

【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7月14日 (2011.7.14)

【公表番号】特表2010-526105(P2010-526105A)

【公表日】平成22年7月29日 (2010.7.29)

【年通号数】公開・登録公報2010-030

【出願番号】特願2010-506707(P2010-506707)

【国際特許分類】

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 409/12 C S P

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成23年4月28日 (2011.4.28)

【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

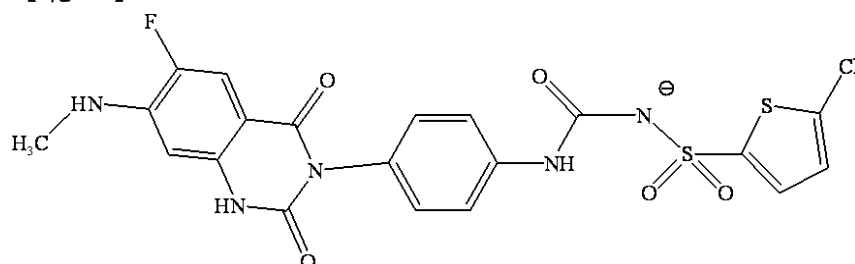
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I:

【化 1】



I

で示される化合物、およびカルシウム、L-リジン、アンモニウム、マグネシウム、L-アルギニン、トロメタミン、N-エチルグルカミンおよびN-メチルグルカミンからなる群から選択されるイオンを含む塩。

