

【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 21 年 8 月 27 日 (2009.8.27)

【公表番号】特表 2009-502804 (P2009-502804A)

【公表日】平成 21 年 1 月 29 日 (2009.1.29)

【年通号数】公開・登録公報 2009-004

【出願番号】特願 2008-522965 (P2008-522965)

【国際特許分類】

C 07 D 239/86 (2006.01)

A 61 K 31/517 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

【F I】

C 07 D 239/86 C S P

A 61 K 31/517

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】平成 21 年 7 月 8 日 (2009.7.8)

【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】

4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 4 - イソプロポキシフェニル ) - アミドの硫酸塩であって、該硫酸塩の少なくとも 60 重量 % が結晶性である、硫酸塩。

【請求項 2】

4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 4 - イソプロポキシフェニル ) - アミドの硫酸塩であって、該硫酸塩の少なくとも 60 重量 % が単一の結晶形である、硫酸塩。

【請求項 3】

4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 4 - イソプロポキシフェニル ) - アミドの硫酸塩であって、該硫酸塩の少なくとも 80 重量 % が単一の結晶形である、硫酸塩。

【請求項 4】

4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 4 - イソプロポキシフェニル ) - アミドの硫酸塩であって、該硫酸塩の少なくとも 95 重量 % が単一の結晶形である、硫酸塩。

【請求項 5】

前記単一の結晶形が形態 C である、請求項 2 に記載の硫酸塩。

【請求項 6】

前記単一の結晶形が、3.7°、11.1°、12.1°、15.5°、17.3°、22.6°、23.9°、25.6°、および 29.0° の 2 角度における少なくとも 1 つの X 線粉末回折ピークによって特徴付けられる、請求項 2 に記載の硫酸塩。

【請求項 7】

前記単一の結晶形が、X線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項6に記載の硫酸塩。

【請求項8】

10 / 分の走査速度を使用して、前記単一の結晶形に示差走査熱量測定を実行する場合に、該単一の結晶形が、 $59 \pm 3$  および  $190 \pm 3$  で観察される吸熱転移によって特徴付けられる、請求項2に記載の硫酸塩。

【請求項9】

前記単一の結晶形が、前記硫酸塩一分子あたり、1.8 ~ 2.0 個の水和水を有する、請求項2に記載の硫酸塩。

【請求項10】

前記単一の結晶形が、10 / 分の速度で加熱する場合に、約184 ~ 189 の融点によって特徴付けられる、請求項2に記載の硫酸塩。

【請求項11】

前記単一の結晶形が形態Bである、請求項2に記載の硫酸塩。

【請求項12】

前記単一の結晶形が、 $7.1^\circ$ 、 $8.0^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 、 $11.1^\circ$ 、 $12.7^\circ$ 、 $14.4^\circ$ 、 $15.0^\circ$ 、 $16.1^\circ$ 、 $17.1^\circ$ 、 $19.4^\circ$ 、 $20.9^\circ$ 、 $23.4^\circ$  および  $24.4^\circ$  の2 角度における少なくとも1つのX線粉末回折ピークによって特徴付けられる、請求項2に記載の硫酸塩。

【請求項13】

前記単一の結晶形が、図4のX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項12に記載の硫酸塩。

【請求項14】

10 / 分の走査速度を使用して、前記単一の結晶形に示差走査熱量測定を実行する場合に、該単一の結晶形が、 $50 \pm 3$  および  $216 \pm 3$  で観察される吸熱転移によって特徴付けられる、請求項2に記載の硫酸塩。

【請求項15】

前記単一の結晶形が、前記硫酸塩一分子あたり、6 ~ 7 個の水部位 (water site) を有する請求項2に記載の硫酸塩。

【請求項16】

10 / 分の速度で加熱する場合に、前記単一の結晶形が、213 の融点によって特徴付けられる、請求項2に記載の硫酸塩。

【請求項17】

前記単一の結晶形が形態Fである、請求項2に記載の硫酸塩。

【請求項18】

前記単一の結晶形が、 $7.2^\circ$ 、 $9.0^\circ$ 、 $10.3^\circ$ 、 $16.6^\circ$ 、 $22.1^\circ$ 、 $22.8^\circ$ 、 $24.0^\circ$ 、 $25.9^\circ$ 、 $26.6^\circ$  および  $27.9^\circ$  の2 角度における少なくとも1つのX線粉末回折ピークによって特徴付けられる、請求項2に記載の硫酸塩。

【請求項19】

前記単一の結晶形が、図6のX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項18に記載の硫酸塩。

【請求項20】

前記単一の結晶形が、前記硫酸塩一分子あたり、0.4 ~ 0.6 個の水和水を有する、請求項2に記載の硫酸塩。

【請求項21】

前記単一の結晶形が形態Gである、請求項2に記載の硫酸塩。

【請求項22】

前記単一の結晶形が、 $3.8^\circ$ 、 $10.1^\circ$ 、 $11.6^\circ$ 、 $13.0^\circ$ 、 $15.9^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $22.2^\circ$ 、 $23.1^\circ$  および  $23.4^\circ$  の2 角度における少なくとも1つのX線粉末回折ピークによって特徴付けられる、請求項2に記載の硫酸塩

。

【請求項 2 3】

薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤；および

4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロボキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 4 - イソプロボキシフェニル ) - アミドの硫酸塩、を含む、薬学的組成物であって、該硫酸塩の少なくとも 6 0 重量 % が単一の結晶形である、薬学的組成物。

【請求項 2 4】

薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤；および

4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロボキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 4 - イソプロボキシフェニル ) - アミドの硫酸塩、を含む、薬学的組成物であって、該硫酸塩の少なくとも 8 0 重量 % が単一の結晶形である、薬学的組成物。

【請求項 2 5】

薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤；および

4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロボキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 4 - イソプロボキシフェニル ) - アミドの硫酸塩、を含む、薬学的組成物であって、該硫酸塩の少なくとも 9 5 重量 % が単一の結晶形である、薬学的組成物。

【請求項 2 6】

前記単一の結晶形が形態 C である、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 7】

前記単一の結晶形が、前記硫酸塩一分子あたり、1 . 8 ~ 2 . 0 個の水和水を有する、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8】

1 0 / 分の速度で加熱する場合に、前記単一の結晶形が、1 8 4 の融点によって特徴付けられる、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9】

前記単一の結晶形が、3 . 7 °、1 1 . 1 °、1 2 . 1 °、1 5 . 5 °、1 7 . 3 °、2 2 . 6 °、2 3 . 9 °、2 5 . 6 °および 2 9 . 0 °の 2 角度における少なくとも 1 つの X 線粉末回折ピークによって特徴付けられる、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0】

1 0 / 分の走査速度を使用して、前記単一の結晶形に示差走査熱量測定を実行する場合に、該単一の結晶形が、5 9 ± 3 および 1 9 0 ± 3 で観察される吸熱転移によって特徴付けられる、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 1】

前記薬学的に受容可能なキャリアが、二酸化ケイ素、微小結晶性セルロース、化デンブ、フマル酸ステアリルナトリウムおよびスクロースのうちの少なくとも 1 つである、請求項 2 6 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2】

前記薬学的組成物のうち約 4 0 重量 % ~ 約 6 0 重量 % が前記硫酸塩である、請求項 3 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 3】

前記単一の結晶形が形態 B である、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 4】

前記単一の結晶形が、前記硫酸塩一分子あたり、6～7個の水部位を有する、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 5】

10 / 分の速度で加熱する場合に、前記単一の結晶形が、213 の融点によって特徴付けられる、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 6】

前記単一の結晶形が、7.1°、8.0°、9.0°、11.1°、12.7°、14.4°、15.0°、16.1°、17.1°、19.4°、20.9°、23.4 および 24.4° の 2 角度における少なくとも1つのX線粉末回折ピークによって特徴付けられる、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 7】

10 / 分の走査速度を使用して、前記単一の結晶形に示差走査熱量測定を実行する場合に、該単一の結晶形が、50 ± 3 および 216 ± 3 で観察される吸熱転移によって特徴付けられる、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 8】

前記単一の結晶形が形態 F である、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 9】

前記単一の結晶形が、前記硫酸塩一分子あたり、0.4～0.6個の水和水を有する、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 0】

