

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6633531号
(P6633531)

(45) 発行日 令和2年1月22日 (2020.1.22)

(24) 登録日 令和1年12月20日 (2019.12.20)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K	31/541	(2006.01)	A 6 1 K	31/541
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38

請求項の数 14 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-550646 (P2016-550646)
(86) (22) 出願日	平成27年2月4日 (2015.2.4)
(65) 公表番号	特表2017-505330 (P2017-505330A)
(43) 公表日	平成29年2月16日 (2017.2.16)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/052239
(87) 国際公開番号	W02015/117980
(87) 国際公開日	平成27年8月13日 (2015.8.13)
審査請求日	平成30年2月2日 (2018.2.2)
(31) 優先権主張番号	1402070.5
(32) 優先日	平成26年2月7日 (2014.2.7)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)

(73) 特許権者	504064364 ガラパゴス・ナムローゼ・フェンノートシ ャップ G a l a p a g o s N. V. ベルギー、ペー-2800メヘレン、ヘネ ラル・デ・ウィッテラーン・エル11番 、アー3
(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(72) 発明者	マルク マウリス ゲルマイン デ ウエ エル ベルギー ペー-2800 メヘレン ガ ラパゴス ナムローゼ フェンノートシャ ップ ヘネラル デ ウィッテラーン エル11/アー3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症性障害の治療のための医薬組成物

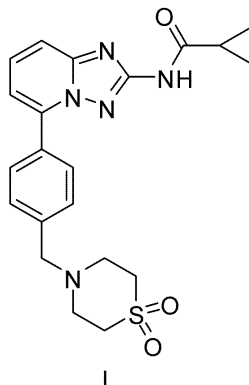
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下を含む医薬組成物:

(i) 1~50重量%の化合物1の塩酸塩;

【化1】



10

(ii) セルロース粉末、ケイ化微結晶セルロースアセテート、圧縮糖、粉砂糖、トウモロコシデンプン及びアルファ化デンプン、デキストレート、デキストリン、デキストロース、エリトリール、エチルセルロース、フルクトース、フマル酸、パルミトステアリン酸ゲ

20

リセリル、吸入用乳糖、イソマルト、カオリン、ラクチトール、ラクトース、トウモロコシデンプン、微結晶性セルロース、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、中鎖トリグリセリド、微結晶性セルロース、ポリデキストロース、ポリメタクリレート、シメチコン、ソルビトール、アルファ化デンプン、滅菌トウモロコシ、スクロース、球状糖、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、タルク、トラガカント、トレハロース、及びキシリトールから選択される、49.9～94重量%の不活性固体希釈剤；

(iii)キャノーラ油、硬化ヒマシ油、綿実油、ベヘン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、中鎖トリグリセリド、鉱物油、軽油、オクチルドデカノール、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンステアレート、ポリビニルアルコール、デンプン、及び水素化植物油から選択される、0.1～5重量%の非イオン性滑沢剤；

(iv)アルギン酸、粉末セルロース、キトサン、コロイド状二酸化ケイ素、トウモロコシデンプン及びアルファ化デンプン、クロスポビドン、グリシン、グアーガム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロース、及びポビドンから選択される、0.1～5重量%の非イオン性崩壊剤；及び

(v)粉末セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、疎水性コロイド状シリカ、二酸化ケイ素、及びタルクから選択される、0.1～0.5重量%の流動促進剤。

【請求項 2】

前記不活性固体希釈剤が、微結晶性セルロースである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記滑沢剤が、植物油、グリセロールジベヘネート、又はポリエチレングリコール10,000である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記崩壊剤が、ポリビニルポリピロリドン、アルファ化デンプン、又は微結晶性セルロースである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記化合物1の塩酸塩が1:1:3の[化合物1:HCl:H₂O]付加物である、請求項1～4のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記化合物1の塩酸塩が固体結晶形態にある、請求項1～5のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記化合物1の塩酸塩が、少なくとも以下の位置：7.3, 8.4, 8.8, 10.7, 12.0, 12.2, 13.2, 13.7, 14.5, 16.3, 16.7, 17.6, 19.3, 20.2, 20.6, 21.0, 21.4, 21.8, 22.8, 23.4, 23.9, 24.5, 25.2, 25.7, 25.9, 26.4, 27.2, 27.7, 28.3, 28.6, 28.9, 29.2, 29.6, 7及び32.7° ±0.2° のうちのすべてにある粉末X線回折ピークによって特徴付けられる、請求項1～6のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 8】

さらなる治療剤を含む、請求項1～7のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 9】

錠剤形態にある、請求項1～7のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 10】

カプセル形態にある、請求項1～7のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 11】

医薬に使用するための、請求項1～10のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 12】

炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患の予防並びに/又は治療に使用するための、請求項1～10のいずれか一項記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

さらなる治療剤と組み合わせて投与される、請求項11又は12記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記さらなる治療剤が、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患の予防並びに/又は治療のための薬剤である、請求項8又は13記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

(発明の分野)

本発明は、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患の予防並びに/又は治療に有用である、化合物シクロプロパンカルボン酸{5-[4-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル}-アミド(化合物1)の医薬として許容し得る塩を含む医薬組成物、並びにそのような組成物の調製方法に関する。本発明はまた、本発明の医薬組成物を投与することによる、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患を含む疾患の予防並びに/又は治療方法を提供する。

20

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨代謝回転の異常を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患、特に、関節リウマチを治療するための現在の治療は十分なものではなく、それらの治療に有用であり得る新しい治療剤を同定する必要性が依然として存在する。これらの病態は、長期治療、及び薬物の繰り返し摂取を必要とする慢性病態である。患者が薬物不耐性であるか、又は薬物不耐性になる可能性があり、さらには高投与量又は高投与頻度が不快な副作用及び/又は患者のコンプライアンスの低下をもたらし得、その場合、患者は時折、故意に又は偶然に用量を誤ることがあり得るので、長期治療は患者及び医師にも同様に重い負担となり得る。非遵守の影響は、慢性疾患により様々であり、最小のものから非常に重篤なものに及ぶ(Ingersoll及びCohenの文献、2008)。したがって、医師の戦略を強化する新しい薬剤、及び患者の生活を向上させる低頻度の投与レジメンを持つ化合物を特定する必要がある。

30

【0003】

ヤヌスキナーゼ(JAK)は、膜受容体からのサイトカインシグナル伝達をSTAT転写因子へ伝達する細胞質チロシンキナーゼである。4種のJAKファミリーメンバー、JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2について説明されている。サイトカインがその受容体に結合すると、JAKファミリーメンバーは、自己リン酸化及び/又は互いにトランスリン酸化し、続いてSTATがリン酸化されて核へ移動し、転写が調節される。JAK-STAT細胞内シグナル伝達には、インターフェロン、ほとんどのインターロイキン、並びにEPO、TPO、GH、OSM、LIF、CNTF、GM-CSF、及びPRLなどの様々なサイトカイン及び内分泌因子が機能する(Vainchenkerらの文献(2008))。

40

【0004】

遺伝モデルと小分子JAK阻害剤研究との組合せにより、いくつかのJAKの治療上での可能性が明らかになった。

【0005】

JAK1は、免疫炎症性疾患分野における標的である。JAK1は、他のJAKとヘテロ二量体化

50

して、サイトカイン誘導性の炎症促進性シグナル伝達を伝達する。したがって、JAK1の阻害は、IL-2、IL-6、IL-4、IL-5、IL-13、又はIFN など、JAK1シグナル伝達を利用する病理関連サイトカインによる免疫炎症疾患、並びにJAK媒介性のシグナル伝達により引き起こされる他の疾患にとって興味深い。

【0006】

JAKファミリーメンバーの役割において、ほとんどのシグナル伝達経路は2つ以上のJAKに關与するのでいくらかの重複が存在するが、エリスロポエチン及びトロポエチンなどのいくつかの成長因子では、JAK2のみが關与する。

【0007】

JAK3は、インターロイキン(IL)-2により生じるシグナル伝達を介して、免疫機能を遮断することに主要な役割を果たす。

10

【0008】

他方で、TYK2は、IL-12及びIL-23などのサイトカインシグナル伝達を伝達するために、JAK2と協同して作用すると考えられる。

【0009】

JAK酵素の役割は、JAKファミリーメンバーのそれぞれが欠失したマウスを使用してほとんど研究されてきた。JAK1ノックアウトマウスは、JAK1を介したサイトカインによるシグナル伝達の欠損の結果として周産期致死表現型を示し、欠陥のあるリンパ球の発達及び機能も有する。JAK2欠損は、最終的な赤血球産生の欠損の結果として第12日に胚死亡を起こす。JAK3-欠損マウスは、重度複合免疫不全症(SCID)表現型を有するが、非免疫型欠損を有さない(Verstovsekの文献、2009)。

20

【0010】

汎JAK阻害剤で觀察された通り、非選択的阻害は、貧血、感染症の割合の増加、好中球及びリンパ球の数の低下、ヘモグロビンの減少、並びにコレステロールレベルの上昇などの副作用につながり得る(Dolginの文献、2011)。

【0011】

したがって、選択的JAK阻害剤を開発すれば、そのような副作用を最低限にするのに有益である。

【0012】

軟骨の変性は様々な疾患の特徴であり、その中でも関節リウマチ及び変形性関節症が最も顕著なものである。関節リウマチ(RA)は、関節構造の炎症及び破壊を特徴とする慢性関節変性疾患である。該疾患を治療しないでいると、関節機能の喪失により実質的な身体障害及び疼痛、さらには早死をも招き得る。したがって、RA治療の目的は、該関節破壊を阻止し、生活の質を改善するために、該疾患の進行を減速するだけでなく、寛解も達成することである。該疾患の予後の厳しさに加えて、RAの高い罹患率(世界中で成人の約0.8%が罹患している)も、社会経済的影響が大きいことを意味している(O'Dellの文献、2004; Smolen及びSteinerの文献、2003)。JAK1は、多くのサイトカイン類及びホルモン類の細胞内シグナル伝達に關与している。これらのサイトカイン類及びホルモン類のいずれかに關連する病状は、JAK1阻害剤により改善され得る。そのため、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、若年性特発性関節炎、変形性関節症、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、組織線維症、好酸球性炎症、食道炎(eosinophilic esophagitis)、炎症性腸疾患(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎)、移植、移植片対宿主病、乾癬、筋炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、及び多発性硬化症を含むいくつかのアレルギー、炎症、及び自己免疫障害は、本発明に記載の化合物での治療から恩恵を受ける可能性がある(Kopfらの文献、2010)。

30

40

【0013】

乾癬は、皮膚を冒し得る疾患である。乾癬の原因は完全には分かっていないが、皮膚細胞の炎症及び迅速な再生を起こすサイトカイン、特にTNF の放出に關連する免疫媒介性関連疾患であると考えられている。この仮定は、免疫抑制剤が乾癬ブランクをきれいにし得るという觀察により支持されてきた(Zenzらの文献、2005)。乾癬は関節の炎症を起こす

50

ことがあり得、乾癬性関節炎として知られている。乾癬を有する全ての人の10～30%は乾癬性関節炎も有する(欧州医薬品庁の報告、2004)。その慢性で再発性の性質から、乾癬は、治療が困難である。JAKの阻害が乾癬の病態を首尾よく向上させ得ることが最近示された(Punwaniらの文献、2012)。

【0014】

炎症性腸疾患(IBD)は、結腸及び小腸の一群の炎症性状態である。IBDの主要な種類はクローン病及び潰瘍性大腸炎である。最近、ゲノムワイド関連(GWAS)解析により、T細胞タンパク質チロシンホスファターゼ(TCPTP)が、GWASにより、1型糖尿病、関節リウマチ、及びクローン病の病因に関連したJAK/STAT及び成長因子受容体ホスファターゼであることが判明した(Zikherman及びWeissの文献、2011)。したがって、JAK経路の阻害はIBDを治療する方法を提供し得る。

10

【0015】

JAKファミリーメンバーは、JAK2の変異が同定されている骨髄増殖性障害を含むさらなる病態に関与している(O'Sullivanらの文献、2007)。これは、JAK、特にJAK2の阻害剤が骨髄増殖性障害の治療にも有用であり得ることを示している。さらに、該JAKファミリー、特にJAK1、JAK2及びJAK3は、癌、特に白血病(例えば、急性骨髄性白血病(O'Sullivanらの文献、2007); Xiangらの文献、2008)及び急性リンパ芽球性白血病(Mullighanらの文献、2009)、皮膚T細胞リンパ腫(Zhangらの文献、1996)又は固形腫瘍、例えば、子宮平滑筋肉腫(Constantinescuらの文献、2008)、前立腺癌(Tamらの文献、2007)、並びに乳癌(Berishajらの文献、2007)に関係している。これらの結果は、JAK、特にJAK1の阻害剤が、癌(白血病及び固形腫瘍、例えば、子宮平滑筋肉腫、前立腺癌又は膵臓癌)の治療にも有用であり得ることを示している。

20

【0016】

さらに、キャスルマン病、多発性骨髄腫、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、乾癬及びカポジ肉腫は、サイトカインIL-6の分泌過多に起因する可能性があり、その生物学的作用は細胞内JAK-STATシグナル伝達により媒介される(Nakaらの文献、2002)。この結果は、前記疾患の治療においてもJAKの阻害剤が有用であり得ることを示している。

【0017】

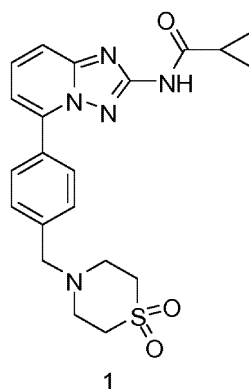
したがって、JAKの強力な阻害剤である化合物は、上記の様々な疾患及び病態を治療する可能性を提供する。

30

【0018】

JAKの阻害剤であり、かつ炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨代謝回転の異常を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患の治療に有用であるとして、発明者らの以前の出願WO 2010/149769(Menet及びSmitsの文献、2010)に、以下の化学構造:

【化1】



40

を有する化合物シクロプロパンカルボン酸{5-[4-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル}-アミド(化合物1)が開示されている。WO2010/149769に示されているデータは、該化合物が構造的に似た化合

50

物と比較して予想外に高いインビボ効力を有することを証明する。

【発明の概要】

【0019】

(発明の概要)

本発明は、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患の治療並びに/又は予防に有用である、化合物1の医薬として許容し得る塩、特に、塩酸塩もしくはその酸付加塩の溶媒和物もしくは水和物を含有する本発明の医薬組成物を提供する。特に、化合物1は、JAK、より特には、JAK1の阻害剤として作用し得る。本発明はまた、本発明のこれらの医薬組成物の製造方法、及び本発明の医薬組成物を投与することによる、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患の治療並びに/又は予防方法を提供する。

10

【0020】

WO2010/149769に提供される実施例には、遊離塩基の形態の化合物1の調製及び特徴について記載されている。酸付加塩、特に、その酸付加塩の塩酸塩又は溶媒和物又は水和物として該化合物を提供することは、バイオアベイラビリティに有益な影響を及ぼすことが今や判明した。

【0021】

20

しかしながら、化合物1の塩の固体剤形に予期せぬ問題が現れた。したがって、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コロイド状無水シリカ及びステアリン酸マグネシウムと塩酸塩三水和物塩の乾燥混合物を含有する従来のカプセル製剤は、かなりの割合で該塩を遊離塩基に戻す変換が起きることが判明した。この変換は、該塩及び該遊離塩基が異なる溶解速度を有し、これが可変の薬物放出プロファイル及びバイオアベイラビリティの変化を生じさせ得るのでやっかいである。カプセル中の遊離塩基へのHCl塩の変換は、温度依存적であることが判明し、例えば、alu-aluプリスターパックなどの高防湿包装材料を使用しても排除されなかった。

【0022】

この問題は、カプセルに限定されるものではない。数カ月にわたる貯蔵の際、同様の遊離塩基への変換の問題が、従来の崩壊剤（クロスカルメロースナトリウム）及び従来の滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）を含有する錠剤製剤でも生じた：以下の比較例を参照されたい。

30

【0023】

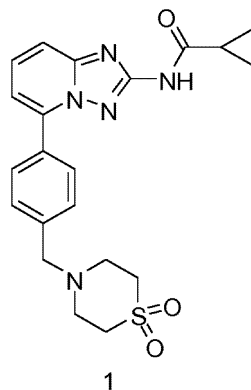
出願人らは、非イオン性賦形剤を使用することによって、特に、ステアリン酸マグネシウムを非イオン性滑沢剤と置き換えることによって、好ましくは、クロスカルメロースナトリウム崩壊剤を非イオン性の同等物と置き換えることによって、化合物1の塩酸塩又はこの酸付加塩の溶媒和物もしくは水和物の安定性が大幅に向上することを明らかにした。

【0024】

したがって、第1の態様において、以下を含む本発明の医薬組成物が提供される：
(i) 化合物1の塩酸塩又はこの酸付加塩の溶媒和物もしくは水和物；

40

【化2】



10

及び

(ii)不活性固体希釈剤。

【0025】

したがって、第2の態様において、以下を含む本発明の医薬組成物が提供される：

(i)化合物1の塩酸塩又はこの酸付加塩の溶媒和物もしくは水和物；

(ii)不活性固体希釈剤；及び

(iii)滑沢剤。

【0026】

20

別の態様において、以下を含む本発明の医薬組成物が提供される：

(i)化合物1の塩酸塩又はこの酸付加塩の溶媒和物もしくは水和物；

(ii)不活性固体希釈剤；

(iii)滑沢剤；及び

(iv)非イオン性崩壊剤。

【0027】

さらに別の態様において、以下を含む本発明の医薬組成物が提供される：

(i)化合物1の塩酸塩又はこの酸付加塩の溶媒和物もしくは水和物；

(ii)不活性固体希釈剤；

(iii)滑沢剤；

(iv)非イオン性崩壊剤；及び

(v)流動促進剤。

【0028】

30

一実施態様において、該医薬組成物は、経腸製剤として投与される。特定の実施態様において、該経腸製剤は錠剤である。別の特定の実施態様において、該経腸製剤はカプセル剤である。

【0029】

特に断りのない限り、成分の量を定義するときに、本明細書で使用される製剤中の活性化合物の重量への言及は、錠剤に適用される全てのコーティング（例えば、フィルムコーティング）を除外する。

40

【0030】

一実施態様において、該医薬組成物は、投与量が1mg～500mgの化合物1の塩酸塩又はこの酸付加塩の溶媒和物もしくは水和物を含有する経腸製剤として投与される。特定の実施態様において、該経腸製剤の投与量は、該活性化合物を10mg～300mg含有する。より特定の実施態様において、該経腸製剤の投与量は、該活性化合物を25mg～250mg含有する。最も特定の実施態様において、該経腸製剤の投与量は、該活性化合物を10mg、20mg、25mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、又は300mg含有する。

【0031】

特定の態様において、本発明の医薬組成物は、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟

50

骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患の予防並びに/又は治療における使用のために提供される。

【0032】

さらなる態様において、本発明の医薬組成物は、該活性化合物と組み合わせて使用するのに好適なさらなる治療活性成分をさらに含んでもよい。より特定の態様において、該さらなる治療活性成分は、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患の治療のための薬剤である。

【0033】

本発明のさらなる態様において、本発明は、本明細書に列挙されるものの中から選択される病態、特に、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患に罹患している哺乳動物、特にヒトを治療する方法であって、本明細書に記載される有効量の本発明の医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。

10

【0034】

さらなる態様において、本発明は、本明細書で後に開示する代表的な合成プロトコル及び経路を用いて該活性化合物を合成する方法を提供する。

【0035】

他の目的及び利点は、以下の詳細な説明を考慮して、当業者に明らかになるであろう。

20

【0036】

該活性化合物が代謝されて、生物学的に活性のある代謝物を生じ得ることが理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】[化合物1.HCl.3H₂O]付加物のXRPDスペクトルを示す。

