徐放錠剤のイン・ビボ薬物動態プロファイルの評価 >

湿式造粒を用いて実施例 3 7 (ER 10、30%酒石酸)、3 8 (ER 11、20%酒石酸)、および 3 9 (ER 12、10%酒石酸) で製造した 30 mg 1 日 1 回徐放 (ER) 錠剤の薬物動態プロファイルの評価し、直接圧縮 (湿式造粒なし) を用いて実施例 3 1 (ER 8、30%酒石酸) で製造した 30 mg ER 錠剤のものと比較した。実施例 3 7、3 8、および 3 9 製剤に対する高脂肪食の効果も評価した。

【1 7 7 1】

非盲検無作為四期間不完全交差試験で、絶食条件下でまたは高脂肪食 (非絶食) 後に、健常ヒト被験者 (n = 36) に、実施例 3 1 (ER 8)、実施例 3 7 (ER 10)、実施例 3 8 (ER 11)、および実施例 3 9 (ER 12) からの単一用量の 30 mg ER (1 日 1 回) 錠剤を投与した。4 期間における投与は、少なくとも 4 日間隔てた。投与法は、下記の表 5 2 - A に示した通りであった。

【1 7 7 2】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 52-A: 投与法

投与法	用量	製剤	絶食/非絶食
A	単回 30 mg	実施例 31 (ER8)	絶食
B	単回 30 mg	実施例 37 (ER10)	絶食
C	単回 30 mg	実施例 37 (ER10)	非絶食
D	単回 30 mg	実施例 38 (ER11)	絶食
E	単回 30 mg	実施例 38 (ER11)	非絶食
F	単回 30 mg	実施例 39 (ER12)	絶食
G	単回 30 mg	実施例 39 (ER12)	非絶食

10

【1 7 7 3】

投与前および各試験期間における投与 7 2 時間後に、各被験者から逐次採血を行った。採血したら、検体をただちに氷浴に入れ、採血後 1 時間以内に、それを約 4℃で遠心した。得られた血漿サンプルを透明ポリプロピレン管に入れ、分析まで冷凍庫で保存した。適切な液体クロマトグラフィー質量分析手順を用いて、血漿サンプルについて化合物 1 のアッセイを行った。薬物動態パラメータを非コンパートメント法を用いて算出し、投与法ごとに各パラメータについて要約統計量を計算した。

20

【1 7 7 4】

<絶食状態下でのバイオアベイラビリティ>

絶食条件下での投与の結果を表 5 2 - B にまとめてある。四つの絶食投与法のそれぞれについての直線 (図 2 4 A) および対数-線形 (図 2 4 B) スケールを用いる各時間点での化合物 1 の平均血漿濃度を、図 2 4 A および 2 4 B に示してある。

【1 7 7 5】

【表 3 7】

30

表 52-B: 絶食状態下の直接圧縮を介して製造した化合物 1 1 日 1 回 製剤の単回 30 mg 用量の投与と比較した、湿式造粒を用いて製造した各種化合物 1 1 日 1 回製剤の単回 30 mg 用量の投与後の化合物 1 についての平均 (CV%)^a 薬物動態パラメータ

PK パラメータ	単位	投与法 A (ER8) (n=36)	投与法 B (ER10) (n=24)	投与法 D (ER11) (n=24)	投与法 F (ER12) (n=24)
C _{max}	ng/mL	57.0 (33)	55.8 (27)	61.0 (25)	58.6 (34)
T _{max} ^a	時間	2.5 (1.0 - 4.0)	3.0 (1.0 - 4.0)	2.0 (1.0 - 4.0)	2.0 (1.0 - 4.0)
AUC _t	ng·h/mL	495 (24)	473 (24)	487 (22)	481 (23)
AUC _{inf}	ng·h/mL	513 (26)	484 (24)	499 (22)	495 (23)
t _{1/2} ^b	時間	9.2 (61)	10.1 (50)	9.0 (61)	9.3 (63)

40

^a - 中央値 (最小 - 最大)

^b - 調和平均 (擬似-CV%)

^c - 括弧内のデータは、別段の断りがない限り、PK パラメータの変動係数 (CV%) である。

50

【1776】

直接圧縮（湿式造粒なし）によって製造したER錠剤（投与法A）と比較した湿式造粒（投与法B、D、およびF）を用いて製造した単一用量の3種類の1日1回（ER）錠剤製剤についての相対的バイオアベイラビリティも、 C_{max} 、 AUC_t 、および AUC_{inf} の自然対数の分析に基づいて求めた。結果を、下記の表52-Cにまとめている。

【1777】

【表38】

表52-C: 絶食状態下に直接圧縮を介して製造した製剤(30 mg、ER8)と比較した、湿式造粒を用いて製造した3種類の化合物 1 1日1回 製剤(30 mg; ER10、ER11、ER12)についてのバイオアベイラビリティ

投与法	PKパラメータ	相対バイオアベイラビリティ	
		点推定値	90%信頼区間
投与法B (ER10) 対 投与法A (ER8)	C_{max}	1.024	0.917 - 1.143
	AUC_t	0.990	0.933 - 1.049
	AUC_{inf}	0.976	0.918 - 1.037
投与法D (ER11) 対 投与法A (ER8)	C_{max}	1.063	0.952 - 1.187
	AUC_t	0.985	0.929 - 1.044
	AUC_{inf}	0.977	0.919 - 1.038
投与法F (ER12) 対 投与法A (ER8)	C_{max}	1.034	0.926 - 1.154
	AUC_t	0.958	0.904 - 1.016
	AUC_{inf}	0.958	0.901 - 1.018

【1778】

このデータからわかるように、湿式造粒（ER10、ER11、およびER12）を用いて製造した3種類全ての30mg錠剤が、絶食条件下で、直接圧縮（湿式造粒なし）を介して製造した錠剤と生物学的に同等であった。

【1779】

<実施例37製剤（ER10）に対する高脂肪食の効果>

実施例37（ER10、有効成分30mg、30%酒石酸）製剤の薬物動態パラメータに対する高脂肪食の効果を表52-Dにまとめている。投与法B（ER10、絶食）および投与法C（ER10、高脂肪食）のそれぞれについての直線（図25A）および対数-線形（図25B）スケールを用いた各時間点での化合物1の平均血漿濃度を、図25Aおよび25Bに示している。絶食条件下および高脂肪食後の単一30mg用量のER10錠剤投与後の化合物1 C_{max} および AUC_{inf} における変化を、図26A（ C_{max} ）および26B（ AUC_{inf} ）に示している。

【1780】

10

20

30

40

50

【表 3 9】

表 52-D: 絶食状態下および高脂肪食後の 1 日 1 回 錠剤 製剤 ER10 の単回 30 mg 用量の
投与後の化合物 1 についての平均 (CV%)^c 薬物動態パラメータ

PK パラメータ	単位	投与法 B (ER10、絶食) (n=24)	投与法 C (ER10、高脂肪食) (n=12)
C_{max}	ng/mL	55.8 (27)	76.3 (30)
T_{max}^a	時間	3.0 (1.0 - 4.0)	4.0 (1.5 - 8.0)
AUC_t	ng·h/mL	473 (24)	605 (23)
AUC_{inf}	ng·h/mL	484 (24)	609 (23)
$t_{1/2}^b$	時間	10.1 (50)	9.1 (35)

^a - 中央値 (最小 - 最大)

^b - 調和平均 (擬似-CV%)

^c - 括弧内のデータは、別段の断りがない限り、PK パラメータの変動係数 (CV%) である。

【1 7 8 1】

絶食条件下投与と比較した高脂肪食後に投与した単一用量の実施例 3 7 製剤 (ER10) の相対的バイオアベイラビリティも、 C_{max} 、 AUC_t 、および AUC_{inf} の自然対数の分析に基づいて求めた。結果を、下記の表 5 2 - E にまとめている。

【1 7 8 2】

【表 4 0】

表 52-E: 絶食状態下と比較した高脂肪食後に投与した 30 mg 1 日 1 回 錠剤 ER10 の
単回用量のバイオアベイラビリティ

	PK パラメータ	相対バイオアベイラビリティ	
		点推定値	90%信頼区間
投与法 C (ER10、高脂肪食) 対 投与法 B (ER10、絶食)	C_{max}	1.322	1.134 - 1.541
	AUC_t	1.296	1.194 - 1.405
	AUC_{inf}	1.278	1.174 - 1.392

【1 7 8 3】

このデータからわかるように、高脂肪食によって、ER10 製剤 (有効成分 30 mg、30% 酒石酸) についての C_{max} および AUC_{inf} が、それぞれ約 32% および 28% 上昇した。

【1 7 8 4】

<実施例 3 8 製剤 (ER11) に対する高脂肪食の効果>

実施例 3 8 (ER11、30 mg、20% 酒石酸) 製剤の薬物動態パラメータに対する高脂肪食の効果を、表 5 2 - F にまとめている。投与法 D (ER11、絶食) および投与法 E (ER11、高脂肪食) のそれぞれについての直線 (図 2 7 A) および対数-線形 (図 2 7 B) スケールを用いた各時間点での化合物 1 の平均血漿濃度を、図 2 7 A および 2 7 B に示している。絶食条件下および高脂肪食後の単一 30 mg 用量の ER11 錠剤投与

後の化合物 1 C_{max} および AUC_{inf} における変化を、図 28A (C_{max}) および 28B (AUC_{inf}) に示してある。

【1785】

【表 41】

表 52-F: 絶食状態下および高脂肪食後の 1 日 1 回 錠剤 製剤 ER11 の単回 30 mg 用量の投与後の化合物 1 についての平均 (CV%)^c 薬物動態パラメータ

PK パラメータ	単位	投与法 D (ER11、絶食) (n=24)	投与法 E (ER11、高脂肪食) (n=12)
C_{max}	ng/mL	61.0 (25)	82.2 (33)
T_{max}^a	時間	2.0 (1.0 - 4.0)	4.0 (3.0 - 8.0)
AUC_t	ng·h/mL	487 (22)	648 (24)
AUC_{inf}	ng·h/mL	499 (22)	657 (24)
$t_{1/2}^b$	時間	9.0 (61)	9.7 (53)

^a - 中央値 (最小 - 最大)

^b - 調和平均 (擬似-CV%)

^c - 括弧内のデータは、別段の断りがない限り、PK パラメータの変動係数 (CV%) である。

【1786】

絶食条件下投与と比較した高脂肪食後に投与した単一用量の実施例 38 製剤 (ER11) の相対的バイオアベイラビリティも、 C_{max} 、 AUC_t 、および AUC_{inf} の自然対数の分析に基づいて求めた。結果を、下記の表 52-G にまとめている。

【1787】

【表 42】

表 52-G: 絶食状態下と比較した高脂肪食後に投与した 30 mg 1 日 1 回 錠剤 ER11 の単回用量のバイオアベイラビリティ

	PK パラメータ	相対バイオアベイラビリティ	
		点推定値	90%信頼区間
投与法 E (ER11、高脂肪食) 対	C_{max}	1.343	1.153 - 1.563
	AUC_t	1.305	1.204 - 1.415
投与法 D (ER11、絶食)	AUC_{inf}	1.285	1.181 - 1.398

【1788】

このデータからわかるように、高脂肪食によって、ER11 製剤 (有効成分 30 mg、20% 酒石酸) についての C_{max} および AUC_{inf} が、それぞれ約 34% および 29% 上昇し、それは実施例 37 (ER10) 錠剤について観察されたものと同様の食物効果であった。

【1789】

< 実施例 39 製剤 (ER12) に対する高脂肪食の効果 >

実施例 39 (ER12、有効成分 30 mg、10% 酒石酸) 製剤の薬物動態パラメータに対する高脂肪食の効果は、表 52-H にまとめている。投与法 F (ER12、絶食) お

および投与法 G (ER12、高脂肪食) のそれぞれについての直線 (図 29 A) および対数 - 線形 (図 29 B) スケールを用いた各時間点での化合物 1 の平均血漿濃度を、図 29 A および 29 B に示してある。絶食条件下および高脂肪食後の単一 30 mg 用量の ER12 錠剤投与後の化合物 1 C_{max} および AUC_{inf} における変化を、図 30 A (C_{max}) および 30 B (AUC_{inf}) に示してある。

【1790】

【表 43】

表 52-H: 絶食状態下および高脂肪食後の 1 日 1 回 錠剤 製剤 ER12 の単回 30 mg 用量の投与後の化合物 1 についての平均 (CV%) の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	単位	投与法 E (ER12、絶食) (n=24)	投与法 G (ER12、高脂肪食) (n=12)
C_{max}	ng/mL	58.6 (34)	84.2 (33)
T_{max}^a	時間	2.0 (1.0 - 4.0)	4.0 (4.0 - 6.0)
AUC_t	ng·h/mL	481 (23)	615 (24)
AUC_{inf}	ng·h/mL	495 (23)	622 (23)
$t_{1/2}^b$	時間	9.3 (63)	11.7 (91)

^a - 中央値 (最小 - 最大)

^b - 調和平均 (擬似-CV%)

^c - 括弧内のデータは、別段の断りがない限り、PK パラメータの変動係数 (CV%) である。

【1791】

絶食条件下投与と比較した高脂肪食後に投与した単一用量の実施例 39 製剤 (ER12) の相対的バイオアベイラビリティも、 C_{max} 、 AUC_t 、および AUC_{inf} の自然対数の分析に基づいて求めた。結果を、下記の表 52-I にまとめている。

【1792】

【表 44】

表 52-I: 絶食状態下と比較した高脂肪食後に投与した 30 mg 1 日 1 回 錠剤 ER12 の単回用量のバイオアベイラリティ

	PK パラメータ	相対バイオアベイラリティ	
		点推定値	90%信頼区間
投与法 G (ER12、高脂肪食) 対 投与法 F (ER12、絶食)	C_{max}	1.527	1.314 - 1.774
	AUC_t	1.295	1.196 - 1.402
	AUC_{inf}	1.272	1.171 - 1.381

【1793】

このデータからわかるように、高脂肪食によって、ER12 製剤 (有効成分 30 mg、10% 酒石酸) についての C_{max} および AUC_{inf} が、それぞれ約 53% および 27% 上昇した。

【1794】

＜実施例 53：15 mg 徐放錠剤についての予測薬物動態パラメータ＞

湿式造粒を用いて実施例 40（ER13）、41（ER14）、および 42（ER15）で製造された 1 日 1 回（QD）15 mg 徐放錠剤についての絶食条件下での平均薬物動態パラメータを、絶食条件下で実施例 37（ER10）、38（ER11）、および 39（ER12）製剤それぞれについて実施例 52 で得られた単一用量データから外挿した。結果を表 53-A に示してある。

【1795】

【表 45】

表 53-A: 単回 15 mg 1 日 1 回 製剤の投与後の化合物 1 についての絶食状態下の

予測平均薬物動態パラメータ (30 mg 用量についての実施例 52 での単一用量プロファイルから外挿)

PK パラメータ	単位	単回 15 mg 用量 (ER13)	単回 15 mg 用量 (ER14)	単回 15 mg 用量 (ER15)
C_{max}	ng/mL	27.9	30.5	29.3
T_{max}^a	h	3.0	2.0	2.0
AUC_{inf}	ng·h/mL	242	250	248

^a 中央値 (最小 - 最大)

【1796】

＜実施例 54：健常志願者および関節リウマチ患者での I 相試験からの予備データ＞

化合物 1 について二つの I 相試験で試験を行い、最初はヒト単回投与用量漸増試験（試験 M13-401、WO2015/061665 に記載され、本明細書では試験 1 と称される）であり、次に複数回投与用量漸増試験（試験 M13-845、WO2015/061665 でも言及され、本明細書において試験 2 と称される）である。

【1797】

試験 1 では、合計 42 名の健常志願者に、単一用量の化合物 1 を投与した。試験 2 では、合計 32 名の健常志願者に、14 日間にわたり化合物 1 を複数回投与した（試験 2、パート 1）。さらに、14 名の RA 患者を登録し、試験 2 の二重盲検パート 2 を完了した。その試験は、複数回投与、無作為化、多施設試験として計画し、その主たる目的は、健常成人志願者での複数回投与漸増用量の化合物 1 の安全性、耐容性および PK を評価すること、そして安定なメトトレキセート投与法を受けた RA 患者での複数回投与の化合物 1 の安全性、耐容性および PK を評価することにあった。

【1798】

試験 1 および試験 2 の詳細ならびにそれから得られた結果を下記に提供する。

【1799】

＜試験 1 - 健常対象者での単回投与用量漸増＞

試験 1 は、化合物 1 の単回投与用量漸増評価であった。試験 1 は、単一施設、無作為化、二重盲検、プラシーボ対照試験として計画した。全身の健康状態良好な被験者 56 名を無作為に、酒石酸塩水和物（1、3、6、12、24、36、および 48 mg）またはプラシーボを含む化合物 1 即時放出カプセルの単回投与に割り付け、各用量レベルで被験者 8 名として 3：1 の比率とした。少なくとも 10 時間の絶食後に、試験薬剤を投与した。試験は、PPD Development (Austin, TX) で行った。被験者は、約 8 連続日にわたって試験施設に拘束し、監督した。試験プロトコールおよびインフォームドコンセントは、RCRC 施設内治験審査委員会 (IRB) (Austin, TX) によって承認された。

【1800】

＜試験 2 - 複数回投与用量漸増＞

10

20

30

40

50

試験2では、複数の1日2回（BID）用量の酒石酸塩水和物を含む即時放出カプセルを、健常対象者（パート1）または安定用量のメトトレキセートを投与された関節リウマチ（RA）被験者（パート2）に投与した。両方の評価とも、無作為化、二重盲検、プラシーボ対照計画に従った。パート1はPPD Development（Austin, TX）で行い、パート2は二つの施設：Aspen Clinical Research（Orem, UT）およびAltoona Center for Clinical Research（Duncansville, PA）で行った。試験プロトコールおよびインフォームドコンセントは、RCRC IRB（Austin, TX）およびQuorum Review IRB（Seattle, WA）によって承認された。

【1801】

＜試験2－パート1－健常対象者での複数回投与用量漸増＞

複数回投与試験のパート1の目的は、健常対象者での複数経口用量の酒石酸塩水和物を含む化合物1即時放出カプセルの薬物動態、安全性および耐容性を特性決定することであった。四つの用量漸増投与法（13連続日にわたり3、6、12、および24mg化合物1または条件を一致させたプラシーボ1日2回、そして第14日の午前に1回）を評価した。標準的な朝食（午前）または間食（夕方）から約30後、試験薬剤を投与した。試験のこのパートには健常対象者44名が参加し、用量群（8：3化合物1：プラシーボ比）当たり被験者11名とした。被験者は、約18日間、試験施設に拘束し、監督した。

【1802】

＜試験2－パート2－RA被験者での複数回投与評価＞

複数回投与試験のパート2の目的は、安定メトトレキセート治療を受けた軽度ないし中等度RAの被験者での複数経口用量の酒石酸塩水和物を含む化合物1即時放出カプセルの薬物動態、安全性、および耐容性を評価することにあった。この評価は、四つの並列1日2回投与法（6、12、および24mg化合物1およびプラシーボ）の一つに1：1：1：1比で無作為化した被験者約32名を登録するよう設計した。被験者には、26連続日（試験第3日から第28日）にわたり試験薬剤、そして試験第29日に試験薬剤の単回午前投与を受けた。午前投与の場合は朝食後に、そして夕方投与の場合は夕食もしくは間食後に、化合物1を投与した。被験者は、少なくとも3ヶ月間にわたりメトトレキセート療法を受け、少なくとも4週間にわたり安定用量の10から25mg／週のメトトレキセート治療を受けてから、試験第3日に最初の試験薬剤用量の投与を受け、試験第1、8、15、22および29日に週1回の安定用量のメトトレキセート投与を続けた。被験者は、合計10日間にわたり、すなわち第1から第4日および第27日から第31日、試験施設に拘束した。

【1803】

＜試験参加者＞

被験者について、試験薬剤の初回投与前の30日以内にスクリーニング手順を行った。何らかのスクリーニングまたは試験固有の手順を開始する前には、被験者は書面のインフォームドコンセントに署名した。被験者は、年齢18歳から55歳（試験1および試験2－パート1）または年齢18歳から75歳（試験2－パート2）の男性または女性であり；病歴、臨床検査プロファイル、身体検査、胸部X線、および12誘導心電図（ECG）の結果に基づいて全身の健康状態が良好であると判断され；肥満度指数（BMI）がスクリーニング時に19から29kg／m²以内（試験1および試験2－パート1）または19から39kg／m²以内（試験2－パート2）であった場合に、試験参加資格ありとされた。被験者は、6ヶ月以上にわたり2010 American College of Rheumatology／European League against Rheumatism基準に基づいてRAと診断されており、3ヶ月以上にわたるメトトレキセート療法（および試験第1日前の少なくとも2週間にわたる葉酸もしくは等価物）、試験第3日に投与される試験薬剤の初回用量の前に少なくとも4週間にわたり10から25mg／週の安定メトトレキセート用量投与を受けている場合、試験2－パート2に参加する資格を有すると考えた。

10

20

30

40

50

【1804】

両方の試験において、被験者は、何らかの臨床的に重大な異常、感染、主要な熱病を有していたり入院している場合、または試験薬剤の初回投与前30日以内に臨床的に意義のある手術を受けた場合；スクリーニング時にA型肝炎ウイルス免疫グロブリンM、B型肝炎表面抗原、またはC型肝炎ウイルス抗体、またはHIV抗体について陽性の試験結果を有している場合；活動性もしくは潜伏性結核の病歴または証拠を有している場合；糖尿病もしくはリンパ増殖性疾患の病歴または免疫抑制の証拠（試験2－パート2でのメトトレキサートの使用を除く）を有している場合；または治験責任医師が確認したスクリーニング時の臨床的に重大な所見を有している場合は除外した。さらに、試験2－パート2における被験者は、RA以外の異なる起源の急性炎症関節疾患の病歴を有しているか、 $>10\text{ mg プレドニゾン／日の経口摂取}$ または等価なコルチコステロイド療法を現在必要としているか必要とすると予測される場合には除外した。

10

【1805】

＜薬物動態サンプリング＞

健常対象者において、単回投与（試験1）後72時間にわたり、または初回用量（試験第1日）後12時間にわたりおよび試験薬剤の最終投与（試験第14日）後72時間にわたって（試験2－パート1）逐次採血を行った。RAの被験者では、メトトレキサートアッセイの場合に試験第1日に48時間にわたり、化合物1アッセイの場合に試験第3日に第1の試験薬剤投与後12時間にわたり、化合物1アッセイの場合に試験第28日の午前試験薬剤投与後12時間にわたり、そして化合物1アッセイおよびメトトレキサートアッセイの場合に試験第29日の最終試験薬剤投与後48時間にわたり、逐次採血を行った。定常状態の達成を評価するため、試験2－パート1における試験第5、6、7、13、および14日の午前投与の前に、投与前トラフ検体の採血を行った。

20

【1806】

試験2－パート1において試験第14日に、そして試験2－パート2において試験第28および29日に最終用量を投与した後、12時間間隔にわたり、化合物1アッセイ用に採尿を行った。メトトレキサートアッセイ用には、試験第1日および試験第29日に48時間にわたって採尿を行った。

【1807】

化合物1およびメトトレキサートの血漿および尿濃度を、バリデーション済み液体クロマトグラフィー法＋質量分析検出方法を用いて測定した。血漿中の化合物1およびメトトレキサートについての定量下限値（LLOQ）は、それぞれ 0.0503 ng/mL および 1.00 ng/mL で確定した。尿中の化合物1およびメトトレキサートについてのLLOQは、それぞれ 1.01 ng/mL および $0.0500\text{ }\mu\text{g/mL}$ で確定した。LLOQ以下と定量されたサンプルはゼロと報告した。化合物1アッセイの場合、実行間変動性（変動係数％CV％）として測定）は血漿で $\leq 9.5\%$ 、尿で $\leq 8.4\%$ であり、平均絶対偏差は血漿で $\leq 6.7\%$ 、尿で $\leq 5.9\%$ であった。トトレキサートアッセイの場合、実行間変動性（CV％）は血漿で $\leq 3.9\%$ 、尿で $\leq 5.2\%$ であり、平均絶対偏差は血漿で $\leq 5.4\%$ 、尿で $\leq 13.1\%$ であった。

30

【1808】

＜薬物動態分析＞

Phoenixソフトウェア（バージョン6.3、Certara, Princeton, NJ, USA）による非コンパートメント分析を用いて、化合物1およびメトトレキサート薬物動態パラメータを求めた。計算薬物動態パラメータには、最大観察血漿濃度（Cmax）、Cmaxまでの時間（Tmax）、トラフ血漿濃度（Ctrough）、見かけの終末期排出速度定数（ β ）、終末期排出半減期（ $t_{1/2}$ ）、血漿濃度－時間曲線下面積（AUC）〔時間0から最終測定可能濃度（AUC_t）まで、単回投与の場合時間0から無限大まで（AUC_∞）、および複数回投与の場合は12時間投与間隔にわたり（AUC₀₋₁₂、またはAUC_{12,ss}）〕および見かけの経口クリアランス（CL/F）などがあつた。複数回投与後の化合物1機能的半減期（ $t_{1/2F}$ ）を、定常状

