

【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】令和3年5月6日(2021.5.6)

【公表番号】特表2020-512350(P2020-512350A)

【公表日】令和2年4月23日(2020.4.23)

【年通号数】公開・登録公報2020-016

【出願番号】特願2019-553055(P2019-553055)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

C 0 7 D 401/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/454

C 0 7 D 401/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和3年3月26日(2021.3.26)

【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】

トシリル酸塩の一水和物である2-[4-[（3S）-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Iを含んでなり、トシリル酸塩の非化学量論的水和物である2-[4-[（3S）-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態IIおよびトシリル酸塩の無水物である2-[4-[（3S）-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態IIIを実質的に含まない、組成物であつて、

前記結晶形Iは、9.5°±0.2°、24.9°±0.2°および26.0°±0.2°の2値の回折角により特徴付けられ、かつ、12.4°±0.2°、13.2°±0.2°、17.4°±0.2°、18.4°±0.2°、21.0°±0.2°、25.6°±0.2°および26.9°±0.2°の2値からなる群から選択される少なくとも2つの回折角によりさらに特徴付けられ、

形態IIおよび形態IIIを実質的に含まないことは、前記組成物において、形態IIおよび形態IIIを合わせた総重量が形態I、形態IIおよび形態IIIを合わせた総重量の約6%（w/w）未満であることを意味し、

トシリル酸塩の非化学量論的水和物である2-[4-[（3S）-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態IIは、9.7°±0.3°、12.8°±0.3°、17.9°±0.3°、19.7°±0.3°および21.8°±0.3°の2値の回折角を含むX線粉末回折（XRPD）により特徴付けられ、かつ、

トシリル酸塩の無水物である2-[4-[（3S）-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態IIIは、17.8°±0.2°、19.0°±0.2°および22.8°±0.2°の2値の回折角を含むX線粉末回折（

X R P D )により特徴付けられる、前記組成物。

【請求項 2】

トシリ酸塩の一水和物である 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 Iが図 1 に実質的に合致する X 線粉末回折パターンにより特徴付けられる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記結晶形 I が  $12.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.6^\circ \pm 0.2^\circ$ および  $26.9^\circ \pm 0.2^\circ$ の 2 値の回折角を含む X 線粉末回折 (X R P D) により特徴付けられる、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記結晶形 I が  $12.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.6^\circ \pm 0.2^\circ$ および  $26.9^\circ \pm 0.2^\circ$ の 2 値からなる群から選択される少なくとも 3 つの回折角を含む X 線粉末回折 (X R P D) により特徴付けられる、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記結晶形 I が  $12.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.6^\circ \pm 0.2^\circ$ および  $26.9^\circ \pm 0.2^\circ$ の 2 値からなる群から選択される少なくとも 4 つの回折角を含む X 線粉末回折 (X R P D) により特徴付けられる、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記結晶形 I が図 2 に実質的に示される示差走査熱量測定パターンにより特徴付けられる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記結晶形 I が図 3 に実質的に示されるラマン分光パターンにより特徴付けられる、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記結晶形 I が図 5 に実質的に示される動的水蒸気吸着パターンにより特徴付けられる、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記結晶形 I が図 4 に実質的に示される赤外線分光パターンにより特徴付けられる、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

形態 III の存在が、 $17.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$ および  $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ の 2 値からなる群から選択される少なくとも 1 つの回折角により特徴付けられる、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

形態 II および形態 III を実質的に含まないことが、形態 II および形態 III を合わせた総重量が形態 I 、形態 II および形態 III を合わせた総重量の約 4 % (w / w) 未満であることを意味する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

形態 II および形態 III を実質的に含まないことが、形態 II および形態 III を合わせた総重量が形態 I 、形態 II および形態 III を合わせた総重量の約 3 % (w / w) 未満であることを意味する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

形態 II および形態 III を実質的に含まないことが、形態 II および形態 III を合わせた総重量が形態 I 、形態 II および形態 III を合わせた総重量の約 2 % (w / w) 未満であることを意味する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

形態 II および形態 III を実質的に含まないことが、形態 II および形態 III を合

わせた総重量が形態Ⅰ、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量の約1% (w/w) 未満であることを意味する、請求項1~10のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項15】

トシリ酸塩の非化学量論的水和物である2-[4-[3S]-ピペリジン-3-イル]フェニル}-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅱを含んでなり、トシリ酸塩の一水和物である2-[4-[3S]-ピペリジン-3-イル]フェニル}-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅰを実質的に含まない組成物であって、

前記結晶形Ⅱは、9.7°±0.3°、12.8°±0.3°、17.9°±0.3°、19.7°±0.3°および21.8°±0.3°の2値の回折角を含むX線粉末回折(XRPD)により特徴付けられ、

トシリ酸塩の一水和物である2-[4-[3S]-ピペリジン-3-イル]フェニル}-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅰは、9.5°±0.2°、24.9°±0.2°および26.0°±0.2°の2値の回折角を含むX線粉末回折(XRPD)により特徴付けられ、かつ、12.4°±0.2°、13.2°±0.2°、17.4°±0.2°、18.4°±0.2°、21.0°±0.2°、25.6°±0.2°および26.9°±0.2°の2値からなる群から選択される少なくとも2つの回折角によりさらに特徴付けられる、前記組成物。

