

【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24年12月27日(2012.12.27)

【公表番号】特表2012-509321(P2012-509321A)

【公表日】平成24年4月19日(2012.4.19)

【年通号数】公開・登録公報2012-016

【出願番号】特願2011-537428(P2011-537428)

【国際特許分類】

C 07 D 239/94 (2006.01)
A 61 K 47/12 (2006.01)
A 61 K 47/22 (2006.01)
A 61 K 47/02 (2006.01)
A 61 K 47/36 (2006.01)
A 61 K 47/38 (2006.01)
A 61 K 47/10 (2006.01)
A 61 K 47/04 (2006.01)
A 61 P 35/00 (2006.01)
A 61 P 25/00 (2006.01)
A 61 K 31/517 (2006.01)

【F I】

C 07 D 239/94 C S P
A 61 K 47/12
A 61 K 47/22
A 61 K 47/02
A 61 K 47/36
A 61 K 47/38
A 61 K 47/10
A 61 K 47/04
A 61 P 35/00
A 61 P 25/00
A 61 K 31/517

【手続補正書】

【提出日】平成24年11月8日(2012.11.8)

【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

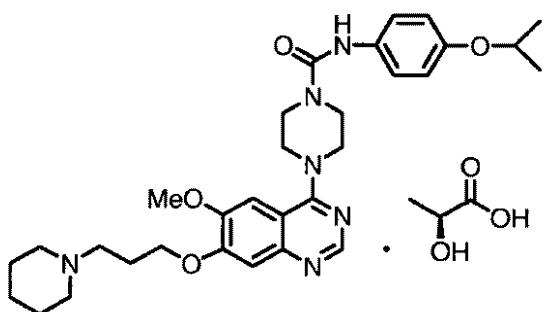
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物：

【化 8】



(I);

またはその結晶形態。

【請求項 2】

少なくとも 95 重量 % が結晶である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記結晶形態が形態 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記形態 1 が、550°、1098°、1965°、1997°、および 2183° の 2 角における少なくとも 1 つの X 線粉末回折ピークを特徴とする、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記形態 1 が、550°、1965°、および 1997° の 2 角における少なくとも 1 つの X 線粉末回折ピークを特徴とする、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記形態 1 が、以下の特性 (I-i) ~ (I-iiii) の少なくとも 1 つを特徴とする、請求項 3 に記載の化合物：

(I-i) 表 1 に示す X 線粉末回折ピークの少なくとも 1 つ；

(I-ii) 図 1 と実質的に類似する X 線粉末回折パターン；および

(I-iiii) 約 175 ~ 約 185 の吸熱範囲を有しており、約 177 の開始温度を持つ、示差走査熱量測定 (DSC) プロフィール。

【請求項 7】

前記結晶形態が形態 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記形態 2 が、638°、798°、1119°、1412°、1939°、2041°、2068°、2144°、および 2765° の 2 角における少なくとも 1 つの X 線粉末回折ピークを特徴とする、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記形態 2 が、1119°、1939°、2041°、および 2144° の 2 角における少なくとも 1 つの X 線粉末回折ピークを特徴とする、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記形態 2 が、以下の特性 (II-i) ~ (II-iiii) の少なくとも 1 つを特徴とする、請求項 7 に記載の化合物：

(II-i) 表 2 に示す X 線粉末回折ピークの少なくとも 1 つ；

(II-ii) 図 4 と実質的に類似する X 線粉末回折パターン；および

(II-iiii) 約 150 ~ 約 160 に第 1 の吸熱範囲を含み、約 155.7 の開始温度を持つ、示差走査熱量測定 (DSC) プロフィール。

【請求項 11】

前記結晶形態が形態 3 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

前記形態 3 が、3 . 6 6 °、1 1 . 0 4 °、1 9 . 9 3 °、および2 3 . 9 8 °の2 角における少なくとも1つのX線粉末回折ピークを特徴とする、請求項1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