40

50

態で $\ln(2) / (\ln[C_{\max}/C_{\text{trough}}] / \tau)$ として計算した [τ は 12 時間投与間隔である。] (Dutta et al., Clin. Drug Investig., 2006, Vol. 26 (12), pp. 681-690)。蓄積比 (Rac) を、第 14 日：第 1 日 (試験 2-パート 1) または第 28 日：第 3 日 (試験 2-パート 2) での化合物 1 AUC₀₋₁₂ の比として計算した。定常状態で尿中で未変化で回収された化合物 1 用量のパーセント (fe%) を、0 から 12 時間間隔にわたる尿中で回収された化合物の量 (Au, 0-12) を投与用量で割り、100 を掛けた値として計算した。腎クリアランス (CL_r) を、定常状態での Au, 0-12 / AUC₀₋₁₂ として計算した。メトトレキセート fe% を、0 から 48 時間間隔にわたる尿中で回収されたメトトレキセートの量 (Au, 0-48) を投与用量で割り、100 を掛けた値として計算した。メトトレキセートの CL_r を、Au, 0-48 / AUC₀₋₄₈ として計算した。化合物 1 曝露に対するメトトレキセートの同時投与の効果を、試験第 29 日：試験第 28 日の化合物 1 AUC₀₋₁₂ および C_{max} の比率から評価した。メトトレキセート曝露に対する化合物 1 の効果を、試験第 29 日：試験第 1 日のメトトレキセート AUC_∞ および C_{max} の比率から評価した。

【1809】

<安全性および耐受性評価>

安全性を、有害事象、バイタルサイン、身体検査、臨床メトリクス、および 12 誘導心電図 (ECG) の評価に基づいて評価した。少なくとも 1 用量の試験薬剤の投与を受けた被験者全員を、安全性分析に含めた。プラシーボ投与を受けた被験者を、各試験または試験パート内の単一群にプールした。基準範囲より上または下の臨床検査値およびバイタルサイン測定値が確認された。被験者は、試験 1 で合計 7 日間、試験 2-パート 1 で 35 日間、および試験 2-パート 2 で 57 日間追跡した。健常対象者では、臨床有害事象を、the Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials (2007 年 9 月) に記載の方法に従って等級分けした。RA の被験者では、有害事象の重度を、治験担当医師が、軽度 (一時的および被験者によって容易に耐受される)、中等度 (被験者を不快にし、被験者の通常の活動を妨げる)、または重度 (被験者の通常の活動をかなり妨害し、身体機能を奪ったり、生命を脅かし得る) と評点した。試験 2-パート 2 における被験者 1 名を、プラシーボ群に無作為に割り当てたが、試験第 10 から 16 日に誤って化合物 1 を投与してしまった。従って、この被験者は、安全性評価のための化合物 1 コホートに含めた。

【1810】

<統計解析>

健常対象者での化合物 1 についての用量比例性を、単回投与後の用量正規化 C_{max} および AUC (試験 1) または定常状態については、複数回投与後の用量正規化 C_{max}、C_{trough}、および AUC (試験 2-パート 1) 評価の自然対数を用いて調べた。健常志願者における複数回投与後の定常状態の達成を、反復測定分析によって試験第 5、6、7、13、および 14 日について化合物 1 午前投与前濃度の対数変換を調べることで評価した。SAS ソフトウェアを用いて統計解析を行った (バージョン 9.3; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)。

【1811】

<結果>

<背景データおよび被験者内訳>

合計 56 名の健常被験者を単回投与評価 (試験 1) に登録および完了させ、44 名の健常被験者を複数回投与評価 (試験 2-パート 1) に登録および完了させた。RA 被験者における複数回投与評価 (試験 2-パート 2) における登録は、募集が遅いために早期に中止し、実際には 14 名の RA 被験者が登録され、この評価を完了した。三つの評価のいずれにおいても、早期中止はなかった。背景データのまとめを表 54-A に提供している。

【1812】

【表46】

表 54-A: 試験参加者の基底線背景データ

	試験 1		試験 2 - パート 1		試験 2 - パート 2	
	化合物 1 N = 42	フラシホ [®] N = 14	化合物 1 N = 32	フラシホ [®] N = 12	化合物 1 N = 11	フラシホ [®] N = 3
平均年齢、 年 ± SD	31.0 ± 9.8	32.4 ± 8.6	33.3 ± 9.9	30.7 ± 5.0	59.3 ± 8.3	58.7 ± 14.3
平均体重、 kg ± SD	74.7 ± 10.1	74.3 ± 8.8	74.1 ± 9.9	78.4 ± 13.6	78.5 ± 14.9	62.5 ± 6.9
平均身長、 cm ± SD	171 ± 8.9	171 ± 10.2	172 ± 7.9	177 ± 6.2	171 ± 7.3	165 ± 9.9
性別、数 (%)	男性 35 名 (83.3%)、 女性 7 名 (16.7%)	男性 11 名 (79%)、 女性 3 名 (21%)	男性 29 名 (91%)、 女性 3 名 (9%)	男性 12 名 (100%)	男性 6 名 (54.5%)、 女性 5 名 (45.5%)	女性 3 名 (100%)
人種、数 (%)	白人 30 名 (71%) 黒人、10 名 (24%)、 アジア人 1 名 (2%)、 その他 1 名 (2%)	白人 11 名 (79%)、 黒人 3 名 (21%)	白人 23 名 (72%)、 黒人 9 名 (28%)	白人 9 名 (75%)、 黒人 2 名 (17%)、 アジア人 1 名 (8%)	白人 10 名 (91%)、 黒人 1 名 (9%)	白人 2 名 (67%)、 アジア人 1 名 (33%)

10

20

30

【1813】

< 健常志願者での化合物 1 単回投与および複数回投与薬物動態 >

化合物 1 血漿濃度は、即時放出カプセル製剤の経口投与後約 1 から 2 時間でピークレベルに達した。その後、化合物 1 血漿濃度は、二重指数関数的に低下し、終末期排出 $t_{1/2}$ は単回投与後では約 6 から 15 時間（図 3 2 A および 3 2 B、表 5 4 - B）であり、複数回 1 日 2 回投与後では 8 から 16 時間（図 3 3、表 5 4 - C）であった。定常状態での $C_{max} : C_{trough}$ 比から算出される化合物 1 機能的半減期は約 3 時間であった。複数回投与後、試験第 5 日と比較して試験第 13 日での化合物 1 投与前濃度間で小さいが統計的に有意な ($p < 0.05$) 差があった (13% 低い)。試験第 13 日および試験第 14 日での化合物 1 投与前濃度に統計的有意差はなく、定常状態が試験第 13 日までに達成されたことが示された。定常状態では、化合物 1 AUC₀₋₁₂ についての蓄積比中央値は、評価した用量範囲にわたって約 1.0 であった (表 5 4 - C)。

40

【1814】

単回投与および複数回投与後の用量正規化 C_{max} および AUC 値と用量の関係を、図

50

3 4 A から 3 4 D で提供している。単回投与評価では、1 mg 用量群は、被験者全員について終末期で採取した検体の大半が定量限界以下であったことから、 AUC_{∞} についての統計解析から除外した。化合物 1 の最高用量（48 mg）と最低用量（1 mg）の間で用量正規化 C_{max} に統計的有意差はなく、用量による用量正規化 C_{max} 値における変化に統計的に有意な傾向はなかった。3 から 36 mg 用量範囲にわたり、用量による化合物 1 用量正規化 AUC_{∞} での変化の傾向はなかった（ $P > 0.05$ ）が、単回 48 mg 投与後の用量正規化 AUC_{∞} は、3 mg 投与後のものより 40 % 低かった（ $p < 0.05$ ）。

【1815】

健常被験者での複数回投与後、3、6、または 12 mg 1 日 2 回投与法と比較して、24 mg 1 日 2 回投与法において、化合物 1 用量正規化定常状態 C_{max} 、 C_{trough} 、または AUC に統計的有意差はなかった（ $p > 0.05$ ）。

【1816】

全体として、化合物 1 曝露は、特に、単回投与範囲 3 から 36 mg および複数回投与範囲 3 mg から 24 mg BID にわたり用量比例的であるように見えた。

【1817】

【表 47】

表 54-B: 健常対象者に対する即時放出製剤の単一用量の投与後の化合物 1 の

薬物動態パラメータ (平均 ± 標準偏差)

薬物動態 パラメータ (単位)	1 mg 化合物 1 (N = 6)	3 mg 化合物 1 (N = 6)	6 mg 化合物 1 (N = 6)	12 mg 化合物 1 (N = 6)	24 mg 化合物 1 (N = 6)	36 mg 化合物 1 (N = 6)	48 mg 化合物 1 (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	7.72 ± 2.36	25.0 ± 6.88	38.9 ± 9.96	82.9 ± 12.1	158 ± 18.4	277 ± 44.5	314 ± 81.9
T_{max} (h) ^a	1.3 (1.0 – 2.0)	1.0 (1.0 – 1.5)	1.0 (1.0 – 1.5)	1.3 (0.5 – 1.5)	1.3 (1.0 – 1.5)	0.8 (0.5 – 1.0)	1.0 (0.5 – 1.0)
$t_{1/2}$ (h) ^b	–	5.9 ± 2.4	11.0 ± 3.4	12.1 ± 7.4	14.5 ± 9.0	6.4 ± 4.0	12.2 ± 3.5
AUC_t (ng·h/mL)	29.8 ± 5.78	102 ± 27.5	159 ± 37.5	329 ± 48.9	612 ± 78.6	909 ± 201	1030 ± 174
AUC_{∞} (ng·h/mL)	–	103 ± 27.6	160 ± 37.6	331 ± 49.8	615 ± 78.1	911 ± 202	1040 ± 174
CL/F (L/h)	–	31.3 ± 10.4	39.1 ± 9.06	37.0 ± 6.32	39.5 ± 4.92	41.1 ± 8.35	47.6 ± 8.97

a. 中央値 (範囲)

b. 終末期排出半減期、調和平均 ± 擬似-標準偏差として示されている。

【1818】

10

20

30

40

50

【表 4 8】

表 54-C: 健常対象者への即時放出製剤の複数回 1 日 2 回経口用量の投与後の

化合物 1 の定常状態 (第 14 日) 薬物動態パラメータ (平均 ± 標準偏差)

PK パラメータ (単位)	3 mg BID (N = 8)	6 mg BID (N = 8)	12 mg BID (N = 8)	24 mg BID (N = 8)
C_{max} (ng/mL)	18.5 ± 5.41	28.8 ± 3.67	57.6 ± 11.0	119 ± 16.9
T_{max} (h)	1.5 (0.5 - 3.0)	2.0 (1.5 - 3.0)	2.3 (1.5 - 3.0)	1.8 (1.5 - 2.0)
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	78.3 ± 20.3	138 ± 16.7	271 ± 52.7	529 ± 62.6
C_{trough} (ng/mL)	1.46 ± 0.50	2.29 ± 0.41	4.54 ± 1.55	9.50 ± 2.57
$t_{1/2}$ (h) ^a	15.7 ± 10.6	13.6 ± 8.5	7.6 ± 4.8	8.0 ± 4.2
$t_{1/2}F$ (h) ^b	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.3	3.2 ± 0.5	3.3 ± 0.4
CL/F (L/h)	40.7 ± 10.6	43.9 ± 5.4	45.5 ± 8.04	46.1 ± 6.44
CL_r (L/h)	7.5 ± 2.34	8.1 ± 1.8	9.7 ± 2.3	8.6 ± 2.8
f_e (%)	19 ± 5	19 ± 6	21 ± 4	19 ± 6
R_{ag} AUC_{0-12}^c	1.1 (0.9 - 1.2)	1.0 (0.9 - 1.2)	1.0 (0.9 - 1.1)	1.0 (0.8 - 1.3)

a. 終末期排出半減期

b. 定常状態での $C_{max}:C_{trough}$ 比から計算した機能的半減期c. AUC_{0-12} についての蓄積比

調和平均 ± 擬似-標準偏差が、 $t_{1/2}$ および $t_{1/2}F$ について示されている。中央値および範囲 (最小から最大) が T_{max} および R_{ag} AUC_{0-12} について示されている。BID: 1 日 2 回。

【1 8 1 9】

< R A 被験者での化合物 1 複数回投与薬物動態 >

安定用量のメトトレキセート投与を受けた R A 被験者では、化合物 1 血漿濃度は、投与後 1 から 2 時間でピークレベルに達した (表 5 4 - D)。化合物 1 の平均終末期排出半減期は約 1 0 から 1 4 時間の範囲であり、機能的半減期は約 4 時間であった。1 日 2 回投与 2 6 日後の化合物 1 の蓄積比中央値は 0 . 8 から 1 . 4 の範囲であった。メトトレキセート投与した場合の化合物 1 C_{max} および AUC_{0-12} (試験第 2 9 日): メトトレキセートなしに投与した場合のもの (試験第 2 8 日) の比中央値は 0 . 9 から 1 . 2 の範囲であり、化合物 1 薬物動態に対するメトトレキセート同時投与の有意な効果がないことを示していた (図 3 5 A)。健常被験者と比較した R A 被験者での化合物 1 の定常状態用量正規化 C_{max} および AUC_{0-12} を図 3 4 B および 3 4 D に提供している。関節リウマチ被験者での化合物 1 曝露: 健常被験者での化合物 1 曝露の比は、 AUC_{0-12} については 1 . 1 (2 4 m g 1 日 2 回投与) から 1 . 6 (6 m g 1 日 2 回投与) の範囲であり、 C_{max} については 1 . 2 (2 4 m g 1 日 2 回投与) から 1 . 7 (6 m g 1 日 2 回投与) の範囲であった。

【1 8 2 0】

10

20

30

40

50

【表 4 9】

表 54-D: メトトレキセートの安定用量を受けている軽度ないし中等度関節リウマチの被験者への

複数回 1 日 2 回経口用量の投与後の化合物 1 の薬物動態パラメータ (平均 ± 標準偏差)

PK	化合物 1		化合物 1		化合物 1	
パラメータ (単位)	6 mg BID (N = 4)		12 mg BID (N = 3)		24 mg BID (N = 3)	
試験第日	第 28 日	第 29 日	第 28 日	第 29 日	第 28 日	第 29 日
C_{max} (ng/mL)	47.1 ± 7.47	42.4 ± 8.85	71.1 ± 14.8	60.8 ± 4.01	129 ± 39.0	154 ± 39.5
T_{max} (h)	1.5 (1.0 - 2.0)	2.0 (1.5 - 3.0)	2.0 (1.5 - 2.0)	2.0 (1.5 - 3.0)	1.5 (1.5 - 4.0)	1.0 (0.5 - 1.5)
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	231 ± 48.5	215 ± 49.2	334 ± 49.4	338 ± 14.5	637 ± 143	665 ± 89.8
C_{trough} (ng/mL)	5.81 ± 3.06	4.63 ± 3.48	5.41 ± 0.98	6.44 ± 1.09	15.3 ± 1.86	14.9 ± 4.37
$t_{1/2}$ (h) ^a	-	9.5 ± 3.6	-	14.4 ± 5.3	-	11.5 ± 7.6
$t_{1/2}F$ (h) ^b	-	3.5 ± 0.9	-	3.7 ± 0.2	-	3.6 ± 0.1
CL/F (L/h)	26.7 ± 4.96	29.0 ± 5.92	36.4 ± 5.44	35.6 ± 1.56	39.1 ± 9.79	36.5 ± 4.70
CL _r (L/h)	6.94 ± 4.04	4.93 ± 2.41	6.27 ± 2.79	4.96 ± 3.34	6.31 ± 0.96	8.60 ± 1.30
f_e (%)	25 ± 14	16 ± 5	17 ± 8	14 ± 10	17 ± 5	24 ± 2
$R_{AG} AUC_{0-12}^d$	1.4 (1.0 - 1.8)	-	1.2 (0.9 - 1.4)	-	1.3 (1.2 - 1.4)	-
第 29 日/第 28 日 AUC_{0-12} 比 ^e		0.9 (0.9 - 1.0)		1.0 (0.9 - 1.1)		1.0 (0.9 - 1.2)

a. 終末期排出半減期

b. 定常状態での $C_{max}:C_{trough}$ 比から計算された機能的半減期c. AUC_{0-12} についての蓄積比調和平均 ± 擬似-標準偏差が $t_{1/2}$ および $t_{1/2}F$ について示されている。中央値および範囲 (最小から最大) が、 T_{max} 、蓄積比および第 29 日/第 28 日比について示されている。

BID: 1 日 2 回

【1 8 2 1】

<メトトレキセート曝露に対する化合物 1 同時投与の効果>

化合物 1 の複数回投与の前 (試験第 1 日) および後 (第 29 日) に投与した場合のメトトレキセートの薬物動態パラメータを、表 5 4 - E にまとめてある。メトトレキセートは週 1 回投与され、血漿半減期が短いことから、繰り返し投与では血漿蓄積が全くないことが予想され、第 1 日および第 29 日の両方について AUC_{∞} を計算した。化合物 1 の複数回投与後に投与した場合のメトトレキセート AUC_{∞} および C_{max} (試験第 29 日): 化合物 1 なしに投与した場合のもの (試験第 1 日) の比中央値は、それぞれ 0.9 から 1.1 および 0.8 から 1.2 の範囲であった。化合物 1 とともに投与した場合またはそれ

10

20

30

40

50

を用いずに投与した場合でメトトレキセート用量正規化 AUC_{∞} に変化は全く認められなかった（図 35B）。

【1822】

【表 50】

表 54-E:RA 単独（第 1 日）または化合物 1 との併用（第 29 日）での RA 被験者への
投与後のメトトレキセートの薬物動態パラメータ（平均 ± 標準偏差）

	化合物 1 6 mg BID 群 (N = 4)		化合物 1 12 mg BID 群 (N = 3)		化合物 1 24 mg BID 群 (N = 3)		プラシーボ (N = 4)	
メトトレキセート 用量 (mg)	16.3 ± 6.6		14.2 ± 5.2		14.2 ± 1.4		17.5 ± 5.0	
PK パラメータ (単位)	第 1 日	第 29 日	第 1 日	第 29 日	第 1 日	第 29 日	第 1 日	第 29 日
C_{max} (ng/mL)	245 ± 63.6	228 ± 23.0	278 ± 44.0	255 ± 99.9	196 ± 58.6	256 ± 29.3	318 ± 138	354 ± 182
T_{max} (h)	2.5 (1.5 – 6.0)	1.8 (1.0 – 2.0)	3.0 (2.0 – 3.0)	2.5 (2.5 – 3.0)	3.0 (0 – 3.0)	2.5 (2.0 – 3.0)	1.8 (1.5 – 3.0)	1.8 (1.0 – 4.0)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	1470 ± 494	1490 ± 424	1670 ± 393	1780 ± 791	966 ± 365	1370 ± 324	1640 ± 470	1590 ± 458
$t_{1/2}$ (h) ^a	4.0 ± 2.6	4.7 ± 1.3	4.0 ± 0.3	4.2 ± 0.6	3.0 ± 1.1	3.1 ± 1.3	3.9 ± 0.5	3.8 ± 0.3
CL/F (L/h)	11.8 ± 6.43	10.9 ± 3.43	8.36 ± 1.28	8.14 ± 1.03	16.9 ± 8.89	10.6 ± 1.61	11.2 ± 3.81	11.3 ± 2.66
CL _r (L/h)	6.63 ± 3.79	5.43 ± 2.02	6.13 ± 1.93	4.78 ± 2.28	7.46 ± 0.70	6.43 ± 0.75	4.32 ± 1.12	5.80 ± 1.08
f_o (%)	58 ± 29	51 ± 20	74 ± 19	59 ± 26	54 ± 25	63 ± 4	45 ± 25	57 ± 26
AUC_{∞}	–	1.0 (0.8 – 1.4)	–	0.9 (0.9 – 1.3)	–	1.1 (1.0 – 3.1)	–	0.9 (0.8 – 1.2)
Ratio ^b								

a 調和平均 ± 擬似-標準偏差として示された終末期排出半減期

b. 試験第 29 日でのメトトレキセート曝露 (AUC_{∞}) の試験第 1 日での値に対する比；中央値および範囲（最小から最大）が示されている。

【1823】

<安全性および耐容性>

三つの評価全てにわたり、合計 74 名の健常被験者および 11 名の RA 被験者が化合物 1 投与を受け、合計 26 名の健常被験者および 3 名の RA 被験者がプラシーボ投与を受けた。48 mg までの単回投与および 24 mg 1 日 2 回までの複数回投与から、用量を制限する毒性も化合物 1 に対する安全性の懸念もなかった。特に、化合物 1 の安全性および耐

容性プロファイルは、化合物 1 またはプラシーボ投与を受けた被験者間で、および健常被験者とメトトレキセートのバックグラウンド治療を受けた R A 被験者との間で同等であったが、ただし、R A 被験者の数は限られていた。健常被験者または R A 被験者における有害事象の発生率についての用量または時間依存性を示す証拠はなかった。いずれの対象者または治療群においても、有害事象による試験中断はなく、重篤な有害事象はなく、E C G パラメータや臨床メトリクスにおける臨床的に有意な変化もなかった。単回投与試験および複数回投与試験において化合物 1 の最大耐容用量に達したことはなかった。試験 1 または試験 2 - パート 1 における化合物 1 群またはプラシーボ群での少なくとも 2 名の被験者によって報告された有害事象を、表 5 4 - F に提供している。

【 1 8 2 4 】

10

20

30

40

50

【表 5 1】

表 54-F: 単回投与および複数回漸増投与評価において化合物 1 または「ブラシー」を投与された健常対象者 2 名以上が報告した治療中に発生した有害事象

単回投与 (試験 1)									
		1 mg	3 mg	6 mg	12 mg	24 mg	36 mg	48mg	合計
臓器別大分類	ブラスボ [®]	化合物 1 (N = 14)	化合物 1 (N = 6)	化合物 1 (N = 6)	化合物 1 (N = 6)	化合物 1 (N = 6)	化合物 1 (N = 6)	化合物 1 (N = 6)	化合物 1 (N = 42)
MedDRA 基本語									
3									
あらゆる有害事象	(21.4%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	6 (14.3%)
神経系障害								0	
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	2 (4.8%)
失神寸前状態*	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	0	2 (4.8%)
複数回 1 日 2 回投与 (試験 2 - パート 1)									
		3 mg	6 mg	12 mg	24 mg	合計			
臓器別大分類	ブラスボ [®]	化合物 1 (N = 12)	化合物 1 (N = 8)	化合物 1 (N = 8)	化合物 1 (N = 8)	化合物 1 (N = 8)	化合物 1 (N = 8)	化合物 1 (n = 32)	化合物 1 (n = 32)
MedDRA 基本語									
あらゆる有害事象	7 (58.3%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	4 (50.0%)	11 (34.4%)			
消化管障害									
腹部不快感	3 (25.0%)	0	0	0	0	0			
腹痛	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	2 (6.3%)			
下痢	1 (8.3%)	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	2 (6.3%)			
感染および侵襲	2 (16.7%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	2 (6.3%)			
鼻咽頭炎									
神経系障害									
頭痛	2 (16.7%)	0	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	5 (15.6%)			

*失神寸前状態の 2 症例は、静脈穿刺に関連であった。

【1 8 2 5】

試験 1 で化合物 1 (1、3、6、12、24、36、および 48 mg) またはブラシーのいずれかの単回投与を受けた健常被験者において、それぞれ被験者の 14.3% (6 / 42) および 21.4% (3 / 14) が、1 以上の治療中発生した有害事象 (TEAE) を有すると報告した。全ての TEAE が重度において軽度であると評価された。化合物 1 投与を受けた複数の被験者が報告した有害事象は、静脈穿刺に関連する頭痛および失神寸前の状態 (6 mg 用量群で被験者 1 名および 24 mg 用量群で被験者 1 名) であった (表 54-F 参照)。

【1 8 2 6】

10

20

30

40

50

試験２－パート１で１４連続日にわたり化合物１（３、６、１２、および２４ｍｇＢＩＤ）またはプラシーボの複数投与を受けた健常被験者では、被験者の３４％（１１／３２）および５８％（７／１２）がそれぞれ、１以上のＴＥＡＥを報告した。ＴＥＡＥの全体的発生率は、化合物１のより高い用量で数字が高くなり、；３ｍｇ、６ｍｇ、１２ｍｇおよび２４ｍｇ用量群で、それぞれ２名（２５．０％）、２名（２５．０％）、３名（３７．５％）および４名（５０％）の被験者であった。しかしながら、これらの割合は、プラシーボ群で認められるものより低かった（５８％）。全てのＴＥＡＥは、重度において軽度であると報告された。化合物１投与を受けた少なくとも２名の被験者で、四つの事象：頭痛、腹痛、下痢および鼻咽頭炎が起こり；これらの事象のうちの三つ：頭痛、下痢および鼻咽頭炎は、プラシーボ投与を受けた被験者でも起こった（表５４－Ｆ）。

