

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 1 年 6 月 13 日 (2019.6.13)

【公表番号】特表 2018-515527 (P2018-515527A)

【公表日】平成 30 年 6 月 14 日 (2018.6.14)

【年通号数】公開・登録公報 2018-022

【出願番号】特願 2017-559036 (P2017-559036)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/16 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4965 (2006.01)

A 6 1 K 31/215 (2006.01)

A 6 1 K 31/351 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 31/16

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/4965

A 6 1 K 31/215

A 6 1 K 31/351

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 5 月 10 日 (2019.5.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

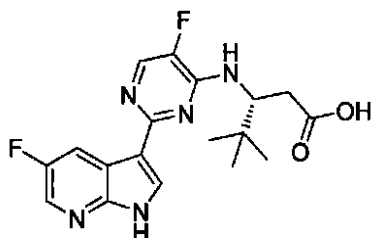
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 (1) の多形形態 またはその薬学的に許容され得る塩 であって、ここで、化合物 (1) は、以下の構造式：

【化 1 9】



によって表され、該多形形態は、化合物(1)の水和物2、化合物(1)の水和物3、化合物(1)の形態A、化合物(1)の形態B、化合物(1)の形態C、化合物(1)の形態Dおよび非晶質の化合物(1)からなる群より選択される、化合物(1)の多形形態またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項2】

前記多形形態が、化合物(1)の水和物2である、請求項1に記載の多形形態。

【請求項3】

化合物(1)の水和物2が、粉末X線回折パターンにおいて、 6.9 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 および 23.4 ± 0.2 度の単位で計測された2-シート値に対応する1つまたはそれを超えるピークを特徴とする、請求項2に記載の多形形態。

【請求項4】

化合物(1)の水和物2が、粉末X線回折パターンにおいて、 17.1 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 および 29.2 ± 0.2 度の単位で計測された2-シート値に対応する1つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、請求項3に記載の多形形態。

【請求項5】

化合物(1)の水和物2が、 178.5 ppm 、 137.2 ppm 、 126.8 ppm 、 107.0 ppm および 35.3 ppm の ^{13}C SS NMRスペクトルをさらに特徴とする、請求項2～4のいずれか1項に記載の多形形態。

【請求項6】

化合物(1)の水和物2が、 27.1 ppm の ^{13}C SS NMRスペクトルをさらに特徴とする、請求項5に記載の多形形態。

【請求項7】

前記多形形態が、化合物(1)の水和物3である、請求項1に記載の多形形態。

【請求項8】

化合物(1)の水和物3が、粉末X線回折パターンにおいて、 7.0 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 および 26.0 ± 0.2 度の単位で計測された2-シート値に対応する1つまたはそれを超えるピークを特徴とする、請求項7に記載の多形形態。

【請求項9】

化合物(1)の水和物3が、粉末X線回折パターンにおいて、 8.9 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 および 28.9 ± 0.2 度の単位で計測された2-シート値に対応する1つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、請求項8に記載の多形形態。

【請求項10】

化合物(1)の水和物3が、 178.8 ppm 、 136.7 ppm 、 107.8 ppm 、 34.9 ppm および 26.3 ppm の ^{13}C SS NMRスペクトルをさらに特徴とする、請求項7～9のいずれか1項に記載の多形形態。

【請求項11】

化合物(1)の水和物3が、 127.7 ppm の ^{13}C SS NMRスペクトルをさらに特徴とする、請求項10に記載の多形形態。

【請求項12】

前記多形形態が、化合物(1)の形態Dである、請求項1に記載の多形形態。

【請求項13】

化合物(1)の形態Dが、粉末X線回折パターンにおいて、 6.1 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 および 25.2 ± 0.2 度の単位で計測された2-シート値に対応する1つまたはそれを超えるピークを特徴とする、請求項12に記載の多形形態。

【請求項14】

化合物(1)の形態Dが、粉末X線回折パターンにおいて、 7.3 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 および 19.4 ± 0.2 度の単位で計測された2-シート値に対応する1つまたは

それを超えるピークをさらに特徴とする、請求項 13 に記載の多形形態。

【請求項 15】

前記多形形態が、化合物 (1) の形態 A である、請求項 1 に記載の多形形態。

【請求項 16】

化合物 (1) の形態 A が、粉末 X 線回折パターンにおいて、 7.2 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 および 24.4 ± 0.2 度の単位で計測された 2 - シータ値に対応する 1 つまたはそれを超えるピークを特徴とする、請求項 15 に記載の多形形態。

【請求項 17】

化合物 (1) の形態 A が、粉末 X 線回折パターンにおいて、 14.4 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 および 21.1 ± 0.2 度の単位で計測された 2 - シータ値に対応する 1 つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、請求項 16 に記載の多形形態。

【請求項 18】

前記多形形態が、化合物 (1) の形態 B である、請求項 1 に記載の多形形態。

【請求項 19】

化合物 (1) の形態 B が、粉末 X 線回折パターンにおいて、 6.3 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 および 18.4 ± 0.2 度の単位で計測された 2 - シータ値に対応する 1 つまたはそれを超えるピークを特徴とする、請求項 18 に記載の多形形態。

【請求項 20】

化合物 (1) の形態 B が、粉末 X 線回折パターンにおいて、 15.4 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 および 18.9 ± 0.2 度の単位で計測された 2 - シータ値に対応する 1 つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、請求項 19 に記載の多形形態。

【請求項 21】

前記多形形態が、化合物 (1) の形態 C である、請求項 1 に記載の多形形態。

【請求項 22】

化合物 (1) の形態 C が、粉末 X 線回折パターンにおいて、 8.8 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 および 24.2 ± 0.2 度の単位で計測された 2 - シータ値に対応する 1 つまたはそれを超えるピークを特徴とする、請求項 21 に記載の多形形態。

【請求項 23】

化合物 (1) の形態 C が、粉末 X 線回折パターンにおいて、 6.1 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 および 19.1 ± 0.2 度の単位で計測された 2 - シータ値に対応する 1 つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、請求項 22 に記載の多形形態。

