

【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2月4日(2022.2.4)

【国際公開番号】WO2019/156907

【公表番号】特表2021-512910(P2021-512910A)

【公表日】令和3年5月20日(2021.5.20)

【出願番号】特願2020-542665(P2020-542665)

【国際特許分類】

C 0 7 H 1 5 / 2 0 3 (2 0 0 6 . 0 1)

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

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

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

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

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

10

【 F I 】

C 0 7 H 1 5 / 2 0 3

A 6 1 P 3 / 1 0

A 6 1 P 2 5 / 0 2

A 6 1 K 3 1 / 7 0 3 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1

A 6 1 K 3 1 / 4 0 1

20

【手続補正書】

【提出日】令和4年1月27日(2022.1.27)

【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】

30

【特許請求の範囲】

【請求項1】

1.54178 の波長でCu-K 放射線を用いた回折計で決定される場合、以下のピーク：14.76、16.86、19.00および21.05° ± 0.20° を含む粉末X線ディフラクトグラムにより特徴付けられる、N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミドとL-プロリン(1:2)との共結晶。

【請求項2】

粉末X線ディフラクトグラムが、さらに12.14、17.51、18.89および19.41° ± 0.20° にピークを含む、請求項1記載の共結晶。

40

【請求項3】

粉末X線ディフラクトグラムが実質的に、図1に示されるものである、請求項1または2記載の共結晶。

【請求項4】

約211 での発熱を含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにより特徴付けられる、請求項1~3のいずれか一項記載の共結晶。

【請求項5】

DSCサーモグラムが実質的に、図2に示されるものである、請求項4記載の共結晶。

【請求項6】

1.54178 の波長でCu-K 放射線を用いた回折計で決定される場合、以下のピーク：9

50

.20、16.19、18.45および24.51° 2 ± 0.20° 2 を含む粉末X線ディフラクトグラムにより特徴付けられる、N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミドとL-プロリン(1:2)との共結晶。

【請求項7】

粉末X線ディフラクトグラムが、さらに11.83、17.16、20.15および25.34° 2 ± 0.2° 2 にピークを含む、請求項6記載の共結晶。

【請求項8】

粉末X線ディフラクトグラムが実質的に、図14に示されるものである、請求項6または7記載の共結晶。

10

【請求項9】

約211.2 の開始温度を有する、吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにより特徴付けられる、請求項6~8のいずれか一項記載の共結晶。

【請求項10】

DSCサーモグラムが実質的に、図15に示されるものである、請求項9記載の共結晶。

【請求項11】

1.54178 の波長でCu-K 放射線を用いた回折計で決定される場合、以下のピーク：14.64、17.53、18.91および21.33° 2 ± 0.20° 2 を含む粉末X線ディフラクトグラムにより特徴付けられる、N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミドとL-プロリンとの共結晶のアセトン溶媒和物(1:1)。

20

【請求項12】

粉末X線ディフラクトグラムが、さらに12.10、15.14、18.26および19.56° 2 ± 0.2° 2 にピークを含む、請求項11記載の共結晶。

【請求項13】

粉末X線ディフラクトグラムが実質的に、図10に示されるものである、請求項11または12記載の共結晶。

【請求項14】

約150 および約220 で終わる重量減少段階を含む、熱重量分析(TGA)サーモグラムにより特徴付けられる、請求項11~13のいずれか一項記載の共結晶。

30

【請求項15】

TGAサーモグラムが実質的に、図11に示されるものである、請求項14記載の共結晶。

【請求項16】

1.54178 の波長でCu-K 放射線を用いた回折計で決定される場合、以下のピーク：10.42、14.62、19.28および21.14° 2 ± 0.20° 2 を含む粉末X線ディフラクトグラムにより特徴付けられる、約1:1.2:0.6:0.1のモル比のN-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミドとL-プロリンとメチルエチルケトンとピラジンの共結晶。

40

【請求項17】

粉末X線ディフラクトグラムが、さらに11.85、14.93、17.40および19.28° 2 ± 0.2° 2 にピークを含む、請求項16記載の共結晶。

【請求項18】

粉末X線ディフラクトグラムが実質的に、図17に示されるものである、請求項16または17記載の共結晶。

【請求項19】

以下の通りの単位格子寸法： $a = 10.975$ 、 $b = 10.310$ 、 $c = 15.704$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 108.56^\circ$ 、および $\gamma = 90^\circ$ により特徴付けられる、請求項16~18のいずれか一項記載の共結晶。

50

【請求項 20】

1.5405929 の波長でCu-K₁放射線を用いた回折計で決定される場合、以下のピーク：11.77、14.52、19.54および21.23° ± 0.20° を含む粉末X線ディフラクトグラムにより特徴付けられる、N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミドとD-プロリン(1:1)との共結晶。

