

【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8月8日(2019.8.8)

【公表番号】特表2018-524342(P2018-524342A)

【公表日】平成30年8月30日(2018.8.30)

【年通号数】公開・登録公報2018-033

【出願番号】特願2017-568018(P2017-568018)

【国際特許分類】

C 07 D	405/14	(2006.01)
A 61 P	25/04	(2006.01)
A 61 P	19/02	(2006.01)
A 61 P	3/10	(2006.01)
A 61 P	13/12	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	1/02	(2006.01)
A 61 P	25/02	(2006.01)
A 61 K	31/506	(2006.01)
C 07 C	59/265	(2006.01)
C 07 C	51/41	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D	405/14	C S P
A 61 P	25/04	
A 61 P	19/02	
A 61 P	3/10	
A 61 P	13/12	
A 61 P	25/00	
A 61 P	29/00	
A 61 P	29/00	1 0 1
A 61 P	1/02	
A 61 P	25/02	
A 61 K	31/506	
C 07 C	59/265	
C 07 C	51/41	
A 61 P	43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和1年6月25日(2019.6.25)

【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

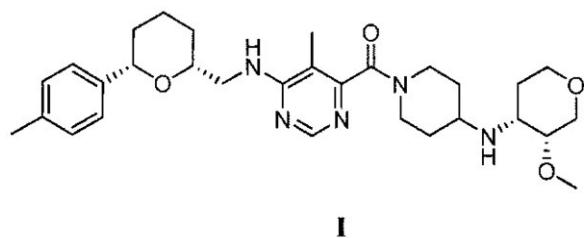
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

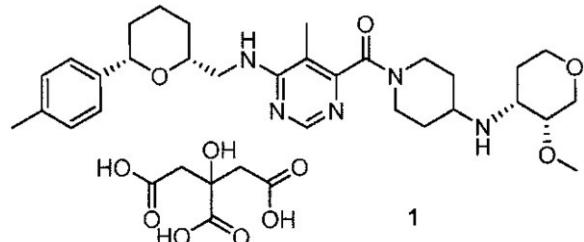
化合物I:

【化1】



のクエン酸塩であって、式

【化2】



を有する、クエン酸塩。

【請求項2】

結晶質形態である、請求項1に記載の塩。

【請求項3】

= 1.54056、40kV、40mAの単色CuK λ 放射線を使用して測定された以下の2θ値: 19.1°および22.4°でのピークを含むX線粉末回折パターンを示す、請求項2に記載の結晶質形態。

【請求項4】

前記X線粉末回折パターンが12.2°でのピークを更に含むことを特徴とする、請求項3に記載の結晶質形態。

【請求項5】

前記X線粉末回折パターンが13.7°でのピークを更に含むことを特徴とする、請求項3または4に記載の結晶質形態。

【請求項6】

前記X線粉末回折パターンが14.6°でのピークを更に含むことを特徴とする、請求項3~5のいずれか一項に記載の結晶質形態。

【請求項7】

前記X線粉末回折パターンが18.7°でのピークを更に含むことを特徴とする、請求項3~6のいずれか一項に記載の結晶質形態。

【請求項8】

前記X線粉末回折パターンが24.6°でのピークを更に含むことを特徴とする、請求項3~7のいずれか一項に記載の結晶質形態。

【請求項9】

前記X線粉末回折パターンが26.3°でのピークを更に含むことを特徴とする、請求項3~8のいずれか一項に記載の結晶質形態。

【請求項10】

= 1.54056、40kV、40mAの単色CuK λ 放射線を使用して測定された以下の2θ値: 12.2±0.2、13.7±0.2、14.6±0.2、19.1±0.2、および22.4±0.2でのピークを含むX線粉末回折パターンを示す、請求項2に記載の結晶質形態。

【請求項11】

= 1.54056、40kV、40mAの単色CuK λ 放射線を使用して測定さ

れた以下の 2 値 : 12.2 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.6 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.1 ± 0.2、22.4 ± 0.2、24.6 ± 0.2、および 26.3 ± 0.2 でのピークを含む X 線粉末回折パターンを示す、請求項 2 に記載の結晶質形態。