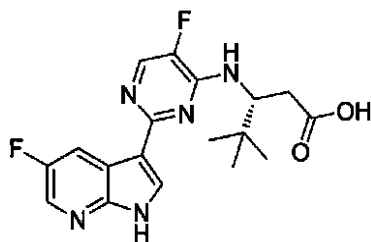
【請求項 24】

前記多形形態が、非晶質の化合物 (1) である、請求項 1 に記載の多形形態。

【請求項 25】

化合物 (1) の溶媒和物 またはその薬学的に許容され得る塩 であって、ここで、化合物 (1) は、以下の構造式：

【化 20】



によって表され、該溶媒和物は、化合物 (1) のイソプロピルアルコール溶媒和物、化合物 (1) のアセトニトリル溶媒和物または化合物 (1) の 2 - メチルテトラヒドロフラン溶媒和物からなる群より選択される、化合物 (1) の溶媒和物 またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 26】

前記溶媒和物が、化合物(1)のイソプロピルアルコール溶媒和物である、請求項25に記載の溶媒和物。

【請求項27】

前記化合物(1)のイソプロピルアルコール溶媒和物が、粉末X線回折パターンにおいて、 5.7 ± 0.2 、 6.3 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 および 17.4 ± 0.2 度の単位で計測された2-シート値に対応する1つまたはそれを超えるピークを特徴とする、請求項26に記載の溶媒和物。

【請求項28】

前記化合物(1)のイソプロピルアルコール溶媒和物が、粉末X線回折パターンにおいて、 8.0 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 および 24.3 ± 0.2 度の単位で計測された2-シート値に対応する1つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、請求項27に記載の溶媒和物。

【請求項29】

前記溶媒和物が、化合物(1)のアセトニトリル溶媒和物である、請求項25に記載の溶媒和物。

【請求項30】

前記化合物(1)のアセトニトリル溶媒和物が、粉末X線回折パターンにおいて、 6.2 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、 8.5 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 および 21.8 ± 0.2 度の単位で計測された2-シート値に対応する1つまたはそれを超えるピークを特徴とする、請求項29に記載の溶媒和物。

【請求項31】

前記化合物(1)のアセトニトリル溶媒和物が、粉末X線回折パターンにおいて、 9.1 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 および 15.2 ± 0.2 度の単位で計測された2-シート値に対応する1つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、請求項30に記載の溶媒和物。

【請求項32】

前記溶媒和物が、化合物(1)の2-メチルテトラヒドロフラン溶媒和物である、請求項25に記載の溶媒和物。

【請求項33】

前記化合物(1)の2-メチルテトラヒドロフラン溶媒和物が、粉末X線回折パターンにおいて、 6.5 ± 0.2 、 8.4 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 および 19.2 ± 0.2 度の単位で計測された2-シート値に対応する1つまたはそれを超えるピークを特徴とする、請求項32に記載の溶媒和物。

【請求項34】

前記化合物(1)の2-メチルテトラヒドロフラン溶媒和物が、粉末X線回折パターンにおいて、 14.7 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 および 24.5 ± 0.2 度の単位で計測された2-シート値に対応する1つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、請求項33に記載の溶媒和物形態。

【請求項35】

請求項1に記載の化合物(1)の多形態または請求項25に記載の化合物(1)の溶媒和物および少なくとも1つの薬学的に許容され得るキャリアまたは賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項36】

前記多形態が、化合物(1)の水和物2である、請求項35に記載の薬学的組成物。

【請求項37】

前記多形態が、化合物(1)の水和物3である、請求項35に記載の薬学的組成物。

【請求項38】

前記多形態が、化合物(1)の形態Dである、請求項35に記載の薬学的組成物。

【請求項39】

前記多形態が、化合物(1)の形態Aである、請求項35に記載の薬学的組成物。

【請求項 40】

前記多形形態が、化合物(1)の形態Bである、請求項35に記載の薬学的組成物。

【請求項 41】

前記多形形態が、化合物(1)の形態Cである、請求項35に記載の薬学的組成物。

【請求項 42】

前記多形形態が、非晶質の化合物(1)である、請求項35に記載の薬学的組成物。

【請求項 43】

生物学的インビトロサンプルまたは被験体におけるインフルエンザウイルスの量を減少させるための、請求項1～34のいずれか1項に記載の化合物(1)の多形形態または化合物(1)の溶媒和物を含む組成物であって、該組成物が該サンプルまたは被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 44】

生物学的インビトロサンプルまたは被験体におけるインフルエンザウイルスの複製を阻害するための、請求項1～34のいずれか1項に記載の化合物(1)の多形形態または化合物(1)の溶媒和物を含む組成物であって、該組成物が該サンプルまたは被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 45】

被験体におけるインフルエンザを処置するための、請求項1～34のいずれか1項に記載の化合物(1)の多形形態または化合物(1)の溶媒和物を含む組成物であって、該組成物が該被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 46】

1つまたはそれを超えるさらなる治療薬が、前記サンプルまたは被験体にさらに共投与されることを特徴とする、請求項43～45のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 47】

前記さらなる治療薬が、抗ウイルス薬を含む、請求項46に記載の組成物。

【請求項 48】

前記抗ウイルス薬が、ノイラミニダーゼ阻害剤である、請求項47に記載の組成物。

【請求項 49】

前記ノイラミニダーゼ阻害剤が、オセルタミビルまたはザナミビルである、請求項48に記載の組成物。

【請求項 50】

前記抗ウイルス薬が、ポリメラーゼ阻害剤である、請求項47に記載の組成物。

【請求項 51】

前記ポリメラーゼ阻害剤が、ファビピラビルである、請求項50に記載の組成物。

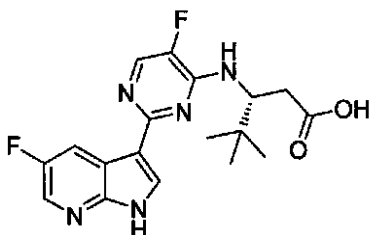
【請求項 52】

前記インフルエンザウイルスが、インフルエンザAウイルスである、請求項43～45のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 53】