【0038】

【図2】化合物1.HCl.3H₂Oの結晶構造を示す。

【0039】

【図3】そのHCl三水和物塩と比べて化合物1の遊離塩基の暴露及びバイオアベイラビリティを示す。

30

【0040】

【図4】加速条件（40℃/75%相対湿度（RH））下でのカプセルAの示差走査熱量計（DSC）トレースの変化を示す。

【0041】

【図5】加速条件（40℃/75%RH）下でのカプセルBのDSCトレースの変化を示す。

【0042】

【図6】開放バイアル及び密封バイアル中での長期貯蔵条件（25℃/60%RH）下での錠剤Aの溶解速度の変化を示す。

【0043】

40

【図7】開放バイアル及び密封バイアル中での加速条件（40℃/75%RH）下での錠剤Aの溶解速度の変化を示す。

【0044】

【図8】開放バイアル及び密封バイアル中での長期貯蔵条件（25℃/60%RH）下での錠剤Bの溶解速度の変化を示す。

【0045】

【図9】開放バイアル及び密封バイアル中での加速条件（40℃/75%RH）下での錠剤Bの溶解速度の変化を示す。

【0046】

【図10】密封バイアル中での長期貯蔵条件（25℃/60%RH）下での錠剤AのDSCトレース

50

の変化を示す。

【0047】

【図11】開放バイアル中での長期貯蔵条件（25 /60%RH）下での錠剤AのDSCトレースの変化を示す。

【0048】

【図12】密封バイアル中での加速条件（40 /75%RH）下での錠剤AのDSCトレースの変化を示す。

【0049】

【図13】開放バイアル中での加速条件（40 /75%RH）下での錠剤AのDSCトレースの変化を示す。

10

【0050】

【図14】密封バイアル中での長期貯蔵条件（25 /60%RH）下での錠剤BのDSCトレースの変化を示す。

【0051】

【図15】開放バイアル中での長期貯蔵条件（25 /60%RH）下での錠剤BのDSCトレースの変化を示す。

【0052】

【図16】密封バイアル中での加速条件（40 /75%RH）下での錠剤BのDSCトレースの変化を示す。

【0053】

20

【図17】開放バイアル中での加速条件（40 /75%RH）下での錠剤BのDSCトレースの変化を示す。

【発明を実施するための形態】

【0054】

（発明の詳細な説明）

（定義）

以下の用語は、それとともに以下に提示された意味を有することが意図され、本発明の説明及び意図される範囲を理解する際に有用である。

【0055】

化合物、そのような化合物を含有する医薬組成物、並びにそのような化合物及び組成物を使用する方法を含み得る、本発明を説明する場合、以下の用語は、存在するならば、別途指示されない限り、以下の意味を有する。本明細書に記載される場合、下記に定義された部分はいずれも、様々な置換基で置換され得ること、及びそれぞれの定義は、そのような置換部分を以下に示されるようなその範囲内に含むことが意図されることも理解されるべきである。別途明記されない限り、「置換された」という用語は、以下に示されるように定義されるものとする。「基」及び「ラジカル」という用語は、本明細書で使用される場合、互換的であるとみなすことができることがさらに理解されるべきである。

30

【0056】

「a」及び「an」という冠詞は、本明細書において、1つ又は複数の（すなわち、少なくとも1つの）該冠詞の文法上の対象を指すために使用することができる。例として、「類似体(an analogue)」は、1つの類似体又は複数の類似体を意味する。

40

【0057】

本明細書で使用されるように、「本発明の医薬組成物」という用語は、適切な医薬として許容し得る賦形剤と組み合わせた医薬として許容し得る活性成分を含む混合物を意味し、該医薬として許容し得る成分は、化合物シクロプロパンカルボン酸{5-[4-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル}-アミドの医薬として許容し得る酸付加塩、又はその酸付加塩の溶媒和物もしくは水和物である。

【0058】

医薬賦形剤は、安全性について適切に評価されており、経口固形剤形に意図的に含まれ

50

ている医薬として許容し得る活性成分以外の物質である。例えば、賦形剤は、製造中の薬物送達系の処理に役立ち、安定性、バイオアベイラビリティ、もしくは患者の受容性を保護するか、支持するか、又は高めるか、製品の特定を助けるか、又は貯蔵もしくは使用中の薬物の全体的な安全性、有効性もしくは送達の他の全ての属性を向上させることができる。賦形剤の例としては、例えば、限定されないが、不活性固体希釈剤（増量剤、例えば、ラクトース）、結合剤（例えば、デンプン）、流動促進剤（例えば、コロイド状シリカ）、滑沢剤（例えば、植物油などの非イオン性滑沢剤）、崩壊剤（例えば、デンプン、ポリビニルピロリドン）、優れたポリマーコーティング（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、着色剤（例えば、酸化鉄）、及び/又は界面活性剤（例えば、非イオン性界面活性剤）が挙げられる（Roweらの文献、2009）。

10

【0059】

本明細書で使用されるように、「医薬の製剤化」という用語は、活性薬物を含む異なる化学物質を組み合わせ、最終的な医薬品を製造するプロセスを意味する。製剤の例としては、経腸製剤（錠剤、カプセル剤）、非経口製剤（液体、凍結乾燥粉末）、又は局所製剤（皮膚用、吸入用）が挙げられる。

【0060】

「医薬として許容し得る」とは、動物、より特にはヒトでの使用について、連邦政府もしくは州政府の規制当局又は米国以外の国の対応する規制当局により承認されている又は承認され得ること、或いは米国薬局方又は他の一般に認められた薬局方に記載されていることを意味する。

20

【0061】

「医薬として許容し得る塩」は、医薬として許容し得るものであって、かつ親化合物の所望の薬理活性を保有する、本発明の化合物の塩を指す。特に、そのような塩は、無毒であり、無機又は有機の酸付加塩及び塩基付加塩であり得る。具体的に、そのような塩としては：(1)無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、及びリン酸などとともに形成されるか；又は有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、3級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、及びムコン酸などとともに形成される酸付加塩；或いは(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンにより置換されているか；又は有機塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、及びN-メチルグルカミンなどと配位するとき形成される塩が挙げられる。塩としては、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、及びテトラアルキルアンモニウムなど；並びに化合物が塩基性官能基を含有する場合、無毒な有機酸又は無機酸の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、及びシュウ酸塩などがさらに挙げられる。より特には、このような塩は、臭化水素酸、塩酸、硫酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、メタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、リン酸、エタンスルホン酸、マロン酸、2,5-ジヒドロキシ安息香酸、又はL-酒石酸で形成される。

30

40

【0062】

「医薬として許容し得るカチオン」という用語は、酸性官能基の許容し得るカチオン性対イオンを指す。そのようなカチオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、及びテトラアルキルアンモニウムカチオンなどによって例示される

50

。

【0063】

「医薬として許容し得るビヒクル」は、それとともに本発明の化合物が投与される希釈剤、補助剤、賦形剤、又は担体を指す。

【0064】

「溶媒和物」は、溶媒と、通常、加溶媒分解反応によって関連している化合物の形態を指す。この物理的関連には、水素結合が含まれる。従来の溶媒としては、水、エタノール、及び酢酸などが挙げられる。本発明の化合物は、例えば、結晶形態で調製することができ、溶媒和されたものであっても、水和されたものであってもよい。好適な溶媒和物には、医薬として許容し得る溶媒和物、例えば、水和物が含まれ、さらに、化学量論的溶媒和物と非化学量論的溶媒和物の両方が含まれる。ある例において、溶媒和物は、例えば、1以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子中に組み込まれている場合、分離することができる。「溶媒和物」は、溶液相と分離可能溶媒和物との両方を包含する。代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノール和物、及びメタノール和物が挙げられる。

【0065】

「不活性固体希釈剤」又は「固体希釈剤」又は「希釈剤」という用語は、錠剤及び/又はカプセル剤に適切な剤形のサイズ、性能及び処理特性を生成するために使用される材料を指す。不活性固体希釈剤は、充填剤又は充填材とも呼ぶことができる。希釈剤の特定の例としては、セルロース粉末、ケイ化微結晶セルロースアセテート、圧縮糖、粉砂糖、トウモロコシデンプン及びアルファ化デンプン、デキストレート、デキストリン、デキストロース、エリトリール、エチルセルロース、フルクトース、フマル酸、パルミトステアリン酸グリセリル、吸入用乳糖、イソマルト、カオリン、ラクチトール、ラクトース、無水の、一水和物及びトウモロコシデンプン、噴霧乾燥一水和物及び微結晶性セルロース、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、中鎖トリグリセリド、微結晶性セルロース、ポリデキストロース、ポリメタクリレート、シメチコン、ソルビトール、アルファ化デンプン、滅菌トウモロコシ、スクロース、球状糖、スルホブチルエーテル-シクロデキストリン、タルク、トラガカント、トレハロース、又はキシリトールが挙げられる。希釈剤のより特定の例としては、セルロース粉末、ケイ化微結晶セルロースアセテート、圧縮糖、トウモロコシデンプン及びアルファ化デンプン、デキストロース、フルクトース、グリセリルパルミトステアレート、無水の、一水和物及びトウモロコシデンプン、噴霧乾燥一水和物及び微結晶性セルロース、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、中鎖トリグリセリド、微結晶性セルロース、ポリデキストロース、ソルビトール、デンプン、アルファ化、スクロース、球状糖、トレハロース、又はキシリトールが挙げられる。

【0066】

「滑沢剤」は、成分が共に凝集したり、タブレットパンチ又はカプセル充填機に付着したりするのを防ぐ材料を指す。滑沢剤はまた、錠剤の形成及び放出が、固体とダイ壁との間の摩擦が低い状態で行われ得るのを保証する。滑沢剤の特定の例としては、キャノーラ油、硬化ヒマシ油、綿実油、ベヘン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、中鎖トリグリセリド、鉱物油、軽油、オクチルドデカノール、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンステアレート、ポリビニルアルコール、デンプン、又は水素化植物油が挙げられる。希釈剤のより特定の例としては、ベヘン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、又は水素化植物油が挙げられる。

【0067】

「崩壊剤」は、吸収のために、湿ったときに溶解して、錠剤を消化管でバラバラにし、活性成分を放出する材料を指す。崩壊剤は、錠剤が水と接触したときに、急速により小さな断片に分解して、溶解を促進するのを保証する。崩壊剤の特定の例としては、アルギン酸、粉末セルロース、キトサン、コロイド状二酸化ケイ素、トウモロコシデンプン及びアルファ化デンプン、クロスボビドン、グリシン、グアーガム、低置換ヒドロキシプロピル

セルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロース、又はポビドンが挙げられる。

【0068】

「着色剤」という用語は、製剤に色を付与する薬剤を説明する。着色剤の特定の例としては、酸化鉄、又は合成有機色素が挙げられる（米国食品医薬品局、連邦規則集、タイトル21 CFR Part73、サブパートB）。

【0069】

「可塑薬剤」又は「可塑剤」という用語は、フィルム又はコーティングの柔軟性を促進するために添加される薬剤を指す。可塑剤の特定の例としては、ポリエチレングリコール又はプロピレングリコールが挙げられる。

【0070】

本発明の文脈における「顔料」という用語は、不溶性着色剤を指す。

【0071】

「フィルムコーティング剤」又は「コーティング剤」又は「コーティング材料」という用語は、剤形の外面上に化粧層又は機能性層を生成するために使用される薬剤を指す。フィルムコーティング剤の特定の例としては、グルコースシロップ、マルトデキストリン、アルギン酸塩、又はカラギーナンが挙げられる。

【0072】

「流動促進剤」は、粒子間の摩擦及び凝集性を低減することにより、粉末の流動を促進するために使用される材料を指す。これらは、ダイ壁摩擦を低減する能力を持たないので、滑沢剤と組み合わせて使用される。流動促進剤の特定の例としては、粉末セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、疎水性コロイド状シリカ、二酸化ケイ素、又はタルクが挙げられる。流動促進剤のより特定の例としては、コロイド状二酸化ケイ素、疎水性コロイド状シリカ、二酸化ケイ素、又はタルクが挙げられる。

【0073】

「香味剤」は、不快な味の活性成分をマスクし、薬物療法のコースを完了するという患者の承諾を得やすくするために用いることができる材料を指す。香味剤は、天然（例えば、果実抽出物）又は人工のものであり得る。香味剤の非限定的な例としては、ミント、チェリー、アニス、モモ、アプリコット、甘草、ラズベリー、又はバニラが挙げられる。

【0074】

「対象」には、ヒトが含まれる。「ヒト」、「患者」、及び「対象」という用語は、本明細書において互換的に使用される。

【0075】

「有効量」は、疾患の治療のために対象に投与されたとき、そのような疾患の治療をもたらすのに十分である、本発明の化合物の量を意味する。「有効量」は、化合物、疾患及びその重症度、並びに治療されるべき対象の年齢、体重などによって異なり得る。

【0076】

「予防する」又は「予防」は、疾患もしくは障害を獲得するか又は発症するリスクを低下させること（すなわち、疾患の発症前に、疾患を引き起こす原因物質に暴露されるか、又は疾患に罹る素因を有し得る対象において、疾患の臨床症状の少なくとも1つを発症させないこと）を指す。

【0077】

「予防(prophylaxis)」という用語は、「予防(prevention)」に関連し、その目的が、疾患を治療するか又は治癒させることなく、疾患を予防することである対策又は処置を指す。予防対策の非限定的な例としては、ワクチンの投与；例えば、動けないことが原因で血栓症のリスクがある入院患者への低分子量ヘパリンの投与；及びマラリアが風土病であるか、又はマラリアに罹るリスクが高い地理的地域への訪問に先立つ抗マラリア剤、例えば、クロロキンの投与を挙げることができる。

【0078】

任意の疾患もしくは障害を「治療する」又は任意の疾患もしくは障害の「治療」は、一実施態様において、疾患又は障害を改善させること（すなわち、疾患を止めること、又は

10

20

30

40

50

その臨床症状のうちの少なくとも1つの徴候、範囲、もしくは重症度を低下させること)を指す。別の実施態様において、「治療する」又は「治療」は、対象によって認識されることができない、少なくとも1つの物理的パラメータを改善させることを指す。また別の実施態様において、「治療する」又は「治療」は、疾患又は障害を、物理的に調節すること(例えば、認識可能な症状の安定化)、生理的に調節すること(例えば、物理的パラメータの安定化)、又はその両方のいずれかを指す。さらなる実施態様において、「治療する」又は「治療」は、疾患の進行を遅らせることに関する。

【0079】

本明細書で使用されるように、「炎症性疾患」という用語は、関節リウマチ、変形性関節症、若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、アレルギー性気道疾患(例えば、喘息、鼻炎)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、炎症性腸疾患(例えば、クローン病、ウィップル、慢性潰瘍性大腸炎、又は大腸炎)、内毒素誘発性疾患状態(例えば、バイパス手術後の合併症、又は例えば、慢性心不全の一因となる慢性内毒素状態)、及び軟骨、例えば、関節の軟骨を侵す関連疾患を含む疾病群を指す。特に、この用語は、関節リウマチ、変形性関節症、アレルギー性気道疾患(例えば、喘息)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、並びに炎症性腸疾患を指す。より特に、この用語は、関節リウマチ、及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)を指す。

【0080】

本明細書で使用されるように、「自己免疫疾患(複数可)」という用語は、COPDなどの病態を含む閉塞性気道疾患、喘息(例えば、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、小児喘息)、特に、慢性又は難治性喘息(例えば、遅発型喘息及び気道過剰応答)、気管支喘息を含む気管支炎、全身エリテマトーデス(SLE)、皮膚エリテマトーデス(erythrematosis)、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、乾癬、ドライアイ疾患、I型糖尿病及びそれに伴う合併症、アトピー性湿疹(アトピー性皮膚炎)、甲状腺炎(橋本甲状腺炎及び自己免疫性甲状腺炎)、接触性皮膚炎及びさらなる湿疹様皮膚炎、炎症性腸疾患(例えば、クローン病、ウィップル、慢性潰瘍性大腸炎、又は大腸炎)、アテローム性動脈硬化症、並びに筋萎縮性側索硬化症を含む疾患群を指す。特に、この用語は、COPD、喘息、全身エリテマトーデス、I型糖尿病、及び炎症性腸疾患を指す。

【0081】

本明細書で使用されるように、「増殖性疾患(複数可)」という用語は、癌(例えば、子宮平滑筋肉腫又は前立腺癌)、骨髓増殖性障害(例えば、真性多血症、本態性血小板血症、及び骨髓線維症)、白血病(例えば、急性骨髓性白血病、急性及び慢性リンパ芽球性白血病)、多発性骨髓腫、乾癬、再狭窄、強皮症、又は線維症などの病態を指す。特に、該用語は、癌、白血病、多発性骨髓腫、及び乾癬を指す。

【0082】

本明細書で使用されるように、「癌」という用語は、皮膚における、又は例えば、限定されないが、乳房、前立腺、肺、腎臓、脾臓、胃、もしくは腸などの身体器官における細胞の悪性又は良性増殖を指す。癌は、隣接組織に浸潤し、遠隔器官、例えば、骨、肝臓、肺、又は脳に広がる(転移する)傾向がある。本明細書で使用されるように、癌という用語は、転移性腫瘍細胞型(例えば、限定されないが、黒色腫、リンパ腫、白血病、線維肉腫、横紋筋肉腫、及び肥満細胞腫)と組織癌型(例えば、限定されないが、結腸直腸癌、前立腺癌、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌、乳癌、脾癌、膀胱癌、腎臓癌、胃癌、膠芽腫、原発性肝癌、卵巣癌、前立腺癌、並びに子宮平滑筋肉腫)の両方を含む。特に、「癌」という用語は、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髓性白血病、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星細胞腫、非定型奇形腫瘍/ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌(骨肉腫及び悪性線維性組織球腫)、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、脳脊髄腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、子宮頸癌、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髓性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、胚芽腫、子宮内膜癌、上衣芽細胞腫、上衣腫、食道癌、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、眼癌、網膜芽腫、胆嚢癌、胃(gastric)(胃(stomach))癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍(GIST)、消化管間質細胞腫瘍、胚細胞腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞(肝臓)癌、ホジキンリンパ腫、下

10

20

30

40

50

咽頭癌、眼内メラノーマ、島細胞腫瘍(内分泌腺腫瘍)、カボジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球増加症、喉頭癌、白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、肝臓癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、パーキットリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、髄芽腫、髄様上皮腫、黒色腫、中皮腫、口腔癌、慢性骨髄性白血病、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、鼻咽頭(asopharyngeal)癌、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔癌、中咽頭癌、骨肉腫、骨の悪性線維性組織球腫、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、膵癌、乳頭腫症、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、中等度分化型の松果体実質腫瘍、松果体芽腫及びテント上未分化神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞新生物/多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞(腎臓)癌、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、肉腫、カボジ、セザリ症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮細胞癌、胃(stomach)(胃(gastric))癌、テント上未分化神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、並びにウィルムス腫瘍を指す。より特には、癌は、乳癌、子宮内膜癌及び子宮頸癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝癌、及び膵臓癌から選択される。

【0083】

本明細書で使用されるように、「白血病」という用語は、血液及び造血器官の腫瘍性疾患を指す。そのような疾患は、宿主を極めて感染及び出血しやすい状態にする骨髄及び免疫系の機能障害を引き起こし得る。特に、白血病という用語は、急性骨髄性白血病(AML)及び急性リンパ芽球性白血病(ALL)並びに慢性リンパ芽球性白血病(CLL)を指す。

【0084】

本明細書で使用されるように、「アレルギー」という用語は、アレルギー性気道疾患(例えば、喘息、鼻炎)、副鼻腔炎、湿疹及び蕁麻疹、並びに食物アレルギー又は昆虫毒に対するアレルギーを含む、免疫系の過敏性障害を特徴とする疾病群を指す。

【0085】

本明細書で使用されるように、本明細書で使用される「喘息」という用語は、原因のいかなるかを問わない(内因性、外因性、又は両方;アレルギー性又は非アレルギー性)、気道狭窄に伴う肺気流の変化を特徴とする任意の肺の障害を指す。喘息という用語は、原因を示す1以上の形容詞とともに使用されてもよい。

【0086】

本明細書で使用されるように、「移植片拒絶」という用語は、例えば、脾臓、幹細胞、骨髄、皮膚、筋肉、角膜組織、神経組織、心臓、肺、心肺の組み合わせ、腎臓、肝臓、腸、膵臓、気管もしくは食道の細胞、組織もしくは固形臓器の同種移植片又は異種移植片、或いは移植片対宿主病の急性又は慢性拒絶反応を指す。

【0087】

本明細書で使用されるように、「軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患」という用語は、変形性関節症、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、痛風性関節炎、敗血症性又は感染性関節炎、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、有痛性骨萎縮症、軟骨無形成症、パジェット病、ティーツェ症候群又は肋軟骨炎、線維筋痛症、骨軟骨炎、神経性又は神経障害性関節炎、関節症、サルコイドーシス、穀粉症、関節水症、周期性疾患、リウマチ性脊椎炎、地方性変形性骨軟骨関節症のような風土性形態の関節炎、ムセルニ病、及びハンディゴデュ病;線維筋痛症、全身性エリテマトーデス、強皮症及び強直性脊椎炎に起因する変性症などの病態を含む。

【0088】

本明細書で使用されるように、「先天性軟骨形成異常(複数可)」という用語は、遺伝性軟骨融解、軟骨異形成症及び偽性軟骨異形成症などの病態、特に、限定されないが、小耳症、無耳症、骨幹端軟骨異形成症、及び関連障害を含む。

10

20

30

40

50

【0089】

本明細書で使用されるように、「IL6の分泌過多に関連する疾患(複数可)」という用語は、キャスルマン病、多発性骨髄腫、乾癬、カポジ肉腫及び/又はメサングウム増殖性糸球体腎炎などの病態を含む。

【0090】

本明細書で使用されるように、「インターフェロンの分泌過多に関連する疾患(複数可)」という用語は、全身性及び皮膚性エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、関節リウマチなどの病態を含む。

【0091】

本明細書で使用されるように、「本発明の塩(複数可)」、及び同等の表現用語は、本明細書に記載の化合物1の医薬として許容し得る塩を包含することを意味する。

10

【0092】

化合物1の他の誘導体は、それらの酸及び酸誘導体形態の両方で活性を有するが、酸感受性形態では、多くの場合、哺乳類生物における溶解性、組織適合性、又は遅延放出という利点を付与する(Bundgard, Hの文献、1985)。

