

【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4年3月15日(2022.3.15)

【国際公開番号】WO2017/206924

【公表番号】特表2019-518026(P2019-518026A)

【公表日】令和1年6月27日(2019.6.27)

【出願番号】特願2018-563619(P2018-563619)

【国際特許分類】

C 0 7 D 4 0 3 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

10

A 6 1 K 9 / 2 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 9 / 4 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 3 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 2 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 3 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 3 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 5 0 1 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

20

A 6 1 P 3 5 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 7 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 1 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 9 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 2 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 3 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 3 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 3 4 (2 0 0 6 . 0 1)

30

A 6 1 P 2 5 / 3 6 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 D 4 0 3 / 1 2 C S P

A 6 1 K 9 / 2 0

A 6 1 K 9 / 4 8

A 6 1 K 4 7 / 3 8

A 6 1 K 4 7 / 2 6

A 6 1 K 4 7 / 3 2

A 6 1 K 4 7 / 3 6

A 6 1 K 4 7 / 1 2

40

A 6 1 K 3 1 / 5 0 1

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 P 1 7 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 1 8

A 6 1 P 3 / 0 4

A 6 1 P 3 / 1 0

A 6 1 P 9 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 2 4

50

A 6 1 P 25 / 30

A 6 1 P 25 / 32

A 6 1 P 25 / 34

A 6 1 P 25 / 36

【誤訳訂正書】

【提出日】令和4年3月7日(2022.3.7)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

10

【訂正方法】変更

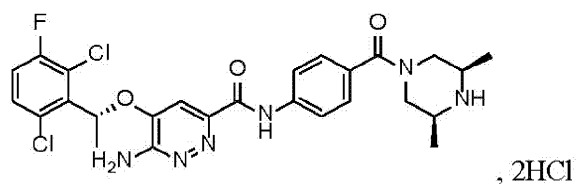
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物結晶であって、

【化1】



20

式 I

前記結晶の X 線粉末回折パターンが $4.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.0 \pm 0.2^\circ$ 及び $19.3 \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ で特性ピークを有する、式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶。

【請求項2】

前記結晶の X 線粉末回折パターンが $4.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 及び $20.3 \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ で特性ピークを有する、請求項1に記載の式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶。

30

【請求項3】

前記結晶の X 線粉末回折パターンが $4.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5 \pm 0.2^\circ$ 及び $30.7 \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ で特性ピークを有する、請求項1又は2に記載の式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶。

【請求項4】

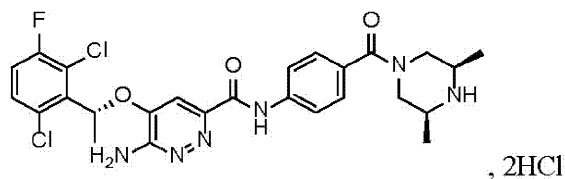
式 I の化合物の二水和物の結晶である、請求項1～3のいずれか一項に記載の式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶。

【請求項5】

式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶であって、

40

【化2】



式 I

前記結晶の X 線粉末回折パターンが $10.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 及び $21.1 \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ で特性ピークを有する、式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶。

50

1 ± 0.2° の回折角 2θ で特性ピークを有する、式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶。

【請求項 6】

前記結晶の X 線粉末回折パターンが 10.5 ± 0.2°、17.4 ± 0.2°、19.7 ± 0.2°、21.1 ± 0.2°、23.9 ± 0.2° 及び 25.5 ± 0.2° の回折角 2θ で特性ピークを有する、請求項 5 に記載の式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶。

【請求項 7】

前記結晶の X 線粉末回折パターンが 10.5 ± 0.2°、17.4 ± 0.2°、19.7 ± 0.2°、21.1 ± 0.2°、21.5 ± 0.2°、23.9 ± 0.2°、25.2 ± 0.2° 及び 25.5 ± 0.2° の回折角 2θ で特性ピークを有する、請求項 5 又は 6 に記載の式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶。

10

【請求項 8】

式 I の化合物の三水和物の結晶である、請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶。

【請求項 9】

85% 以上の純度を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶。

【請求項 10】

95% 以上の純度を有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶。

20

【請求項 11】

99% 以上の純度を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶。

【請求項 12】

治療有効量の請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶と、薬学的に許容可能な賦形剤、アジュバント及び / 又は担体とを含む医薬組成物。

【請求項 13】

治療有効量の請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶を、他の活性成分の少なくとも 1 つと組み合わせて含む医薬組成物。

30

【請求項 14】

経口製剤の形態である、請求項 12 又は 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

錠剤又はカプセルの形態である、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

20 mg ~ 150 mg の請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶が、少なくとも 1 つの賦形剤、アジュバント及び / 又は担体とともに、50 mg ~ 500 mg の総量まで配合されている、請求項 12 ~ 15 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 17】

前記賦形剤、アジュバント及び / 又は担体が、微結晶性セルロース、マンニトール、クロスビドン、クロスカルメロースナトリウムセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース及び / 又はステアリン酸である、請求項 12、14 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

0.01 重量% ~ 99 重量% の請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶を含む、請求項 12 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

50

0.1重量%～70重量%の請求項1～11のいずれか一項に記載の式Iの化合物、その水和物及び/又は溶媒和物の結晶を含む、請求項12～18のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項20】

1重量%～70重量%の請求項1～11のいずれか一項に記載の式Iの化合物、その水和物及び/又は溶媒和物の結晶を含む、請求項12～19のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項21】

1重量%～50重量%の請求項1～11のいずれか一項に記載の式Iの化合物、その水和物及び/又は溶媒和物の結晶を含む、請求項12～20のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項22】

1重量%～30重量%の請求項1～11のいずれか一項に記載の式Iの化合物、その水和物及び/又は溶媒和物の結晶を含む、請求項12～21のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項23】

10重量%～30重量%の請求項1～11のいずれか一項に記載の式Iの化合物、その水和物及び/又は溶媒和物の結晶を含む、請求項12～22のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項24】

患者における疾患、障害又は病態を治療するための請求項1～11のいずれか一項に記載の式Iの化合物、その水和物及び/又は溶媒和物の結晶又は請求項12～23のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、該疾患、障害又は病態がc-Met、RON、Ax1、CSF1R、EphA2、ROS1又はROS1融合タンパク質、TRKA又はTRKA融合タンパク質、TRKB、TRKC、ALK、ALKATI又はALK融合タンパク質によって媒介される、患者における疾患、障害又は病態を治療するための結晶、その水和物及び/又は溶媒和物又は医薬組成物。

20

【請求項25】

前記ALK融合タンパク質がEML4-ALK又はNPM-ALKキナーゼである、請求項24に記載の患者における疾患、障害又は病態を治療するための式Iの化合物、その水和物及び/又は溶媒和物の結晶又は医薬組成物。

30

【請求項26】

前記疾患、障害又は病態が癌及び/又は増殖性疾患である、請求項24又は25に記載の患者における疾患、障害又は病態を治療するための式Iの化合物、その水和物及び/又は溶媒和物の結晶又は医薬組成物。