化合物(1)の水和物2を調製する方法であって、ここで、化合物(1)は、以下の構造式：

【化 21】



によって表され、該方法は、

化合物(1)の水和物1を、水を含む溶媒系と混合することにより、混合物を生成する工程；および

該混合物から該溶媒系の少なくともいくらかを除去することにより、化合物(1)の水和物2を生成する工程

を含む、方法。

【請求項54】

前記溶媒系が、クロロベンゼン、シクロヘキサン、1,2-ジクロロエテン、ジクロロメタン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、ホルムアミド、ヘキサン、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラヒドロフラン、テトラリン、トルエン、1,1,2-トリクロロエテンおよびキシレン、酢酸、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル、クメン、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピルまたはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、請求項53に記載の方法。

【請求項55】

前記溶媒系が、クロロベンゼン、シクロヘキサン、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、1,2-ジメトキシエタン、ホルムアミド、ヘキサン、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、ニトロメタン、テトラリン、キシレン、トルエン、1,1,2-トリクロロエタン、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸ブチル、t-ブチルメチルエーテル、クメン、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、ペンタン、1-プロパノール、1-ペンタノール、2-プロパノール、酢酸プロピル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフランまたはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、請求項53に記載の方法。

【請求項56】

前記溶媒系が、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、メタノール、2-メトキシエタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、3-メチル-1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、エタノール、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、メチルブチルケトン、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ピリジン、トルエン、キシレンまたはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、請求項53に記載の方法。

【請求項57】

前記溶媒系が、アセトン、n-プロパノール、イソプロパノール、酢酸イソブチル、酢酸またはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、請求項53に記載の方法。

【請求項58】

前記溶媒系が、水およびアセトンまたは水およびイソプロパノールを含む、請求項53に記載の方法。

【請求項59】

前記溶媒系が、水およびアセトンを含む、請求項58に記載の方法。

【請求項60】

前記溶媒系が、塩化ナトリウム、デキストロース、グリセリンまたは界面活性剤をさらに含む、請求項53～59のいずれか1項に記載の方法。

【請求項61】

前記混合が、20 ～ 40 未満の範囲内の温度において行われる、請求項53～60のいずれか1項に記載の方法。

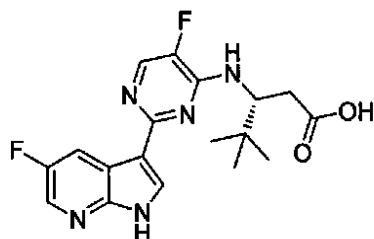
【請求項62】

前記混合物に真空を付加することにより、前記溶媒系を除去する工程をさらに含む、請求項53～61のいずれか1項に記載の方法。

【請求項63】

化合物(1)の水和物3を調製する方法であって、ここで、化合物1は、以下の構造式：

【化22】



によって表され、該方法は、

化合物(1)の水和物1または非晶質の化合物(1)を、水を含む溶媒系と混合することにより、混合物を生成する工程；

該混合物を加熱する工程；および

該溶媒系の少なくともいくつかを除去することにより、化合物(1)の水和物3を生成する工程

を含む、方法。

【請求項64】

前記溶媒系が、アセトニトリル、クロロベンゼン、シクロヘキサン、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、ホルムアミド、ヘキサン、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラヒドロフラン(THF)、テトラリン、トルエン、1,1,2-トリクロロエタン、キシレン、酢酸、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル、クメン、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピルまたはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、請求項63に記載の方法。

【請求項65】

前記溶媒系が、クロロベンゼン、シクロヘキサン、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、1,2-ジメトキシエタン、ホルムアミド、ヘキサン、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、ニトロメタン、テトラリン、キシレン、トルエン、1,1,2-トリクロロエタン、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸ブチル、t-ブチルメチルエーテル、クメン、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、ペンタン、1-プロパノール、1-ペンタノール、2-プロパノール、酢酸プロピル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフランまたはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、請求項63に記載の方法。

【請求項66】

前記溶媒系が、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、メタノール、2-メトキシエタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、3-メチル-1-ブタノール、2-メ

チル - 1 - プロパノール、エタノール、1 - ペンタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、メチルブチルケトン、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ピリジン、トルエン、キシレンまたはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 67】

前記溶媒系が、イソプロパノール、アセトニトリル、アセトンまたはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 68】

前記混合物が、約 45 ～ 約 55 の温度に加熱される、請求項 63 ～ 67 のいずれか 1 項に記載の方法。

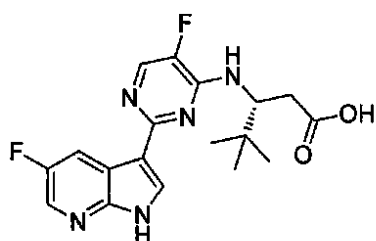
【請求項 69】

前記混合物に真空を付加することにより、前記溶媒系を除去する工程をさらに含む、請求項 63 ～ 68 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 70】

化合物 (1) の形態 D を調製する方法であって、ここで、化合物 (1) は、以下の構造式：

【化 23】



によって表され、該方法は、

化合物 (1) の水和物 1、水和物 2 もしくは水和物 3、非晶質の化合物 (1) またはそれらの任意の組み合わせを、水を含む溶媒系と混合することにより、混合物を生成する工程；

該混合物を約室温で維持する工程；および

該混合物から該溶媒系の少なくともいくらかを除去する工程を含む、方法。

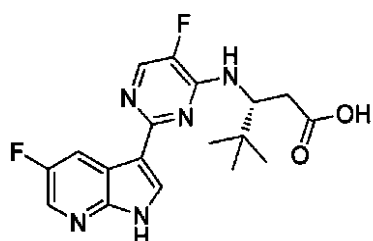
【請求項 71】

前記溶媒系が、I P A C をさらに含み、約 0.25 より低い水分活性を有する、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 72】

化合物 (1) の形態 A を調製する方法であって、ここで、化合物 (1) は、以下の構造式：

【化 24】



によって表され、該方法は、
非晶質の化合物（１）を少なくとも約１５０の温度に加熱する工程；および
該加熱された非晶質の化合物（１）を再結晶化させることにより、化合物（１）の形態Ａ
を生成する工程
を含む、方法。

