

【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8月4日(2011.8.4)

【公表番号】特表2008-514642(P2008-514642A)  
 【公表日】平成20年5月8日(2008.5.8)  
 【年通号数】公開・登録公報2008-018  
 【出願番号】特願2007-533762(P2007-533762)  
 【国際特許分類】

C 0 7 D 211/58 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/452 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4468 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/20 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/08 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 211/58 C S P  
 A 6 1 K 31/452  
 A 6 1 K 31/4468  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 25/18  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 25/24  
 A 6 1 P 25/20  
 A 6 1 P 25/22  
 A 6 1 P 1/14  
 A 6 1 P 25/06  
 A 6 1 P 25/14  
 A 6 1 P 25/16  
 A 6 1 P 9/12  
 A 6 1 P 7/02  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 9/08

【手続補正書】  
 【提出日】平成23年6月14日(2011.6.14)  
 【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】

約 12.0、約 10.7、約 5.86、約 4.84、約 4.70、約 4.57 及び約 3.77 の d 値（オングストローム）を有するピークを含む粉末 X 線回折パターンを示す、N - (4 - フルオロベンジル) - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N' - (4 - (2 - メチルプロピルオキシ)フェニルメチル)カルバミド酒石酸塩の結晶形態。

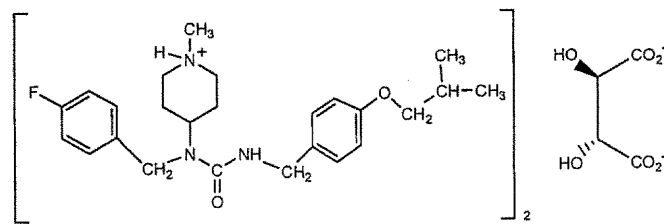
## 【請求項 2】

約 12.0、約 10.7、約 7.4、約 6.9、約 6.6、約 6.2、約 5.86、約 5.53、約 5.28、約 5.16、約 4.84、約 4.70、約 4.57、約 4.38、約 4.09、約 3.94、約 3.77、約 3.71、約 3.49、約 3.46、約 3.25、約 3.08 及び約 2.93 の d 値（オングストローム）を有するピークを含む粉末 X 線回折パターンを示す、請求項 1 記載の結晶形態。

## 【請求項 3】

式 I V :

## 【化 1】



(IV)

の化合物の固体形態を非プロトン性溶媒中に懸濁する工程、請求項 1 記載の結晶形態の種結晶を添加しながら該懸濁液を攪拌する工程、及び請求項 1 記載の結晶形態を該懸濁液から単離する工程を含む、請求項 1 記載の結晶形態を製造する方法。

## 【請求項 4】

前記懸濁工程中の前記溶媒の温度が約 30 ~ 約 100 である、請求項 3 記載の方法。

## 【請求項 5】

前記非プロトン性溶媒が、脂肪族エーテル又は環状エーテル、カルボン酸エステル、ラクトン、アルカン及び脂肪族 C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> ケトンから成る群より選択される 1 つ又は複数である、請求項 3 記載の方法。

## 【請求項 6】

前記種添加が、約 40 ~ 約 80 の温度で実行される、請求項 3 記載の方法。

## 【請求項 7】

約 0.1 ~ 約 1 / 分の速度で前記懸濁液を冷却する工程をさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記懸濁液がおよそ室温まで冷却される、請求項 7 記載の方法。

## 【請求項 9】

N - (4 - フルオロベンジル) - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N' - (4 - (2 - メチルプロピルオキシ)フェニルメチル)カルバミド酒石酸塩の結晶形態、又は N - (4 - フルオロベンジル) - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N' - (4 - (2 - メチルプロピルオキシ)フェニルメチル)カルバミド酒石酸塩の結晶形態の混合物を極性及び非プロトン性溶媒中に、約 30 ~ 約 70 の温度で懸濁する工程、請求項 1 記載の結晶形態の種結晶を添加しながら該懸濁液を攪拌する工程、及び

