

【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

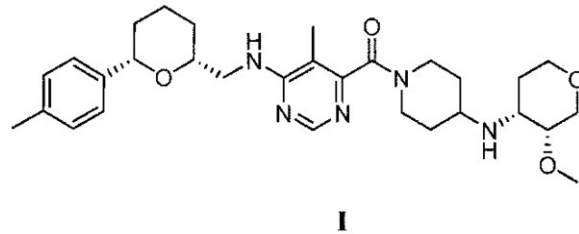
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

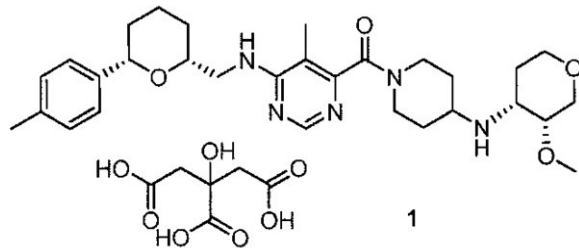
化合物 I：

## 【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 . 5 4 0 5 6 、 4 0 k V、4 0 m A の単色 C u K  $\alpha$  放射線を使用して測定された以下の 2 値：1 9 . 1 ° および 2 2 . 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 1 2 . 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 1 3 . 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 1 4 . 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 1 8 . 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 2 4 . 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 2 6 . 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 . 5 4 0 5 6 、 4 0 k V、4 0 m A の単色 C u K  $\alpha$  放射線を使用して測定された以下の 2 値：1 2 . 2  $\pm$  0 . 2、1 3 . 7  $\pm$  0 . 2、1 4 . 6  $\pm$  0 . 2、1 9 . 1  $\pm$  0 . 2、および 2 2 . 4  $\pm$  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 . 5 4 0 5 6 、 4 0 k V、4 0 m A の単色 C u K  $\alpha$  放射線を使用して測定さ

れた以下の  $2\theta$  値：  $12.2 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $14.6 \pm 0.2$ 、 $18.7 \pm 0.2$ 、 $19.1 \pm 0.2$ 、 $22.4 \pm 0.2$ 、 $24.6 \pm 0.2$ 、および  $26.3 \pm 0.2$  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 1 2】

前記回折角  $2\theta$  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 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の結晶質形態。

【請求項 1 3】

前記回折角  $2\theta$  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 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の結晶質形態。

【請求項 1 4】

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 1 5】

回折角  $2\theta$ 、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】

$2\theta$ [°]	$d$ 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】

$2\theta$ [°]	d 値 [Å]	強度 I/I <sub>0</sub> [%]
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】

$\text{cm}^{-1}$  単位の波数で表される以下のラマンシフト：1718、1242、731、6

6 2、5 5 3 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 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の結晶質形態。

【請求項 1 7】

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

【請求項 1 8】

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 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の結晶質形態。

【請求項 1 9】

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 2 0】

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 2 1】

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 0 に記載の結晶質形態を含む、医薬組成物。

【請求項 2 2】

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 1 ~ 1 8 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 2 3】

薬物として使用するための、請求項 1 9 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

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 1 9 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記症状が疼痛である、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記症状が炎症性疼痛である、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記症状が慢性疼痛である、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記症状が変形性関節症による疼痛である、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記症状が神経障害性疼痛または内臓痛である、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

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 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

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 2 4 に記載の医薬組成物。

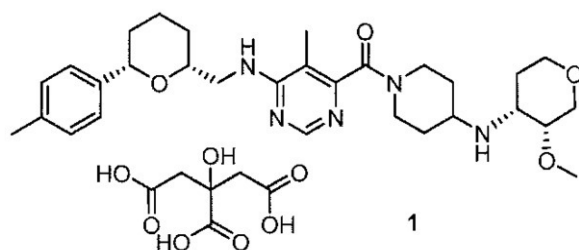
【請求項 3 2】

前記症状が変形性関節症である、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

化合物 1

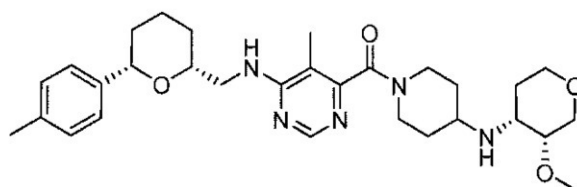
## 【化 3】



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】0 2 0 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 0 3】