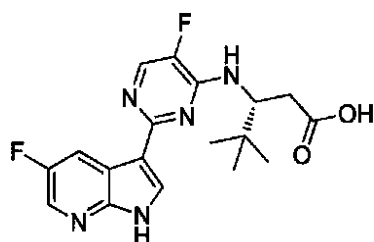
【請求項７３】

前記非晶質の化合物（１）が、約１７０～１８０の温度に加熱される、請求項７２に
記載の方法。

【請求項７４】

化合物（１）の形態Ｂを調製する方法であって、ここで、化合物（１）は、以下の構造式
：

【化２５】

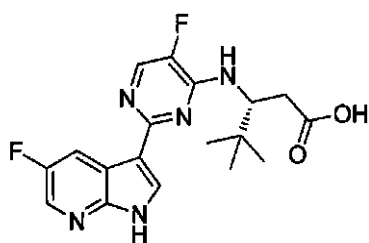


によって表され、該方法は、
化合物（１）の水和物を約１１０～約１７０の温度に加熱する工程；および
該加熱された化合物（１）の水和物を再結晶化させることにより、化合物（１）の形態Ａ
を生成する工程
を含む、方法。

【請求項７５】

化合物（１）の形態Ｃを調製する方法であって、ここで、化合物（１）は、以下の構造式
：

【化２６】



によって表され、該方法は、
化合物（１）のＩＰＡ溶媒和物をｎ-プロパノールにおいて混合することにより、混合物
を生成する工程；
該混合物を加熱する工程；および
該加熱された化合物（１）のＩＰＡ溶媒和物を再結晶化させることにより、化合物（１）
の形態Ｃを生成する工程
を含む、方法。

【請求項７６】

請求項１～３４のいずれか１項に記載の化合物（１）の多形形態、化合物（１）の溶媒和
物、またはその薬学的に許容され得る塩を１００ｍｇ～１，６００ｍｇの投与量で被験体
に投与する工程を含む投与レジメンにおける使用のための、請求項１～３４のいずれか１

項に記載の化合物(1)の多形形態、化合物(1)の溶媒和物、またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物であって、ここで、該組成物は、1日あたり1回、2回または3回投与される、組成物。

【請求項77】

前記投与量が、300mg～1,600mgである、請求項76に記載の組成物。

【請求項78】

前記投与量が、600mg～1,200mgである、請求項77に記載の組成物。

【請求項79】

前記組成物が、1日あたり1回投与されることを特徴とする、請求項77に記載の組成物。

【請求項80】

前記投与量が、600mgまたは800mgである、請求項78に記載の組成物。

【請求項81】

前記投与量が、300mg～900mgである、請求項77に記載の組成物。

【請求項82】

前記組成物が、1日あたり2回投与されることを特徴とする、請求項81に記載の組成物。

【請求項83】

前記投与量が、400mgまたは600mgである、請求項76に記載の組成物。

【請求項84】

前記組成物が、1日間からインフルエンザシーズン全体までの処置期間にわたって投与されることを特徴とする、請求項76～83のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項85】

前記処置期間が、3日間～14日間である、請求項84に記載の組成物。

【請求項86】

前記処置期間が、3日間、4日間または5日間である、請求項85に記載の組成物。

【請求項87】

600mg～1,600mgの負荷投与量が、1日目に前記被験体に投与され、400mg～1,200mgの投与量が、前記処置期間の残りの期間にわたって該被験体に投与されることを特徴とする、請求項84～86のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項88】

900mg～1,600mgの負荷投与量が、1日目に前記被験体に投与され、400mg～1,200mgの投与量が、前記処置期間の残りの期間にわたって該被験体に投与されることを特徴とする、請求項87に記載の組成物。

【請求項89】

900mgまたは1,200mgの負荷投与量が、1日目に前記被験体に投与され、600mg～800mgの投与量が、前記処置期間の残りの期間にわたって該被験体に投与されることを特徴とする、請求項88に記載の組成物。

【請求項90】

900mgの負荷投与量が、1日目に前記被験体に投与され、600mgの投与量が、前記処置期間の残りの期間にわたって該被験体に1日1回投与されることを特徴とする、請求項89に記載の組成物。

【請求項91】

1,200mgの負荷投与量が、1日目に前記被験体に投与され、600mgの投与量が、前記処置期間の残りの期間にわたって該被験体に1日1回投与されることを特徴とする、請求項89に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

これらの方法のいくつかの実施は、1つまたはそれを超えるさらなる治療薬を被験体に共投与することをさらに含む。いくつかの実施において、さらなる治療薬は、抗ウイルス薬である。例えば、抗ウイルス薬は、ノイラミニダーゼ阻害剤である。他の例において、ノイラミニダーゼ阻害剤は、オセルタミビルまたはザナミビルである。また、いくつかの例において、抗ウイルス薬は、ポリメラーゼ阻害剤である。例えば、ポリメラーゼ阻害剤は、ファビピラビルである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0238

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0238】

本明細書中に記載される化合物と共投与され得る具体的な例としては、ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、オセルタミビル（Tamiflu（登録商標））およびザナミビル（Relenza（登録商標）））、ウイルスイオンチャネル（M2タンパク質）遮断剤（例えば、アマンタジン（Symmetrel（登録商標））およびリマンタジン（Flumadine（登録商標）））、および日本の富山化学工業が開発中のT-705を含むWO2003/015798に記載されている抗ウイルス薬（Rurutaら、Antiviral Research, 82:95-102(2009), “T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections”も参照のこと）が挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、従来のインフルエンザワクチンと共投与され得る。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0239

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0239】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物（例えば、化合物（1）およびその薬学的に許容され得る塩、例えば、水和物2、水和物3、形態D、形態A、形態B、形態Cまたは非晶質の化合物（1））は、ザナミビルと共投与され得る。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、ファビピラビル（T-705）と共投与され得る。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、オセルタミビルと共投与され得る。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、アマンタジンまたはリマンタジンと共投与され得る。オセルタミビルは、そのラベルに明記された投与レジメンで投与され得る。いくつかの具体的な実施形態において、オセルタミビルは、75mgを1日2回または150mgを1日1回投与される。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0382