【請求項27】

前記疾患、障害又は病態が、肺癌、黒色腫、結腸癌、乳癌、肝癌、膵癌、脳癌、腎癌、卵巣癌、胃癌、皮膚癌、骨癌、神経膠腫、リンパ腫、神経芽細胞腫、肝細胞癌、乳頭状腎細胞癌及び/又は頭頸部扁平上皮癌である、請求項24～26のいずれか一項に記載の患者における疾患、障害又は病態を治療するための式Iの化合物、その水和物及び/又は溶媒和物の結晶又は医薬組成物。

40

【請求項28】

前記疾患、障害又は病態がクリゾチニブ療法に抵抗性を示す非小細胞肺癌である、請求項24～27のいずれか一項に記載の患者における疾患、障害又は病態を治療するための式Iの化合物、その水和物及び/又は溶媒和物の結晶又は医薬組成物。

【請求項29】

前記疾患、障害又は病態が黒色腫である、請求項24～27のいずれか一項に記載の患者における疾患、障害又は病態を治療するための式Iの化合物、その水和物及び/又は溶媒和物の結晶又は医薬組成物。

【請求項30】

50

前記疾患、障害又は病態が神経疾患、精神疾患、肥満、糖尿病及び／又は心血管疾患である、請求項 24 又は 25 に記載の患者における疾患、障害又は病態を治療するための式 I の化合物、その水和物及び／又は溶媒和物の結晶又は医薬組成物。

【請求項 31】

前記精神疾患が統合失調症、鬱病、及び／又は薬物嗜癖若しくは乱用である、請求項 30 に記載の患者における疾患、障害又は病態を治療するための式 I の化合物、その水和物及び／又は溶媒和物の結晶又は医薬組成物。

【請求項 32】

前記薬物嗜癖又は乱用が、コカイン、タバコ又はアルコールの嗜癖又は乱用である、請求項 31 に記載の患者における疾患、障害又は病態を治療するための式 I の化合物結晶、その水和物及び／又は溶媒和物の結晶又は医薬組成物。

10

【請求項 33】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の結晶を作製する方法であって、式 I の化合物の非晶質サンプルを遠心分離管に入れ、気密エタノール若しくはアセトニトリル雰囲気中に 6 日 ~ 10 日間、室温で保管して前記結晶を得る工程、又は、式 I の化合物の非晶質サンプルをエタノールに添加し、4 ~ 25 で攪拌し、濾過して前記結晶を得る工程、又は、

式 I の化合物の非晶質サンプルをエタノールに 4 ~ 25 で添加し、溶解して透明な溶液を得て、該溶液を濾過して濾液を得た後、該濾液に攪拌下で多量の結晶が観察されるまで n - ヘプタンを添加し、次いで濾過して前記結晶を得る工程、又は、

20

式 I の化合物の非晶質サンプルをメチル tert - ブチルエーテル / エタノール若しくは n - ヘプタン / エタノールに 55 ~ 70 で添加し、溶解して透明な溶液を得て、該溶液を濾過して濾液を得た後、該濾液を - 20 で固体が観察されるまで攪拌し、濾過して前記結晶を得る工程、又は、

式 I の化合物の非晶質サンプルをメタノールに添加し、溶解して透明な溶液を得て、濾過した後、35 ~ 50 に曝露して溶媒を蒸発させ、前記結晶を得る工程、又は、

式 I の化合物の非晶質サンプルをメタノールに添加し、溶解して透明な溶液を得て、該溶液を濾過して濾液を得た後、該濾液にカルボキシメチルセルロースを添加し、室温に曝露して溶媒を蒸発させ、前記結晶を得る工程、

を含む、方法。

30

【請求項 34】

請求項 5 ~ 8 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の結晶を作製する方法であって、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の結晶をメタノール、エタノール若しくは水に添加し、溶解して透明な溶液を得て、濾過した後、室温 (20) ~ 40 に曝露して溶媒を蒸発させ、前記結晶を得る工程、又は、

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の結晶をメタノール / 水、メタノール / アセトン、メタノール / 酢酸エチル、メタノール / メチル tert - ブチルエーテル、メタノール / テトラヒドロフラン、メタノール / ジクロロメタン、エタノール / 水、エタノール / ブタノン、エタノール / 酢酸イソプロピル、エタノール / n - ヘプタン、トリフルオロエタノール / 水、トリフルオロエタノール / 酢酸エチル、トリフルオロエタノール / テトラヒドロフラン、水 / メタノール、水 / エタノール、水 / トリフルオロエタノール、水 / イソプロパノール、水 / アセトン、水 / テトラヒドロフラン若しくは水 / アセトニトリルに添加し、溶解して透明な溶液を得た後、該溶液を濾過し、室温 (20) ~ 40 に曝露して溶媒を蒸発させ、前記結晶を得る工程、又は、

40

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の結晶を低級アルコール、水、ニトロメタン、ブタノン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、トルエン若しくは n - ヘプタンに添加して懸濁液を形成した後、該懸濁液を 4 日 ~ 5 日間、室温 ~ 40 で攪拌し、遠心分離して前記結晶を得る工程、又は、

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の結晶を水飽和酢酸エチル層、酢酸エチル飽和水層、エタノール / ジエチルエーテル、トルエン / アセトニトリル、ブタノン /

50

エタノール若しくはトルエン/イソプロピルエーテルに添加して懸濁液を形成した後、該懸濁液を 4 ~ 40 で 4 日 ~ 5 日間攪拌し、遠心分離して前記結晶を得る工程、又は、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の結晶をメタノール、アセトン/水 (3 : 1 v / v) 若しくはアセトニトリル/水 (3 : 2 v / v) に室温で添加し、溶解して透明な溶液を得た後、該溶液にヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ポビドン K 30、ポリアリルアミン塩酸塩、カルボキシメチルセルロース若しくはポリビニルアルコールを添加し、室温に曝露して溶媒を蒸発させ、前記結晶を得る工程、又は、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の結晶を低級アルコール若しくは水に 60 ~ 70 で添加し、溶解して透明な溶液を得て、4 で結晶が観察されるまで攪拌し、前記結晶を得る工程、又は、

10

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の結晶をアセトン/トリフルオロエタノール、アセトン/水、ジオキサン/水、アセトニトリル/水若しくはメチル t e r t - ブチルエーテル/n - プロパノールに 55 ~ 70 で添加し、溶解して透明な溶液を得て、該溶液を濾過して濾液を得た後、該濾液を - 20 で結晶が観察されるまで攪拌した後、濾過して前記結晶を得る工程、又は、

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の結晶をニトロメタン/メタノール、アセトニトリル/メタノール、ブタノン/エタノール、酢酸エチル/エタノール、1, 4 - ジオキサン/エタノール若しくはテトラヒドロフラン/水に 60 ~ 70 で添加し、溶解して透明な溶液を得て、濾過し、室温に曝露して溶媒を蒸発させ、前記結晶を得る工程、又は、

