

【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20年7月17日(2008.7.17)

【公表番号】特表2008-505078(P2008-505078A)

【公表日】平成20年2月21日(2008.2.21)

【年通号数】公開・登録公報2008-007

【出願番号】特願2007-519301(P2007-519301)

【国際特許分類】

C 07 K 5/083 (2006.01)

A 61 K 38/00 (2006.01)

A 61 P 5/06 (2006.01)

C 07 K 1/30 (2006.01)

【F I】

C 07 K 5/083

A 61 K 37/02

A 61 P 5/06

C 07 K 1/30

【手続補正書】

【提出日】平成20年5月27日(2008.5.27)

【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】

結晶性(3R)-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)-3-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボン酸1,2,2-トリメチルヒドрагид。

【請求項2】

前記結晶性化合物が無水物である、請求項1に記載の結晶性化合物。

【請求項3】

前記結晶性化合物が水和物である、請求項1に記載の結晶性化合物。

【請求項4】

前記結晶性化合物が二水和物である、請求項3に記載の結晶性化合物。

【請求項5】

CuK放射を使用して測定される少なくとも1つの2値が約：10.1、11.1、17.6、20.0及び20.8よりなる群から選択されるX線粉末回折パターンを有する結晶性(3R)-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)-3-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボン酸1,2,2-トリメチルヒドрагид。

【請求項6】

CuK放射を使用して測定される少なくとも2つの2値が約：10.1、11.1、17.6、20.0及び20.8よりなる群から選択されるX線粉末回折パターンを有する、請求項5に記載の結晶性化合物。

【請求項7】

CuK放射を使用して測定される少なくとも1つの2値が約：9.6、17.3、18.2、22.1及び23.5よりなる群から選択されるX線粉末回折パターンを有する、請求項5又は6に記載の結晶性化合物。

【請求項8】

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 2 つの 2 値が約：9.6、17.3、18.2、22.1 及び 23.5 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 7 に記載の結晶性化合物。

【請求項 9】

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 1 つの 2 値が約：17.0、19.4、21.5、26.2 及び 33.3 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する結晶性 (3R)-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)-3-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボン酸 1,2,2-トリメチルヒドラジド。

【請求項 10】

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 2 つの 2 値が約：17.0、19.4、21.5、26.2 及び 33.3 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 9 に記載の結晶性化合物。

【請求項 11】

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 1 つの 2 値が約：9.3、23.3、20.4、22.9 及び 23.5 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 9 又は 10 に記載の結晶性化合物。

【請求項 12】

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 2 つの 2 値が約：9.3、23.3、20.4、22.9 及び 23.5 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 11 に記載の結晶性化合物。

【請求項 13】

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 1 つの 2 値が約 19.2、20.1、23.0、26.2 及び 27.0 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する結晶性 (3R)-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)-3-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボン酸 1,2,2-トリメチルヒドラジド。

【請求項 14】

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 2 つの 2 値が約 19.2、20.1、23.0、26.2 及び 27.0 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 13 に記載の結晶性化合物。

【請求項 15】

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 1 つの 2 値が約：16.3、21.4、24.0、29.8 及び 31.5 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 13 又は 14 に記載の結晶性化合物。

【請求項 16】

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 2 つの 2 値が約：16.3、21.4、24.0、29.8 及び 31.5 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 15 に記載の結晶性化合物。

【請求項 17】

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 1 つの 2 値が約 10.2、11.2、18.7、20.6 及び 23.4 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する結晶性 (3R)-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)-3-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボン酸 1,2,2-トリメチルヒドラジド。

【請求項 18】

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 2 つの 2 値が約 10.2、11.2、18.7、20.6 及び 23.4 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 17 に記載の結晶性化合物。

【請求項 19】

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 1 つの 2 値が約 9.9、13.8、14.3、16.7 及び 19.8 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 17 又は 18 に記載の結晶性化合物。

**【請求項 2 0】**

CuK 放射を使用して測定される少なくとも 2 つの 2 値が約 9.9、13.8、14.3、16.7 及び 19.8 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 19 に記載の結晶性化合物。

**【請求項 2 1】**

CuK 放射を使用して測定される少なくとも 1 つの 2 値が約：10.1、17.0、20.6 及び 23.0 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する結晶性 (3R)-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)-3-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボン酸 1,2,2-トリメチルヒドラジド。

**【請求項 2 2】**

CuK 放射を使用して測定される次の 2 値：約 17.6、19.2、23.0、23.4、26.2 及び 33.3 のうちの少なくとも 1 つを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 21 に記載の結晶性化合物。

**【請求項 2 3】**

CuK 放射を使用して測定される次の 2 値：約 9.5、16.7、17.5、17.9、20.0、21.5、23.5、23.9 及び 27.5 のうちの少なくとも 1 つを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 21 又は 22 に記載の結晶性化合物。