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0382】

他の実施形態

本発明は、その詳細な説明とともに記載されてきたが、前述の説明は、本発明を例証す

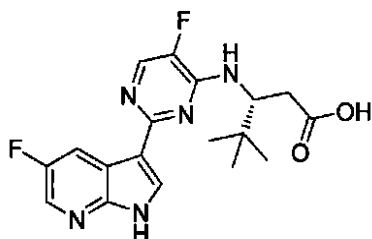
ることを意図したものであって、本発明の範囲を限定することを意図しておらず、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって定義されることが理解されるべきである。他の態様、利点および改変は、添付の特許請求の範囲内である。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

化合物(1)の多形形態であって、ここで、化合物(1)は、以下の構造式：

【化19】



によって表され、該多形形態は、化合物(1)の水和物2、化合物(1)の水和物3、化合物(1)の形態A、化合物(1)の形態B、化合物(1)の形態C、化合物(1)の形態Dおよび非晶質の化合物(1)からなる群より選択される、化合物(1)の多形形態。

(項目2)

前記多形形態が、化合物(1)の水和物2である、項目1に記載の多形形態。

(項目3)

化合物(1)の水和物2が、粉末X線回折パターンにおいて、 6.9 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 および 23.4 ± 0.2 度の単位で計測された2-シータ値に対応する1つまたはそれを超えるピークを特徴とする、項目2に記載の多形形態。

(項目4)

化合物(1)の水和物2が、粉末X線回折パターンにおいて、 17.1 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 および 29.2 ± 0.2 度の単位で計測された2-シータ値に対応する1つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、項目3に記載の多形形態。

(項目5)

化合物(1)の水和物2が、 178.5 ppm、 137.2 ppm、 126.8 ppm、 107.0 ppmおよび 35.3 ppmの ^{13}C SSNMRスペクトルをさらに特徴とする、項目2～4のいずれか1項に記載の多形形態。

(項目6)

化合物(1)の水和物2が、 27.1 ppmの ^{13}C SSNMRスペクトルをさらに特徴とする、項目5に記載の多形形態。

(項目7)

前記多形形態が、化合物(1)の水和物3である、項目1に記載の多形形態。

(項目8)

化合物(1)の水和物3が、粉末X線回折パターンにおいて、 7.0 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 および 26.0 ± 0.2 度の単位で計測された2-シータ値に対応する1つまたはそれを超えるピークを特徴とする、項目7に記載の多形形態。

(項目9)

化合物(1)の水和物3が、粉末X線回折パターンにおいて、 8.9 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 および 28.9 ± 0.2 度の単位で計測された2-シータ値に対応する1つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、項目8に記載の多形形態。

(項目10)

化合物(1)の水和物3が、178.8 ppm、136.7 ppm、107.8 ppm、34.9 ppmおよび26.3 ppmの ^{13}C SSNMRスペクトルをさらに特徴とする、項目7～9のいずれか1項に記載の多形形態。

(項目11)

化合物(1)の水和物3が、127.7 ppmの ^{13}C SSNMRスペクトルをさらに特徴とする、項目10に記載の多形形態。

(項目12)

前記多形形態が、化合物(1)の形態Dである、項目1に記載の多形形態。

(項目13)

化合物(1)の形態Dが、粉末X線回折パターンにおいて、 6.1 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 および 25.2 ± 0.2 度の単位で計測された2-シータ値に対応する1つまたはそれを超えるピークを特徴とする、項目12に記載の多形形態。

(項目14)

化合物(1)の形態Dが、粉末X線回折パターンにおいて、 7.3 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 および 19.4 ± 0.2 度の単位で計測された2-シータ値に対応する1つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、項目13に記載の多形形態。

(項目15)

前記多形形態が、化合物(1)の形態Aである、項目1に記載の多形形態。

(項目16)

化合物(1)の形態Aが、粉末X線回折パターンにおいて、 7.2 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 および 24.4 ± 0.2 度の単位で計測された2-シータ値に対応する1つまたはそれを超えるピークを特徴とする、項目15に記載の多形形態。

(項目17)

化合物(1)の形態Aが、粉末X線回折パターンにおいて、 14.4 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 および 21.1 ± 0.2 度の単位で計測された2-シータ値に対応する1つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、項目16に記載の多形形態。

(項目18)

前記多形形態が、化合物(1)の形態Bである、項目1に記載の多形形態。

(項目19)

化合物(1)の形態Bが、粉末X線回折パターンにおいて、 6.3 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 および 18.4 ± 0.2 度の単位で計測された2-シータ値に対応する1つまたはそれを超えるピークを特徴とする、項目18に記載の多形形態。

(項目20)

化合物(1)の形態Bが、粉末X線回折パターンにおいて、 15.4 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 および 18.9 ± 0.2 度の単位で計測された2-シータ値に対応する1つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、項目19に記載の多形形態。

(項目21)

前記多形形態が、化合物(1)の形態Cである、項目1に記載の多形形態。

(項目22)

化合物(1)の形態Cが、粉末X線回折パターンにおいて、 8.8 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 および 24.2 ± 0.2 度の単位で計測された2-シータ値に対応する1つまたはそれを超えるピークを特徴とする、項目21に記載の多形形態。

(項目23)

化合物(1)の形態Cが、粉末X線回折パターンにおいて、 6.1 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 および 19.1 ± 0.2 度の単位で計測された2-シータ値に対応する1つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、項目22に記載の多形形態。

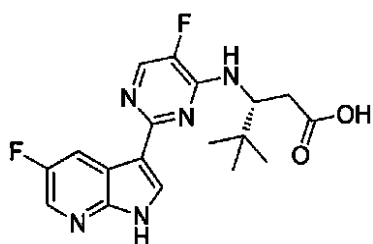
(項目24)