【請求項 12】

前記回折角 2 での前記ピークの相対強度が少なくとも 10 % である、請求項 3 ~ 11 のいずれか一項に記載の結晶質形態。

【請求項 13】

前記回折角 2 での前記ピークの相対強度が少なくとも 15 % である、請求項 3 ~ 11 のいずれか一項に記載の結晶質形態。

【請求項 14】

前記 X 線粉末回折パターンが実質的に図 2 に示すようなものである、請求項 2 に記載の結晶質形態。

【請求項 15】

回折角 2 、格子面間隔 d 、および相対強度（最も強いピークに対するパーセンテージとして表される）に関して表される以下の X 線粉末回折パターン：

【表 1】

2θ [°]	d 値 [Å]	強度 I/I ₀ [%]
4.36	20.24	17
12.17	7.27	41
12.51	7.07	6
13.13	6.74	7
13.66	6.48	39
14.20	6.23	14
14.60	6.06	32
15.03	5.89	5
15.25	5.81	4
15.97	5.54	11
16.51	5.37	13
17.05	5.20	13
17.54	5.05	4
17.88	4.96	5

【表2】

2θ [°]	d 値 [Å]	強度 I/I ₀ [%]
18.65	4.75	22
19.05	4.66	100
19.68	4.51	11
20.42	4.35	6
20.84	4.26	4
21.25	4.18	3
21.90	4.06	5
22.42	3.96	92
23.19	3.83	9
23.70	3.75	16
24.34	3.65	4
24.56	3.62	23
24.89	3.57	16
25.20	3.53	7
25.36	3.51	7
25.67	3.47	6
26.26	3.39	23
26.59	3.35	12
27.51	3.24	6
27.71	3.22	6
28.01	3.18	7
28.23	3.16	5
28.57	3.12	3
29.44	3.03	12
30.15	2.96	4

によって特徴付けられる、請求項2に記載の結晶質形態。

【請求項16】

cm⁻¹単位の波数で表される以下のラマンシフト：1718、1242、731、6

62、553の任意の1つまたはすべてでのピークを含むラマンスペクトルを有する、請求項2～15のいずれか一項に記載の結晶質形態。

【請求項17】

212±5の融点を有する、請求項2～16のいずれか一項に記載の結晶質形態。

【請求項18】

図3に示すものと実質的に同じ示差走査熱量測定曲線を有する、請求項2～16のいずれか一項に記載の結晶質形態。

【請求項19】

1つまたは複数の不活性担体および/または希釈剤と共に請求項1に記載の塩を含む、医薬組成物。

【請求項20】

1つまたは複数の不活性担体および/または希釈剤と共に請求項2～9のいずれか一項に記載の結晶質形態を含む、医薬組成物。

【請求項21】

1つまたは複数の不活性担体および/または希釈剤と共に請求項10に記載の結晶質形態を含む、医薬組成物。

【請求項22】

1つまたは複数の不活性担体および/または希釈剤と共に請求項11～18のいずれか一項に記載の結晶質形態を含む、医薬組成物。

【請求項23】

薬物として使用するための、請求項19～22のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項24】

疼痛、変形性関節症、糖尿病性腎症、および糖尿病性多発ニューロパシーから選択される症状を治療するための請求項19～22のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記症状が疼痛である、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項26】

前記症状が炎症性疼痛である、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記症状が慢性疼痛である、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項28】

前記症状が変形性関節症による疼痛である、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項29】

前記症状が神経障害性疼痛または内臓痛である、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項30】

前記症状が、急性および慢性の軽度乃至中程度の筋骨格系疼痛、腰痛、慢性腰痛、関節リウマチに関連する疼痛、肩関節痛、歯痛、変形性関節症、膝の変形性関節症、股関節部の変形性関節症、手の変形性関節症の兆候および症状、変形性関節症に伴う疼痛、癌性疼痛、糖尿病性多発ニューロパシー、内臓痛、急性疼痛、糖尿病性腎症、および神経障害性疼痛からなる群から選択される、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項31】

前記症状が、(a)三叉神経痛および(b)化学療法から生じる神経障害による疼痛から選択される疼痛である、請求項24に記載の医薬組成物。

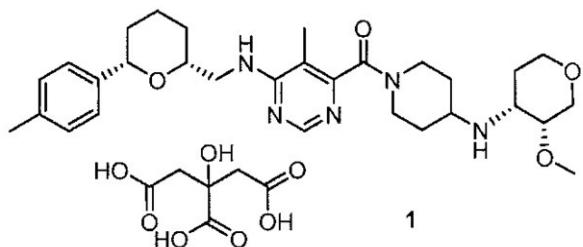
【請求項32】

前記症状が変形性関節症である、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項33】

化合物1

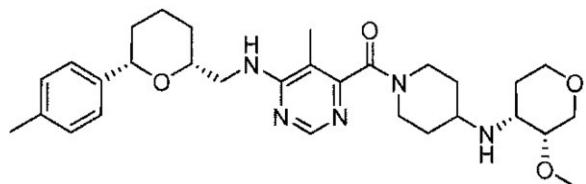
【化3】



を製造する方法であって、以下の工程：

a) 有機溶媒中の化合物 I

【化4】



の溶液にクエン酸を添加する工程、

b) 得られた塩 1 を純粋な形態で単離する工程
を含む、方法。

【請求項3-4】

工程 a) における前記有機溶媒が、酢酸エチル、イソプロパノールおよびイソプロパノールと水との混合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項3-3に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0203