該結晶固体を該懸濁液から単離する工程を含む、請求項 1 記載の結晶形態を製造する方法。

【請求項 10】

N - ( 4 - フルオロベンジル ) - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - N ' - ( 4 - ( 2 - メチルプロピルオキシ ) フェニルメチル ) カルバミドの酒石酸塩を溶媒中に、約 0 ~ 約 70 の温度で溶解する工程、請求項 1 記載の結晶形態の種結晶を添加しながら、得られた溶液を約 50 ~ 約 70 の温度で攪拌する工程、得られた懸濁液を 1 時間当たり約 5 ~ 約 15 の冷却速度で、約 - 20 ~ およそ室温までの温度に冷却する工程、及び結晶固体を該懸濁液から単離する工程を含む、請求項 1 記載の結晶形態を製造する方法。

【請求項 11】

前記溶媒がテトラヒドロフランである、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

前記溶媒が、アセトン、ジクロロメタン、1, 4 - ジオキサン、エタノール、イソプロパノール及びアセトニトリルから成る群より選択される、請求項 10 記載の方法。

【請求項 13】

N - ( 4 - フルオロベンジル ) - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - N ' - ( 4 - ( 2 - メチルプロピルオキシ ) フェニルメチル ) カルバミド酒石酸塩の結晶形態、又は N - ( 4 - フルオロベンジル ) - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - N ' - ( 4 - ( 2 - メチルプロピルオキシ ) フェニルメチル ) カルバミド酒石酸塩の結晶形態の混合物を極性及び非プロトン性溶媒に、約 30 ~ 約 70 の温度で懸濁する工程、請求項 1 記載の結晶形態の種結晶を添加しながら該懸濁液を攪拌する工程、及び該結晶固体を該懸濁液から単離する工程を含むプロセスによって生成される、N - ( 4 - フルオロベンジル ) - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - N ' - ( 4 - ( 2 - メチルプロピルオキシ ) フェニルメチル ) カルバミド酒石酸塩の結晶形態。

【請求項 14】

請求項 1 記載の結晶形態と、薬学的に許容可能な担体又は希釈剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 15】

少なくとも約 90 % の請求項 1 記載の結晶形態を含む、N - ( 4 - フルオロベンジル ) - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - N ' - ( 4 - ( 2 - メチルプロピルオキシ ) フェニルメチル ) カルバミド酒石酸塩の固体形態。

【請求項 16】

少なくとも約 95 % の請求項 1 記載の結晶形態を含む、N - ( 4 - フルオロベンジル ) - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - N ' - ( 4 - ( 2 - メチルプロピルオキシ ) フェニルメチル ) カルバミド酒石酸塩の固体形態。

【請求項 17】

少なくとも約 98 % の請求項 1 記載の結晶形態を含む、N - ( 4 - フルオロベンジル ) - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - N ' - ( 4 - ( 2 - メチルプロピルオキシ ) フェニルメチル ) カルバミド酒石酸塩の固体形態。

【請求項 18】

1000 ppm 未満の残留溶媒を有する、請求項 1 記載の結晶形態。

【請求項 19】

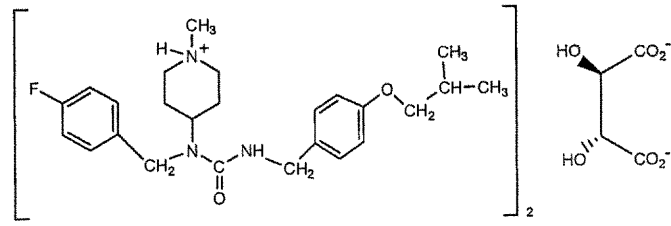
約 1 μm ~ 約 200 μm の範囲の粒径を有する結晶を有する、請求項 1 記載の結晶形態。

【請求項 20】

示差走査熱量測定により測定されるものとして約 177 の吸熱シグナルを示す、式 I

V の化合物の結晶形態 C :

【化 2】



(IV)

。

【請求項 21】

前記結晶形態が、示差走査熱量測定により測定されるものとして約 129 J/g の融解エンタルピーと共に約 177 の吸熱シグナルを示す、請求項 20 記載の結晶形態。