20

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の結晶をメタノール、エタノール、水、トリフルオロエタノール、n - プロパノール若しくはジメチルスルホキシドに室温で添加し、溶解して透明な溶液を得て、該溶液を濾過し、該濾液にアセトン、酢酸エチル、メチル t e r t - ブチルエーテル、イソプロピルエーテル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、アセトニトリル、n - ヘプタン、塩化メチレン若しくはクロロホルムを多量の結晶が観察されるまで滴加し、前記結晶を得る工程、又は、

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の結晶をメタノール若しくはエタノールに室温で添加し、溶解して透明な溶液を得た後、該溶液を濾過して濾液を得て、次いで該濾液にジクロロメタン若しくはテトラヒドロフランを添加し、室温に曝露して溶媒を蒸発させ、前記結晶を得る工程、又は、

30

式 I の化合物の非晶質サンプルを遠心分離管に入れた後、該遠心分離管を n - ブタノール、水、ニトロメタン、酢酸エチル、メチル t e r t - ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム若しくはトルエンの雰囲気中に置いて拡散させ、前記結晶形態を得る工程、又は、

式 I の化合物の非晶質サンプルを n - プロパノール、水、ブタノン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、エタノール、イソプロパノール、n - ブタノール、アセトン、エステル、酢酸イソプロピル、1, 4 - ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、s e c - ブタノール、ニトロメタン若しくはトルエンに添加し、- 4 ~ - 40 で 30 分間攪拌した後、濾過して前記結晶を得る工程、又は、

式 I の化合物の非晶質サンプルをイソプロピルエーテル/メタノール、酢酸エチル/メタノール、1, 4 - ジオキサン/メタノール、ブタノン/エタノール、アセトニトリル/エタノール、n - ヘプタン/トリフルオロエタノール、ニトロメタン/トリフルオロエタノール、エーテル/トリフルオロエタノール、テトラヒドロフラン/トリフルオロエタノール、アセトン/水、テトラヒドロフラン/水、アセトニトリル/水、メチル t e r t - ブチルエーテル/イソプロパノール、酢酸イソプロピル/n - プロパノール、メチルシクロヘキサン/n - ブタノール、アセトン/ジメチルスルホキシド、酢酸エチル/ジメチルスルホキシド、アセトニトリル/ジメチルスルホキシド、メチル t e r t - ブチルエーテル/クロロホルム若しくはトルエン/酢酸エチルに添加して懸濁液を形成し、4 ~ 40 で攪拌した後、濾過して前記結晶を得る工程、又は、

40

式 I の化合物の非晶質サンプルを室温、85% R H の湿度に置いて前記結晶を得る工程、

50

又は、

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の結晶を水若しくはメタノールに溶解して透明な溶液を得て、該溶液を濾過して濾液を得た後、該濾液を回転蒸発させて乾燥させ、前記結晶を得る工程、を含む、方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0001

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0001】

10

本発明は、新規の化合物 { 5 - [(1 R) - 1 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル) カルボニル] フェニル } カルボキサミド塩酸塩、及びその水和物又は溶媒和物の新たな結晶に関する。本発明は、上記化合物及び結晶の作製方法、関連中間体、記載の化合物を含む医薬組成物、並びにプロテインキナーゼ (PK) の活性の阻害におけるそれらの使用に更に関する。本発明は、プロテインキナーゼの変調と関連する疾患、障害又は病態を治療するために、上記の化合物又は結晶及び医薬組成物の少なくとも 1 つを使用する方法にも関する。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0023

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0023】

20

本発明は、様々なほぼ純粋な式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶にも関する。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0024

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0024】

30

本発明において、式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶は 1 つ以上の結晶で存在する。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0025

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0025】

40

本発明は第一に、式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の結晶を提供するが、その X 線粉末回折パターンは $4.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.0 \pm 0.2^\circ$ 及び $19.3 \pm 0.2^\circ$ の回折角 2° で特性ピークを有する。便宜上、本発明は結晶 A とみなされる。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0026

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0026】

第二に、本発明は上記の結晶 A の好ましい実施の形態を更に提供する。

50

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0027

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0027】

上記の結晶AのX線粉末回折パターンは $4.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 及び $20.3 \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ で特性ピークを有するのが好ましい。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0028

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0028】

結晶AのX線粉末回折パターンは $4.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5 \pm 0.2^\circ$ 及び $30.7 \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ で特性ピークを有するのが好ましい。

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0029

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0029】

上記の結晶Aは、おおよそ図1に示されるようなX線粉末回折パターンを有するのが好ましい。

【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0032

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0032】

結晶Aは、85%以上の純度を有するのが好ましい。

【誤訳訂正 11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0033

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0033】

結晶Aは、95%以上の純度を有するのが好ましい。

【誤訳訂正 12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0034

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0034】

結晶Aは、99%以上の純度を有するのが好ましい。

【誤訳訂正 13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0035

【訂正の内容】

【0035】

10

20

30

40

50

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0035】

結晶Aは、99.5%以上の純度を有するのが好ましい。

【誤訳訂正14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0036

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0036】

結晶Aは、二水和物であるのが好ましい。

【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0037

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0037】

本発明は、式Iの化合物、その水和物及び/又は溶媒和物の別の結晶を更に提供するが、そのX線粉末回折パターンは $10.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 及び $21.1 \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ で特性ピークを有する。便宜上、本発明は結晶形Bと称する。

【誤訳訂正16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0038

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0038】

本発明は上記の結晶Bの好ましい実施の形態を更に提供する。

【誤訳訂正17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0039

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0039】

上記の結晶BのX線粉末回折パターンは $10.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.9 \pm 0.2^\circ$ 及び $25.5 \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ で特性ピークを有するのが好ましい。

【誤訳訂正18】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0040

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0040】

上記の結晶BのX線粉末回折パターンは $10.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 及び $25.5 \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ で特性ピークを有するのが好ましい。

【誤訳訂正19】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0041

【訂正方法】変更

10

20

30

40

50

【訂正の内容】

【0041】

上記の結晶Bは、おおよそ図2に示されるようなX線粉末回折パターンを有するのが好ましい。

【誤訳訂正20】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0042

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0042】

本発明では、表2に示すように結晶BのX線粉末回折パターンがまとめられる。

10

【誤訳訂正21】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0044

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0044】

結晶Bは、85%以上の純度を有するのが好ましい。

【誤訳訂正22】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0045

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0045】

結晶Bは、95%以上の純度を有するのが好ましい。

20

【誤訳訂正23】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0046

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0046】

結晶Bは、99%以上の純度を有するのが好ましい。

30

【誤訳訂正24】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0047

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0047】

結晶Bは、99.5%以上の純度を有するのが好ましい。

40

【誤訳訂正25】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0048

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0048】

結晶Bは、三水和物であるのが好ましい。

【誤訳訂正26】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0049

【訂正方法】変更

50

【訂正の内容】

【0049】

本発明は、式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の別の結晶を更に提供するが、その X 線粉末回折パターンは $10.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 及び $21.8 \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ で特性ピークを有する。便宜上、本発明は結晶 C と称する。

【誤訳訂正 27】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0050

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

10

【0050】

第二に、本発明は上記の結晶 C の好ましい実施の形態を更に提供する。

【誤訳訂正 28】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0051

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0051】

上記の結晶 C の X 線粉末回折パターンは $10.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8 \pm 0.2^\circ$ 及び $24.5 \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ で特性ピークを有するのが好ましい。