10 / 分の速度で加熱する場合に、前記単一の結晶形が、212 の融点によって特徴付けられる、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 1】

前記単一の結晶形が、7.2°、9.0°、10.3°、16.6°、22.1°、22.8°、24.0°、25.9°、26.6° および 27.9° の 2 角度における少なくとも1つのX線粉末回折ピークによって特徴付けられる、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 2】

前記単一の結晶形が形態 G である、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 3】

前記単一の結晶形が、3.8°、10.1°、11.6°、13.0°、15.9°、17.2°、18.1°、22.2°、23.1° および 23.4° の 2 角度における少なくとも1つのX線粉末回折ピークによって特徴付けられる、請求項 2 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 4】

チロシンキナーゼ阻害を必要とする被験体を処置するための組成物であって、有効量の 4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロボキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 4 - イソプロボキシフェニル ) - アミドの硫酸塩を含み、該硫酸塩の少なくとも 60 重量 % が単一の結晶形である、組成物。

## 【請求項 4 5】

チロシンキナーゼが FLT - 3 レセプターチロシンキナーゼである、請求項 4 4 に記載の組成物。

## 【請求項 4 6】

前記疾患が、肺癌、乳癌、結腸直腸癌、膵臓癌および前立腺癌である、請求項 4 4 に記載の組成物。

## 【請求項 4 7】

前記単一の結晶形が、形態 C、形態 B、形態 F および形態 G のうちの1つである、請求項 4 4 に記載の組成物。

## 【請求項 4 8】

神経膠腫または急性リンパ性白血病を有する被験体を処置するための組成物であって、有効量の 4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロボキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 4 - イソプロボキシフェニル ) - アミドの硫酸塩を含み、該硫酸塩の少なくとも 60 重量 % が単一の結晶形である、組成物。

【請求項 49】

前記単一の結晶形が、形態 C、形態 B、形態 F および形態 G のうちの 1 つである、請求項 48 に記載の組成物。

【請求項 50】

急性骨髄性白血病を有する被験体を処置するための組成物であって、有効量の 4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロボキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 4 - イソプロボキシフェニル ) - アミドの硫酸塩を含み、該硫酸塩の少なくとも 60 重量 % が単一の結晶形である、組成物。

【請求項 51】

前記単一の結晶形が、形態 C、形態 B、形態 F および形態 G のうちの 1 つである、請求項 50 に記載の組成物。

【請求項 52】

4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロボキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 4 - イソプロボキシフェニル ) - アミドの硫酸塩を調製するための方法であって、

該硫酸塩の単一の結晶形および薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤を含む薬学的組成物を提供する工程；ならびに、

該薬学的組成物を顆粒化する工程、  
を包含する、方法。

【請求項 53】

顆粒化する工程が、前記薬学的組成物をローラー圧縮 ( roller compacting ) することを含む、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記薬学的組成物が、二酸化ケイ素、微小結晶性セルロース、 化デンプン、フマル酸ステアリルナトリウムおよびスクロースのうちの少なくとも 1 つをさらに含む、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 55】

ローラー圧縮が、約 60 bar ~ 約 100 bar の間の圧力を使用して生じる、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 56】

請求項 52 に記載の方法にしたがって調製された 4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロボキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 4 - イソプロボキシフェニル ) - アミドの硫酸塩を含む、薬学的組成物。

【請求項 57】

請求項 55 に記載の方法にしたがって調製された 4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロボキシ ) キナゾリン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 4 - イソプロボキシフェニル ) - アミドの硫酸塩を含む、薬学的組成物。

【手続補正 2】

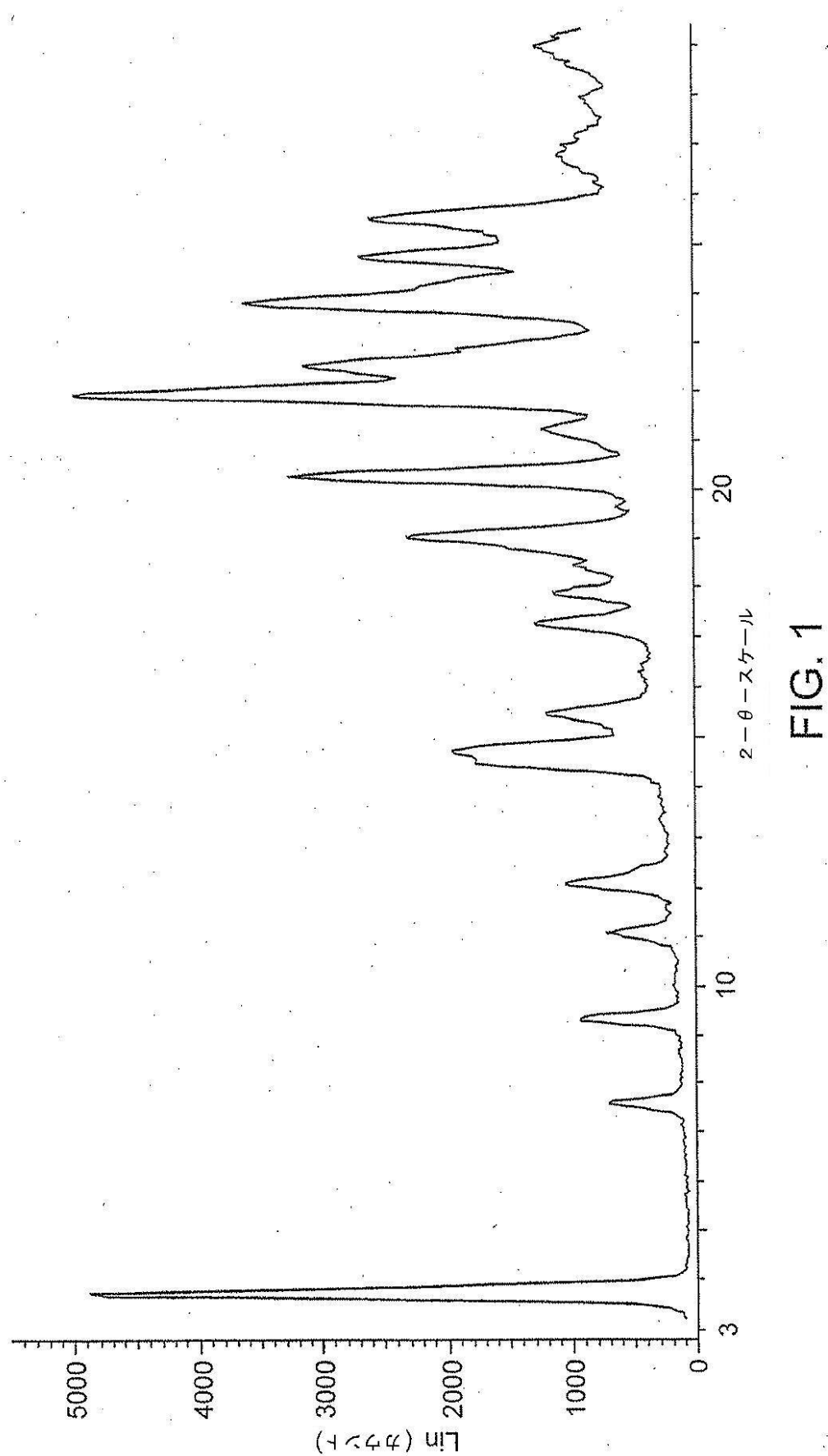
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1】



