

【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6年9月11日(2024.9.11)

【国際公開番号】WO2022/051770  
 【公表番号】特表2023-540506(P2023-540506A)  
 【公表日】令和5年9月25日(2023.9.25)  
 【年通号数】公開公報(特許)2023-180  
 【出願番号】特願2023-514771(P2023-514771)  
 【国際特許分類】

10

C 0 7 D 4 7 1 / 1 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 2 5 / 1 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 K 4 7 / 1 8 ( 2 0 1 7 . 0 1 )

【 F I 】

C 0 7 D 4 7 1 / 1 6                    C S P  
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5  
 A 6 1 P 2 5 / 1 8  
 A 6 1 K 4 7 / 1 8

20

【手続補正書】  
 【提出日】令和6年9月2日(2024.9.2)  
 【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】

2,2-d<sub>2</sub>-1-(4-フルオロフェニル)-4-((6bR,10aS)-3-メチル-2,3,6b,7,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-8(9H)-イル)ブタン-1-オン(d<sub>2</sub>-ルマテペロン)の、塩酸塩、トシル酸塩およびニトシル酸塩から選択される塩、またはd<sub>2</sub>-ルマテペロン遊離塩基とイソニコチンアミドとの共結晶、またはd<sub>2</sub>-ルマテペロントシル酸塩とリジン遊離塩基(例えば、L-リジン)との共結晶であって、結晶形態である前記塩または前記共結晶。

30

【請求項2】

他の形態のd<sub>2</sub>-ルマテペロンを実質的に含まない、請求項1に記載の塩または共結晶。

【請求項3】

例えば下記の表(A)または(B)：

40

50

【表 1】

(A)

#	角度	d値	相対強度	
1	5.242	16.84554	11.70%	
2	5.709	15.46731	23.70%	
3	6.39	13.82049	2.20%	
4	10.274	8.60283	9.70%	
5	10.512	8.40867	39.70%	
6	10.948	8.0746	15.50%	
7	11.678	7.57202	34.90%	
8	12.044	7.34265	53.50%	10
9	12.948	6.83174	99.10%	
10	13.203	6.70037	26.00%	
11	14.084	6.28299	15.50%	
12	14.972	5.91243	37.80%	
13	15.764	5.61708	92.20%	
14	16.237	5.45446	37.00%	
15	16.501	5.36799	86.20%	
16	16.773	5.28161	22.30%	
17	17.662	5.01769	23.20%	
18	18.135	4.88772	20.70%	20
19	18.649	4.75428	9.80%	
20	18.941	4.68146	23.70%	
21	19.714	4.49969	36.50%	
22	20.974	4.23205	93.20%	
23	21.595	4.11178	100.00%	
24	22.154	4.00926	70.10%	
25	23.91	3.71867	82.00%	
26	24.458	3.63659	33.00%	
27	25.059	3.55076	11.50%	
28	25.788	3.45193	10.90%	
29	26.703	3.33577	30.30%	30
30	28.054	3.17806	10.60%	
31	28.883	3.08873	6.40%	
32	29.867	2.98912	7.70%	
33	30.262	2.95102	6.90%	
34	30.932	2.8886	4.10%	
35	31.483	2.83933	4.50%	
36	32.911	2.71932	4.70%	
37	33.831	2.6474	8.80%	
38	34.03	2.63242	8.00%	
39	37.892	2.37252	3.60%	
40	41.864	2.15613	3.20%	40

または

【表 2】

(B)

#	角度	d値	相対強度	
1	5.095	17.32919	26.50%	
2	5.499	16.0584	4.30%	
3	7.127	12.39353	1.80%	
4	10.432	8.47297	15.00%	
5	11.376	7.7719	35.40%	
6	11.938	7.40728	100.00%	10
7	13.074	6.76632	55.90%	
8	14.411	6.14116	9.80%	
9	14.992	5.90451	57.80%	
10	16.128	5.49129	99.40%	
11	17.974	4.93126	10.20%	
12	18.547	4.78015	18.30%	
13	19.193	4.62066	18.60%	
14	19.576	4.53115	32.60%	
15	20.716	4.28417	21.80%	20
16	21.134	4.20047	52.10%	
17	21.408	4.14722	64.70%	
18	22.246	3.99285	68.80%	
19	23.331	3.80966	19.80%	
20	23.977	3.70847	64.90%	
21	23.993	3.70596	64.40%	
22	24.495	3.63124	33.30%	
23	25.389	3.50533	10.10%	
24	26.589	3.34979	21.50%	
25	27.113	3.28615	18.10%	30
26	27.413	3.2509	9.50%	
27	28.664	3.11178	4.70%	
28	30.464	2.9319	8.60%	
29	30.795	2.90113	7.60%	
30	31.987	2.79576	3.00%	
31	32.145	2.78232	3.00%	
32	33.114	2.7031	4.20%	
33	34.461	2.60047	4.60%	
34	39.594	2.27438	2.70%	40

