

【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5月23日(2019.5.23)

【公表番号】特表2018-511634(P2018-511634A)

【公表日】平成30年4月26日(2018.4.26)

【年通号数】公開・登録公報2018-016

【出願番号】特願2017-553956(P2017-553956)

【国際特許分類】

C 07 D	471/04	(2006.01)
A 61 K	31/4375	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	11/00	(2006.01)
A 61 P	13/12	(2006.01)
A 61 P	19/00	(2006.01)
A 61 P	1/16	(2006.01)
A 61 P	13/10	(2006.01)
A 61 P	15/00	(2006.01)
A 61 P	17/00	(2006.01)
A 61 P	5/00	(2006.01)
A 61 P	1/04	(2006.01)

【F I】

C 07 D	471/04	1 1 4 A
C 07 D	471/04	C S P
A 61 K	31/4375	
A 61 P	35/00	
A 61 P	25/00	
A 61 P	11/00	
A 61 P	13/12	
A 61 P	19/00	
A 61 P	1/16	
A 61 P	13/10	
A 61 P	15/00	
A 61 P	17/00	
A 61 P	5/00	
A 61 P	1/04	

【手続補正書】

【提出日】平成31年4月8日(2019.4.8)

【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】

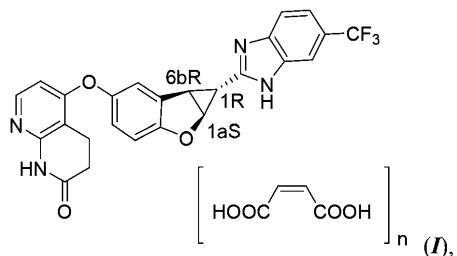
塩酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、マレイン酸塩及び
シュウ酸塩から選択される塩である、5-(((1R,1aS,6bR)-1-(6-
トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1a,6b-ジ

ヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 5 - イル) オキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オンの結晶の塩。

【請求項 2】

式 (I) の構造を有する、請求項 1 に記載の結晶の塩。

【化 1】



(式中、 n は約 0 . 3 ~ 1 . 5 の数である。)

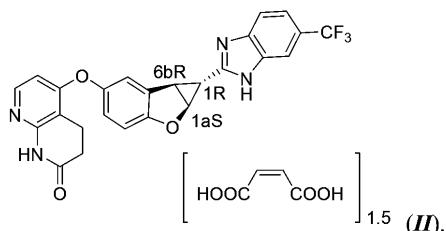
【請求項 3】

n は $0 . 5 \pm 0 . 05$ 、 $1 . 0 \pm 0 . 1$ 及び $1 . 5 \pm 0 . 2$ からなる群から選択される、請求項 2 に記載の結晶の塩。

【請求項 4】

前記塩が式 (II) の構造を有する、請求項 2 に記載の結晶の塩。

【化 2】



【請求項 5】

以下の (a) ~ (n) から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の結晶の塩：

(a) $6 . 3 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $8 . 9 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $9 . 4 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $11 . 2 \pm 0 . 2^\circ$ 、
 $12 . 6 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $13 . 4 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $17 . 9 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $18 . 6 \pm 0 . 2^\circ$ 、
 $18 . 8 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $19 . 3 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $20 . 1 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $20 . 7 \pm 0 . 2^\circ$ 、
 $21 . 2 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $21 . 8 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $22 . 4 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $22 . 6 \pm 0 . 2^\circ$ 、
 $23 . 3 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $23 . 8 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $24 . 7 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $25 . 6 \pm 0 . 2^\circ$ 、
 $26 . 1 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $27 . 4 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $28 . 3 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $28 . 6 \pm 0 . 2^\circ$ 、
 $29 . 0 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $29 . 4 \pm 0 . 2^\circ$ 及び $30 . 4 \pm 0 . 2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2 角度値を有する、7つ又はそれ以上の回折ピークを持つ粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、結晶形 A * ;