#### 【請求項16】

前記結晶形Ⅱが図9に実質的に合致する形態ⅡのX線粉末回折パターンによって実質的に特徴付けられる、請求項15の組成物。

#### 【請求項17】

トシリ酸塩の無水物である2-[4-[3S]-ピペリジン-3-イル]フェニル}-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形ⅡⅡを含んでなり、トシリ酸塩の一水和物である2-[4-[3S]-ピペリジン-3-イル]フェニル}-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅰを実質的に含まない組成物であって、

前記結晶形ⅡⅡは、17.8°±0.2°、19.0°±0.2°および22.8°±0.2°の2値の回折角を含むX線粉末回折(XRPD)により特徴付けられ、

トシリ酸塩の一水和物である2-[4-[3S]-ピペリジン-3-イル]フェニル}-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅰは、9.5°±0.2°、24.9°±0.2°および26.0°±0.2°の2値の回折角を含むX線粉末回折(XRPD)により特徴付けられ、かつ、12.4°±0.2°、13.2°±0.2°、17.4°±0.2°、18.4°±0.2°、21.0°±0.2°、25.6°±0.2°および26.9°±0.2°の2値からなる群から選択される少なくとも2つの回折角によりさらに特徴付けられる、前記組成物。

#### 【請求項18】

前記結晶形ⅡⅡが図9に実質的に合致する形態ⅡⅡのX線粉末回折パターンによって実質的に特徴付けられる、請求項17の組成物。

#### 【請求項19】

トシリ酸塩の一水和物である2-[4-[3S]-ピペリジン-3-イル]フェニル}-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅰを、トシリ酸塩の非化学量論的水和物である2-[4-[3S]-ピペリジン-3-イル]フェニル}-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態ⅡⅠおよびトシリ酸塩の無水物である2-[4-[3S]-ピペリジン-3-イル]フェニル}-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態ⅡⅡを実質的に含まずに製造する方法であって、

トシリ酸塩の非化学量論的水和物である2-[4-[3S]-ピペリジン-3-イル]フェニル}-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態Ⅱもしくはトシリ酸塩の無水物である2-[4-[3S]-ピペリジン-3-イル]フェニル}-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態ⅡⅡ、またはそれらの混合物を含んでなる組成物を、水：有機溶媒比が約10:1~約400:1(v/v)の溶媒に溶解させること、お

より結晶形 I を結晶化させることを含んでなり、

トシリ酸塩の一水和物である 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I が、 9 . 5 ° ± 0 . 2 ° 、 24 . 9 ° ± 0 . 2 ° および 26 . 0 ° ± 0 . 2 ° の 2 値の回折角により特徴付けられ、かつ、 12 . 4 ° ± 0 . 2 ° 、 13 . 2 ° ± 0 . 2 ° 、 17 . 4 ° ± 0 . 2 ° 、 18 . 4 ° ± 0 . 2 ° 、 21 . 0 ° ± 0 . 2 ° 、 25 . 6 ° ± 0 . 2 ° および 26 . 9 ° ± 0 . 2 ° の 2 値からなる群から選択される少なくとも 2 つの回折角によりさらに特徴付けられ、トシリ酸塩の非化学量論的水和物である 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 II が、 9 . 7 ° ± 0 . 3 ° 、 12 . 8 ° ± 0 . 3 ° 、 17 . 9 ° ± 0 . 3 ° 、 19 . 7 ° ± 0 . 3 ° および 21 . 8 ° ± 0 . 3 ° の 2 値の回折角を含む X 線粉末回折 ( X R P D ) により特徴付けられ

トシリ酸塩の無水物である 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 III が、 17 . 8 ° ± 0 . 2 ° 、 19 . 0 ° ± 0 . 2 ° および 22 . 8 ° ± 0 . 2 ° の 2 値の回折角を含む X 線粉末回折 ( X R P D ) により特徴付けられる、前記方法。

#### 【請求項 20】

トシリ酸塩の非化学量論的水和物である 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 II はトシリ酸塩の無水物である 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 III 、またはそれらの混合物を含んでなる組成物を、水 : 有機溶媒比が約 10 : 1 ~ 約 400 : 1 ( v / v ) の溶媒に溶解させること、および結晶形 I を結晶化させることによって製造された、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項 21】

前記水 : 有機溶媒比が約 10 : 1 ( v / v ) 、約 50 : 1 ( v / v ) 、約 100 : 1 ( v / v ) 、約 200 : 1 ( v / v ) 、約 300 : 1 ( v / v ) 、または約 400 : 1 ( v / v ) である、請求項 20 に記載の組成物。

#### 【請求項 22】

前記有機溶媒がアセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、メチル t e r t - プチルエーテル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、またはそれらの任意の組合せである、請求項 20 に記載の組成物。

#### 【請求項 23】

前記有機溶媒が 2 - プロパノール、酢酸、ギ酸、またはそれらの任意の組合せである、請求項 20 に記載の組成物。

#### 【請求項 24】

医薬組成物である、請求項 1 ~ 14 および 20 ~ 23 のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項 25】

請求項 1 ~ 14 および 20 ~ 23 のいずれか一項に記載の組成物と少なくとも 1 つの薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

#### 【請求項 26】

経口投与形である、請求項 25 の医薬組成物。

#### 【請求項 27】

経口投与形が錠剤またはカプセル剤である、請求項 26 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 28】

密封容器に使用説明書とともに請求項 27 に記載の医薬組成物の複数の単位用量を含んでなる製品。

#### 【請求項 29】

インダクションシール、乾燥剤、またはそれらの任意の組合せをさらに含んでなる、請求項 28 に記載の製品。

**【請求項 30】**

単位投与形である、請求項25～27のいずれか一項に記載の医薬組成物。