

【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2年7月9日(2020.7.9)

【公表番号】特表2019-522650(P2019-522650A)

【公表日】令和1年8月15日(2019.8.15)

【年通号数】公開・登録公報2019-033

【出願番号】特願2018-566470(P2018-566470)

【国際特許分類】

C 07 D 413/04	(2006.01)
A 61 K 31/4245	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 25/02	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 25/14	(2006.01)
A 61 P 25/16	(2006.01)
A 61 P 15/10	(2006.01)

【F I】

C 07 D 413/04	C S P
A 61 K 31/4245	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 43/00	1 0 5
A 61 P 25/00	
A 61 P 25/02	
A 61 P 25/02	1 0 1
A 61 P 25/02	1 0 3
A 61 P 27/02	
A 61 P 25/28	
A 61 P 25/14	
A 61 P 25/16	
A 61 P 15/10	

【手続補正書】

【提出日】令和2年6月1日(2020.6.1)

【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-(5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸の結晶形態であって、該結晶形態が少なくとも14.8°±0.2°に特徴的な散乱角(2)を示すX線粉末回折を有する、結晶形態。

【請求項2】

少なくとも14.8°±0.2°、及び20.7°±0.2°に特徴的な散乱角(2)を示すX線粉末回折を有する、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項3】

少なくとも $14.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 4】

少なくとも $14.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 5】

少なくとも $14.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び $21.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 6】

少なくとも $14.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び $28.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 7】

268 ± 4 に吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 8】

40 ± 4 と 100 ± 4 との間で 0.5% 未満の重量損失を示す熱重量分析サーモグラムを有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の結晶形態と、医薬的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 10】

$4 - (5 - (4, 7 - \text{ジメチルベンゾフラン-2-イル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール-3-イル})$ 安息香酸の他の結晶形態を実質的に含まない、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

組成物全体における (a) $4 - (5 - (4, 7 - \text{ジメチルベンゾフラン-2-イル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール-3-イル})$ 安息香酸の他の結晶形態の総重量の、(b) $4 - (5 - (4, 7 - \text{ジメチルベンゾフラン-2-イル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール-3-イル})$ 安息香酸の結晶形態 4 の重量との比が、 $1 : 10$ 未満である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の結晶形態と、医薬的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを混合するステップを含む、医薬組成物の調製方法。

【請求項 13】

療法による、ヒトまたは動物の体の治療に使用するための、請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

神経学的損傷；

中枢神経系 (CNS) の損傷；

末梢神経系 (PNS) の損傷；

神経損傷；

PNS の神経損傷；

CNS の神経損傷；

脊髄損傷；

外傷によって生じた脊髄損傷；
視神経損傷；
緑内障によって生じた視神経損傷；
神経障害；
P N S の神経障害；
C N S の神経障害；
脊髄の神経障害；
視神経の神経障害；
糖尿病性神経障害；
A I D S 神経障害；
ハンセン病神経障害；
末梢の神経障害；
多発性神経障害、単神経障害、多発単神経炎、または自律神経障害；
神経変性障害；
認知障害、記憶機能障害 (memory impairment)、記憶欠損、老年認知症、アルツハイマー病、初期段階のアルツハイマー病、中間段階のアルツハイマー病、後期段階のアルツハイマー病、認知機能障害 (cognitive impairment)、または軽度認知機能障害；
ハンチントン病；
パーキンソン病；
運動神経疾患；
局所麻痺；
ベル麻痺；
神経起因性 (neurally-based) インポテンス；
前立腺全摘除後に神経外傷によって生じた神経起因性インポテンス；
麻痺；
単麻痺、四肢麻痺、または対麻痺；
神経学的損傷によって生じた神経学的障害；
神経障害によって生じた神経学的障害；または
神経障害によって生じた神経学的損傷

の治療に使用するための、請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の結晶形態の調製方法であって、