(b) $8 . 3 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $11 . 2 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $17 . 9 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $18 . 4 \pm 0 . 2^\circ$ 、
 $18 . 6 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $19 . 3 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $20 . 8 \pm 0 . 2^\circ$ 及び $22 . 5 \pm 0 . 2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2 角度値を有する、3つ又はそれ以上の回折ピークを持つ粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、結晶形 A ;

(c) $11 . 1 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $15 . 8 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $17 . 7 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $18 . 4 \pm 0 . 2^\circ$ 、
 $19 . 6 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $22 . 3 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $23 . 1 \pm 0 . 2^\circ$ 及び $28 . 8 \pm 0 . 2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2 角度値を有する、3つ又はそれ以上の回折ピークを持つ粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、結晶形 B ;

(d) $3 . 1 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $8 . 8 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $11 . 2 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $17 . 8 \pm 0 . 2^\circ$ 、
 $18 . 5 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $19 . 3 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $20 . 1 \pm 0 . 2^\circ$ 、 $20 . 7 \pm 0 . 2^\circ$ 、
 $21 . 9 \pm 0 . 2^\circ$ 及び $22 . 4 \pm 0 . 2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2 角度値を有する、3つ又はそれ以上の回折ピークを持つ粉末 X 線回折パターンによって特徴

付けられる、結晶形 C；

(e) $8.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.9 \pm 0.2^\circ$ 及び $26.9 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2 角度値を有する、3つ又はそれ以上の回折ピークを持つ粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、結晶形 D；

(f) $12.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 及び $24.1 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2 角度値を有する、3つ又はそれ以上の回折ピークを持つ粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、結晶形 F；

(g) $3.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $5.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.6 \pm 0.2^\circ$ 及び $26.4 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2 角度値を有する、7つ又はそれ以上の回折ピークを持つ粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、結晶形 G；

(h) $6.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.2 \pm 0.2^\circ$ 及び $28.7 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2 角度値を有する、7つ又はそれ以上の回折ピークを持つ粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、結晶形 H；

(i) $3.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $5.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.4 \pm 0.2^\circ$ 及び $28.3 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2 角度値を有する、5つ又はそれ以上の回折ピークを持つ粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、結晶形 I；

(j) $5.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $33.1 \pm 0.2^\circ$ 及び $35.9 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2 角度値を有する、7つ又はそれ以上の回折ピークを持つ粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、結晶形 J；

(k) $3.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.4 \pm 0.2^\circ$ 及び $30.4 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2 角度値を有する、7つ又はそれ以上の回折ピークを持つ粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、結晶形 K；

(l) $9.7 \pm 0.2^\circ$ 及び $14.1 \pm 0.2^\circ$ の 2 角度値を有する、回折ピークを持つ粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、結晶形 L；

(m) $5.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.4 \pm 0.2^\circ$

、 $24.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.5 \pm 0.2^\circ$ 及び $29.3 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される2角度値を有する、7つ又はそれ以上の回折ピークを持つ粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、結晶形M；及び

(n) $3.30 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.61 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.88 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.73 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.14 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.23 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.94 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.34 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.93 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.76 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.04 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.86 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.19 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.61 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.36 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.36 \pm 0.2^\circ$ 、 $33.49 \pm 0.2^\circ$ 及び $37.22 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される2角度値を有する、7つ又はそれ以上の回折ピークを持つ粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、結晶形N。

【請求項6】

図2、図13、図14、図15、図16、図17、図18、図19、図20、図21、図22、図23、図24、図25、図26、図27、図28及び図33からなる群から選択される粉末X線回折パターンによって実質的に特徴付けられる、請求項1又は2に記載の結晶の塩。