【請求項 2】

イオンがカルシウムである、請求項 1 記載の塩。

【請求項 3】

イオンがL-リジンである、請求項 1 記載の塩。

【請求項 4】

イオンがアンモニウムである、請求項 1 記載の塩。

【請求項 5】

イオンがマグネシウムである、請求項 1 記載の塩。

【請求項 6】

イオンがL-アルギニンである、請求項 1 記載の塩。

【請求項 7】

イオンがトロメタミンである、請求項 1 記載の塩。

【請求項 8】

イオンがN-エチルグルカミンである、請求項 1 記載の塩。

【請求項 9】

イオンがN-メチルグルカミンである、請求項 1 記載の塩。

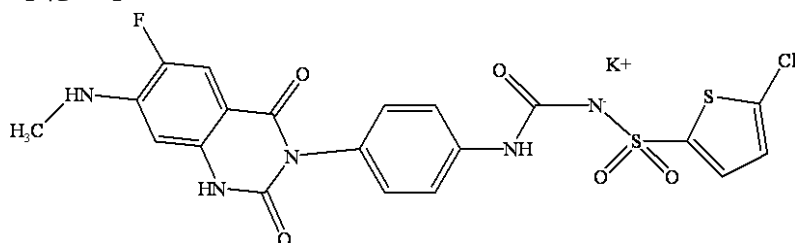
【請求項 10】

(i) 実質的にFIG. 20bと一致するX線粉末回折パターン；および

(ii) 実質的にFIG. 25に示されるDSCパターンと一致するDSCスキャン

の少なくとも一つにより特徴付けられる結晶固体形態Cである、式：

【化 2】



で示される塩。

【請求項 11】

実質的にFIG. 24と一致するX線粉末回折パターンにより特徴付けられる結晶固体形態Cである、請求項 10 記載の塩。

【請求項 12】

約56 におけるDSC吸熱開始により特徴付けられる結晶固体形態Cである、請求項 10 記載の塩。

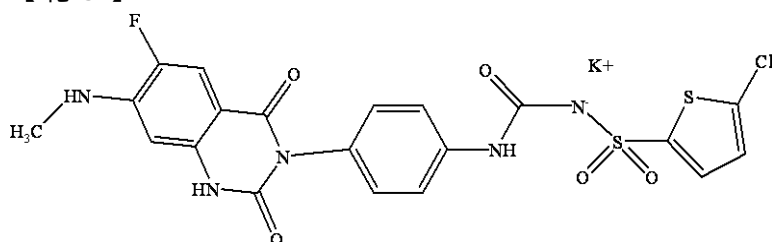
【請求項 13】

(i) 実質的にFIG. 26または27と一致するX線粉末回折パターン；および

(ii) 実質的にFIG. 29に示されるDSCパターンと一致するDSCスキャン

の少なくとも一つにより特徴付けられる結晶固体形態Dである、式：

【化 3】



で示される塩。

【請求項 14】

実質的にFIG. 26と一致するX線粉末回折パターンにより特徴付けられる結晶固体形態Dである、請求項 13 記載の塩。

【請求項 15】

約54 および約132 にて吸熱事象が開始するDSCにより特徴付けられる結晶固体形態Dである、請求項13記載の塩。

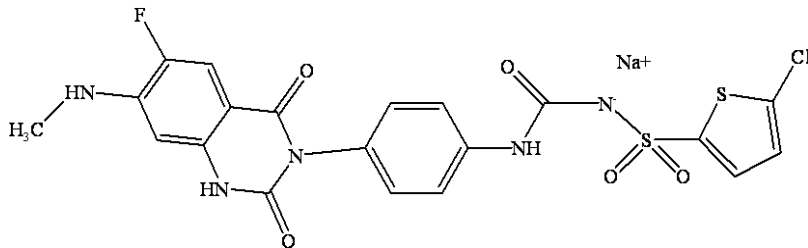
【請求項 16】

(i) 実質的にFIG. 30と一致するX線粉末回折パターン；および

(ii) 実質的にFIG. 33と一致するDSCスキャン

の少なくとも一つにより特徴付けられる結晶固体形態Aである、式：

【化 4】



で示される塩。

【請求項 17】

実質的にFIG. 30と一致するX線粉末回折パターンにより特徴付けられる結晶固体形態Aである、請求項16記載の塩。

【請求項 18】

約33、97 および162 にて吸熱事象が開始するDSCにより特徴付けられる結晶固体形態Aである、請求項16記載の塩。

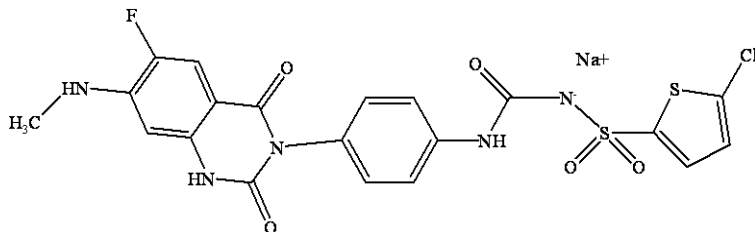
【請求項 19】

(i) 実質的にFIG. 34と一致するX線粉末回折パターン；および

(ii) 実質的にFIG. 37と一致するTGAスキャン

の少なくとも一つを提供する結晶固体形態Bである、式：

【化 5】



で示される塩。

【請求項 20】

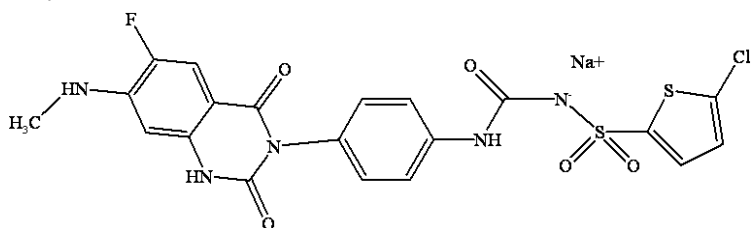
実質的にFIG. 34と一致するX線粉末回折パターンにより特徴付けられる結晶固体形態Bである、請求項19記載の塩。