(a) 4 - (5 - (4, 7 -ジメチルベンゾフラン - 2 -イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 -イル) 安息香酸とエタノールとの混合物を加熱するステップ；

(b) 前記混合物を冷却するステップ；及び

(c) 前記混合物から前記結晶形態を単離するステップ

を順に含み、

任意選択で、

4 - (5 - (4, 7 -ジメチルベンゾフラン - 2 -イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 -イル) 安息香酸とエタノールとの前記混合物は、固体 4 - (5 - (4, 7 -ジメチルベンゾフラン - 2 -イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 -イル) 安息香酸とエタノールとの混合物であり、及び / または

前記加熱は、40 から前記混合物の還流温度の温度で行われ、及び / または

前記加熱は、30 分 ~ 24 時間の期間行われ、及び / または

前記冷却は、5 ~ 30 の温度まで行われ、及び / または

前記冷却の後に、(b') 前記冷却された混合物を熟成させるステップを行い、任意選択で、前記熟成は、30 分 ~ 24 時間の期間行われる、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 4 5 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 4 5 2】

前述の記載内容において、本発明の原理、好ましい実施形態、及び実施様式について説明した。しかしながら、本発明は、議論した特定の実施形態に限定されるように解釈されるべきではない。その代わりとして、上記の実施形態は、限定的というよりはむしろ例示的であると見なされるべきであり、本発明の範囲から逸脱することなく、こうした実施形態において、当業者は変形形態をつくり得ると理解されるべきである。

本発明は例えば以下の態様を含む。

[項 1]

4 - (5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸の結晶形態であって、該結晶形態が形態 4 である、結晶形態。

[項 2]

少なくとも $14.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、項 1 に記載の結晶形態。

[項 3]

少なくとも $14.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、項 1 に記載の結晶形態。

[項 4]

少なくとも $14.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、項 1 に記載の結晶形態。

[項 5]

少なくとも $14.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、項 1 に記載の結晶形態。

[項 6]

少なくとも $14.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び $21.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、項 1 に記載の結晶形態。

[項 7]

少なくとも $14.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び $28.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、項 1 に記載の結晶形態。

[項 8]

$17.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ と $20.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ との間の特徴的な散乱角 (2) における任意のピークが、最も強いピークの約 2 % 未満のピーク強度を有する、X 線粉末回折を有する、項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の結晶形態。

[項 9]

実質的に図 9 に示されるような X 線粉末回折を有する、項 1 に記載の結晶形態。

[項 1 0]

約 268 ± 4 に吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の結晶形態。

[項 1 1]

実質的に図 10 に示されるような示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の結晶形態。

[項 1 2]

40 ± 4 と 100 ± 4 の間で約 0.5 % 未満の重量損失を示す熱重量分析サーモグラムを有する、項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の結晶形態。

[項 13]

実質的に図 11 に示されるような熱重量分析サーモグラムを有する、項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の結晶形態。

[項 14]

実質的に図 12 に示されるような動的水蒸気吸着の吸着 - 脱着プロファイルを有する、項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の結晶形態。

[項 15]

実質的に図 13 に示されるような動的水蒸気吸着の質量取り込みプロファイルを有する、項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の結晶形態。

[項 16]

項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の結晶形態と、医薬的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、組成物。

[項 17]

4 - (5 - (4, 7 -ジメチルベンゾフラン - 2 -イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 -イル) 安息香酸の他の結晶形態を実質的に含まない、項 16 に記載の組成物。

[項 18]

組成物全体における (a) 4 - (5 - (4, 7 -ジメチルベンゾフラン - 2 -イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 -イル) 安息香酸の他の結晶形態 (例えば、形態 1、2、及び 3) の総重量の、(b) 4 - (5 - (4, 7 -ジメチルベンゾフラン - 2 -イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 -イル) 安息香酸の結晶形態 4 の重量との比が、約 1 : 10 未満である、項 16 に記載の組成物。

