

【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12月8日(2011.12.8)

【公表番号】特表2011-500780(P2011-500780A)

【公表日】平成23年1月6日(2011.1.6)

【年通号数】公開・登録公報2011-001

【出願番号】特願2010-530564(P2010-530564)

【国際特許分類】

C 0 7 D 239/69 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 239/69 C S P B

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 K 31/506

【手続補正書】

【提出日】平成23年10月21日(2011.10.21)

【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】

4 . 0 2、6 . 1 2、8 . 3 8、9 . 3 9、1 0 . 0 4、1 5 . 2 6、1 7 . 7 2、1 7 . 9 8、1 8 . 8 1、1 9 . 2 8、2 0 . 3 1、2 1 . 0 5、2 7 . 5 7、3 1 . 9 1、及び 4 5 . 6 5 ± 0 . 2 ° の 2 値のピークから選択される 2 以上のピークを含む X 線回折パターンによって特徴付けられる、ボセンタンの結晶形 5。

【請求項 2】

約 9 3 ± 2 及び約 1 9 6 ± 2 の吸熱ピークを含む D S C トレースによって特徴付けられる、ボセンタンの結晶形 5。

【請求項 3】

(i) 実質的に図 1 に示す X R P D トレースを有する、及び / 又は
(i i) 実質的に図 2 に示す D S C トレースを有する、及び / 又は
(i i i) 実質的に図 3 に示す T G A トレースを有する、
ボセンタンの結晶形 5。

【請求項 4】

(a) 1 つ又は複数の有機溶媒にボセンタンを溶解する工程；
(b) 工程 (a) で得られた溶液から結晶固体を沈殿させる工程；及び
(c) 工程 (b) で得られた結晶固体を単離する工程
を含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 5 の製造方法。

【請求項 5】

(i) 工程 (a) における前記溶媒がエチルアセトアセテートを含む、及び / 又は
(i i) 前記溶媒が、工程 (a) において、透明な溶液が得られるまで加熱される、及び

/ 又は

(i i i) 前記溶液を冷却することによって、工程 (b) において、結晶固体を沈殿させる、及び / 又は

(i v) 前記沈殿した固体が、工程 (c) において、濾過によって単離される、及び / 又は

(v) 工程 (c) で単離した固体を、重量が一定になるまで真空条件下で乾燥させる、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

(a) 透明溶液が得られるまでエチルアセトアセート中でボセンタンを加熱する工程；

(b) 沈殿が形成するまで工程 (a) で得られた溶液を冷却する工程；及び

(c) 工程 (b) で得られた懸濁物を濾過して、得られた固体を真空条件下、約 20 ~ 40 で重量が一定になるまで乾燥させる工程

を含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 5 の製造方法。

【請求項 7】

3 . 87、7 . 51、8 . 84、11 . 14、18 . 74、及び 23 . 30 ± 0 . 2 °

の 2 値のピークから選択される 2 以上のピークを含む X 線回折パターンによって特徴付けられる、ボセンタンの結晶形 6。

【請求項 8】

約 78 ± 2 及び約 134 ± 2 の吸熱ピークを含む DSC トレースによって特徴付けられる、ボセンタンの結晶形 6。

【請求項 9】

(i) 実質的に図 4 に示す XRPD トレースを有する、及び / 又は

(i i) 実質的に図 5 に示す DSC トレースを有する、及び / 又は

(i i i) 実質的に図 6 に示す TGA トレースを有する、ボセンタンの結晶形 6。

【請求項 10】

(a) 1 つ又は複数の有機溶媒及び任意に水にボセンタンを溶解する工程；

(b) 工程 (a) で得られた溶液から結晶固体を沈殿させる工程；及び

(c) 工程 (b) で得られた結晶固体を単離する工程

を含む、請求項 7 から 9 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 6 の製造方法。

【請求項 11】

(i) 工程 (a) における前記溶媒、前記溶媒の各々、又は前記溶媒の 1 つ又は複数が C₁ - C₆ アルコールである、及び / 又は

(i i) ボセンタンが、工程 (a) において、ブタン - 2 - オール及びアミルアルコール中で加熱され、水を添加して溶解される、及び / 又は

(i i i) 前記固体を、工程 (b) において、工程 (a) で得られた溶液を冷却し、シクロヘキサンを添加して沈殿させる、及び / 又は

(i v) 工程 (b) で沈殿した固体を濾過によって単離する、及び / 又は

(v) 工程 (c) で単離した固体を、真空条件下で重量が一定になるまで乾燥させる、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

