

【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 2 年 5 月 28 日 (2020.5.28)

【公表番号】特表 2019-514905 (P2019-514905A)

【公表日】令和 1 年 6 月 6 日 (2019.6.6)

【年通号数】公開・登録公報 2019-021

【出願番号】特願 2018-555958 (P2018-555958)

【国際特許分類】

C 07 D 235/08 (2006.01)

A 61 K 31/4184 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 235/08 C S P

A 61 K 31/4184

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 4 月 15 日 (2020.4.15)

【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】

3 - [2 - ブチル - 1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - アクリルアミドジヒドロクロリドの 2 . 5 水和物の結晶多形体であって、6 . 46、20 . 26、および 26 . 68 ° 2 ± 0 . 1 ° 2 のピークを有している粉末 X 線回折パターンを特徴とする、結晶多形体。

【請求項 2】

22 . 27 ° 2 ± 0 . 1 ° 2 のピークをさらに特徴とする、請求項 1 に記載の結晶多形体。

【請求項 3】

9 . 78、16 . 57、または 19 . 58 ° 2 ± 0 . 1 ° 2 の少なくとも 2 つのピークをさらに特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の結晶多形体。

【請求項 4】

図 1 に示される X 線粉末回折パターンに実質的に類似した又はそれと同じ X 線粉末回折パターンを示す、請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載の結晶多形体。

【請求項 5】

3 - [2 - ブチル - 1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - アクリルアミドジヒドロクロリドの 2 . 5 水和物の結晶多形体形態 3。

【請求項 6】

3 - [2 - ブチル - 1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - アクリルアミドジヒドロクロリドの結晶多形体形態であって、エタノールと水の混合物から 3 - [2 - ブチル - 1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - アクリルアミドジヒド

ロクロリドを結晶化させる工程を含む方法によって調製される、結晶多形体形態。

【請求項 7】

3 - [2 - ブチル - 1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - アクリルアミドジヒドロクロリドの結晶多形体形態であって、アセトニトリルと水の混合物から 3 - [2 - ブチル - 1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - アクリルアミドジヒドロクロリドの 2 . 5 水和物を結晶化させる工程を含む方法によって調製される、結晶多形体形態。

【請求項 8】

3 - [2 - ブチル - 1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - アクリルアミドジヒドロクロリドの 2 . 5 水和物の結晶多形体形態であって、図 1 に示される少なくとも主要なピークがある X 線粉末回折パターンを有している、結晶多形体形態。

【請求項 9】

請求項 1 - 8 のいずれか 1 項の有効な量の結晶多形体および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤または担体を含む、固形医薬組成物。

【請求項 10】

有効成分として請求項 5 の結晶多形体を含む有効な量の 3 - [2 - ブチル - 1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - アクリルアミドジヒドロクロリド、および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤または担体を含む、固形医薬組成物。

【請求項 11】

ヒストン脱アセチル化酵素を阻害する方法であって、請求項 1 - 8 のいずれか 1 項に記載の有効な量の結晶多形体を投与する工程を含む、方法。

【請求項 12】

癌を処置する ための薬剤の製造における 請求項 1 - 8 のいずれか 1 項に記載の 結晶多形体の使用。

【請求項 13】

癌が、化学療法に対して化学療法抵抗性、難治性、または非反応性である、請求項 12 に記載の 使用。

【請求項 14】

癌が、アザシチジン、デシタビン、レナリドミド、T X A - 127、またはそれらの組み合わせに耐性がある、請求項 13 に記載の 使用。

【請求項 15】

癌が、乳癌、結腸癌、前立腺癌、膵臓癌、白血病、リンパ腫、卵巣癌、神経芽細胞腫、黒色腫、または血液悪性腫瘍である、請求項 12 - 14 のいずれか 1 項に記載の 使用。

【請求項 16】

癌が骨髓異形成症候群 (M D S) である、請求項 15 に記載の 使用。

【請求項 17】

癌が急性骨髓白血病 (A M L) である、請求項 15 に記載の 使用。

【請求項 18】

3 - [2 - ブチル - 1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - アクリルアミドジヒドロクロリドの結晶多形体の調製のためのプロセスであって、アセトニトリルと水の混合物から 3 - [2 - ブチル - 1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - アクリルアミドジヒドロクロリドを結晶化させる工程を含む、プロセス。

【請求項 19】

結晶多形体が、少なくとも 6 . 46、20 . 26、および 26 . 68 ° 2 \pm 0 . 1 ° 2 での X 線粉末回折ピークを特徴とする、請求項 18 に記載のプロセス。

【請求項 20】

3 - [2 - ブチル - 1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - アクリルアミドジヒドロクロリドの結晶多形体の調製のためのプロセスであって、エタノールと水の混合物から 3 - [2 - ブチル - 1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - アクリルアミドジヒドロクロリドを結晶化させる工程を含む、プロセス。

【請求項 2 1】

結晶多形体が、少なくとも 6.46 、 20.26 、および $26.68^{\circ} 2 \pm 0.1^{\circ}$ での X 線粉末回折ピークを特徴とする、請求項 2 0 に記載のプロセス。

【請求項 2 2】

3 - [2 - ブチル - 1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - アクリルアミドジヒドロクロリドの結晶多形体の調製のためのプロセスであって、該プロセスは、

アセトニトリル中に 3 - [2 - ブチル - 1 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - N - ヒドロキシ - アクリルアミドジヒドロクロリドを懸濁する工程；

懸濁液を還流するまで加熱する工程；

混合物が均質になるまで水を加える工程；および

(例えば、溶液を冷却する及び / 又はその量を減少させることによって) 溶液から結晶多形体を沈澱させる工程を含む、プロセス。

【請求項 2 3】

結晶多形体が、少なくとも 6.46 、 20.26 、および $26.68^{\circ} 2 \pm 0.1^{\circ}$ での X 線粉末回折ピークを特徴とする、請求項 2 2 に記載のプロセス。

【請求項 2 4】

結晶多形体が、図 1 の少なくとも主要な X 線粉末回折ピークを特徴とする、請求項 2 2 に記載のプロセス。