【請求項 21】

粉末X線ディフラクトグラムが、さらに8.45、13.18、16.95および19.12° ± 0.2° にピークを含む、請求項20記載の共結晶。

【請求項 22】

粉末X線ディフラクトグラムが実質的に、図18に示されるものである、請求項20または21記載の共結晶。

10

【請求項 23】

約130 に吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにより特徴付けられる、請求項20~22のいずれか一項記載の共結晶。

【請求項 24】

DSCサーモグラムが実質的に、図19に示されるものである、請求項23記載の共結晶。

【請求項 25】

1.5405929 の波長でCu-K₁放射線を用いた回折計で決定される場合、以下のピーク：8.52、16.33、19.50および21.22° ± 0.20° を含む粉末X線ディフラクトグラムにより特徴付けられる、N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミドとL-プロリン(1:1)との共結晶

20

【請求項 26】

粉末X線ディフラクトグラムが、さらに9.19、13.22、14.75および17.57° ± 0.2° にピークを含む、請求項25記載の共結晶。

【請求項 27】

粉末X線ディフラクトグラムが実質的に、図23に示されるものである、請求項25または26記載の共結晶。

【請求項 28】

以下の通りの単位格子寸法： $a = 10.126$ 、 $b = 11.021$ 、 $c = 30.259$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 90^\circ$ 、および $\gamma = 90^\circ$ により特徴付けられる、請求項25~27のいずれか一項記載の共結晶。

30

【請求項 29】

約145 に吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにより特徴付けられる、請求項25~27のいずれか一項記載の共結晶。

【請求項 30】

DSCサーモグラムが実質的に、図24に示されるものである、請求項29記載の共結晶。

【請求項 31】

請求項1~30のいずれか一項記載の共結晶および薬学的に許容される固体担体を含む、薬学的組成物。

40

【請求項 32】

請求項1~30のいずれか一項記載の共結晶の治療的有効量を含む、対象における熱ショックタンパク質90(Hsp90)を阻害するための薬学的組成物。

【請求項 33】

請求項1~30のいずれか一項記載の共結晶の治療的有効量を含む、神経変性障害に罹患している対象における神経変性障害を治療または予防するための薬学的組成物。

【請求項 34】

神経変性障害が、糖尿病性末梢神経障害である、請求項33記載の薬学的組成物。

【請求項 35】

50

請求項1～30のいずれか一項記載の共結晶の治療的有効量を含む、対象において糖尿病性末梢神経障害を発症する可能性を予防または低減するための薬学的組成物であって、対象が1型または2型の糖尿病に罹患している、薬学的組成物。

【請求項36】

4aおよび4bを含む出発組成物中の、N-(2-(5-(((2S,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミド(4b)に対するN-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミド(4a)の濃度を増加させる方法であって、溶媒中で出発組成物をプロリンと接触させる段階、ならびに出発組成物、プロリンおよび溶媒を4aとプロリンとの共結晶が生成される結晶化条件に供する段階を含み、バルク共結晶(bulk co-crystal)が、4aおよび4bを含む出発組成物中よりも高い4aの濃度を呈する、方法。

10

【請求項37】

プロリンがL-プロリンである、請求項36記載の方法。

【請求項38】

プロリンがD-プロリンである、請求項36記載の方法。

【請求項39】

出発組成物、プロリンおよび溶媒を加熱する段階をさらに含む、請求項36～38のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項40】

4aの濃度がHPLCにより決定される、請求項36～39のいずれか一項記載の方法。

【請求項41】

4aとプロリンとのバルク共結晶中の4aの濃度が、出発組成物中よりも約3～約20%(w/w)高い、請求項36～40のいずれか一項記載の方法。

【請求項42】

4aとプロリンとのバルク共結晶中の4aの濃度が、出発組成物中よりも約5～約15%(w/w)高い、請求項36～41のいずれか一項記載の方法。

【請求項43】

4aとプロリンとのバルク共結晶中の4aの濃度が、約5%、約10%、または約15%(w/w)増加する、請求項36～42のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項44】

神経変性障害に罹患している対象における神経変性障害を治療または予防するための医薬の製造における、請求項1～30のいずれか一項記載の共結晶の使用。

【請求項45】

1型または2型の糖尿病に罹患している対象における糖尿病性末梢神経障害を発症する可能性を予防または低減するための医薬の製造における、請求項1～30のいずれか一項記載の共結晶の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

40

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

付加的な態様において、本開示は、4aおよび4bを含む組成物中の、N-(2-(5-(((2S,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミド(4b)に対するN-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミド(4a)の濃度を増加させる方法を提供する。方法は、溶媒中で組成物をプロリ