(a) 1 又は複数の C₁ - C₆ アルコールを含む溶媒系にボセンタンを溶解又は懸濁する工程；

(b) 工程 (a) で得られた溶液又は懸濁物に、透明溶液が得られるまで水を添加する工程；

(c) 工程 (b) で得られた溶液を約 20 ~ 40 まで冷却する工程；

(d) 工程 (c) で得られた溶液に沈殿が形成するまでシクロヘキサンを添加する工程；及び

(e) 得られた沈殿固体を濾過して、真空条件下、約 20 ~ 30 で重量が一定になるま

で乾燥させる工程

を含む、請求項 7 から 9 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 6 の製造方法。

【請求項 13】

(i) 工程 (a) の溶媒系が、ブタン - 2 - オール及びアミルアルコールを含む、及び / 又は

(ii) 前記溶媒が工程 (a) で約 80 まで加熱される、

請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

3.64、4.23、4.95、7.04、7.68、8.23、9.05、9.66、10.48、13.95、15.20、16.17、17.37、18.06、20.03、22.13、及び 23.62 ± 0.2 ° の 2 値のピークから選択される 2 以上のピークを含む X 線回折パターンによって特徴付けられる、ボセンタンの結晶形 7。

【請求項 15】

約 75 ± 2 及び約 130 ± 2 の吸熱ピークを含む DSC トレースによって特徴付けられる、ボセンタンの結晶形 7。

【請求項 16】

(i) 実質的に図 7 に示す XRPD トレースを有する、及び / 又は

(ii) 実質的に図 8 に示す DSC トレースを有する、及び / 又は

(iii) 実質的に図 9 に示す TGA トレースを有する、

ボセンタンの結晶形 7。

【請求項 17】

(a) 1 つ又は複数の有機溶媒にボセンタンを溶解する工程；

(b) 工程 (a) で得られた溶液から結晶固体を沈殿させる工程；及び

(c) 工程 (b) で得られた結晶固体を単離する工程

を含む、請求項 14 から 16 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 7 の製造方法。

【請求項 18】

(i) ボセンタンが、工程 (a) において、透明な溶液が得られるまで前記溶媒又は前記溶媒の各々に溶解される、及び / 又は

(ii) ボセンタンが、工程 (a) において、前記溶媒又は前記溶媒の各々を加熱することによって溶解される、及び / 又は

(iii) 工程 (a) の前記溶媒、前記溶媒の各々、又は前記溶媒の 1 つ若しくは複数が C₁ - C₆ アルコールである、及び / 又は

(iv) 工程 (a) の前記溶媒がシクロヘキサノンと n - ブタノールとの混合物又はシクロヘキサノンとエタノールとの混合物である、及び / 又は

(v) 前記結晶固体を、工程 (a) で得られた溶液に n - ヘキサンを添加することによって沈殿させる、及び / 又は

(vi) 前記固体が、工程 (c) において、濾過によって単離される、及び / 又は

(vii) 工程 (c) で単離した固体を、真空条件下で重量が一定になるまで乾燥させる

、

請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

(a) シクロヘキサノンと C₁ - C₆ アルコールとの混合物にボセンタンを溶解する工程；

(b) 攪拌しながら約 30 分以内に約 30 まで工程 (a) で得られた溶液を冷却する工程；

(c) 工程 (b) で得られた溶液に n - ヘキサンを添加して、沈殿を形成させ、約 2 ~ 5 時間に亘って懸濁物を攪拌する工程；及び

(d) 工程 (c) で得られた懸濁物を濾過して、得られた固体を、真空条件下、約 20 ~ 40 で重量が一定になるまで乾燥させる工程

を含む、請求項 14 から 16 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 7 の製造方法。

【請求項 20】

(i) 工程 (a) における $C_1 - C_6$ アルコールが n -ブタノールである、及び / 又は
 (ii) ボセンタンが、工程 (a) において、透明溶液が得られるまで混合物を加熱することによって溶解される、
 請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

(a) シクロヘキサノンと $C_1 - C_6$ アルコールとの混合物にボセンタンを溶解する工程；
 (b) 攪拌しながら約 30 分以内に約 30 まで、工程 (a) で得られた溶液を冷却する工程；
 (c) 工程 (b) で得られた溶液に n -ヘキサンを添加し、沈殿を形成させ、約 15 ~ 25 時間の間に亘って懸濁物を攪拌する工程；及び
 (d) 工程 (c) で得られた懸濁物を濾過して、得られた固体を、真空条件下、約 20 ~ 40 で重量が一定になるまで乾燥させる工程
 を含む、請求項 14 から 16 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 7 の製造方法。

