

【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】平成30年6月14日 (2018.6.14)

【公表番号】特表2017-514841 (P2017-514841A)

【公表日】平成29年6月8日 (2017.6.8)

【年通号数】公開・登録公報2017-021

【出願番号】特願2016-565442 (P2016-565442)

【国際特許分類】

C 07 D	401/06	(2006.01)
A 61 P	11/06	(2006.01)
A 61 P	11/00	(2006.01)
A 61 P	11/02	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	37/08	(2006.01)
A 61 P	17/00	(2006.01)
A 61 P	11/14	(2006.01)
A 61 P	1/04	(2006.01)
A 61 P	1/00	(2006.01)
A 61 P	17/04	(2006.01)
A 61 P	37/06	(2006.01)
A 61 P	7/00	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	3/04	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 P	31/00	(2006.01)
A 61 P	31/04	(2006.01)
A 61 P	31/10	(2006.01)
A 61 P	31/12	(2006.01)
A 61 K	31/47	(2006.01)
A 61 K	31/4439	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D	401/06	C S P
A 61 P	11/06	
A 61 P	11/00	
A 61 P	11/02	
A 61 P	29/00	
A 61 P	37/08	
A 61 P	17/00	
A 61 P	11/14	
A 61 P	1/04	
A 61 P	1/00	
A 61 P	17/04	
A 61 P	37/06	
A 61 P	7/00	
A 61 P	25/00	
A 61 P	3/04	
A 61 P	43/00	1 1 1
A 61 P	31/00	

A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 31/10  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 K 31/47  
 A 6 1 K 31/4439  
 A 6 1 K 45/00

【手続補正書】

【提出日】平成30年4月24日(2018.4.24)

【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】

3068 ± 2 cm<sup>-1</sup>、3054 ± 2 cm<sup>-1</sup>、2976 ± 2 cm<sup>-1</sup>、1582 ± 2 cm<sup>-1</sup>、1427 ± 2 cm<sup>-1</sup>、1298 ± 2 cm<sup>-1</sup>、1213 ± 2 cm<sup>-1</sup>、1190 ± 2 cm<sup>-1</sup>、1164 ± 2 cm<sup>-1</sup>、1060 ± 2 cm<sup>-1</sup>、956 ± 2 cm<sup>-1</sup>、927 ± 2 cm<sup>-1</sup>、834 ± 2 cm<sup>-1</sup>、700 ± 2 cm<sup>-1</sup>、502 ± 2 cm<sup>-1</sup>、421 ± 2 cm<sup>-1</sup>、401 ± 2 cm<sup>-1</sup>、388 ± 2 cm<sup>-1</sup>、363 ± 2 cm<sup>-1</sup>、353 ± 2 cm<sup>-1</sup>、301 ± 2 cm<sup>-1</sup>、208 ± 2 cm<sup>-1</sup>、116 ± 2 cm<sup>-1</sup> に特徴的なピークを示す FT-ラマンスペクトルを示すことを特徴とする、多形態の [5-フルオロ-3-( {2-[ (4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル)-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸(化合物1)。

【請求項 2】

2%以下の他の形態の化合物1を含む、請求項1に記載の多形態の化合物1。

【請求項 3】

0.1%重量以下の溶媒を含む、請求項1または2に記載の多形態の化合物1。

【請求項 4】

a. [5-フルオロ-3-( {2-[ (4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル)-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸を、メチルエチルケトン中に懸濁すること；

b. 懸濁液を約15～25 の温度で15～30日間攪拌すること；および、

c. 固体[5-フルオロ-3-( {2-[ (4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル)-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸を単離、乾燥すること、

を有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の多形態の化合物1の調製方法。

【請求項 5】

d. 段階(c)の産物を、約65～80 の高温でメチルエチルケトンに溶解して飽和溶液を得ること；

e. 前記溶液を部分的に蒸発すること；

f. 前記混合物を20～36時間攪拌して結晶化を行うこと；および

g. 結晶性の化合物1を単離すること、

をさらに有する、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

h. 約65～80 の高温でメチルエチルケトンにおける化合物1の飽和溶液を調製すること；

i. 前記溶液に請求項3に記載の段階(g)の結晶性産物をまくこと(seed)；

j. 結晶化を行うこと；および

k . 前記結晶性産物を単離すること、  
をさらに有する、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