20

【誤訳訂正 29】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0052

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0052】

上記の結晶 C の X 線粉末回折パターンは $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5 \pm 0.2^\circ$ 及び $25.9 \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ で特性ピークを有するのが好ましい。

30

【誤訳訂正 30】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0053

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0053】

上記の結晶 C は、おおよそ図 3 に示されるような X 線粉末回折パターンを有するのが好ましい。

【誤訳訂正 31】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0054

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

40

【0054】

本発明では、表 3 に示すように結晶 C の X 線粉末回折パターンがまとめられる。

【誤訳訂正 32】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0056

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

50

【 0 0 5 6 】

結晶Cは、85%以上の純度を有するのが好ましい。

【 誤訳訂正 3 3 】

【 訂正対象書類名 】 明細書

【 訂正対象項目名 】 0 0 5 7

【 訂正方法 】 変更

【 訂正の内容 】

【 0 0 5 7 】

結晶Cは、95%以上の純度を有するのが好ましい。

【 誤訳訂正 3 4 】

【 訂正対象書類名 】 明細書

【 訂正対象項目名 】 0 0 5 8

【 訂正方法 】 変更

【 訂正の内容 】

【 0 0 5 8 】

結晶Cは、99%以上の純度を有するのが好ましい。

【 誤訳訂正 3 5 】

【 訂正対象書類名 】 明細書

【 訂正対象項目名 】 0 0 5 9

【 訂正方法 】 変更

【 訂正の内容 】

【 0 0 5 9 】

結晶Cは、99.5%以上の純度を有するのが好ましい。

【 誤訳訂正 3 6 】

【 訂正対象書類名 】 明細書

【 訂正対象項目名 】 0 0 6 0

【 訂正方法 】 変更

【 訂正の内容 】

【 0 0 6 0 】

結晶Cは、メタノール溶媒和物 (solvent compound) であるのが好ましい。

【 誤訳訂正 3 7 】

【 訂正対象書類名 】 明細書

【 訂正対象項目名 】 0 0 6 1

【 訂正方法 】 変更

【 訂正の内容 】

【 0 0 6 1 】

本発明は、式Iの化合物、その水和物及び/又は溶媒和物の別の結晶を更に提供するが、そのX線粉末回折パターンは $9.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 及び $18.5 \pm 0.2^\circ$ の回折角2θで特性ピークを有する。便宜上、本発明は結晶Dとみなされる。

【 誤訳訂正 3 8 】

【 訂正対象書類名 】 明細書

【 訂正対象項目名 】 0 0 6 2

【 訂正方法 】 変更

【 訂正の内容 】

【 0 0 6 2 】

第二に、本発明は上記の結晶Dの好ましい実施の形態を更に提供する。

【 誤訳訂正 3 9 】

【 訂正対象書類名 】 明細書

【 訂正対象項目名 】 0 0 6 3

【 訂正方法 】 変更

10

20

30

40

50

【訂正の内容】

【0063】

上記の結晶DのX線粉末回折パターンは $4.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 及び $20.1 \pm 0.2^\circ$ の回折角2θで特性ピークを有するのが好ましい。

【誤訳訂正40】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0064

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0064】

上記の結晶DのX線粉末回折パターンは $4.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.3 \pm 0.2^\circ$ 及び $23.1 \pm 0.2^\circ$ の回折角2θで特性ピークを有するのが好ましい。

【誤訳訂正41】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0065

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0065】

上記の結晶Dは、おおよそ図4に示されるようなX線粉末回折パターンを有するのが好ましい。

【誤訳訂正42】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0066

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0066】

本発明では、表4に示すように結晶DのX線粉末回折パターンがまとめられる。

【誤訳訂正43】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0068

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0068】

結晶Dは、85%以上の純度を有するのが好ましい。

【誤訳訂正44】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0069

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0069】

結晶Dは、95%以上の純度を有するのが好ましい。

【誤訳訂正45】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0070

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0070】

結晶Dは、99%以上の純度を有するのが好ましい。

10

20

30

40

50

【誤訳訂正 46】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0071

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0071】

結晶Dは、99.5%以上の純度を有するのが好ましい。

【誤訳訂正 47】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0072

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0072】

結晶Dは、ジメチルスルホキシド溶媒和物であるのが好ましい。

【誤訳訂正 48】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0073

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0073】

本発明は、式Iの化合物、その水和物及び/又は溶媒和物の別の結晶を更に提供するが、そのX線粉末回折パターンは $4.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.6 \pm 0.2^\circ$ 及び $25.8 \pm 0.2^\circ$ の回折角2θで特性ピークを有する。便宜上、本発明は結晶Eと称する。

【誤訳訂正 49】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0074

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0074】

第二に、本発明は上記の結晶Eの好ましい実施の形態を更に提供する。

【誤訳訂正 50】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0075

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0075】

上記の結晶EのX線粉末回折パターンは $4.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 及び $25.8 \pm 0.2^\circ$ の回折角2θで特性ピークを有するのが好ましい。

【誤訳訂正 51】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0076

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0076】

上記の結晶EのX線粉末回折パターンは $4.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.8 \pm 0.2^\circ$ 及び $26.7 \pm 0.2^\circ$ の回折角2θで特性ピークを有するのが好ましい。

【誤訳訂正 52】

【訂正対象書類名】明細書

10

20

30

40

50

【訂正対象項目名】 0 0 7 7

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 7 7 】

上記の結晶Eは、おおよそ図5に示されるようなX線粉末回折パターンを有するのが好ましい。

【誤訳訂正53】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 7 8

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 7 8 】

本発明では、表5に示すように結晶EのX線粉末回折パターンがまとめられる。

【誤訳訂正54】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 8 0

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 8 0 】

結晶Eは、85%以上の純度を有するのが好ましい。

【誤訳訂正55】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 8 1

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 8 1 】

結晶Eは、95%以上の純度を有するのが好ましい。

【誤訳訂正56】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 8 2

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 8 2 】

結晶Eは、99%以上の純度を有するのが好ましい。

【誤訳訂正57】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 8 3

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 8 3 】

結晶Eは、99.5%以上の純度を有するのが好ましい。

【誤訳訂正58】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 8 4

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 8 4 】

結晶Eは、二水和物であるのが好ましい。

【誤訳訂正59】

【訂正対象書類名】 明細書

10

20

30

40

50

【訂正対象項目名】 0 0 8 5

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 8 5 】

本発明は、おおよそ図 6 に示されるような X 線粉末回折パターンを有する式 I の化合物、その水和物及び / 又は溶媒和物の非晶質を更に提供する。

【誤訳訂正 6 0】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 8 6

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 8 6 】

本発明は、治療有効量の上記の結晶 A 及び / 又は結晶 B を含む医薬組成物を更に提供する。

【誤訳訂正 6 1】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 8 8

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 8 8 】

医薬組成物は、治療有効量の本明細書に提示される結晶 A 又は結晶 B と、薬学的に許容可能な賦形剤、アジュバント又は担体とを含むのが好ましい。

【誤訳訂正 6 2】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 8 9

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 8 9 】

医薬組成物は、治療有効量の本明細書に提示される結晶 A 及び結晶 B と、薬学的に許容可能な賦形剤、アジュバント又は担体とを含むのが好ましい。

【誤訳訂正 6 3】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 9 0

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 9 0 】

医薬組成物は、治療有効量の本発明の結晶 A 又は結晶 B を、少なくとも 1 つの他の有効成分と組み合わせて含むのが好ましい。

【誤訳訂正 6 4】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 9 1

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 9 1 】

医薬組成物は、治療有効量の本発明の結晶 A 及び結晶 B を、少なくとも 1 つの他の有効成分と組み合わせて含むのが好ましい。

【誤訳訂正 6 5】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 9 4

【訂正方法】 変更

10

20

30

40

50

【訂正の内容】

【0094】

医薬組成物は、20mg～150mgの結晶A及び/又は結晶Bを含み、少なくとも1つの賦形剤、アジュバント及び/又は担体で約50mg～500mgの総量に配合されるのが好ましい。