50

ンと接触させる段階、ならびに組成物、プロリンおよび溶媒を4aとプロリンとの共結晶が生成される結晶化条件に供する段階を含む。バルク共結晶 (bulk co-crystal) は、4aおよび4bを含む組成物中よりも高い4aの濃度を呈する。

[本発明1001]

1.54178 の波長でCu-K 放射線を用いた回折計で決定される場合、以下のピーク：14.76、16.86、19.00および21.05° ± 0.20° を含む粉末X線ディフラクトグラムにより特徴付けられる、N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミドとL-プロリン(1:2)との共結晶。

[本発明1002]

粉末X線ディフラクトグラムが、さらに12.14、17.51、18.89および19.41° ± 0.20° にピークを含む、本発明1001の共結晶。

[本発明1003]

粉末X線ディフラクトグラムが実質的に、図1に示されるものである、本発明1001または1002の共結晶。

[本発明1004]

約211 での発熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムにより特徴付けられる、本発明1001~1003のいずれかの共結晶。

[本発明1005]

DSCサーモグラムが実質的に、図2に示されるものである、本発明1004の共結晶。

[本発明1006]

1.54178 の波長でCu-K 放射線を用いた回折計で決定される場合、以下のピーク：9.20、16.19、18.45および24.51° ± 0.20° を含む粉末X線ディフラクトグラムにより特徴付けられる、N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミドとL-プロリン(1:2)との共結晶。

[本発明1007]

粉末X線ディフラクトグラムが、さらに11.83、17.16、20.15および25.34° ± 0.2° にピークを含む、本発明1006の共結晶。

[本発明1008]

粉末X線ディフラクトグラムが実質的に、図14に示されるものである、本発明1006または1007の共結晶。

[本発明1009]

約211.2 の開始温度を有する、吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムにより特徴付けられる、本発明1006~1008のいずれかの共結晶。

[本発明1010]

DSCサーモグラムが実質的に、図15に示されるものである、本発明1009の共結晶。

[本発明1011]

1.54178 の波長でCu-K 放射線を用いた回折計で決定される場合、以下のピーク：14.64、17.53、18.91および21.33° ± 0.20° を含む粉末X線ディフラクトグラムにより特徴付けられる、N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミドとL-プロリンとの共結晶のアセトン溶媒和物(1:1:1)。

[本発明1012]

粉末X線ディフラクトグラムが、さらに12.10、15.14、18.26および19.56° ± 0.2° にピークを含む、本発明1011の共結晶。

[本発明1013]

粉末X線ディフラクトグラムが実質的に、図10に示されるものである、本発明1011または1012の共結晶。

10

20

30

40

50

[本発明1014]

約150 および約220 で終わる重量減少段階を含む、熱重量分析(TGA)サーモグラムにより特徴付けられる、本発明1011~1013のいずれかの共結晶。

[本発明1015]

TGAサーモグラムが実質的に、図11に示されるものである、本発明1014の共結晶。

[本発明1016]

1.54178 の波長でCu-K_α 放射線を用いた回折計で決定される場合、以下のピーク：10.42、14.62、19.28および21.14° 2θ \pm 0.20° 2θ を含む粉末X線ディフラクトグラムにより特徴付けられる、約1:1.2:0.6:0.1のモル比のN-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミドとL-プロリンとメチルエチルケトンとピラジンの共結晶。

10

[本発明1017]

粉末X線ディフラクトグラムが、さらに11.85、14.93、17.40および19.28° 2θ \pm 0.2° 2θ にピークを含む、本発明1016の共結晶。

[本発明1018]

粉末X線ディフラクトグラムが実質的に、図17に示されるものである、本発明1016または1017の共結晶。

[本発明1019]

以下の通りの単位格子寸法： $a = 10.975$ 、 $b = 10.310$ 、 $c = 15.704$ 、 $\beta = 90$ °、 $\gamma = 108.56$ °、および $\alpha = 90$ °により特徴付けられる、本発明1016~1018のいずれかの共結晶。

20

[本発明1020]

1.5405929 の波長でCu-K_α 放射線を用いた回折計で決定される場合、以下のピーク：11.77、14.52、19.54および21.23° 2θ \pm 0.20° 2θ を含む粉末X線ディフラクトグラムにより特徴付けられる、N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミドとD-プロリン(1:1)との共結晶。

[本発明1021]

粉末X線ディフラクトグラムが、さらに8.45、13.18、16.95および19.12° 2θ \pm 0.2° 2θ にピークを含む、本発明1020の共結晶。

30

[本発明1022]

