

【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23年11月4日 (2011.11.4)

【公表番号】特表2010-540417(P2010-540417A)

【公表日】平成22年12月24日 (2010.12.24)

【年通号数】公開・登録公報2010-051

【出願番号】特願2010-524884(P2010-524884)

【国際特許分類】

C 07D 215/56 (2006.01)

A 61P 11/00 (2006.01)

A 61P 9/00 (2006.01)

A 61P 3/06 (2006.01)

A 61P 5/00 (2006.01)

A 61P 3/10 (2006.01)

A 61P 5/18 (2006.01)

A 61P 5/14 (2006.01)

A 61P 19/00 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

A 61P 25/28 (2006.01)

A 61P 25/16 (2006.01)

A 61P 21/00 (2006.01)

A 61P 25/14 (2006.01)

A 61P 27/02 (2006.01)

A 61K 31/47 (2006.01)

A 61P 13/00 (2006.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 07D 215/56 C S P

A 61P 11/00

A 61P 9/00

A 61P 3/06

A 61P 5/00

A 61P 3/10

A 61P 5/18

A 61P 5/14

A 61P 19/00

A 61P 25/00

A 61P 25/28

A 61P 25/16

A 61P 21/00

A 61P 25/14

A 61P 27/02

A 61K 31/47

A 61P 13/00

A 61P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成23年9月12日 (2011.9.12)

【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 1・2 - メチル酪酸、化合物 1・プロピレングリコール、化合物 1・PEG 400・KOAc、化合物 1・乳酸、化合物 1・イソ酪酸、化合物 1・プロピオン酸、化合物 1・EtOH、化合物 1・2 - プロパノール、化合物 1・ベシレート、化合物 1・H₂O および化合物 1・ベシレート・H₂O から選択される化合物。

【請求項 2】

化合物が結晶化合物 1・2 - メチル酪酸であって、化合物 1：2 - メチル酪酸が 1：1 の比である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

X 線粉末回折パターンにおいて 5.8°、6.7°、8.8°、10.1°、11.4° で、13.9°、16.9° および 17.4° でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

【請求項 4】

三斜結晶系で、P - 1 空間群を有し、そして 120 K で測定したとき、以下の単位格子寸法：

a = 10.5
b = 16.2
c = 17.7
α = 102.9°
β = 101.7°
γ = 101.1°

を有する、請求項 2 記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

【請求項 5】

化合物 1 を X X に溶解し、次いで化合物 1 および X X の溶液を冷却して、結晶化合物 1・X X を得ることを含む方法であって、X X が、2 - メチル酪酸、プロピレングリコール、イソ酪酸、プロピオン酸、EtOH および 2 - プロパノールである、結晶化合物 1・X X の製造方法。

【請求項 6】

化合物が結晶化合物 1・プロピレングリコールであって、化合物 1：プロピレングリコールが 1：1 の比である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

X 線粉末回折パターンにおいて 10.1°、11.7°、12.1°、13.3°、13.7°、14.2°、15.5°、18.1°、19.4°、20.5°、22.6°、24.6° および 25.0° でのピークにより特徴付けられる、請求項 6 記載の結晶化合物 1・プロピレングリコール。

【請求項 8】

化合物が結晶化合物 1・PEG 400・KOAc であって、化合物 1：PEG 400：KOAc が 2：1：1 の比である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

X 線粉末回折パターンにおいて 6.2°、8.1°、9.7°、12.2°、13.1°、13.7°、14.4°、16.3°、16.9°、18.5°、19.2° および 20.5° でのピークにより特徴付けられる、請求項 8 記載の結晶化合物 1・PEG 400・KOAc。

【請求項 10】

単斜結晶系であり、P 2 / n 空間群を有し、そして 120 K で測定したとき、以下の単

位格子寸法：

$$a = 14.5$$

$$b = 14.5$$

$$c = 16.5$$

$$= 90^\circ$$

$$= 95.9^\circ$$

$$= 90^\circ$$

を有する、請求項 8 記載の結晶化合物 1・PEG 400・KOA c。

【請求項 11】

化合物 1 を PEG および KOA c の混合物中に溶解し、その後、得られた混合物を冷却して、結晶化合物 1・PEG 400・KOA c を得ることを含む、結晶化合物 1・PEG 400・KOA c の製造方法。