【図 2】

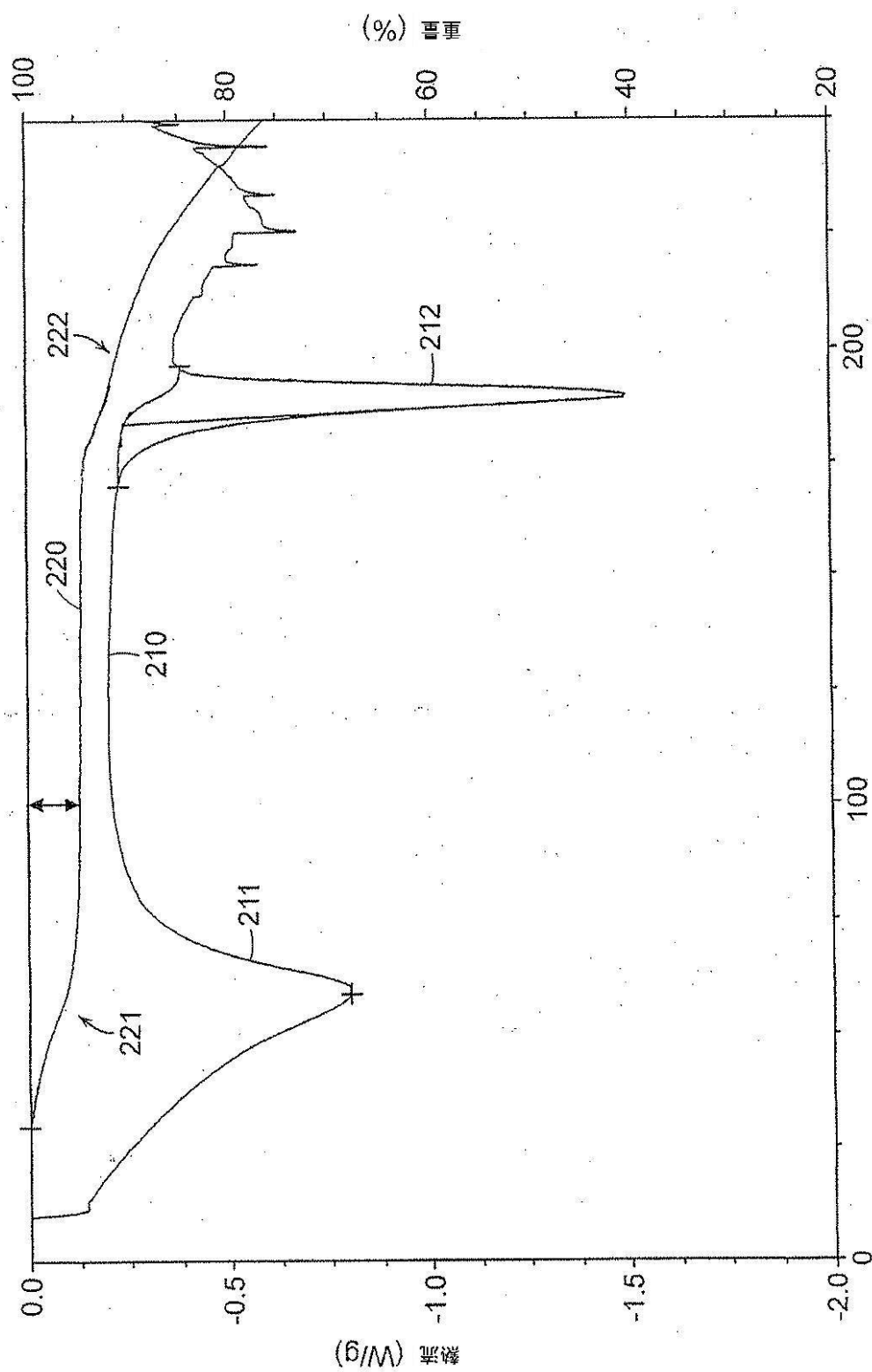


FIG. 2

【図 3】

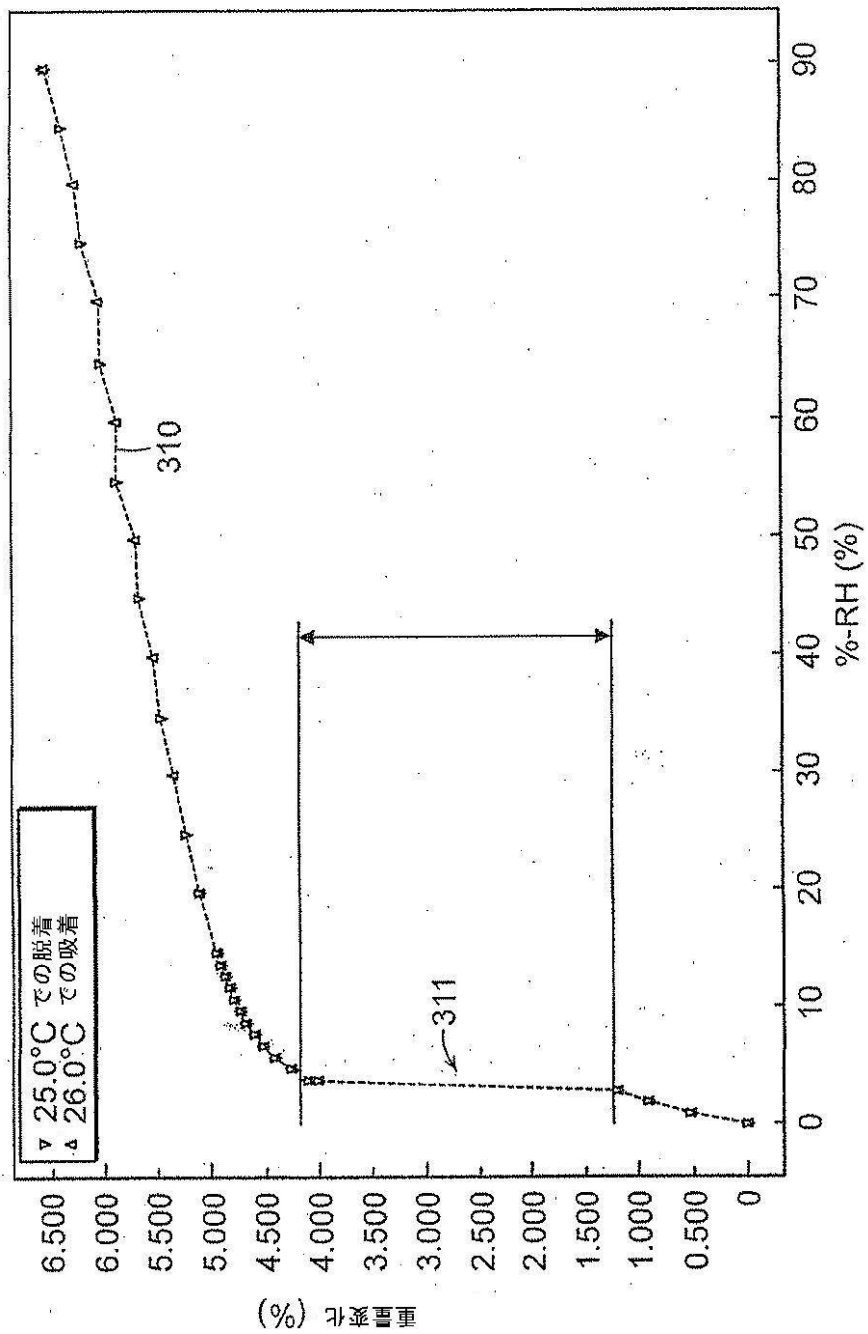


FIG. 3



【 図 4 】