10

【１８２７】

１４日間にわたる健常被験者での複数用量投与後の血液パラメータに臨床的に有意な変化は全くなかった。化合物１の用量を上昇させると、ヘモグロビン、ＲＢＣ、ＷＢＣおよび好中球の平均レベルにおいて統計的に有意な下降傾向があったが、２４ｍｇ用量であっても、平均レベルは正常な基準範囲内であった。プラシーボと比較した化合物１の用量を増加させた場合の網状赤血球カウントにおける平均変化は統計的に有意でなく、それは１４日間の化合物１治療後の網状赤血球カウントに対する用量関連効果を示す証拠が全くないことを示唆している。総コレステロール、ＨＤＬ－コレステロール、およびＬＤＬ－コレステロールは、プラシーボと比較した化合物１用量を上昇させた場合に統計的に有意な上昇傾向を示したが、化合物１投与群におけるこれら脂質パラメータについての最終平均値は正常基準範囲内のままであった。

20

【１８２８】

試験２－パート２において、メトトレキサートの安定バックグラウンド投与を受けていた軽度ないし中等度ＲＡ被験者に、化合物１（合計１１名の被験者）またはプラシーボ（合計３名の被験者）の複数回投与を行った。化合物１投与群における被験者５名およびプラシーボ群における被験者２名が、少なくとも一つのＴＥＡＥを経験した。化合物１投与群では、７種類のＴＥＡＥが報告され、吐き気、嘔吐、ウィルス性胃腸炎、上気道感染、外傷性頸部症候群、腰痛および不眠症であった。全てのＴＥＡＥが、治験担当医師によって、重度において軽度もしくは中等度であると報告され、いずれの治療群においても複数の被験者で報告された有害事象はなかった。これらの事象のいずれとも用量関係を示す証拠はなかった。特に、これらのＲＡ被験者はメトトレキサートの安定バックグラウンド投与を受けていたことから、化合物１投与を受けた被験者において肝胆囊メトリクスに変化はなかった。血清クレアチニン値および血中尿素窒素値によって評価されるように、これらＲＡ被験者において、腎機能に対する化合物１用量関連の効果を示す証拠もなかった。

30

【１８２９】

<考察>

化合物１は、４８ｍｇまでの単回投与および２４ｍｇまでの複数回１日２回投与の化合物１即時放出製剤後に良好に耐受された。単回投与または複数回投与後に生じた有害事象は全て、性質上軽度ないし中等度であり、化合物１またはプラシーボ投与を受けた被験者間で同等の頻度であった。健常志願者での１４日間の反復化合物１投与またはＲＡ患者での２７日間の投与では、貧血、重篤な感染、および血液、肝胆囊もしくは腎臓臨床メトリクスにおける臨床的に有意な変化は全く認められなかった。

40

【１８３０】

化合物１は、健常志願者およびＲＡ被験者での即時放出製剤の３から２４ｍｇ１日２回の用量範囲にわたり、３から４時間の機能的半減期で多次指数関数的血漿動態を示した。化合物１の終末期排出半減期は、その異なる用量レベル全体で６から１６時間の範囲であった。しかしながら、化合物１の多次指数関数的動態を考慮すると、より長い終末期半減期は、機能的半減期より臨床的関連性は小さい（Dutta et al., Clin. Drug Investig., 2006, Vol. 26 (12), pp. 681-690; Sahin, Pharm. Res., 2008, Vol. 25 (12

50

), pp. 2869-77)。より短い機能的半減期と一致して、評価した3から24 mg 1日2回用量範囲全体で蓄積はなかった。JAK阻害剤の効力のために曝露を延長する必要があることを示唆する充実した臨床データはないが(すなわち、効力が濃度主導であるかAUC主導であるかを決定するため)、化合物1の即時放出製剤の薬物動態プロファイルは、1日1回投与より、1日2回投与により適しているように思われる。

【1831】

化合物1は、特に3から36 mg用量範囲にわたって用量比例的薬物動態を示したが(図34)、その範囲はRAにおいて2b相臨床試験で評価された用量範囲(3から18 mg BIDおよび24 mg QD)を包含するものであるか、現在クローン病で評価されているところである(3から24 mg BID)。

【1832】

JAK阻害剤であるトファシチニブおよびフィルゴチニブが、健常志願者の場合よりRA被験者においてより高い曝露を有することがすでに報告されている(FDA, "Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s) - Tofacitinib", Application Number 203214Orig1s000, Center for Drug Evaluation and Research, 2011; Namour et al., Clin. Pharmacokinet., 2015, Vol. 54, pp. 859-874を参照する。)。化合物1の見かけの経口クリアランスは、健常被験者と比較して、全用量群にわたって平均で、RA被験者において23%低かった(約30%高い曝露となる)。概して、高齢の被験者ほど、より若い被験者と比較して腎臓能力および代謝能力が低い(Mangoni, Br. J. Clin. Pharmacol., 2004, Vol. 57(1), pp. 6-14)。化合物1の複数回投与を受けたRA被験者は、試験2において評価した健常被験者より平均で26歳高齢であった(表54-A)。従って、年齢は、健常被験者と比べてRA被験者において化合物1曝露が見かけ上30%高いことに対する寄与因子としての可能性を排除できない。

【1833】

メトトレキセートは現在もなお、RAの治療のための一次治療であり、多くの場合、生物DMARDとともに、または他のcsDMARDと組み合わせて使用される(Ma, et al., Rheumatology (Oxford), 2010, Vol. 49(1), pp. 91-8; Singh, et al., Arthritis Care Res. (Hoboken), 2012, Vol. 64(5), pp. 625-39; Smolen, et al., Ann. Rheum. Dis., 2014, Vol. 73(3), pp. 492-509を参照する。)。従って、少なくともRA患者のサブセットにおいて、化合物1を一次治療であるメトトレキセートに加えることが予想されることから、化合物1とメトトレキセートの間の相互作用の可能性がないことを確認することが重要であった。メトトレキセートと投与した場合の化合物1のAUC値およびC_{max}値：単独で投与した場合の値の比率は、化合物1に対するメトトレキセートの有意な効果がないことを示している(表54-D; 図35A)。同様に、化合物1は、メトトレキセート曝露に対する有意な効果を持たなかった(表54-E; 図35B)。これは、これら二つの群において観察された安全性および耐容性プロファイルと一致していた。

【1834】

要約すると、化合物1は、健常被験者で14日間およびRA被験者で27日間、48 mgまでの単回投与および24 mg 1日2回までの複数回投与にわたり好ましい安全性および耐容性プロファイルを示した。化合物1は、即時放出製剤とともに1日2回投与に好適な薬物動態プロファイルを示した。メトトレキセートと化合物1の間で薬物動態相互作用は全くなく、繰り返し投与で化合物1の蓄積は全くなかった。

【1835】

<実施例55：抗TNF療法に対する応答が不十分であり、それに対して不耐性である

10

20

30

40

50

患者での中等度ないし重度活動性関節リウマチの治療＞

下記の実施例は、抗腫瘍壊死因子（TNF）療法に対する応答が不十分であるか、不耐性である中等度ないし重度活動性関節リウマチ（RA）の成人被験者を化合物1で治療した2b相、12週、ランダム、二重盲検、群間、プラシーボ対照試験の結果を簡潔に説明するものである。

【1836】

本試験は、医薬品規制調和国際会議ガイドライン、適用される規制、およびヘルシンキ宣言の原則に従って実施した。試験プロトコルは、独立の倫理委員会または施設内治験審査委員会によって承認された。患者全員が、あらゆる試験関係手順に参加する前に書面によるインフォームドコンセントを提供した。

【1837】

＜参加者＞

RAと診断されており、1987年改訂米国リウマチ学会（ACR）分類基準（Arnett et al., Arthritis Rheum., 1988, Vol. 31 (3), pp. 315-324）または2010ACR/欧州リウマチ学会（EULAR）基準（Smolen et al., Ann. Rheum. Dis., 2010, Vol. 69 (6), pp. 964-975）のいずれかを満足した年齢18歳以上の成人男性および女性を試験に登録した。活動性RAは、6以上の関節腫脹（66関節数に基づく）；6以上の圧痛関節（68関節数に基づく）；および高感度C反応性タンパク質（hsCRP）＞正常の上限（ULN=5mg/L）またはリウマチ因子（RF）および抗環状シトルリン化ペプチド（CCP）の両方についての血清陽性を有する被験者と定義した。参加資格のある被験者は、3ヶ月以上にわたり1以上の抗TNF生物剤治療を受けているが、活動性RAを経験し続けているか、抗TNF生物剤療法を不耐性または毒性のために中止したものでなければならない。さらに、非抗TNF生物剤療法への事前曝露を受けた被験者は、1以上の抗TNF生物剤が不首尾であった限りは、登録した。全ての生物剤療法は、無作為化の前にウォッシュアウトしなければならなかった。すなわちエタネルセプトで4週間以上、アダリムマブ、インフリキシマブ、セルトリズマブおよびゴリムマブで8週間以上、アバタセプトで8週間超、トシリズマブで12週間超、およびリツキシマブで1年超である。メトトレキサートの安定投与（7.5から25mg/週）が試験を通じて必要であった。主要除外基準は、事前のJAK阻害剤への曝露、またはメトトレキサート以外の免疫抑制剤の必要性であった。スクリーニング時に血清アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）またはアラントランスアミナーゼ（ALT）＞1.5×ULNまたは絶対好中球数（ANC）＜1,200/μLまたは絶対リンパ球数＜750/μLである被験者は除外した。

【1838】

＜試験計画および治療＞

当試験は、123の施設で実施した2b相、12週、ランダム、二重盲検、群間、プラシーボ対照試験であり、米国（患者176名、64%）およびプエルトリコ（患者11名、4%）；オーストラリアおよびニュージーランド（患者6名、2%）；ベルギー、スペインおよび英国などの西ヨーロッパ（患者29名、11%）；チェコ共和国、ハンガリー、ポーランドなどの東ヨーロッパ（患者54名、20%）で患者に登録した。

【1839】

被験者は等しく無作為化して、12週間にわたり、3mg BID、6mg BID、12mg BIDもしくは18mg BID、または条件を合わせたプラシーボBIDで経口即時放出用量の化合物1（酒石酸塩水和物を含む即時放出カプセル）の投与を受けるようにした。無作為化は、ブロック別無作為化計画に従って、双方向音声応答システムを介して登録を行う治験担当医師が中心となって行った。被験者、介護者、治験担当医師、関節査定者および試験チームには、投与される治療は知らせなかった。プラシーボおよび化合物1カプセルは、見た目は同じとした。被験者は、基底線前4週間および試験を通じて葉酸（または等価物）の経口補充を受けなければならなかった。被験者は、メトトレキサートお

10

20

30

40

50

および非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）、アセトアミノフェン、または経口コルチコステロイド（プレドニゾン10mg以上に相当）の安定投与を継続することができた。

【1840】

＜評価＞

主要効力エンドポイントは、12週でACR20応答を達成する被験者の割合とした。二次エンドポイントには、ACR50／ACR70応答を達成する被験者の割合および12週でC反応性タンパク質に基づく28関節数疾患活動性スコア（DAS28（CRP）） ≤ 3.2 または < 2.6 を達成する被験者の割合などがあった。他のエンドポイントの中には、臨床疾患活動性指数（CDAI）基準に基づく低疾患活動性（LDA）または臨床的寛解（CR）を達成する被験者の割合（LDA、 $CDAI \leq 10$ ；CR、 ≤ 2.8 ）；DAS28（CRP）における変化、および健康評価アンケート機能障害指数（HAQ-DI）における変化（Anderson et al, Arthritis Care Res. (Hoboken), 2012, Vol. 64(5), pp. 640-647）、例えば臨床における最小重要差（MCID） -0.22 を達成する被験者の割合（Strand et al, Rheumatology (Oxford), 2006, Vol. 45(12), pp. 1505-1513）があった。事後分析を行って、全ての来院（第2、4、6、8および12週で）でのACR20基準の達成と定義される、持続的ACR20応答を有していた被験者の割合を求めた。

10

【1841】

AE、重篤なAE、バイタルサイン、および臨床検査値（血液学、血液化学、および尿検査）に基づいて、治療中の各予定来院時および試験薬剤の最終投与から30日間にわたり、安全性を評価した。有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA、バージョン17.1）に従ってコード化した。AE重度および基底線後臨床検査値変化についての記述は、OMERACT Drug Safety Working Groupが開発したRheumatology Common Toxicity Criteria v. 2.0に基づいた（Woodworth et al., 2007, J. Rheumatol., Vol. 34(6), ppl. 1401-14）。

20

【1842】

＜統計的方法＞

全ての効力分析は、1以上の用量の試験薬剤投与を受けた全ての無作為化患者からなる修正包括解析集団で行った。ACR応答率については、最直前観察データによる補完（LOCF）が、主たる欠測データ補完方法であり、非応答者補完（NRI）も用いて、結果のロバスト性を評価した。DAS28（CRP）を含む連続エンドポイントの場合、LOCF欠測データ補完を行った。二値エンドポイントには、NRIを報告する。各化合物1治療群をプラシーボ群と比較する場合、ACR応答率を含む二値エンドポイントを、正規近似を行うカイ二乗検定を用いて解析した。連続エンドポイントは、因子として治療群を用いる共分散分析（ANCOVA）モデルおよび共変量としての基底線測定を用いて解析した。多重比較手順およびモデリング（MCPMod）法を実行して、同時にいくつかの非線形用量－応答モデルを評価することで、非フラット用量－応答関係を検出した。多重比較については、P値は補正しなかった。

30

40

【1843】

プラシーボ群において25%およびいずれかの化合物1群において55%というACR20応答率を仮定して、群当たり被験者50名というサンプルサイズ（合計患者数250名）が、 α レベル0.05での片側検定を用いた場合のプラシーボ群と化合物1群の間の応答率における30%差を検出するのに少なくとも80%の検出力を提供すると推算した。

【1844】

＜結果＞

＜被験者内訳および基底線特性決定＞

合計で、被験者276名を無作為化し、全員に所期の処置を施した。全体的な試験完了

50

率は 88% であった (図 39)。基底線被験者特性および疾患活動性は、治療群間でほぼ同様であった (表 55-A 参照)。RA 診断以降の平均期間は 12 年であった。被験者の 72% が 1 種類の抗 TNF のみへの事前曝露を受けており、28% が 2 種類以上の抗 TNF への事前曝露を受けており、被験者の 20% が非抗 TNF 生物剤への曝露も受けた。基底線では、被験者は、それぞれ平均腫脹および圧痛関節カウント 18 (66 関節から) および 28 (68 関節から) を有しており、60% の被験者が、高い hsCRP を有しており、平均 DAS28 (CRP) は 5.8 であった。

【1845】

【表 52】

表 55-A: 基底線患者特徴および疾患活動性

特徴	プラシーボ (n=56)	化合物 1			
		3 mg BID (n=55)	6 mg BID (n=55)	12 mg BID (n=55)	18 mg BID (n=55)
女性、数 (%)	48 (86)	43 (78)	43 (78)	44 (80)	42 (76)
年齢、歳、平均 (SD)	58 (12)	57 (13)	56 (12)	59 (11)	57 (12)
RA 診断以降の期間、年、平均 (SD)	12.1 (9.0)	11.8 (9.4)	12.3 (10.6)	12.2 (10.2)	10.9 (7.7)
RF 陽性、数 (%)	49 (88)	43 (78)	45 (82)	45 (82)	48 (87)
抗 CCP 陽性、数 (%)	48 (86)	45 (82)	45 (82)	45 (82)	47 (86)
1 以上の事前抗 TNF 薬使用、数 (%)	42 (76)	39 (71)	38 (70)	38 (72)	38 (69)
2 以上の事前抗 TNF 薬使用、数 (%)	13 (24)	16 (29)	16 (30)	15 (28)	17 (31)
事前の非抗 TNF 薬使用、数 (%)*	9 (16)	10 (18)	14 (26)	14 (26)	7 (13)
疾患活動性					
TJC68、平均 (SD)	28 (15)	28 (15)	30 (16)	26 (16)	26 (15)
SJC66、平均 (SD)	19 (12)	17 (10)	17 (10)	17 (10)	18 (10)
HAQ-DI、平均 (SD)	1.6 (0.7)	1.5 (0.7)	1.6 (0.7)	1.6 (0.6)	1.5 (0.6)
DAS28 (CRP)、平均 (SD)	5.8 (0.9)	5.7 (0.9)	5.9 (0.9)	5.7 (0.9)	5.8 (1.0)
CDAI、平均 (SD)	41 (12)	40 (13)	42 (12)	40 (12)	41 (14)
hsCRP、mg/L、平均 (SD)†	10.1 (13.2)	11.4 (11.8)	18.6 (27.4)	14.4 (23.0)	14.0 (15.1)
hsCRP >ULN, †n(%)‡	28 (50)	35 (64)	34 (62)	33 (60)	35 (64)

略称: BID - 1 日 2 回; CDAI - 臨床疾患活動性指数; DAS28 (CRP) - 疾患活動性スコア- C 反応性タンパク質を用いた 28 関節; HAQ-DI - 健康評価アンケート機能障害指数; hsCRP - 高感度 C 反応性タンパク質; RA - 関節リウマチ; SJC66 - 66 関節を用いた関節腫脹数; TJC68 - 68 関節を用いた圧痛関節数; TNF - 腫瘍壊死因子; ULN - 正常の上限

*非 TNF 生物剤

†ULN = 5 mg/L

‡正常 hsCRP を有する被験者は、リウマチ因子および抗環状シトリコ化ペプチドについて陽性である限りは登録できた。

修正包括解析群

欠測値を使わないで計算したパーセント

【1846】

<効力>

LOCFに基づく一次解析によって、プラシーボ投与を受けた被験者における35.2%と比較して、3、6、12、および18mg B I Dで化合物1治療を受けた被験者では、それぞれ55.6% ($P=0.033$)、63.5% ($P=0.004$)、72.7% ($P<0.001$)、および70.9% ($P<0.001$)がACR20応答を達成したことが明らかになった。NRIに基づく解析も、プラシーボ投与を受けた被験者と比較して、いずれかの用量の化合物1投与を受けた被験者で、ACR20応答率において統計的に有意な改善を示した(図36A)。全ての用量の化合物1について、有意な用量-応答関係が認められた($P<0.01$)。第12週でのACR20応答率(NRI)は、1種類と2種類の事前抗TNFの投与を受けた患者間で同様であった(図36B)。ACR50およびACR70応答率は、プラシーボと比較して6mg以上B I Dの化合物1用量で有意に高かった(図36A)。

【1847】

プラシーボと比較して化合物1 12mg B I Dおよび18mg B I Dで処置した被験者において最初の基底線後評価(第2週)で、ACR20応答率(NRI)における有意差が認められ($P\leq 0.007$; 図37A); 第8週までに12mg B I D投与で最大応答率(71%)が認められ、その後平坦となった。第4週から始まって、プラシーボと比較して化合物1用量6mg以上B I DでACR50応答率が有意に高く; 第8週までに18mg B I D用量で最大応答率(42%)が認められ、その後平坦となった(図37B)。プラシーボより良好なACR70応答率における向上が第6週から始まって認められ、第12週で25%までのピーク応答となった(図37C)。持続ACR20応答(第2週から第12週の全ての来院で、NRI)が、化合物1 3mg、6mg、12mgおよび18mg B I D群でそれぞれ、被験者の13%、22%、40%および27%によって達成され、それに対してプラシーボ群では4%であった。DAS28(CRP)(LOCF)における有意な向上が、プラシーボと比較して6mg以上B I Dでの化合物1での第2週評価で起こった($P<0.001$; 図37D)。

【1848】

第12週で、プラシーボと比較して、化合物1投与(あらゆる用量)を受けた被験者の方が、DAS28(CRP) ≤ 3.2 または < 2.6 を達成した被験者パーセントが高く(NRI、図37Eおよび37F)、差は、化合物1 12mg B I D群(DAS28(CRP) ≤ 3.2 、49%; DAS28(CRP) < 2.6 、33%、 $P<0.01$)について、プラシーボと比較して統計的に有意であった(それぞれ、25%および13%)。同様に、第12週で、プラシーボと比較して、あらゆる用量の化合物1で処置された患者の方が、CDAI LDAまたはCR基準を達成した患者パーセントが高かった(NRI、図37F)。第12週で、12mg B I Dでの化合物1による処置でも、プラシーボと比較して、ACRスコアの個々の成分における基底線からの統計的に有意な平均変化が生じた(表55-B)。さらに、プラシーボ(44%)と比較して、有意に大きい割合の患者が、化合物1 6mg以上B I DでHAQ-DIについてのMCIDを達成した(58%から64%)。

【1849】

10

20

30

40

50

【表 5 3】

表 55-B: 第 12 週での ACR 成分における基底線からの平均変化

ACR 成分	プラシーボ [†] (n=55)	化合物 1			
		3 mg BID (n=54)	6 mg BID (n=53)	12 mg BID (n=55)	18 mg BID (n=55)
TJC68	-9.3 (-12.5、 -6.1)	-13.4 (-16.6、 -10.1)	-15.7** (-19.0、 -12.5)	-16.8** (-20.1、 -13.6)	-15.1* (-18.3、 -11.9)
SJC66	-6.4 (-8.7、 -4.2)	-9.5 (-11.8、 -7.2)	-9.2 (-11.4、 -6.9)	-10.0* (-12.3、 -7.8)	-9.2 (-11.5、 -7.0)
患者による疼痛 評価	-16.5 (-23.5、 -9.5)	-24.7 (-31.8、 -17.6)	-31.4** [†] (-38.6、 -24.2)	-36.3*** (-43.3、 -29.3)	-35.0*** (-42.0、 -27.9)
PhGA	-29.6* (-35.3、 -23.8)	-33.8 (-39.4、 -28.1)	-37.5 (-43.2、 -31.7)	-43.5*** (-49.1、 -37.9)	-42.4** (-48.0、 -36.8)
PtGA	-20.0 (-27.0、 -13.0)	-24.2 (-31.3、 -17.1)	-29.9 [†] (-37.1、 -22.6)	-37.4*** (-44.4、 -30.4)	-33.5** [†] (-40.6、 -26.5)
HAQ-DI	-0.2 (-0.4、 -0.1)	-0.3 (-0.4、 -0.1)	-0.5** [†] (-0.6、 -0.3)	-0.5* (-0.6、 -0.3)	-0.5** [†] (-0.7、-0.4)
HAQ-DI ≤MCID, § n (%), 95% CI	24 (44)、 31-57	27 (50)、 37-63	30 (58)、 44-71 [†]	35 (64)、 51-76	34 (63)、 50-76 [†]
hsCRP, mg/L	-0.4 (-4.6、 3.9)	-7.9* (-12.2、 -3.6)	-9.7** (-14.1、 -5.4)	-6.8* (-11.1、 -2.6)	-6.9* (-11.1、 -2.6)

別段の断りがない限り、データは平均 (95% CI) である。

略称: ACR - 米国リウマチ学会; BID - 1 日 2 回; HAQ-DI - 健康評価アンケート機能障害指数; hsCRP - 高感度 C 反応性タンパク質; LOCF - 最直前観察データ補完; MCID - 臨床における最小重要差; PhGA - 医師による疾患活動性の全般的評価; PtGA - 患者の全体的疾患活動性評価; RA - 関節リウマチ; SJC66 - 66 関節を用いた関節腫脹数; TJC68 - 68 関節を用いた圧痛関節数

*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001、プラシーボ[†]に対して

[†] 1 欠測データのある患者

[‡] 2 欠測データのある患者

§ MCID = -0.22.