【誤訳訂正66】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0096

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

10

【0096】

医薬組成物は、0.01wt%～99wt%の結晶A又は結晶Bを含むのが好ましい。

【誤訳訂正67】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0097

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0097】

医薬組成物は、0.01wt%～99wt%の結晶A及び結晶Bを含むのが好ましい。

【誤訳訂正68】

20

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0098

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0098】

医薬組成物は、0.1wt%～70wt%の結晶A又は結晶Bを含むのが好ましい。

【誤訳訂正69】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0099

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

30

【0099】

医薬組成物は、0.1wt%～70wt%の結晶A及び結晶Bを含むのが好ましい。

【誤訳訂正70】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0100

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0100】

医薬組成物は、1wt%～70wt%の結晶A又は結晶Bを含むのが好ましい。

40

【誤訳訂正71】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0101

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0101】

医薬組成物は、1wt%～70wt%の結晶A及び結晶Bを含むのが好ましい。

【誤訳訂正72】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0102

50

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0102】

医薬組成物は、1 wt % ~ 50 wt % の結晶A又は結晶Bを含むのが好ましい。

【誤訳訂正73】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0103

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0103】

医薬組成物は、1 wt % ~ 50 wt % の結晶A及び結晶Bを含むのが好ましい。

【誤訳訂正74】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0104

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0104】

医薬組成物は、1 wt % ~ 30 wt % の結晶A又は結晶Bを含むのが好ましい。

【誤訳訂正75】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0105

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0105】

医薬組成物は、1 wt % ~ 30 wt % の結晶A及び結晶Bを含むのが好ましい。

【誤訳訂正76】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0106

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0106】

医薬組成物は、10 wt % ~ 30 wt % の結晶A又は結晶Bを含むのが好ましい。

【誤訳訂正77】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0107

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0107】

医薬組成物は、10 wt % ~ 30 wt % の結晶A及び結晶Bを含むのが好ましい。

【誤訳訂正78】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0108

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0108】

本発明は、患者における疾患、障害又は病態を治療する薬剤の製造における結晶A及び/又は結晶Bの使用であって、該疾患、障害又は病態がc-Met、RON、Ax1、CSF1R、EphA2、ROS1又はROS1融合タンパク質、TRKA又はTRKA融合タンパク質、TRKB、TRKC、ALK、ALKATI又はALK融合タンパク質によって媒介される、使用も提供する。

10

20

30

40

50

【誤訳訂正 79】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0109

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0109】

本発明は、結晶A及び/又は結晶Bの上記の使用の好ましい実施の形態も提供する。

【誤訳訂正 80】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0118

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0118】

本発明は、本明細書に提示される結晶A及び/又は結晶Bを患者に投与することによって疾病、病症又は病状を治療する方法も提供する。

【誤訳訂正 81】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0119

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0119】

本発明は、結晶A及び/又は結晶Bを用いて患者の疾患、障害又は病態を治療する上記の方法の好ましい実施の形態を更に提供する。

【誤訳訂正 82】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0131

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0131】

本発明は、式Iの化合物、その水和物及び/又は溶媒和物の結晶A及び結晶Bを作製する方法を更に提供する。

【誤訳訂正 83】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0132

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0132】

ここで、結晶Aは、以下のように調製される：

式Iの化合物の非晶質サンプルを遠心分離管に入れ、気密エタノール若しくはアセトニトリル雰囲気中に6日～10日間、室温で保管して結晶Aを得る、又は、

式Iの化合物の非晶質サンプルをエタノールに添加し、4～25で攪拌し、濾過して結晶Aを得る、又は、

式Iの化合物の非晶質サンプルをエタノールに4～25で添加し、溶解して透明な溶液を得て、該溶液を濾過して濾液を得た後、該濾液に攪拌下で多量の結晶が観察されるまでn-ヘプタンを添加し、次いで濾過して結晶Aを得る、又は、

式Iの化合物の非晶質サンプルをメチルtert-ブチルエーテル/エタノール若しくはn-ヘプタン/エタノールに55～70で添加し、溶解して透明な溶液を得て、該溶液を濾過して濾液を得た後、該濾液を-20で固体が観察されるまで攪拌し、濾過して結晶Aを得る、又は、

式Iの化合物の非晶質サンプルをsec-ブチルアルコールに添加し、溶解して透明な溶

10

20

30

40

50

液を得て、濾過した後、35 ~ 50 に曝露して溶媒を蒸発させ、結晶Aを得る、又は、
式Iの化合物の非晶質サンプルをメタノールに添加し、溶解して透明な溶液を得て、該溶液を濾過して濾液を得た後、該濾液にカルボキシメチルセルロースを添加し、室温に曝露して溶媒を蒸発させ、結晶Aを得る。

【誤訳訂正84】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0133

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0133】

ここで、結晶Bを作製する方法は以下の通りである：

結晶Aをメタノール、エタノール若しくは水に添加し、溶解して透明な溶液を得て、濾過した後、室温(20) ~ 40 に曝露して溶媒を蒸発させ、結晶Bを得る、又は、

結晶Aをメタノール/水、メタノール/アセトン、メタノール/酢酸エチル、メタノール/メチルtert-ブチルエーテル、メタノール/テトラヒドロフラン、メタノール/ジクロロメタン、エタノール/水、エタノール/ブタノン、エタノール/酢酸イソプロピル、エタノール/n-ヘプタン、トリフルオロエタノール/水、トリフルオロエタノール/酢酸エチル、トリフルオロエタノール/テトラヒドロフラン、水/メタノール、水/エタノール、水/トリフルオロエタノール、水/イソプロパノール、水/アセトン、水/テトラヒドロフラン若しくは水/アセトニトリルに添加し、溶解して透明な溶液を得た後、溶液を濾過し、室温(20) ~ 40 に曝露して溶媒を蒸発させ、結晶Bを得る、又は、
結晶Aを低級アルコール、水、ニトロメタン、ブタノン、エチルエーテル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、トルエン若しくはn-ヘプタンに添加して懸濁液を形成した後、懸濁液を4日~5日間室温~40で攪拌し、遠心分離して結晶Bを得る、又は、
結晶Aを水飽和酢酸エチル層、酢酸エチルの飽和水層、エタノール/ジエチルエーテル、トルエン/アセトニトリル、ブタノン/エタノール若しくはトルエン/イソプロピルエーテルに添加して懸濁液を形成した後、懸濁液を4 ~ 40で4日~5日間攪拌し、遠心分離して結晶Bを得る、又は、