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0203】

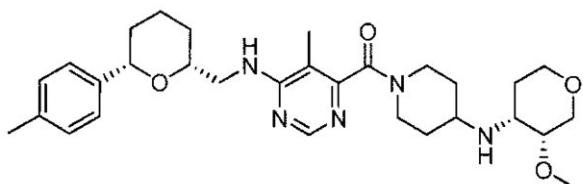
均等物

本発明は、その趣旨または本質的な特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で具体化され得る。したがって、前述の実施形態は、本明細書に記載の本発明を限定するものではなく、すべての点で考察されるべきである。したがって、本発明の範囲は、上記の本明細書ではなく、むしろ添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲と均等な意味および範囲内にあるすべての変更形態がその中に含まれることが意図される。

さらに、本発明は次の態様を包含する。

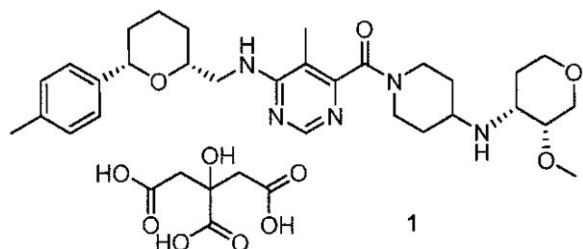
1. 化合物 I :

【化1-3】



のクエン酸塩であって、式

【化14】



を有する、クエン酸塩。

2. 結晶質形態である、項1に記載の塩。

3. $\lambda = 1.54056$ 、40kV、40mAの単色CuK 1放射線を使用して測定された以下の2 値： 19.1° および 22.4° でのピークを含むX線粉末回折パターンを示す、項2に記載の結晶質形態。

4. 前記X線粉末回折パターンが 12.2° でのピークを更に含むことを特徴とする、項3に記載の結晶質形態。

5. 前記X線粉末回折パターンが 13.7° でのピークを更に含むことを特徴とする、項3または4に記載の結晶質形態。

6. 前記X線粉末回折パターンが 14.6° でのピークを更に含むことを特徴とする、項3～5のいずれか一項に記載の結晶質形態。

7. 前記X線粉末回折パターンが 18.7° でのピークを更に含むことを特徴とする、項3～6のいずれか一項に記載の結晶質形態。

8. 前記X線粉末回折パターンが 24.6° でのピークを更に含むことを特徴とする、項3～7のいずれか一項に記載の結晶質形態。

9. 前記X線粉末回折パターンが 26.3° でのピークを更に含むことを特徴とする、項3～8のいずれか一項に記載の結晶質形態。

10. $\lambda = 1.54056$ 、40kV、40mAの単色CuK 1放射線を使用して測定された以下の2 値： 12.2 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、および 22.4 ± 0.2 でのピークを含むX線粉末回折パターンを示す、項2に記載の結晶質形態。

11. $\lambda = 1.54056$ 、40kV、40mAの単色CuK 1放射線を使用して測定された以下の2 値： 12.2 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 24.6 ± 0.2 、および 26.3 ± 0.2 でのピークを含むX線粉末回折パターンを示す、項2に記載の結晶質形態。

12. 前記回折角2 での前記ピークの相対強度が少なくとも10%である、項3～11のいずれか一項に記載の結晶質形態。

13. 前記回折角2 での前記ピークの相対強度が少なくとも15%である、項3～11のいずれか一項に記載の結晶質形態。

14. 前記X線粉末回折パターンが実質的に図2に示すようなものである、項2に記載の結晶質形態。

15. 回折角2 、格子面間隔d、および相対強度（最も強いピークに対するパーセンテージとして表される）に関して表される以下のX線粉末回折パターン：

【表 2 0】

2θ [°]	d 値 [Å]	強度 I/I ₀ [%]
4.36	20.24	17
12.17	7.27	41
12.51	7.07	6
13.13	6.74	7
13.66	6.48	39
14.20	6.23	14
14.60	6.06	32
15.03	5.89	5
15.25	5.81	4
15.97	5.54	11
16.51	5.37	13
17.05	5.20	13
17.54	5.05	4
17.88	4.96	5