【請求項 12】

化合物が結晶化合物 1・乳酸であって、化合物 1：乳酸が 1：1 の比である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】

X 線粉末回折パターンにおいて 7.3° 、 11.3° 、 13.4° 、 14.4° 、 15.4° 、 17.2° 、 18.0° 、 18.7° 、 19.5° および 21.7° でのピークにより特徴付けられる、請求項 12 記載の結晶化合物 1・乳酸。

【請求項 14】

三斜結晶系であり、P - 1 空間群を有し、そして 100 K で測定したとき、以下の単位格子寸法：

$$a = 9.1$$

$$b = 11.9$$

$$c = 12.3$$

$$= 95.7^\circ$$

$$= 103.3^\circ$$

$$= 93.2^\circ$$

を有する、請求項 12 記載の結晶化合物 1・乳酸。

【請求項 15】

化合物 1 および乳酸をアセトニトリル中に溶解し、少なくとも一部のアセトニトリルを蒸発させて、結晶化合物 1・乳酸を得ることを含む、結晶化合物 1・乳酸の製造方法。

【請求項 16】

化合物が結晶化合物 1・イソ酪酸であって、化合物 1：イソ酪酸が 1：2 の比である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 17】

X 線粉末回折パターンにおいて 5.2° 、 6.5° 、 9.4° 、 10.3° 、 12.6° 、 13.3° 、 14.2° 、 15.0° 、 15.5° 、 16.0° 、 18.0° 、 18.4° 、 18.8° 、 19.4° 、 19.9° 、 20.7° 、 21.2° 、 25.3° および 27.6° でのピークにより特徴付けられる、請求項 16 記載の結晶化合物 1・イソ酪酸。

【請求項 18】

三斜結晶系であり、P - 1 空間群を有し、そして 100 K で測定したとき、以下の単位格子寸法：

$$a = 13.3$$

$$b = 14.8$$

$$c = 18.2$$

$$= 69.3^\circ$$

$$= 79.6^\circ$$

$$= 68.8^\circ$$

を有する、請求項 1 6 記載の結晶化合物 1・イソ酪酸。

【請求項 1 9】

化合物が結晶化合物 1・プロピオン酸であって、化合物 1：プロピオン酸が 1：2 の比である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 0】

X 線粉末回折パターンにおいて 5.3° 、 7.1° 、 10.3° 、 10.7° 、 13.1° 、 16.0° 、 18.8° 、 19.7° および 20.1° でのピークにより特徴付けられる、請求項 1 9 記載の結晶化合物 1・プロピオン酸。

【請求項 2 1】

三斜結晶系であり、 $P-1$ 空間群を有し、そして 100 K で測定したとき、以下の単位格子寸法：

$$\begin{aligned} a &= 6.8 \\ b &= 13.2 \\ c &= 17.8 \\ \alpha &= 110.2^\circ \\ \beta &= 95.5^\circ \\ \gamma &= 98.2^\circ \end{aligned}$$

を有する、請求項 1 9 記載の結晶化合物 1・プロピオン酸。

【請求項 2 2】

化合物が結晶化合物 1・EtOH であって、化合物 1：EtOH が 1：1.5 の比である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 3】

X 線粉末回折パターンにおいて 6.2° 、 10.4° 、 12.4° 、 13.6° 、 14.3° 、 15.1° 、 15.6° 、 17.9° 、 18.6° 、 20.0° 、 22.8° 、 24.0° 、 25.0° 、 27.6° および 32.6° でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 記載の結晶化合物 1・EtOH。

【請求項 2 4】

単斜結晶系であり、 $P2_1/n$ 空間群を有し、そして 100 K で測定したとき、以下の単位格子寸法：

$$\begin{aligned} a &= 16.6 \\ b &= 9.9 \\ c &= 17.2 \\ \alpha &= 90^\circ \\ \beta &= 113.9^\circ \\ \gamma &= 90^\circ \end{aligned}$$

を有する、請求項 2 2 記載の結晶化合物 1・EtOH。

【請求項 2 5】

化合物が結晶化合物 1・2 - プロパノールであって、化合物 1：2 - プロパノールが 1：1.5 の比である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 6】

X 線粉末回折パターンにおいて 6.2° 、 10.3° 、 12.3° 、 13.5° 、 14.0° 、 15.1° 、 18.5° 、 20.7° 、 22.5° および 23.8° でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 5 記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 2 7】