段階 ( i ) のための種結晶として請求項 4 に記載の段階 ( k ) の産物を使用して、段階 ( h ) ~ 段階 ( k ) を繰り返すことを有する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

喘息、喘息悪化、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎結膜炎(allergic rhinitis conjunctivitis)、鼻ポリープ、アトピー性皮膚炎、接触過敏症(接触性皮膚炎を含む)、好酸球性咳(eosinophilic cough)、好酸球性気管支炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎、食物アレルギー、炎症性大腸炎、潰瘍性結腸炎、クローン病、肥満細胞症、蕁麻疹、好酸球増加症候群、高 I g E 症候群、線維症、チャージ・ストラウス症候群および多発性硬化症から選択される C R T H 2 が介在する疾患(CRTH2-mediated disease)または症状に使用される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の多形形態の化合物 1 を含む、治療または予防剤。

【請求項 9】

感染症に使用される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物 1 を含む治療剤。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の多形形態の化合物 1 および薬学的にまたは獣医学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物または獣医用組成物。

【請求項 11】

C R T H 2 レセプターでの P G D <sub>2</sub> または他のアゴニストによって仲介される疾患および症状の治療に使用できる 1 以上の追加の活性薬剤を含む請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記追加の活性薬剤が、

他の C R T H 2 レセプターアンタゴニスト

トシル酸スプラタストおよび同様の化合物；

メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソブレナリン、アルブテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール、インダカテロール、テルブタリン、オルシブレナリン、メシル酸ピトルテロールおよびビルブテロール等の 2 アドレナリンレセプターアゴニスト、またはテオフィリンやアミノフィリン等のメチルキサンチン類、クロモグリク酸ナトリウム等の肥満細胞安定剤、またはチオトロピウム等のムスカリン性レセプターアンタゴニスト；

抗ヒスタミン薬、例えば、ロラタジン、セチリジン、デスロラタジン(desloratadine)、レボセチリジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチンおよびクロルフェニラミン等のヒスタミン H <sub>1</sub> レセプターアンタゴニスト、または H <sub>4</sub> レセプターアンタゴニスト；

プロピルヘキセドリン フェニレフリン(propylhexedrine phenylephrine)、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩およびエチルノルエピネフリン塩酸塩等の 1 および 2 アドレナリンレセプターアゴニスト；

ケモカインレセプター機能を有するモジュレーター、例えば、C C R 1、C C R 2、C C R 2 A、C C R 2 B、C C R 3、C C R 4、C C R 5、C C R 6、C C R 7、C C R 8、C C R 9、C C R 10 および C C R 11 ( C - C ファミリーについて)、または C X C R 1、C X C R 2、C X C R 3、C X C R 4 および C X C R 5 ( C - X - C ファミリーについて)ならびに C - X <sub>3</sub> - C ファミリーについては C X <sub>3</sub> C R 1；

モンテルカスト、ブランルカストおよびザフィルルカスト等のロイコトリエンアンタゴニスト；

ジロイトン、A B T - 761、フェンロイトン(fenleuton)、テボキサリン、A b b o t t - 79175、N - ( 5 - 置換 ) - チオフエン - 2 - アルキルスルホンアミド(alkyl sulfonamide)、2 , 6 - ジ - t e r t - ブチルフェノールヒドラゾン、Z D 2138 等の

メトキシテトラヒドロピラン(methoxytetrahydropyran)、S B - 2 1 0 6 6 1、L - 7 3 9 0 1 0 等のピリジニル - 置換 - 2 - シアノナフタレン化合物、L - 7 4 6 , 5 3 0 等の 2 - シアノキノリン化合物、M K - 5 9 1、M K - 8 8 6 および B A Y x 1 0 0 5 等のインドールおよびキノリン化合物等の、5 - リボキシゲナーゼ阻害剤または 5 - リボキシゲナーゼ活性化タンパク質 ( F L A P ) 阻害剤等のロイコトリエン生合成阻害剤；