前記形態 3 が、以下の特性(I I I - i) ~ (I I I - i i i)の少なくとも1つを特徴とする、請求項1 1 に記載の化合物：

(I I I - i) 表3に示すX線粉末回折ピークの少なくとも1つ；

(I I I - i i) 図7と実質的に類似するX線粉末回折パターン；および

(I I I - i i i) 図8と実質的に類似する示差走査熱量測定(D S C)プロファイル。

【請求項 1 4】

前記結晶形態が形態 4 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

前記形態 4 が、1 1 . 3 0 °、1 2 . 7 1 °、1 5 . 1 5 °、1 6 . 0 2 °、2 0 . 0 3 °、2 4 . 1 5 °、および2 4 . 6 6 °の2 角における少なくとも1つのX線粉末回折ピークを特徴とする、請求項1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

前記形態 4 が、1 1 . 3 0 °、1 6 . 0 2 °、2 0 . 0 3 °、および2 4 . 1 5 °の2 角における少なくとも1つのX線粉末回折ピークを特徴とする、請求項1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

前記形態 4 が、以下の特性(I V - i) ~ (I V - i i i)の少なくとも1つを特徴とする、請求項1 4 に記載の化合物：

(I V - i) 表4に示すX線粉末回折ピークの少なくとも1つ；

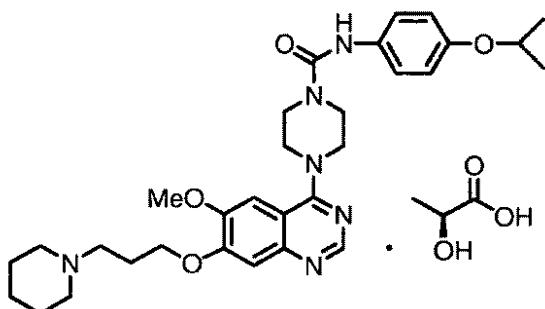
(I V - i i) 図10と実質的に類似するX線粉末回折パターン；および

(I V - i i i) 図11と実質的に類似する示差走査熱量測定(D S C)プロファイル。

【請求項 1 8】

式(I)の化合物：

【化9】



(I);

またはその結晶形態、滑沢剤、增量剤、崩壊剤、および流動促進剤を含有する、薬学的組成物。

【請求項 1 9】

前記薬学的組成物が、総重量の重量百分率として、約3 0 % ~ 約6 0 %の式(I)の化合物またはその結晶形態；約6 % ~ 約1 2 %の滑沢剤；約6 % ~ 約1 2 %の崩壊剤；約1 5 % ~ 約5 0 %の增量剤；および約0 . 3 % ~ 約2 %の流動促進剤を含有する、請求項1 8

に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 0】

前記薬学的組成物が、総重量の重量百分率として、約 4 5 % ~ 約 5 5 % の式 (I) の化合物またはその結晶形態；約 9 % ~ 約 1 1 % の滑沢剤；約 8 % ~ 約 1 0 % の崩壊剤；約 2 0 % ~ 約 4 0 % の增量剤；および約 0 . 8 % ~ 約 1 . 5 % の流動促進剤を含有する、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 1】

前記薬学的組成物が薬学的経口投薬形態である、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 2】

前記薬学的経口投薬形態が錠剤である、請求項 2 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3】

前記結晶形態が形態 1 である、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 4】

前記式 (I) の化合物またはその結晶形態が、総重量の重量百分率として約 3 0 % ~ 約 6 0 % の量で存在する、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 5】

前記式 (I) の化合物またはその結晶形態が、総重量の重量百分率として約 4 4 % ~ 約 5 5 % の量で存在する、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 6】

前記滑沢剤が、総重量の重量百分率として約 6 % ~ 約 1 2 % の間の量で存在する、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 7】

前記滑沢剤が、第 1 の滑沢剤と第 2 の滑沢剤を含有し、ここでは、前記第 1 滑沢剤と前記第 2 の滑沢剤は、独立して、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、またはそれらの混合物である、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8】

前記第 1 の滑沢剤がフマル酸ステアリルナトリウムであり、前記第 2 の滑沢剤がフマル酸ステアリルナトリウムである、請求項 2 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9】

前記崩壊剤が、総重量の重量百分率として約 6 % ~ 約 1 2 % の量で存在する、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0】