[項 19]

項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の結晶形態と、医薬的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを混合するステップを含む、組成物の調製方法。

[項 20]

項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の結晶形態の調製方法であって、
(a) 4 - (5 - (4, 7 -ジメチルベンゾフラン - 2 -イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 -イル) 安息香酸とエタノールとの混合物を加熱するステップ；
(b) 前記混合物を冷却するステップ；及び
(c) 前記混合物から前記結晶形態を単離するステップ

を順に含む、方法。

[項 21]

4 - (5 - (4, 7 -ジメチルベンゾフラン - 2 -イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 -イル) 安息香酸とエタノールとの前記混合物が、固体 4 - (5 - (4, 7 -ジメチルベンゾフラン - 2 -イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 -イル) 安息香酸とエタノールとの混合物 (例えば、スラリー) である、項 20 に記載の方法。

[項 22]

前記加熱が、約 40 から前記混合物の還流温度 (例えば、約 78) の温度で行われる、項 20 または 21 に記載の方法。

[項 23]

前記加熱が、約 30 分 ~ 約 24 時間 (例えば、約 2 時間) の期間行われる、項 20 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法。

[項 24]

前記冷却が、約 5 ~ 約 30 (例えば、約 20) の温度まで行われる、項 20 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

[項 25]

前記冷却の後に、(b') 前記冷却された混合物を熟成させるステップを行う、項 20 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

[項 2 6]

前記熟成が、約 3 0 分～約 2 4 時間（例えば、約 1 時間）の期間行われる、項 2 5 に記載の方法。

[項 2 7]

インビトロまたはインビボにおける、レチノイン酸受容体（R A R）の活性化方法であって、R A R と、有効量の、項 1～1 5 のいずれか一項に記載の結晶形態、または項 1～1 5 のいずれか一項に記載の結晶形態から得られる 4 - (5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸とを接触させることを含む、方法。

[項 2 8]

インビトロまたはインビボにおける、R A R 及び／またはR A R との関連での、レチノイン酸受容体（R A R）の選択的活性化方法であって、R A R と、有効量の、項 1～1 5 のいずれか一項に記載の結晶形態、または項 1～1 5 のいずれか一項に記載の結晶形態から得られる 4 - (5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸とを接触させることを含む、方法。

[項 2 9]

インビトロまたはインビボにおける、神経細胞における、レチノイン酸受容体（R A R）の活性化方法であって、該細胞と、有効量の、項 1～1 5 のいずれか一項に記載の結晶形態、または項 1～1 5 のいずれか一項に記載の結晶形態から得られる 4 - (5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸とを接触させることを含む、方法。

[項 3 0]

インビトロまたはインビボにおける、神経細胞における、レチノイン酸受容体（R A R）の選択的活性化方法であって、該細胞と、有効量の、項 1～1 5 のいずれか一項に記載の結晶形態、または項 1～1 5 のいずれか一項に記載の結晶形態から得られる 4 - (5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸とを接触させることを含む、方法。

[項 3 1]

神経突起成長、神経突起伸長、及び／または神経突起再生の誘起方法または促進方法であって、インビトロまたはインビボにおいて、神経細胞と、有効量の、項 1～1 5 のいずれか一項に記載の結晶形態、または項 1～1 5 のいずれか一項に記載の結晶形態から得られる 4 - (5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸とを接触させることを含む、方法。

[項 3 2]

療法による、ヒトまたは動物の体の治療方法に使用するための、項 1～1 5 のいずれか一項に記載の結晶形態。

[項 3 3]