ロフルミラスト等の P D E 4 阻害剤を含む、ホスホジエステラーゼ阻害剤(Phosphodiesterase inhibitor)；

オマリズマブ等の抗 - I g E 抗体治療薬；

(特にアトピー性皮膚炎の治療を目的として)フシジン酸等の抗感染症薬；

(特にアトピー性皮膚炎の治療を目的として)クロトリマゾール等の抗真菌薬；

タクロリムスおよび特に炎症性皮膚疾患の場合にはピメコリムス、またはあるいは F K - 5 0 6、ラバマイシン、シクロスポリン、アザチオプリンもしくはメトトレキサート等の免疫抑制剤；

G r a z a x 等のアレルゲン免疫療法剤を含む免疫療法剤；

プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、フランカルボン酸モメタゾン(mometasone furoate)およびインターフェロン、T N F または G M - C S F 等の T h 1 サイトカイン反応を促進するフルチカゾンフランカルボン酸エステル(fluticasone furoate)薬等のコルチコステロイド；

D P アンタゴニスト等の他のレセプターで作用する P G D <sub>2</sub> の他のアンタゴニスト；

T N F 変換酵素(TNF converting enzyme) ( T A C E ) の阻害剤、抗 - T N F モノクローナル抗体、T N F レセプター免疫グロブリン分子、他の T N F イソ型の阻害剤、ピロキシカム、ジクロフェナク、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン等のプロピオン酸類(propionic acids)、メフェナム酸、インドメタシン、スリダクおよびアパゾン等のフェナメート類(fenamates)、フェニルブタゾン等のピラゾロン類(pyrazolones)、ならびにアスピリン等のサリシレート類(salicylates)等の非選択性 C O X - 1 / C O X - 2 阻害剤(non-selective COX-1/COX-2 inhibitor)、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ(fofecoxib)、バルデコキシブ(valdecoxib)およびエトリコキシブ等の C O X - 2 阻害剤、低用量(low dose)メトトレキサート、レフルノミド、シクレソニド、ヒドロキシクロロキン、d - ペニシラミン、オーラノフィンまたは非経口もしくは経口金剤等のサイトカイン生成を調節する薬；

T h 2 サイトカインに対する遮断モノクローナル抗体(blocking monoclonal antibodies)および可溶性レセプター等の T h 2 サイトカイン I L - 4 および I L - 5 の活性を調節する薬；

ロシグリタゾン等の P P A R -  $\alpha$  アゴニスト；または

シナジス(パリビズマブ)等の抗 - R S V 抗体および将来ライノウイルス感染症の治療に使用される可能性のある薬剤、例えば、インターフェロン -  $\gamma$ 、インターフェロン -  $\alpha$  または他のインターフェロン等の組み合わせ、から選択される、請求項 1 1 に記載の組成物。

#### 【請求項 1 3】

前記追加の活性薬剤がモンテルカストである、請求項 1 2 に記載の組成物。

#### 【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の多形形態および薬学的にまたは獣医学的に許容できる賦形剤を組み合わせる(bring into association)ことを有する、請求項 1 0 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物または獣医用組成物の調製方法。

#### 【請求項 1 5】

C R T H 2 レセプターでの P G D <sub>2</sub> 作用によって仲介される疾患または症状の治療に、同時に、別にまたは逐次使用される混合製剤(combined preparation)として請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の多形形態の化合物 1 および請求項 1 2 に列挙された 1 以上の薬剤を含む製品(product)。

## 【請求項 16】

(a) 請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の多形形態の化合物 1 を含む第 1 の容器；および

(b) C R T H 2 レセプターでの P G D 2 または他のアゴニストによって仲介される疾患および症状の治療に使用できる追加の活性薬剤を含み、この際、前記追加の活性薬剤が請求項 1 2 に列挙された薬剤から選択される、第 2 の容器、を有する、C R T H 2 レセプターでの P G D 2 の作用によって仲介される疾患または症状の治療のためのキット。