【請求項7】

以下の工程のいずれかを含む、請求項2に記載の結晶の塩の調製方法：

- (a) $5 - (((1R, 1aS, 6bR) - 1 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) - 1H - \text{ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル}) - 1a, 6b - \text{ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]} \text{ベンゾフラン-5-イル)オキシ) - 3, 4 - \text{ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)} - \text{オンの遊離塩基又はマレイン酸塩以外の塩を溶媒又は溶媒混合物に溶解して、溶液又は懸濁液を生成し、結果として生ずる溶液又は懸濁液をマレイン酸と混合して混合物を生成し、} 5 - (((1R, 1aS, 6bR) - 1 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) - 1H - \text{ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル}) - 1a, 6b - \text{ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]} \text{ベンゾフラン-5-イル)オキシ) - 3, 4 - \text{ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)} - \text{オンのマレイン酸塩を目的の結晶形として沈殿させる工程；}$
- (b) $5 - (((1R, 1aS, 6bR) - 1 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) - 1H - \text{ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル}) - 1a, 6b - \text{ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]} \text{ベンゾフラン-5-イル)オキシ) - 3, 4 - \text{ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)} - \text{オンのセスキマレイン酸塩を溶媒又は混合溶媒に溶解又は懸濁させ、} 5 - (((1R, 1aS, 6bR) - 1 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) - 1H - \text{ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル}) - 1a, 6b - \text{ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]} \text{ベンゾフラン-5-イル)オキシ) - 3, 4 - \text{ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)} - \text{オンのマレイン酸塩を目的の結晶形として沈殿させる工程；}$
- (c) $5 - (((1R, 1aS, 6bR) - 1 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) - 1H - \text{ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル}) - 1a, 6b - \text{ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]} \text{ベンゾフラン-5-イル)オキシ) - 3, 4 - \text{ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)} - \text{オンのセスキマレイン酸塩を目的の結晶形を得るために長期間保存する工程；}$
- (d) $5 - (((1R, 1aS, 6bR) - 1 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) - 1H - \text{ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル}) - 1a, 6b - \text{ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]} \text{ベンゾフラン-5-イル)オキシ) - 3, 4 - \text{ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)} - \text{オンのセスキマレイン酸塩の結晶又は非晶質を加熱して昇温し、その後塩を冷却して目的の結晶形を得る工程；及び}$
- (e) $5 - (((1R, 1aS, 6bR) - 1 - (6 - (\text{トリフルオロメチル}) - 1H - \text{ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル}) - 1a, 6b - \text{ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]} \text{ベンゾフラン-5-イル)オキシ) - 3, 4 - \text{ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)} - \text{オンのマレイン酸塩の結晶又は非晶質を溶媒の蒸気に晒して目的の結晶形を得る工程。}$

【請求項 8】

前記工程 (a) 又は (b) が、加熱、未溶解不純物を除去するための濾過、溶媒の蒸留、カウンター溶媒又は溶媒混合物の添加、種結晶の添加、沈殿誘発剤の添加、冷却、沈殿、及び結晶性生成物を回収するための濾過から独立して選択される 1 つ又はそれ以上の工程をさらに含む、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

前記溶媒又は溶媒混合物が、水、低級アルキルアルコール類、ケトン類、エーテル類、エステル類、低級脂肪族カルボン酸類、低級脂肪族ニトリル類、任意にハロゲン化された芳香族溶媒、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、前記工程 (a) 又は (b) を含む、請求項 7 又は 8に記載の方法。

【請求項 10】

前記溶媒が、イソプロパノール、エタノール、メタノール、アセトン、THF、1,4-ジオキサン、酢酸、アセトニトリル、水、又はそれらの組み合わせである、請求項 7 又は 8に記載の方法。

【請求項 11】

前記昇温温度が少なくとも 40 、少なくとも 60 、少なくとも 80 、又は少なくとも 100 であるが、前記セスキマレイン酸塩の分解温度よりも低い、前記工程 (d) を含む、請求項 7に記載の方法。