修正包括解析群 (LOCF)。

【1850】

<安全性>

治療中に発生した A E を有する被験者のパーセントは、プラシーボと比較して、化合物 1 6、12 および 18 mg BID 治療群において用量依存的に、数字上高かった (表 55-C)。ほとんどの報告された A E が、重度において軽度ないし中等度と考えられた。最も一般的に認められる A E は、頭痛、吐き気、上気道感染および尿路感染であった。重篤な A E および重度の A E の発生率は低く、見たところでは用量-応答関係はなかった (表 55-C)。化合物 1 投与群の被験者 5 名が、7 つの重篤な A E を報告した (3 mg BID; 肺炎および肺塞栓症の被験者が各 1 名、6 mg BID; 肺塞栓症および深部静脈血

栓症の被験者が1名、TIAおよび良性前立腺肥大の患者が1名、18mg BID用量；急性呼吸不全の被験者が1名）。プラシーボでの被験者1名が、気管支拡張症の重篤なAEを経験した。全体的な感染率は、化合物1 3mgおよび6mg BID用量群およびプラシーボ（それぞれ20%、22%、および23%）について同様であったが、化合物1 12mgおよび18mg BID用量群の方が高かった（40%および38%）。いずれの化合物1治療群でも重篤な感染は報告されなかった。带状疱疹がプラシーボ群における被験者2名（4%）および化合物1投与を受けた被験者3名（1%、3mg、12mgおよび18mg BID群でそれぞれ1症例；いずれも、一つの皮膚分節まで分離していた。）で生じた。18mg BID投与群での肝臓障害の二つの報告事象およびプラシーボ群での一つの事象が、トランスアミナーゼ増加が原因であったが、重篤なものはなかった。化合物1 6mg BID群の被験者1名において一過性脳虚血発作の確定例（左心室肥大、軽度と分類）があった。6mg BID群の患者1名が、基底細胞癌および扁平上皮細胞癌それぞれ1事象を有していた。試験期間中、日和見感染や死亡はなかった。

【1851】

低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）および高比重リポタンパクコレステロール（HDL-C）における用量依存的上昇が認められた。しかしながら、LDL-C/HDL-Cの比は、第12週を通じて同じままであった。基底線で正常なASTまたはALTを有していた対象者のうち、化合物1での患者の6から18%でASTが少なくとも2倍上昇し、4から11%でALTが少なくとも2倍上昇していたが、それに対してプラシーボではそれぞれ2%および6%であった。これらの被験者の数は、用量が高い群ほど高かった。その上昇のほとんどがグレード1（ASTおよびALTについて、 $\geq 1.2 - < 1.6 \times \text{ULN}$ ）およびグレード2（ $1.6 - 3.0 \times \text{ULN}$ ）であった。化合物1 3mg BIDおよびプラシーボ群（2%）における各被験者1名（2%）が、グレード3のALT上昇を有していた（ $3.0 - 8.0 \times \text{ULN}$ ）。基底線で正常なクレアチニンを有していた対象者のうち、化合物1での4から14%の被験者が、少なくとも2倍のクレアチニン上昇を有していたが、それに対してプラシーボ群では1名もなかった。18mg BID群における被験者1名が、グレード3の上昇を有していた（ $\geq 1.9 - \leq 3.0 \times \text{ULN}$ ）。これらの上昇によって、被験者が試験中止することはなかった。

【1852】

平均ヘモグロビンレベルにおける基底線からの低下が、化合物1で用量依存的に認められたが、ただし、平均ヘモグロビンレベルは、試験中、全ての用量群にわたり、正常範囲内のままであった（図38A）。化合物1群における被験者219名からの26名（11.9%）がグレード2のヘモグロビン低下（15から20g/L）を有しており；14/219被験者（6.4%）がグレード3低下を有しており（21から29g/L）；8/219被験者（3.7%）がグレード4低下を有していた（ $\geq 30 \text{ g/L}$ ）。これらの低下の大半（79%）が一過性であり（一つの場合のみ）、被験者1名が、低ヘモグロビンの報告AEのために試験を中止した。しかしながら、高い基底線hsCRPによって測定される基礎全身炎症を有する被験者において、プラシーボと比較して、3mgまたは6mg BIDでの化合物1による治療によって、ヘモグロビンレベルでの基底線からの平均的上昇が生じた（図38B）。

【1853】

平均循環白血球、好中球（表55-D）およびナチュラルキラー（NK）細胞における減少も認められ、被験者1名が、白血球減少症のため試験薬剤を中止した。NK細胞減少のみが、用量に関連しているように思われた。NK細胞における平均パーセント変化は、プラシーボ群で $+16.5 \pm 46.6$ であり；用量依存性減少が化合物1で処置された被験者で見られた（3mg BID群で -15.8 ± 25.3 、6mg BID群で -18.3 ± 47.4 、12mg BID群で -28.0 ± 37.3 、18mg BID群で -42.6 ± 31.7 ）。化合物1の全ての用量で、総リンパ球に一時的平均増加があったが、それは、18mg用量群を除き、第12週までに基底線レベルに戻った。グレード4リンパ球減少を有する被験者が18mg用量群に2名あり；被験者1名が膣および尿路感染および

他の帯状疱疹を有すると報告された。被験者 1 名が、グレード 4 の好中球減少を有しており、それは重篤な感染とは関連していなかった。

【1854】

【表 5 4】

表 55-C: 有害事象のまとめ

化合物 1					
AE、n (%)	プラシーボ (n=56)	3 mg BID (n=55)	6 mg BID (n=55)	12 mg BID (n=55)	18 mg BID (n=55)
あらゆる AE	25 (45)	26 (47)	31 (56)	37 (67)	39 (71)
あらゆる重篤 AE	1 (2)	2 (4)	2 (4)	0	1 (2)
あらゆる重度 AE	2 (4)	1 (2)	2 (4)	2 (4)	1 (2)
試験中止に至るあらゆる AE	2 (4)	0	6 (11)	2 (4)	3 (5)
あらゆる死亡	0	0	0	0	0
特に興味深い AE					
感染	13 (23)	11 (20)	12 (22)	22 (40)	21 (38)
重篤な感染	1 (2)	0	0	0	0
心血管事象	0	0	1 (2) [†]	0	0
帯状疱疹	2 (4)	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)
肝臓障害*	1 (2)	0	0	0	2 (4)
悪性腫瘍	0	0	1 (2) [‡]	0	0

略称: AE - 有害事象; BID - 1 日 2 回

*治験担当医師が報告した AE

†心血管事象は一過性虚血発作と判定された。

‡基底細胞癌および扁平上皮癌患者 1 名

安全性群

【1855】

10

20

30

40

50

【表 5 5】

表 55-D: 特定の血液パラメータおよび異常を有する患者の発生率における平均経時的変化

		化合物 1			
異常数 (%)	プラシーボ (n=56)*	3 mg BID (n=55)*	6 mg BID (n=55)*	12 mg BID (n=55)	18 mg BID (n=55)
好中球 $\times 10^9/L$					
グレード 2 (1.0-1.4)	1 (2)	0	3 (6)	4 (7)	7 (13)
グレード 3 (0.5-0.9)	0	0	0	2 (4)	1 (2)
グレード 4 (<0.5)	0	0	0	1 (2)	0
リンパ球 $\times 10^9/L$					
グレード 2 (1.0-1.4)	18 (33)	14 (26)	19 (35)	14 (25)	26 (47)
グレード 3 (0.5-0.9)	9 (16)	8 (15)	8 (15)	11 (20)	9 (16)
グレード 4 (<0.5)	0	1 (2)	1 (2)	0	2 (4)

BID - 1 日 2 回.

*1 欠測データのある被験者

安全性群

OMERACT Rheumatology Common Toxicity Criteria v. 2.0 に基づく等級分け

【1856】

<考察>

本試験では、広い用量範囲の化合物 1 (18 mg BID まで投与) を調べて、抗 TNF 生物剤療法に対する不十分な応答や不耐性を有する被験者での効力および安全性を評価した。

【1857】

全ての用量で、化合物 1 は、プラシーボと比較した臨床および機能結果における有意に大きい改善によって示される、急速かつ確固とした効力を示した。化合物 1 治療による改善の開始は急速であり、58% までの被験者が治療後 2 週間という早さで ACR 20 応答を達成した。ACR 20 応答者の割合は、8 週間で最大となり、第 12 週を通じて 71% で平坦であった。化合物 1 群での ACR 50 (42% まで) および ACR 70 (25% まで) 応答率における向上も、第 12 週前に最大に達した。応答の速度は、多くの生物剤療法について認められる 3 から 6 ヶ月 (Bathon, et al., The New England Journal of Medicine, 2000, Vol. 343 (22), pp. 1586-93; Keystone, et al., Arthritis and Rheumatism, 2008, Vol. 58 (11), pp. 3319-29; Keystone, et al., Arthritis and Rheumatism, 2004, Vol. 50 (5), pp. 1400-11) とは対照的であり、TNF-IR 患者において他の JAK 阻害剤バラシチニブ (baricitinib) およびトファシチニブについて認められたものに匹敵するものである (Burmester, et al., Lancet (London, England), 2013, Vol. 381 (9865), pp. 451-60; Genovese, et al., European League Against Rheumatism, 2015; 2015)。さらに、ACR 20 応答率は、2 以上の事前抗 TNF 療法を受けた被験者と一つのみの事前抗 TNF を受けた被験者との間で同等で

あった。概して、12mg B I D用量で最大効力が認められた。

【1858】

異なる範囲のRA患者において有意な臨床的改善を生じさせるにも関わらず、主として、感染、ウイルス再活性化と戦う身体的能力の障害、ならびに貧血に関連すると考えられる造血恒常性の変化などのJAK阻害剤での安全性の懸念がある。JAK阻害剤で最も一般的に報告されている有害事象は、感染、带状疱疹、肺結核、クリプトコッカス肺炎およびニューモシスチス肺炎である（Fleischmann, et al., Arthritis Rheumatol., 2015, Vol. 67(2), pp. 334-43; Genovese, et al., Arthritis Rheumatol., 2016, Vol. 68(1), pp. 46-55）。さらに、総コレステロールの増加、トランスアミナーゼおよび血清クレアチニンの上昇、好中球数の減少および貧血も認められる（Burmester, et al., Lancet (London, England), 2013, Vol. 381(9865), pp. 451-60; Genovese, et al., Arthritis Rheumatol., 2016, Vol. 68(1), pp. 46-55; Keystone, et al., Annals of the Rheumatic Diseases, 2015, Vol. 74(2), pp. 333-40）。

10

【1859】

本試験において、広範囲の用量の化合物1を調べて、イン・ビボでの化合物1の選択性を評価した。全体的に、化合物1は、この難治性RA集団において全ての用量で許容される安全性および耐容性プロファイルを示した。重篤な感染はなかったが、全体的な感染率の割合は二つの最高用量の化合物で相対的に高かった（12mgおよび18mg B I D）。化合物1で最も一般的に認められる感染は、気管支炎、上気道感染および尿路感染であった。带状疱疹の発生率は、プラシーボ群（被験者2名、4%）および化合物1治療群（被験者3名、1%）で同様であり、全て非播種状であった。

20

【1860】

12mg B I D用量および18mg B I D用量で、第12週までに平均ヘモグロビンレベルにわずかな低下があったが、平均ヘモグロビンレベルは正常範囲内に留まった。特に、3または6mg B I D化合物1投与を受けた基底線で高hsCRPを有する被験者で、恐らくはJAK2に対する阻害効果を軽減しながらの全身炎症の低下のために、プラシーボ処置と比較して平均ヘモグロビンレベルが上昇した。

30

【1861】

悪性腫瘍および感染に対する宿主免疫の重要なメディエータとして機能する循環NK細胞を、IL-15阻害の薬力学的読み取り値として測定した。化合物1の用量を増加させると、平均循環NK細胞数の低下が大きくなった。最大有効用量12mg B I Dで、NK細胞は基底線から28%低下し、それより低い用量で認められたNK細胞の減少が比例して小さくなった。IL-15シグナル伝達にJAK1およびJAK3のヘテロ二量体が関与しているという事実を考慮すると、それは、より高い用量の化合物1で予想されるべきものであった。ヘテロ二量体成分（JAK1およびJAK3）のそれぞれが全体的なIL-15シグナル伝達にどの程度寄与するかは不明である。しかしながら、化合物1のより高い曝露で、JAK3と比較したJAK1に対するイン・ビボ選択性の閾値がJAK1/JAK3ヘテロ二量体の文脈で低くなり得る。注目すべき点として、5mg B I Dのトファシチニブにおいて、第24週でのNK細胞における報告の中央値低下は約35%であり、10mg B I Dまたはそれより高い用量のトファシチニブで減少が大きかった（van Vollenhoven, et al., Annals of the Rheumatic Diseases, 2015, pp. 258-9; Addendum to Primary Clinical Review, NDA 203,214, Center for Drug Evaluation and Research）。しかしながら、留意すべき重要な点は、NK細胞減少の有意性、特別には臨床事象（すなわち、ウイルス再活性化の開始）の予測に関してNK細胞における臨床的に意味のある減少と考

40

50

えられるものが欠けているという点である。最下点NK細胞およびトファシチニブ治療により治療される感染率における変化との有意な関連が認められた (van Vollenhoven, et al., *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015, pp. 258-9)。NK細胞減少と臨床事象との関連のなさが、本試験では認められた。

【1862】

他のJAK阻害剤で報告されているように、低比重リポタンパクコレステロールレベルおよび高比重リポタンパクコレステロールレベルの用量依存的上昇が化合物1で認められたが、LDL-C/HDL-Cの比は未変化のままであった。対象となる他の検査値、すなわち血清トランスアミナーゼ類、WBC、好中球またはリンパ球に関して、平均変化は目立ったものではなく、見かけの用量関係性はなく、白血球減少症のために試験を早期に中止した被験者が1名あったのみである。

【1863】

要約すると、本試験の結果は、抗TNF生物剤療法に対する不十分な応答または不耐性を有していたRA患者の治療困難な集団での選択的JAK1阻害剤、化合物1の安全性および効力を示すものであった。

【1864】

＜実施例56：メトトレキサートに対して応答が不十分であった患者での中等度ないし重度活動性関節リウマチの治療＞

下記の実施例は、安定メトトレキサート療法に対する応答が不十分であった中等度ないし重度活動性関節リウマチ(RA)の成人被験者を化合物1で治療した、2b相、12週、ランダム、二重盲検、群間、プラシーボ対照試験の結果について簡単に説明するものである。

【1865】

＜患者＞

活動性RAおよびメトトレキサートに対する不十分な応答を有する18歳以上の男性および女性を、本試験に参加させた。RAの診断は、1987年改訂米国リウマチ学会(ACR)分類基準(Arnett et al., *Arthritis Rheum.*, 1988, Vol. 31(3), pp. 315-324)または2010ACR/欧州リウマチ学会(EULAR)基準(Smolens et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, Vol. 69(6), pp. 964-975)に基づくものであった。活動性RAは、スクリーニングおよび基底線時の6以上の関節腫脹(66関節数に基づく)；スクリーニングおよび基底線時の6以上の圧痛関節(68関節数に基づく)；およびスクリーニング時のリウマチ因子および抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)の両方について正常の上限(ULN)より高い高感度C反応性タンパク質(hsCRP)または陽性試験結果という最小疾患活動性基準によって定義した。参加資格を有する患者は、基底線以前に、3ヶ月以上にわたりメトトレキサート投与を受けており、4週間以上にわたって安定処方(7.5から25mg/週)を受けた。メトトレキサートの安定投与は、試験を通じて継続した。さらに、患者全員が、基底線の4週間前から試験参加を通じて経口葉酸(または等価物)の栄養補助食品を摂取することが求められた。他の経口疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)はいずれも、特定のDMARDの平均終末期排出半減期の5倍以上にわたり、基底線前に中止して、ウォッシュアウトを確実に行った。強力なアヘン剤(例えば、オキシコドン、メサドン、モルヒネ)は、基底線前の4週間以上中止した。患者は全員、陰性結核スクリーニング評価を受けるか、潜在的結核感染の証拠がある場合は、2週間以上の結核予防を完了するか、基底線以前の結核予防全コース完了を文書で示した。患者は、非ステロイド系抗炎症薬、アセトアミノフェン、経口/吸入コルチコステロイド類および効果の弱いアヘン剤投与を受けることが許された。患者は、JAK阻害剤療法または何らかの他の治療もしくは承認生物剤RA療法を受けていた場合は除外した。

【1866】

<治療>

患者は、12週間にわたる化合物1（酒石酸塩水和物を含む即時放出カプセル）3mg B I D、6mg B I D、12mg B I D、18mg B I D、または24mg Q D（同時に投与される2個の12mg錠剤）、またはプラシーボB I Dの経口投与に二重盲検的に1:1:1:1:1:1比で無作為に割り当てられた。患者の無作為化は、ブロック別無作為化計画に従って、双方向音声／ウェブ応答システムを用いて行った。治験担当医師、患者、および他の治験担当者には、試験を通じて、治療割り当ては知らせなかった。盲検性を維持するため、プラシーボおよび有効成分処置剤は、同一の見かけを有していた。患者には、毎日ほぼ同時刻に服用するように指示した（合計6個のカプセルを3個の2バッチに分けて）。

【1867】

<評価>

主要効力エンドポイントは、12週でA C R基準における20%以上の改善（A C R 20）であった。他のエンドポイントには、A C R 50およびA C R 70応答率；C反応性タンパク質を用いる28関節疾患活動性スコア（D A S 28（C R P））における変化；臨床疾患活動性指数（C D A I）における変化；D A S 28（C R P）およびC D A I基準に基づく低疾患活動性（L D A）または臨床的寛解を達成した患者の割合；および健康評価アンケート機能障害指数（H A Q－D I）における変化などがあった。0.22以上の低下であるH A Q－D Iに関する臨床における最小重要差（M C I D）（S t r a n d e t a l, 2006）も評価した。

【1868】

有害事象（A E）、バイタルサイン、身体検査および臨床検査値に基づいて、治療中および試験薬剤の最終投与から30日間にわたり、安全性を評価した。国際医薬用語集（M e d D R A）、バージョン17.1を用いてコード化した。

【1869】

<統計解析>

パープロトコル主要有効性解析を、少なくとも1用量の試験薬剤を服用する全ての無作為化患者を含む修正包括解析集団で行い、最直前観察データによる（L O C F）補完を行い；データは、非応答者補完（N R I）を用いても解析した。統計的検定は、効力解析については有意水準0.05の片側とし、他の全ての解析については有意水準0.05の両側とした。患者270名（無作為化治療群当たり45名）の標本を対象として、応答率がプラシーボ群で30%および化合物1投与群のうちの少なくとも1群で60%であろうと仮定して、主要有効性エンドポイント（第12週でのA C R 20応答率）におけ30%の真の差を確立するための80%検出力を得た。

【1870】

<結果>

<患者>

合計300名の患者を無作為化し、299名にプラシーボ（n=50）または化合物1 3mg B I D（n=50）、6mg B I D（n=50）、12mg B I D（n=50）、18mg B I D（n=50）、または24mg Q D（n=49）を投与した。全体的に、91%の患者が試験を完了し、治療群横断的に中止率は同様であり、化合物1用量と中止の間に見かけの関係はなかった（図40Aおよび40B）。基底線での背景のおよび臨床的特徴は、治療群間で均衡させた（表56-A）。患者は、東ヨーロッパ（61%）、中米／南米（18%）、米国（10%）、西ヨーロッパ（8%）、または他の地域（4%）からであった。患者は6.9年の平均疾患期間を有しており、17.7%が1以上の事前の非メトトレキセートD M A R Dを使用したことがあった。注目すべき点として、リウマチ因子および抗C C P抗体に関して陽性であった場合は、正常なh s C R Pを有する患者は登録することができた。約43%の患者が、基底線でh s C R P値 $\leq$ U L Nを有していた。

【1871】

【表 5 6】

表 56-A: メトトレキサートに対する不十分な応答を有する患者における基底線特徴および疾患活動性

		化合物 1				
特徴	プラシーボ (n=50)	3 mg BID (n=50)	6 mg BID (n=50)	12 mg BID (n=50)	18 mg BID (n=50)	24 mg QD (n=49)
女性、数 (%)	38 (76)	40 (80)	34 (68)	41 (82)	42 (84)	42 (86)
年齢、歳、平均 (SD)	55 (12)	53 (12)	55 (12)	56 (12)	55 (14)	56 (12)
RA 診断以降の年数、平均 (SD)	5.9 (5.3)	3.9 (3.8)	7.0 (5.5)	9.3 (8.6)	7.3 (7.9)	8.3 (7.1)
RF 陽性、数 (%)	41 (82)	45 (90)	46 (92)	44 (88)	41 (82)	44 (90)
抗 CCP 陽性、数 (%)	39 (78)	40 (80)	45 (90)	43 (86)	40 (80)	45 (92)
メトトレキサート用量、mg、平均 (SD)	16 (4)	16 (4)	16 (4)	14 (4)	15 (5)	15 (4)
プレドニゾン用量、mg、平均 (SD)	0			0	0	0
1 以上の事前非 MTX DMARD、数 (%)	7 (14)	6 (12)	12 (24)	11 (22)	5 (10)	12 (24)
1	6 (12)	4 (8)	10 (20)	9 (18)	2 (4)	8 (16)
2	1 (2)	2 (4)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (6)
≥3	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (4)	1 (2)
疾患活動性						
TJC68、平均 (SD)	29 (16)	27 (15)	28 (16)	28 (13)	27 (15)	28 (16)
SJC66、平均 (SD)	19 (12)	15 (8)	19 (12)	17 (11)	17 (12)	18 (13)
HAQ-DI、平均 (SD)	1.4 (0.7)	1.3 (0.7)	1.6 (0.7)	1.5 (0.6)	1.6 (0.6)	1.5 (0.7)
DAS28(CRP)、平均 (SD)	5.6 (1.1)	5.5 (1.1)	5.8 (1.0)	5.6 (0.9)	5.7 (0.8)	5.7 (1.0)
CDAI、平均 (SD)	40 (14)	38 (13)	43 (14)	39 (12)	40 (13)	41 (13)
hsCRP、mg/L、平均 (SD)	15 (26)	11 (15)	17 (20)	11 (15)	13 (15)	14 (16)
hsCRP >ULN、* 数 (%)	27 (54)	25 (50)	31 (62)	26 (52)	28 (56)	33 (67)

【1 8 7 2】

<効力>

主要パープロトコールエンドポイントである第 12 週での ACR 20 (LOCF 補完) が、3 mg BID の最低用量を除き、化合物 1 のあらゆる用量で満足された。ACR 20 を有する患者の割合は、3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、18 mg BID、および 24 mg QD で、それぞれ 65% (P=0.153)、73% (P=0.18)、82% (P=0.001)、77% (P=0.008)、および 82% (P=0.001) であり、それに対してプラシーボ応答率 (50%) であった。ACR 20 応答 (NRI) は、プラシーボ (46%; 図 41) と比較して 6 mg BID (68%)、12 mg B

ID (80%)、および24mg QD (76%)の化合物1で有意に高かった。より厳格な基準、すなわちACR50およびACR70での応答が、第12週で、ACR70応答 (NRI; 図41) についての12mg BIDを除いて全ての用量で、プラシーボと比べて有意に高いパーセントの化合物1投与を受けた患者によって達成された。ACR20応答率は、化合物1で経時的に上昇して、第6から12週で平均最大値に達した (図42A)。ACR50応答は、第4週以降有意であり、第8週で平坦となり (図42B); ACR70応答も第8週までに平坦になったように見え、第12週まで若干のさらなる改善があった (図42C)。最初の評価 (第2週) で、化合物1でのACR20応答は、30%から44%であり、プラシーボ (12%) と比較して、化合物1投与を受けた患者での全ての用量で有意に高かった。DAS28 (CRP) における平均低下は、基底線から経時的に改善し、第12週で化合物1で-2.2から-2.6の範囲であり、全ての化合物1用量およびあらゆる時間点でプラシーボ (-1.3) と比較して有意に低かった (図42D)。

【1873】

プラシーボと比較して高いパーセントの化合物1投与を受けた患者が、DAS28 (CRP) ≤ 3.2 または < 2.6 を達成した。DAS28 (CRP) ≤ 3.2 カットオフが、プラシーボ (20%) と比較して有意に高いパーセントの化合物1の全用量での患者 (41%から52%) によって達成され; < 2.6 カットオフが、24mg QDを除く全ての用量で、プラシーボ (14%) と比較して有意に高い割合 (34%から40%) の化合物1投与患者によって達成された (22%; 図43A)。同様に、CDAI ≤ 10 が、24mg QDを除く全ての用量での化合物1で、プラシーボ (20%) と比較して有意に高いパーセントの患者 (40%から46%) によって達成された (35%; 図43B)。

【1874】

ACR成分スコアにおける基底線からの改善は、プラシーボと比較して化合物1で大きく、6mg BID以上の用量でのほとんどの比較に関して統計的有意性に達した (表56-B)。化合物1での第12週のHAQ-DIに関する基底線からの変化は-0.6から-0.8の範囲であり、化合物1 24mg QD用量 (-0.6) 以外の全てについて、プラシーボで見られたもの (-0.4) より有意に高かった。数値的には、プラシーボ (67%) と比較して、6mg以上BIDの化合物1投与群におけるより多くの患者 (69%から88%) が、第12週でMCIDを満足し; 当試験は、本解析に関して検出力 (powered) を発揮するものではなく、プラシーボとの比較はほとんどの場合、統計的に有意ではなかった。

【1875】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

表 56-B: 第 12 週での ACR 成分における基底線からの平均変化

ACR 成分	プラシーボ (n=50)	化合物 1				
		3 mg BID (n=50)	6 mg BID (n=50)	12 mg BID (n=50)	18 mg BID (n=50)	24 mg QD (n=49)
TJC68	-14.4	-15.9	-19.2*	-19.2*	-17.4	-18.9*
SJC66	-9.9	-12.1	-11.9	-12.7*	-13.2*	-13.1*
患者による疼痛評価	-19.9	-25.3	-33.8**	-33.4**	-34.9**	-29.8*
医師による疾患活動性の全般的評価	-28.0	-34.7	-43.0***	-45.6***	-36.6*	-37.6*
患者による全般的疾患活動性評価	-17.5	-26.9	-31.4**	-23.8	-29.1*	-24.1
HAQ-DI	-0.4	-0.6*	-0.7**	-0.8***	-0.6*	-0.6
HAQ-DI $\leq$ MCID, ^s 数 (%)、95% CI	30 (67)、 53-80	33 (67)、 54-81	34 (69)、 57-82	44 (88)、 79-97	35 (74)、 62-87	38 (78)、 66-89
hsCRP	-0.4	-10.5***	-8.8***	-8.9***	-7.5**	-8.4***

略称: ACR - 米国リウマチ学会; BID - 1 日 2 回; HAQ-DI - 健康評価アンケート機能障害指数; hsCRP - 高感度 C 反応性タンパク質; LOCF - 最直前観察データ補完; MCID - 臨床における最小重要差; QD - 1 日 1 回; RA - 関節リウマチ; SJC66 - 66 関節を用いた関節腫脹数; TJC68 - 68 関節を用いた圧痛関節数

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 、プラシーボに対して

^s MCID = -0.22.