神経学的損傷；

中枢神経系（C N S）の損傷；

末梢神経系（P N S）の損傷；

神経損傷；

P N S の神経損傷；

C N S の神経損傷；

脊髄損傷；

外傷によって生じた脊髄損傷；

視神経損傷；

緑内障によって生じた視神経損傷；

神経障害；

P N S の神経障害；

C N S の神経障害；

脊髄の神経障害；
視神経の神経障害；
糖尿病性神経障害；
A I D S 神経障害；
ハンセン病神経障害；
末梢の神経障害；
多発性神経障害、単神経障害、多発单神経炎、または自律神経障害；
神経変性障害；
認知障害、記憶機能障害 (memory impairment)、記憶欠損、老年認知症、アルツハイマー病、初期段階のアルツハイマー病、中間段階のアルツハイマー病、後期段階のアルツハイマー病、認知機能障害 (cognitive impairment)、または軽度認知機能障害；
ハンチントン病；
パーキンソン病；
運動神経疾患；
局所麻痺；
ベル麻痺；
神経起因性 (neurally - based) インポテンス；
前立腺全摘除後に神経外傷によって生じた神経起因性インポテンス；
麻痺；
単麻痺、四肢麻痺、または対麻痺；
神経学的損傷によって生じた神経学的障害；
神経障害によって生じた神経学的障害；または
神経障害によって生じた神経学的損傷

の治療方法に使用するための、項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態。

[項34]

神経学的損傷；
中枢神経系 (CNS) の損傷；
末梢神経系 (PNS) の損傷；
神経損傷；
PNS の神経損傷；
CNS の神経損傷；
脊髄損傷；
外傷によって生じた脊髄損傷；
視神経損傷；
緑内障によって生じた視神経損傷；
神経障害；
PNS の神経障害；
CNS の神経障害；
脊髄の神経障害；
視神経の神経障害；
糖尿病性神経障害；
A I D S 神経障害；
ハンセン病神経障害；
末梢の神経障害；
多発性神経障害、単神経障害、多発单神経炎、または自律神経障害；
神経変性障害；
認知障害、記憶機能障害、記憶欠損、老年認知症、アルツハイマー病、初期段階のアルツハイマー病、中間段階のアルツハイマー病、後期段階のアルツハイマー病、認知機能障害、または軽度認知機能障害；

ハンチントン病；
パーキンソン病；
運動神経疾患；
局所麻痺；
ベル麻痺；
神経起因性インポテンス；
前立腺全摘除後に神経外傷によって生じた神経起因性インポテンス；
麻痺；
単麻痺、四肢麻痺、または対麻痺；
神経学的損傷によって生じた神経学的障害；
神経障害によって生じた神経学的障害；または
神経障害によって生じた神経学的損傷
の治療のための医薬の製造における、項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態の使用
。

[項35]

神経学的損傷；
中枢神経系（CNS）の損傷；
末梢神経系（PNS）の損傷；
神経損傷；
PNSの神経損傷；
CNSの神経損傷；
脊髄損傷；
外傷によって生じた脊髄損傷；
視神経損傷；
緑内障によって生じた視神経損傷；
神経障害；
PNSの神経障害；
CNSの神経障害；
脊髄の神経障害；
視神経の神経障害；
糖尿病性神経障害；
AIDS神経障害；
ハンセン病神経障害；
末梢の神経障害；
多発性神経障害、単神経障害、多発単神経炎、または自律神経障害；
神経変性障害；
認知障害、記憶機能障害、記憶欠損、老年認知症、アルツハイマー病、初期段階のアルツハイマー病、中間段階のアルツハイマー病、後期段階のアルツハイマー病、認知機能障害、または軽度認知機能障害；
ハンチントン病；
パーキンソン病；
運動神経疾患；
局所麻痺；
ベル麻痺；
神経起因性インポテンス；
前立腺全摘除後に神経外傷によって生じた神経起因性インポテンス；
麻痺；
単麻痺、四肢麻痺、または対麻痺；
神経学的損傷によって生じた神経学的障害；
神経障害によって生じた神経学的障害；または

神経障害によって生じた神経学的損傷

の治療方法であって、治療上有効な量の、項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態、または項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態から得られる4-(5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸を、治療を必要とする対象に投与することを含む、方法。