の d 間隔値および / または角度 ( 2 ) 値に対応する X 線粉末回折パターンを有する、塩酸塩結晶であり、該 X 線粉末回折パターンが、銅アノードおよびニッケルフィルターを有する X 線回折計を使用して作成されている、請求項 1 に記載の塩または共結晶。

【請求項 4】

例えば下記の表：

【表 3】

#	角度	d値	相対強度	
1	2.851	30.96656	17.10%	
2	5.127	17.2226	0.90%	
3	5.678	15.55363	42.70%	
4	8.513	10.37781	6.20%	
5	11.376	7.77174	19.70%	
6	12.104	7.30617	44.60%	
7	13.332	6.63591	21.30%	
8	14.211	6.22737	2.50%	10
9	15.037	5.88696	3.30%	
10	15.388	5.75362	2.60%	
11	15.808	5.60166	16.60%	
12	16.041	5.52094	20.20%	
13	16.445	5.38617	13.70%	
14	17.048	5.19683	100.00%	
15	17.533	5.05418	9.00%	
16	18.173	4.87762	20.60%	
17	19.002	4.66654	19.00%	
18	19.278	4.60039	6.00%	20
19	19.947	4.44764	52.60%	
20	20.763	4.27468	4.50%	
21	21.668	4.09818	10.20%	
22	21.841	4.06605	4.80%	
23	22.589	3.93303	29.30%	
24	22.815	3.89464	23.60%	
25	23.018	3.86072	14.50%	
26	23.48	3.78575	23.60%	
27	23.757	3.74234	11.10%	
28	24.314	3.65785	44.50%	
29	25.687	3.46536	5.90%	30
30	25.999	3.42447	8.70%	
31	26.978	3.30231	2.80%	
32	27.264	3.26836	5.30%	
33	29.69	3.00656	3.90%	
34	30.864	2.89488	2.00%	
35	31.61	2.82821	5.10%	
36	32.314	2.76819	2.10%	
37	34.559	2.59334	3.10%	
38	34.85	2.5723	4.30%	
39	37.55	2.39331	1.60%	40

の d 間隔値および / または角度 ( 2 ) 値に対応する X 線粉末回折パターンを有する、一トシル酸塩結晶であり、該 X 線粉末回折パターンが、銅アノードおよびニッケルフィルタを有する X 線回折計を使用して作成される、請求項 1 に記載の塩または共結晶。

【請求項 5】

例えば下記の表：

【表 4】

#	角度	d値	相対強度	
1	4.146	21.29319	19.30%	
2	6.223	14.19209	1.10%	
3	8.306	10.63621	3.10%	
4	10.401	8.49836	14.30%	
5	12.209	7.24368	1.60%	
6	13.675	6.47004	7.90%	
7	14.16	6.24983	30.80%	
8	14.513	6.09848	25.00%	
9	14.905	5.93889	33.40%	10
10	15.375	5.75839	43.40%	
11	15.901	5.56892	35.90%	
12	16.473	5.37695	24.20%	
13	17.093	5.1833	66.90%	
14	17.836	4.96894	13.50%	
15	17.941	4.94014	22.10%	
16	18.675	4.74767	23.10%	
17	19.193	4.62071	6.10%	
18	19.802	4.47986	6.10%	
19	20.399	4.35002	100.00%	
20	20.73	4.28143	58.50%	
21	21.301	4.16792	16.90%	20
22	21.568	4.11697	11.70%	
23	22.437	3.95936	11.40%	
24	22.921	3.8769	11.60%	
25	23.198	3.83126	4.50%	
26	23.968	3.7098	22.40%	
27	24.586	3.61791	4.30%	
28	25.135	3.54015	12.60%	
29	25.895	3.43789	5.70%	
30	26.033	3.42	3.90%	
31	26.813	3.32231	6.40%	
32	27.336	3.25991	22.90%	
33	27.649	3.22376	15.80%	30
34	28.582	3.12061	3.30%	
35	28.945	3.08226	4.40%	
36	29.285	3.04721	4.10%	
37	30.134	2.96327	5.80%	
38	31.612	2.82804	1.40%	
39	32.161	2.78099	2.40%	
40	33.495	2.67321	1.60%	
41	34.567	2.59273	1.30%	
42	35.452	2.52998	2.70%	
43	39.727	2.26707	2.30%	
44	42.643	2.11854	1.60%	40

