

【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】平成22年11月11日(2010.11.11)

【公表番号】特表2010-504340(P2010-504340A)

【公表日】平成22年2月12日(2010.2.12)

【年通号数】公開・登録公報2010-006

【出願番号】特願2009-529270(P2009-529270)

【国際特許分類】

C 07 D 271/06	(2006.01)
A 61 K 31/4245	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 37/06	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 7/00	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 7/04	(2006.01)
A 61 P 3/00	(2006.01)
A 61 P 13/12	(2006.01)
A 61 P 21/00	(2006.01)
A 61 P 5/14	(2006.01)
A 61 P 19/08	(2006.01)
A 61 P 3/04	(2006.01)
A 61 P 25/16	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 35/02	(2006.01)

【F I】

C 07 D 271/06	C S P
A 61 K 31/4245	
A 61 P 35/00	
A 61 P 37/06	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 7/00	
A 61 P 3/10	
A 61 P 25/28	
A 61 P 9/00	
A 61 P 29/00	
A 61 P 25/00	
A 61 P 7/04	
A 61 P 3/00	
A 61 P 13/12	
A 61 P 21/00	
A 61 P 5/14	
A 61 P 19/08	
A 61 P 3/04	
A 61 P 25/16	

A 6 1 P 27/02  
A 6 1 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】平成22年9月22日(2010.9.22)

【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

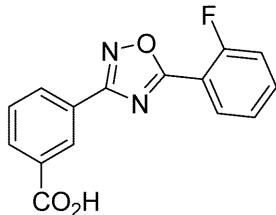
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物の結晶形:

【化1】



(I)

。

【請求項2】

およそ150Kで測定した場合、次の概略的単位胞パラメーター:  $a=24.220$  ;  $b=3.74640$  ;  $c=27.4678$  ;  $\alpha=90^\circ$  ;  $\beta=92.9938^\circ$  ;  $\gamma=90^\circ$  ;  $V=2489.38(17) \text{ } \text{cm}^3$ ;  $Z=8$ ; を有し、計算密度( $d_{\text{calc}}$ 、 $\text{g cm}^{-3}$ )が $1.517 \text{ g cm}^{-3}$ であり; かつ空間群が $P2_1/n$ (no.14); である、請求項1記載の結晶形。

【請求項3】

Cu K 線を使用して測定した場合、4.96、6.39、10.10、11.54、12.62、12.81、13.92、14.16、14.55、14.88、15.07、15.58、16.27、16.61、18.74、18.94、19.28、19.94、20.27、20.74、20.97、21.22、21.93、22.58、22.80、23.00、23.79、24.14、24.46、25.44、25.64、26.07、26.34、26.74、27.06、27.79、28.42、29.09及び30.48からなる群から選択される少なくとも3つの概略的ピーク位置( $2\theta \pm 0.2$ )を含むX線粉末回折パターンを有する、請求項1記載の結晶形。

【請求項4】

Cu K 線を使用して測定した場合、10.10、11.54、14.55、14.88、及び15.07からなる群から選択される少なくとも1つの概略的ピーク位置( $2\theta \pm 0.2$ )を含むX線粉末回折パターンを有する、請求項3記載の結晶形。

【請求項5】

176.5ppmにおけるグリシンを外部標準とした場合、次の概略位置: 172.6、167.0、131.3、128.4及び117.1ppmでの $^{13}\text{C}$  CP/MAS固体状態NMRシグナルによって特性付けられる、請求項1記載の結晶形。

【請求項6】

およそ244 にピーク温度を有する吸熱事象がある示差走査熱量測定法サーモグラムを有する、請求項1~5のいずれか1項記載の結晶形。

【請求項7】

約33 から約205 まで加熱すると、該試料の全質量の約1%未満の質量減少がある熱重

量分析サーモグラムを有する、請求項1～5のいずれか1項記載の結晶形。

【請求項8】

実質的に非吸湿性である、請求項1～5のいずれか1項記載の結晶形。

【請求項9】

実質的に純粋である、請求項1～5のいずれか1項記載の結晶形。

【請求項10】

下記の少なくとも1つにより特性付けられる、3-[5-(2-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-安息香酸の結晶形：