前記崩壊剤が、第 1 の崩壊剤と第 2 の崩壊剤を含有し、ここでは、前記第 1 の崩壊剤と前記第 2 の崩壊剤は、独立して、クロスボビドン、ケイ酸カルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、またはそれらの混合物である、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 1】

前記第 1 の崩壊剤がクロスボビドンであり、前記第 2 の崩壊剤がクロスボビドンである、請求項 3 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2】

前記增量剤が、総重量の重量百分率として約 1 5 % ~ 約 5 0 % の量で存在する、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 3】

前記增量剤が、微結晶性セルロース、ケイ化微結晶性セルロース、イソマルト、マンニトール、またはそれらの混合物である、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 4】

前記增量剤がマンニトールである、請求項 3 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 5】

前記流動促進剤が、総重量の重量百分率として約 0 . 3 % ~ 約 2 % の量で存在する、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 6】

前記流動促進剤が、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、第三リン酸カルシウム、デンプン、三ケイ酸マグネシウム、粉末状セルロース、またはそれらの混合物である、請求項18に記載の薬学的組成物。

【請求項37】

前記流動促進剤がコロイド状二酸化ケイ素である、請求項36に記載の薬学的組成物。

【請求項38】

前記薬学的組成物が、総重量の重量百分率として、約45%～約55%の式(I)形態1の化合物；約9%～約11%のフマル酸ステアリルナトリウム；約8%～約10%のクロスボビドン；約20%～約40%のマンニトール；および約0.8%～約1.5%のコロイド状二酸化ケイ素を含有する、請求項18に記載の薬学的組成物。

【請求項39】

式(I)の化合物またはその結晶形態の薬学的経口投薬形態の大量生産のためのプロセスであって、ここでは、前記薬学的経口投薬形態が錠剤であり、以下の工程：

(a-1)式(I)の化合物またはその結晶形態と、篩にかけた第1の滑沢剤を混ぜ合わせる工程；

(a-2)工程(a-1)により得られた混合物を、篩にかけた第1の崩壊剤および篩にかけた增量剤と混ぜ合わせる工程；

(a-3)工程(a-2)により得られた混合物を篩にかけ、その後、さらに混ぜ合わせる工程；

(a-4)工程(a-3)により得られた混合物をローラー圧縮してリボンにする工程；

(a-5)工程(a-4)により得られたリボンを粉碎する工程；

(a-6)工程(a-5)により得られた顆粒を、篩にかけた流動促進剤および篩にかけた第2の崩壊剤と混ぜ合わせる工程；

(a-7)工程(a-6)により得られた混合物を、篩にかけた第2の滑沢剤と混ぜ合わせる工程；

(a-8)工程(a-7)により得られた混合物を錠剤化する工程；ならびに

(a-9)必要に応じて、工程(a-8)により得られた錠剤をフィルムコーティングする工程

を含む、プロセス。

【請求項40】

以下の工程：

(b-1)式(I)の化合物またはその結晶形態を、篩にかけたフマル酸ステアリルナトリウムと混ぜ合わせる工程；

(b-2)工程(b-1)により得られた混合物を、篩にかけたクロスボビドンおよび篩にかけたマンニトールと混ぜ合わせる工程；

(b-3)工程(b-2)により得られた混合物を篩にかけ、その後、さらに混ぜ合わせる工程；

(b-4)工程(b-3)により得られた混合物をローラー圧縮してリボンにする工程；

(b-5)工程(b-4)により得られたリボンを粉碎する工程；

(b-6)工程(b-5)により得られた顆粒を、篩にかけたコロイド状二酸化ケイ素および篩にかけたクロスボビドンと混ぜ合わせる工程；

(b-7)工程(b-6)により得られた混合物を、篩にかけたフマル酸ステアリルナトリウムと混ぜ合わせる工程；

(b-8)工程(b-7)により得られた混合物を錠剤化する工程；ならびに

(b-9)必要に応じて、工程(b-8)により得られた錠剤をフィルムコーティングする工程

を含む、請求項39に記載のプロセス。

【請求項41】

治療有効量の請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容され得る担体または希釈剤を含む、癌を処置するための組成物。