の d 間隔値および / または角度 ( 2 ) 値に対応する X 線粉末回折パターンを有する、ニトシル酸塩結晶であり、該 X 線粉末回折パターンが、銅アノードおよびニッケルフィルタを有する X 線回折計を使用して作成される、請求項 1 に記載の塩または共結晶。

【請求項 6】

例えば下記の表：

【表 5】

#	角度	d値	相対強度
1	11.358	7.78412	0.80%
2	14.476	6.11379	1.90%
3	18.419	4.81292	1.90%
4	20.66	4.29569	2.80%
5	21.928	4.05007	1.60%
6	22.099	4.01919	2.60%
7	22.912	3.87828	100.00%
8	24.214	3.67263	1.90%
9	28.509	3.12837	1.30%
10	28.526	3.12655	1.30%
11	29.856	2.99023	0.70%
12	32.096	2.78645	0.90%
13	32.121	2.78437	0.90%
14	34.737	2.58043	0.60%
15	34.811	2.57513	0.60%
16	36.547	2.45668	1.30%
17	36.572	2.45506	1.30%

10

20

の d 間隔値および / または角度 ( 2 ) 値に対応する X 線粉末回折パターンを有する、d<sub>2</sub> - ルマテペロン遊離塩基とイソニコチンアミドとの共結晶であり、該 X 線粉末回折パターンが、銅アノードおよびニッケルフィルターを有する X 線回折計を使用して作成される。請求項 1 に記載の塩または共結晶。

【請求項 7】

例えば下記の表：

30

40

50

【表 6】

#	角度	d値	相対強度	
1	7.471	11.82319	5.90%	
2	9.541	9.26261	44.60%	
3	11.149	7.92974	3.30%	
4	11.522	7.67421	11.80%	
5	12.469	7.09293	8.10%	
6	14.969	5.9137	10.30%	
7	15.437	5.73524	12.70%	
8	17.543	5.05147	3.20%	10
9	18.184	4.87469	22.40%	
10	19.14	4.63327	10.60%	
11	20	4.43594	100.00%	
12	20.177	4.39754	18.60%	
13	20.781	4.27107	13.90%	
14	22.386	3.96821	64.10%	
15	22.708	3.91277	21.00%	
16	23.152	3.83863	7.30%	
17	24.535	3.6254	8.30%	
18	24.857	3.57907	12.80%	20
19	25.405	3.50311	2.10%	
20	25.913	3.43555	82.20%	
21	28.025	3.18128	1.40%	
22	28.91	3.08591	1.70%	
23	29.73	3.00261	7.90%	
24	30.211	2.95595	22.20%	
25	30.655	2.91408	4.30%	
26	30.901	2.8915	6.60%	
27	32.121	2.78434	4.10%	
28	33.567	2.66765	5.10%	30
29	33.892	2.64284	4.70%	
30	34.195	2.62011	3.30%	
31	35.017	2.56045	2.90%	
32	35.857	2.50239	4.20%	
33	37.319	2.4076	4.70%	
34	39.287	2.29144	2.40%	
35	39.712	2.26788	1.20%	
36	40.68	2.2161	1.60%	
37	42.856	2.10851	1.00%	
38	43.764	2.06684	1.50%	40

の d 間隔値および / または角度 ( 2 ) 値に対応する X 線粉末回折パターンを有する、d<sub>2</sub> - ルマテペロントシル酸塩とリジン遊離塩基 (例えば、L - リジン) との共結晶であり、該 X 線粉末回折パターンが、銅アノードおよびニッケルフィルターを有する X 線回折計を使用して作成される、請求項 1 に記載の塩または共結晶。

【請求項 8】

モル比 1 : 1 の d<sub>2</sub> - ルマテペロンおよび塩酸を含む、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 9】