【0093】

本明細書で使用されるように、「同位体変種」という用語は、そのような化合物を構成する原子のうちの1以上において非天然の同位体比率を含有する化合物を指す。例えば、化合物の「同位体変種」は、例えば、重水素(^2H 又は D)、炭素-13(^{13}C)、窒素-15(^{15}N)、又は同類のものなどの1以上の非放射性同位体を含有することができる。そのような同位体置換が行なわれる化合物において、以下の原子は、存在する場合、例えば、任意の水素が $^2\text{H}/\text{D}$ となり得、任意の炭素が ^{13}C となり得、又は任意の窒素が ^{15}N となり得るように、異なり得るといふこと、並びにそのような原子の存在及び配置は当業者の能力の範囲内で決定され得るといふことが理解されるであろう。同様に、本発明は、例えば、得られる化合物を薬物及び/又は基質の組織分布研究に使用することができる場合、放射性同位体を用いた同位体変種の調製を含むことができる。放射性同位体トリチウム、すなわち ^3H 、及び炭素-14、すなわち ^{14}C は、それらの取込みが容易であり、かつ検出手段が整っていることを考慮すると、本目的に特に有用である。さらに、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、及び ^{13}N などの陽電子放出同位体で置換されており、かつ陽電子放出断層撮影(PET)研究において基質受容体占有率を調べるのに有用である化合物を調製することができる。

20

30

【0094】

本明細書に提供される化合物の全ての同位体変種は、放射性であるかどうかに関わらず、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【0095】

「互変異性体」は、特定の化合物構造の互換的形態であり、かつ水素原子及び電子の置換の点で異なる、化合物を指す。したがって、2つの構造は、電子及び原子(通常、 H)の移動を介して平衡となり得る。例えば、エノールとケトンでは、酸又は塩基のいずれかによる処理により速やかに相互変換されるので、互変異性体である。互変異性の別の例は、フェニルニトロメタンのアシ形態及びニトロ形態であり、これらは酸又は塩基による処理により同様に形成される。

40

【0096】

互変異性形態は、対象となる化合物の最適な化学反応性及び生体活性の実現に関連し得る。

【0097】

本発明の化合物が代謝されて、生物学的に活性のある代謝物を生じ得ることが理解されるであろう。

【0098】

(本発明)

本発明は、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくは

50

インターフェロンの分泌過多に関連する疾患の予防並びに/又は治療に有用である、化合物シクロプロパンカルボン酸{5-[4-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル}-アミド(化合物1)の医薬として許容し得る塩を含有する医薬組成物、並びにそのような組成物の調製方法に関する。特に、医薬組成物は、チロシンキナーゼファミリーのJAK、より特にはJAK1を阻害する。

【0099】

本発明はまた、本発明の医薬組成物を投与することによる、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患の予防並びに/又は治療方法を提供する。

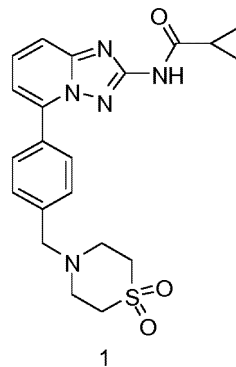
10

【0100】

したがって、第一の態様において、以下を含む本発明の医薬組成物が提供される：

(i)化合物1の塩酸塩又はこの酸付加塩の溶媒和物もしくは水和物；

【化3】



20

及び

(ii)不活性固体希釈剤。

【0101】

したがって、第2の態様において、以下を含む本発明の医薬組成物が提供される：

(i)化合物1の塩酸塩又はこの酸付加塩の溶媒和物もしくは水和物；

30

(ii)不活性固体希釈剤；及び

(iii)滑沢剤。

【0102】

別の態様において、以下を含む本発明の医薬組成物が提供される：

(i)化合物1の塩酸塩又はこの酸付加塩の溶媒和物もしくは水和物；

(ii)不活性固体希釈剤；

(iii)滑沢剤；及び

(iv)非イオン性崩壊剤。

【0103】

さらに別の態様において、以下を含む本発明の医薬組成物が提供される：

40

(i)化合物1の塩酸塩又はこの酸付加塩の溶媒和物もしくは水和物；

(ii)不活性固体希釈剤；

(iii)滑沢剤；

(iv)非イオン性崩壊剤；及び

(v)流動促進剤。

【0104】

別の実施態様において、本発明の医薬組成物は化合物1の塩酸塩を含み、該塩は、1:1の[化合物1:HCl]付加物である。

【0105】

別の実施態様において、本発明の医薬組成物は化合物1の塩酸塩を含み、該塩は、化合

50

物1の塩酸塩の溶媒和物である。特定の実施態様において、該塩は水和物である。より特定の実施態様において、該塩は一水和物、二水和物、又は三水和物である。最も特定の実施態様において、該塩は三水和物である。

【0106】

別の実施態様において、本発明の医薬組成物は、化合物1の塩を含み、本発明の塩は無水物である。

【0107】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は化合物1の塩酸塩を含み、該塩は、1:1:1～1:1:4の[化合物1:HCl:H₂O]付加物である。特定の実施態様において、本発明の医薬組成物は化合物1の塩酸塩を含み、該塩は、1:1:1、1:1:2又は1:1:3の[化合物1:HCl:H₂O]付加物である。より特定の実施態様において、本発明の医薬組成物は化合物1の塩酸塩を含み、該塩は、1:1:3[化合物1:HCl:H₂O]付加物である。

10

【0108】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は化合物1の塩酸塩を含み、該塩は、粉末X線回折スペクトルにピークを示す。

【0109】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は化合物1の塩酸塩を含み、該塩は固体結晶形態にある。

【0110】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は化合物1の塩酸塩を含み、該塩は、少なくとも以下の位置：7.3, 8.4, 8.8, 10.7, 12.0, 12.2, 13.2, 13.7, 14.5, 16.3, 16.7, 17.6, 19.3, 20.2, 20.6, 21.0, 21.4, 21.8, 22.8, 23.4, 23.9, 24.5, 25.2, 25.7, 25.9, 26.4, 27.2, 27.7, 28.3, 28.6, 28.9, 29.2, 29.6, 7及び32.7° $2 \pm 0.2^\circ$ のうちの1以上において粉末X線回折スペクトルによって特徴付けられる固体結晶形態の1:1:3[化合物1:HCl:H₂O]付加物である。

20

【0111】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は化合物1の塩酸塩を含み、該塩は、少なくとも以下の位置：7.3, 8.4, 8.8, 10.7, 12.0, 12.2, 13.2, 13.7, 14.5, 16.3, 16.7, 17.6, 19.3, 20.2, 20.6, 21.0, 21.4, 21.8, 22.8, 23.4, 23.9, 24.5, 25.2, 25.7, 25.9, 26.4, 27.2, 27.7, 28.3, 28.6, 28.9, 29.2, 29.6, 7及び32.7° $2 \pm 0.2^\circ$ のうちの少なくとも5, 10, 15, 20, 25, 30又はそれ以上において粉末X線回折スペクトルによって特徴付けられる固体結晶形態の1:1:3[化合物1:HCl:H₂O]付加物である。

30

【0112】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は化合物1の塩酸塩を含み、該塩は、少なくとも以下の位置：7.3, 8.4, 8.8, 10.7, 12.0, 12.2, 13.2, 13.7, 14.5, 16.3, 16.7, 17.6, 19.3, 20.2, 20.6, 21.0, 21.4, 21.8, 22.8, 23.4, 23.9, 24.5, 25.2, 25.7, 25.9, 26.4, 27.2, 27.7, 28.3, 28.6, 28.9, 29.2, 29.6, 7及び32.7° $2 \pm 0.2^\circ$ の全てにおいて粉末X線回折スペクトルによって特徴付けられる固体結晶形態の1:1:3[化合物1:HCl:H₂O]付加物である。

【0113】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は化合物1の塩酸塩を含み、該塩は、図1に示すような2シート角に関して表される粉末X線回折XRPDパターンによって特徴付けられる固体結晶形態の1:1:3[化合物1:HCl:H₂O]付加物である。

40

【0114】

一実施態様において、固体結晶形態の1:1:3[化合物1:HCl:H₂O]付加物は、レーザー回折(表II)によって測定されるように、1000 µm未満の粒径を有する。特定の実施態様において、固体結晶形態の1:1:3[化合物1:HCl:H₂O]付加物は、50 µm～800 µmの粒径を有する。より特定の実施態様において、固体結晶形態の1:1:3[化合物1:HCl:H₂O]付加物は、200 µm～600 µmの粒径を有する。最も特定の実施態様において、固体結晶形態の1:1:3[化合物1:HCl:H₂O]付加物は、150 µm～350 µmの粒径を有する。

50

【0115】

一実施態様において、化合物1の塩酸塩は、本発明の医薬組成物の重量で1～50.1%を構成している。特定の実施態様において、化合物1の塩酸塩は、本発明の医薬組成物の重量で1～50%、5～45%、10～40%、15～35%、又は20～30%を構成している。最も特定の実施態様において、化合物1の塩酸塩は、本発明の医薬組成物の重量で22.5～27.5%を構成している。

【0116】

一実施態様において、化合物1の塩酸塩を含む本発明の医薬組成物は、任意のさらなるイオン性賦形剤を2%未満含む。特定の実施態様において、化合物1の塩酸塩を含む本発明の医薬組成物は、任意のさらなるイオン性賦形剤を1%未満含む。より特定の実施態様において、化合物1の塩酸塩を含む本発明の医薬組成物は、任意のさらなるイオン性賦形剤を0.5%未満含む。最も特定の実施態様において、化合物1の塩酸塩を含む本発明の医薬組成物は、任意のさらなるイオン性賦形剤を実質的に含まない。

【0117】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は、さらに不活性固体希釈剤を含む。特定の実施態様において、該不活性固体希釈剤は、セルロース粉末、ケイ化微結晶セルロースアセテート、圧縮糖、粉砂糖、トウモロコシデンプン及びアルファ化デンプン、デキストレート、デキストリン、デキストロース、エリトリール、エチルセルロース、フルクトース、フマル酸、パルミトステアリン酸グリセリル、吸入用乳糖、イソマルト、カオリン、ラクチトール、ラクトースの無水物、一水和物及びトウモロコシデンプン、噴霧乾燥一水和物及び微結晶性セルロース、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、中鎖トリグリセリド、微結晶性セルロース、ポリデキストロース、ポリメタクリレート、シメチコン、ソルビトール、アルファ化デンプン、滅菌トウモロコシ、スクロース、球状糖、スルホブチルエーテル-シクロデキストリン、タルク、トラガカント、トレハロース、及びキシリトールから選択される。特定の実施態様において、該不活性固体希釈剤は、セルロース誘導体、ラクトース、ポリオール類、糖類、デキストリン、及びデンプンから選択される。より特定の実施態様において、該不活性固体希釈剤は、微結晶性セルロース、マンニトール、ソルビトール、又はラクトースである。最も特定の実施態様において、該不活性固体希釈剤は、微結晶性セルロースである。

【0118】

一実施態様において、該不活性固体希釈剤は、本発明の医薬組成物の重量で49.9～99%を構成している。特定の実施態様において、該不活性固体希釈剤は、本発明の医薬組成物の重量で49.9～94%、50～99%、50～90%、55～85%、60～80%、又は65～75%を構成している。最も特定の実施態様において、該不活性固体希釈剤は、本発明の医薬組成物の重量で67.5～72.5%を構成している。

【0119】

本発明の医薬組成物は、典型的には、さらに滑沢剤を含む。該滑沢剤は、好ましくは、ステアリン酸マグネシウム以外のものである。より一般的には、該滑沢剤は、ステアリン酸もしくは他の脂肪酸、カルボン酸又はスルホン酸のアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩以外のものであることが好ましい。例えば、該滑沢剤は、脂肪酸、カルボン酸又はスルホン酸の金属塩以外のものであり得る。一般的な一実施態様において、該滑沢剤は、非イオン性滑沢剤である。特定の実施態様において、該滑沢剤は、キャノーラ油、硬化ヒマシ油、綿実油、ベヘン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、中鎖トリグリセリド、鉱物油、軽油、オクチルドデカノール、ポリキサマー、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンステアレート、ポリビニルアルコール、デンプン、及び水素化植物油から選択される。別の特定の実施態様において、該滑沢剤は、植物油、動物油、ポリエチレングリコール、及びグリセロールエステル類から選択される。より特定の実施態様において、該滑沢剤は、植物油（例えば、Lubritab（登録商標））、グリセロールジベヘネート、又はPEG 10,000である。最も特定の実施態様において、該滑沢剤は、グリセロールジベヘネートである。

【0120】

一実施態様において、該滑沢剤は、本発明の医薬組成物の重量で0.1~5%を構成している。特定の実施態様において、該滑沢剤は、本発明の医薬組成物の重量で0.5~4%を構成している。より特定の実施態様において、該滑沢剤は、本発明の医薬組成物の重量で1~3%を構成している。最も特定の実施態様において、該滑沢剤は、本発明の医薬組成物の重量で1.5~2.5%を構成している。

【0121】

一実施態様において、本発明の医薬組成物はさらに崩壊剤を含む。該崩壊剤は、非イオン性崩壊剤であり得る。特定の実施態様において、該崩壊剤は、アルギン酸、粉末セルロース、キトサン、コロイド状二酸化ケイ素、トウモロコシデンプン及びアルファ化デンプン、クロスボビドン、グリシン、グアーガム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロース、及びボビドンから選択される。より特定の実施態様において、該崩壊剤は、デンプン、セルロース、グアーガム、及びポリビニルポリマーから選択される。別のより特定の実施態様において、該崩壊剤は、クロスボビドン（ポリビニルポリピロリドン）、アルファ化デンプン、又は微結晶性セルロースである。最も特定の実施態様において、該崩壊剤はクロスボビドンである。

【0122】

一実施態様において、該崩壊剤は、本発明の医薬組成物の重量で0.1~10%を構成している。別の実施態様において、該崩壊剤は、本発明の医薬組成物の重量で0.1~5%を構成している。特定の実施態様において、該崩壊剤は、本発明の医薬組成物の重量で0.5~4%を構成している。より特定の実施態様において、該崩壊剤は、本発明の医薬組成物の重量で1~3%を構成している。最も特定の実施態様において、該崩壊剤は、本発明の医薬組成物の重量で1.5~2.5%を構成している。

【0123】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は、さらに流動促進剤を含む。特定の実施態様において、該流動促進剤は、粉末セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、疎水性コロイド状シリカ、二酸化ケイ素、及びタルクから選択される。より特定の実施態様において、該流動促進剤は、シリカ、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、セルロース、及びデンプンである。最も特定の実施態様において、該流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。

【0124】

一実施態様において、該流動促進剤は、本発明の医薬組成物の重量で0.1~1%を構成している。特定の実施態様において、該流動促進剤は、本発明の医薬組成物の重量で0.1~0.5%を構成している。より特定の実施態様において、該流動促進剤は、本発明の医薬組成物の重量で0.2~0.3%を構成している。

【0125】

一実施態様において、本発明は、以下を含む本発明の医薬組成物を提供する：

(i) 1~50重量%の1:1:3の[化合物1:HCl:H₂O]付加物；及び

(ii) 50~99重量%の不活性固体希釈剤。

【0126】

一実施態様において、本発明は、以下を含む本発明の医薬組成物を提供する：

(i) 1~50重量%の1:1:3の[化合物1:HCl:H₂O]付加物；

(ii) 49.9~94重量%の不活性固体希釈剤；及び

(iii) 0.1~5重量%の滑沢剤。

【0127】

別の実施態様において、本発明は、以下を含む本発明の医薬組成物を提供する：

(i) 1~50重量%の1:1:3の[化合物1:HCl:H₂O]付加物；

(ii) 49.9~94重量%の不活性固体希釈剤；

(iii) 0.1~5重量%の滑沢剤；

(iv) 0.5~5重量%の崩壊剤；及び

- (v) 0～1重量%の流動促進剤;並びに必要なに応じて
(vi) 1種以上のさらなる医薬として許容し得る賦形剤。

【0128】

別の実施態様において、本発明は、以下を含む本発明の医薬組成物を提供する:

- (i) 10～40重量%の1:1:3の[化合物1:HCl:H₂O]付加物;
(ii) 55～90重量%の不活性固体希釈剤;
(iii) 1～5重量%の滑沢剤;
(iv) 1～4重量%の崩壊剤;及び
(v) 0.1～1重量%の流動促進剤;並びに必要なに応じて
(vi) 1種以上のさらなる医薬として許容し得る賦形剤。

10

【0129】

さらなる実施態様において、本発明は、以下を含む本発明の医薬組成物を提供する:

- (i) 15～35重量%の1:1:3の[化合物1:HCl:H₂O]付加物;
(ii) 55～85重量%の不活性固体希釈剤;
(iii) 1.5～5重量%の滑沢剤;
(iv) 1.5～3重量%の崩壊剤;及び
(v) 0.2～0.3重量%の流動促進剤;並びに必要なに応じて
(vi) 1種以上のさらなる医薬として許容し得る賦形剤。

【0130】

別の実施態様において、本発明は、以下を含む本発明の医薬組成物を提供する:

20

- (i) 22～35重量%の1:1:3の[化合物1:HCl:H₂O]付加物;
(ii) 57～75重量%の微結晶セルロースを含む不活性固体希釈剤;
(iii) 1.5～5重量%の水素化植物油滑沢剤;
(iv) 1.75～2.25重量%の架橋ポリビニルピロリドンの崩壊剤の重量;及び
(v) 0.2～0.3重量%の流動促進剤としてのコロイド状二酸化ケイ素;並びに必要なに応じて
(vi) 1種以上のさらなる医薬として許容し得る賦形剤。

【0131】

上述の実施態様の各々において、任意のさらなる医薬として許容し得る賦形剤(vi)は、典型的には、仮にあったとして、50重量%未満、より通常は30重量%未満又は20重量%未満又は15重量%未満又は10重量%未満の量で存在する。一実施態様において、任意のさらなる医薬として許容し得る賦形剤(vi)は、仮にあったとして、10重量%未満、例えば、5重量%未満又は1重量部未満の量で存在する。特定の一実施態様において、さらなる医薬として許容し得る賦形剤(vi)は実質的存在しない。

30

【0132】

一実施態様において、以下を含む本発明の医薬組成物が提供される:

- (i) 約24.4重量%の1:1:3の[化合物1:HCl:H₂O]付加物;
(ii) 約71.35重量%の不活性固体希釈剤;
(iii) 約2重量%の滑沢剤;
(iv) 約2重量%の非イオン性崩壊剤;及び
(v) 約0.25重量%の流動促進剤。

40

【0133】

別の実施態様において、以下を含む本発明の医薬組成物が提供される:

- (i) 約32.27重量%の1:1:3の[化合物1:HCl:H₂O]付加物;
(ii) 約60.48重量%の不活性固体希釈剤;
(iii) 約5重量%の滑沢剤;
(iv) 約2重量%の非イオン性崩壊剤;及び
(v) 約0.25重量%の流動促進剤。

【0134】

一実施態様において、上記の医薬組成物が提供され、前記組成物の少なくとも90%は、溶解媒体として0.01NのHCl中、 37 ± 0.5 、75rpmの速度でパドル法を用いて測定した場合

50

、40 /75%相対湿度で、開放受容器中で1カ月間貯蔵した後、約5分以内に溶解される。

【0135】

一実施態様において、上記の医薬組成物が提供され、前記組成物の少なくとも95%は、溶解媒体として0.01NのHCl中、 37 ± 0.5 、75rpmの速度でパドル法を用いて測定した場合、40 /75%相対湿度で、開放受容器中で1カ月間貯蔵した後、約15分以内に溶解される。

【0136】

各実施態様について指定したグループを、概して、上記で別々に記載してきたが、本発明は、その範囲内にそのような実施態様の全ての組み合わせを含むことが意図される。

【0137】

各実施態様について指定したグループを、概して、上記で別々に記載してきたが、本発明は、その範囲内に開示される実施態様のいずれかの変数の全ての組み合わせを含むことが意図される。

10

【0138】

或いは、実施態様、又はその組み合わせから指定される変数のうちの1以上の除外も、本発明によって企図される。

【0139】

本発明の医薬組成物は、医薬として有効な量で投与され、前記実際に投与される量は、典型的には、治療される病態、選択される投与経路、投与される実際の本発明の医薬組成物、個々の患者の年齢、体重、及び反応、並びに患者の症状の重症度などを含む、関連する状況を考慮して、医師により決定される。

20

【0140】

本発明の医薬組成物は、経口経路によって投与され、正確な投薬を容易にするために、単位剤形で提示される。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物の単位投薬量として好適な物理的に別個の単位を指し、各々の単位は、好適な医薬賦形剤、ビヒクル、又は担体と関連した、所望の治療効果を生じるように計算された所定の分量の活性材料を含有する。典型的な単位剤形としては、予め充填され、予め測定された丸剤、錠剤、又はカプセル剤などが挙げられる。

【0141】

経口投与可能な、注射可能な、又は局所的に投与可能な組成物のための上記成分は、代表的なものにすぎない。他の材料及び加工技術などは、引用により本明細書中に組み込まれている、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第17版, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvaniaのパート8に記載されている。

30

【0142】

(治療方法)

一実施態様において、本発明は、医薬において使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、本発明は、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患の予防並びに/又は治療において使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。

【0143】

40

一実施態様において、本発明は、医薬における本発明の医薬組成物の使用を提供する。特定の実施態様において、本発明は、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患の予防並びに/又は治療における本発明の医薬組成物の使用を提供する。

