

【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3月26日(2024.3.26)

【国際公開番号】WO2021/185878
 【公表番号】特表2023-517729(P2023-517729A)
 【公表日】令和5年4月26日(2023.4.26)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-078
 【出願番号】特願2022-555821(P2022-555821)
 【国際特許分類】

10

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

20

30

【 F I 】

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

40

50

A 6 1 K 9 / 1 0 7

【手続補正書】

【提出日】令和6年3月13日(2024.3.13)

【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】

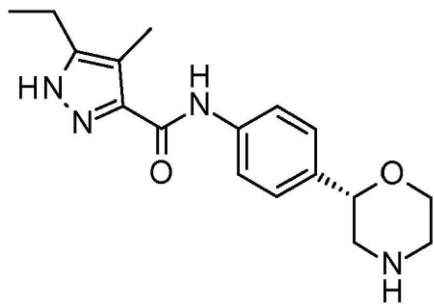
【特許請求の範囲】

10

【請求項1】

5 - エチル - 4 - メチル - N - [4 - [(2 S) モルホリン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (式 I)

【化1】



(I)

20

の薬学的に許容され得る塩であって、

前記薬学的に許容され得る塩は一塩酸塩であり、前記塩は結晶形態である、薬学的に許容され得る塩。

【請求項2】

結晶性の前記一塩酸塩が、3.4、6.7、10.1、13.5、15.4、15.6、15.8、16.6、18.0、23.1、23.2、25.0、および25.9 [° 2シータ ± 0.2 ° 2シータ、Cu K 線 (1.5406)] に特徴的なピークを有するX線粉末回折 (XRPD) パターンを有する、請求項1に記載の結晶性の一塩酸塩。

30

【請求項3】

前記結晶性の一塩酸塩が、3.4、6.7、10.1、13.5、15.4、15.6、15.8、16.6、18.0、19.0、20.3、20.8、21.1、22.1、23.1、23.2、25.0、25.2、および25.9 [° 2シータ ± 0.2 ° 2シータ、Cu K 線 (1.5406)] に特徴的なピークを有するX線粉末回折 (XRPD) パターンを有する、請求項1に記載の結晶性の一塩酸塩。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか一項に記載の結晶性の一塩酸塩を製造するためのプロセスであって、

40

(a) 5 - エチル - 4 - メチル - N - [4 - [(2 S) モルホリン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを塩酸と反応させる工程；および

(b) 工程 a) から得られた混合物に、5 - エチル - 4 - メチル - N - [4 - [(2 S) モルホリン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドの一塩酸塩の種結晶を添加する工程を含む、プロセス。

【請求項5】

工程 (a) および (b) が、アルコールと水との溶媒混合物中で行われる、請求項4に記載のプロセス。

50

- 【請求項 6】
前記アルコールが 1 - プロパノールである、請求項 5 に記載のプロセス。
- 【請求項 7】
工程 (a) におけるアルコール対水の比が $1.5 : 1 \text{ vol} / \text{vol}$ である、請求項 5 または 6 に記載のプロセス。
- 【請求項 8】
前記塩酸が水溶液として添加される、請求項 4 ~ 7 のいずれか一項に記載のプロセス。
- 【請求項 9】
塩酸の前記水溶液が $2.5 \% \text{ wt} / \text{wt}$ の塩酸を含む、請求項 8 に記載のプロセス。
- 【請求項 10】
工程 (c) : 蒸留により反応混合物の含水量を減少させる工程をさらに含む、請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載のプロセス。 10
- 【請求項 11】
前記反応混合物の含水量を減少させる工程の後の含水量が $2 \% \text{ wt} / \text{wt}$ である、請求項 10 に記載のプロセス。
- 【請求項 12】
工程 (d) : 冷却する工程をさらに含む、請求項 4 ~ 11 のいずれか一項に記載のプロセス。
- 【請求項 13】
前記冷却する工程が $0 + / - 5 \text{ K}$ に冷却することである、請求項 12 に記載のプロセス。 20
- 【請求項 14】
工程 (e) : エージングする工程をさらに含む、請求項 4 ~ 13 のいずれか一項に記載のプロセス。
- 【請求項 15】
前記エージングする工程が $0 + / - 5 \text{ K}$ でエージングすることである、請求項 14 に記載のプロセス。
- 【請求項 16】
前記エージングする工程が少なくとも 4 時間エージングすることである、請求項 14 または 15 に記載のプロセス。 30
- 【請求項 17】
前記種結晶が有機溶媒中の懸濁液として添加される、請求項 4 ~ 16 のいずれか一項に記載のプロセス。
- 【請求項 18】
前記有機溶媒が 1 - プロパノールである、請求項 17 に記載のプロセス。
- 【請求項 19】
請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の結晶性の一塩酸塩と、薬学的に許容され得る担体、希釈剤および賦形剤から選択される少なくとも 1 つの追加成分とを含む、医薬組成物。
- 【請求項 20】
前記医薬組成物が哺乳動物への経口投与に適した形態である、請求項 19 に記載の医薬組成物。 40
- 【請求項 21】
経口用前記医薬組成物が固形剤形である、請求項 20 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 22】
前記経口用医薬組成物が、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬ゼラチンカプセル、軟ゼラチンカプセル、溶液、懸濁液およびエマルションからなる群から選択される、請求項 20 に記載の医薬組成物。
- 【請求項 23】
前記医薬組成物が、 $2.0 \text{ mg} \sim 400 \text{ mg}$ の前記結晶性 5 - エチル - 4 - メチル - N - [4 - [(2 S) モルホリン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキ 50

サミドである一塩酸塩を含む、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】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の結晶性の一塩酸塩。

【請求項 25】

哺乳動物におけるうつ病、不安障害、双極性障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、ストレス関連障害、統合失調症、パーキンソン病、アルツハイマー病、てんかん、片頭痛、高血圧、薬物乱用、嗜癖、摂食障害、糖尿病、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、エネルギー消費および同化の障害、体温ホメオスタシスの障害および機能不全、睡眠および概日リズムの障害、心血管障害、減衰型精神病症候群、神経変性疾患における精神病、および神経変性疾患における無気力の処置に使用するための、請求項 19 ~ 23 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 26】

哺乳動物におけるうつ病、不安障害、双極性障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、ストレス関連障害、統合失調症、パーキンソン病、アルツハイマー病、てんかん、片頭痛、高血圧、薬物乱用、嗜癖、摂食障害、糖尿病、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、エネルギー消費および同化の障害、体温ホメオスタシスの障害および機能不全、睡眠および概日リズムの障害、心血管障害、減衰型精神病症候群、神経変性疾患における精神病、および神経変性疾患における無気力の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の結晶性の一塩酸塩の使用。

20

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0113

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0113】

A 型の 5 - エチル - 4 - メチル - N - [4 - [(2 S) モルホリン - 2 - イル] フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドである一塩酸塩、半硫酸塩、一リン酸塩および p - トルエンスルホン酸塩のそれぞれを XRPD によって特徴付けを行った。種々の結晶塩の固有のピークを表 3 に示す。個々の塩の特徴的な XRPD ディフラクトグラムを 図 1 ~ 図 4 に示す。

30

40

50