モル比 1 : 1 または 2 : 1 の d<sub>2</sub> - ルマテペロン遊離塩基およびイソニコチンアミドを含む、請求項 1 に記載の共結晶。

## 【請求項 1 0】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の塩を製造する方法であって、

( a ) 例えば有機溶媒と一緒に、遊離塩基  $d_2$ -ルマテペロンを塩酸およびトルエンスルホン酸から選択される酸と反応させること、および

( b ) こうして形成された塩を回収すること

を含む、方法。

## 【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の共結晶を製造する方法であって、

( a ) 例えば有機溶媒と一緒に、遊離塩基  $d_2$ -ルマテペロンをイソニコチンアミドと、または  $d_2$ -ルマテペロン-トシル酸塩をリジン遊離塩基 (例えば、L-リジン) と合わせること、および

( b ) こうして形成された塩を回収すること

を含む、方法。

10

## 【請求項 1 2】

遊離形態または塩形態の 2, 2 -  $d_2$  - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ((6 b R, 1 0 a S) - 3 - メチル - 2, 3, 6 b, 7, 1 0, 1 0 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド[3', 4' : 4, 5]ピロロ[1, 2, 3 - d e]キノキサリン - 8 (9 H) - イル)ブタン - 1 - オン ( $d_2$ -ルマテペロン) を精製する方法であって、 $d_2$ -ルマテペロンを塩酸およびトルエンスルホン酸から選択される酸と反応させること、または遊離塩基  $d_2$ -ルマテペロンをイソニコチンアミドと合わせることもしくは  $d_2$ -ルマテペロン-トシル酸塩をリジン遊離塩基 (例えば、L-リジン) と合わせること、およびこうして形成された塩または共結晶を回収することを含み、該塩または共結晶を  $d_2$ -ルマテペロン遊離塩基または別の塩形態に変換し戻すことを含んでいてもよい、方法。

20

## 【請求項 1 3】

5 - HT<sub>2A</sub>受容体、セロトニントランスポーター (SERT)、および/またはドパミン D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>受容体シグナル伝達経路が関与するかまたは媒介する疾患または異常状態に罹患しているヒトの予防または治療に用いるための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の塩を含む、医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせるまたはこれを伴って、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の塩を含む医薬組成物。

30

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0050】

1.16. 実施態様 1.11 の表 (A) または (B) において提供される相対的な角度 (2 ) 値を有する X 線粉末回折パターン (X-ray powder diffraction pattern) を有する結晶の形態の、塩 1 の上記のいずれかの形態 (該値は最大 ± 0.2 度シフトし、例えば、該値は実質的に一様に最大 ± 0.2 度シフトする)。

40

## 【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0080

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0080】

2.16. 実施態様 2.11 の表において提供される相対的な角度 (2 ) 値を有する X 線粉末回折パターン (X-ray powder diffraction pattern) を有する結晶の形態の、塩 2 の上記のいずれかの形態 (該値は最大 ± 0.2 度シフトし、例えば、該値は実質

50

的に一様に最大±0.2度シフトする)。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0110

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0110】

3.16. 実施態様3.11の表において提供される相対的な角度(2θ)値を有するX線粉末回折パターン(X-ray powder diffraction pattern)を有する結晶の形態の、塩3の上記のいずれかの形態(該値は最大±0.2度シフトし、例えば、該値は実質的に一様に最大±0.2度シフトする)。

10

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0140

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0140】

1.16. 実施態様1.11の表において提供される相対的な角度(2θ)値を有するX線粉末回折パターン(X-ray powder diffraction pattern)を有する結晶の形態の、共結晶1の上記のいずれかの形態(該値は最大±0.2度シフトし、例えば、該値は実質的に一様に最大±0.2度シフトする)。

20

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0170

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0170】

2.16. 実施態様2.11の表において提供される相対的な角度(2θ)値を有するX線粉末回折パターン(X-ray powder diffraction pattern)を有する結晶の形態の、共結晶2の上記のいずれかの形態(該値は最大±0.2度シフトし、例えば、該値は実質的に一様に最大±0.2度シフトする)。

30

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0239

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0239】

DSC/TGA分析は、T開始=193.1、Tピーク=203.1 および E=-72.2 J/gの第1の吸熱事象、およびT開始=188.8、Tピーク=221.7 および E=-109.3 J/gの第2の吸熱事象を示している。HPLCデータの分析は、93面積%の純度を示している。<sup>1</sup>H-NMRデータの分析は、d<sub>2</sub>-ルマテペロン遊離塩基、トルエンシルホン酸およびリジンを示しており、共結晶形成を確認している。

40

本願は下記の態様も包含する。

[態様1]