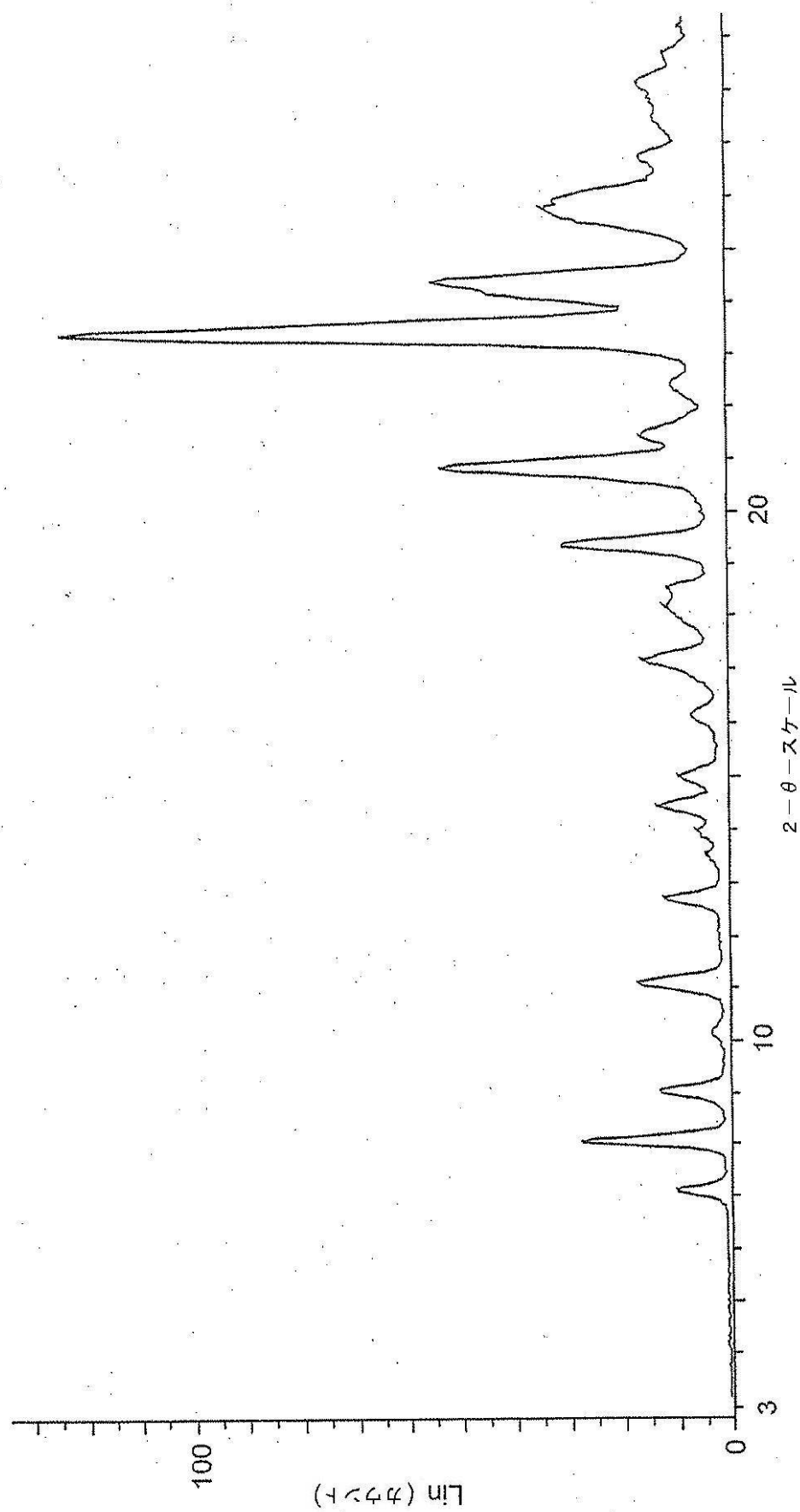


FIG. 4

【 図 5 】

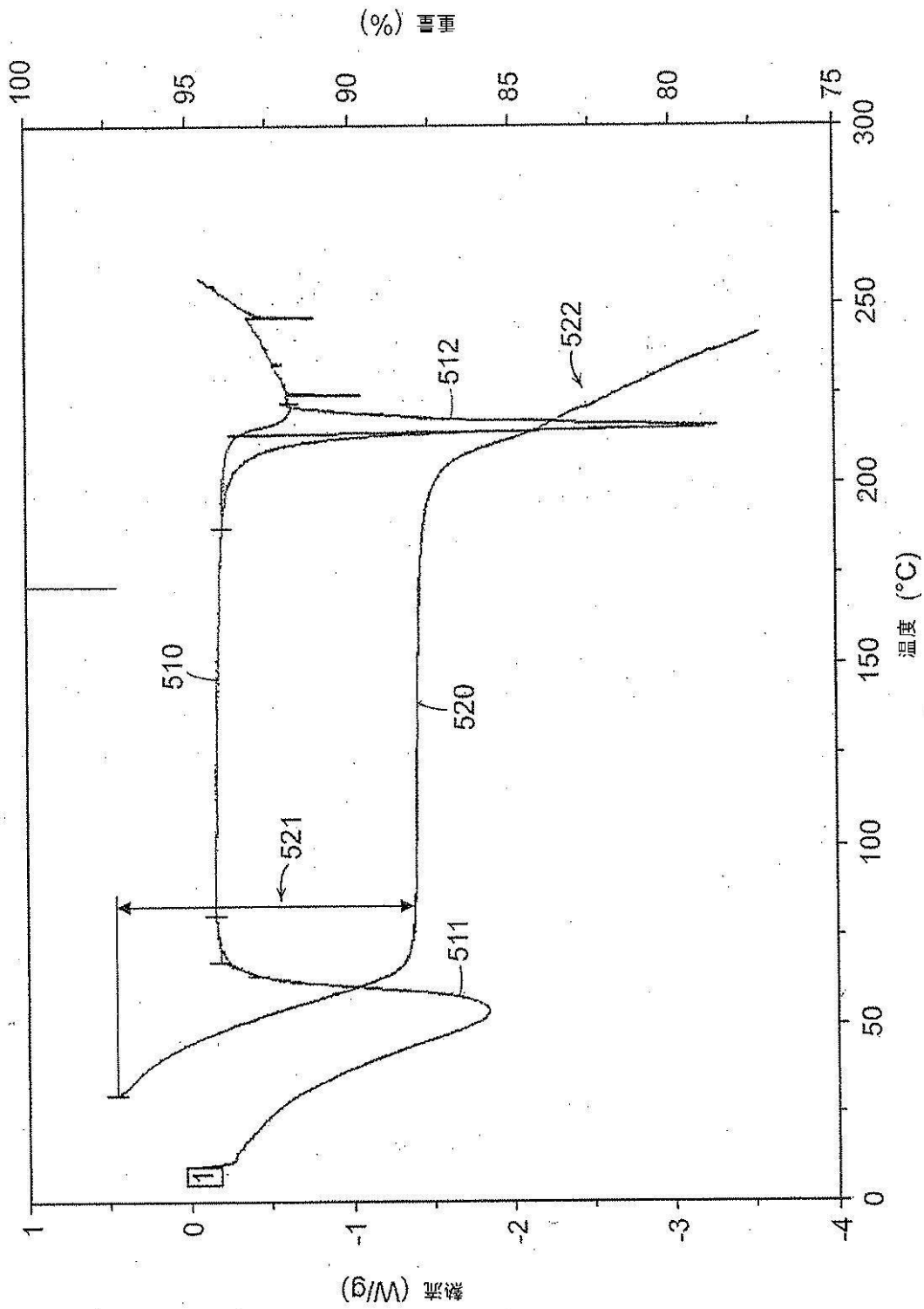


FIG. 5

【図 6】