(a) およそ150Kで測定した場合、 $a=24.220$  ;  $b=3.74640$  ;  $c=27.4678$  ;  $\alpha=90^\circ$  ;  $\beta=92.9938^\circ$  ;  $\gamma=90^\circ$  ;  $V=2489.38(17) \text{ cm}^3$  ;  $Z=8$ ；であり、計算密度( $d_{\text{calc}}$ 、 $\text{g cm}^{-3}$ )が $1.517 \text{ g cm}^{-3}$ であり；かつ空間群が $P2_1/n$ (no.14)；である単位胞パラメーター；

(b) Cu K 線を使用して測定した場合、4.69、6.39、10.10、11.54、12.62、12.81、13.92、14.16、14.55、14.88、15.07、15.58、16.27、16.61、18.74、18.94、19.28、19.94、20.27、20.74、20.97、21.22、21.93、22.58、22.80、23.00、23.79、24.14、24.46、25.44、25.64、26.07、26.34、26.74、27.06、27.79、28.42、29.09及び30.48からなる群から選択される少なくとも3つの概略的ピーク位置( $2\theta \pm 0.2$ )を含むX線粉末回折パターン；

(c) 約33 から約205 まで加熱すると、該試料の全質量の約1%未満の質量減少がある熱重量分析サーモグラム；

(d) およそ244 にピーク温度を有する吸熱事象がある示差走査熱量測定法サーモグラム；及び

(e) 以下の座標とほぼ等しい部分原子座標

【表1】

原子	x	y	z	U(Å <sup>2</sup> )
F(122)	0.43198(12)	0.7655(8)	-0.17546(10)	0.0487(10)
F(222)	-0.20343(15)	0.7129(10)	0.06378(14)	0.0781(14)
O(13)	0.42977(13)	0.4875(8)	-0.08927(11)	0.0324(10)
O(23)	-0.12941(13)	0.4507(9)	0.12653(12)	0.0402(10)
O(151)	0.25519(13)	0.4795(9)	0.10765(12)	0.0382(10)
O(152)	0.29215(13)	0.2155(9)	0.17515(12)	0.0403(10)
O(251)	0.16226(13)	0.4813(9)	0.15012(12)	0.0385(10)
O(252)	0.19645(13)	0.1939(9)	0.21659(12)	0.0393(10)
N(11)	0.35817(15)	0.5856(9)	-0.04386(14)	0.0279(10)
N(14)	0.44373(16)	0.3409(10)	-0.04263(14)	0.0327(12)
N(21)	-0.04134(16)	0.5165(9)	0.11065(14)	0.0305(12)
N(24)	-0.09772(17)	0.3201(11)	0.16787(15)	0.0388(14)
C(12)	0.37827(18)	0.6256(11)	-0.08637(17)	0.0266(14)
C(15)	0.40019(19)	0.4091(11)	-0.01823(17)	0.0261(14)
C(22)	-0.0926(2)	0.5601(12)	0.09502(18)	0.0319(15)
C(25)	-0.0471(2)	0.3690(11)	0.15580(17)	0.0302(15)
C(121)	0.35225(19)	0.7961(11)	-0.12930(17)	0.0291(14)
C(122)	0.3784(2)	0.8567(12)	-0.17244(18)	0.0345(15)
C(123)	0.3519(2)	1.0117(12)	-0.21257(19)	0.0407(17)
C(124)	0.2973(2)	1.1101(13)	-0.21014(19)	0.0416(17)
C(125)	0.2694(2)	1.0543(12)	-0.1677(2)	0.0409(17)
C(126)	0.2966(2)	0.8996(12)	-0.12784(18)	0.0349(15)
C(151)	0.39702(19)	0.3013(11)	0.03319(16)	0.0260(14)
C(152)	0.34897(19)	0.3623(11)	0.05704(16)	0.0261(15)
C(153)	0.34631(18)	0.2594(11)	0.10554(16)	0.0253(14)
C(154)	0.39150(19)	0.0970(11)	0.13029(17)	0.0279(14)
C(155)	0.43977(19)	0.0412(11)	0.10614(17)	0.0291(15)
C(156)	0.44250(19)	0.1421(11)	0.05765(17)	0.0292(15)
C(157)	0.2955(2)	0.3188(12)	0.13209(18)	0.0312(15)
C(221)	-0.1109(2)	0.7083(12)	0.04727(19)	0.0388(17)
C(222)	-0.1643(3)	0.7823(15)	0.0331(2)	0.053(2)
C(223)	-0.1825(3)	0.9272(15)	-0.0122(3)	0.064(2)
C(224)	-0.1415(4)	0.9930(16)	-0.0433(3)	0.068(3)
C(225)	-0.0870(3)	0.9202(15)	-0.0316(2)	0.066(2)
C(226)	-0.0678(3)	0.7766(12)	0.01365(17)	0.0543(19)
C(251)	0.00110(19)	0.2695(11)	0.18877(17)	0.0300(15)
C(252)	0.05426(19)	0.3352(11)	0.17481(17)	0.0289(15)
C(253)	0.09949(19)	0.2449(11)	0.20524(17)	0.0277(15)
C(254)	0.0919(2)	0.0940(11)	0.25087(17)	0.0296(15)
C(255)	0.0389(2)	0.0335(11)	0.26491(17)	0.0300(15)
C(256)	-0.0064(2)	0.1185(12)	0.23430(17)	0.0322(15)
C(257)	0.1559(2)	0.3165(12)	0.18902(17)	0.0305(15)
H(123)	0.371	1.050	-0.241	0.048
H(124)	0.278	1.217	-0.238	0.050
H(125)	0.232	1.123	-0.166	0.049