塩酸塩、一トシル酸塩または二トシル酸塩から選択される塩の形態の、またはd<sub>2</sub>-ルマテペロン遊離塩基とイソニコチンアミドとの共結晶の形態の、またはd<sub>2</sub>-ルマテペロントシル酸塩とリジン遊離塩基(例えば、L-リジン)との共結晶の形態の、2,2-d<sub>2</sub>-1-(4-フルオロフェニル)-4-((6bR,10aS)-3-メチル-2,3,6b,7,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-8(9H)-イル)ブタン-1-オン(d<sub>2</sub>-ルマテペロン)。

50

## [ 態様 2 ]

結晶形態の、態様 1 に記載の塩または共結晶。

## [ 態様 3 ]

例えば図 1 ( a ) または 1 ( b ) に実質的に対応する X 線回折パターンを有する、塩酸塩結晶である、態様 2 に記載の塩または共結晶。

## [ 態様 4 ]

例えば図 2 に実質的に対応する X 線回折パターンを有する、ートシル酸塩結晶である、態様 2 に記載の塩または共結晶。

## [ 態様 5 ]

例えば図 3 に実質的に対応する X 線回折パターンを有する、ニトシル酸塩結晶である、態様 2 に記載の塩または共結晶。

## [ 態様 6 ]

例えば図 4 に実質的に対応する X 線回折パターンを有する、 $d_2$ -ルマテペロン遊離塩基とイソニコチンアミドとの共結晶である、態様 2 に記載の塩または共結晶。

## [ 態様 7 ]

例えば図 5 に実質的に対応する X 線回折パターンを有する、 $d_2$ -ルマテペロンートシル酸塩とリジン遊離塩基 (例えば、L-リジン) との共結晶である、態様 2 に記載の塩または共結晶。

## [ 態様 8 ]

本明細書に記載の塩 1 ~ 1.2 1、塩 2 ~ 2.2 1、または塩 3 ~ 3.2 1 のいずれかから選択される、態様 1 に記載の塩。

## [ 態様 9 ]

本明細書に記載の共結晶 1 ~ 1.2 1、または共結晶塩 2 ~ 2.2 1 のいずれかから選択される、態様 1 に記載の共結晶。

## [ 態様 10 ]

態様 1 に記載の塩を製造する方法であって、  
 ( a ) 例えば有機溶媒と一緒に、遊離塩基  $d_2$ -ルマテペロンを塩酸およびトルエンスルホン酸から選択される酸と反応させること、および  
 ( b ) こうして形成された塩を回収すること  
 を含む、方法。

## [ 態様 11 ]

態様 1 に記載の共結晶を製造する方法であって、  
 ( a ) 例えば有機溶媒と一緒に、遊離塩基  $d_2$ -ルマテペロンをイソニコチンアミドと、または  $d_2$ -ルマテペロンートシル酸塩をリジン遊離塩基 (例えば、L-リジン) と合わせること、および  
 ( b ) こうして形成された塩を回収すること  
 を含む、方法。

## [ 態様 12 ]

遊離形態または塩形態の 2,2 -  $d_2$  - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ((6 b R, 1 0 a S) - 3 - メチル - 2,3,6 b, 7, 1 0, 1 0 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [3', 4' : 4, 5] ピロロ [1, 2, 3 - d e] キノキサリン - 8 (9 H) - イル) ブタン - 1 - オン ( $d_2$ -ルマテペロン) を精製する方法であって、 $d_2$ -ルマテペロンを塩酸およびトルエンスルホン酸から選択される酸と反応させること、または遊離塩基  $d_2$ -ルマテペロンをイソニコチンアミドと合わせることもしくは  $d_2$ -ルマテペロンートシル酸塩をリジン遊離塩基 (例えば、L-リジン) と合わせること、およびこうして形成された塩または共結晶を回収することを含み、該塩または共結晶を  $d_2$ -ルマテペロン遊離塩基または別の塩形態に変換し戻すことを含んでいてもよい、方法。

## [ 態様 13 ]

5 - HT<sub>2A</sub> 受容体、セロトニントランスポーター (SERT)、および / またはドパミン D<sub>1</sub> / D<sub>2</sub> 受容体シグナル伝達経路が関与するかまたは媒介する疾患または異常状態

10

20

30

40

50

に罹患しているヒトの予防または治療のための方法であって、該ヒトに、態様 1 ~ 9 のいずれかに記載の塩の有効量を投与することを含む、方法。

[ 態様 1 4 ]

薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせてまたはこれを伴って、態様 1 ~ 9 のいずれかに記載の塩を含む医薬組成物。

10

20

30

40

50