単斜結晶系であり、 $P2_1/n$ 空間群を有し、そして 100 K で測定したとき、以下の単位格子寸法：

$$\begin{aligned} a &= 17.0 \\ b &= 9.9 \\ c &= 17.3 \\ \alpha &= 90^\circ \end{aligned}$$

$$= 113.0^\circ$$

$$= 90^\circ$$

を有する、請求項 25 記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 28】

化合物が結晶化合物 1・H₂O であって、化合物 1 : H₂O が 1 : 1 の比である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 29】

X 線粉末回折パターンにおいて 6.2° 、 7.6° 、 8.4° 、 11.0° 、 12.3° 、 14.8° 、 16.1° 、 17.1° 、 18.0° 、 18.5° 、 19.4° 、 21.0° 、 22.5° 、 23.4° 、 23.9° 、 24.9° 、 25.5° 、 26.7° 、 27.5° 、 29.6° 、 33.5° および 36.8° でのピークにより特徴付けられる、請求項 28 記載の結晶化合物 1・H₂O。

【請求項 30】

化合物 1 を H₂O 中に懸濁し、化合物 1 および H₂O の懸濁液を攪拌して、結晶化合物 1・H₂O を得ることを含む、結晶化合物 1・H₂O の製造方法。

【請求項 31】

化合物が結晶化合物 1・ベシレートであって、化合物 1 : ベシレートが 1 : 1 の比である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 32】

a) X 線粉末回折パターンにおいて 7.0° 、 12.9° 、 13.8° 、 16.4° および 18.7° でのピーク、
 b) X 線粉末回折パターンにおいて 6.2° 、 10.7° 、 12.8° 、 13.6° 、 15.0° 、 17.5° 、 19.1° 、 20.0° 、 21.0° および 28.9° でのピーク、
 c) X 線粉末回折パターンにおいて 6.8° 、 12.6° 、 15.0° 、 17.8° 、 18.9° 、 21.2° 、 23.5° および 29.9° でのピーク、
 d) X 線粉末回折パターンにおいて 3.4° 、 6.7° 、 12.4° 、 12.6° 、 18.2° 、 18.9° 、 20.2° 、 21.1° および 23.4° でのピーク、
 e) X 線粉末回折パターンにおいて 6.5° 、 16.5° 、 18.6° 、 19.7° および 24.0° でのピーク

により特徴付けられる、請求項 31 記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 33】

化合物が結晶化合物 1・ベシレートであって、化合物 1 : ベシレートが 2 : 1 の比である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 34】

X 線粉末回折パターンにおいて 5.2° 、 10.7° 、 11.2° 、 12.4° 、 14.9° および 15.2° でのピークにより特徴付けられる、請求項 33 記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 35】

化合物が結晶化合物 1・ベシレート・H₂O であって、化合物 1 : ベシレート : H₂O が 1 : 2 : 1 の比である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 36】

X 線粉末回折パターンにおいて 5.1° 、 8.7° 、 13.1° 、 17.8° 、 18.2° 、 20.3° 、 21.1° 、 22.4° 、 24.2° および 26.1° でのピークにより特徴付けられる、請求項 35 記載の結晶化合物 1・ベシレート・H₂O。

【請求項 37】

a) 三斜結晶系であり、P - 1 バー空間群を有し、そして 120 K で測定したとき、以下の単位格子寸法：

$$a = 13.5$$

$$b = 14.2$$

$$\begin{aligned}
 c &= 15.7 \\
 &= 88.6^\circ \\
 &= 70.7^\circ \\
 &= 73.1^\circ
 \end{aligned}$$

を有するか、または

b) 単斜結晶系であり、 $P2_1/n$ 空間群を有し、そして120 Kで測定したとき、以下の単位格子寸法():

$$\begin{aligned}
 a &= 10.9 \\
 b &= 53.2 \\
 c &= 11.3 \\
 &= 90.0^\circ \\
 &= 116.5^\circ \\
 &= 90.0^\circ
 \end{aligned}$$

を有する、請求項31記載の結晶化合物1・ベシレート。

【請求項38】

単斜結晶系であり、 $P2_1/c$ 空間群を有し、そして120 Kで測定したとき、以下の単位格子寸法:

$$\begin{aligned}
 a &= 17.6 \\
 b &= 17.7 \\
 c &= 18.9 \\
 &= 90.0^\circ \\
 &= 91.3^\circ \\
 &= 90.0^\circ
 \end{aligned}$$