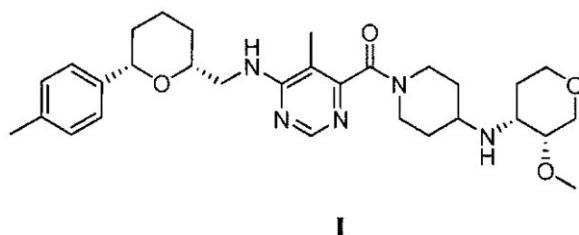
均等物

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。

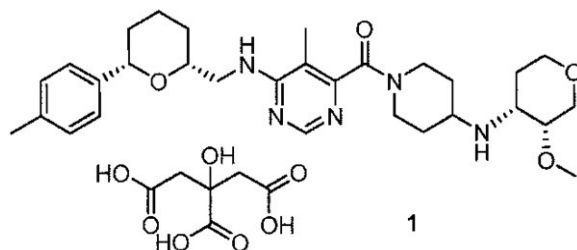
1. 化合物 I：

## 【化 1 3】



のクエン酸塩であって、式

## 【化 1 4】



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.  $\lambda = 1.54056$ 、 $40 \text{ kV}$ 、 $40 \text{ mA}$ の単色  $\text{Cu K}$   $\alpha_1$  放射線を使用して測定された以下の  $2\theta$  値： $19.1^\circ$  および  $22.4^\circ$  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  $12.2^\circ$  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  $13.7^\circ$  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  $14.6^\circ$  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  $18.7^\circ$  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  $24.6^\circ$  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  $26.3^\circ$  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.  $\lambda = 1.54056$ 、 $40 \text{ kV}$ 、 $40 \text{ mA}$ の単色  $\text{Cu K}$   $\alpha_1$  放射線を使用して測定された以下の  $2\theta$  値： $12.2 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $14.6 \pm 0.2$ 、 $19.1 \pm 0.2$ 、および  $22.4 \pm 0.2$  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.  $\lambda = 1.54056$ 、 $40 \text{ kV}$ 、 $40 \text{ mA}$ の単色  $\text{Cu K}$   $\alpha_1$  放射線を使用して測定された以下の  $2\theta$  値： $12.2 \pm 0.2$ 、 $13.7 \pm 0.2$ 、 $14.6 \pm 0.2$ 、 $18.7 \pm 0.2$ 、 $19.1 \pm 0.2$ 、 $22.4 \pm 0.2$ 、 $24.6 \pm 0.2$ 、および  $26.3 \pm 0.2$  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  $2\theta$  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  $2\theta$  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  $2\theta$ 、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】

$2\theta$ [°]	d 値 [Å]	強度 I/I <sub>0</sub> [%]
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】

$2\theta$ [°]	d 値 [Å]	強度 I/I <sub>0</sub> [%]
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.  $\text{cm}^{-1}$  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 ～ 1 5 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。

1 8. 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、項 2 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の結晶質形態。

1 9. 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。

2 0. 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。

2 1. 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 0 に記載の結晶質形態を含む、医薬組成物。

2 2. 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 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の結晶質形態を含む、医薬組成物。

2 3. 薬物として使用するための、項 2 に記載の塩または項 2 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の結晶質形態。

2 4. 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って、それを必要とする患者に、項 1 に記載の塩または項 2 ～ 1 8 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。

2 5. 前記症状が疼痛である、項 2 4 に記載の方法。

2 6. 前記症状が炎症性疼痛である、項 2 5 に記載の方法。

2 7. 前記症状が慢性疼痛である、項 2 4 に記載の方法。

2 8. 前記症状が変形性関節症による疼痛である、項 2 4 に記載の方法。

2 9. 前記症状が神経障害性疼痛または内臓痛である、項 2 4 に記載の方法。

3 0. 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 2 4 に記載の方法。

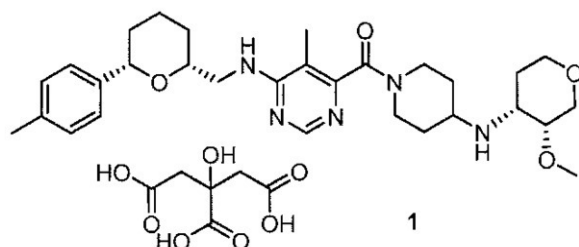
3 1. 前記症状が、( a ) 三叉神経痛および ( b ) 化学療法から生じる神経障害による疼痛から選択される疼痛である、項 2 4 に記載の方法。

3 2. 前記症状が変形性関節症である、項 2 4 に記載の方法。

3 3. 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 2 4 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

3 4. 化合物 1

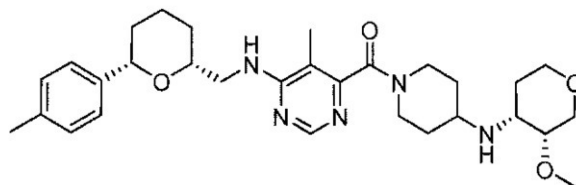
【化 1 5】



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 1 6】



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。