【0144】

別の実施態様において、本発明は、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患の予防並びに/又は治療に使用するための医薬の製造に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。

50

【0145】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患に罹患している哺乳動物の予防並びに/又は治療方法であって、前記病態の治療又は予防について本明細書に記載される有効量の本発明の医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。

【0146】

一実施態様において、本発明は、さらに別の治療剤を含む本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、他の治療剤は、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患の治療剤である。

10

【0147】

一実施態様において、本発明は、炎症性疾患の予防及び/又は治療に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、該炎症性疾患は、関節リウマチ、変形性関節症、アレルギー性気道疾患（例えば、喘息）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び炎症性腸疾患（例えば、クローン病、ウィップル、慢性潰瘍性大腸炎、又は大腸炎）から選択される。より特には、該炎症性疾患は、関節リウマチ、及び炎症性腸疾患（例えば、クローン病、ウィップル、慢性潰瘍性大腸炎、又は大腸炎）から選択される。

20

【0148】

一実施態様において、本発明は、炎症性疾患の予防及び/又は治療における本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、該炎症性疾患は、関節リウマチ、変形性関節症、アレルギー性気道疾患（例えば、喘息）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び炎症性腸疾患（例えばクローン病、ウィップル、慢性潰瘍性大腸炎、又は大腸炎）から選択される。より特には、該炎症性疾患は、関節リウマチ、及び炎症性腸疾患（例えば、クローン病、ウィップル、慢性潰瘍性大腸炎、又は大腸炎）から選択される。

【0149】

別の実施態様において、本発明は、炎症性疾患の予防及び/又は治療に使用するための医薬の製造に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、該炎症性疾患は、関節リウマチ、変形性関節症、アレルギー性気道疾患（例えば、喘息）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び炎症性腸疾患（例えば、クローン病、ウィップル、慢性潰瘍性大腸炎、又は大腸炎）から選択される。より特には、該炎症性疾患は、関節リウマチ、及び炎症性腸疾患（例えば、クローン病、ウィップル、慢性潰瘍性大腸炎、又は大腸炎）から選択される。

30

【0150】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、炎症性疾患に罹患している哺乳動物の予防並びに/又は治療方法であって、前記病態の治療及び/又は予防について本明細書に記載される有効量の本発明の医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。特定の実施態様において、該炎症性疾患は、関節リウマチ、変形性関節症、アレルギー性気道疾患（例えば、喘息）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び炎症性腸疾患（例えば、クローン病、ウィップル、慢性潰瘍性大腸炎、又は大腸炎）から選択される。より特には、該炎症性疾患は、関節リウマチ、及び炎症性腸疾患（例えば、クローン病、ウィップル、慢性潰瘍性大腸炎、又は大腸炎）から選択される。

40

【0151】

一実施態様において、本発明は、自己免疫疾患の予防及び/又は治療に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、該自己免疫疾患は、COPD、喘息（例えば、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、小児喘息）、特に、慢性又は難治性喘息（例えば、遅発型喘息及び気道過剰反応性）、気管支喘息を含む気管支炎、全身エリテマトーデス（SLE）、皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン

50

症候群、多発性硬化症、乾癬、ドライアイ疾患、Ⅰ型糖尿病及びそれと関連する合併症、アトピー性湿疹（アトピー性皮膚炎）、甲状腺炎（橋本甲状腺炎及び自己免疫性甲状腺炎）、接触性皮膚炎及びさらなる湿疹性皮膚炎、炎症性腸疾患（例えば、クローン病、ウィップル、慢性潰瘍性大腸炎、又は大腸炎）、アテローム性動脈硬化症及び筋萎縮性側索硬化症から選択される。特に、該自己免疫疾患は、COPD、喘息、全身性エリテマトーデス、Ⅰ型糖尿病、及び炎症性腸疾患から選択される。

【 0 1 5 2 】

一実施態様において、本発明は、自己免疫疾患の予防及び/又は治療における本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、該自己免疫疾患は、COPD、喘息（例えば、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、小児喘息）、特に、慢性又は難治性喘息（例えば、遅発型喘息及び気道過剰反応性）、気管支喘息を含む気管支炎、全身エリテマトーデス（SLE）、皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、乾癬、ドライアイ疾患、Ⅰ型糖尿病及びそれと関連する合併症、アトピー性湿疹（アトピー性皮膚炎）、甲状腺炎（橋本甲状腺炎及び自己免疫性甲状腺炎）、接触性皮膚炎及びさらなる湿疹性皮膚炎、炎症性腸疾患（例えば、クローン病、ウィップル、慢性潰瘍性大腸炎、又は大腸炎）、アテローム性動脈硬化症及び筋萎縮性側索硬化症から選択される。特に、該自己免疫疾患は、COPD、喘息、全身性エリテマトーデス、Ⅰ型糖尿病、及び炎症性腸疾患から選択される。

10

【 0 1 5 3 】

別の実施態様において、本発明は、自己免疫疾患の予防及び/又は治療に使用するための医薬の製造に使用のための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、該自己免疫疾患は、COPD、喘息（例えば、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、小児喘息）、特に、慢性又は難治性喘息（例えば、遅発型喘息及び気道過剰反応性）、気管支喘息を含む気管支炎、全身エリテマトーデス（SLE）、皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、乾癬、ドライアイ疾患、Ⅰ型糖尿病及びそれと関連する合併症、アトピー性湿疹（アトピー性皮膚炎）、甲状腺炎（橋本甲状腺炎及び自己免疫性甲状腺炎）、接触性皮膚炎及びさらなる湿疹性皮膚炎、炎症性腸疾患（例えば、クローン病、ウィップル、慢性潰瘍性大腸炎、又は大腸炎）、アテローム性動脈硬化症及び筋萎縮性側索硬化症から選択される。特に、該自己免疫疾患は、COPD、喘息、全身性エリテマトーデス、Ⅰ型糖尿病、及び炎症性腸疾患から選択される。

20

30

【 0 1 5 4 】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、自己免疫疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、前記病態の治療及び/又は予防について本明細書に記載される有効量の本発明の医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。特定の実施態様において、該自己免疫疾患は、COPD、喘息（例えば、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、小児喘息）、特に、慢性又は難治性喘息（例えば、遅発型喘息及び気道過剰反応性）、気管支喘息を含む気管支炎、全身エリテマトーデス（SLE）、皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、乾癬、ドライアイ疾患、Ⅰ型糖尿病及びそれと関連する合併症、アトピー性湿疹（アトピー性皮膚炎）、甲状腺炎（橋本甲状腺炎及び自己免疫性甲状腺炎）、接触性皮膚炎及びさらなる湿疹性皮膚炎、炎症性腸疾患（例えば、クローン病、ウィップル、慢性潰瘍性大腸炎、又は大腸炎）、アテローム性動脈硬化症及び筋萎縮性側索硬化症から選択される。特に、該自己免疫疾患は、COPD、喘息、全身性エリテマトーデス、Ⅰ型糖尿病、及び炎症性腸疾患から選択される。

40

【 0 1 5 5 】

一実施態様において、本発明は、増殖性疾患の予防及び/又は治療に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、該増殖性疾患は、癌、及び白血病から選択される。より特定の実施態様において、該増殖性疾患は、乳癌、子宮内膜癌及び子宮頸癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝癌、及び膵臓癌から選択される。

【 0 1 5 6 】

50

一実施態様において、本発明は、増殖性疾患の予防及び/又は治療における本発明の医薬組成物の使用を提供する。特定の実施態様において、該増殖性疾患は、癌、及び白血病から選択される。より特定の実施態様において、該増殖性疾患は、乳癌、子宮内膜癌及び子宮頸癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝癌、及び膵臓癌から選択される。

【0157】

別の実施態様において、本発明は、増殖性疾患の予防及び/又は治療に使用するための医薬の製造に使用のための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、該増殖性疾患は、癌、及び白血病から選択される。より特定の実施態様において、該増殖性疾患は、乳癌、子宮内膜癌及び子宮頸癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝癌、及び膵臓癌から選択される。

10

【0158】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、増殖性疾患に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、前記病態の治療又は予防について本明細書に記載される有効量の本発明の医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。特定の実施態様において、該増殖性疾患は、癌、及び白血病から選択される。より特定の実施態様において、該増殖性疾患は、乳癌、子宮内膜癌及び子宮頸癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝癌、及び膵臓癌から選択される。

【0159】

一実施態様において、本発明は、アレルギーの予防及び/又は治療に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、該アレルギーは、アレルギー性気道疾患（例えば、喘息、鼻炎）、副鼻腔炎、湿疹及び蕁麻疹、並びに食物アレルギー又は昆虫毒に対するアレルギーから選択される。

20

【0160】

一実施態様において、本発明は、アレルギーの予防及び/又は治療における本発明の医薬組成物の使用を提供する。特定の実施態様において、該アレルギーは、アレルギー性気道疾患（例えば、喘息、鼻炎）、副鼻腔炎、湿疹及び蕁麻疹、並びに食物アレルギー又は昆虫毒に対するアレルギーから選択される。

【0161】

別の実施態様において、本発明は、アレルギーの予防及び/又は治療に使用するための医薬の製造に使用のための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、該アレルギーは、アレルギー性気道疾患（例えば、喘息、鼻炎）、副鼻腔炎、湿疹及び蕁麻疹、並びに食物アレルギー又は昆虫毒に対するアレルギーから選択される。

30

【0162】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、アレルギーに罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、前記病態の治療又は予防について本明細書に記載される有効量の本発明の医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。特定の実施態様において、該アレルギーは、アレルギー性気道疾患（例えば、喘息、鼻炎）、副鼻腔炎、湿疹及び蕁麻疹、並びに食物アレルギー又は昆虫毒に対するアレルギーから選択される。

【0163】

一実施態様において、本発明は、移植片拒絶の予防及び/又は治療に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。

40

【0164】

一実施態様において、本発明は、移植片拒絶の予防及び/又は治療における本発明の医薬組成物の使用を提供する。

【0165】

別の実施態様において、本発明は、移植片拒絶の予防及び/又は治療に使用するための医薬の製造に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。

【0166】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、移植片拒絶に罹患している哺乳動物の予

50

防及び/又は治療方法であって、前記病態の治療又は予防について本明細書に記載される有効量の本発明の医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。

【0167】

一実施態様において、本発明は、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患の予防並びに/又は治療に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患は、変形性関節症、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、痛風性関節炎、敗血症性又は感染性関節炎、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、有痛性骨萎縮症、軟骨無形成症、パジェット病、ティーツェ症候群又は肋軟骨炎、線維筋痛症、骨軟骨炎、神経性又は神経障害性関節炎、関節症、サルコイドーシス、穀粉症、関節水症、周期性疾患、リウマチ性脊椎炎、地方病性変形性骨関節炎のような風土性形態の関節炎、ムセルニ病、及びハンディゴデュ病；線維筋痛症、全身性エリテマトーデス、強皮症及び強直性脊椎炎に起因する変性症から選択される。

10

【0168】

一実施態様において、本発明は、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患の予防並びに/又は治療における本発明の医薬組成物の使用を提供する。特定の実施態様において、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患は、変形性関節症、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、痛風性関節炎、敗血症性又は感染性関節炎、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、有痛性骨萎縮症、軟骨無形成症、パジェット病、ティーツェ症候群又は肋軟骨炎、線維筋痛症、骨軟骨炎、神経性又は神経障害性関節炎、関節症、サルコイドーシス、穀粉症、関節水症、周期性疾患、リウマチ性脊椎炎、地方病性変形性骨関節炎のような風土性形態の関節炎、ムセルニ病、及びハンディゴデュ病；線維筋痛症、全身性エリテマトーデス、強皮症及び強直性脊椎炎に起因する変性症から選択される。

20

【0169】

別の実施態様において、本発明は、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患の予防並びに/又は治療に使用するための医薬の製造に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患は、変形性関節症、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、痛風性関節炎、敗血症性又は感染性関節炎、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、有痛性骨萎縮症、軟骨無形成症、パジェット病、ティーツェ症候群又は肋軟骨炎、線維筋痛症、骨軟骨炎、神経性又は神経障害性関節炎、関節症、サルコイドーシス、穀粉症、関節水症、周期性疾患、リウマチ性脊椎炎、地方病性変形性骨関節炎のような風土性形態の関節炎、ムセルニ病、及びハンディゴデュ病；線維筋痛症、全身性エリテマトーデス、強皮症及び強直性脊椎炎に起因する変性症から選択される。

30

【0170】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患に罹患している哺乳動物の予防並びに/又は治療方法であって、前記病態の治療又は予防について本明細書に記載される有効量の本発明の医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。特定の実施態様において、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患は、変形性関節症、乾癬性関節炎、若年性関節リウマチ、痛風性関節炎、敗血症性又は感染性関節炎、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、有痛性骨萎縮症、軟骨無形成症、パジェット病、ティーツェ症候群又は肋軟骨炎、線維筋痛症、骨軟骨炎、神経性又は神経障害性関節炎、関節症、サルコイドーシス、穀粉症、関節水症、周期性疾患、リウマチ性脊椎炎、地方病性変形性骨関節炎のような風土性形態の関節炎、ムセルニ病、及びハンディゴデュ病；線維筋痛症、全身性エリテマトーデス、強皮症及び強直性脊椎炎に起因する変性症から選択される。

40

【0171】

一実施態様において、本発明は、先天性軟骨形成異常（複数可）の予防及び/又は治療に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、該先天性軟骨形成異常（複数可）は、遺伝性軟骨融解、軟骨異形成症及び偽性軟骨異形成症、特に

50

、限定されないが、小耳症、無耳症、骨幹端軟骨異形成症、及び関連障害から選択される。

【0172】

一実施態様において、本発明は、先天性軟骨形成異常（複数可）の予防及び/又は治療における本発明の医薬組成物の使用を提供する。特定の実施態様において、該先天性軟骨形成異常（複数可）は、遺伝性軟骨融解、軟骨異形成症及び偽性軟骨異形成症、特に、限定されないが、小耳症、無耳症、骨幹端軟骨異形成症、及び関連障害から選択される。

【0173】

別の実施態様において、本発明は、先天性軟骨形成異常（複数可）の予防及び/又は治療に使用するための医薬の製造に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、該先天性軟骨形成異常（複数可）は、遺伝性軟骨融解、軟骨異形成症及び偽性軟骨異形成症、特に、限定されないが、小耳症、無耳症、骨幹端軟骨異形成症、及び関連障害から選択される。

10

【0174】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、先天性軟骨形成異常（複数可）に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、前記病態の治療又は予防について本明細書に記載される有効量の本発明の医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。特定の実施態様において、該先天性軟骨形成異常（複数可）は、遺伝性軟骨融解、軟骨異形成症及び偽性軟骨異形成症、特に、限定されないが、小耳症、無耳症、骨幹端軟骨異形成症、及び関連障害から選択される。

20

【0175】

一実施態様において、本発明は、IL6の分泌過多に関連する疾患（複数可）の予防及び/又は治療に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、IL6の分泌過多に関連する疾患（複数可）は、キャッスルマン病、多発性骨髄腫、乾癬、カポジ肉腫及び/又はメサングウム増殖性糸球体腎炎から選択される。

【0176】

一実施態様において、本発明は、IL6の分泌過多に関連する疾患（複数可）の予防及び/又は治療における本発明の医薬組成物の使用を提供する。特定の実施態様において、IL6の分泌過多に関連する疾患（複数可）は、キャッスルマン病、多発性骨髄腫、乾癬、カポジ肉腫及び/又はメサングウム増殖性糸球体腎炎から選択される。

30

【0177】

別の実施態様において、本発明は、IL6の分泌過多に関連する疾患（複数可）の予防及び/又は治療に使用するための医薬の製造に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、IL6の分泌過多に関連する疾患（複数可）は、キャッスルマン病、多発性骨髄腫、乾癬、カポジ肉腫及び/又はメサングウム増殖性糸球体腎炎から選択される。

【0178】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、IL6の分泌過多に関連する疾患（複数可）に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、前記病態の治療又は予防について本明細書に記載される有効量の本発明の医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。特定の実施態様において、IL6の分泌過多に関連する疾患（複数可）は、キャッスルマン病、多発性骨髄腫、乾癬、カポジ肉腫及び/又はメサングウム増殖性糸球体腎炎から選択される。

40

【0179】

一実施態様において、本発明は、インターフェロンの分泌過多に関連する疾患（複数可）の予防及び/又は治療に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、インターフェロンの分泌過多に関連する疾患（複数可）は、全身性及び皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、関節リウマチから選択される。

【0180】

50

一実施態様において、本発明は、インターフェロンの分泌過多に関連する疾患（複数可）の予防及び/又は治療における本発明の医薬組成物の使用を提供する。特定の実施態様において、インターフェロンの分泌過多に関連する疾患（複数可）は、全身性及び皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、関節リウマチから選択される。

【0181】

別の実施態様において、本発明は、インターフェロンの分泌過多に関連する疾患（複数可）の予防及び/又は治療に使用するための医薬の製造に使用するための、本発明の医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、インターフェロンの分泌過多に関連する疾患（複数可）は、全身性及び皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、関節リウマチから選択される。

10

【0182】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、インターフェロンの分泌過多に関連する疾患（複数可）に罹患している哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、前記病態の治療又は予防について本明細書に記載される有効量の本発明の医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。特定の実施態様において、インターフェロンの分泌過多に関連する疾患（複数可）は、全身性及び皮膚エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、関節リウマチから選択される。

【0183】

本方法の特定のレジメンは、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患に罹患している対象に、該対象における前述の疾患のレベルを減少させる、好ましくは前記疾患に関与するプロセスを終了させるのに十分な時間、有効量の本発明の医薬組成物を投与することを含む。

20

【0184】

変性状態などの長期状態の予防及び/又は治療について、治療用レジメンは、通常、数カ月又は数年にわたるため、患者の便宜及び忍容性のために経口投与が好ましい。経口投与では、1日1～4(1～4)回の定期的な投与、特に1日1～3(1～3)回の定期的な投与、典型的には1日に1～2(1～2)回の定期的な投与、最も典型的には1日に1(1)回の定期的な投与が代表的なレジメンである。或いは、長時間作用型薬物では、経口投与で、1週おきに1回、週に1回、及び1日に1回が代表的なレジメンである。特に、投与レジメンは、1～14日ごとに、より特には1～10日ごとに、さらにより特には1～7日ごとに、かつ最も特には1～3日ごとになり得る。

30

【0185】

これらの投与様式を用いて、各々の用量は、約1～約500mgの本発明の医薬組成物を与え、特定の用量はそれぞれ約10～約300mg、より特には約25～約250mg、特に、10mg、20mg、25mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、又は300mgを提供する。

【0186】

病態の開始を妨げるために使用される場合、本発明の医薬組成物は、該病態を発症するリスクのある患者に、典型的には、医師の助言に従い、かつその監督下で、上記の投薬量レベルで投与される。特定の病態を発症するリスクのある患者には、一般に、該病態の家族歴を有する者、又は遺伝子検査もしくはスクリーニングによって該病態を特に発症しやすいことが確認されている者が含まれる。

40

【0187】

本発明の医薬組成物は、唯一の活性剤として投与することができ、又はそれは、同一もしくは同様の治療活性を示し、かつそのような併用投与に安全かつ有効であることが明らかにされている他の治療剤と組み合わせて投与することができる。具体的な実施態様において、2つ(又はそれより多く)の薬剤の共投与によって、顕著により少ない用量の各々を使用し、それにより、認められる副作用を低下させることが可能になる。

【0188】

50

一実施態様において、本発明の医薬組成物は、医薬として投与される。具体的な実施態様において、該医薬組成物は、さらなる活性成分をさらに含む。

【0189】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は、炎症を伴う疾患の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、免疫調節剤、例えば、アザチオプリン、コルチコステロイド(例えば、プレドニゾロン又はデキサメタゾン)、シクロホスファミド、シクロスポリンA、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ムロモナブ-CD3(OKT3、例えば、Orthocolone(登録商標))、ATG、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、及びピロキシカムが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0190】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は、関節炎(例えば、関節リウマチ)の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、ステロイド、合成DMARD(例えば、限定するものではないが、メトトレキセート、レフルノミド、スルファサラジン、オーラノフィン、金チオリンゴ酸ナトリウム、ペニシラミン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン、トファシチニブ、バリシチニブ、フォスタマチニブ、及びシクロスポリン)、並びに生物学的DMA RD(例えば、限定するものではないが、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、リツキシマブ、及びアバタセプト)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0191】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は、増殖性障害の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、限定されないが:メトトレキセート、ロイコボリン(leukovorin)、アドリアマイシン、プレニゾン、プレオマイシン、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ドキシソルピシン、タモキシフェン、トレミフェン、酢酸メゲストロール、アナストロゾール、ゴセレリン、抗HER2モノクローナル抗体(例えば、Herceptin(商標))、カペシタビン、塩酸ラロキシフェン、EGFR阻害剤(例えば、Iressa(登録商標)、Tarceva(商標)、Erbix(商標))、VEGF阻害剤(例えば、Avastin(商標))、プロテアソーム阻害剤(例えば、Velcade(商標))、Glivec(登録商標)、及びhsp90阻害剤(例えば、17-AAG)が挙げられる。さらに、式Iによる本発明の化合物は、限定されないが、放射線療法又は外科手術を含む他の療法と組み合わせて投与することができる。具体的な実施態様において、該増殖性障害は、癌、骨髄増殖性疾患及び白血病から選択される。