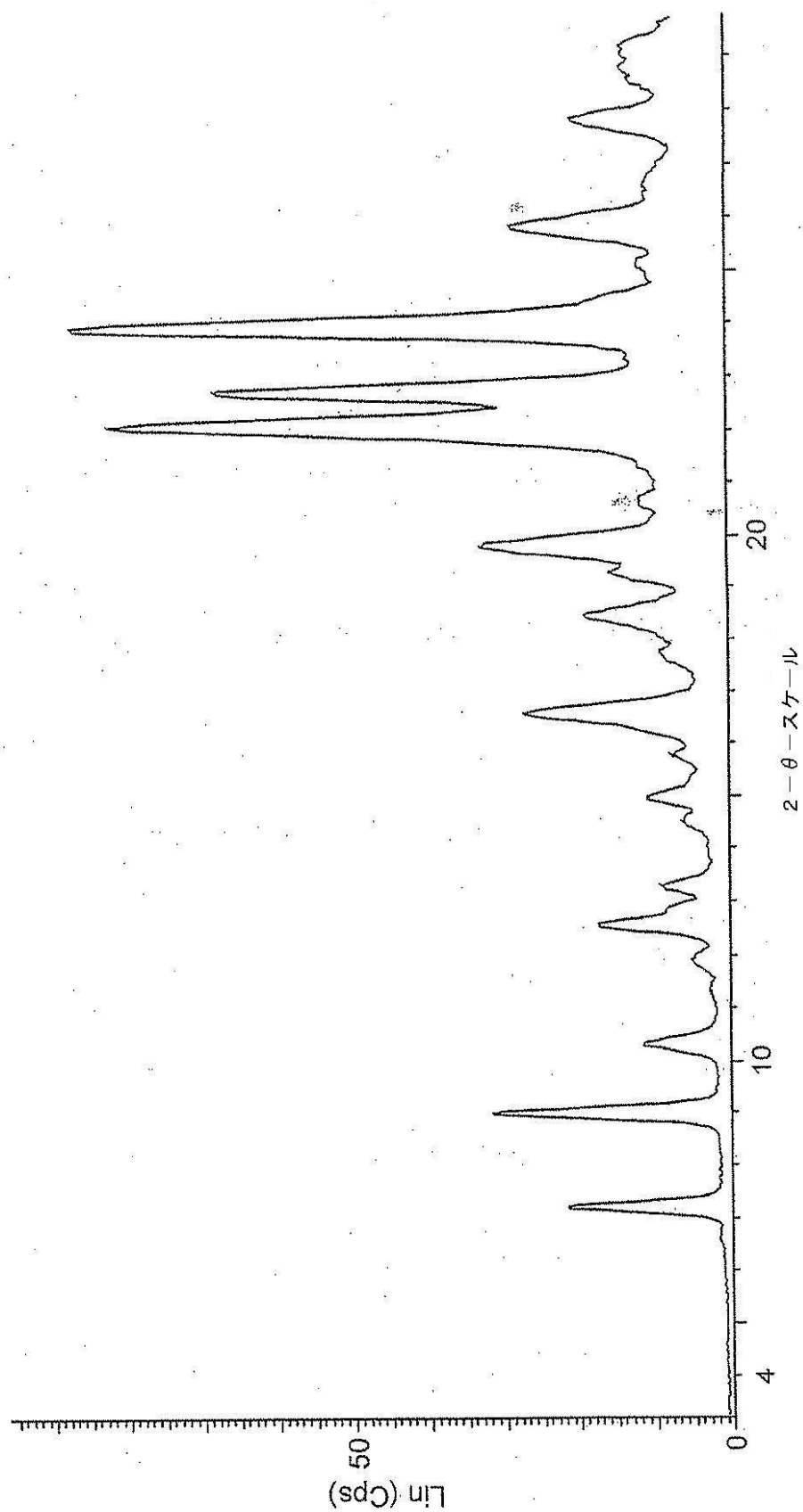


FIG. 6

【 図 7 】

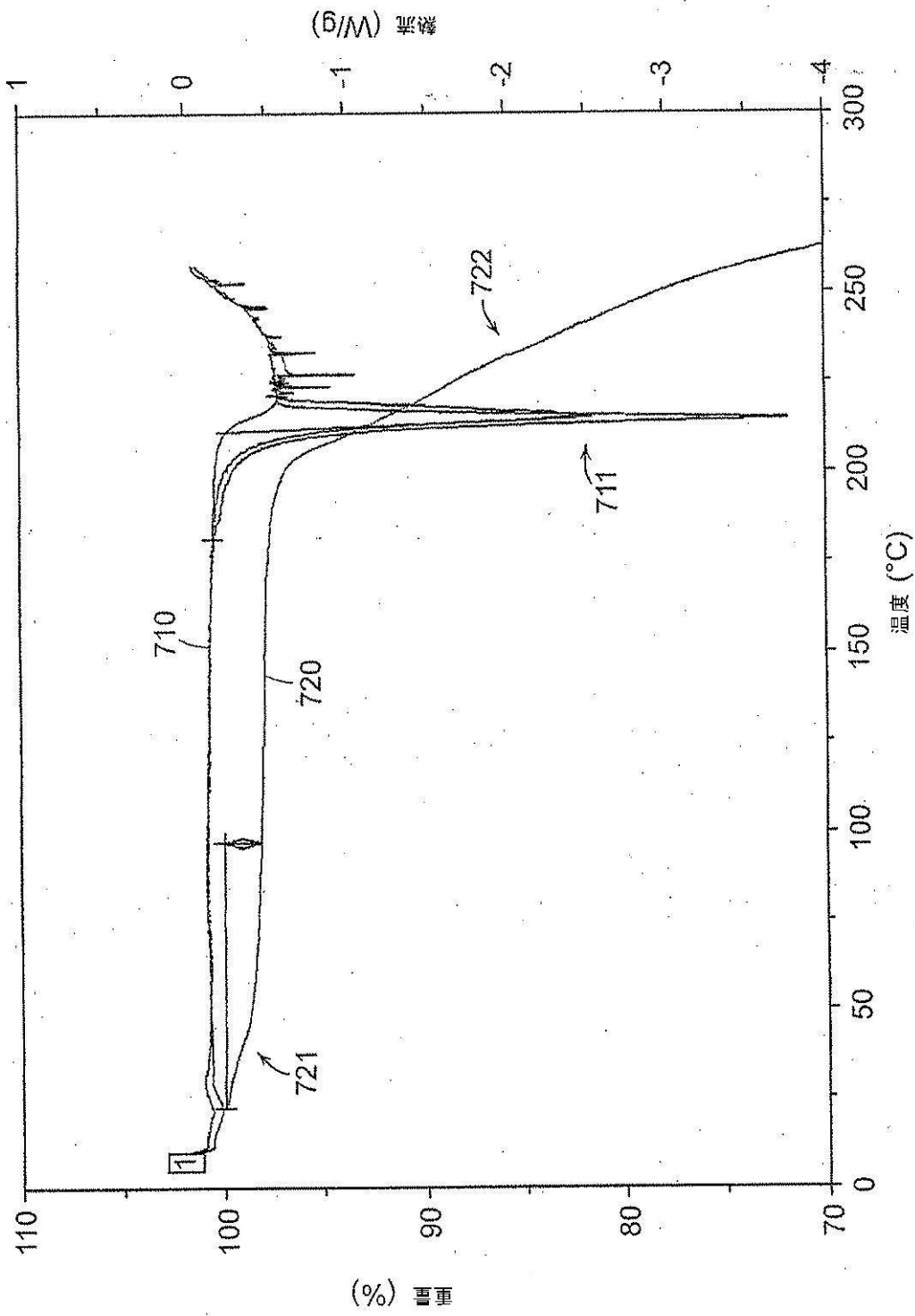


FIG. 7

【図 8】

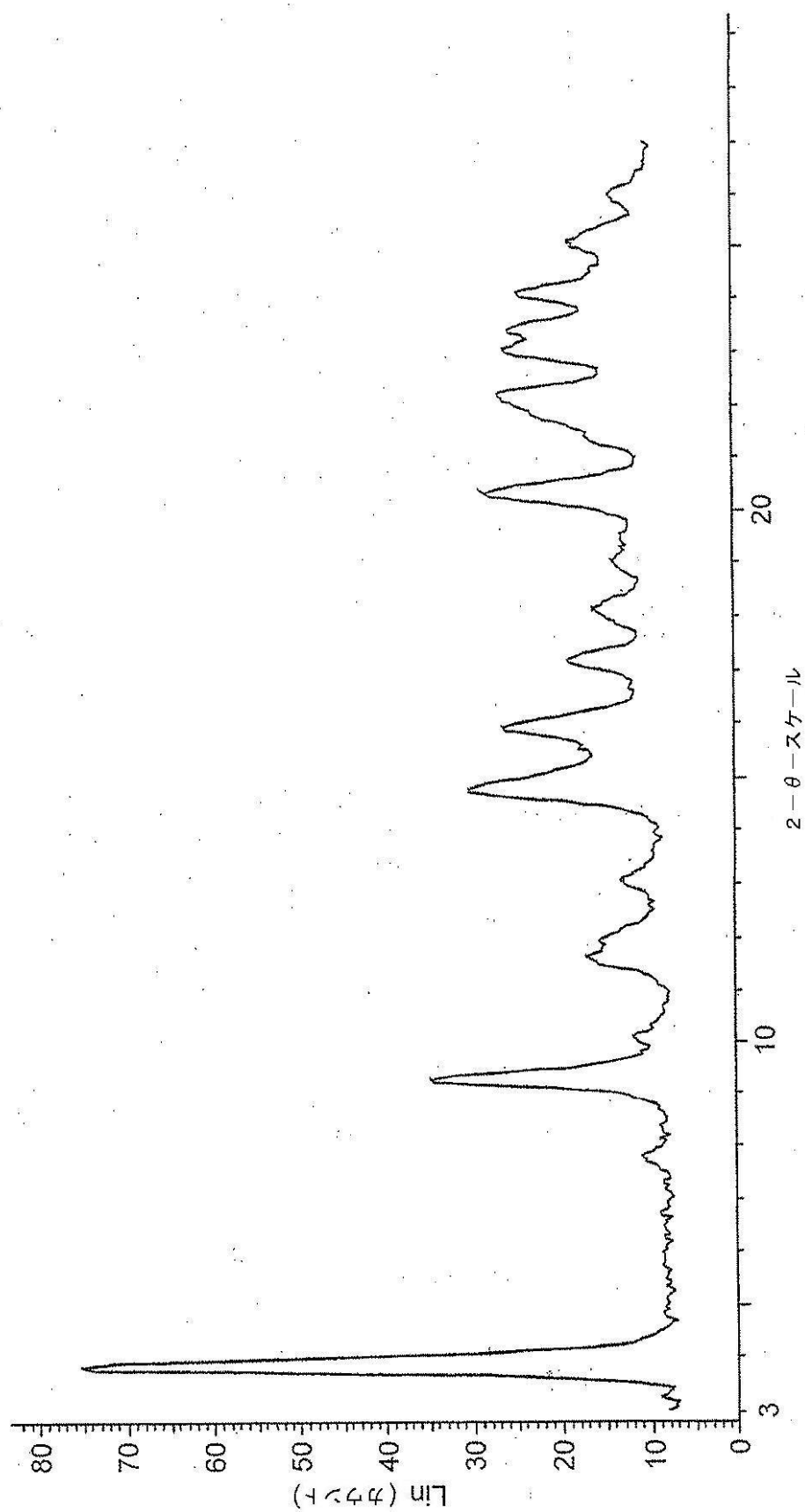