粉末X線ディフラクトグラムが実質的に、図18に示されるものである、本発明1020または1021の共結晶。

[本発明1023]

約130 に吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにより特徴付けられる、本発明1020~1022のいずれかの共結晶。

[本発明1024]

DSCサーモグラムが実質的に、図19に示されるものである、本発明1023の共結晶。

[本発明1025]

1.5405929 の波長でCu-K_α 放射線を用いた回折計で決定される場合、以下のピーク：8.52、16.33、19.50および21.22° 2θ \pm 0.20° 2θ を含む粉末X線ディフラクトグラムにより特徴付けられる、N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミドとL-プロリン(1:1)との共結晶

40

[本発明1026]

粉末X線ディフラクトグラムが、さらに9.19、13.22、14.75および17.57° 2θ \pm 0.2° 2θ にピークを含む、本発明1025の共結晶。

[本発明1027]

粉末X線ディフラクトグラムが実質的に、図23に示されるものである、本発明1025ま

50

たは1026の共結晶。

[本発明1028]

以下の通りの単位格子寸法： $a = 10.126$ 、 $b = 11.021$ 、 $c = 30.259$ 、 $\beta = 90^\circ$ 、 $\gamma = 90^\circ$ 、および $\alpha = 90^\circ$ により特徴付けられる、本発明1025～1027のいずれかの共結晶。

[本発明1029]

約145に吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにより特徴付けられる、本発明1025～1027のいずれかの共結晶。

[本発明1030]

DSCサーモグラムが実質的に、図24に示されるものである、本発明1029の共結晶。

10

[本発明1031]

本発明1001～1030のいずれかの共結晶および薬学的に許容される固体担体を含む、薬学的組成物。

[本発明1032]

本発明1001～1030のいずれかの共結晶の治療的有効量を対象に投与する段階を含む、対象における熱ショックタンパク質90(Hsp90)を阻害するための方法。

[本発明1033]

本発明1001～1030のいずれかの共結晶の治療的有効量を対象に投与する段階を含む、神経変性障害に罹患している対象における神経変性障害を治療または予防するための方法。

20

[本発明1034]

神経変性障害が、糖尿病性末梢神経障害である、本発明1033の方法。

[本発明1035]

本発明1001～1030のいずれかの共結晶の治療的有効量を対象に投与する段階を含む、対象において糖尿病性末梢神経障害を発症する可能性を予防または低減するための方法であって、対象が1型または2型の糖尿病に罹患している、方法。

[本発明1036]

4aおよび4bを含む出発組成物中の、N-(2-(5-(((2S,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミド(4b)に対するN-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラ-ヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)-アセトアミド(4a)の濃度を増加させる方法であって、溶媒中で出発組成物をプロリンと接触させる段階、ならびに出発組成物、プロリンおよび溶媒を4aとプロリンとの共結晶が生成される結晶化条件に供する段階を含み、バルク共結晶(bulk co-crystal)が、4aおよび4bを含む出発組成物中よりも高い4aの濃度を呈する、方法。

30

[本発明1037]

プロリンがL-プロリンである、本発明1036の方法。

[本発明1038]

プロリンがD-プロリンである、本発明1036の方法。

40

[本発明1039]

出発組成物、プロリンおよび溶媒を加熱する段階をさらに含む、本発明1036～1038のいずれかの方法。

[本発明1040]

4aの濃度がHPLCにより決定される、本発明1036～1039のいずれかの方法。

[本発明1041]

4aとプロリンとのバルク共結晶中の4aの濃度が、出発組成物中よりも約3～約20%(w/w)高い、本発明1036～1040のいずれかの方法。

[本発明1042]

4aとプロリンとのバルク共結晶中の4aの濃度が、出発組成物中よりも約5～約15%(

50

w/w) 高い、本発明1036～1041のいずれかの方法。

[本発明1043]

4aとプロリンとのバルク共結晶中の4aの濃度が、約5%、約10%、または約15% (w/w) 増加する、本発明1036～1042のいずれかの方法。

[本発明1044]

神経変性障害に罹患している対象における神経変性障害を治療または予防するための、本発明1001～1030のいずれかの共結晶。

[本発明1045]

1型または2型の糖尿病に罹患している対象における糖尿病性末梢神経障害を発症する可能性を予防または低減するための、本発明1001～1030のいずれかの共結晶。

10

[本発明1046]

神経変性障害に罹患している対象における神経変性障害を治療または予防するための医薬の製造における、本発明1001～1030のいずれかの共結晶の使用。

[本発明1047]

1型または2型の糖尿病に罹患している対象における糖尿病性末梢神経障害を発症する可能性を予防または低減するための医薬の製造における、本発明1001～1030のいずれかの共結晶の使用。

20

30

40

50