【請求項 21】

(i) 実質的にFIG. 20aと一致するX線粉末回折パターン

の少なくとも一つを提供する結晶固体形態Cである、式：

【化 6】



で示される塩。

【請求項 22】

実質的にFIG. 20aと一致するX線粉末回折パターンを提供する結晶形態Cである、請求項

2 1 記載の塩。

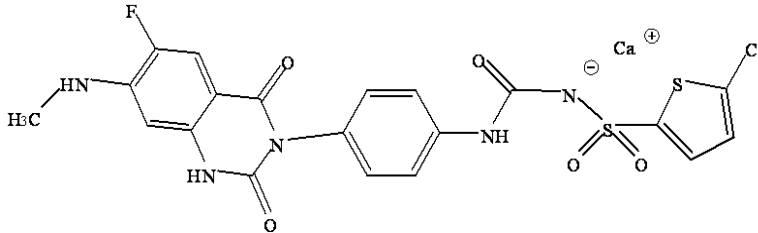
【請求項 2 3】

(i) 実質的にFIG. 39と一致するX線粉末回折パターン；および

(ii) 実質的にFIG. 43と一致するDSCスキャン

の少なくとも一つを提供する結晶固体形態Aである、式：

【化 7】



で示される塩。

【請求項 2 4】

実質的にFIG. 39と一致するX線粉末回折パターンを提供する結晶形態である、請求項 2 3 記載の塩。

【請求項 2 5】

約125 にて吸熱事象が開始するDSCにより特徴付けられる結晶固体形態Aである、請求項 2 3 記載の塩。

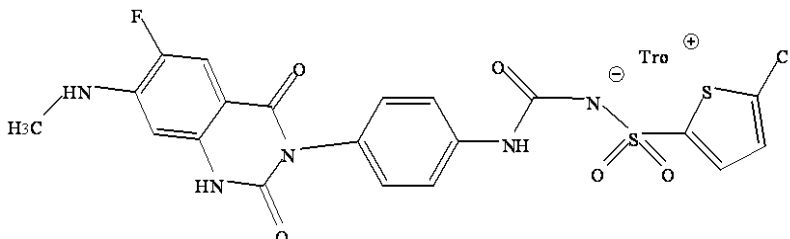
【請求項 2 6】

(i) 実質的にFIG. 44と一致するX線粉末回折パターン；および

(ii) 実質的にFIG. 48と一致するDSCスキャン

の少なくとも一つを提供する結晶固体形態Aである、式：

【化 8】



で示される塩。

【請求項 2 7】

実質的にFIG. 44と一致するX線粉末回折パターンを提供する形態を有する、請求項 2 6 記載の塩。

【請求項 2 8】

約166 にて吸熱事象が開始するDSCにより特徴付けられる結晶固体形態Aである、請求項 2 6 記載の塩。

【請求項 2 9】

単離形態および精製形態である、先の請求項のいずれか記載の塩。

【請求項 3 0】

治療的有効量の請求項 1 記載の化合物および医薬的に許容されるビヒクルまたは担体を含む、医薬組成物。

【請求項 3 1】

組成物中の化合物が少なくとも一つの固体形態である、請求項 3 0 記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

組成物が固体経口組成物、錠剤、カプセル、ロゼンジおよび吸入用乾燥粉末からなる群から選択される、請求項 3 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

固体経口組成物が錠剤、カプセルまたはロゼンジである、請求項3 2記載の医薬組成物

。

【請求項 3 4】

治療的有效量が哺乳動物における血小板凝集を阻害するのに有効な量である、請求項3 0記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

血小板凝集が血小板ADP依存凝集である、請求項3 4記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

哺乳動物がヒトである、請求項3 5記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

化合物が血小板ADPレセプターへの $[^3\text{H}]2\text{-MeS-ADP}$ 結合の有効な阻害剤である、請求項3 0記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

組成物が固体経口組成物である、請求項3 0記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

組成物が錠剤、カプセルまたはロゼンジである、請求項3 0記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

組成物がエアロゾルまたは吸入用乾燥粉末である、請求項3 0記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