20

30

【0192】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は、自己免疫疾患の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、グルココルチコイド、細胞増殖抑制剤(例えば、プリン類似体)、アルキル化剤(例えば、ナイトロジェンマスタード(シクロホスファミド)、ニトロソ尿素、本発明の白金化合物、及びその他)、代謝拮抗薬(例えば、メトトレキセート、アザチオプリン、及びメルカプトプリン)、細胞毒性抗生物質(例えば、ダクチノマイシン、アントラサイクリン、マイトマイシンC、プレオマイシン、及びミトラマイシン)、抗体(例えば、抗CD20、抗CD25、又は抗CD3(OKT3)モノクローナル抗体、Atgam(登録商標)、及びThymoglobuline(登録商標))、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン(シロリムス)、インターフェロン(例えば、IFN- γ)、TNF結合タンパク質(例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト、又はアダリムマブ)、ミコフェノレート、フィンゴリモド、並びにミリオシンが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0193】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は、移植片拒絶の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、カルシニューリン阻害剤(例えば、シクロスポリン又はタクロリムス(FK506))、mTOR阻害剤(例えば、シロリムス、エベロリムス)、抗増殖剤(例えば、アザチオプリン、ミコフェノール酸)、コルチコステロイド(例えば、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン)、抗体(例えば、モノクローナル抗IL-2R 受容

50

体抗体、バシリキシマブ、ダクリズマブ)、ポリクローナル抗T細胞抗体(例えば、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)、抗リンパ球グロブリン(ALG))が挙げられるが、これらに限定されない。

【0194】

一実施態様において、本発明の医薬組成物は、喘息及び/もしくは鼻炎及び/もしくはCOPDの治療並びに/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、2-アドレナリン受容体作動薬(例えば、サルブタモール、レバルブテロール、テルブタリン、及びビトルテロール)、エピネフリン(吸入又は錠剤)、抗コリン作動薬(例えば、臭化イプラトロピウム)、グルココルチコイド(経口又は吸収)、長時間作用型2-作動薬(例えば、サルメテロール、ホルモテロール、バンブテロール、及び持続放出性経口アルブテロール)、吸入ステロイドと長時間作用型気管支拡張薬の組合せ(例えば、フルチカゾン/サルメテロール、ブデソニド/ホルモテロール)、ロイコトリエン拮抗薬及び合成阻害剤(例えば、モンテルカスト、ザフィルルカスト、及びジロイトン)、メディエーター放出阻害剤(例えば、クロモグリケート及びケトチフェン)、IgE応答の生体調節因子(例えば、オマリズマブ)、抗ヒスタミン薬(例えば、セテリジン(ceterizine)、シンナリジン、フェキソフェナジン)、並びに血管収縮薬(例えば、オキシメタゾリン、キシロメタゾリン、ナファゾリン、及びトラマゾリン)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0195】

さらに、本発明の医薬組成物は、喘息及び/又はCOPDの緊急治療と組み合わせて投与することができ、そのような治療としては、酸素又はヘリオックス投与、噴霧型サルブタモール又はテルブタリン(抗コリン作動薬(例えば、イプラトロピウム)と任意に組み合わされる)、全身性ステロイド(経口又は静脈内、例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、又はヒドロコルチゾン)、静脈内サルブタモール、非特異的β₂-作動薬、注射又は吸入(例えば、エピネフリン、イソエタリン、イソプロテレノール、メタプロテレノール)、抗コリン作動薬(静脈内又は噴霧、例えば、グリコピレート、アトロピン、イプラトロピウム)、メチルキサンチン(テオフィリン、アミノフィリン、パミフィリン)、気管支拡張作用を有する吸入麻酔薬(例えば、イソフルラン、ハロタン、エンフルラン)、ケタミン、及び静脈内硫酸マグネシウムが挙げられる。

20

【0196】

一実施態様において、本発明の塩は、炎症性腸疾患(IBD)の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、グルココルチコイド(例えば、プレドニゾン、ブデソニド)、合成疾患修飾性免疫調整剤(例えば、メトトレキセート、レフルノミド、スルファサラジン、メサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、及びシクロスポリン)、並びに生体疾患修飾性免疫調整剤(インフリキシマブ、アダリムマブ、リツキシマブ、及びアバタセプト)が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0197】

一実施態様において、本発明の塩は、SLEの治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、ヒトモノクローナル抗体(ベリムマブ(ベンリスタ))、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)、例えば、抗マラリア薬(例えば、プラケニル、ヒドロキシクロロキン)、免疫抑制剤(例えば、メトトレキセート及びアザチオプリン)、シクロホスファミド及びミコフェノール酸、免疫抑制薬及び鎮痛薬、例えば、非ステロイド性抗炎症薬、オピエート(例えば、デキストロプロポキシフェン及びココダモール)、オピオイド(例えば、ヒドロコドン、オキシコドン、MSコンチン、又はメタドン)、並びにフェンタニルデュラゲシク経皮パッチが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0198】

一実施態様において、本発明の塩は、乾癬の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、コールタール、ジトラノール(アントラリン)、デスオキシメタゾンのようなコルチコステロイド(Topicort(商標)、フルオシノニド、ビタミンD3類似体(例えば、カルシポトリオール)、アルガン油、及びレチノイド(エトレチナート、アシトレチン、タザロテン)を含有する浴溶液、保湿剤、薬用クリーム、及び軟膏剤など

50

の局所治療剤、メトトレキセート、シクロスポリン、レチノイド、チオグアニン、ヒドロキシウレア、スルファサラジン、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、タクロリムス、フマル酸エステルなどの全身治療剤、又はAmevive(商標)、Enbrel(商標)、Humira(商標)、Remicade(商標)、Raptiva(商標)、及びウステキヌマブ(IL-12及びIL-23遮断薬)などの生物製剤が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、本発明の塩は、光線療法又は光化学療法(例えば、ソラレン長波長紫外線療法(PUVA))を含むが、これらに限定されない他の療法と組み合わせて投与することができる。

【0199】

一実施態様において、本発明の塩は、アレルギー反応の治療及び/又は予防のための別の治療剤と共投与され、特定の薬剤としては、抗ヒスタミン薬(例えば、セチリジン、ジフェンヒドラミン、フェキソフェナジン、レボセチリジン)、グルココルチコイド(例えば、プレドニゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、デキサメタゾン)、エピネフリン、テオフィリン、又は抗ロイコトリエン剤(例えば、モンテルカスト又はザフィルルカスト)、抗コリン剤、及び充血除去剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0200】

当業者には明らかであるように、共投与によって、2以上の治療剤を同じ治療レジメンの一部として患者に送達する任意の手段が含まれる。該2以上の薬剤は、単一の製剤中、すなわち、単一医薬組成物として同時に投与することができるが、これは必須ではない。該薬剤は、異なる製剤中で、かつ異なる時間に投与してもよい。

【0201】

(化学的合成手順)

(概要)

化合物1及びその塩酸塩は、以下の一般的方法及び手順を用いて容易に入手可能な出発材料から調製することができる。典型的な又は好ましいプロセス条件(すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など)が与えられる場合、別途明記されない限り、他のプロセス条件も使用することができることが理解されるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物又は溶媒によって異なり得るが、そのような条件は、当業者によって、ルーチンの最適化手順により決定され得る。

【0202】

さらに、当業者には明らかであるように、特定の官能基が望ましくない反応を受けるのを防ぐために、従来の保護基が必要となる場合がある。特定の官能基のための好適な保護基、並びに保護及び脱保護のための好適な条件の選択は、当技術分野において周知である(Greene, T W; Wuts, P G Mの文献、1991)。

【0203】

以下の方法は、化合物1及び本発明の医薬組成物の調製に関して詳細に提示されている。化合物1及び本発明の医薬組成物は、有機合成の分野の当業者によって、周知の又は市販の出発材料及び試薬から調製され得る。

【0204】

全ての試薬は商用等級であり、別途明記されない限り、それ以上精製することなく、受け取った状態で使用した。市販の無水溶媒は、不活性雰囲気下で実施される反応に使用した。別途規定されない限り、試薬等級溶媒は、他の全ての場合に使用した。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル60(35~70 µm)上で実施した。薄層クロマトグラフィーは、予めコーティングされたシリカゲルF-254プレート(0.25mm厚)を用いて実施した。¹H NMRスペクトルは、Bruker DPX 400 NMRスペクトロメータ(400MHz)又はBruker Advance 300 NMRスペクトロメータ(300MHz)で記録した。¹H NMRスペクトルの化学シフト()は、内部基準としてのテトラメチルシラン(0.00)又は適当な残留溶媒ピーク、すなわち、CHCl₃(7.27)と比べた百万分率(ppm)で報告される。多重度は、一重線(s)、二重線(d)、三重線(t)、四重線(q)、五重線(quin)、多重線(m)、及びブロード(br)として与えられる。エレクトロスプレーMSスペクトルは、WatersプラットフォームLC/MSスペクトロメータ又はWaters質量検出器3100分光計と結合したWater Acquity HクラスUPLCで得た。使用したカラム：

Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm 、2.1mm ID \times 50mm L、Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm 、2.1mm ID \times 30mm L、又はWaters Xterra MS 5 μm C18、100 \times 4.6mm。これらの方法では、MeCN/H₂O勾配 (H₂Oは0.1% TFAもしくは0.1% NH₃のいずれかを含有する) 又はMeOH/H₂O勾配 (H₂Oは0.05% TFAを含有する) のどちらかを使用している。マイクロ波加熱は、Biotage Initiatorを用いて実施した。

表I. 実験の節で使用される略語のリスト:

【表 1】

略語	定義
μL	マイクロリットル
APMA	酢酸 4-アミノフェニル水銀

略語	定義
app t	明らかな三重線
ATP	アデノシン-5'-三リン酸
AUC	曲線下面積

略語	定義
bd	ブロード二重線
bs	ブロード一重線
BSA	ウシ血清アルブミン
bt	ブロード三重線
Cat.	触媒量
cDNA	コピーデオキシリボ核酸
d	二重線
DCM	ジクロロメタン
Desc'd	詳細に記載されている
DMSO	ジメチルスルホキシド
DSC	示差走査 熱量測定
DTT	ジチオスレイトール
DVS	動的蒸気収着
EDTA	エチレンジアミン 四酢酸
eq.	当量
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
FBS	胎仔ウシ血清
FT-IR	フーリエ変換 赤外分光
g	グラム
GVS	重量蒸気 収着
h	時間
HPLC	高圧液体 クロマトグラフィー
HRP	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IL	インターロイキン
Int	中間体
kg	キログラム
L	リットル
LC-MS	液体クロマトグラフィー- 質量分析
LPC	リゾホスファチジルコリン
m	多重線
MeCN	アセトニトリル
MEK	メチルエチルケトン
MeOH	メタノール
mg	ミリグラム
mg	ミリグラム
min	分
mL	ミリリットル
mmol	ミリモル

略語	定義
MMP	マトリックスメタロプロテイナーゼ
MS Ms'd	LC-MSによって測定される質量
MW	分子量
N.A.	無効
NBS	N-プロモスクシンイミド
nBuOH	n-ブタノール
NMR	核磁気 共鳴
ONPG	オルト-ニトロフェニル-β- ガラクトシド
Patt	パターン
PBF	リン酸緩衝 ホルマリン
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホス フィン)パラジウム(0)
Pd/C	パラジウム炭素10%
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデン アセトン)ジパラジウム(0)
PdCl ₂ dppf	[1,1'-ビス(ジフェニル ホスフィン)フェロセン] ジクロロパラジウム(II)
PEG	ポリエチレングリコール
ppm	百万分率
XRPD	粉末X線回折
q	四重線
QrtPCR	定量的リアルタイムPCR
QTL	量的形質座位
rel vol	相対体積
RH	相対湿度
RNA	リボ核酸
rpm	分当たりの回転数
Rt	保持時間
RT	室温
s	一重線
sept	七重線
SS-NMR	固体状態 核磁気共鳴
t	三重線
TBME	tブチルメチルエーテル
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
TGA	熱重量分析
THF	テトラヒドロフラン

10

20

30

40

表11. 塩研究の装置

【表 2】

UPLCによる 化学的純度の 決定	ダイオードアレイ検出器を備えたWaters Acquityシステム及び MassLynxソフトウェアを用いたMicromass ZQ質量分析計にて純度分析を行う。
粒径分布 (PSD) レーザー回折	RODOS/ASPIROS乾式分散ユニットを備えたSympatecレーザー回折 HELOS/BF粒径装置を用い、2.5パール、スレッドスピード (sled speed) 25mm/秒で動作させてPSDを決定し、R1 0.1/0.18 μm ～35 μm 及びR3 0.5/0.9 μm ～175 μm のレンズの組み合わせをその決定のために用いた。 トリガー条件: 1ms, 0.2%
HPLCによる 熱力学的 水溶解度	水溶解度は、遊離形態の親化合物の最大最終濃度が1mg.mL ⁻¹ 以上になるように 十分な化合物を水又はバッファーに懸濁させることによって決定する。定量は、 標準検量線を参照してHPLCにより行う。溶解度は、標準物質の注入における 主要ピークと同じ保持時間で確認されたピークの積分によって決定された ピーク面積を用いて算出する。
GVS	SMS Analysis Suiteソフトウェアによって制御されるSMS DVS Intrinsic moisture sorption analyserを用いて、吸着等温線を得る。試料温度を計測器の制御により 25℃に維持する。湿度は、総流量200mL/分で、乾燥窒素及び湿潤窒素の流れを 混合することによって制御する。相対湿度は、試料近辺に位置する較正済 Rotronicプローブ (1.0～100%RHのダイナミックレンジ) で測定する。%RHの 関数としての試料の重量変化 (質量緩和) は、微量天秤 (精度±0.005mg) で 常時モニターする。 典型的には、試料5～20mgを、周囲条件下、風袋計量したステンレススチール メッシュバスケットに入れた。試料を40%RH及び25℃ (典型的な室温条件) で 出し入れした。水分収着等温線解析は、以下に概説するように行った (2走査で 1サイクルを完結)。標準等温線解析を、25℃で、10%RH間隔で、0.5～90%RH 範囲にわたって行った。
偏光顕微鏡 (PLM)	画像キャプチャのためのデジタルビデオカメラを備えるLeica DLM偏光顕微鏡 にて試料を調べる。少量の各試料をスライドガラス上にのせ、浸漬油でマウント し、カバーガラスでカバーし、個々の粒子を可能な限り分離する。試料を 適切な倍率及び入偽カラー (入 false-colour) フィルターと連結した部分偏光で 見る。
TGA	TGAデータを、34ポジションオートサンプラーを備えたMettler TGA/SDTA 851e上で収集する。装置は、認定インジウムを用いて較正された温度である。 典型的には、予め秤量したアルミニウムのるつぽに各試料5～30mgを入れ、周囲 温度～400℃に10℃/分で加熱する。試料上で50mL/分にて窒素パージを維持する。 装置制御及びデータ解析ソフトウェアはSTARe v9.10である。

10

20

30

40

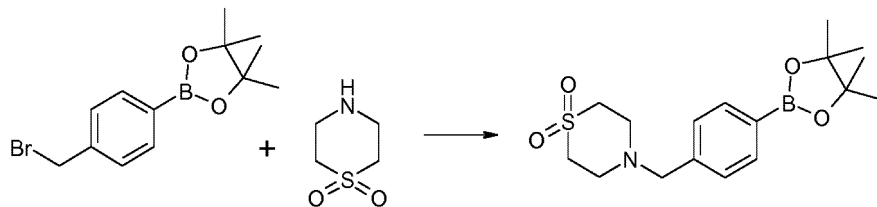
40

【 0 2 0 5 】

(実施例1. 化合物1の調製)

(1.1.1. 4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンジル]-チオモルホリン-1,1-ジオキシド)

【化4】



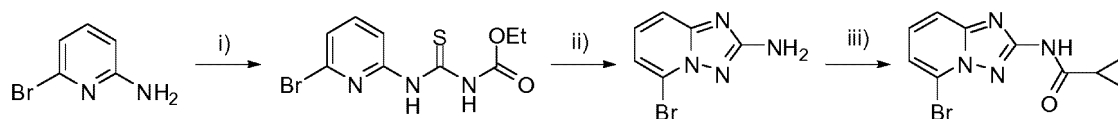
2-(4-プロモメチル-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(1当量)及びDIPEA(2当量)を N_2 下でDCM/MeOH(5:1 v:v)に溶解し、チオモルホリン-1,1-ジオキソド(2当量)を少しずつ添加する。得られた溶液を室温で16時間攪拌する。この時間の後に、反応は完了する。溶媒を蒸発させる。化合物をEtOAc及び水で抽出し、ブラインで洗浄し、無水 $MgSO_4$ 上で乾燥させる。有機層を濾過し、蒸発させる。最終化合物をさらに精製することなく単離する。

10

【0206】

(1.1.2. シクロプロパンカルボン酸(5-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-アミド)

【化5】



20

(1.1.2.1. 工程 i): 1-(6-プロモピリジン-2-イル)-3-カルボエトキシ-チオウレア)

5 まで冷却したDCM(2.5L)中の2-アミノ-6-プロモピリジン(1)(253.8g、1.467mol)溶液にエトキシカルボニルイソチオシアネート(173.0mL、1.467mol)を15分間かけて滴加する。次いで、反応混合物を室温(20)まで温め、16時間攪拌する。真空中で蒸発させて、固体を得、濾過により回収して、ガソリン(petrol)(3×600mL)で十分に洗浄し、風乾して、所望の生成物を得ることができる。このチオ尿素は、精製することなく次の工程にそのまま使用することができる。

【化6】

1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.03 (1H, br s), 8.81 (1H, d), 8.15 (1H, br s), 7.60 (1H, t), 7.32 (1H, dd), 4.31 (2H, q), 1.35 (3H, t).

30

【0207】

(1.1.2.2. 工程 ii): 5-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミン)

EtOH/MeOH(1:1、900mL)中のヒドロキシルアミン塩酸塩(101.8g、1.465mol)の懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(145.3mL、0.879mol)を添加し、該混合物を室温(20)で1時間攪拌する。次いで、1-(6-プロモピリジン-2-イル)-3-カルボエトキシ-チオウレア(2)(89.0g、0.293mol)を添加し、該混合物をゆっくりと加熱還流する(注記:発生する H_2S をクエンチするためにブリーチスクラバーが必要である)。3時間還流後、該混合物を放冷し、濾過して、沈殿した固体を回収する。濾液を真空中で蒸発させ、 H_2O (250mL)を添加し、濾過して、さらなる生成物を回収する。合わせた固体を、連続的に、 H_2O (250mL)、EtOH/MeOH(1:1、250mL)、及び Et_2O (250mL)で洗浄し、次いで、真空乾燥させ、トリアゾロピリジン誘導体(3)を固体として得る。該化合物を精製せずに次の工程でそのまま使用することができる。

40

【0208】

【化7】

1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.43-7.34 (2H, m, 2×芳香族-H), 7.24 (1H, dd, J 6.8 及び 1.8 Hz, 芳香族-H), 6.30 (2H, br, NH_2);

【0209】

50

m/z 213/215 (1:1, M+H⁺, 100%)

【0210】

(1.1.2.3.工程iii):シクロプロパンカルボン酸(5-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-アミド)

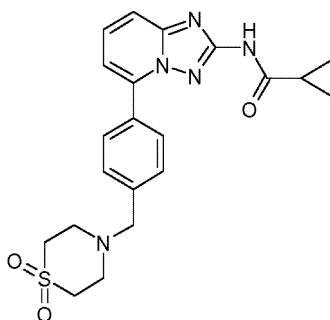
前の工程で得られた、乾燥MeCN(150mL)中の2-アミノ-トリアゾロピリジン(7.10g、33.3mmol)の溶液に、50℃でEt₃N(11.6mL,83.3mmol)、続いて、シクロプロパンカルボニルクロリド(83.3mmol)を添加する。次いで、反応混合物を周囲温度まで温め、全ての出発物質が消費されるまで撹拌する。必要であれば、さらなるEt₃N(4.64mL、33.3mmol)及びシクロプロパンカルボニルクロリド(33.3mmol)を添加し、反応の完了を確実にする。真空中で溶媒蒸発させた後、得られた残渣を7Nメタノール性アンモニア溶液(50mL)で処理し、(1~16時間)周囲温度で撹拌し、任意のビス-アシル化生成物を加水分解する。真空中で揮発性物質を除去し、続いて、Et₂O(50mL)で粉碎することにより生成物の単離を行う。固体を濾過により回収し、H₂O(2x50mL)、アセトン(50mL)及びEt₂O(50mL)で洗浄し、次いで、真空乾燥させて、所望の化合物を得る。

10

【0211】

(1.1.2.4.化合物1)

【化8】



20

4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンジル]-チオモルホリン-1,1-ジオキソド(1.1当量)を、1,4-ジオキサン/水(4:1)中のシクロプロパンカルボン酸(5-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-アミドの溶液に添加する。K₂CO₃(2当量)及びPdCl₂dppf(0.03当量)をこの溶液に添加する。次いで、得られた混合物をN₂下、90℃で16時間、オイルバス中で加熱する。水を添加し、この溶液を酢酸エチルで抽出する。有機層を無水MgSO₄上で乾燥させ、真空中で蒸発させる。