を有する、請求項33記載の結晶化合物1・ベシレート。

【請求項39】

三斜結晶系であり、 $P-1$ 空間群を有し、そして120 Kで測定したとき、以下の単位格子寸法:

$$\begin{aligned}
 a &= 10.3 \\
 b &= 10.6 \\
 c &= 17.6 \\
 &= 91.4^\circ \\
 &= 93.5^\circ \\
 &= 103.1^\circ
 \end{aligned}$$

を有する、請求項35記載の結晶化合物1・ベシレート・ H_2O 。

【請求項40】

化合物1、ベンゼンスルホン酸および非プロトン性溶媒を混合し;そして該混合物を加熱することを含む、結晶化合物1・ベシレートの製造方法。

【請求項41】

加熱した混合物を冷却し、そして冷却した混合物を濾過して、結晶化合物1・ベシレートを得ることをさらに含む、請求項40記載の方法。

【請求項42】

非プロトン性溶媒が、非プロトン性エーテル、非プロトン性エステルまたはニトリルから選択される溶媒を含む、請求項40記載の方法。

【請求項43】

化合物1・ベシレート、ベンゼンスルホン酸水和物および非プロトン性酢酸溶媒を混合することを含む、結晶化合物1・ベシレート・ H_2O の製造方法。

【請求項44】

化合物1・2-メチル酪酸、化合物1・プロピレングリコール、化合物1・PEG400・KOA c、化合物1・乳酸、化合物1・イソ酪酸、化合物1・プロピオン酸、化合物1・EtOH、化合物1・2-プロパノール、化合物1・ベシレート、化合物1・ H_2O

および化合物 1・ベシレート・H₂O から選択される化合物の固体形態を投与することを含む、哺乳動物における C F T R 仲介疾患の処置方法。

【請求項 4 5】

該疾患が、嚢胞性線維症、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝血 - 線維素溶解欠損症、例えばプロテイン C 欠乏症、1 型遺伝性血管浮腫、脂質代謝異常症、例えば家族性コレステロール血症、1 型カイロミクロン血症、無 - リポタンパク血症、リソソーム蓄積症病、例えばアイセル病 / 偽ハーラー症候群、ムコ多糖症、サンドホッフ / テイ - サックス病、クリグラー - ナジャー II 型、多発性内分泌腺症 / 高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase) 欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカン糖鎖異常 (glycanosis) C D G 1 型、遺伝性気腫、先天性甲状腺機能亢進、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノーゲン血症、A C T 欠損症、尿崩症 (D I)、ニューロフィシン性 (neurophyseal) D I、腎性 D I、シャルコー - マリー - トゥース症候群、ペリツェウス - メルツバッヒャー病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺 (plasy)、ピック病、いくつかのポリグルタミン神経障害、例えばハンチントン病、脊髄小脳性運動失調 I 型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核 (dentatorubral)・淡蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィー、ならびに海綿状脳障害、例えば遺伝性クロイツフェルト - ヤコブ病、ファブリー病、ストロイスラー - シャインカー症候群、C O P D、角膜乾燥症およびシェーグレン病から選択される、請求項 4 4 記載の方法。

【請求項 4 6】

該疾患が嚢胞性線維症である、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 4 7】

さらなる治療剤を投与することをさらに含む、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 4 8】

化合物 1・2 - メチル酪酸、化合物 1・プロピレングリコール、化合物 1・P E G 4 0 0・K O A c、化合物 1・乳酸、化合物 1・イソ酪酸、化合物 1・プロピオン酸、化合物 1・E t O H、化合物 1・2 - プロパノール、化合物 1・ベシレート、化合物 1・H₂O および化合物 1・ベシレート・H₂O から選択される化合物を含む製剤。

【請求項 4 9】

化合物 1・2 - メチル酪酸、化合物 1・プロピレングリコール、化合物 1・P E G 4 0 0・K O A c、化合物 1・乳酸、化合物 1・イソ酪酸、化合物 1・プロピオン酸、化合物 1・E t O H、化合物 1・2 - プロパノール、化合物 1・ベシレート、化合物 1・H₂O および化合物 1・ベシレート・H₂O から選択される化合物の固体形態；および薬学的に許容される担体を含む、医薬パッケージまたはキット。