組成物が点滴、注射または経皮送達に適した形態である、請求項3 0記載の医薬組成物

。

【請求項 4 2】

治療的有效量の請求項 1 記載の化合物およびさらなる治療剤を含む、医薬組成物。

【請求項 4 3】

さらなる治療剤が血栓症、急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症、一過性脳虚血発作、脳卒中、末梢血管疾患、子癇前症 / 子癇、深部静脈血栓症、塞栓症、播種性血管内凝固症候群および血栓性血小板減少性紫斑病；血管形成、頸動脈血管内膜切除術、CABG（冠動脈バイパス移植）術後、血管移植術、ステント留置、および血管内器具および人工装具の挿入に起因する侵襲的治療後の血栓症と再狭窄の合併症；および遺伝性素因または癌と関連する凝固能高進状態からなる群から選択される病態または障害の治療に有用である、請求項4 2記載の医薬組成物。

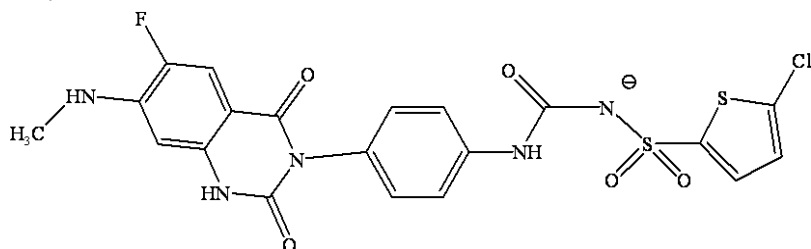
【請求項 4 4】

医薬的に許容される担体および治療的有效量の請求項 1 記載の塩を含む、望ましくない血栓症により特徴付けられる哺乳動物における病態の予防用または治療用医薬組成物。

【請求項 4 5】

式 I：

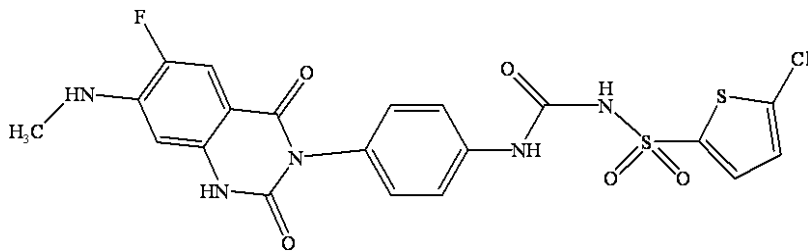
【化 9】



I

で示される塩を製造する方法であって、塩基を式II：

【化 10】



I I

で示される化合物またはその塩と接触させて式Iの塩を形成させることを特徴とする、方法。

【請求項 4 6】

10 未満の温度条件にて行うことを特徴とする、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 4 7】

式Iの塩が少なくとも50%収率である、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 4 8】

式Iの塩が少なくとも65%収率である、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 4 9】

式Iの塩が少なくとも75%収率である、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 0】

式Iの塩がグラムスケールまたはキログラムスケールにて製造される、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 5 1】

哺乳動物における血栓症および血栓症に関連する病態を予防または治療するための医薬の製造における請求項 1 記載の塩の使用。

【請求項 5 2】

哺乳動物におけるADP誘発性血小板凝集により少なくとも一部媒介される病態または疾患を予防または治療するための医薬の製造における請求項 1 記載の塩の使用。

【請求項 5 3】

請求項 1 記載の塩と血液サンプルとを接触させることを特徴とする、インビトロにて血液サンプルの凝固を阻害する方法。

【請求項 5 4】

哺乳動物が循環器疾患になりやすいか、または罹患している、請求項 5 2 記載の使用。

【請求項 5 5】

循環器疾患が急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症、一過性脳虚血発作、脳卒中、末梢血管疾患、子癇前症/子癇、深部静脈血栓症、塞栓症、播種性血管内凝固症候群および血栓性血小板減少性紫斑病；血管形成、頸動脈血管内膜切除術、CABG（冠動脈バイパス移植）術後、血管移植術、ステント、ステント内血栓症、および血管内器具および人工装具の挿入に起因する侵襲的治療後の血栓症と再狭窄の合併症；および遺伝性素因または癌と関連する凝固能高進状態からなる群から選択される少なくとも一つである、請求項 5 4 記載の使用。