【表 2 1】

2θ [°]	d 値 [Å]	強度 I/I ₀ [%]
18.65	4.75	22
19.05	4.66	100
19.68	4.51	11
20.42	4.35	6
20.84	4.26	4
21.25	4.18	3
21.90	4.06	5
22.42	3.96	92
23.19	3.83	9
23.70	3.75	16
24.34	3.65	4
24.56	3.62	23
24.89	3.57	16
25.20	3.53	7
25.36	3.51	7
25.67	3.47	6
26.26	3.39	23
26.59	3.35	12
27.51	3.24	6
27.71	3.22	6
28.01	3.18	7
28.23	3.16	5
28.57	3.12	3
29.44	3.03	12
30.15	2.96	4

によって特徴付けられる、項 2 に記載の結晶質形態。

16. cm⁻¹ 単位の波数で表される以下のラマンシフト： 1718、1242、731、662、553 の任意の 1 つまたはすべてでのピークを含むラマンスペクトルを有する

、項2～15のいずれか一項に記載の結晶質形態。

1 7 . 2 1 2 ± 5 の融点を有する、項 2 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の結晶質形態。

18. 図3に示すもものと実質的に同じ示差走査熱量測定曲線を有する、項2～16のいずれか一項に記載の結晶質形態。

19. 1つまたは複数の不活性担体および/または希釈剤と共に項1に記載の塩を含む、医薬組成物。

20. 1つまたは複数の不活性担体および／または希釈剤と共に項2～9のいずれか一項に記載の結晶質形態を含む、医薬組成物。

21. 1つまたは複数の不活性担体および / または希釈剤と共に項10に記載の結晶質形態を含む、医薬組成物。

22. 1つまたは複数の不活性担体および / または希釈剤と共に項11~18のいずれか一項に記載の結晶質形態を含む、医薬組成物。

23. 薬物として使用するための、項2に記載の塩または項2~18のいずれか一項に記載の結晶質形態。

24. 疼痛、変形性関節症、糖尿病性腎症、および糖尿病性多発ニューロパシーから選択

される症状を治療する方法であつて、それを必要とする患者に、項1に記載の塩または項2～18のいずれか一項に記載の結晶質形態の治療有効量を投与して、前記症状を治療することを含む、方法。

25. 前記症状が疼痛である、項24に記載の方法。

26. 前記症状が炎症性疼痛である、項25に記載の方法。

27. 前記症状が慢性疼痛である、項24に記載の方法。

28. 前記症状が変形性関節症による疼痛である、項24に記載の方法。

29. 前記症状が神経障害性疼痛または内臓痛である、項24に記載の方法。
30. 前記症状が、急性および慢性の軽度乃至中程度の筋骨格系疼痛、腰痛、慢性腰痛、関節リウマチに関連する疼痛、肩関節痛、歯痛、変形性関節症、膝の変形性関節症、股関節部の変形性関節症、手の変形性関節症の兆候および症状、変形性関節症に伴う疼痛、癌性疼痛、糖尿病性多発ニューロパシー、内臓痛、急性疼痛、糖尿病性腎症、および神経障害性疼痛からなる群から選択される、項24に記載の方法。

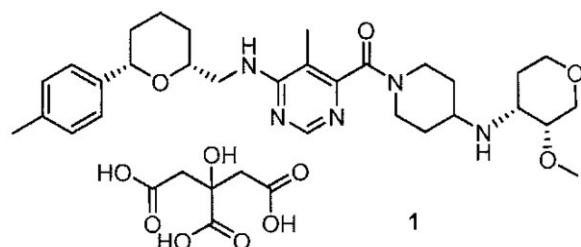
31. 前記症状が、(a)三叉神経痛および(b)化学療法から生じる神経障害による疼痛から選択される疼痛である、項24に記載の方法。

32. 前記症状が変形性関節症である、項24に記載の方法。

33. 項1に記載の塩の治療有効量を前記患者に投与して、前記症状を治療することを含む、項24～32のいずれか一項に記載の方法。

3.4 化合物 1

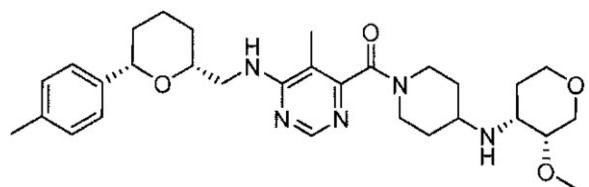
54. 化工



を製造する方法であって、以下の工程：

c) 有機溶媒中の化合物 I

【化16】



の溶液にクエン酸を添加する工程、

d) 得られた塩1を純粋な形態で単離する工程

を含む、方法。

35. 工程a)における前記有機溶媒が、酢酸エチル、イソプロパノールおよびイソプロパノールと水との混合物からなる群から選択されることを特徴とする、項34に記載の方法。