原子	x	y	z	U(Å <sup>2</sup> )
H(126)	0.278	0.862	-0.099	0.042
H(151)	0.227	0.491	0.125	0.057
H(152)	0.318	0.473	0.041	0.031
H(154)	0.389	0.025	0.163	0.033
H(155)	0.471	-0.066	0.123	0.035
H(156)	0.475	0.103	0.041	0.035
H(223)	-0.220	0.975	-0.020	0.077
H(224)	-0.151	1.094	-0.074	0.082
H(225)	-0.061	0.969	-0.055	0.080
H(226)	-0.030	0.729	0.021	0.065
H(252)	0.226	0.213	0.202	0.059
H(254)	0.123	0.034	0.272	0.035
H(255)	0.033	-0.068	0.296	0.036
H(256)	-0.043	0.074	0.244	0.039
H(25A)	0.060	0.443	0.144	0.035

。

## 【請求項 1 1】

下記の少なくとも1つにより特性付けられる、3-[5-(2-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-安息香酸の結晶形：

(a)Cu K 線を使用して測定した場合、6.14、6.39、6.96、7.92、10.78、12.44、12.61、12.88、13.52、13.78、13.97、14.30、15.46、15.68、15.89、16.33、16.76、17.03、20.10、21.03、23.34、23.86、24.18、24.42、24.64、26.62、26.96、27.29、27.64、27.96、28.81、31.05、32.38、32.58、36.23、37.81、38.28、38.44及び39.16からなる群から選択される少なくとも3つの概略的ピーク位置(°2 ± 0.2)を含むX線粉末回折パターン；

(b)約25 から約165 まで加熱すると、該試料の全質量の約5%未満の質量減少がある熱重量分析サーモグラム；

(c)およそ243 にピーク温度を有する吸熱事象がある示差走査熱量測定法サーモグラム

。

## 【請求項 1 2】

前記結晶格子内に溶媒を有する、請求項11記載の結晶形。

## 【請求項 1 3】

前記結晶格子内に水を有する、請求項11記載の結晶形。

## 【請求項 1 4】

前記結晶格子内に、3-[5-(2-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-安息香酸1モル当たり、水約1モル当量を有する、請求項13記載の結晶形。