FIG. 8

【図 9】

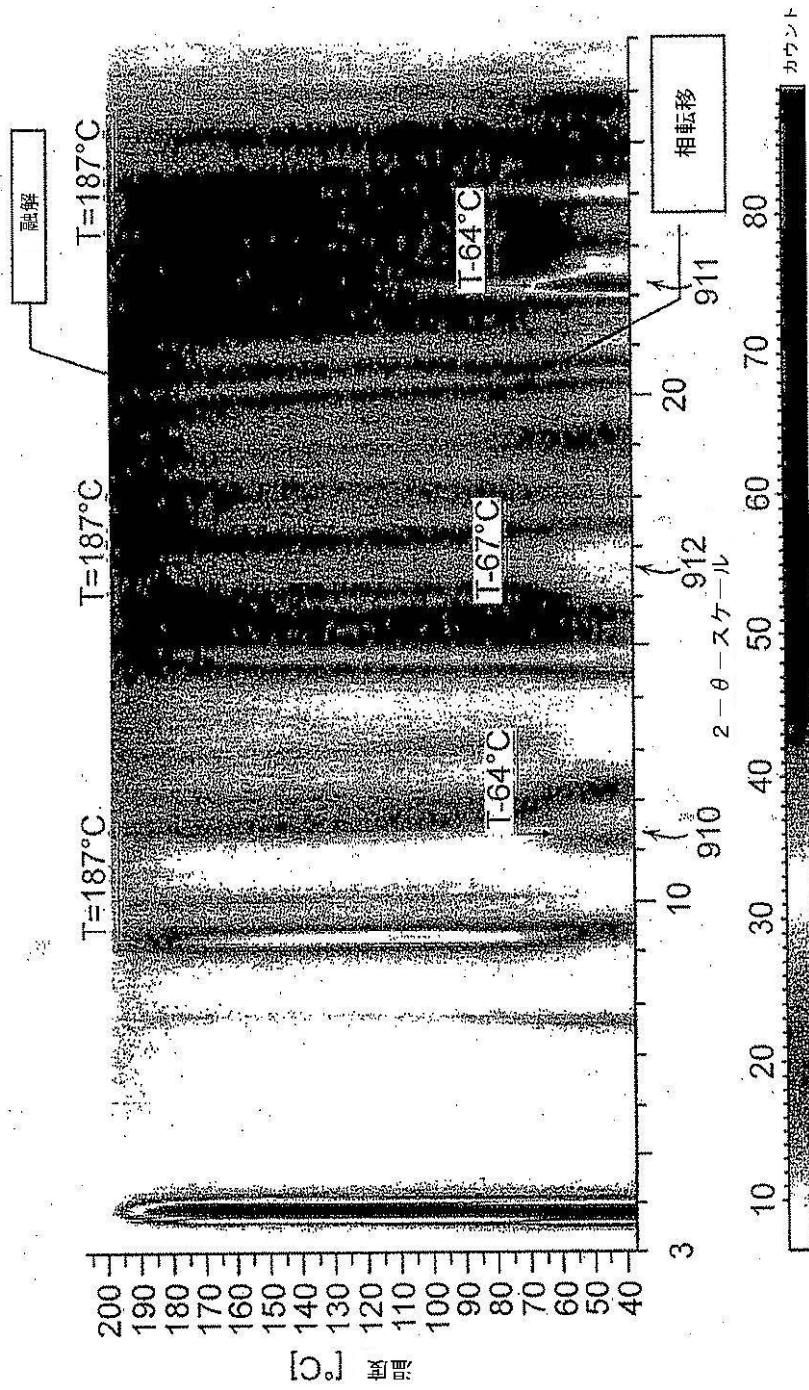


FIG. 9

【図 10】

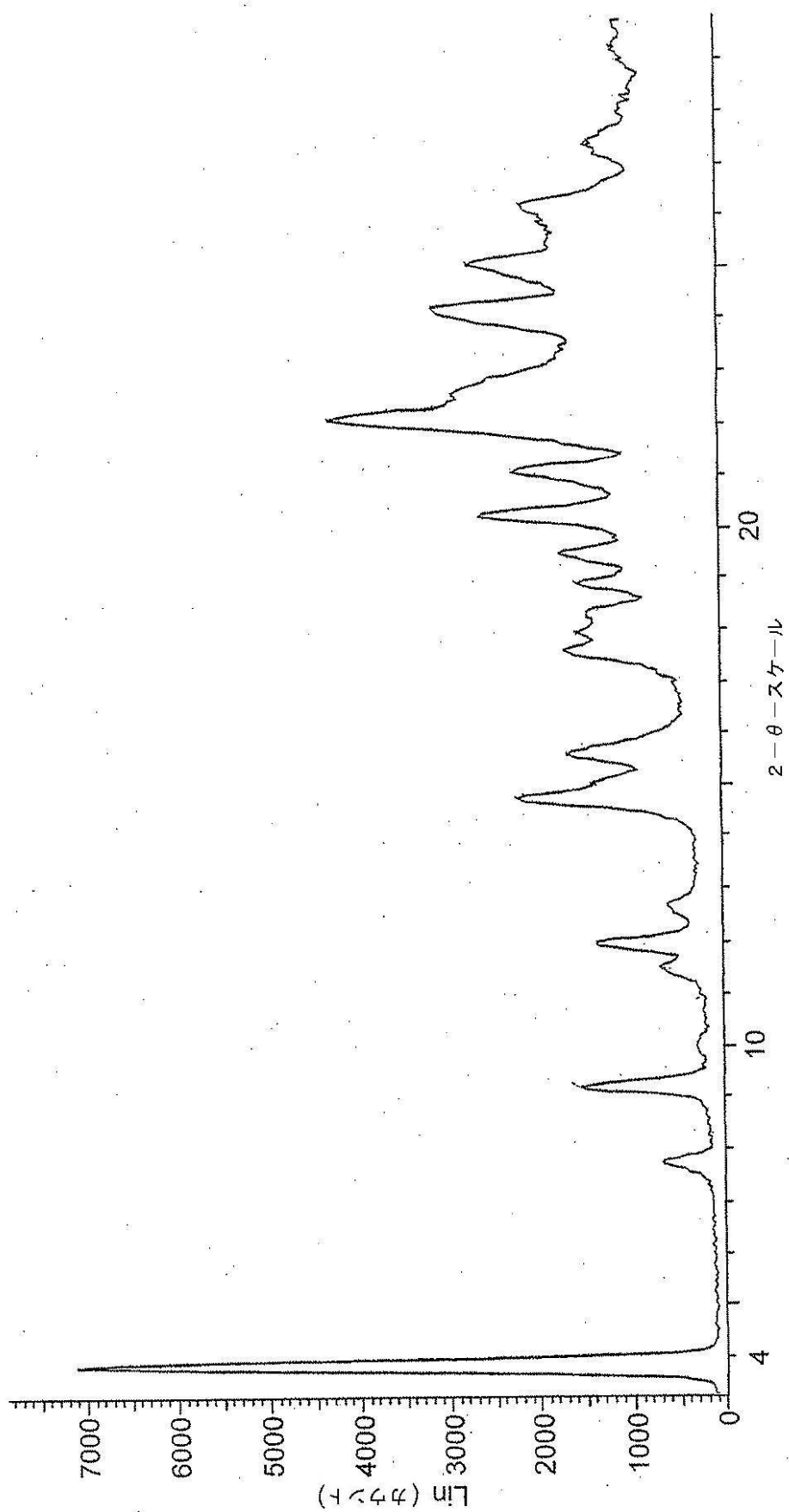