結晶Aをメタノール、アセトン/水(3:1 v/v)若しくはアセトニトリル/水(3:2 v/v)に室温で添加し、溶解して透明な溶液を得た後、溶液にヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ポビドンK30、ポリアリルアミン塩酸塩、カルボキシメチルセルロース若しくはポリビニルアルコールを添加し、室温に曝露して溶媒を蒸発させ、結晶Bを得る、又は、

結晶Aを低級アルコール若しくは水に60 ~ 70で添加し、溶解して透明な溶液を得て、4で結晶が観察されるまで攪拌し、結晶Bを得る、又は、

結晶Aをアセトン/トリフルオロエタノール、アセトン/水、ジオキサン/水、アセトニトリル/水若しくはメチルtert-ブチルエーテル/n-プロパノールに55 ~ 70で添加し、溶解して透明な溶液を得て、溶液を濾過して濾液を得た後、濾液を-20で結晶が観察されるまで攪拌した後、濾過して結晶Bを得る、又は、

結晶Aをニトロメタン/メタノール、アセトニトリル/メタノール、ブタノン/エタノール、酢酸エチル/エタノール、1,4-ジオキサン/エタノール若しくはテトラヒドロフラン/水に60 ~ 70で添加し、溶解して透明な溶液を得て、濾過し、室温に曝露して溶媒を蒸発させ、結晶Bを得る、又は、

結晶Aをメタノール、エタノール、水、トリフルオロエタノール、n-プロパノール若しくはジメチルスルホキシドに室温で添加し、溶解して透明な溶液を得て、溶液を濾過し、濾液にアセトン、酢酸エチル、メチルtert-ブチルエーテル、イソプロピルエーテル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、n-ヘプタン、ジクロロメタン若しくはクロロホルムを多量の結晶が観察されるまで滴加し、結晶Bを得る、又は、

10

20

30

40

50

結晶Aをメタノール若しくはエタノールに室温で添加し、溶解して透明な溶液を得た後、溶液を濾過して濾液を得て、次いで濾液にジクロロメタン若しくはテトラヒドロフランを攪拌下で添加し、室温に曝露して溶媒を蒸発させ、結晶Bを得る、又は、

式Iの化合物の非晶質サンプルを遠心分離管に入れた後、遠心分離管をn-ブタノール、水、ニトロメタン、酢酸エチル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム若しくはトルエンの雰囲気中に置いて拡散させ、結晶Bを得る、又は、

式Iの化合物の非晶質サンプルをn-プロパノール、水、ブタノン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、アセトン、エチルエーテル、酢酸イソプロピル、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、sec-ブタノール、ニトロメタン若しくはトルエンに添加し、40～400で30分間攪拌した後、濾過して結晶Bを得る、又は、

式Iの化合物の非晶質サンプルをイソプロピルエーテル/メタノール、酢酸エチル/メタノール、1,4-ジオキサン/メタノール、ブタノン/エタノール、アセトニトリル/エタノール、n-ヘプタン/エタノール、ニトロメタン/トリフルオロエタノール、エーテル/トリフルオロエタノール、テトラヒドロフラン/トリフルオロエタノール、アセトン/水、テトラヒドロフラン/水、アセトニトリル/水、メチルtert-ブチルエーテル/イソプロパノール、酢酸イソプロピル/n-プロパノール、メチルシクロヘキサン/n-ブタノール、アセトン/ジメチルスルホキシド、酢酸エチル/ジメチルスルホキシド、アセトニトリル/ジメチルスルホキシド、メチルtert-ブチルエーテル/クロロホルム若しくはトルエン/酢酸エチルに添加して懸濁液を形成し、40～400で攪拌した後、濾過して結晶Bを得る、又は、

式Iの化合物の非晶質サンプルを室温、85%RHの湿度で10日間置いて結晶Bを得る、又は、

結晶Aを水若しくはメタノールに添加し、溶解して透明な溶液を得て、溶液を濾過して濾液を得た後、濾液を回転蒸発させて40～60で乾燥させ、結晶Bを得る。

【誤訳訂正85】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0134

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0134】

本発明の結晶は、ほぼ純粋である。

【誤訳訂正86】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0135

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0135】

本明細書で使用される「ほぼ純粋な」という用語は、式Iに示される化合物の少なくとも85wt%、好ましくは少なくとも95wt%、より好ましくは少なくとも99wt%、最も好ましくは少なくとも99.5wt%が本発明の結晶、特に結晶A及び/又は結晶Bで存在することを指す。

【誤訳訂正87】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0136

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0136】

上記の結晶には主ピークのみをまとめる。主要ピークは再現可能であり、誤差限界(±0

10

20

30

40

50

． 2) 内である。

【誤訳訂正 8 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 5 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 5 9】

実施例 2：結晶 A の調製方法

結晶 A の調製方法 1

約 5 m g ~ 1 0 m g の式 I の非晶質化合物を s e c - ブタノールに溶解して透明な溶液を得て、続いて濾過を行い、溶液を 4 0 ℃ に曝露して結晶 A を得た。 10

【誤訳訂正 8 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 6 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 6 0】

結晶 A の調製方法 2

約 1 0 m g の式 I の非晶質化合物をメタノールに溶解して透明な溶液を得て、続いて濾過を行い、これに 1 m g のカルボキシメチルセルロースを添加した。混合物を室温に曝露して結晶 A を得た。 20

【誤訳訂正 9 0】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 6 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 6 1】

結晶 A の調製方法 3 及び 4

対応する温度で、約 1 0 m g の式 I の非晶質化合物を溶媒 2 に添加し、続いて溶媒 1 に添加して透明な溶液を得た後、濾過し、- 2 0 ℃ 下で攪拌して固体を沈殿させた。沈殿物を濾過によって収集して結晶 A を得た。 30

【誤訳訂正 9 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 6 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 6 3】

結晶 A の調製方法 5

室温で約 1 0 m g の式 I の非晶質化合物をエタノールに溶解して透明な溶液を得て、続いて濾過を行った。n - ヘプタンを溶液に攪拌下で多量の固体が観察されるまで滴下し、濾過し、結晶 A を回収した。 40

【誤訳訂正 9 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 6 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 6 4】

結晶 A の調製方法 6 及び 7

およそ 1 0 m g の式 I の非晶質化合物を 2 . 0 m L 容の遠心分離管に入れ、対応する閉鎖溶媒雰囲気中で 6 日間室温に曝露した。結晶 A が得られた。 50

【誤訳訂正 9 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 6 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 6 6】

結晶 A の調製方法 8

およそ 1 5 m g の式 I の非晶質化合物を 0 . 2 m L のエタノールに 4 で添加し、混合物を対応する温度で 3 0 分間攪拌し、濾過して結晶 A を得た。