欠測値の LOCF 補完を行った修正包括解析群 (LOCF)

95% CI は、二項分布への正規近似に基づいて計算した。

【1876】

これらの結果からわかるように、化合物 1 は、事前のメトトレキサートに対する不十分な応答を示していた被験者で早期作用開始した。特に、ACR 20 応答率は第 2 週から始まって改善され、最大効果は第 6 週という早い時期であり、第 12 週まで一部の投与群で改善が続いた。ACR 50 (50% までの最大効力) および ACR 70 (28% までの最大効力) 応答率も、急速に、ほぼ第 8 週までに平坦となった。化合物 1 は、用量依存的効力を示し、それは 12 mg BID で最大に達するよう思われた。

【1877】

<安全性>

全用量について化合物 1 の安全性および耐容性プロファイルは許容されるものであった (表 56-C)。AE 発生率は、プラシーボと比較して、全体的に化合物 1 統計的に有意に高く (45% と 26%; $P = 0.012$)、用量依存性の傾向があった。一般的な AE の中で、いずれかの群で 3% 以上の患者で起こったものは、腹痛、上腹部痛、腰痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、咳、下痢、異脂肪血症、消化不良、胃腸炎、頭痛、带状疱疹、インフルエンザ、白血球減少症、鼻咽頭炎、上気道感染、尿路感染、白血球数減少、および創傷であった。化合物 1 治療群におけるほとんどの AE が、重度において軽度ま

たは中等度であった。重度のA Eが、6 m g B I D（家族歴および喫煙歴のある79歳男性患者での治療後10日の肺がん；その患者は3ヶ月後に死亡）、12 m g B I D（発熱）、18 m g B I D（高ビリルビン血症）、および24 m g Q D（頭部外傷）の化合物1による各1名の患者で起こった。試験薬剤関連であり得ると考えられた化合物1での重篤なA E 2症例があり、12 m g B I Dでの市中肺炎および24 m g Q Dでの失神であった。感染は全体的に、化合物1投与を受けた患者の20%およびプラシーボ投与を受けた患者の14%で生じ、用量が高いほど発生率が高いという傾向はなかった。帯状疱疹感染3例、すなわち、3 m g B I Dでの化合物で1名および24 m g Q Dで2名では、患者当たり一つの皮膚分節が関与していた。年齢79歳で喫煙歴のある化合物1、6 m g B I D群の患者が、試験治療停止から10日後に肺がんと診断され、3ヶ月後に死亡した。

10

【1878】

第12週に、アラニンアミノトランスフェラーゼ（A L T）の平均値が、プラシーボと比較して化合物1 18 m g B I Dで有意に高くなり；アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（A S T）の平均値が、全ての化合物1用量>3 m g B I Dで、プラシーボより有意に高かった（表56-D）。しかしながら、試験中のグレード3/4 A L TまたはA S T異常は散発的であり、用量依存性は全くなかった（表56-E）。クレアチニンレベルおよびクレアチンホスホキナーゼレベルが、プラシーボと比較して全ての化合物1用量群で有意に高かった。化合物1は、高比重および低比重リポタンパクコレステロール（H D L - C；L D L - C）の上昇に関連しており；H D L - C上昇は6 m g B I Dで統計的に有意であり、他方でL D L - C値は全ての化合物1用量についてプラシーボより有意に高かった。しかしながら、L D L - C / H D L - Cの比は、第12週まで同じままであった。第12週まで、プラシーボと化合物1用量群の間でリンパ球レベルまたは好中球レベルに低下はなかった。グレード3リンパ球値が、プラシーボおよび化合物1の全用量で起こり；グレード4値が3 m g B I Dおよび18 m g B I Dの化合物による各患者1名で起こった（表56-E）。グレード3好中球値が、12 m g B I D（患者1名）、18 m g B I D（患者3名）、および24 m g Q D（患者1名）の化合物1で起こった。ナチュラルキラー（N K）細胞パーセントが、化合物1用量6 m g以上B I Dで、プラシーボより有意に低かった（表56-D）。

20

【1879】

患者全員、h s C R P値 $\leq$ 5 m g / m Lを有する患者、およびh s C R P値>5 m g / m Lの患者での経時的なヘモグロビンにおける平均変化を、図44Aから44Cに示している。平均ヘモグロビン値は、安定なままであるか、最も顕著には基底線で高C R Pを有する患者で、比較的低用量で上昇した。臨床的影響はないが、比較的高用量で、ヘモグロビンにおける用量依存的減少が見られた。

30

【1880】

40

50

【表 5 8】

表 56-C: 有害事象のまとめ

		化合物 1				
AE、数 (%)	プラシーボ (n=50)	3 mg BID (n=50)	6 mg BID (n=50)	12 mg BID (n=50)	18 mg BID (n=50)	24 mg QD (n=49)
全体的な AE						
あらゆる AE	13 (26)	19 (38)	23 (46)	29 (58)	25 (50)	17 (35)
薬剤関連の可能性が あるあらゆる AE*	6 (12)	5 (10)	6 (12)	17 (34)	11 (22)	5 (10)
あらゆる重篤 AE	0	0	2 (4)	1 (2)	3 (6)	2 (4)
薬剤関連の可能性が あるあらゆる重篤 AE*	0	0	0	1 (2)	0	1 (2)
あらゆる重度 AE	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
試験中止に至るあらゆる AE	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	5 (10)	1 (2)
死亡にいたるあらゆる AE	0	0	0	0	0	0
あらゆる群での 3%以上の AE						
腹痛	0	1 (2)	1 (2)	2 (4)	0	1 (2)
上腹部痛	0	0	0	2 (4)	1 (2)	1 (2)
腰痛	0	1 (2)	3 (6)	1 (2)	0	1 (2)
血中クレアチンレベルの増加	0	0	0	3 (6)	2 (4)	1 (2)
咳	0	1 (2)	1 (2)	3 (6)	1 (2)	0
下痢	0	0	1 (2)	3 (6)	1 (2)	1 (2)
異脂肪血症	0	1 (2)	0	3 (6)	0	0
消化不良	1 (2)	0	0	0	2 (4)	0
胃腸炎	0	2 (4)	0	0	0	1 (2)
頭痛	1 (2)	2 (4)	1 (2)	3 (6)	0	1 (2)
带状疱疹	0	1 (2)	0	0	0	2 (4)
インフルエンザ	0	0	0	4 (8)	1 (2)	0
白血球減少症	0	0	0	3 (6)	1 (2)	0
鼻咽頭炎	1 (2)	1 (2)	2 (4)	4 (8)	2 (4)	3 (6)
上気道感染	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (4)	0

10

20

30

40

50

尿路感染	2 (4)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	0	2 (4)
白血球数減少	0	0	1 (2)	0	2 (4)	0
創傷	0	0	2 (4)	0	0	0
特に興味深いAE						
感染	7 (14)	10 (20)	7 (14)	12 (24)	11 (22)	9 (18)
重篤な感染	0	0	0	1 (2)	0	0
心血管事象	0	0	0	0	0	1 (2)*
帯状疱疹 [†]	0	1 (2)	0	0	0	2 (4)
肝臓障害	0	0	0	0	2 (4)	0
悪性腫瘍	0	0	1 (2)*	0	0	0

略称: AE - 有害事象; BID - 1日2回; QD - 1日1回

*心血管事象は、脳血管発作であり、虚血性脳卒中と判定された。

†帯状疱疹の事象には、患者当たり1皮膚分節が関与していた。

‡家族歴および喫煙歴のある79歳男性患者での治療後10日の肺癌。患者は3ヶ月後に死亡。

安全性解析群

【1881】

10

20

30

40

50

【表 59】

表 56-D: 第 12 週での興味深い臨床検査値の平均変化

		化合物 1				
平均 (SD) 値	プラシーボ (n=50)	3 mg BID (n=50)	6 mg BID (n=50)	12 mg BID (n=50)	18 mg BID (n=50)	24 mg QD (n=49)
ALT、U/L	-1.3 (15.4)	-1.1 (20.7)	6.5 (10.0)	7.0 (31.8)	8.5 (18.5)*	5.3 (20.7)
AST、U/L	-0.1 (8.4)	1.9 (11.9)	6.6 (5.5)**	7.6 (14.3)**	7.7 (11.3)**	4.8 (10.9)*
HDL-C、mmol/L	0.01 (0.21)	0.12 (0.32)	0.17 (0.26)*	0.13 (0.30)	0.13 (0.43)	0.13 (0.33)
LDL-C、mmol/L	-0.05 (0.43)	0.28 (0.82)*	0.34 (0.71)*	0.49 (0.93)**	0.27 (0.83)*	0.32 (0.62)**
クレアチニン、 $\mu\text{mol/L}$	-0.9 (7.9)	2.0 (8.2)**	4.9 (9.1)**	4.3 (7.1)**	4.6 (10.2)**	5.4 (8.5)**
クレアチニンホスホキナーゼ、 U/L	-7.7 (90.1)	40.2 (46.5)*	82.5 (80.6)**	100.4 (126.5)**	108.7 (140.2)**	59.4 (94.0)**
リンパ球、 $\times 10^9/\text{L}$	-0.09 (0.50)	0.12 (0.58)	0.01 (0.79)	-0.08 (0.67)	-0.12 (0.53)	-0.13 (0.49)
好中球、 $\times 10^9/\text{L}$	-0.5 (2.20)	-1.1 (2.13)	-0.9 (1.60)	-0.9 (1.90)	-0.9 (2.16)	-0.4 (1.99)
NK 細胞、 CD3-/16-/56+、%†	-0.1 (4.46)	-1.3 (4.54)	-3.1 (4.09)**	-3.3 (4.67)**	-5.3 (4.24)**	-4.9 (5.12)**

略称: ALT - アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; BID - 1 日 2 回; HDL-C - 高比重脂タンパク質コレステロール; LDL-C - 低比重脂タンパク質コレステロール; NK - ナチュラルキラー; QD - 1 日 1 回

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 、プラシーボに対して; 片側分散分析内の対比を用いる基底線からの基底線および平均変化における治療群間の差に関する P 値

† 第 12 週での基底線からの平均パーセント変化

安全性解析群

【1882】

10

20

30

40

50

【表 60】

表 56-E: 第 12 週での臨床検査値異常を有する患者の発生率

		化合物 1				
	プラシーボ (n=50)	3 mg BID (n=50)	6 mg BID (n=50)	12 mg BID (n=50)	18 mg BID (n=50)	24 mg QD (n=49)
ALT、U/L						
グレード 3 (3.0-8.0 × ULN)	0	0	1	2	1	0
グレード 4 (>8.0 × ULN)	0	0	0	0	1	0
AST、U/L						
グレード 3 (3.0-8.0 × ULN)	0	1	1	0	1	0
グレード 4 (>8.0 × ULN)	0	0	0	0	0	0
好中球、× 10 ⁹ /L						
グレード 3 (0.5-0.9)	0	0	0	1	3	1
グレード 4 (<0.5)	0	0	0	0	0	0
リンパ球、× 10 ⁹ /L						
グレード 3 (0.5-0.9)	7	8	13	16	17	15
グレード 4 (<0.5)	0	1	0	0	1	0

略称: ALT - アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; BID - 1 日 2 回;

QD - 1 日 1 回; ULN - 正常値上限

【1883】

これらの結果からわかるように、化合物 1 の安全性および耐容性プロファイルは、全用量にわたって許容できるものであった。

【1884】

上記で引用の全ての参考文献（特許および非特許）は、参照によって本特許出願に組み込まれる。それら参考文献についての説明は、それらの著者が行っている主張をまとめることのみを意図したものである。参考文献（または参考文献の一部）が関連する先行技術（またはいずれにしても先行技術）であることが承認されるものではない。本願人は、引用の参考文献の正確さおよび適切性に対して異議を申し立てる権利を保有する。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1 A】