## 【請求項 1 5】

請求項1～14のいずれか1項記載の3-[5-(2-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-安息香酸の結晶形を含む医薬組成物。

## 【請求項 1 6】

1種以上の担体、賦形剤、又は希釈剤をさらに含む、請求項15記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 7】

経口、粘膜、非経口、経皮、又は局所投与に適している、請求項15記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 8】

単回単位剤形である、請求項15～17のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 9】

細胞において早期停止コドンを調節するための請求項1～14のいずれか1項記載の3-[5-(2-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-安息香酸の結晶形の使用であつて、該細胞を該結晶形と接触させることによる、前記使用。

**【請求項 20】**

その必要のある患者の早期停止コドンに関連する疾患又は障害を治療又は予防するための医薬の製造における請求項1~14のいずれか1項記載の3-[5-(2-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-安息香酸の結晶形の使用。

**【請求項 21】**

前記早期停止コドンに関連する疾患又は障害が、多発性内分泌性腫瘍症(1、2及び3型)、アミロイド症、ムコ多糖症(I及びIII型)、先天性副腎皮質過形成症、腺腫様結腸ポリープ症、フォンヒッペルランダウ(Von Hippel Landau)病、メンケス症候群、血友病A、血友病B、コラーゲンVII型、アラジール症候群、タウンズ-ブロック症候群、ラブドイド腫瘍、表皮水疱症、ハーラー症候群、コフィン-ローリー症候群、無虹彩症、シャルコー-マリー-ツース病、筋細管筋障害、X-連鎖筋細管筋障害、X-連鎖真性軟骨腫症、X-連鎖無ガムマグロブリン血症、多囊胞性腎疾患、棘筋委縮症、家族性腺腫様ポリープ症、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症、フェニルケトン尿症、神経線維腫症1、神経線維腫症2、アルツハイマー病、ティ-サックス病、レット症候群、ハーマンスキ-ー-ブドラーク症候群、外胚葉性異形成/皮膚脆弱性症候群、ルリー-ヴェル軟骨骨形成異常、くる病、低リン酸血症、副腎白質委縮症、脳回転状委縮症、アテローム硬化症、感覺神経性難聴、異緊張症、デント病、急性間欠性ポルフィリン症、カウデン病、ハーリット型表皮水疱症、ウイルソン病、トリーチャー-コリンズ症候群、ピルビン酸キナーゼ欠損症、巨人症、小人症、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、老化、肥満症、パーキンソン病、ニーマンピック病C、囊胞性線維症、筋ジストロフィー、心臓病、腎臓石、毛細血管拡張性運動失調症、家族性高コレステロール過剰血症、網膜色素変性症、リソソーム貯蔵症、結節性硬化症、デュシェンヌ筋ジストロフィー、又はマルファン症候群である、請求項20記載の使用。

**【請求項 22】**

前記早期停止コドンに関連する疾患又は障害が、リソソーム貯蔵症、心臓血管性疾患、肺疾患、心臓病、自己免疫性疾患、血液性疾患、膠原病、腎臓病、網膜色素変性症、アミロイド症、老化、肥満症、巨人症、小人症、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、糖尿病、炎症性疾患、中枢神経系疾患、筋ジストロフィー、又は癌である、請求項20記載の使用。

**【請求項 23】**

前記癌が、頭及び首、眼、皮膚、口、咽頭、食道、胸、骨、肺、大腸、S字結腸、直腸、胃、前立腺、乳房、卵巣、腎臓、肝臓、脾臓、脳、腸、心臓、又は副腎の癌であって、該癌が、以下から選択される固形腫瘍、肉腫、癌腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜性腫瘍、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、囊胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生癌、ウイルムス腫瘍、子宮頸癌、睾丸腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽管腫瘍、上衣細胞腫、カポジ肉腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏枝神経膠腫、髄膜腫(menangioma)、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、血液由来腫瘍、急性リンパ球性白血病、急性リンパ球性B-細胞白血病、急性リンパ球性T-細胞白血病、急性顆粒球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性单芽球性白血病、急性赤血球白血球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性骨髄性单球性白血病、急性非リンパ球性白血病、急性未分化性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性リンパ球性白血病、毛様細胞性白血病、多発性骨髄腫、又はp53関連癌である、請求項22記載の使用。