前記多形形態が、非晶質の化合物(1)である、項目1に記載の多形形態。

(項目25)

化合物（１）の溶媒和物であって、ここで、化合物（１）は、以下の構造式：

【化２０】



によって表され、該溶媒和物は、化合物（１）のイソプロピルアルコール溶媒和物、化合物（１）のアセトニトリル溶媒和物または化合物（１）の２－メチルテトラヒドロフラン溶媒和物からなる群より選択される、化合物（１）の溶媒和物。

（項目２６）

前記溶媒和物が、化合物（１）のイソプロピルアルコール溶媒和物である、項目２５に記載の溶媒和物。

（項目２７）

前記化合物（１）のイソプロピルアルコール溶媒和物が、粉末Ｘ線回折パターンにおいて、 5.7 ± 0.2 、 6.3 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 および 17.4 ± 0.2 度の単位で計測された２－シータ値に対応する１つまたはそれを超えるピークを特徴とする、項目２６に記載の溶媒和物。

（項目２８）

前記化合物（１）のイソプロピルアルコール溶媒和物が、粉末Ｘ線回折パターンにおいて、 8.0 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 および 24.3 ± 0.2 度の単位で計測された２－シータ値に対応する１つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、項目２７に記載の溶媒和物。

（項目２９）

前記溶媒和物が、化合物（１）のアセトニトリル溶媒和物である、項目２５に記載の溶媒和物。

（項目３０）

前記化合物（１）のアセトニトリル溶媒和物が、粉末Ｘ線回折パターンにおいて、 6.2 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、 8.5 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 および 21.8 ± 0.2 度の単位で計測された２－シータ値に対応する１つまたはそれを超えるピークを特徴とする、項目２９に記載の溶媒和物。

（項目３１）

前記化合物（１）のアセトニトリル溶媒和物が、粉末Ｘ線回折パターンにおいて、 9.1 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 および 15.2 ± 0.2 度の単位で計測された２－シータ値に対応する１つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、項目３０に記載の溶媒和物。

（項目３２）

前記溶媒和物が、化合物（１）の２－メチルテトラヒドロフラン溶媒和物である、項目２５に記載の溶媒和物。

（項目３３）

前記化合物（１）の２－メチルテトラヒドロフラン溶媒和物が、粉末Ｘ線回折パターンにおいて、 6.5 ± 0.2 、 8.4 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 および 19.2 ± 0.2 度の単位で計測された２－シータ値に対応する１つまたはそれを超えるピークを特徴とする、項目３２に記載の溶媒和物。

（項目３４）

前記化合物（１）の２－メチルテトラヒドロフラン溶媒和物が、粉末Ｘ線回折パターンに

において、 14.7 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 および 24.5 ± 0.2 度の単位で計測された2 - シータ値に対応する1つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする、項目33に記載の溶媒和物形態。

(項目35)

項目1に記載の化合物(1)の多形形態または項目25に記載の化合物(1)の溶媒和物および少なくとも1つの薬学的に許容され得るキャリアまたは賦形剤を含む、薬学的組成物。

(項目36)

前記多形形態が、化合物(1)の水和物2である、項目35に記載の薬学的組成物。

(項目37)

前記多形形態が、化合物(1)の水和物3である、項目35に記載の薬学的組成物。

(項目38)

前記多形形態が、化合物(1)の形態Dである、項目35に記載の薬学的組成物。

(項目39)

前記多形形態が、化合物(1)の形態Aである、項目35に記載の薬学的組成物。

(項目40)

前記多形形態が、化合物(1)の形態Bである、項目35に記載の薬学的組成物。

(項目41)

前記多形形態が、化合物(1)の形態Cである、項目35に記載の薬学的組成物。

(項目42)

前記多形形態が、非晶質の化合物(1)である、項目35に記載の薬学的組成物。

(項目43)

生物学的インビトロサンプルまたは被験体におけるインフルエンザウイルスの量を減少させる方法であって、該方法は、該サンプルまたは被験体に有効量の項目1～34のいずれか1項に記載の化合物(1)の多形形態または化合物(1)の溶媒和物を投与する工程を含む、方法。

(項目44)

生物学的インビトロサンプルまたは被験体におけるインフルエンザウイルスの複製を阻害する方法であって、該方法は、該サンプルまたは被験体に有効量の項目1～34のいずれか1項に記載の化合物(1)の多形形態または化合物(1)の溶媒和物を投与する工程を含む、方法。

(項目45)

被験体におけるインフルエンザを処置する方法であって、該方法は、該被験体に治療有効量の項目1～34のいずれか1項に記載の化合物(1)の多形形態または化合物(1)の溶媒和物を投与する工程を含む、方法。

(項目46)

1つまたはそれを超えるさらなる治療薬を前記サンプルまたは被験体に共投与する工程をさらに含む、項目43～45のいずれか1項に記載の方法。

(項目47)

前記さらなる治療薬が、抗ウイルス薬を含む、項目46に記載の方法。

(項目48)

前記抗ウイルス薬が、ノイラミニダーゼ阻害剤である、項目47に記載の方法。

(項目49)

前記ノイラミニダーゼ阻害剤が、オセルタミビルまたはザナミビルである、項目48に記載の方法。

(項目50)

前記抗ウイルス薬が、ポリメラーゼ阻害剤である、項目47に記載の方法。

(項目51)

前記ポリメラーゼ阻害剤が、ファビピラビルである、項目50に記載の方法。

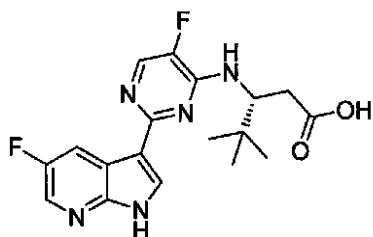
(項目52)

前記インフルエンザウイルスが、インフルエンザ A ウイルスである、項目 4 3 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 3)

化合物 (1) の水和物 2 を調製する方法であって、ここで、化合物 (1) は、以下の構造式：

【化 2 1】



によって表され、該方法は、

化合物 (1) の水和物 1 を、水を含む溶媒系と混合することにより、混合物を生成する工程；および

該混合物から該溶媒系の少なくともいくらかを除去することにより、化合物 (1) の水和物 2 を生成する工程を含む、方法。

(項目 5 4)