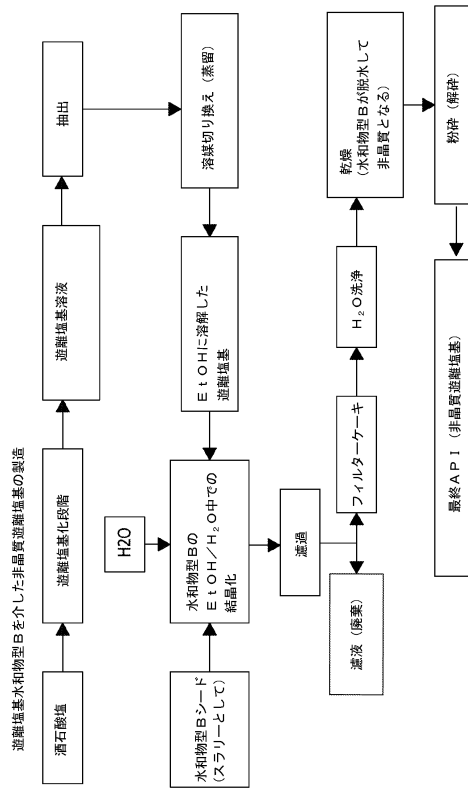


FIG. 1A

【図 1 B】

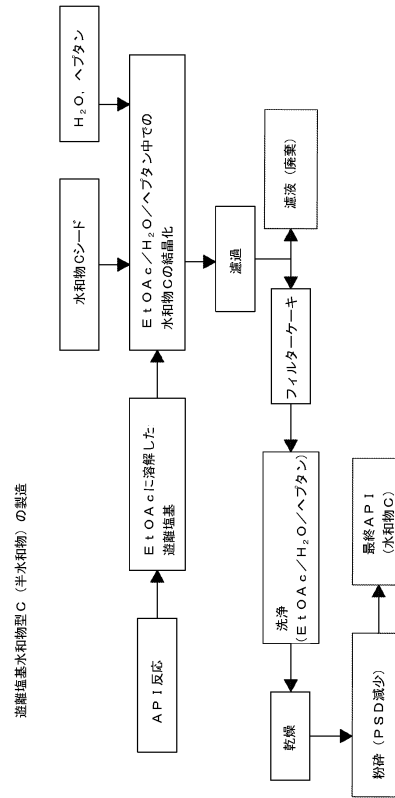


FIG. 1B

【図 1 C】

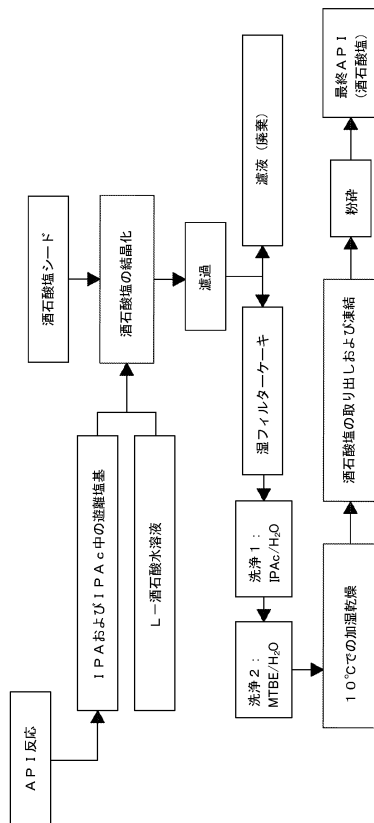


FIG. 1C

【図 2 A】

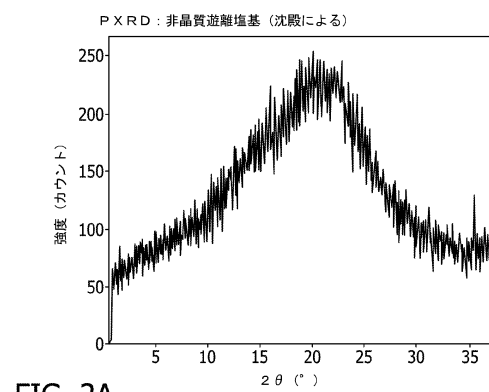


FIG. 2A

10

20

30

40

50

【図 2 B】

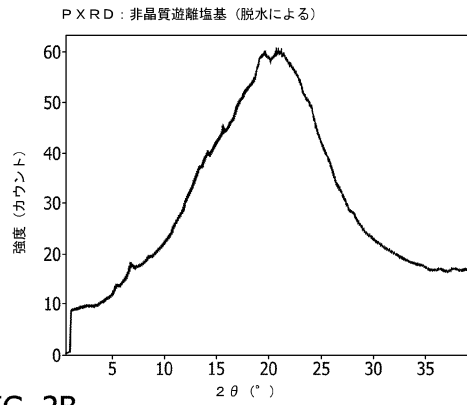


FIG. 2B

【図 3 A】

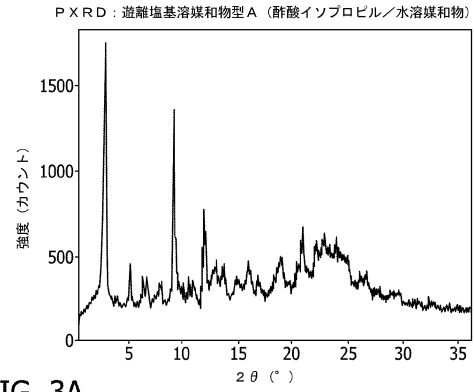


FIG. 3A

10

【図 3 B】

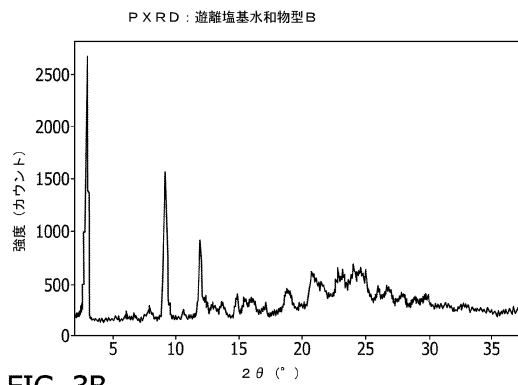


FIG. 3B

【図 3 C】

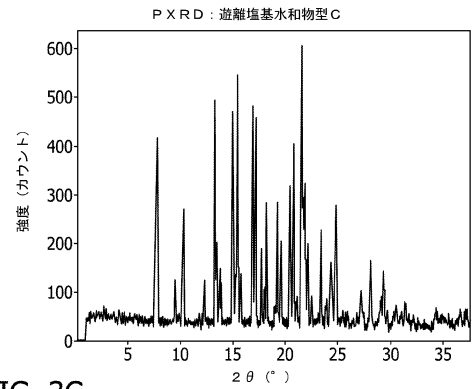


FIG. 3C

20

【図 3 D】

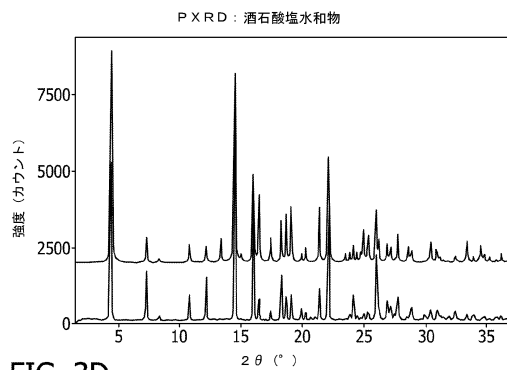


FIG. 3D

【図 3 E】

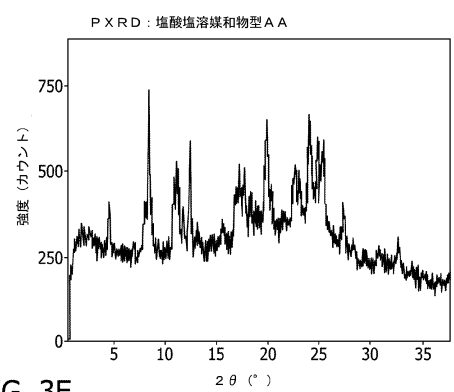


FIG. 3E

30

40

50

【図 3 F】

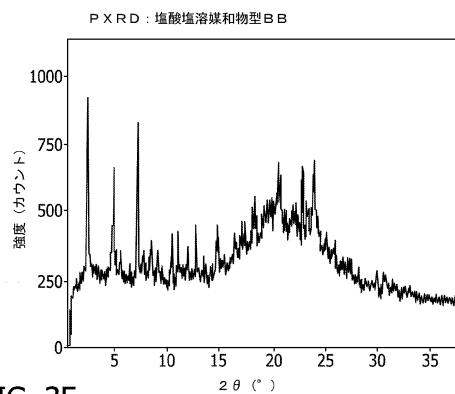


FIG. 3F

【図 3 G】

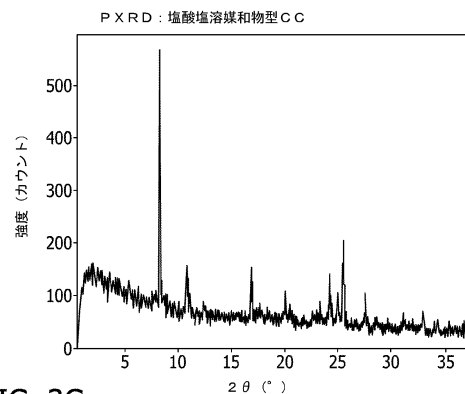


FIG. 3G

10

【図 3 H】

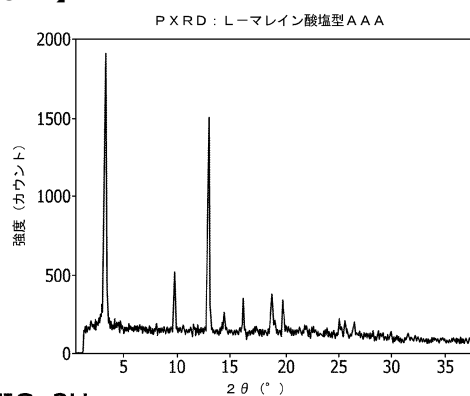


FIG. 3H

【図 3 I】

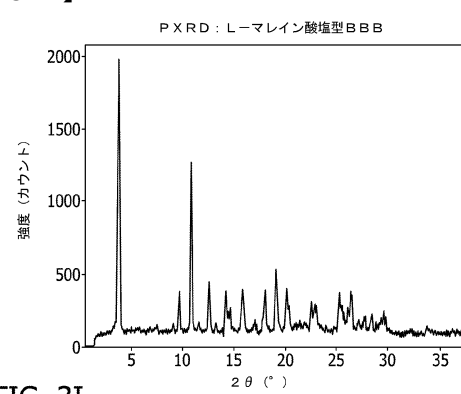


FIG. 3I

20

30

40

50

【図 3 J】

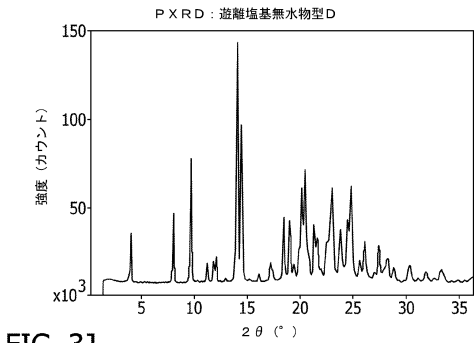


FIG. 3J

【図 4 A】

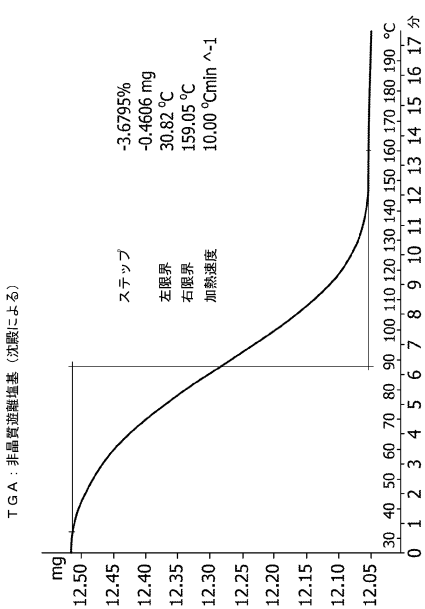


FIG. 4A

10

【図 4 B】

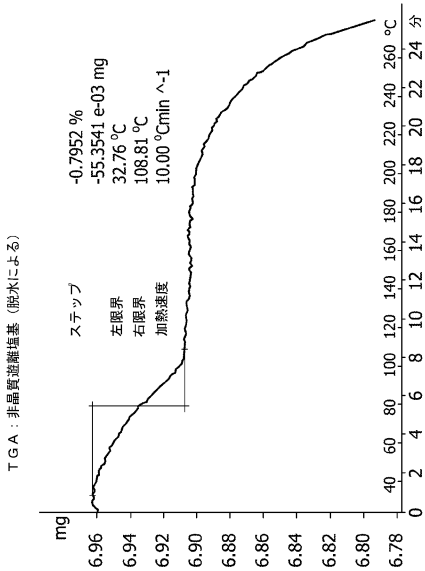


FIG. 4B

【図 4 C】

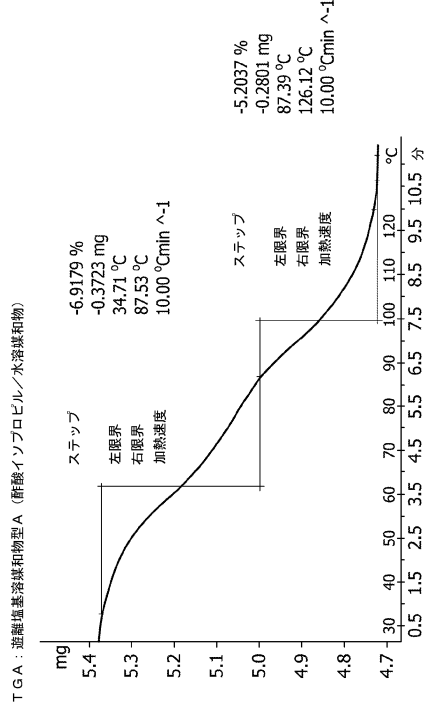


FIG. 4C

20

30

40

50

【図 4 D】

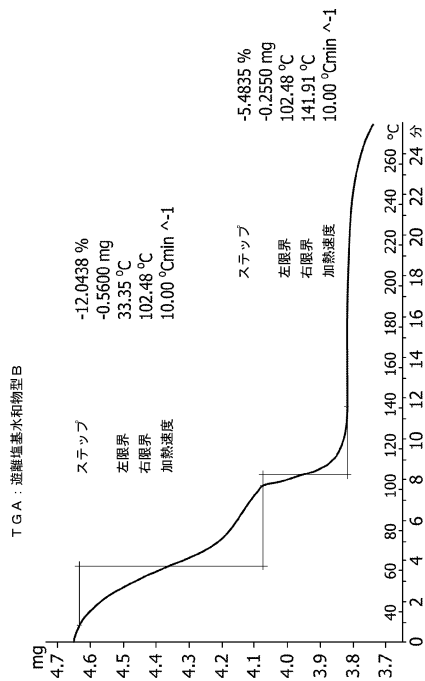


FIG. 4D

【図 4 E】

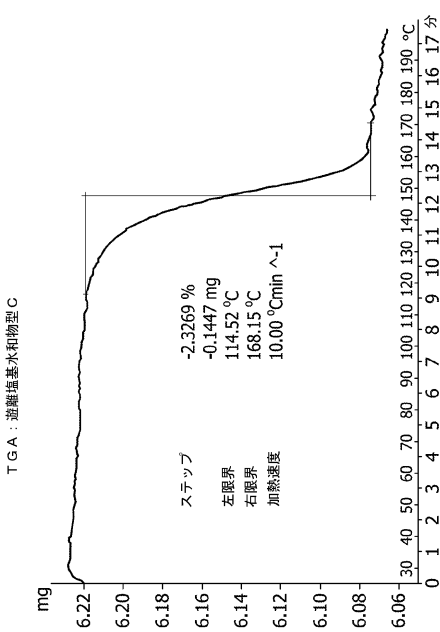


FIG. 4E

【図 4 F】

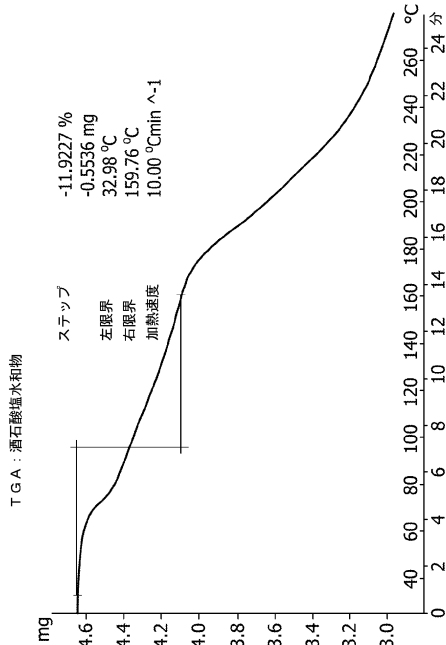


FIG. 4F

【図 4 G】

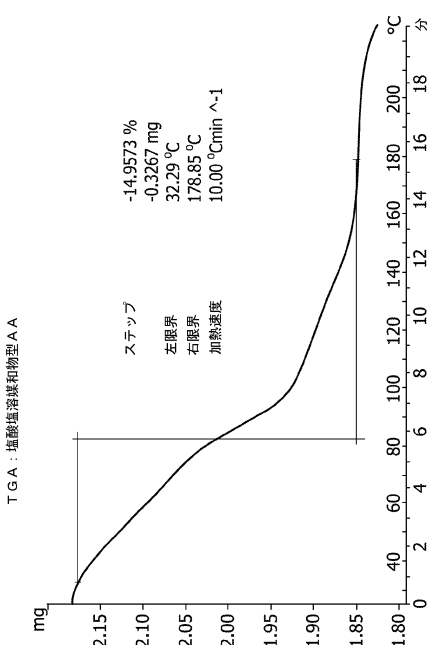


FIG. 4G

10

20

30

40

50

【図 4 H】

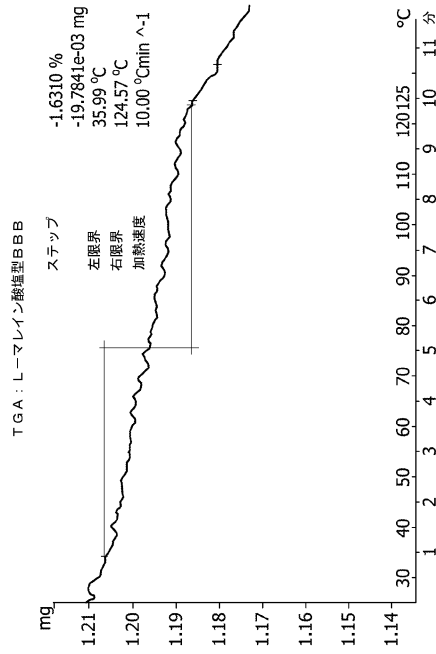


FIG. 4H

【図 4 I】

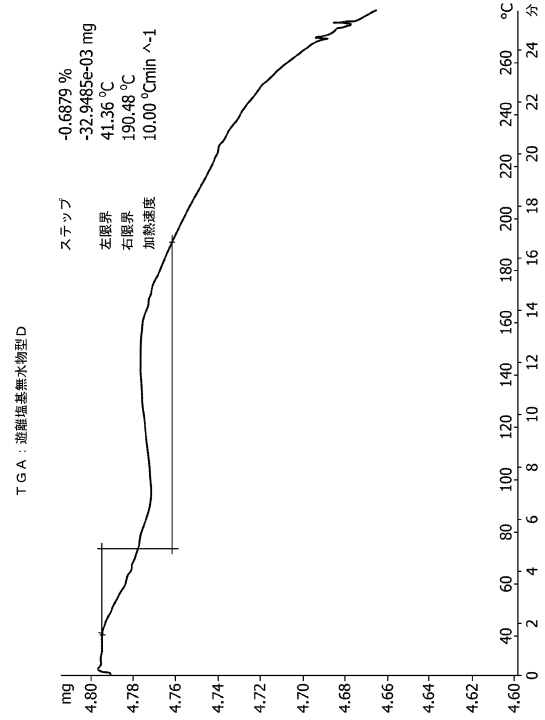


FIG. 4I

【図 5 A】

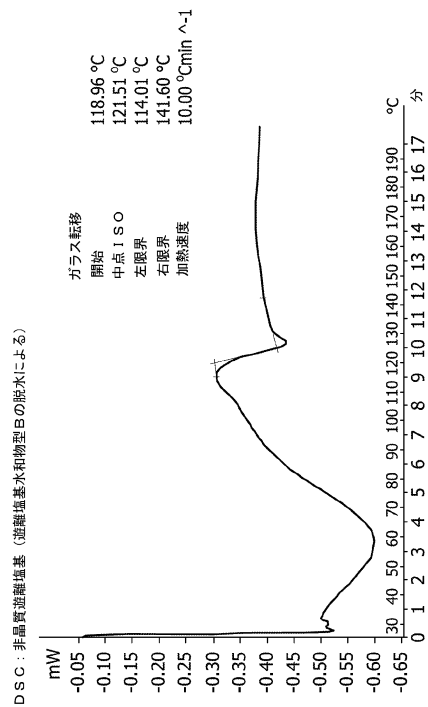


FIG. 5A

【図 5 B】

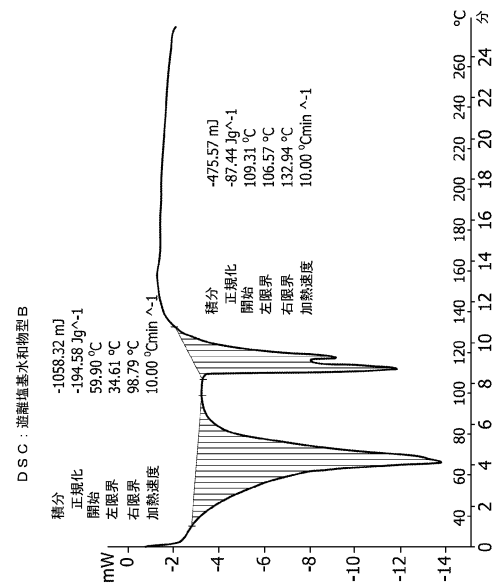


FIG. 5B

【図 5 C】

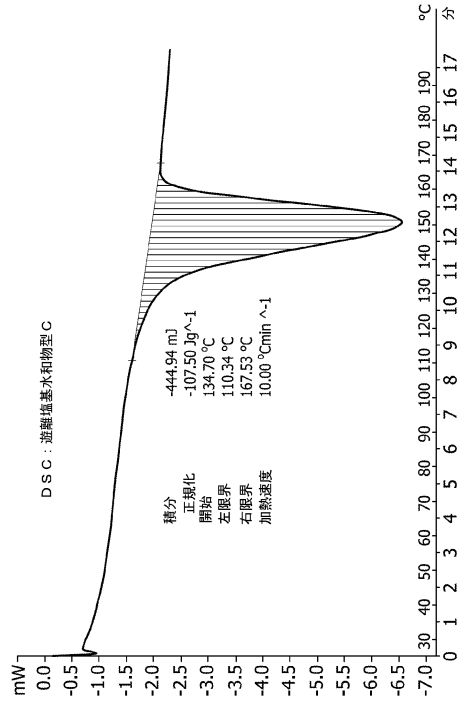


FIG. 5C

【図 5 D】

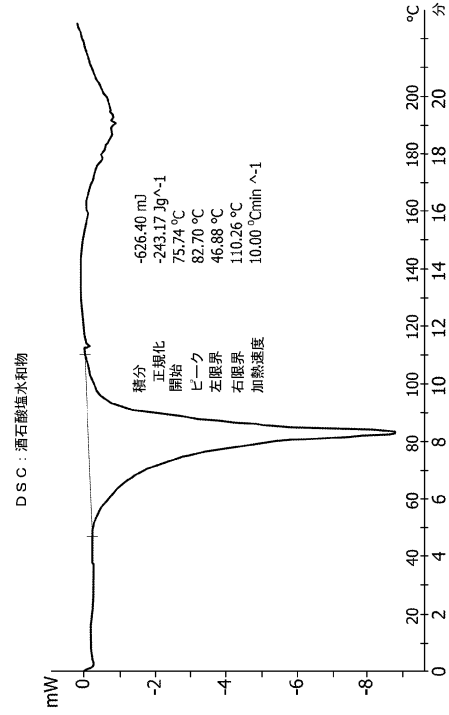


FIG. 5D

【図 5 E】

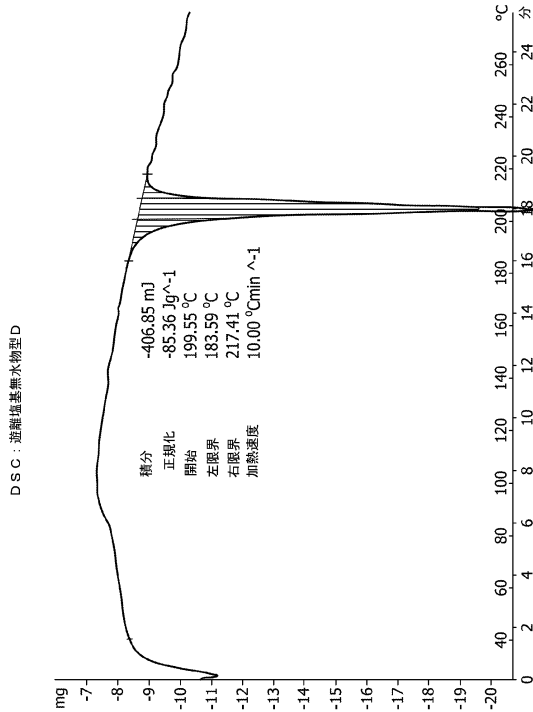


FIG. 5E

【図 6 A】

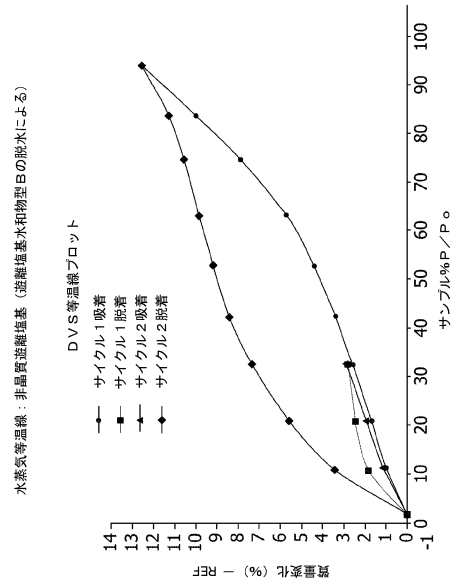
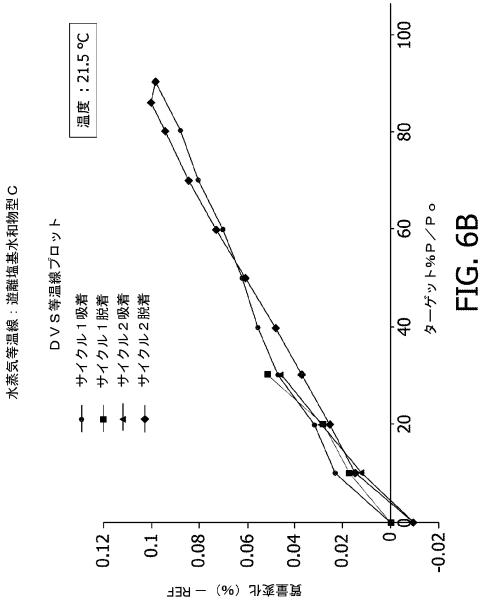
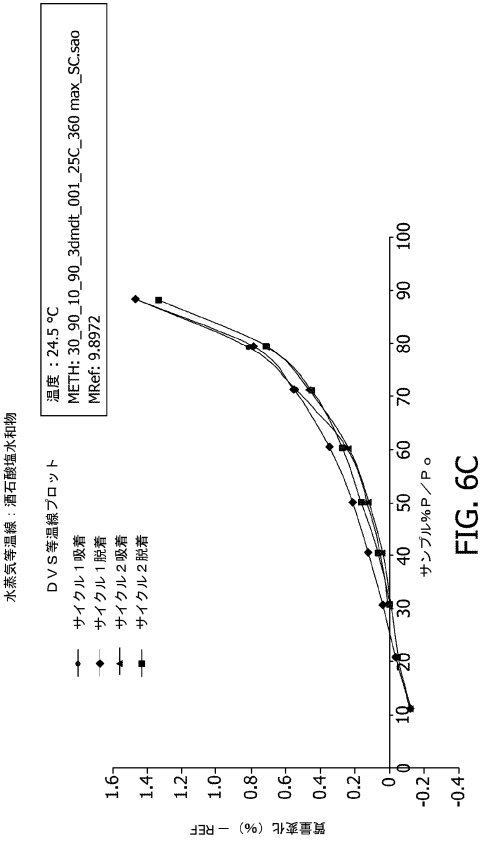