30

【0212】

フラッシュクロマトグラフィーによる精製後に、最終化合物を得る。

【0213】

或いは、反応完了後に、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンなどのパラジウムスカベンジャーを添加し、反応混合物を放冷して、濾過を行う。フィルターケーキを適切な溶媒(例えば、アセトン)で再スラリー化し、固体を濾過により分離し、より多くのアセトンで洗浄し、乾燥させる。得られた固体を水に再懸濁し、水性HClを添加し、RTで撹拌した後、得られた溶液をセライト(Celpure P300)上で濾過する。次いで、水性NaOHを濾液に添加し、得られた懸濁液をRTで撹拌し、固体を濾過により分離し、水で洗浄し、吸引により乾燥させる。最後に、このケーキをTHF/H₂Oの混合物に再可溶化し、50℃でパラジウムスカベンジャー(例えば、SMOPEX 234)で処理し、懸濁液を濾過して、有機溶媒を蒸発によって除去し、得られたスラリーを水及びメタノールで洗浄し、乾燥させて、篩にかけ、遊離塩基として表題化合物を得る。

40

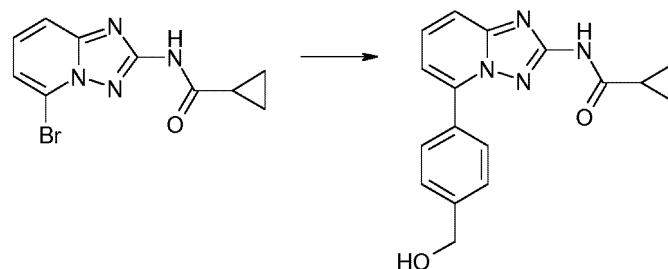
【0214】

(1.2.経路2)

(1.2.1.工程1:シクロプロパンカルボン酸[5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-アミド)

50

【化 9】

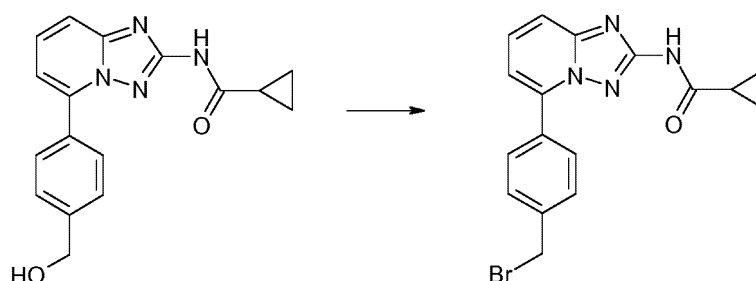


4-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸(1.1当量)を、1,4-ジオキサン/水(4:1)中のシクロプロパンカルボン酸[5-(4-ブromoメチルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-アミドの溶液に添加する。 K_2CO_3 (2当量)及び $PdCl_2dppf$ (0.03当量)をこの溶液に添加する。次いで、得られた混合物を N_2 下で16時間90℃のオイルバス中で加熱する。水を添加し、この溶液を酢酸エチルで抽出する。有機層を無水 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空下で蒸発させる。得られた混合物をさらに精製することなく使用する。

【0215】

(1.2.2.工程2:シクロプロパンカルボン酸[5-(4-ブromoメチルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-アミド)

【化10】

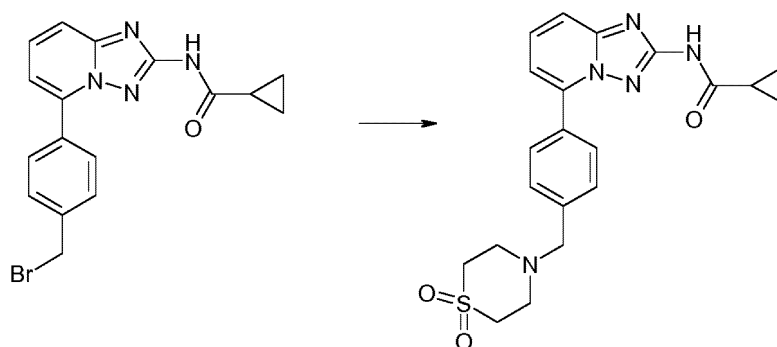


クロロホルム中のシクロプロパンカルボン酸[5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-アミド(1.0当量)の溶液に、三臭化リン(1.0当量)をゆっくりと添加する。反応混合物を室温で20時間攪拌し、氷と水(20mL)でクエンチし、ジクロロメタンで抽出する。有機層を無水 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮する。得られた白色の残渣をジクロロメタン/ジエチルエーテル2:1中で粉碎し、白色固体として目的生成物を得る。

【0216】

(1.2.3.工程3:)

【化11】



シクロプロパンカルボン酸[5-(4-ブromoメチルフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-アミド(1当量)及びDIPEA(2当量)を N_2 下でDCM/MeOH(5:1 v:v)に溶解し、チオモルホリン-1,1-ジオキシド(1.1当量)を滴下する。得られた溶液を室温で16時間攪拌する。この時間の後、反応は完了する。溶媒を蒸発させる。化合物をDCMに

溶解し、水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させる。有機層を濾過し、蒸発させる。最終化合物を、EtOAcを用いてカラムクロマトグラフィーにより単離し、所望の生成物を得る。

【0217】

(塩酸塩を形成する方法)

HCl (THF中1M溶液) (655 μl、0.65mmol、1.1当量) を、50 で化合物1 (252.6mg、0.59mmol、1当量) 及びメタノール (5.05mL、20体積) の攪拌懸濁液に添加する。この混合物を1 /分で25 まで冷却し、25 で22時間攪拌する。固体を真空濾過により単離し、吸引下で乾燥させる。XRPD分析により、4~5%の水を含有し、測定された水溶解度が1.9mg/mLである安定な非吸湿性塩の形成を確認した。

【0218】

(実施例2.HCl三水合物塩の大規模形成)

(2.1. プロトコル1)

不活性雰囲気下で化合物1 (45g、106mmol、1当量) に、DCM (675mL) 及びメタノール (225mL) を添加する。得られた懸濁液を攪拌しながら35 まで加熱し、水中の15%のトリメルカプトトリアジン三ナトリウム塩 (22.5g、14mmol、0.13当量) を添加し、得られた溶液を5時間攪拌した後、この溶液を窒素圧下で0.45 μm濾紙上で濾過する。

【0219】

濾液に水 (50mL) を添加し、得られた二相混合物を15分間35 で攪拌し、その後、相を分離し、有機層を20 まで冷却して、50mLの水で2回以上洗浄する。

【0220】

有機層を15~20 まで冷却し、次いで、メタノール中10%のHCl (42.4g、116mmol、1.10当量) を30分間かけて添加し、固体の沈殿を生じさせる。懸濁液を20 でさらに3時間攪拌し、次いで沈殿物を濾過により単離し、ケーキをメタノール (2x50mL) で洗浄して、所望の生成物を得、これを45 で3時間真空乾燥させる。

【0221】

(2.1. プロトコル2)

(2.2.1. 工程1: 化合物1.HCl.MeOH)

DCM (1.5L) に懸濁した化合物1 (100g、235mmol、1当量) にMeOH (0.5L) を添加し、得られた溶液を35 まで加熱する。水 (42mL) 中の85%トリメルカプトトリアジン三ナトリウム (8.7g、3mmol、0.13当量) を添加し、得られた混合物を35 で少なくとも5時間攪拌する。次いで、溶液を窒素圧下で0.45 μm濾紙上で濾過する。

【0222】

得られた溶液に水 (150g) を添加し、35 で15~30分間攪拌し、二相混合物を分離する。有機層を再度水 (2x150g) で2回洗浄する。

【0223】

最後に、MeOH.HCl (10% w/w) (141g) を添加し、懸濁液を20 で3時間攪拌し、得られた固体を濾過により分離して、ケーキをMeOH (2x118g) で洗浄し、45 で3時間、真空下で乾燥させ、化合物1.HCl.MeOHを得る。

【0224】

(2.2.2. 工程2: 化合物1.HCl.3H₂O)

水 (36g、0.4当量) 中のギ酸 (200g、1.6当量) に、上記の工程1で得られた化合物1.HCl.MeOH (100g、1当量) を添加する。得られた混合物を攪拌しながら55 まで加熱し、この溶液を0.45 μmフィルターカートリッジを通して濾過する。85%水性ギ酸 (200g) を添加し、混合物を穏やかに攪拌しながら28~32 まで冷却する。

【0225】

次いで、水 (100g) を添加し、その後、化合物1.HCl.3H₂O (1g) を用いて、化合物1.HCl.1.5HCO₂Hの沈殿を生じさせる。

【0226】

28~32 で攪拌しながら、水 (2L) を100mL 8回、200mL 1回、かつ500mL 2回に分けて少量ずつ添加する。

10

20

30

40

50

【 0 2 2 7 】

次いで、得られた懸濁液を濾過し、ケーキを水（ $2 \times 100\text{mL}$ ）で洗浄し、 $30 \sim 35^\circ\text{C}$ で乾燥させ、化合物 $1 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ を得る。

【 0 2 2 8 】

得られた固体をXRPDによって分析する。

表III. 化合物 $1 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ の多形ピーク（図1）

【表 3】

角度 ($2\theta^\circ$)	強度 (%)
7.3	61.4
8.4	35.3
8.8	62.8
10.7	26.3
12.0	22.5
12.2	18.1
13.2	23.6
13.7	16.1
14.5	14.0
16.3	31.0
16.7	100.0
17.6	11.3
19.3	20.8
20.2	87.5
20.6	16.4
21.0	18.0
21.4	52.0

角度 ($2\theta^\circ$)	強度 (%)
21.8	58.8
22.8	45.0
23.4	57.5
23.9	10.6
24.5	10.8
25.2	21.7
25.7	35.3
25.9	33.1
26.4	11.7
27.2	13.0
27.7	16.6
28.3	10.8
28.6	19.3
28.9	17.2
29.2	20.2
29.6	47.6
32.7	26.1

10

20

【 0 2 2 9 】

(2.2.2.1. 化合物 $1 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ の単結晶X線回折（図2））

化合物 $1 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ をアセトン：水（1：1）から再結晶させる。結果を以下の表IVに開示する。

表IV. 化合物 $1 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ の単結晶構造

30

【表 4】

分子式	C ₂₁ H ₂₄ N ₅ O ₃ S.Cl ₃ (H ₂ O)				
分子量	516.02				
結晶系	単斜晶系				
空間群	P2 _{1/n}	a	13.1388(4) Å	α	102.089(2)°
		b	8.9437(3) Å	β	
		c	21.6376(9) Å	γ	
V	2486.24(15) Å ³				
Z	4				
Dc	1.379 mg / m ³				
μ	0.284 mm ⁻¹				
ソース	Mo-Kα, 0.71073 Å				
F(000)	1088				
T	120(2) K				
結晶	無色プリズム、0.39 x 0.16 x 0.12 mm				
データ収集の θ 範囲	2.982 – 27.483°				
完全性	99.3%				
反射数	21028				
特有の反射数	5649				
R _{int}	0.0307				

10

【 0 2 3 0 】

精密化法は、 F^2 上の完全行列最小二乗法に基づく。 $R[F^2 > 2 \quad (F^2)] = 0.0377$ 及び $wR(F^2) = 0.0837$ 。適合度 (S) = 1.109。精密化法は、反射数5649、パラメータ339及び制約0を使用した。全ての水素の位置を、差分マップを使用して同定し、次いで、C原子とN原子に結合したものを計算した位置に置き、ライディングモデルを用いて精密化した。水の酸素と結合したそれらの水素及び窒素を自由に精密化した。最終 $\rho_{max} = 0.314e^{-3}$ 及び $\rho_{min} = -0.368e^{-3}$ 。

20

【 0 2 3 1 】

化合物1.HCl.3H₂Oの結晶構造（図2）により、予想外にも結晶格子中の水分子の包含が示され、これはシステムのさらなる安定化を提供し得る。

【 0 2 3 2 】

(実施例3.PK/PD研究)

30

(3.1.イヌのバイオアベイラビリティの研究)

(3.1.1.実験セットアップ)

この実験の目的は、遊離塩基として又は2つの異なる強度のカプセル（25及び100mg）として製剤化した塩としての化合物1の単回経口投与後に、健康な雄ビーグル犬（1群あたり3匹のイヌ）におけるPKを比較することである。

【 0 2 3 3 】

投与前にイヌを絶食させず、水へ自由にアクセスさせる。治療の全日に、T0血液採取後、治療の8～17分前に食餌の半分の割合を提供し、投与直後又は期間2の治療後1時間の時点で残り半分の割合を与える。治療間に3日間の休薬期間を確保する。

【 0 2 3 4 】

40

塩又は遊離塩基としての化合物1を、カプセル（4×25mg、又は1×100mgのカプセルのいずれか）中10mg/kgの用量で目標に投与する。カプセル組成物を以下の表に記載する。

表V. 25及び100mgのカプセル組成

【表 5】

成分	25 mg カプセル	100 mg カプセル
化合物 1	25.325 mg	101.3 mg
Aedisol (クロスカルメロースナトリウム)	4 mg	4 mg
Aerosil (コロイド状二酸化ケイ素)	1 mg	1 mg
Avicel (微結晶性セルロース)	243.1 mg	71 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg	1 mg

【0235】

10

これらのカプセル剤を、良好な食道通過を提供するために、水（5～10mL）とともに経口投与する。各動物を、少なくとも1日1回チェックする。

【0236】

血液を、T0（食餌投与前）、次いで、治療後1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、及び24時間の時点で頸静脈からリチウムヘパリンチューブに採取する。

【0237】

次いで、血漿を遠心分離（4 で10分間2500g）により血液から取得して、分析まで-20で保存する。

【0238】

(3.1.2. 血漿分析)

20

必要に応じて、代表的な血漿アリコートを対照のイヌの血漿で希釈し、校正曲線の範囲内にその濃度が存在することを確実にし、内部標準として重水素化化合物1（150ng/mL）を含有する、酸性化した（0.1% 酢酸を用いて）2容量のアセトニトリルを用いてタンパク質沈殿によって抽出する。

【0239】

ボルテックス混合し、4 で遠心分離した後に、上清をミディエップンドルフ96ウェルプレート中の0.5体積のHPLCグレード水で希釈する。分析前にプレートを密封し、振盪して試料の均一性を確実にする。試料を、一連のマトリクス整合キャリブレーション及び品質管理基準に対して、Waters TQS質量分析計を用いたLC-MS/MSにより、化合物1について分析する。

30

【0240】

Waters TQS法は、化合物1について1.00ng/mL（希釈していない試料の定量の下限值）から最大4000ng/mLまでの標準曲線範囲を有する。

【0241】

薬物動態分析を、個々の動物の濃度を用いて、WinNonlin(商標)ソフトウェアバージョン5.3を用いて行う。非コンパートメント解析を、PKパラメータ(C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC_{0-最後}$ 、 $t_{1/2}$ 、など)を決定するために適用する。

【0242】

検出限界以下の濃度を記述統計及びPKパラメータの計算のためにゼロに設定する。

【0243】

40

各イヌに投与した化合物1の実際の用量を、PKパラメータ（ C_{max} 及びAUC）の用量正規化のために使用する。

【0244】

(3.1.3. 結果)

上記のプロトコルに従って、以下の結果が得られる：

【表 6】

化合物形態	遊離塩基		HCl・三水和物	
	25 mg/kg	100 mg/kg	25 mg/kg	100 mg/kg
用量(単回経口投与)	25 mg/kg	100 mg/kg	25 mg/kg	100 mg/kg
暴露 AUC (μg.h/ mL)	10.4	11.1	33.6	21.7
Tmax (時)	6.0	8.0 h	2.0	2.0
Cmax (μg/mL)	0.894	0.797	3.05	2.63
T _{1/2} (時)	範囲 4.43 – 8.96			

【0245】

10

化合物1（遊離塩基として）は経口摂取後、HClを含有する酸性の胃のルートを通り、そこで化合物1・HClが形成されなければならない。したがって、当業者なら、2種類の投与形態間に差異は見られないと予想する。

【0246】

しかしながら、図14に示すように、平均値及び2種類のカプセル強度で、化合物1・HCl・3H₂Oは、より急速に吸収され、インビボで化合物1を上回る暴露の改善を示し、より低い投与量レジメンをもたらすことによって、患者のコンプライアンスを改善し、潜在的に毒性が低下するか、又は薬物間相互作用の問題を改善し得る。

【0247】

(実施例4. 化合物1・HCl・3H₂Oの安定性試験)

20

(4.1. 加速安定性試験)

(4.1.1. プロトコル)

[化合物1・HCl・3H₂O]の試料を以下の表に記載される条件下で保存し、化学的安定性及び物理的安定性を評価する。

表VI. 実験条件

【表 7】

化学的安定性の条件	物理的安定性の条件
25°C / 60% RH / 開放受容器	RT / <5% RH / 開放受容器
40°C / 75% RH / 開放受容器	RT / 56% RH / 開放受容器
50°C / 密封受容器	RT / 75% RH / 開放受容器

30

【0248】

試料をT0に、その後3カ月まで毎月採取し、FT-IR、DSC、及びXRPDによって分析する。

【0249】

(4.1.2. 結果)

上述のプロトコルに従って試験した場合、化合物1・HCl・3H₂Oは、3カ月にわたってすべての条件下で安定であり、結晶性に变化は観察されない。

【0250】

(実施例5. 化合物1・HCl・3H₂Oの安定性試験)

(5.1. 本発明の医薬組成物の調製)

40

(5.1.1. カプセル剤)

(5.1.1.1. カプセル剤の形成)

以下のプロGRESSIVEブレンド手順に従って、カプセル（ハードゼラチンカプセルスウェーデンオレンジOP.C307、サイズ0、Coni-Snap、Capsugel、ロット33234201）をTurbulaブレンダータイプT2A(Willy A. Bachofen社、basel、Switzerland)を使用して調製する。

- 充填剤の総量の半分：5分
- 化合物1の遊離塩基又は塩：20分
- 充填剤の総量の半分 + 崩壊剤：10分
- 滑沢剤：5分

50

【 0 2 5 1 】

カプセル充填を、サイズ0のカプセルにFetonカプセル充填装置を用いて行う。

【 0 2 5 2 】

カプセル剤の内容物を以下の表VII及び表VIIIに示す。

【 0 2 5 3 】

次いで、カプセル剤を加速安定条件（40 /75%RH）で8週間維持し、その内容物を定期的な間隔の時点でDSCによって分析する。

表VII.カプセルA組成物（イオン性）

【表 8】

成分	機能	カプセルあたりのEq. 100 mg量	
化合物 1	活性成分	41.78 %	121.0 mg
Avicel PH101 (微結晶性セルロース)	充填剤	52.05 %	152 mg
Ac-Di-Sol (クロスカルメロースナトリウム)	崩壊剤	4.11 %	12 mg
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.03 %	3 mg
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.03%	3 mg
ハードゼラチンカプセルサイズ 0	カプセル殻	1	

10

表VIII.カプセルB組成物（非イオン性）

【表 9】

成分	機能	カプセルあたりのEq. 100 mg量	
化合物 1	活性成分	41.78 %	121.0 mg
Avicel PH101 (微結晶性セルロース)	充填剤	52.05 %	152 mg
Kollidon CL (クロスポビドン)	崩壊剤	4.11 %	12 mg
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.03 %	3 mg
Lubritab ^(登録商標)	滑沢剤	1.03%	3 mg
ハードゼラチンカプセルサイズ 0	カプセル殻	1	

20

【 0 2 5 4 】

(5.1.1.2. 結果)

図4（カプセルA、イオン性賦形剤）に示すように、上記のプロトコルに従って試験した場合、安定性試験期間にわたって、約221 J/gでの吸熱(endotherm)の形成を特徴とする継続的な劣化が示され、これは図5（カプセルB、非イオン性賦形剤）には存在しない。

30

【 0 2 5 5 】

(5.1.2. 錠剤)

(5.1.2.1. 錠剤形成)

ブレンド前に、ステンレス製の篩を用いて化合物1.HCl.3H₂Oをふるいにかけ（画分63～250 μm又は<250 μm）、かつ賦形剤をふるいにかける（900 μm）。次いで、化合物1.HCl.3H₂O及び賦形剤を、以下の手順を用いてTurbulaタイプT2Aブレンダー（Willy A. Bachofen社、Switzerland）を用いてガラス瓶にブレンドする：

- 充填剤の半分を5分間ブレンドする
- 化合物1.HCl.3H₂Oを添加し、20分間ブレンドする
- 充填剤の残り半分、崩壊剤及び流動促進剤を添加し、10分間ブレンドする
- 滑沢剤を添加し、5分間ブレンドする。

40

【 0 2 5 6 】

錠剤を、シングルパンチ錠剤プレスタイプXP1（Korsch AG社、Berlin、Germany）上で圧縮成形する。15mm*8.2mmの楕円形のパンチを使用する。

【 0 2 5 7 】

(5.1.2.2. 錠剤硬度の決定)

破砕に対する錠剤の機械的完全性又は耐性を決定するために、錠剤の硬度又は破砕強度を測定する。Sotax社製H10硬度計（Sotax社、Allschwil、Switzerland）を使用する。楕

50

円形の錠剤をそれらの長辺で試験する。10N/秒の一定の負荷速度モードを適用した。この装置で、錠剤の厚さ及び直径/長さも測定する。

【0258】

(5.1.3. 錠剤の崩壊)