前記溶媒系が、クロロベンゼン、シクロヘキサン、1, 2 - ジクロロエタン、ジクロロメタン、1, 2 - ジメトキシエタン、N, N - ジメチルアセトアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、1, 4 - ジオキサン、2 - エトキシエタノール、ホルムアミド、ヘキサン、2 - メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N - メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラヒドロフラン、テトラリン、トルエン、1, 1, 2 - トリクロロエタンおよびキシレン、酢酸、アセトン、アニソール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、酢酸ブチル、tert - ブチルメチルエーテル、クメン、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3 - メチル - 1 - ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2 - メチル - 1 - プロパノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ペンタン、1 - ペンタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、酢酸プロピルまたはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記溶媒系が、クロロベンゼン、シクロヘキサン、1, 2 - ジクロロエタン、ジクロロメタン、1, 2 - ジメトキシエタン、ホルムアミド、ヘキサン、2 - メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、ニトロメタン、テトラリン、キシレン、トルエン、1, 1, 2 - トリクロロエタン、アセトン、アニソール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、酢酸ブチル、t - ブチルメチルエーテル、クメン、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3 - メチル - 1 - ブタノール、メチルエチルケトン、2 - メチル - 1 - プロパノール、ペンタン、1 - プロパノール、1 - ペンタノール、2 - プロパノール、酢酸プロピル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフランまたはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記溶媒系が、2 - エトキシエタノール、エチレングリコール、メタノール、2 - メトキシエタノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、3 - メチル - 1 - ブタノール、2 - メチル - 1 - プロパノール、エタノール、1 - ペンタノール、1 - プロパノール、2 - プロ

パノール、メチルブチルケトン、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ピリジン、トルエン、キシレンまたはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記溶媒系が、アセトン、n - プロパノール、イソプロパノール、酢酸イソブチル、酢酸またはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記溶媒系が、水およびアセトンまたは水およびイソプロパノールを含む、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記溶媒系が、水およびアセトンを含む、項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記溶媒系が、塩化ナトリウム、デキストロース、グリセリンまたは界面活性剤をさらに含む、項目 5 3 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 1)

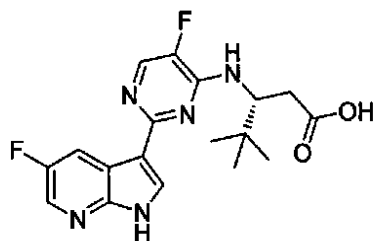
前記混合が、20 ~ 40 未満の範囲内の温度において行われる、項目 5 3 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 2)

前記混合物に真空を付加することにより、前記溶媒系を除去する工程をさらに含む、項目 5 3 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 3)

化合物 (1) の水和物 3 を調製する方法であって、ここで、化合物 1 は、以下の構造式：
【化 2 2】



によって表され、該方法は、

化合物 (1) の水和物 1 または非晶質の化合物 (1) を、水を含む溶媒系と混合することにより、混合物を生成する工程；

該混合物を加熱する工程；および

該溶媒系の少なくともいくつかを除去することにより、化合物 (1) の水和物 3 を生成する工程

を含む、方法。

(項目 6 4)

前記溶媒系が、アセトニトリル、クロロベンゼン、シクロヘキサン、1, 2 - ジクロロエテン、ジクロロメタン、1, 2 - ジメトキシエタン、N, N - ジメチルアセトアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、1, 4 - ジオキサン、2 - エトキシエタノール、ホルムアミド、ヘキサン、2 - メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N - メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラヒドロフラン (THF)、テトラリン、トルエン、1, 1, 2 - トリクロロエテン、キシレン、酢酸、アセトン、アニソール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、酢酸ブチル、tert - ブチルメチルエーテル、クメン、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3 - メチル - 1 - ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2 - メチ

ル - 1 - プロパノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ペンタン、1 - ペンタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、酢酸プロピルまたはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記溶媒系が、クロロベンゼン、シクロヘキサン、1, 2 - ジクロロエタン、ジクロロメタン、1, 2 - ジメトキシエタン、ホルムアミド、ヘキサン、2 - メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、ニトロメタン、テトラリン、キシレン、トルエン、1, 1, 2 - トリクロロエタン、アセトン、アニソール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、酢酸ブチル、t - ブチルメチルエーテル、クメン、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ヘブタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3 - メチル - 1 - ブタノール、メチルエチルケトン、2 - メチル - 1 - プロパノール、ペンタン、1 - プロパノール、1 - ペンタノール、2 - プロパノール、酢酸プロピル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフランまたはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記溶媒系が、2 - エトキシエタノール、エチレングリコール、メタノール、2 - メトキシエタノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、3 - メチル - 1 - ブタノール、2 - メチル - 1 - プロパノール、エタノール、1 - ペンタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、メチルブチルケトン、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ピリジン、トルエン、キシレンまたはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記溶媒系が、イソプロパノール、アセトニトリル、アセトンまたはそれらの任意の組み合わせをさらに含む、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記混合物が、約 45 ~ 約 55 の温度に加熱される、項目 6 3 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 9)

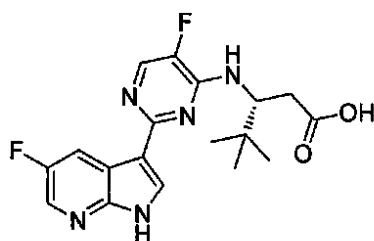
前記混合物に真空を付加することにより、前記溶媒系を除去する工程をさらに含む、項目 6 3 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 0)

化合物 (1) の形態 D を調製する方法であって、ここで、化合物 (1) は、以下の構造式

：

【化 2 3】



によって表され、該方法は、

化合物 (1) の水和物 1、水和物 2 もしくは水和物 3、非晶質の化合物 (1) またはそれらの任意の組み合わせを、水を含む溶媒系と混合することにより、混合物を生成する工程