【請求項 12】

請求項7に記載の方法であって、

- 1) 前記工程 (a) 又は (b) は結晶形 A * を生成するための溶媒としてイソプロパノール - 水 ($v / v > 60 / 40$) を用いることを含み、
- 2) 前記工程 (a) 又は (b) は結晶形 A ** を生成するための溶媒としてアセトンを用いることを含み、
- 3) 前記工程 (a) 又は (b) は結晶形 A を生成するための溶媒として IPA - 水混合物 ($v : v = 4 : 1$) を用いることを含み、
- 4) 前記工程 (a) 又は (b) は結晶形 B を生成するための溶媒として 1,4-ジオキサンを用いることを含み、
- 5) 前記工程 (a) 又は (b) は結晶形 C を生成するための溶媒としてエタノールを用いることを含み、
- 6) 前記工程 (a) 又は (b) は結晶形 D を生成するための溶媒としてメタノールを用いることを含み、
- 7) 前記工程 (a) 又は (b) は結晶形 F を生成するための溶媒としてアセトニトリル - 水混合物 ($v : v = 1 : 1$) を用いることを含み、
- 8) 前記工程 (a) 又は (b) は結晶形 G を生成するための溶媒として酢酸 - 水混合物を用いることを含み、
- 9) 前記工程 (a) 又は (b) は結晶形 H を生成するための溶媒としてテトラヒドロフラン (THF) を用いることを含み、
- 10) 前記工程 (a) 又は (b) は結晶形 I を生成するための溶媒として IPA - 水混合物 ($v : v = 3 : 1$) を用いることを含み、
- 11) 前記工程 (c) は結晶形 K を生成するために結晶形 D を室温で 2 週間保存することを含み、
- 12) 前記工程 (c) は結晶形 M を生成するために結晶形 J を室温で 2 週間保存することを含み、
- 13) 前記工程 (d) は結晶形 L を生成するために結晶形 G を 140 に加熱し、その後室温まで冷却することを含み、かつ、
- 14) 前記工程 (e) は結晶形 J を生成するために結晶形 A を酢酸蒸気と接触させることを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 6 のいずれか1項に記載の結晶の塩の治療有効量と、薬学的に許容される担

体とを含む医薬組成物であって、

脳腫瘍、肺癌、腎臓癌、骨癌、肝臓癌、膀胱癌、乳癌、頭頸部癌、卵巣癌、メラノーマ、皮膚癌、副腎癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、リンパ腫、又は甲状腺腫瘍及びそれらの合併症からなる群から選択される癌を治療又は予防するための使用のための医薬組成物。

【請求項 14】

前記癌が、B R A F、N R A S 及びK R A S 突然変異の脳腫瘍、肺癌、腎臓癌、骨癌、肝臓癌、膀胱癌、乳癌、頭頸部癌、卵巣癌、メラノーマ、皮膚癌、副腎癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、リンパ腫、又は甲状腺腫瘍及びそれらの合併症からなる群から選択される、請求項13に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 15】

結晶の5 - (((1 R , 1 a S , 6 b R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 5 - イル) オキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オンのセスキマレイン酸塩の調製方法であって、

(a) i - P r O H と H₂O との混合溶媒中で、5 - (((1 R , 1 a S , 6 b R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 5 - イル) オキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オンとマレイン酸との混合物を約 50 で混合する工程、又は

(b) i - P r O H と H₂O との混合溶媒中で、5 - (((1 R , 1 a S , 6 b R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 5 - イル) オキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オンとマレイン酸の混合物又は懸濁液又は溶液と約 50 で混合する工程、又は

(c) マレイン酸を含む i - P r O H と H₂O との混合溶媒中で、5 - (((1 R , 1 a S , 6 b R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 5 - イル) オキシ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オンの混合物又は懸濁液又は溶液を約 50 で混合する工程

のいずれかの工程を含み、(a)、(b)及び(c)のそれぞれにおいて、i - P r O H の量は、i - P r O H 及び水の合計体積の 40 体積%より大きいことを特徴とする、前記調製方法。

【請求項 16】

(a)、(b)及び(c)のそれぞれにおいて、i - P r O H の量は、i - P r O H 及び水の合計体積の 60 体積%より大きく、好ましくは 90 体積%である、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

前記混合溶媒が i - P r O H で置き換えられる、請求項15に記載の方法。

【請求項 18】

室温に冷却した後に得られた混合物に種結晶を添加し、混合物を一定の時間放置されることをさらに含む、請求項15～17のいずれか 1 項に記載の方法。