【請求項 4 2】

癌を処置するための、請求項 18 ~ 38 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 4 3】

前記癌が A M L または悪性神経膠腫である、請求項 41 または 42 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記悪性神経膠腫が多形性膠芽腫である、請求項 43 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

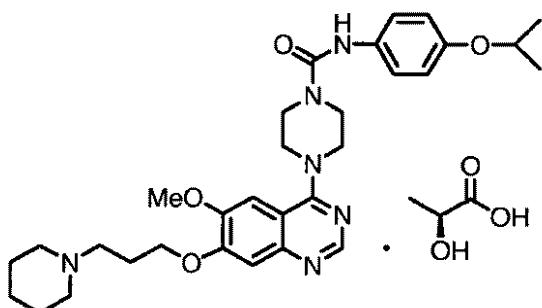
本発明は、以下の図および下記の詳細な説明の助けを借りて、さらに十分に議論されるものとする。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目 1)

式(I)の化合物：

【化 8】



(I);

またはその結晶形態。

(項目 2)

少なくとも 95 重量 % が結晶である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

前記結晶形態が形態 1 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

前記形態 1 が、5.50°、10.98°、19.65°、19.97°、および 21.83° の 2 角における少なくとも 1 つの X 線粉末回折ピークを特徴とする、項目 3 に記載の化合物。

(項目 5)

前記形態 1 が、5.50°、19.65°、および 19.97° の 2 角における少なくとも 1 つの X 線粉末回折ピークを特徴とする、項目 3 に記載の化合物。

(項目 6)

前記形態 1 が、以下の特性 (I-i) ~ (I-iii) の少なくとも 1 つを特徴とする、項目 3 に記載の化合物：

(I-i) 表 1 に示す X 線粉末回折ピークの少なくとも 1 つ；

(I-ii) 図 1 と実質的に類似する X 線粉末回折パターン；および

(I - i i i) 約 175 ~ 約 185 の吸熱範囲を有しており、約 177 の開始温度を持つ、示差走査熱量測定 (DSC) プロフィール。

(項目 7)

前記結晶形態が形態 2 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

前記形態 2 が、6.38°、7.98°、11.19°、14.12°、19.39°、20.41°、20.68°、21.44°、および 27.65° の 2 角における少なくとも 1 つの X 線粉末回折ピークを特徴とする、項目 7 に記載の化合物。

(項目 9)

前記形態 2 が、11.19°、19.39°、20.41°、および 21.44° の 2 角における少なくとも 1 つの X 線粉末回折ピークを特徴とする、項目 7 に記載の化合物。

(項目 10)

前記形態 2 が、以下の特性 (II - i) ~ (II - i i i) の少なくとも 1 つを特徴とする、項目 7 に記載の化合物：

(II - i) 表 2 に示す X 線粉末回折ピークの少なくとも 1 つ；

(II - i i) 図 4 と実質的に類似する X 線粉末回折パターン；および

(II - i i i) 約 150 ~ 約 160 に第 1 の吸熱範囲を含み、約 155.7 の開始温度を持つ、示差走査熱量測定 (DSC) プロフィール。

(項目 11)

前記結晶形態が形態 3 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 12)

前記形態 3 が、3.66°、11.04°、19.93°、および 23.98° の 2 角における少なくとも 1 つの X 線粉末回折ピークを特徴とする、項目 11 に記載の化合物。

(項目 13)

前記形態 3 が、以下の特性 (III - i) ~ (III - i i i) の少なくとも 1 つを特徴とする、項目 11 に記載の化合物：

(III - i) 表 3 に示す X 線粉末回折ピークの少なくとも 1 つ；

(III - i i) 図 7 と実質的に類似する X 線粉末回折パターン；および

(III - i i i) 図 8 と実質的に類似する示差走査熱量測定 (DSC) プロフィール。

(項目 14)

前記結晶形態が形態 4 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 15)

前記形態 4 が、11.30°、12.71°、15.15°、16.02°、20.03°、24.15°、および 24.66° の 2 角における少なくとも 1 つの X 線粉末回折ピークを特徴とする、項目 14 に記載の化合物。