**【請求項 24】**

前記癌が、腫瘍抑制遺伝子における早期停止コドンに関連する、請求項22記載の使用。

**【請求項 25】**

前記腫瘍抑制遺伝子が、APC、ATM、BRAC1、BRAC2、MSH1、pTEN、Rb又はp53である、請求項24記載の使用。

**【請求項 26】**

前記自己免疫性疾患が、関節リウマチ、又は移植片対宿主病である、請求項22記載の使用。

【請求項 27】

前記血液疾患が、血友病、ファンヴィレブランド病、毛細血管拡張性運動失調症、b-サラセミア、又は腎臓石である、請求項22記載の使用。

【請求項 28】

前記血友病が、血友病A又は血友病Bである、請求項27記載の使用。

【請求項 29】

前記膠原病が、マルファン症候群、骨形成不全症、又は硬変症である、請求項22記載の使用。

【請求項 30】

前記リソソーム貯蔵症が、結節性硬化症、ムコ多糖症I型、ムコ多糖症III型、又はニーマンピック病である、請求項22記載の使用。

【請求項 31】

前記炎症性疾患が、関節炎である、請求項22記載の使用。

【請求項 32】

前記中枢神経系疾患が、多発性硬化症、遅発型小児性神経セロイドリポフスチン沈着症、アルツハイマー病、ティ-サックス病、神経変性疾患、又はパーキンソン病である、請求項22記載の使用。

【請求項 33】

前記心臓血管性疾患が、家族性高コレステロール過剰血症、又はアテローム硬化症である、請求項22記載の使用。

【請求項 34】

前記肺疾患が、囊胞性線維症である、請求項22記載の使用。

【請求項 35】

前記筋ジストロフィーが、デュシェンヌ筋ジストロフィーである、請求項22記載の使用。

。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0049】

他の実施態様において、遺伝性疾患は中枢神経系疾患である。一実施態様においてこの中枢神経系疾患は神経変性疾患である。特定の実施態様において、この中枢神経系疾患は、多発性硬化症、筋ジストロフィー、デュシェンヌ筋ジストロフィー、アルツハイマー病、ティ-サックス病、遅発型小児性神経セロイドリポフスチン沈着症(LINCL)、又はパーキンソン病である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

他の実施態様において、それを必要とする患者に有効量の3-[5-(2-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-安息香酸の、固体形態を投与することによって、治療、予防又は管理される疾患には、固形腫瘍、肉腫、癌腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜性腫瘍、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、大腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌

、乳頭状腺癌、囊胞腺癌、髓様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生癌、ワイルムス腫瘍、子宮頸癌、睾丸腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星細胞腫、髓芽腫、頭蓋咽頭管腫瘍、上衣細胞腫、カポジ肉腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏枝神経膠腫、髓膜腫(menangioma)、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、血液由来腫瘍、急性リンパ球性白血病、急性リンパ球性B-細胞白血病、急性リンパ球性T-細胞白血病、急性顆粒球性白血病、急性前骨髓球性白血病、急性单芽球性白血病、急性赤血球白血球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性骨髓性单球性白血病、急性非リンパ球性白血病、急性未分化性白血病、慢性骨髓球性白血病、慢性リンパ球性白血病、毛様細胞性白血病、又は多発性骨髓腫が含まれるが、それらに限定されない。例えば、ハリソン内科学原理(Harrison's Principles of Internal Medicine)(Eugene Braunwaldら編、491-762頁(15版,2001))を参照されたい。