【誤訳訂正 9 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 6 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 6 7】

実施例 3 : 結晶 B の調製方法

第 1 の実験方法

約 5 m g ~ 1 0 m g の結晶 A を適切な溶媒に溶解して透明な溶液を得た後、濾過した。混合物を揮発のために対応する温度に曝露して結晶 B を得た。

【誤訳訂正 9 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 6 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 6 9】

第 2 の実験方法

約 1 0 m g の結晶 A を溶媒 1 に添加し、続いて溶媒 2 に添加して透明な溶液を得て、濾過した後、揮発のために対応する温度に曝露して結晶 B を得た。

【誤訳訂正 9 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 7 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 7 1】

第 3 の実験方法

約 1 5 m g ~ 3 0 m g の結晶 A を対応する溶媒に添加して懸濁液を形成し、室温で 5 日間攪拌し、濾過して結晶 B を得た。

【誤訳訂正 9 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 7 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 7 3】

第 4 の実験方法

約 1 5 m g ~ 2 0 m g の結晶 A を対応する溶媒に添加して懸濁液を形成し、4 0 で 5 日間攪拌し、濾過して結晶 B を得た。

【誤訳訂正 9 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 7 5

【訂正方法】変更

10

20

30

40

50

【訂正の内容】

【0175】

第5の実験方法

約15mg～40mgの結晶Aを初めに溶媒2に添加し、次いで溶媒1に添加して懸濁液を形成し、対応する温度で4日間攪拌し、濾過して結晶Bを得た。

【誤訳訂正99】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0177

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0177】

第6の実験方法

約10mgの結晶Aをアセトン：水＝3：1（体積比）、アセトニトリル：水＝3：2（体積比）の対応する溶媒に添加し、超音波により透明な溶液を得て、続いて濾過を行い、これに1mgのポリマーを添加した。混合物を揮発のために室温に曝露して結晶Bを得た。

【誤訳訂正100】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0179

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0179】

第7の実験方法

約15mg～50mgの結晶Aを対応する溶媒に対応する温度で溶解して透明な溶液を得て、続いて濾過を行い、攪拌を維持しながら固体が観察されるまで濾液を4に置き、濾過して結晶Bを得た。中でも、イソプロパノール中では結晶が4で攪拌により観察されないため、次いで揮発のために室温に曝露して結晶Bを得た。

【誤訳訂正101】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0181

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0181】

第8の実験方法

約10mg～15mgの結晶Aを初めに溶媒2に添加し、次いで溶媒1に添加して、透明な溶液を対応する温度で得て、続いて濾過を行った後、濾液を-20で固体が観察されるまで攪拌し、結晶Bを回収した。中でも、結晶Bの調製方法69～74を用いると結晶が攪拌により観察されないため、濾液を揮発のために室温に曝露して結晶Bを得た。

【誤訳訂正102】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0183

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0183】

第9の実験方法

約10mg～15mgの結晶Aを溶媒1に添加して、室温で超音波により透明な溶液を得た後、濾過し、溶媒2に攪拌しながら多量の固体が観察されるまで滴加し、濾過して結晶Bを得た。中でも、結晶Bの調製方法89及び90を用いると固体が観察されないため、次いで混合物を揮発のために室温に曝露して結晶Bを得た。

【誤訳訂正103】

10

20

30

40

50

- 【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】0185
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【0185】
第10の実験方法
約10mgの式Iの化合物の非晶質サンプルを2.0mL容の遠心分離管に入れた。次いで、遠心分離管を対応する溶媒雰囲気中に室温で6日間置き、結晶Bを得た。
【誤訳訂正104】
【訂正対象書類名】明細書 10
【訂正対象項目名】0187
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【0187】
第11の実験方法
約15mg～30mgの式Iの化合物の非晶質サンプルを対応する溶媒に対応する温度で添加し、30分間攪拌し、続いて濾過を行って結晶Bを得た。
温度)
【誤訳訂正105】
【訂正対象書類名】明細書 20
【訂正対象項目名】0189
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【0189】
第12の実験方法
約15mg～30mgの式Iの化合物の非晶質サンプルを初めに溶媒2に添加し、次いで溶媒1に添加して懸濁液を得て、30分間対応する温度で攪拌し、濾過して結晶Bを得た。
。
【誤訳訂正106】
【訂正対象書類名】明細書 30
【訂正対象項目名】0191
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【0191】
第13の実験方法
結晶Bの調製方法142
約10mgの式Iの化合物の非晶質サンプルを85%RH湿度の雰囲気中に10日間室温で置き、結晶Bを得た。
【誤訳訂正107】
【訂正対象書類名】明細書 40
【訂正対象項目名】0192
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【0192】
第14の実験方法
適切な量のサンプルを対応する溶媒に添加し、超音波により透明な溶液を得て、続いて濾過を行った後、濾液を対応する水浴温度で急速にスピン乾燥させて、結晶Bを得た。
【誤訳訂正108】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】0194 50

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0194】

実施例4：結晶Cの調製方法

結晶Cの調製方法1：

100mgの式Iの化合物の結晶Aを2.8mLのイソプロピルエーテルに添加し、続いて2.8mLのメタノールに添加して懸濁液を形成した。混合物を4日間室温で攪拌し、真空中で濾過して、73mgの結晶Cを得た。

【誤訳訂正109】

【訂正対象書類名】明細書

10

【訂正対象項目名】0195

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0195】

結晶Cの調製方法2：

100mgの式Iの化合物の結晶Aを1.0mLのイソプロピルエーテルに添加し、続いて3.0mLのメタノールに添加して懸濁液を形成した。混合物を5日間室温で攪拌し、真空中で濾過して、63mgの結晶Cを得た。

【誤訳訂正110】

【訂正対象書類名】明細書

20

【訂正対象項目名】0196

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0196】

結晶Cの調製方法3及び4：

約15mgの式Iの化合物の結晶Aを溶媒2に溶解し、続いて溶媒1に溶解して透明な溶液を得て、濾過し、-20℃で固体が観察されるまで攪拌し、結晶Cを回収した。

【誤訳訂正111】

【訂正対象書類名】明細書

30

【訂正対象項目名】0198

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0198】

結晶Cの調製方法5：

約10mgの式Iの化合物の結晶Aを2.0mL容の遠心分離管に入れ、4mLのメタノール閉鎖溶媒雰囲気にて6日間室温で曝露して結晶Cを得た。

【誤訳訂正112】

【訂正対象書類名】明細書

40

【訂正対象項目名】0199

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0199】

実施例5：結晶Dの調製方法

結晶Dの調製方法1：

100mgの式Iの化合物の結晶Aを2.0mLの酢酸エチルに添加した後、1.0mLのジメチルスルホキシドに添加して懸濁液を形成した。懸濁液を室温で1日間攪拌して結晶Dを得た。