(項目 16)

前記形態 4 が、11.30°、16.02°、20.03°、および 24.15° の 2 角における少なくとも 1 つの X 線粉末回折ピークを特徴とする、項目 14 に記載の化合物。

(項目 17)

前記形態 4 が、以下の特性 (IV - i) ~ (IV - i i i) の少なくとも 1 つを特徴とする、項目 14 に記載の化合物：

(IV - i) 表 4 に示す X 線粉末回折ピークの少なくとも 1 つ；

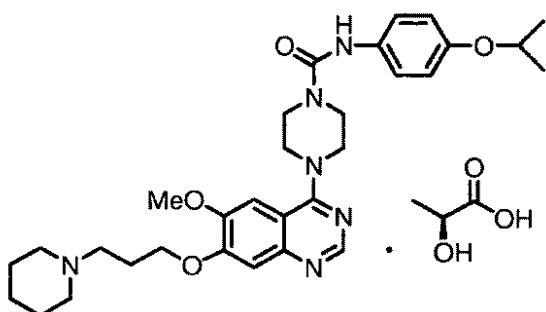
(IV - i i) 図 10 と実質的に類似する X 線粉末回折パターン；および

(IV - i i i) 図 11 と実質的に類似する示差走査熱量測定 (DSC) プロフィール。

(項目 18)

式 (I) の化合物：

【化9】



またはその結晶形態、滑沢剤、增量剤、崩壊剤、および流動促進剤を含有する、薬学的組成物。

(項目19)

前記薬学的組成物が、総重量の重量百分率として、約30%～約60%の式(I)の化合物またはその結晶形態；約6%～約12%の滑沢剤；約6%～約12%の崩壊剤；約15%～約50%の增量剤；および約0.3%～約2%の流動促進剤を含有する、項目18に記載の薬学的組成物。

(項目20)

前記薬学的組成物が、総重量の重量百分率として、約45%～約55%の式(I)の化合物またはその結晶形態；約9%～約11%の滑沢剤；約8%～約10%の崩壊剤；約20%～約40%の增量剤；および約0.8%～約1.5%の流動促進剤を含有する、項目18に記載の薬学的組成物。

(項目21)

前記薬学的組成物が薬学的経口投薬形態である、項目18に記載の薬学的組成物。

(項目22)

前記薬学的経口投薬形態が錠剤である、項目21に記載の薬学的組成物。

(項目23)

前記結晶形態が形態1である、項目18に記載の薬学的組成物。

(項目24)

前記式(I)の化合物またはその結晶形態が、総重量の重量百分率として約30%～約60%の量で存在する、項目18に記載の薬学的組成物。

(項目25)

前記式(I)の化合物またはその結晶形態が、総重量の重量百分率として約44%～約55%の量で存在する、項目18に記載の薬学的組成物。

(項目26)

前記滑沢剤が、総重量の重量百分率として約6%～約12%の間の量で存在する、項目18に記載の薬学的組成物。

(項目27)

前記滑沢剤が、第1の滑沢剤と第2の滑沢剤を含有し、ここでは、前記第1滑沢剤と前記第2の滑沢剤は、独立して、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、またはそれらの混合物である、項目18に記載の薬学的組成物。

(項目28)

前記第1の滑沢剤がフマル酸ステアリルナトリウムであり、前記第2の滑沢剤がフマル酸ステアリルナトリウムである、項目27に記載の薬学的組成物。

(項目29)

前記崩壊剤が、総重量の重量百分率として約6%～約12%の量で存在する、項目18に

記載の薬学的組成物。(項目30)

前記崩壊剤が、第1の崩壊剤と第2の崩壊剤を含有し、ここでは、前記第1の崩壊剤と前記第2の崩壊剤は、独立して、クロスポビドン、ケイ酸カルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、またはそれらの混合物である、項目18に記載の薬学的組成物。

(項目31)

前記第1の崩壊剤がクロスポビドンであり、前記第2の崩壊剤がクロスポビドンである、項目30に記載の薬学的組成物。

(項目32)