液体媒体中に置かれたときに、錠剤が所定時間内に崩壊するか否かを決定するために、崩壊試験を行う。自動終点検出を有するSotax社製DT2崩壊テスター（Sotax社、Allschwil、Switzerland）を使用した。培地は、37℃の温度の精製水（Elix、Millipore社）であった。崩壊時間は、全試験錠剤が崩壊した時間である。

【0259】

(5.1.4. 錠剤の破砕性)

摩耗への暴露時の非被覆錠剤の物理的強度を決定するために、破砕性試験を行う。287mm及び38mmの内径を有するドラムを備えたSotax社製FT2摩損度試験機（Sotax社、Allschwil、Switzerland）を使用した。錠剤を秤量し、ドラム内に配置する。ドラムを25rpmで100回回転させ、錠剤を除去する。錠剤から出た埃又壊れた破片を除去する。錠剤がひび割れ、分割、又は破壊されていない場合には、錠剤を再び秤量し、破砕性を決定する（初期質量に対する失われた質量の割合）。

【0260】

(5.2. インビトロ溶解試験による安定性)

(5.2.1. 概要)

錠剤を長期保存条件及び加速条件で保持し、0～12カ月の様々な時点でそれらの溶解速度を60分かけて測定する。

表IX. 安定性の条件

【表10】

モデル	温度(°C) / RH (%) / 受容器
冷条件	5°C / _ / 密封受容器
長期貯蔵	25°C / 60% RH / 開放受容器
中間条件	30°C / 65% RH / 開放受容器
加速条件	40°C / 75% RH / 開放受容器

【0261】

(5.2.2. プロトコル)

溶解試験を、パドル法を使用して、Evolution 4300自動溶解サンプラー（Distek社、New Brunswick、New Jersey、USA）と組み合わせてEvolution 6300溶解システム（Distek社、New Brunswick、New Jersey、USA）で行う。0.01N HClを溶解媒体として使用する。媒体（900mL）の温度を37±0.5℃に維持し、パドルの回転数を75rpmに設定する。5mlの（Distek社 45µmフィルターを用いてろ過した）試料を、5、10、15、20、30、45及び60分の時点で取り出し、HPLCにより分析する。

【0262】

試料をT0時、その後12カ月まで毎月、次いで、18、24及び36カ月の時点で採取し、次いで、各アリコートにHPLC、カールフィッシャー滴定、FT-IR、DSC及びXRPDによって分析する。

【0263】

錠剤組成を以下に記載する。

表X. 錠剤Aの組成(イオン性賦形剤)

10

20

30

40

【表 1 1】

成分	機能	タブレットあたりのEq. 100 mg量	
化合物 1	活性成分	24.40 %	122.0 mg
Avicel PH302 (微結晶性セルロース)	充填剤	72.85 %	364.25 mg
Ac-Di-Sol (クロスカルメロース ナトリウム)	崩壊剤	2.00 %	10.00 mg
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.25 %	1.25 mg
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.50 %	2.50 mg
錠剤の重量		500 mg	
錠剤の直径		15.1 mm	
錠剤の厚さ		5.3 mm	
圧縮		Korsch XP1シングルパンチ式打錠機	
圧縮力		5.0-5.5 kN	
放出力		290-340 N	

10

表XI. 錠剤Bの組成(非イオン性賦形剤)

【表 1 2】

成分	機能	タブレットあたりのEq. 100 mg量	
化合物 1	活性成分	24.20 %	121.0 mg
Avicel PH302 (微結晶性セルロース)	充填剤	71.55 %	357.75mg
Kollidon CL (クロスボビドン)	崩壊剤	2.00 %	10.00 mg
コロイド状 二酸化ケイ素	流動促進剤	0.25 %	1.25 mg
Lubritab	滑沢剤	2.00 %	10.00 mg
錠剤の重量		500 mg	
錠剤の直径		15.1 mm	
錠剤の厚さ		5.4 mm	
圧縮: Korsch XP1シングルパンチ式打錠機			
圧縮力		4.9-5.6 kN	
放出力		400-460 N	

20

30

【0 2 6 4】

(5.2.3. 結果)

このプロトコルに供したとき、以下の表に記載されるように、錠剤Aの溶解速度は顕著により低くなり、特に、加速安定条件下では、溶解速度の急激な低下が示される。対照的に、錠剤Bの溶解は、長期保存条件及び加速安定条件の両方で影響されない。

表XII. 錠剤A-長期貯蔵条件(図6)

【表 1 3】

時点	条件	5 分	10 分	15 分	20 分	30 分	45 分	60 分
最初	—	86.7	94.4	95	95.5	95.5	95.7	95.4
1カ月	開放	91.8	98.8	100.2	100.2	100.5	100.4	99.8
	密封	91.6	98.3	99.3	99.7	99.5	99.8	99.8
2カ月	開放	89.4	95.8	96.5	96.7	96.5	97	96.6
3カ月	密封	76.2	97.9	99.6	100.2	100.4	99.7	99.8
	開放	90.5	96.9	98.8	99	98.9	98.5	98.3
6カ月	密封	91.9	99.3	99.8	100.1	99.9	100.1	100
	開放	76.7	94.4	95.7	96.1	96	95.9	95.9

10

表XIII. 錠剤A-加速条件(図7)

【表 1 4】

時点	条件	5 分	10 分	15 分	20 分	30 分	45 分	60 分
最初	—	86.7	94.4	95	95.5	95.5	95.7	95.4
1カ月	開放	84.6	93.3	95.7	96.7	97.8	98.5	99
	密封	87.9	98.5	99.5	99.9	100.2	100.4	100
2カ月	開放	79.8	86.3	90.7	92.4	94.2	95.6	96.3
	密封	83.7	92.7	95.8	96.6	97.5	98.2	98.4
3カ月	開放	65.4	84.3	90.6	93.5	94.9	95.9	97.5
	密封	77.4	90.1	92.7	94.2	95.3	95.4	96.3
6カ月	開放	34.8	60.9	75.7	82.8	88.6	92.4	93.8

20

30

表XIV. 錠剤B-長期貯蔵条件(図8)

【表 1 5】

時点 (mn)	条件	5 分	10 分	15 分	20 分	30 分	45 分	60 分
最初	—	91.3	97.2	98.2	98.9	98.6	98.7	98.6
1カ月	開放	91.4	98.6	99.9	100.1	100.4	100.3	100.4
	密封	93	99.2	100.4	100.6	100.4	100.5	100.5
2カ月	開放	89.7	98.9	100.5	101	100.9	101.3	100.5
	密封	89.4	98.2	99.1	100	100.3	99.8	98.9
3カ月	開放	92.6	100.3	101.4	101	101.4	101.2	101
6カ月	開放	88.7	97	98.3	98.6	98.6	98.7	99
	密封	89.4	94	97.7	98.2	98.1	96.4	98.2

40

表XV. 錠剤B-加速条件(図9)

【表 16】

時点 (mn)	条件	5分	10分	15分	20分	30分	45分	60分
最初	—	91.3	97.2	98.2	98.9	98.6	98.7	98.6
1カ月	開放	88.7	95.3	97.1	97.8	97.8	98.2	98.5
	密封	90.3	98.2	100.4	100.2	100.6	100.3	100.5
2カ月	開放	88.4	95.6	98.2	98.7	99.3	99.5	99.5
	密封	91.4	97.8	98.6	99.1	99.1	99	99.4
3カ月	開放	89.5	100.7	101.9	101.5	102.1	101.2	101.7
	密封	87.1	98	99.4	100.1	99.6	99.5	99.9
6カ月	開放	85.5	95.7	96.4	97.4	98.1	98.3	98.1

10

【0265】

(5.2.4.DSC安定性)

錠剤A及び錠剤Bも、DSCサーモグラム（図10～17）により安定性試験中に監視する。

【0266】

溶解試験で観察されたように、DSCサーモグラムは約221 で吸熱の形成を示し、新しい生成物の形成及び錠剤Aとして製剤化した化合物1.HCl.3H₂Oの不安定性を示す。対照的に、これは、錠剤Bとしての製剤中には観察されない。

20

【0267】

(結論)

溶解アッセイ及びDSCサーモグラム分析によって実証されるように、化合物1.HCl.3H₂Oを含む医薬組成物は、周知の一般的に使用されるイオン性賦形剤の存在下で、分解を受ける。驚くべきことに、この問題は、特定の非イオン性賦形剤を使用することにより、本発明の医薬組成物において解決される。

【0268】

(結語)

前述の説明は例示的かつ説明的な性質のものであって、本発明及びその好ましい実施態様を説明することが意図されるものであることが当業者に理解されるであろう。ルーチンの実験を通じて、当業者は、本発明の精神を逸脱することなくなされ得る明白な修正及び変更を認識するであろう。添付の特許請求の範囲の範囲内に入る全てそのような修正は、その中に含まれることが意図される。したがって、本発明は、上記の説明によるだけでなく、以下の特許請求の範囲及びその等価物によっても定義されることが意図される。

30

【0269】

限定されないが、本明細書中に引用される特許及び特許出願を含む、全ての刊行物は、各々の個々の刊行物が、あたかも完全に示されているように引用により本明細書中に組み込まれていることが具体的にかつ個別的に示されているかのように、引用により本明細書中に組み込まれている。

40

【0270】

本出願で与えられ、記載されている本発明の化合物の化学物質名の少なくとも一部は、市販の化学物質命名ソフトウェアプログラムの使用によって自動的に作り出されたものである場合があり、独立に確認されたものではない。この機能を実施する代表的なプログラムとしては、Open Eye Software社によって販売されているLexichem命名ツール、及びMDL社によって販売されているAutonom Softwareツールが挙げられる。表示された化学物質名と図示された構造が異なる場合、図示された構造が優先する。

(参考文献)

【化 1 2】

- Berishaj, M., Gao, S.P., Ahmed, S., Leslie, K., Al-Ahmadie, H., Gerald, W.L., Bornmann, W., Bromberg, J.F., 2007. Stat3 is tyrosine-phosphorylated through the interleukin-6/glycoprotein 130/Janus kinase pathway in breast cancer. *Breast Cancer Res. BCR* 9, R32. doi:10.1186/bcr1680
- Constantinescu, S.N., Girardot, M., Pecquet, C., 2008. Mining for JAK–STAT mutations in cancer. *Trends Biochem. Sci.* 33, 122–131. doi:10.1016/j.tibs.2007.12.002
- Dolgin, E., 2011. Companies hope for kinase inhibitor JAKpot. *Nat. Rev. Drug Discov.* 10, 717–718. doi:10.1038/nrd3571
- European Medicine Agency, 2004. Clinical Investigation of Medicinal Products indicated for the Treatment of Psoriasis (No. CPMP/EWP/2454/02). London.
- Ingersoll, K.S., Cohen, J., 2008. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J. Behav. Med.* 31, 213–224. doi:10.1007/s10865-007-9147-y
- Kopf, M., Bachmann, M.F., Marsland, B.J., 2010. Averting inflammation by targeting the cytokine environment. *Nat. Rev. Drug Discov.* 9, 703–718. doi:10.1038/nrd2805
- Menet, C.J.M., Smits, K.K., 2010. 5-Phenyl-[1,2,4] triazolo[1,5-A]pyridin-2-Yl Carboxamides as Jak Inhibitors. WO2010149769 (A1).
- Mullighan, C.G., Zhang, J., Harvey, R.C., Collins-Underwood, J.R., Schulman, B.A., Phillips, L.A., Tasian, S.K., Loh, M.L., Su, X., Liu, W., Devidas, M., Atlas, S.R., Chen, I.-M., Clifford, R.J., Gerhard, D.S., Carroll, W.L., Reaman, G.H., Smith, M., Downing, J.R., Hunger, S.P., Willman, C.L., 2009. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 9414–9418. doi:10.1073/pnas.0811761106
- Naka, T., Nishimoto, N., Kishimoto, T., 2002. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res.* 4, S233–S242. doi:10.1186/ar565
- O'Dell, J.R., 2004. Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 350, 2591–2602. doi:10.1056/NEJMr040226
- O'Sullivan, L.A., Liongue, C., Lewis, R.S., Stephenson, S.E.M., Ward, A.C., 2007. Cytokine receptor signaling through the Jak–Stat–Socs pathway in disease. *Mol. Immunol.* 44, 2497–2506. doi:10.1016/j.molimm.2006.11.025
- Punwani, N., Scherle, P., Flores, R., Shi, J., Liang, J., Yeleswaram, S., Levy, R., Williams, W., Gottlieb, A., 2012. Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67, 658–664. doi:10.1016/j.jaad.2011.12.018
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E., 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition, 6th ed. Pharmaceutical Press, London.
- Smolen, J.S., Steiner, G., 2003. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2, 473–488. doi:10.1038/nrd1109
- Tam, L., McGlynn, L.M., Traynor, P., Mukherjee, R., Bartlett, J.M.S., Edwards, J., 2007. Expression levels of the JAK/STAT pathway in the transition from hormone-sensitive to hormone-refractory prostate cancer. *Br. J. Cancer* 97, 378–383. doi:10.1038/sj.bjc.6603871

10

20

30

40

Vainchenker, W., Dusa, A., Constantinescu, S.N., 2008. JAKs in pathology: Role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *Semin. Cell Dev. Biol.* 19, 385–393. doi:10.1016/j.semcdb.2008.07.002

Verstovsek, S., 2009. Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *ASH Educ. Program Book 2009*, 636–642. doi:10.1182/asheducation-2009.1.636

Xiang, Z., Zhao, Y., Mitaksov, V., Fremont, D.H., Kasai, Y., Molitoris, A., Ries, R.E., Miner, T.L., McLellan, M.D., DiPersio, J.F., Link, D.C., Payton, J.E., Graubert, T.A., Watson, M., Shannon, W., Heath, S.E., Nagarajan, R., Mardis, E.R., Wilson, R.K., Ley, T.J., Tomasson, M.H., 2008. Identification of somatic JAK1 mutations in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 111, 4809–4812. doi:10.1182/blood-2007-05-090308

10

Zenz, R., Eferl, R., Kenner, L., Florin, L., Hummerich, L., Mehic, D., Scheuch, H., Angel, P., Tschachler, E., Wagner, E.F., 2005. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature* 437, 369–375. doi:10.1038/nature03963

Zhang, Q., Nowak, I., Vonderheid, E.C., Rook, A.H., Kadin, M.E., Nowell, P.C., Shaw, L.M., Wasik, M.A., 1996. Activation of Jak/STAT proteins involved in signal transduction pathway mediated by receptor for interleukin 2 in malignant T lymphocytes derived from cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma and Sezary syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 9148–9153.

20

Zikherman, J., Weiss, A., 2011. Unraveling the functional implications of GWAS: how T cell protein tyrosine phosphatase drives autoimmune disease. *J. Clin. Invest.* 121, 4618–4621. doi:10.1172/JCI60001

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

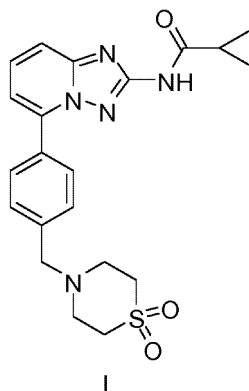
(構成 1)

以下を含む医薬組成物：

(i) 1～50重量%の化合物1の塩酸塩；

(化 1)

30



40

(ii) 49.9～94重量%の不活性固体希釈剤；及び

(iii) 0.1～5重量%の滑沢剤。

(構成 2)

前記不活性固体希釈剤が、セルロース粉末、ケイ化微結晶セルロースアセテート、圧縮糖、粉砂糖、トウモロコシデンプン及びアルファ化デンプン、デキストレート、デキストリン、デキストロース、エリトリトール、エチルセルロース、フルクトース、フマル酸、パルミトステアリン酸グリセリル、吸入用乳糖、イソマルト、カオリン、ラクチトール、ラクトース、無水の、一水和物及びトウモロコシデンプン、噴霧乾燥一水和物及び微結晶性セルロース、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、中鎖トリグリセリド、

50

微結晶性セルロース、ポリデキストロース、ポリメタクリレート、シメチコン、ソルビトール、アルファ化デンプン、滅菌トウモロコシ、スクロース、球状糖、スルホブチルエテル-シクロデキストリン、タルク、トラガカント、トレハロース、及びキシリトールから選択される、構成1記載の医薬組成物。

(構成3)

前記不活性固体希釈剤が、微結晶セルロースである、構成1又は2記載の医薬組成物。

(構成4)

前記滑沢剤が非イオン性である、構成1~3のいずれか一項記載の医薬組成物。

(構成5)

前記滑沢剤が、キャノーラ油、硬化ヒマシ油、綿実油、ベヘン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、中鎖トリグリセリド、鉱物油、軽油、オクチルドデカノール、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンステアレート、ポリビニルアルコール、デンプン、及び水素化植物油から選択される、構成1~4のいずれか一項記載の医薬用滑沢剤。

10

(構成6)

前記滑沢剤が、植物油、グリセロールジベヘネート、又はポリエチレングリコール10,000である、構成1~4のいずれか一項記載の医薬用滑沢剤。

(構成7)

前記医薬組成物が、前記医薬組成物の重量で0.1~5%を構成する非イオン性崩壊剤をさらに含む、構成1~6のいずれか一項記載の医薬組成物。

20

(構成8)

前記崩壊剤が、アルギン酸、粉末セルロース、キトサン、コロイド状二酸化ケイ素、トウモロコシデンプン及びアルファ化デンプン、クロスボドン、グリシン、グアーガム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロース、及びボビドンから選択される、構成7記載の医薬組成物。

(構成9)

前記崩壊剤が、ポリビニルポリピロリドン、アルファ化デンプン、又は微結晶性セルロースである、構成7記載の医薬組成物。

(構成10)

前記医薬組成物が、前記医薬組成物の重量で0.1~0.5%を構成する流動促進剤をさらに含む、構成1~9のいずれか一項記載の医薬組成物。

30

(構成11)

前記流動促進剤が、粉末セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、疎水性コロイド状シリカ、二酸化ケイ素、及びタルクから選択される、構成10記載の医薬組成物。

(構成12)

前記化合物1の塩酸塩が1:1:3の[化合物1:HCl:H₂O]付加物である、構成1~11のいずれか一項記載の医薬組成物。

(構成13)

前記化合物1の塩酸塩が固体結晶形態にある、構成1~12のいずれか一項記載の医薬組成物。

40

(構成14)

前記化合物1の塩酸塩が、少なくとも以下の位置: 7.3, 8.4, 8.8, 10.7, 12.0, 12.2, 13.2, 13.7, 14.5, 16.3, 16.7, 17.6, 19.3, 20.2, 20.6, 21.0, 21.4, 21.8, 22.8, 23.4, 23.9, 24.5, 25.2, 25.7, 25.9, 26.4, 27.2, 27.7, 28.3, 28.6, 28.9, 29.2, 29.6, 7及び32.7° ± 0.2° のうちのすべてにある粉末X線回折ピークによって特徴付けられる、構成1~13のいずれか一項記載の医薬組成物。

(構成15)

前記組成物の少なくとも90%が、溶解媒体として0.01NのHCl中、37 ± 0.5 °C、75rpmの速度でパドル法を用いて測定した場合、40 ~ 75%相対湿度で、開放受容器中で1カ月間貯蔵した後、約5分以内に溶解される、構成1~14のいずれか一項記載の医薬組成物。

50

(構成 16)

さらなる治療剤を含む、構成1～15のいずれか一項記載の医薬組成物。

(構成 17)

錠剤形態にある、構成1～14のいずれか一項記載の医薬組成物。

(構成 18)

カプセル形態にある、構成1～14のいずれか一項記載の医薬組成物。

(構成 19)

医薬に使用するための、構成1～18のいずれか一項記載の医薬組成物。

(構成 20)

炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患の予防並びに/又は治療に使用するための、構成1～18のいずれか一項記載の医薬組成物。

10

(構成 21)

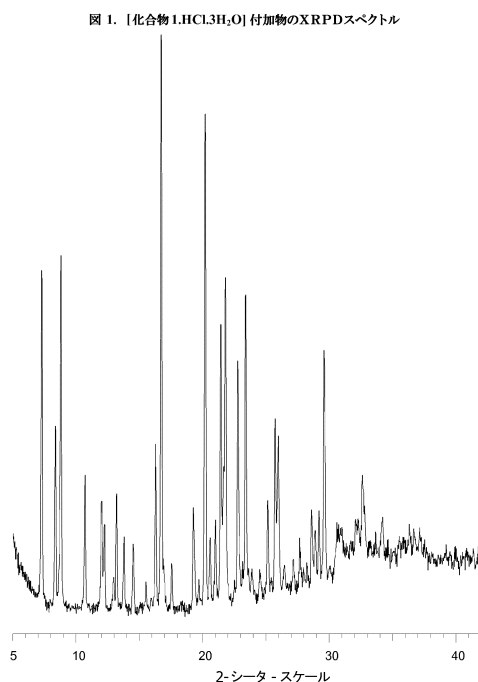
構成1～18のいずれか一項記載の医薬組成物が、別の治療剤と組み合わせて投与される、構成19又は20記載の使用のための組成物。

(構成 22)