；

該混合物を約室温で維持する工程；および

該混合物から該溶媒系の少なくともいくつかを除去する工程を含む、方法。

(項目 7 1)

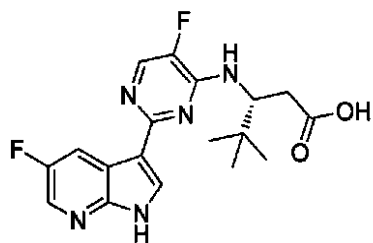
前記溶媒系が、I P A C をさらに含み、約 0 . 2 5 より低い水分活性を有する、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 2)

化合物 (1) の形態 A を調製する方法であって、ここで、化合物 (1) は、以下の構造式

:

【化 2 4】



によって表され、該方法は、

非晶質の化合物 (1) を少なくとも約 1 5 0 の温度に加熱する工程 ; および
該加熱された非晶質の化合物 (1) を再結晶化させることにより、化合物 (1) の形態 A
を生成する工程

を含む、方法。

(項目 7 3)

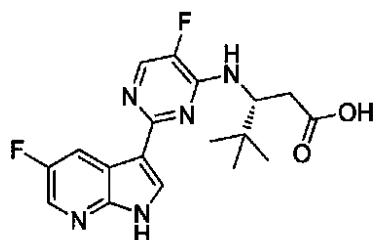
前記非晶質の化合物 (1) が、約 1 7 0 ~ 1 8 0 の温度に加熱される、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 4)

化合物 (1) の形態 B を調製する方法であって、ここで、化合物 (1) は、以下の構造式

:

【化 2 5】



によって表され、該方法は、

化合物 (1) の水和物 3 を約 1 1 0 ~ 約 1 7 0 の温度に加熱する工程 ; および
該加熱された化合物 (1) の水和物を再結晶化させることにより、化合物 (1) の形態 A
を生成する工程

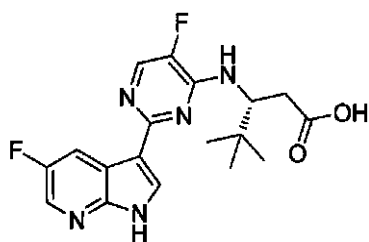
を含む、方法。

(項目 7 5)

化合物 (1) の形態 C を調製する方法であって、ここで、化合物 (1) は、以下の構造式

:

【化 2 6】



によって表され、該方法は、

化合物（１）のＩＰＡ溶媒和物をｎ－プロパノールにおいて混合することにより、混合物を生成する工程；

該混合物を加熱する工程；および

該加熱された化合物（１）のＩＰＡ溶媒和物を再結晶化させることにより、化合物（１）の形態Ｃを生成する工程

を含む、方法。

（項目 7 6）

項目 1 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物（１）の多形形態、化合物（１）の溶媒和物、またはその薬学的に許容され得る塩を 1 0 0 m g ～ 1 , 6 0 0 m g の投与量で被験体に投与する工程を含む投与レジメンであって、ここで、該投与量は、１日あたり 1 回、２回または 3 回投与される、投与レジメン。

（項目 7 7）

前記投与量が、3 0 0 m g ～ 1 , 6 0 0 m g である、項目 7 6 に記載の投与レジメン。

（項目 7 8）

前記投与量が、6 0 0 m g ～ 1 , 2 0 0 m g である、項目 7 7 に記載の投与レジメン。

（項目 7 9）

前記投与量が、１日あたり 1 回投与される、項目 7 7 に記載の投与レジメン。

（項目 8 0）

前記投与量が、6 0 0 m g または 8 0 0 m g である、項目 7 8 に記載の投与レジメン。

（項目 8 1）

前記投与量が、3 0 0 m g ～ 9 0 0 m g である、項目 7 7 に記載の投与レジメン。

（項目 8 2）

前記投与量が、１日あたり 2 回投与される、項目 8 1 に記載の投与レジメン。

（項目 8 3）

前記投与量が、4 0 0 m g または 6 0 0 m g である、項目 7 6 に記載の投与レジメン。

（項目 8 4）

前記化合物（１）またはその薬学的に許容され得る塩が、１日間からインフルエンザシーズン全体までの処置期間にわたって投与される、項目 7 6 ～ 8 3 のいずれか 1 項に記載の投与レジメン。

（項目 8 5）

前記処置期間が、3 日間～ 1 4 日間である、項目 8 4 に記載の投与レジメン。

（項目 8 6）

前記処置期間が、3 日間、4 日間または 5 日間である、項目 8 5 に記載の投与レジメン。

（項目 8 7）

6 0 0 m g ～ 1 , 6 0 0 m g の負荷投与量が、１日目に前記被験体に投与され、4 0 0 m g ～ 1 , 2 0 0 m g の投与量が、前記処置期間の残りの期間にわたって該被験体に投与される、項目 8 4 ～ 8 6 のいずれか 1 項に記載の投与レジメン。

（項目 8 8）

9 0 0 m g ~ 1 , 6 0 0 m g の負荷投与量が、1 日目に前記被験体に投与され、4 0 0 m g ~ 1 , 2 0 0 m g の投与量が、前記処置期間の残りの期間にわたって該被験体に投与される、項目 8 7 に記載の投与レジメン。

(項目 8 9)

9 0 0 m g または 1 , 2 0 0 m g の負荷投与量が、1 日目に前記被験体に投与され、6 0 0 m g ~ 8 0 0 m g の投与量が、前記処置期間の残りの期間にわたって該被験体に投与される、項目 8 8 に記載の投与レジメン。

(項目 9 0)

9 0 0 m g の負荷投与量が、1 日目に前記被験体に投与され、6 0 0 m g の投与量が、前記処置期間の残りの期間にわたって該被験体に 1 日 1 回投与される、項目 8 9 に記載の投与レジメン。

(項目 9 1)

1 , 2 0 0 m g の負荷投与量が、1 日目に前記被験体に投与され、6 0 0 m g の投与量が、前記処置期間の残りの期間にわたって該被験体に 1 日 1 回投与される、項目 8 9 に記載の投与レジメン。