FIG. 6A

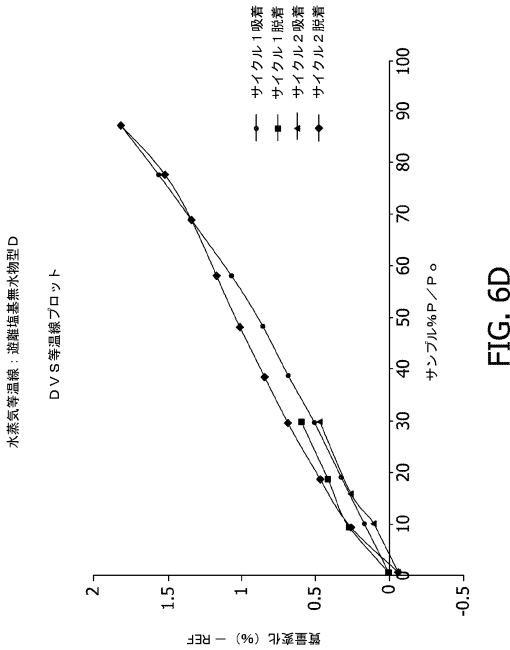
【図 6 B】



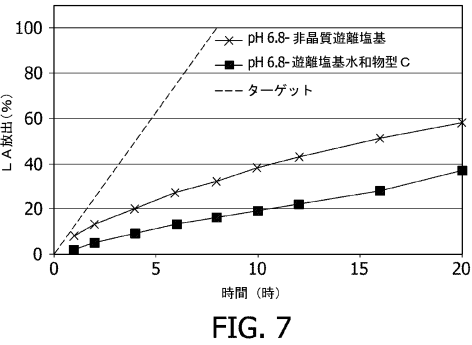
【図 6 C】



【図 6 D】



【図 7】



10

20

30

40

50

【図 8】

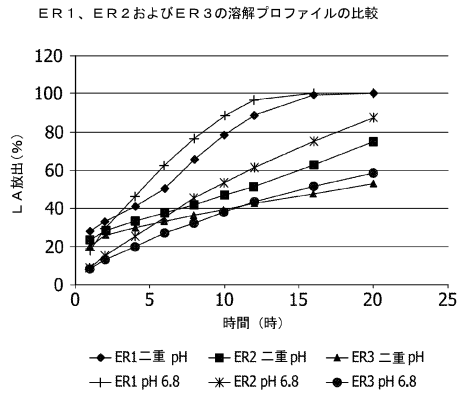


FIG. 8

【図 9】

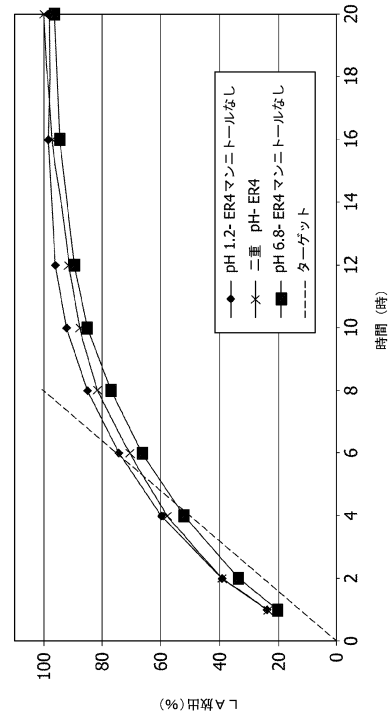


FIG. 9

【図 10】

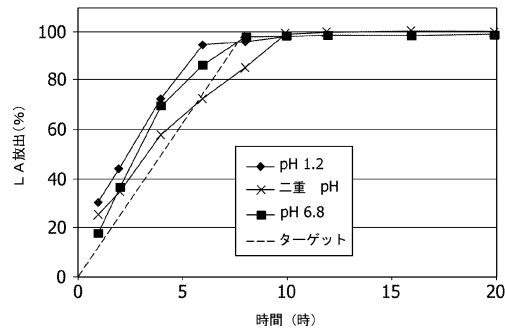


FIG. 10

【図 11】

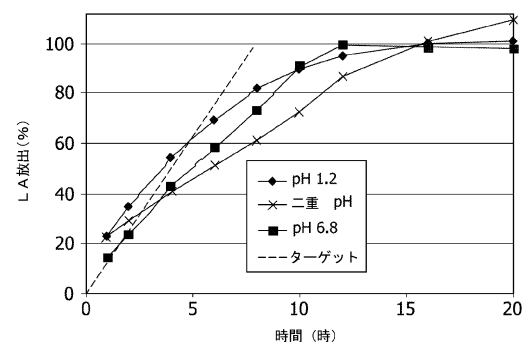


FIG. 11

10

20

30

40

50

【図 1 2】

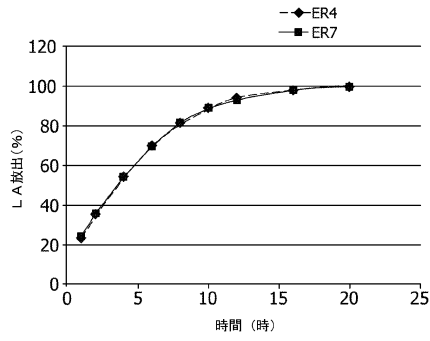


FIG. 12

【図 1 3】

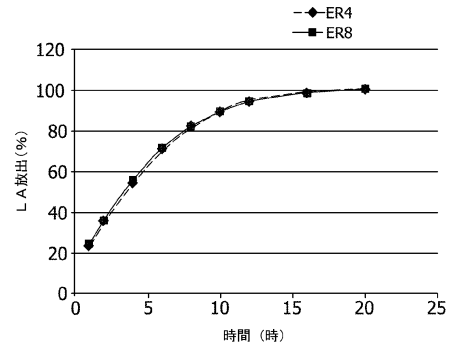


FIG. 13

【図 1 4】

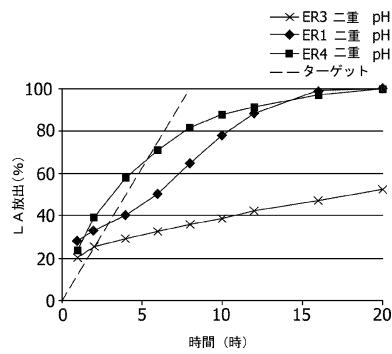


FIG. 14

【図 1 5 A】

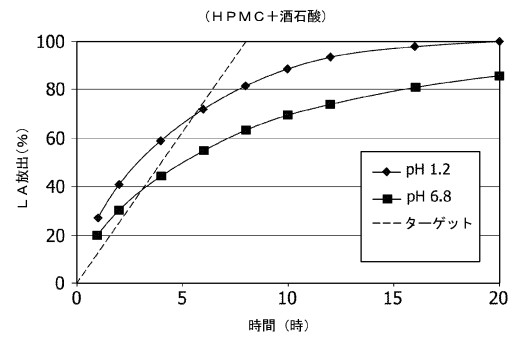


FIG. 15A

【図 1 5 B】

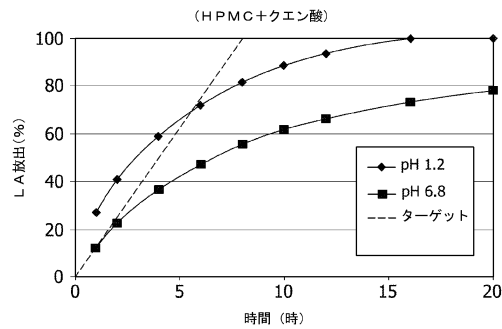


FIG. 15B

【図 1 5 C】

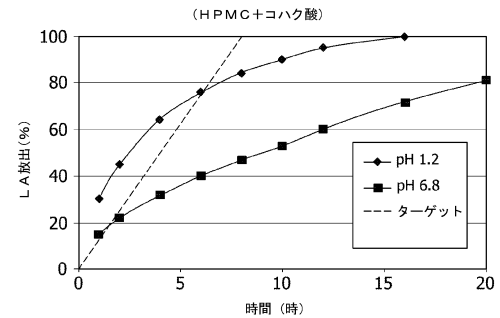


FIG. 15C

10

20

30

40

50

【図 15 D】

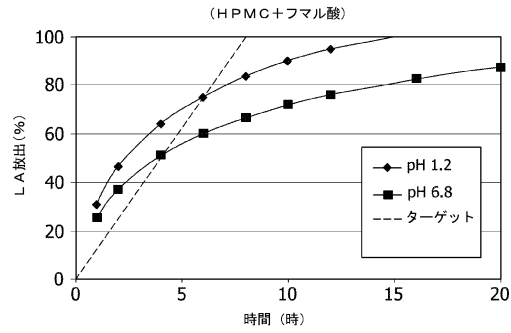


FIG. 15D

【図 15 E】

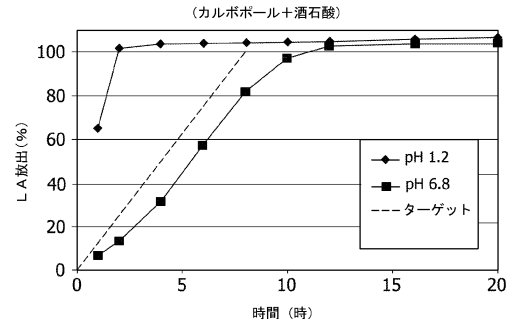


FIG. 15E

【図 15 F】

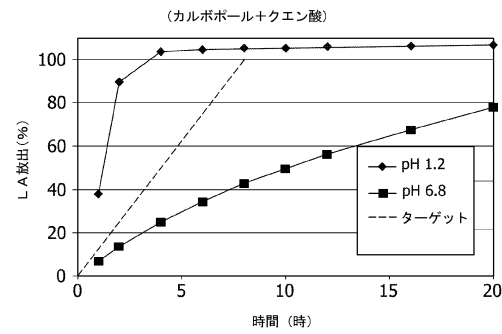


FIG. 15F

【図 15 G】

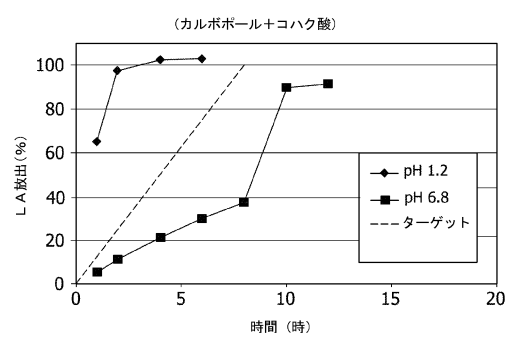


FIG. 15G

【図 15 H】

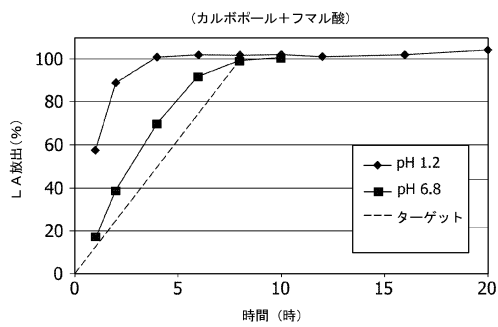


FIG. 15H

【図 16 A】

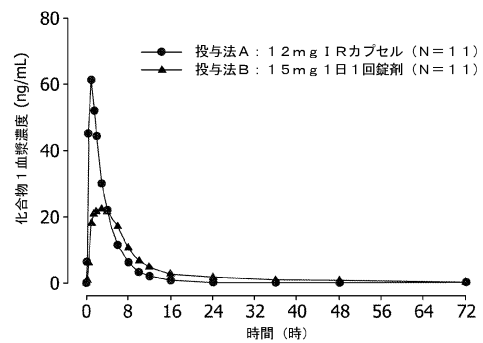


FIG. 16A

10

20

30

40

50

【図 16 B】

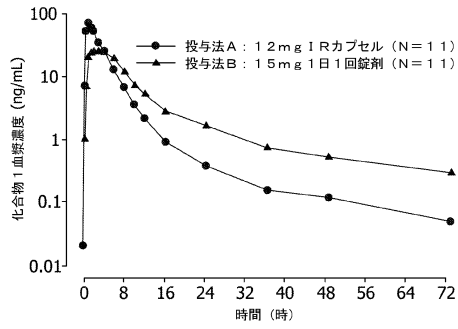


FIG. 16B

【図 17 A】

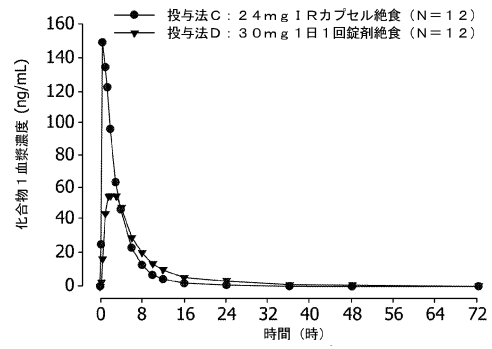


FIG. 17A

10

【図 17 B】

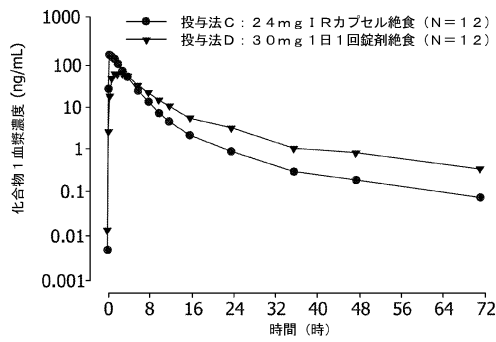


FIG. 17B

【図 18 A】

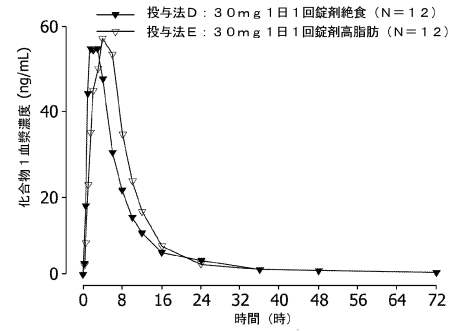


FIG. 18A

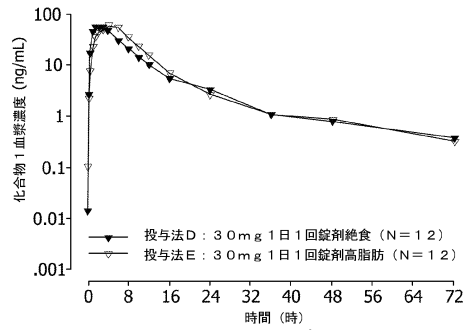
20

30

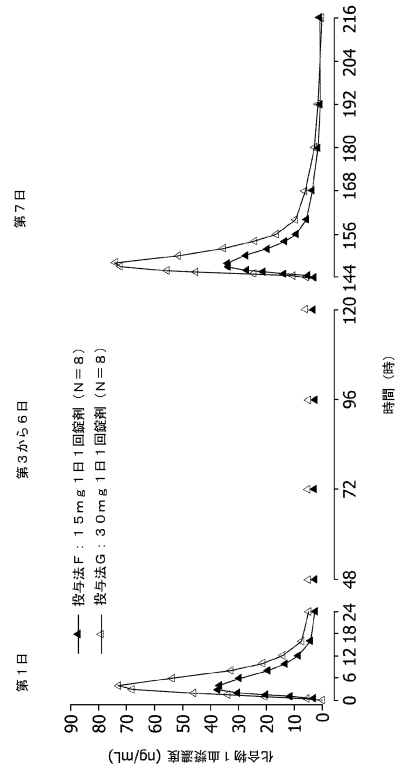
40

50

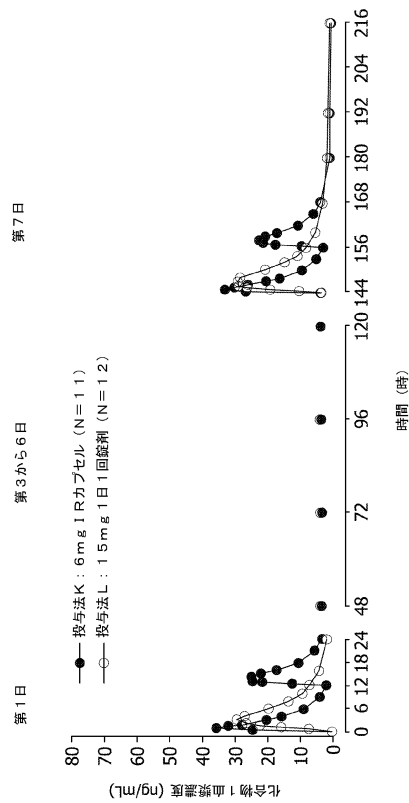
【図 18 B】



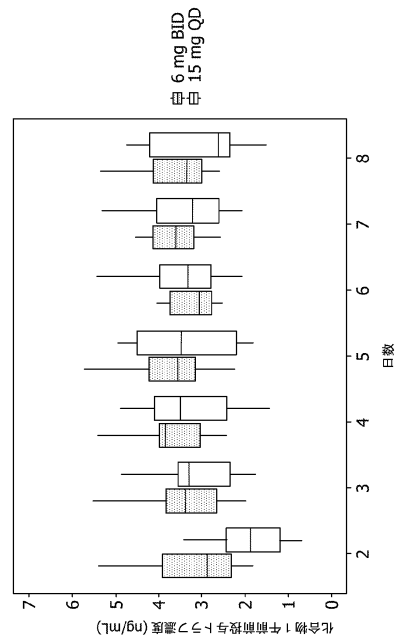
【図 19】



【図 20】



【図 21】



10

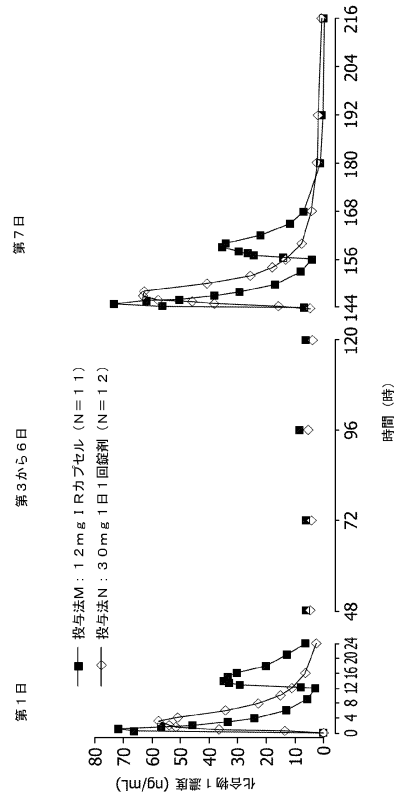
20

30

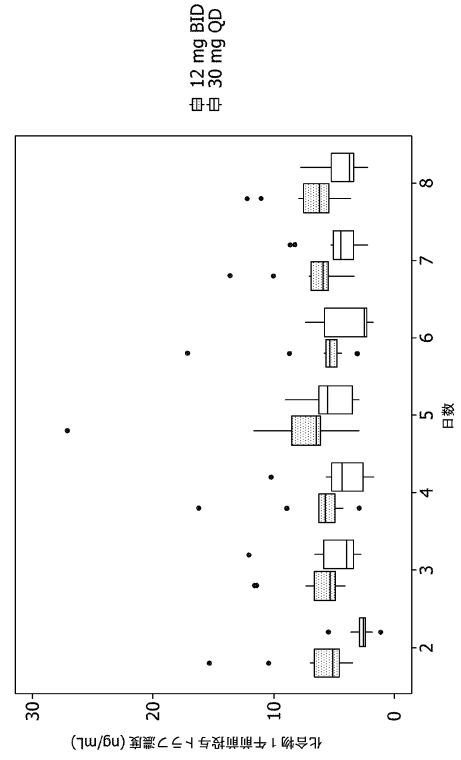
40

50

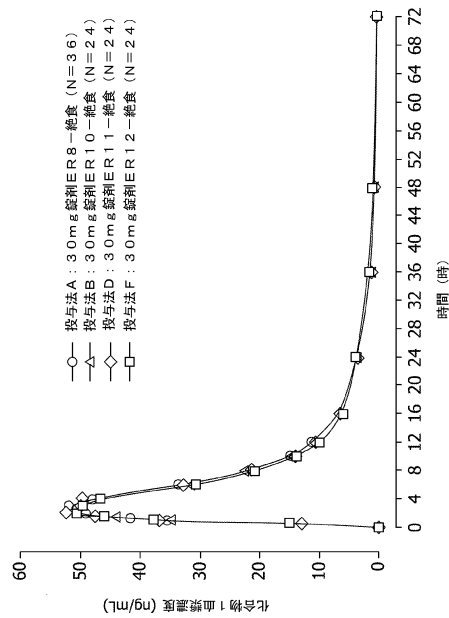
【図 2 2】



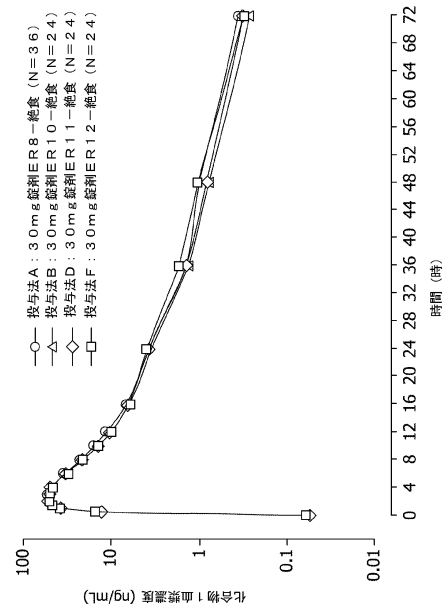
【図 2 3】



【図 2 4 A】



【図 2 4 B】



10

20

30

40

50

【図 2 5 A】

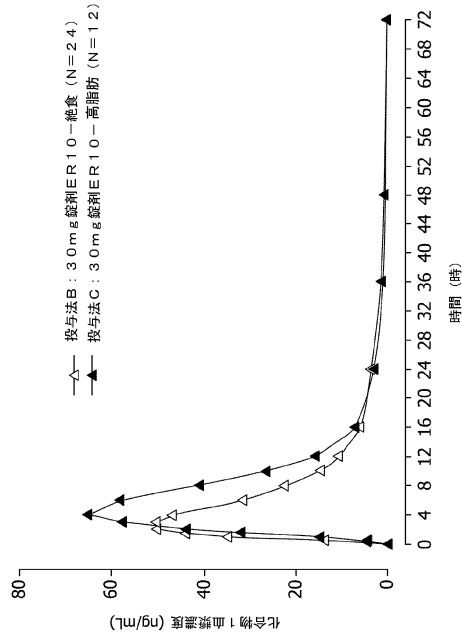


FIG. 25A

【図 2 5 B】

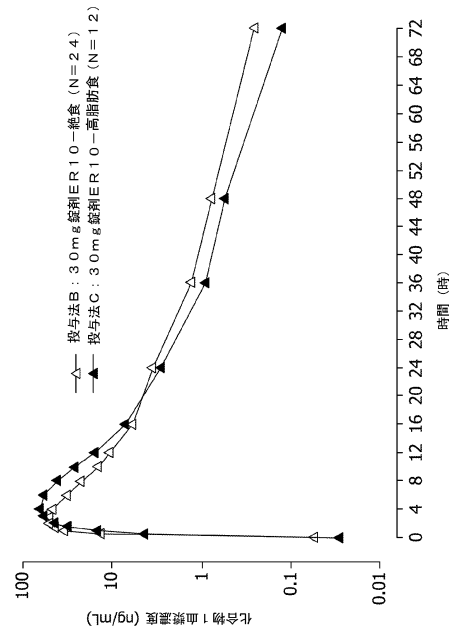


FIG. 25B

【図 2 6 A】

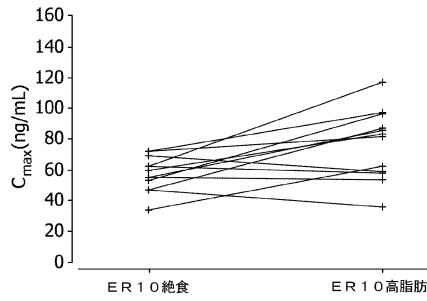


FIG. 26A

【図 2 6 B】

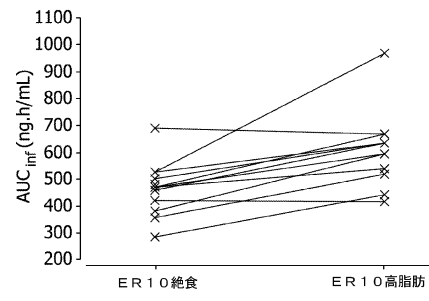


FIG. 26B

10

20

30

40

50

【図 27 A】

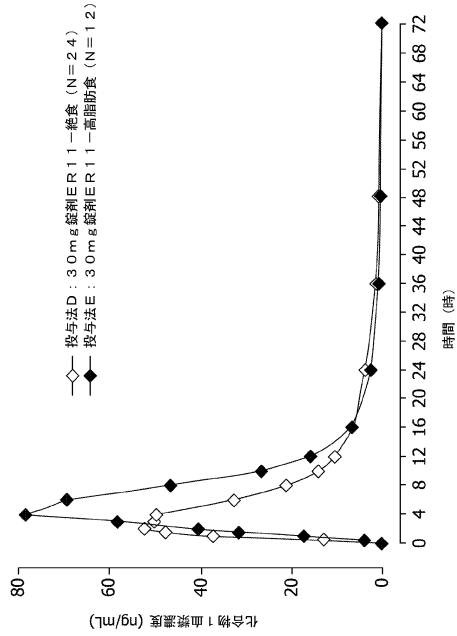


FIG. 27A

【図 27 B】

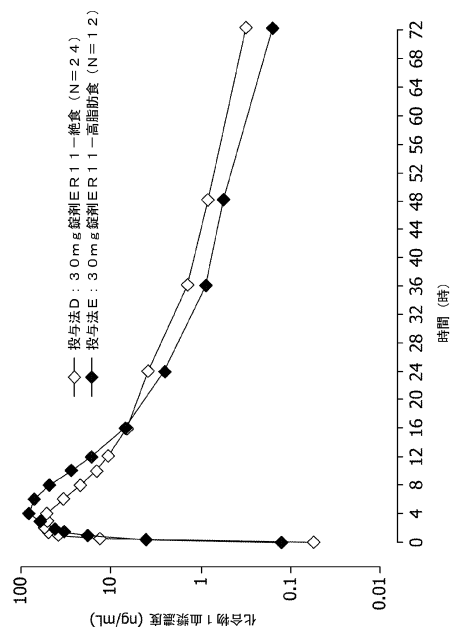


FIG. 27B

10

【図 28 A】

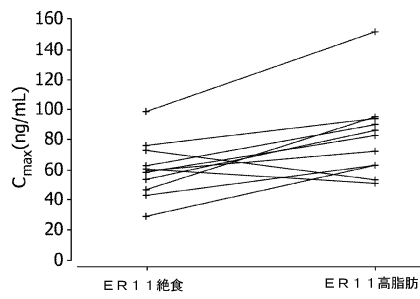


FIG. 28A

【図 28 B】

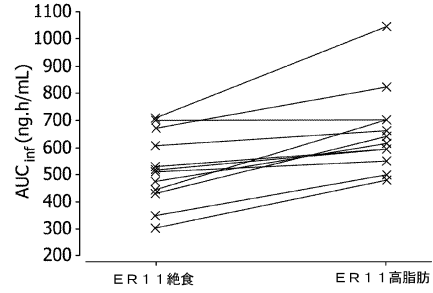


FIG. 28B

20

30

40

50

【図 29 A】

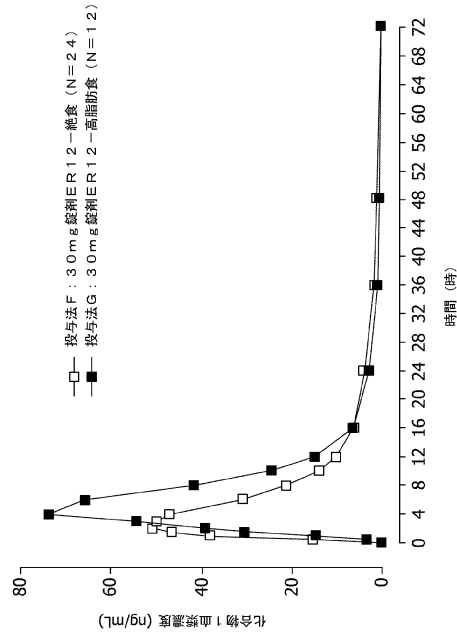


FIG. 29A

【図 29 B】

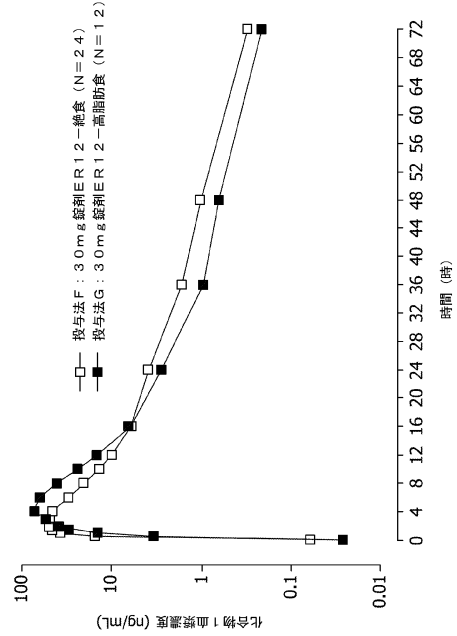


FIG. 29B

【図 30 A】

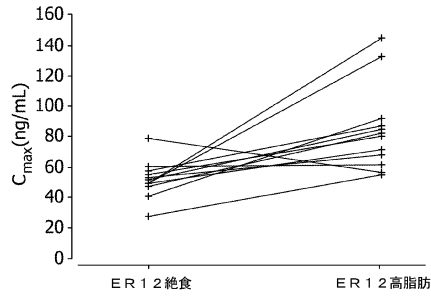


FIG. 30A

【図 30 B】

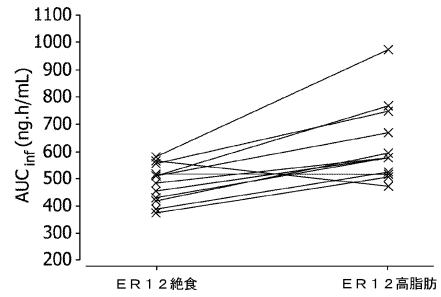


FIG. 30B

10

20

30

40

50

【図 3 1】

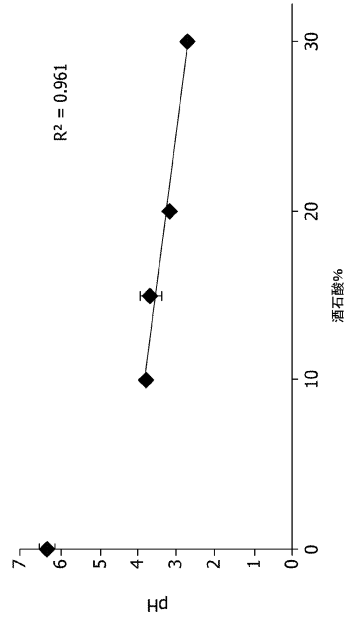


FIG. 31

【図 3 2 A】

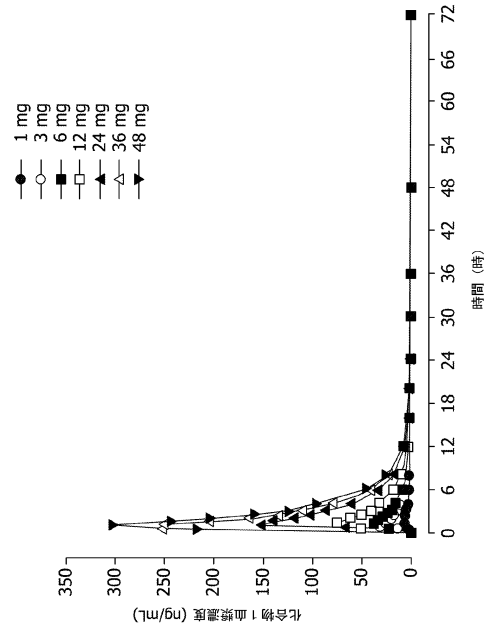


FIG. 32A

【図 3 2 B】

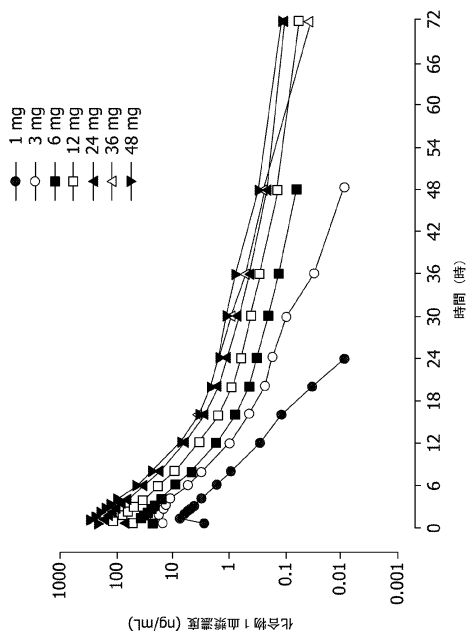


FIG. 32B

【図 3 3】

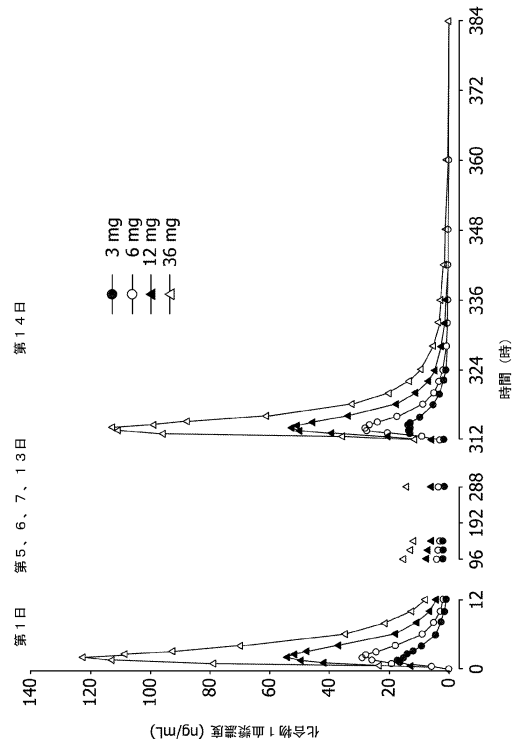


FIG. 33

10

20

30

40

50

【図 3 4 A】

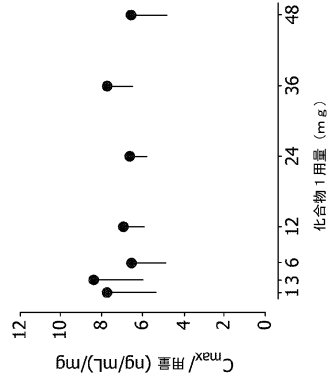


FIG. 34A

【図 3 4 B】

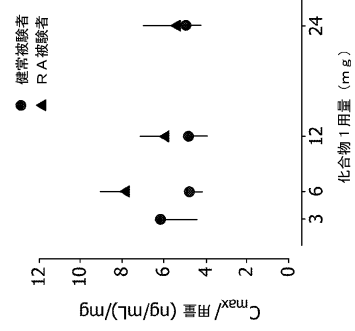


FIG. 34B

【図 3 4 C】

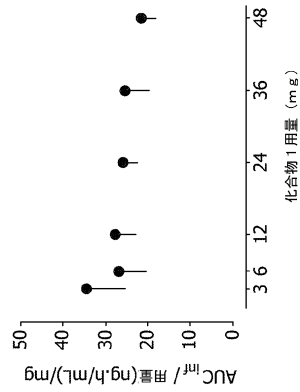


FIG. 34C

【図 3 4 D】

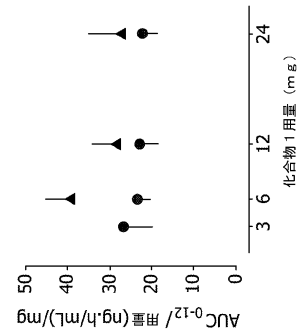