前記增量剤が、総重量の重量百分率として約15%～約50%の量で存在する、項目18に記載の薬学的組成物。

(項目33)

前記增量剤が、微結晶性セルロース、ケイ化微結晶性セルロース、イソマルト、マンニトール、またはそれらの混合物である、項目18に記載の薬学的組成物。

(項目34)

前記增量剤がマンニトールである、項目33に記載の薬学的組成物。

(項目35)

前記流動促進剤が、総重量の重量百分率として約0.3%～約2%の量で存在する、項目18に記載の薬学的組成物。

(項目36)

前記流動促進剤が、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、第三リン酸カルシウム、デンプン、三ケイ酸マグネシウム、粉末状セルロース、またはそれらの混合物である、項目18に記載の薬学的組成物。

(項目37)

前記流動促進剤がコロイド状二酸化ケイ素である、項目36に記載の薬学的組成物。

(項目38)

前記薬学的組成物が、総重量の重量百分率として、約45%～約55%の式(I)形態1の化合物；約9%～約11%のフマル酸ステアリルナトリウム；約8%～約10%のクロスポビドン；約20%～約40%のマンニトール；および約0.8%～約1.5%のコロイド状二酸化ケイ素を含有する、項目18に記載の薬学的組成物。

(項目39)

式(I)の化合物またはその結晶形態の薬学的経口投薬形態の大量生産のためのプロセスであって、ここでは、前記薬学的経口投薬形態が錠剤であり、以下の工程：

(a-1)式(I)の化合物またはその結晶形態と、篩にかけた第1の滑沢剤を混ぜ合わせる工程；

(a-2)工程(a-1)により得られた混合物を、篩にかけた第1の崩壊剤および篩にかけた增量剤と混ぜ合わせる工程；

(a-3)工程(a-2)により得られた混合物を篩にかけ、その後、さらに混ぜ合わせる工程；

(a-4)工程(a-3)により得られた混合物をローラー圧縮してリボンにする工程；

(a-5)工程(a-4)により得られたリボンを粉碎する工程；

(a-6)工程(a-5)により得られた顆粒を、篩にかけた流動促進剤および篩にかけた第2の崩壊剤と混ぜ合わせる工程；

(a-7)工程(a-6)により得られた混合物を、篩にかけた第2の滑沢剤と混ぜ合わせる工程；

(a-8)工程(a-7)により得られた混合物を錠剤化する工程；ならびに

(a-9)必要に応じて、工程(a-8)により得られた錠剤をフィルムコーティングする工程

を含む、プロセス。

(項目40)以下の工程：(b-1)式(I)の化合物またはその結晶形態を、篩にかけたフマル酸ステアリルナトリウムと混ぜ合わせる工程；(b-2)工程(b-1)により得られた混合物を、篩にかけたクロスポビドンおよび篩にかけたマンニトールと混ぜ合わせる工程；(b-3)工程(b-2)により得られた混合物を篩にかけ、その後、さらに混ぜ合わせる工程；(b-4)工程(b-3)により得られた混合物をローラー圧縮してリボンにする工程；(b-5)工程(b-4)により得られたリボンを粉碎する工程；(b-6)工程(b-5)により得られた顆粒を、篩にかけたコロイド状二酸化ケイ素および篩にかけたクロスポビドンと混ぜ合わせる工程；(b-7)工程(b-6)により得られた混合物を、篩にかけたフマル酸ステアリルナトリウムと混ぜ合わせる工程；(b-8)工程(b-7)により得られた混合物を錠剤化する工程；ならびに(b-9)必要に応じて、工程(b-8)により得られた錠剤をフィルムコーティングする工程を含む、項目39に記載のプロセス。(項目41)治療有効量の項目1～17のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容され得る担体または希釈剤の投与を含む、癌を処置するための方法。(項目42)治療有効量の項目18～38のいずれかに記載の薬学的組成物の投与を含む、癌を処置するための方法。(項目43)前記癌がAMLまたは悪性神経膠腫である、項目41または42に記載の方法。(項目44)前記癌が多形性膠芽腫である、項目43に記載の方法。