【請求項 5 6】

化合物が経口、非経口または局所投与用である、請求項 5 1 記載の使用。

【請求項 5 7】

化合物が第二治療剤との併用投与用である、請求項 5 1 記載の使用。

【請求項 5 8】

第二治療剤が急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症、一過性脳虚血発作、脳卒中、末梢血管疾患、子癇前症/子癇、深部静脈血栓症、塞栓症、播種性血管内凝固症候群および血栓性血小板減少性紫斑病；血管形成、頸動脈血管内膜切除術、CABG（冠動脈バイパス移植）術後、血管移植術、ステント留置、および血管内器具および人工装具の挿入に

起因する侵襲的治療後の血栓症と再狭窄の合併症；および遺伝性素因および癌と関連する凝固能高進状態からなる群から選択される病態または障害の治療に有用である、請求項 5 7 記載の使用。

【請求項 5 9】

化合物が抗血小板化合物、抗凝固剤、線維素溶解剤、抗炎症性化合物、コレステロール低下剤、プロトンポンプ阻害剤、降圧薬、セロトニン阻害薬および硝酸塩（すなわちニトログリセリン）からなる群から選択される第二治療剤と併用投与される、請求項 5 7 記載の使用。

【請求項 6 0】

第二治療剤がGPIIB-IIIaアンタゴニスト、アスピリン、ホスホジエステラーゼIII阻害剤およびトロンボキサンA2レセプターアンタゴニストからなる群から選択される抗血小板化合物である、請求項 5 9 記載の使用。

【請求項 6 1】

第二治療剤がトロンビン阻害剤、クマジン、ヘパリン、およびfXa阻害剤からなる群から選択される抗凝固剤である、請求項 5 9 記載の使用。

【請求項 6 2】

第二治療剤が非ステロイド性抗炎症剤、シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤および関節リウマチ薬からなる群から選択される抗炎症性化合物である、請求項 5 9 記載の使用。

【請求項 6 3】

二次虚血事象の発生を予防するための医薬の製造における請求項 1 記載の塩の使用。

【請求項 6 4】

原発性および/または二次虚血事象が心筋梗塞、安定性または不安定狭心症、経皮冠動脈インターベンションおよび/またはステント留置後の急性再閉塞、再狭窄、末梢血管バールン血管形成および/またはステント留置、血栓性脳卒中、一過性脳虚血発作、可逆性虚血性神経障害および間欠性跛行からなる群から選択される、請求項 6 3 記載の使用。

【請求項 6 5】

原発性および/または二次虚血事象が血管形成および/またはステントなどの経皮冠動脈インターベンション（PCI）、急性心筋梗塞（AMI）、不安定狭心症（USA）、冠動脈疾患（CAD）、一過性脳虚血発作（TIA）、脳卒中、末梢血管疾患（PVD）、外科手術-冠動脈バイパス、頸動脈血管内膜切除術からなる群から選択される、請求項 6 3 記載の使用。

【請求項 6 6】

治療的有效量の請求項 1 記載の塩を医薬的に許容されるビヒクルまたは担体と混合することを特徴とする、医薬組成物の製造方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 9 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 9 3】

[4-(6-フルオロ-7-メチルアミノ-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-フェニル]-5-クロロ-チオフェン-2-イル-スルホニルウレアカリウム塩の結晶形態Aは、25にて20-90%RHで安定であるが25にて20および0%RHで脱水する2.5水和物である。カリウム塩の形態Aはナトリウム塩の非晶質形態と同様に安定であることが見出された。高温（40）および高相対湿度（75% RH）における加速安定性試験での一週間後において、いずれの塩形態の化学的純度の変化も観察されなかった。カリウム結晶形態Aの利点は、40% RHにて>15% w/w水を保持するナトリウム塩の非晶質形態より吸湿性が低いことである。カリウム塩の形態Bは半水和物および非吸湿性である。カリウム塩の形態Bはより長期間にわたるより良い物理的外観および取扱い特性を保持する。薬物の剤形の物理的外観における改善は、医師および患者の許容性を増強し、治療の成功可能性を増大する。