FIG. 34D

【図 3 5 A】

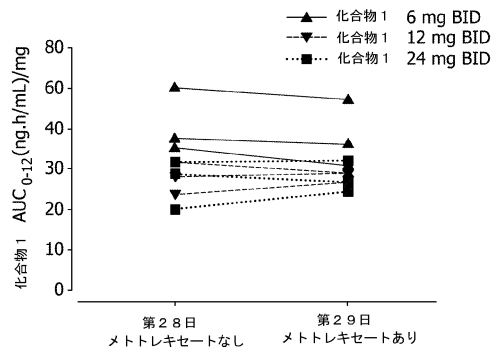


FIG. 35A

【図 3 5 B】

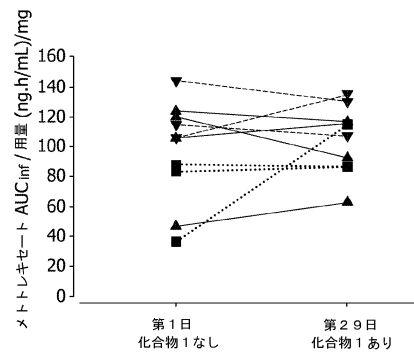


FIG. 35B

10

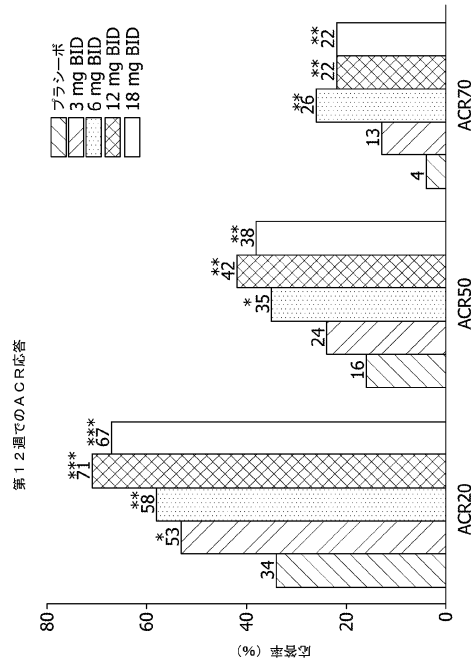
20

30

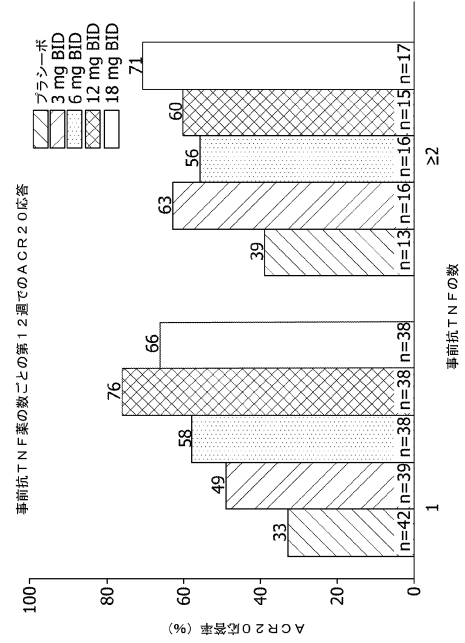
40

50

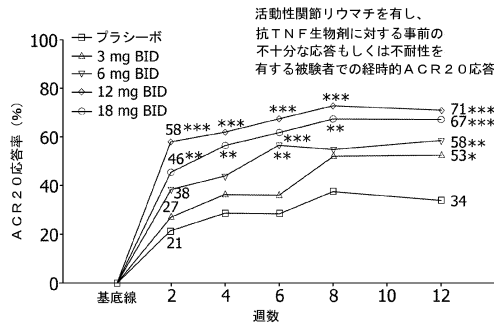
【図 3 6 A】



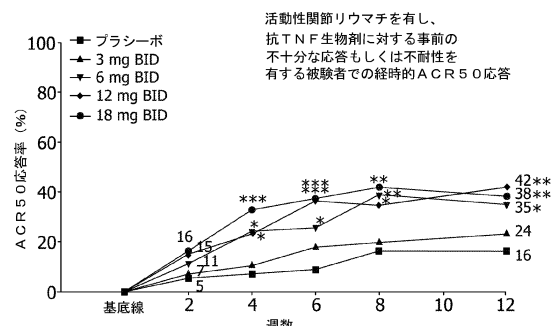
【図 3 6 B】



【図 3 7 A】



【図 3 7 B】



10

20

30

40

50

【図 37C】

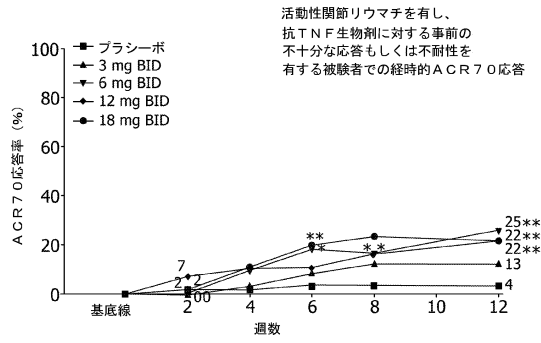


FIG. 37C

【図 37D】

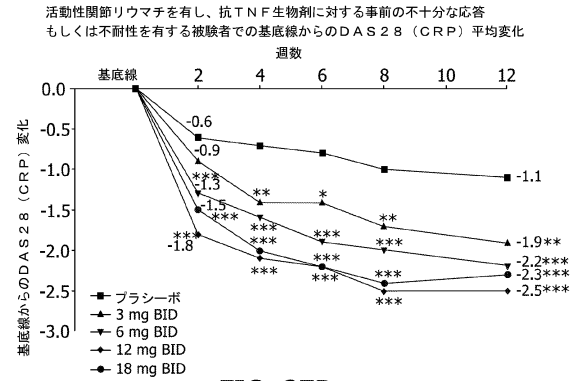


FIG. 37D

【図 37E】

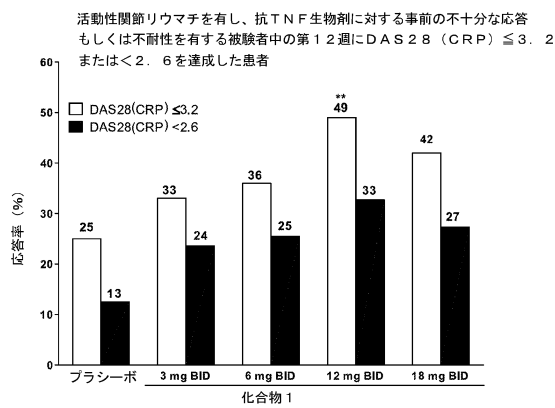


FIG. 37E

【図 37F】

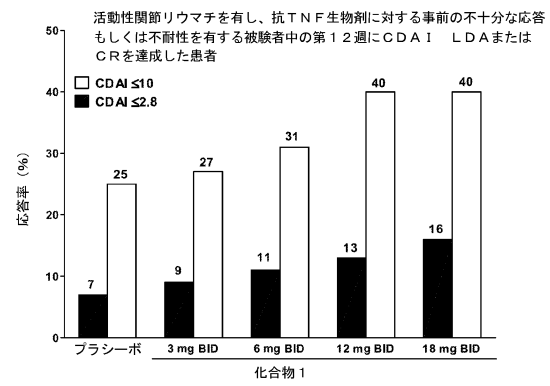


FIG. 37F

【図 38A】

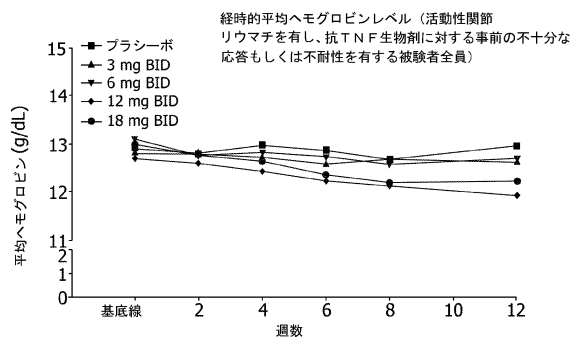


FIG. 38A

【図 38B】

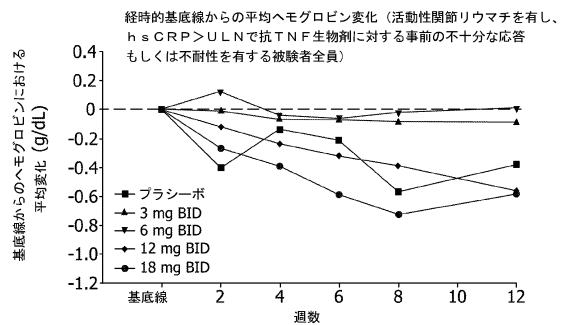


FIG. 38B

10

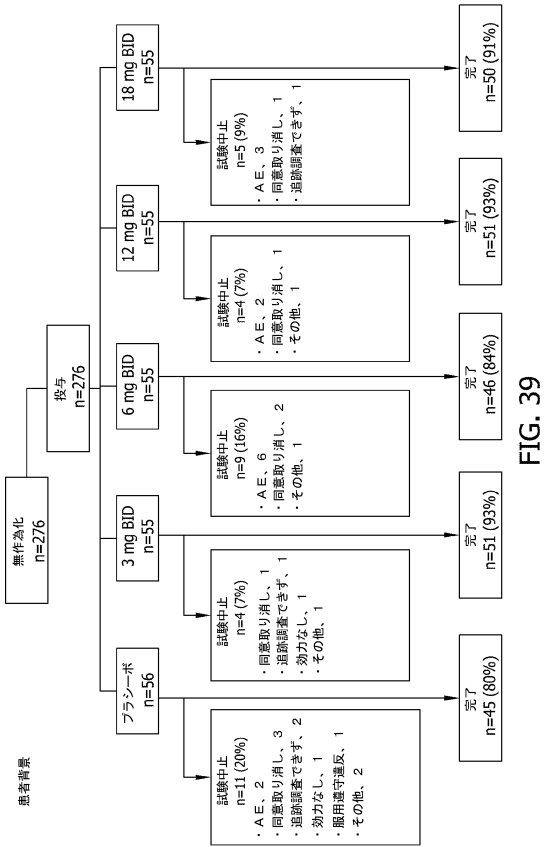
20

30

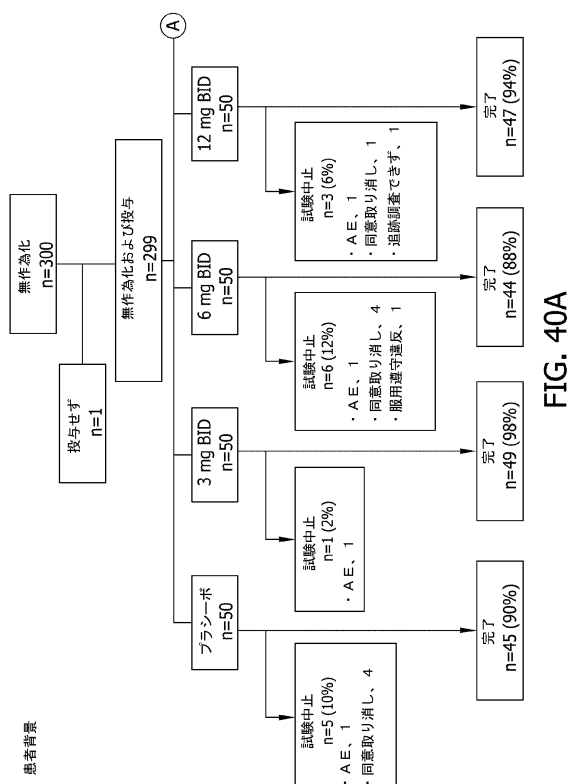
40

50

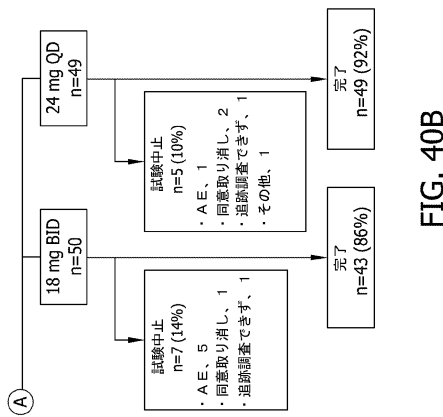
【図 39】



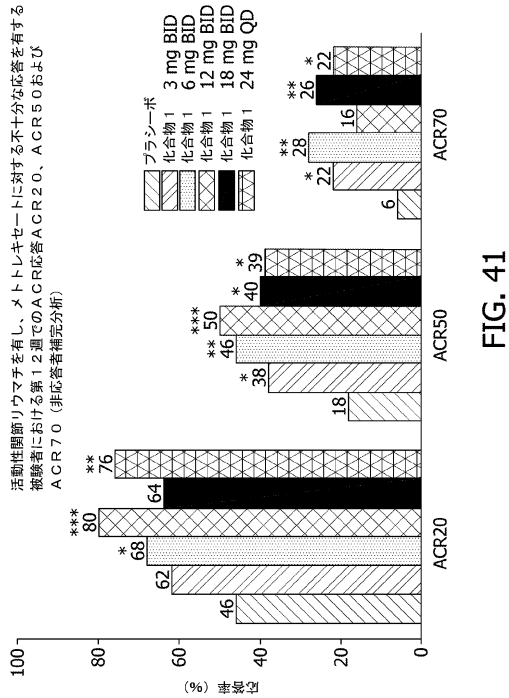
【図 40 A】



【図 40 B】



【図 41】



10

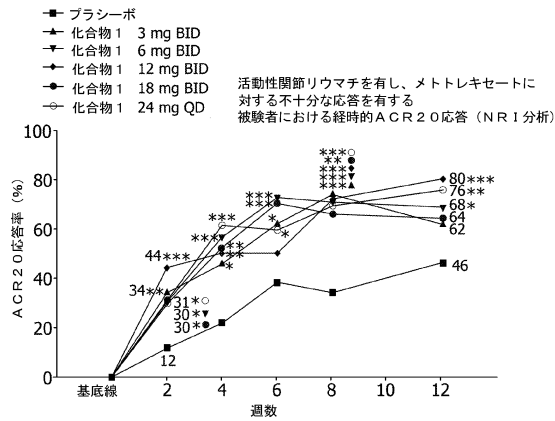
20

30

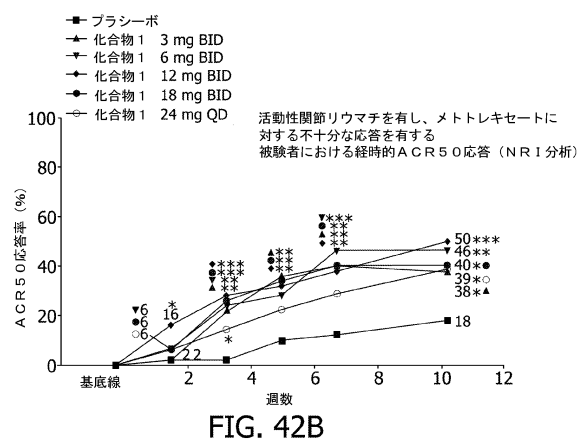
40

50

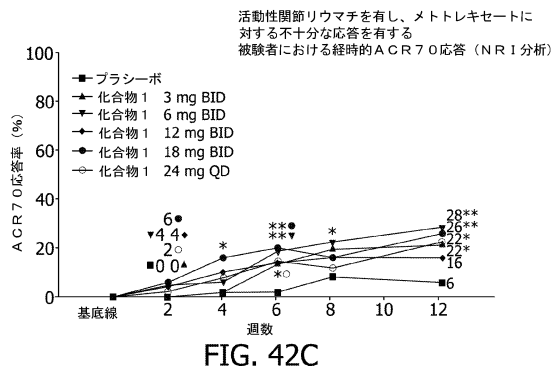
【図 4 2 A】



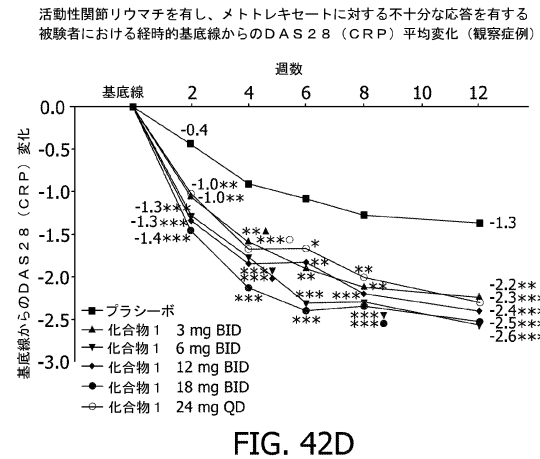
【図 4 2 B】



【図 4 2 C】



【図 4 2 D】



10

20

30

40

50

【図 4 3 A】

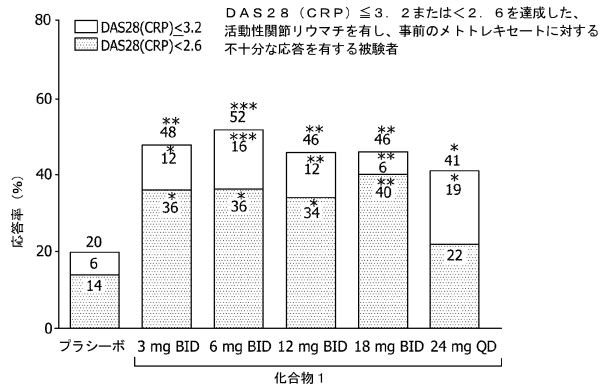


FIG. 43A

【図 4 3 B】

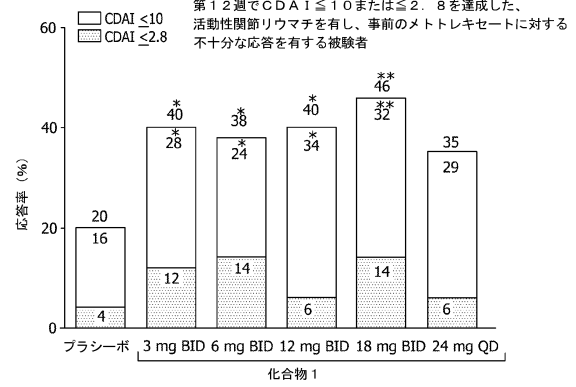


FIG. 43B

【図 4 4 A】

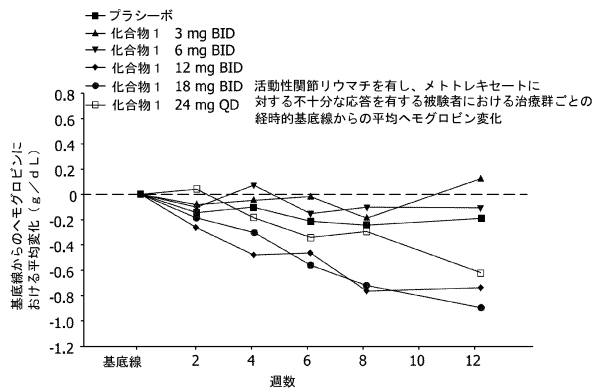


FIG. 44A

【図 4 4 B】

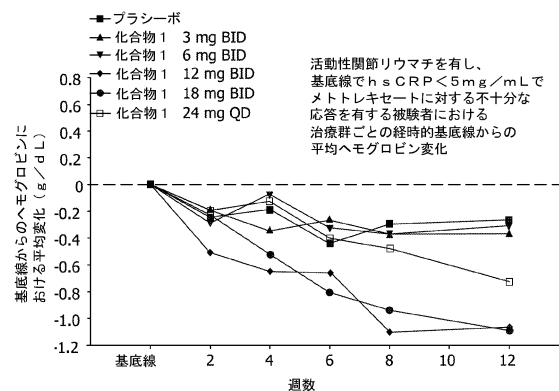


FIG. 44B

10

20

30

40

50

【図 4 4 C】

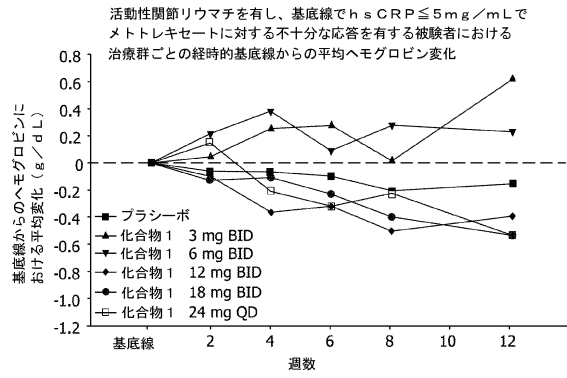


FIG. 44C

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
			A 6 1 K	9/20	

(54)【発明の名称】 カルボキサミドおよびその固体型の製造方法
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/301,537

(32)優先日 平成28年2月29日(2016.2.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/352,380

(32)優先日 平成28年6月20日(2016.6.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 モハメッド・エスラーム・エフ・モハメッド

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 3 1、ガーニー、アルマデン・レイン・1 5 0 0

(72)発明者 マシュー・エム・マルハーン

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 6、レイク・ビラ、オークツリー・テラス・1 0 0 9

(72)発明者 フレドリック・ラース・ノルドストローム

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 4、ノース・シカゴ、シェリダン・ロード・1 4 0 1

(72)発明者 アハメッド・エイ・オスマン

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 8、リバティビル、サウス・サマーセット・サークル・1 4 6 1 5

(72)発明者 マイケル・ジェイ・ロゼマ

アメリカ合衆国、ウィスコンシン・5 3 1 4 4、ケノーシャ、フォーティファースト・ストリート・5 2 1 5

(72)発明者 ラクシュミ・バガバチューラ

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 1、バーノン・ヒルズ、ノーブル・サークル・2 7 2

(72)発明者 バトリック・ジェイ・マローム

アメリカ合衆国、バージニア・2 2 1 5 2、スプリングフィールド、ブラーニー・ストーン・ドライブ・9 1 1 4

(72)発明者 ピーター・ティー・メイヤー

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 8、リバティビル、アバロン・レイン・1 1 1 7

(72)発明者 アフマド・ワイ・シャイフ

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 1 5、ディアフィールド、パイン・ストリート・7 0 0

(72)発明者 トーマス・ビー・ボーチャート

アメリカ合衆国、ウィスコンシン・5 3 1 4 4、ケノーシャ、フィフティフィフス・アベニュー・2 4 3 3

(72)発明者 ベン・クリュンダー

ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフェン、クノルシュトラッセ・5 0、アッヴィ・ドイツ
ュラント・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第2015/061665 (WO, A1)

特表2019-501865 (JP, A)

特表2013-512280 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K

A61P

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)