FIG. 10

【図 11】

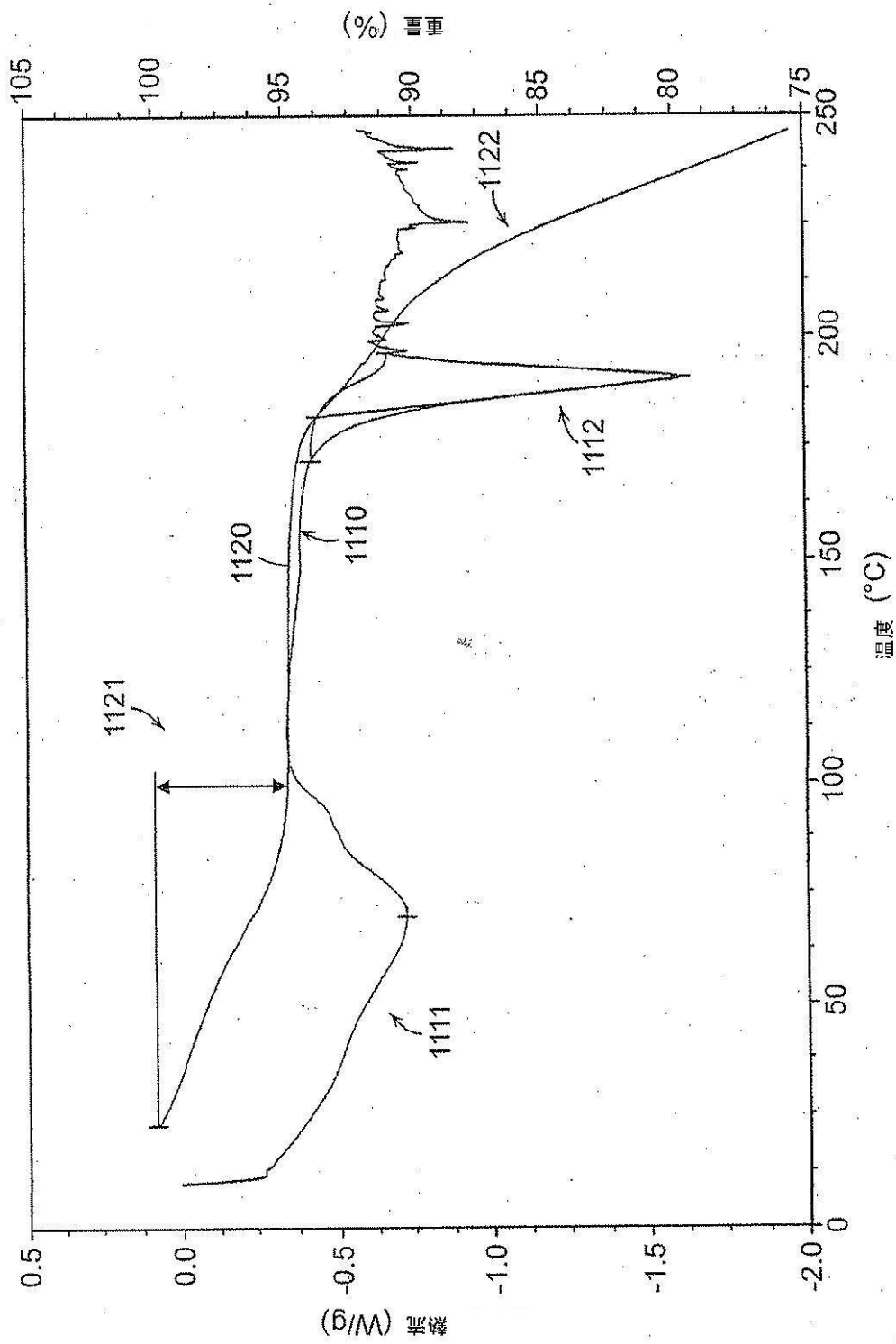


FIG. 11



【図 12】

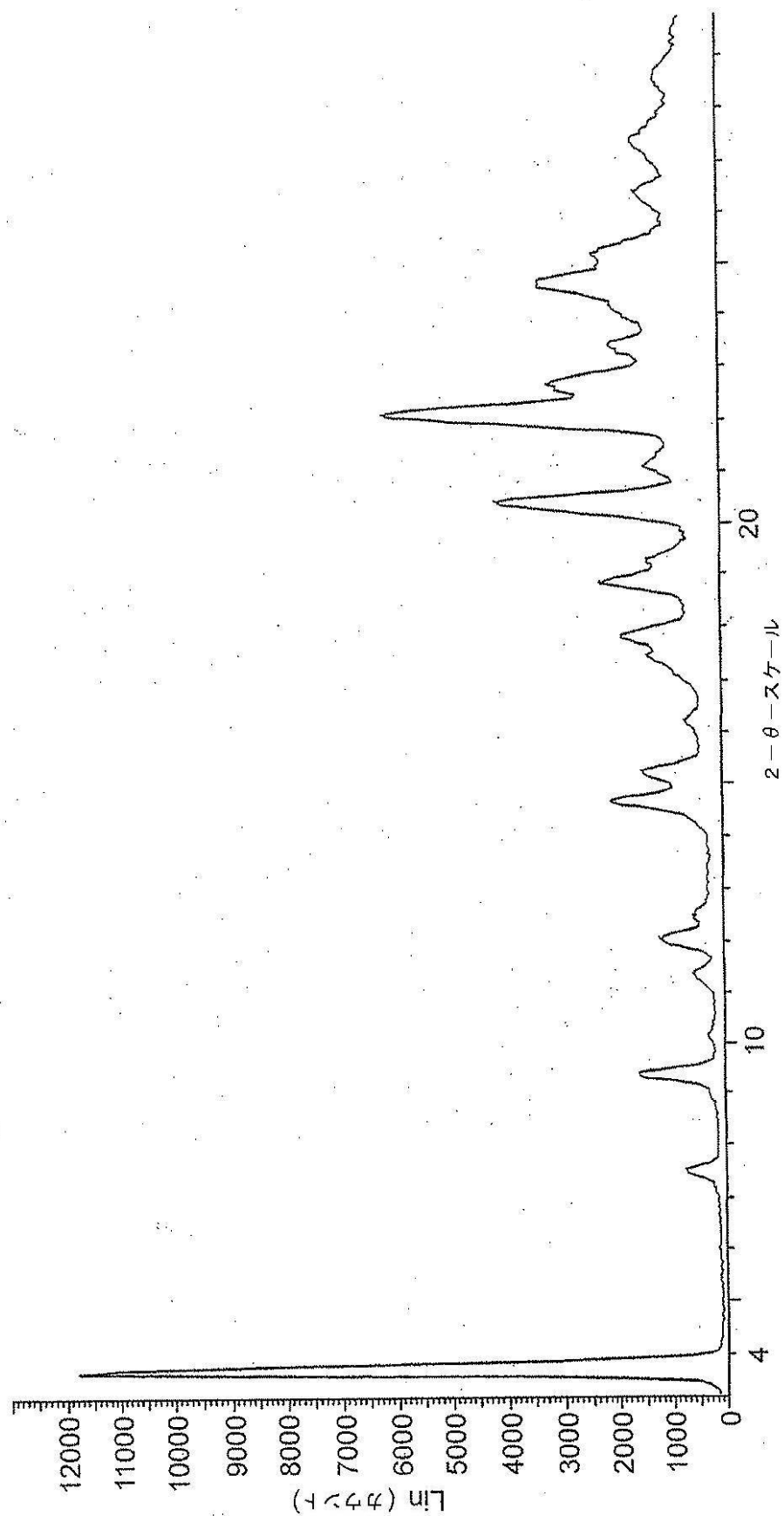