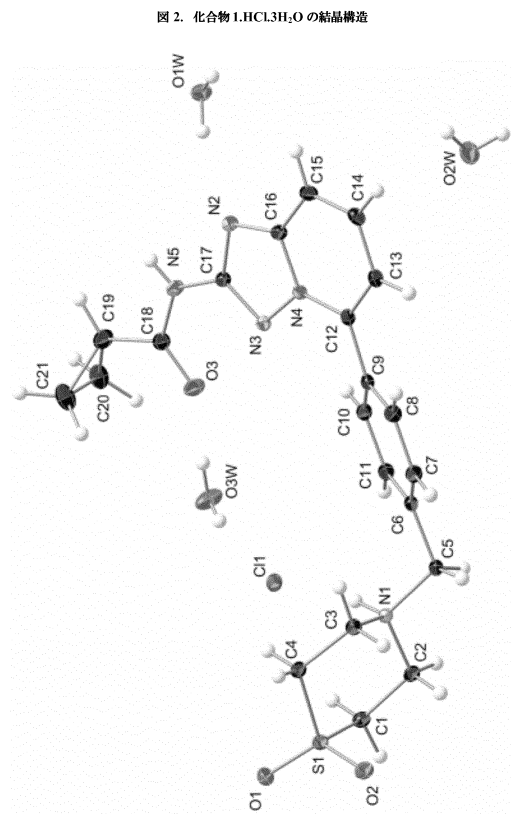
前記さらなる治療剤が、炎症性病態、自己免疫疾患、増殖性疾患、アレルギー、移植片拒絶、軟骨恒常性の低下及び/もしくは破壊を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、及び/又はIL6もしくはインターフェロンの分泌過多に関連する疾患の予防並びに/又は治療のための薬剤である、構成16記載の医薬組成物、又は構成21記載の使用。

20

【図 1】

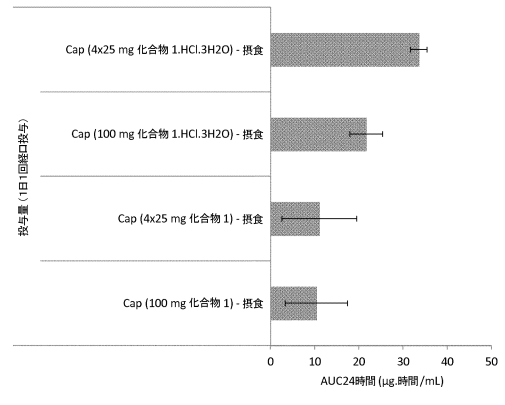


【図 2】



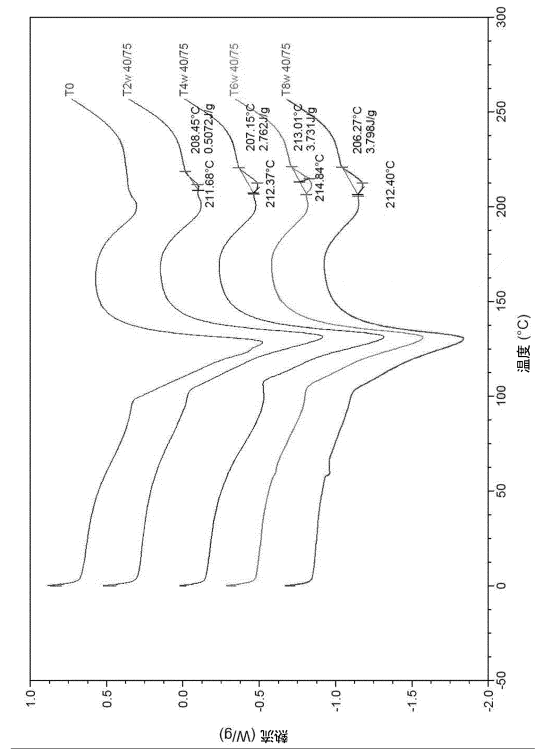
【図 3】

図 3. 1日1回経口投与した後の[化合物 1.HCl.3H₂O]付加物のAUC値



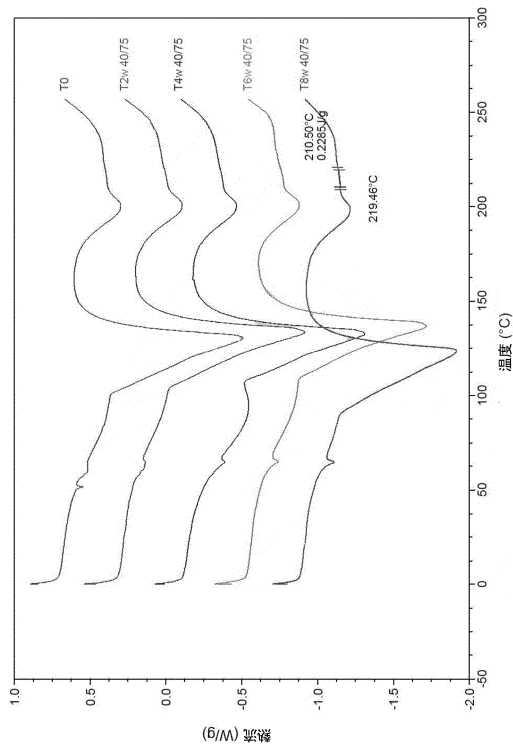
【図 4】

図 4. DSC - カプセルA-加速条件 (40°C/75% RH)



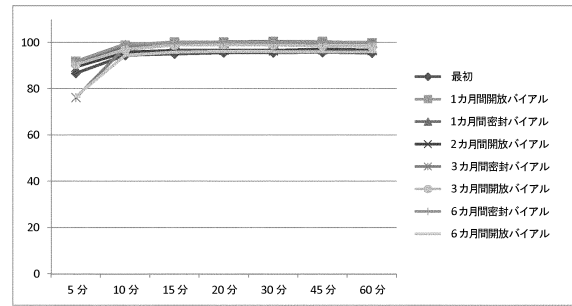
【図 5】

図 5. DSC - カプセルB-加速条件 (40°C/75% RH)



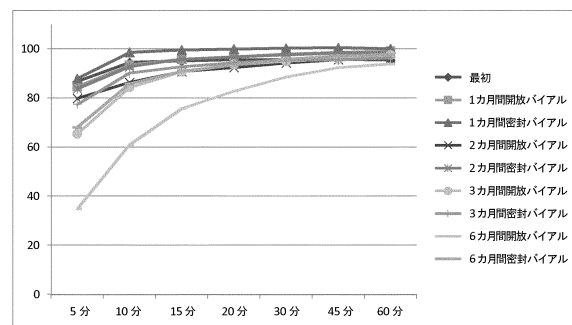
【図 6】

図 6. 錠剤 A - 長期貯蔵条件 (25°C/60% RH)



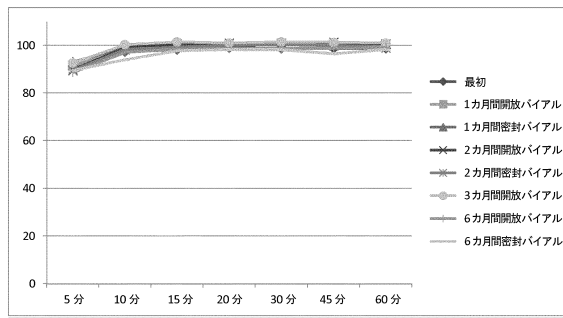
【図 7】

図 7. 錠剤 A - 加速条件 (40°C/75% RH)



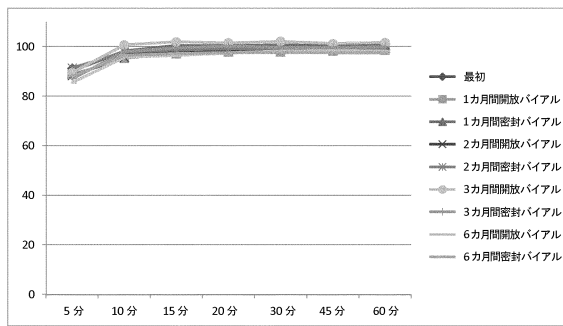
【図 8】

図 8. 錠剤 B - 長期貯蔵条件 (25°C/60% RH)



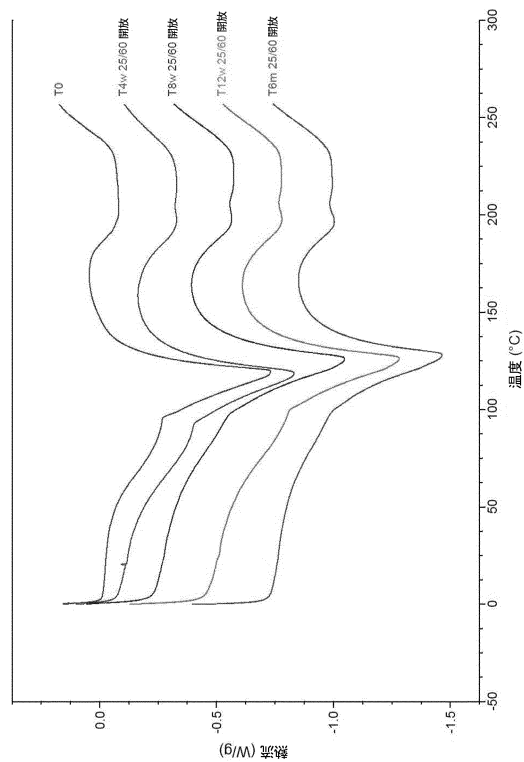
【図 9】

図 9. 錠剤 B - 加速条件 (40°C/75% RH)



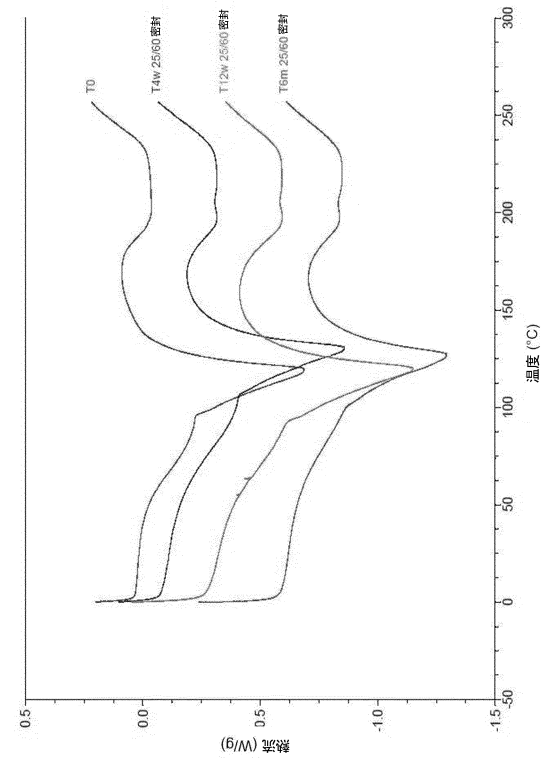
【図 11】

図 11. DSC - 錠剤 A - 長期貯蔵条件 (25°C/60% RH 開放バイアル)



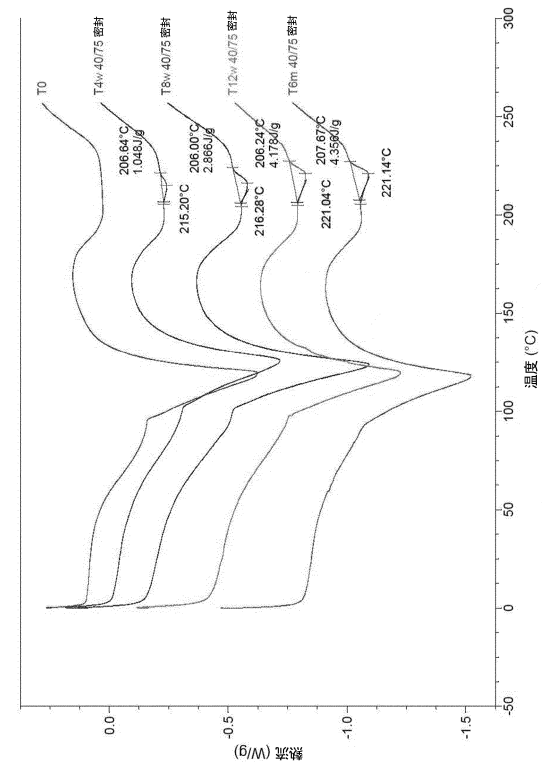
【図 10】

図 10. DSC - 錠剤 A - 長期貯蔵条件 (25°C/60% RH 密封バイアル)



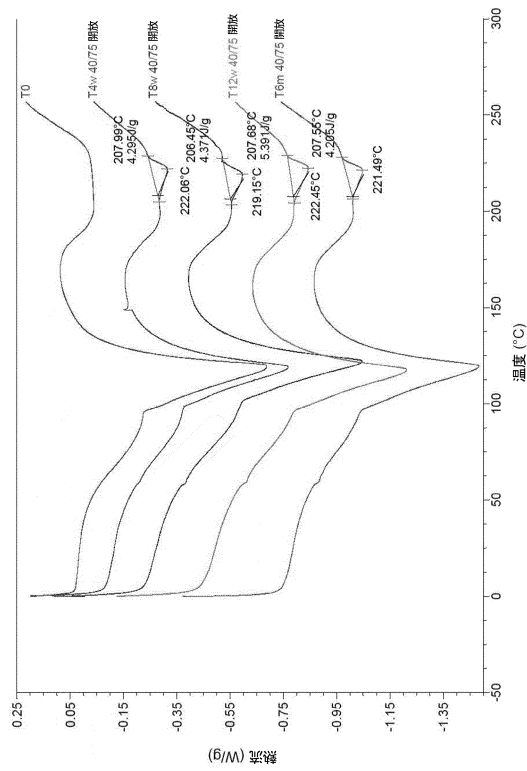
【図 12】

図 12. DSC - 錠剤 A - 加速条件 (40°C/75% RH 密封バイアル)



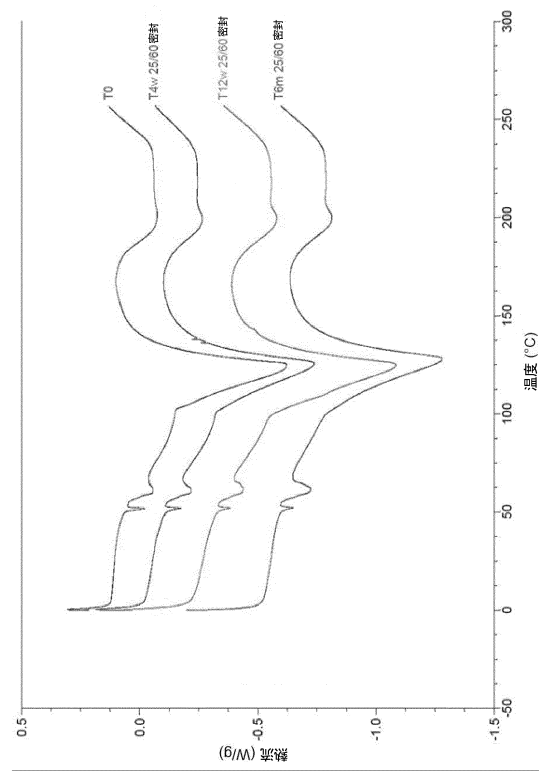
【図 13】

図 13. DSC - 錠剤 A - 加速条件 (40°C/75% RH 開放バイアル)



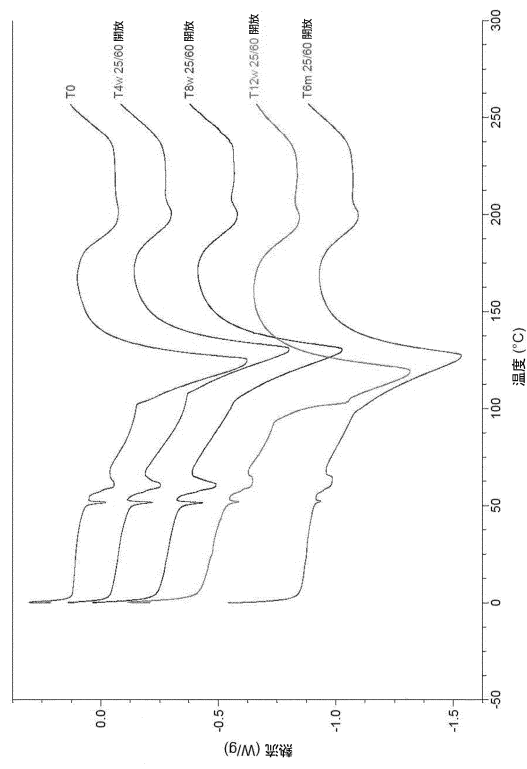
【図 14】

図 14. DSC - 錠剤 B - 長期貯蔵条件 (25°C/60% RH 密封バイアル)



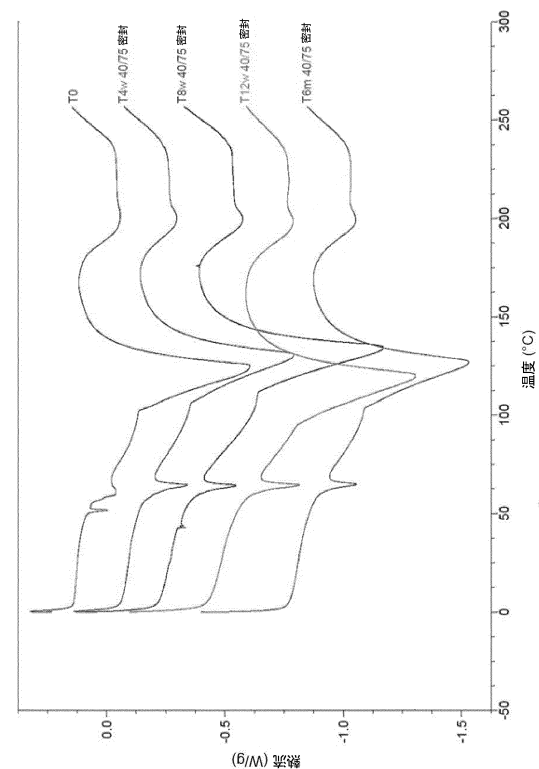
【図 15】

図 15. DSC - 錠剤 B - 長期貯蔵条件 (25°C/60% RH 開放バイアル)



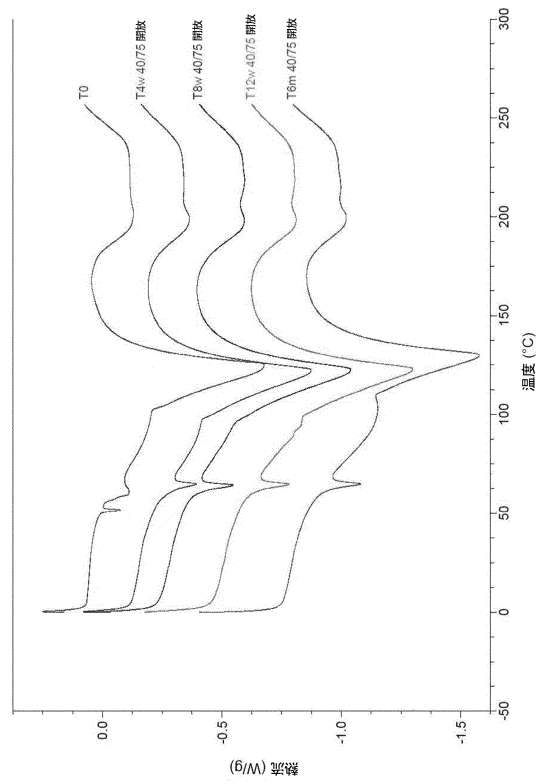
【図 16】

図 16. DSC - 錠剤 B - 加速条件 (40°C/75% RH 密封バイアル)



【図 17】

図 17. DSC - 錠剤 B - 加速条件 (40°C/75% RH 開放バイアル)



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14	
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/24	(2006.01)	A 6 1 K	47/24	
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	47/44	(2017.01)	A 6 1 K	47/44	
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/06	(2006.01)	A 6 1 K	47/06	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

- (72)発明者 サラ ベルサ カミエル ブリエリンク
ベルギー ベー 2 8 0 0 メヘレン ガラパゴス ナムローゼ フェンノートシャップ ヘネラ
ール デ ウィッテラーン エル 1 1 / アー 3
- (72)発明者 ニコラス ルク サボウラウルト
フランス エフ 9 3 2 3 0 ロマインビルレ ガラパゴス エスエーエスユー 1 0 2 アベニ
ュー ガストン ロウスセル
- (72)発明者 ジャン ピーター モエシュウィットゼル
ドイツ 1 5 3 4 4 ストラウススベルグ フォンタネストラッセ 3 7

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 特表 2 0 1 1 - 5 2 9 0 3 2 (J P , A)
特表 2 0 1 2 - 5 3 0 7 6 6 (J P , A)
Christopher T. John et al., Formulating Weakly Basic HCl Salts: Relative Ability of Com
mon Excipients to Induce Disproportionation and the Unique Deleterious Effects of Magn
esium Stearate, Pharm. Res., 2 0 1 3 年, 30(6), 1628-1641

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
- | | |
|---------|-----------------------|
| A 6 1 K | 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0 |
| A 6 1 K | 9 / 0 0 - 9 / 7 2 |
| A 6 1 K | 4 5 / 0 0 |
| A 6 1 K | 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9 |
| A 6 1 P | 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0 |
- 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)