【請求項 22】

(i) 工程 (a) の $C_1 - C_6$ アルコールがエタノールである、及び / 又は
 (ii) ボセンタンが、工程 (a) において、透明溶液が得られるまで混合物を加熱することによって溶解される、
 請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

9.47、13.41、14.52、15.46、15.73、16.35、16.88、17.99、18.87、19.25、20.53、21.82、23.02、23.83、24.61、24.86、25.13、及び $26.03 \pm 0.2^\circ$ の 2 値のピークから選択される 2 以上のピークを含む X 線回折パターンによって特徴付けられる、ボセンタンの結晶形 8。

【請求項 24】

約 58 ± 2 及び約 110 ± 2 の吸熱ピークを含む DSC トレースによって特徴付けられる、ボセンタンの結晶形 8。

【請求項 25】

(i) 実質的に図 10 に示す XRPD トレースを有する、及び / 又は
 (ii) 実質的に図 11 に示す DSC トレースを有する、及び / 又は
 (iii) 実質的に図 12 に示す TGA トレースを有する、
 ボセンタンの結晶形 8。

【請求項 26】

(a) 1 つ又は複数の有機溶媒中でボセンタンを混合する工程；
 (b) 工程 (a) で得られた混合物を濾過する工程；
 (c) 工程 (b) で得られた濾過物から結晶固体を沈殿させる工程；及び
 (d) 工程 (c) で得られた結晶固体を単離する工程
 を含む、請求項 23 から 25 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 8 の製造方法。

【請求項 27】

(i) ボセンタンが、工程 (a) において、エチルアセトアセテート、オクタノール、及び n -ペンチルアセテートの混合物中で加熱される、及び / 又は
 (ii) 工程 (b) において、前記混合物を熱い状態で真空条件下において濾過する、及び / 又は
 (iii) 前記結晶固体が、工程 (c) で濾過物を冷却することによって得られる、及び / 又は
 (iv) 前記結晶固体を、工程 (d) で濾過し、真空条件下で重量が一定になるまで乾燥させる、
 請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

(a) エチルアセトアセテート、オクタノール、及び n - ペンチルアセテートの混合物にボセンタンを溶解する工程；

(b) 真空条件下において工程 (a) で得られた溶液を濾過する工程；

(c) 沈殿が形成するまで工程 (b) で得られた濾過物を冷却する工程；及び

(d) 工程 (c) で得られた沈殿物を濾過して、前記沈殿物を真空条件下、約 20 ~ 40 で重量が一定になるまで乾燥させる工程

を含む、請求項 23 から 25 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 8 の製造方法。

【請求項 29】

ボセンタンが、工程 (a) において、約 90 ~ 110 まで混合物を加熱することによって溶解される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

(i) 10 % 未満の他の形状のボセンタンを含む、又は

(ii) 5 % 未満の他の形状のボセンタンを含む、又は

(iii) 1 % 未満の他の形状のボセンタンを含む、又は

(iv) 0.1 % 未満の他の形状のボセンタンを含む、

請求項 1 から 3、7 から 9、14 から 16、又は 23 から 25 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形。

【請求項 31】

(i) 医薬において使用するための、及び / 又は

(ii) エンドセリン受容体媒介疾患を治療又は予防するための、及び / 又は

(iii) 心臓血管疾患を治療又は予防するための、及び / 又は

(iv) 高血圧、肺高血圧、虚血、血管痙攣、又は狭心症を治療又は予防するための、及び / 又は

(v) 肺動脈高血圧を治療又は予防するための、

請求項 1 から 3、7 から 9、14 から 16、又は 23 から 25 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形。

【請求項 32】

請求項 1 から 3、7 から 9、14 から 16、23 から 25、又は 30 から 31 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形の 1 つ又は複数、及び医薬品として許容される賦形剤の 1 つ又は複数を含む、医薬組成物。

【請求項 33】

エンドセリン受容体媒介疾患の治療又は予防のための医薬の製造のための、請求項 1 から 3、7 から 9、14 から 16、23 から 25、若しくは 30 から 31 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形の 1 つ又は複数の使用、又は請求項 32 に記載の組成物の使用。

【請求項 34】

前記エンドセリン受容体媒介疾患が、

(i) 心臓血管疾患、及び / 又は

(ii) 高血圧、肺高血圧、虚血、血管痙攣、又は狭心症、及び / 又は

(iii) 肺動脈高血圧

である、請求項 33 に記載の使用。