FIG. 12

【図 13】

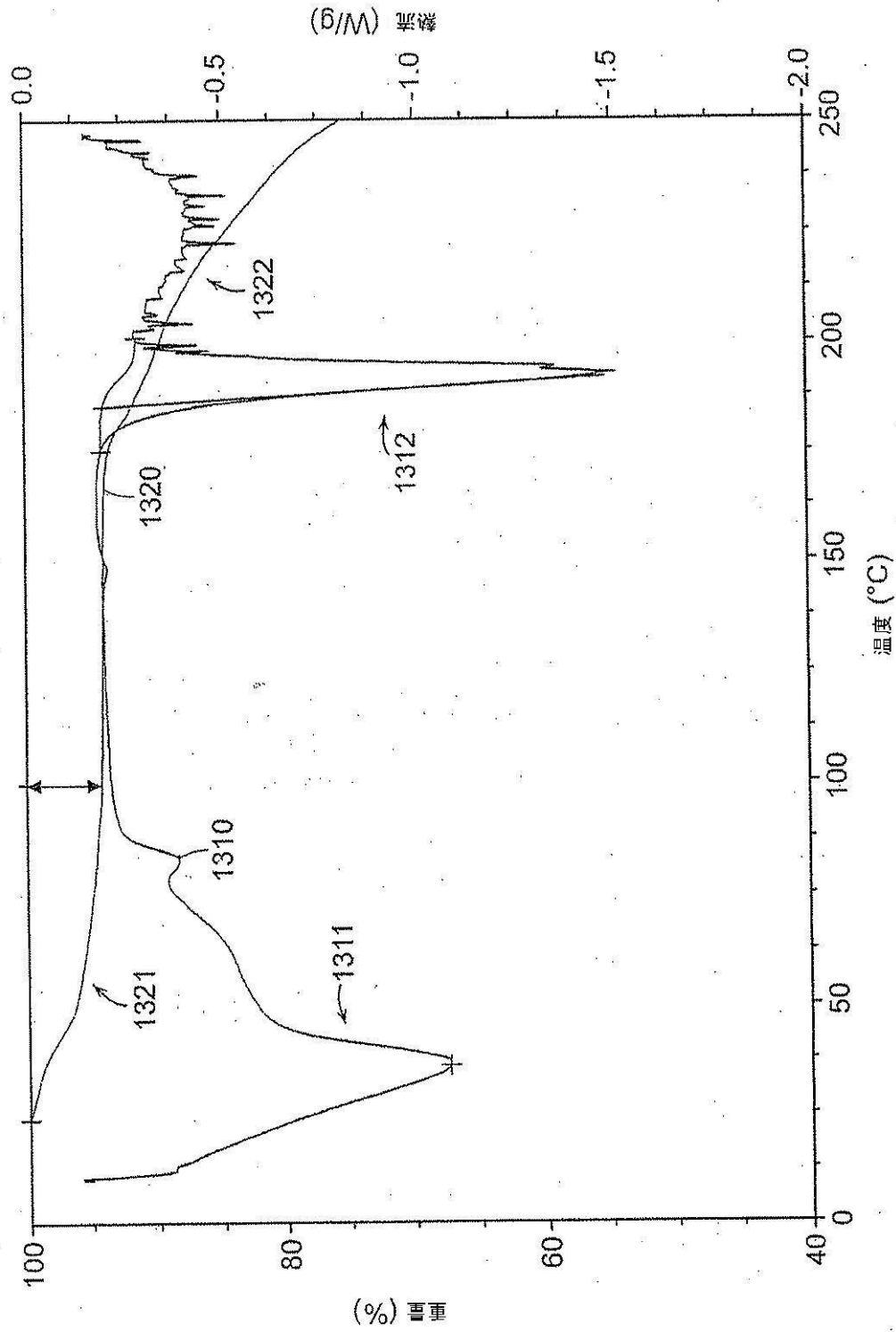


FIG. 13

【図 14】

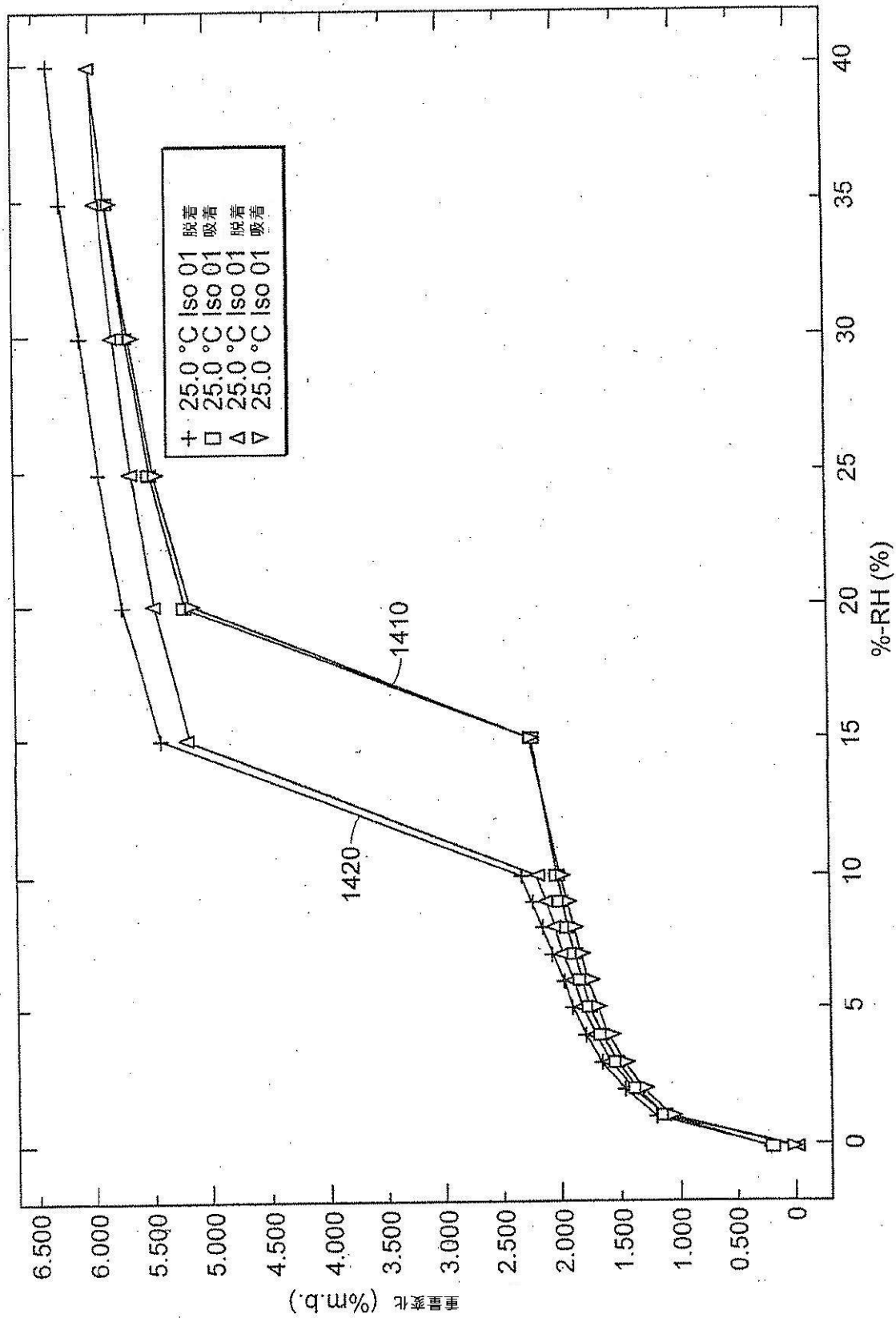


FIG. 14