【誤訳訂正113】

【訂正対象書類名】明細書

50

【訂正対象項目名】0200

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0200】

結晶Dの調製方法2：

約5mgの式Iの化合物の結晶Aを0.1mLのジメチルスルホキシドに溶解して透明な溶液を得て、続いて濾過を行い、揮発のために40℃に曝露して結晶を得た。

【誤訳訂正114】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0201

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0201】

結晶Dの調製方法3：

約20mgの式Iの化合物の結晶Aを溶媒2に添加した後、溶媒1に添加して懸濁液を形成した。混合物を対応する温度で4日間攪拌して結晶Dを得た。

【誤訳訂正115】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0203

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0203】

結晶Dの調製方法4及び5：

約15mgの式Iの化合物の結晶Aを溶媒1に添加し、超音波によって室温で透明な溶液を得て、続いて濾過を行った後、溶媒2を溶液に攪拌しながら多量の固体が観察されるまで滴加して、結晶Dを回収した。

【誤訳訂正116】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0205

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0205】

実施例6：結晶Eの調製方法

約20mgの式Iの化合物の結晶Aを85%RH湿度の装置内に26日間にわたって室温で置き、結晶Eを得た。

【誤訳訂正117】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0206

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0206】

実施例7：非晶質(amorphous)の調製方法

非晶質の調製方法1：

200mgの式Iの化合物の結晶Aを0.6mLのトリフルオロエタノールに添加し、超音波により透明な溶液を得て、続いて濾過を行い、濾液を真空中40℃で急速にスピン乾燥させて非晶質を得た。

【誤訳訂正118】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0207

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

10

20

30

40

50

【 0 2 0 7 】

非晶質の調製方法 2 :

2 0 0 m g の式 I の化合物の結晶 A を 7 . 0 m L のメタノールに添加し、超音波により透明な溶液を得て、続いて濾過を行い、真空中 4 0 で急速にスピン乾燥させて非晶質を得た。

【 誤訳訂正 1 1 9 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 0 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

10

【 0 2 0 8 】

非晶質の調製方法 3 ~ 5 :

5 m g ~ 1 0 m g の式 I の化合物の結晶 A を対応する溶媒に溶解して透明な溶液を得て、続いて濾過を行い、揮発のために対応する温度に曝露して非晶質を得た。

【 誤訳訂正 1 2 0 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

20

【 0 2 1 0 】

非晶質の調製方法 6 ~ 9 :

約 1 0 m g の式 I の化合物の結晶 A を対応する溶媒に溶解して透明な溶液を得て、続いて濾過を行い、揮発のために対応する温度に曝露して非晶質を得た。

【 誤訳訂正 1 2 1 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 2 1 2 】

非晶質の調製方法 1 0 :

約 1 5 m g の式 I の化合物の結晶 A を 2 . 0 m L の n - ヘプタンに添加し、混合物を室温で 5 日間攪拌して非晶質を得た。

【 誤訳訂正 1 2 2 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

30

【 0 2 1 3 】

非晶質の調製方法 1 1 及び 1 2 :

約 1 0 m g ~ 1 5 m g の式 I の化合物の結晶 A を対応する溶媒に溶解し、透明な溶液に対応する温度で得て、続いて濾過を行い、- 2 0 で固体が観察されるまで攪拌し、非晶質を回収した。

【 誤訳訂正 1 2 3 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

40

【 0 2 1 5 】

非晶質の調製方法 1 3 :

約 1 5 m g の式 I の化合物の結晶 A を 0 . 2 m L のトリフルオロエタノールに添加し、超

50

音波により室温で透明な溶液を得て、続いて濾過を行い、1.0 mLのイソプロピルエーテルを溶液に攪拌しながら多量の固体が観察されるまで滴加して、非晶質を回収した。

【誤訳訂正 1 2 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 1 6】

非晶質の調製方法 1 4 ~ 1 7 :

約 1 0 m g ~ 1 5 m g の式 I の化合物の結晶 A を対応する溶媒に溶解して透明な溶液を得て、続いて濾過を行い、濾液を対応する温度で急速にスピン乾燥させて非晶質を得た。 10

【誤訳訂正 1 2 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 1 8】

実施例 8 : 結晶の安定性

結晶 A 及び B のサンプルを 8 0 % R H に 2 4 時間、2 5 % - 6 0 % R H に 1 0 日間、及び 4 0 % - 7 5 % R H に 1 0 日間それぞれ置いたが、結晶の変化は見られなかった。 20

【誤訳訂正 1 2 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 1 9】

結晶 C は真空中、室温で一晩乾燥させる条件下で結晶 A へとほぼ完全に転換した。

【誤訳訂正 1 2 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 2 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 2 0】

結晶 D の大部分が、室温で乾燥させるか又は真空中、室温で乾燥させる条件下で結晶 B に変換されたが、これは安定に存在することができない。 30

【誤訳訂正 1 2 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 2 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 2 1】

結晶 E の大部分が、乾燥器内に 2 日間置く条件下で結晶 A に変換されたが、これは不安定である。 40

【誤訳訂正 1 2 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 2 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 2 2】

実施例 9 : 動的蒸気収着 (D V S) アッセイ 50

結晶A：0%RH～80%RHの範囲で約2.3%の重量変化が見られた。結晶Aの水和物は、0%RH乾燥段階で約1.5%の水分を除去し、0%RH～80%RH範囲で約2.3%の水分を吸収した。脱着段階では、1.5%の水分を30%RHの条件下で除去することができ、重量の変化は30%RH～80%RHの範囲で2%未満であった。

【誤訳訂正130】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0223

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0223】

10

結晶B：0%RH～80%RHの範囲で約2.3%の重量変化が見られた。結晶Bの水和物は、10%RH下で約4%の水分を除去することができ、吸着段階において10%RHの条件下で約4%の水分を吸収し、重量の変化は10%RH～80%RHの範囲で2%未満であった。

【誤訳訂正131】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0225

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0225】

20

実施例10：溶解度の決定

式Iに示される化合物の結晶Aの水への溶解度は室温で20mg/mL～100mg/mLであり、式Iに示される化合物の遊離塩基非晶質の水への溶解度は1mg/mL未満である。

【誤訳訂正132】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0228

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0228】

30

実施例13：薬物動態データ

6匹の雌性SDラットを、各群3匹のラットの2つの群に分けた。50mg/kgの式Iの化合物の結晶A及び式Iの化合物の遊離塩基非晶質を、胃内強制投与(intragastric gavage)により単一用量で各雌性SDラットにそれぞれ投与した。血液サンプルを、頸静脈を介して指定の時点で採取し、血漿をこれらのサンプルから分離し、冷蔵庫に-80で保管した。

【誤訳訂正133】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0231

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0231】

40

50mg/kgの式Iに示される化合物の結晶A及び式Iに示される化合物の遊離塩基非晶質をラットに経口投与したが、 T_{max} はそれぞれ2.67時間及び4.67時間であり、 C_{max} はそれぞれ1440ng/mL及び890ng/mLであり、 AUC_{last} はそれぞれ11551時間・ng/mL及び8165時間・ng/mLであった。

【誤訳訂正134】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0232

【訂正方法】変更

50

【訂正の内容】

【0232】

上記の結果から、式 I に示される化合物の結晶 A が *in vivo* で式 I に示される化合物の遊離塩基非晶質よりも高い吸収を示したことが示唆される。

10

20

30

40

50