**【請求項 2 4】**

次の工程：

(a) (3R)-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)-3-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボン酸 1,2,2-トリメチルヒドラジドと溶媒とを混合させ、

(b) 該溶媒から該結晶を沈殿させ、及び

(c) 該結晶を単離すること

を含む、結晶性 (3R)-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)-3-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボン酸 1,2,2-トリメチルヒドラジドの製造方法。

**【請求項 2 5】**

前記溶媒が水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール及びそれらの混合物よりなる群から選択される少なくとも 1 種を含む、請求項 24 に記載の方法。

**【請求項 2 6】**

前記溶媒がメタノールと水との混合物である、請求項 25 に記載の方法。

**【請求項 2 7】**

前記溶媒が、40% (v/v) のメタノール～60% (v/v) のメタノールを含む、請求項 26 に記載の方法。

**【請求項 2 8】**

前記工程 (a) において、前記溶媒が、(3R)-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)-3-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボン酸 1,2,2-トリメチルヒドラジドとの混合中に高温である、請求項 24 に記載の方法。

**【請求項 2 9】**

前記工程 (a) において、前記溶媒を、(3R)-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)-3-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボン酸 1,2,2-トリメチルヒドラジドとの混合後に高温に加熱する、請求項 24 に記載の方法。

**【請求項 3 0】**

前記高温が 65 ～ 75 の間である、請求項 28 又は 29 に記載の方法。

**【請求項 3 1】**

前記工程 (b) において、前記結晶を前記溶媒の冷却によって沈殿させる、請求項 24 に記載の方法。

**【請求項 3 2】**

前記溶媒をおよそ周囲温度にまで冷却させる、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記工程(c)において、前記結晶を、前記溶媒から該結晶をろ過することによって単離する、請求項24に記載の方法。

【請求項34】

単離された結晶を乾燥させる工程をさらに含む、請求項24に記載の方法。

【請求項35】

請求項24に記載の方法によって製造された結晶性(3R)-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)-3-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボン酸1,2,2-トリメチルヒドラジド。

【請求項36】

次の工程：

(a) {1-[ (1R)-2-] (3R)-3-ベンジル-3-(N,N',N'-トリメチルヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-(1H-3-インドリルメチル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-1-メチルエチル}カルバミン酸t-ブチルエステルと溶媒とを混合させ、

(b) 工程(a)からの混合物と酸とを混合させ、

(c) 工程(b)で形成された混合物を中和させ、

(d) 該溶媒から結晶を沈殿させ、及び

(e) 該結晶を単離すること

を含む、結晶性(3R)-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)-3-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボン酸1,2,2-トリメチルヒドラジドの製造方法。

【請求項37】

工程(a)における溶媒がメタノールであり、しかも工程(c)において前記混合物を水酸化カリウムと水との混合物で中和させる、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

前記酸がメタンスルホン酸である、請求項36に記載の方法。

【請求項39】

前記工程(a)において、前記溶媒が、{1-[ (1R)-2-] (3R)-3-ベンジル-3-(N,N',N'-トリメチルヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-(1H-3-インドリルメチル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-1-メチルエチル}カルバミン酸t-ブチルエステルとの混合中に高温である、請求項36に記載の方法。

【請求項40】

前記工程(a)において、前記溶媒を、{1-[ (1R)-2-] (3R)-3-ベンジル-3-(N,N',N'-トリメチルヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-(1H-3-インドリルメチル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-1-メチルエチル}カルバミン酸t-ブチルエステルとの混合後に高温に加熱する、請求項36に記載の方法。

【請求項41】

前記高温が50～75である、請求項39又は40に記載の方法。

【請求項42】

前記工程(d)において、前記溶媒を冷却させることによって結晶を沈殿させる、請求項36に記載の方法。

【請求項43】

前記溶媒をおよそ周囲温度にまで冷却させる、請求項42に記載の方法。

【請求項44】

前記工程(e)において、前記結晶を前記溶媒からろ過することによって該結晶を単離する、請求項36に記載の方法。

**【請求項 4 5】**

単離された結晶を乾燥させる工程をさらに含む、請求項 3 6 に記載の方法。

**【請求項 4 6】**

請求項 3 6 に記載の方法によって製造された結晶性 (3 R) - 1 - (2 - メチルアラニル - D - トリプトフィル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 - ピペリジンカルボン酸 1 , 2 , 2 - トリメチルヒドラジド。

**【請求項 4 7】**

結晶性 (3 R) - 1 - (2 - メチルアラニル - D - トリプトフィル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 - ピペリジンカルボン酸 1 , 2 , 2 - トリメチルヒドラジド及び少なくとも 1 種の薬学的に許容できるキャリヤー又は希釈剤を含む医薬組成物。

**【請求項 4 8】**

哺乳動物の下垂体からの成長ホルモンの放出を刺激するための医薬組成物であって、治療に有効な量の結晶性 (3 R) - 1 - (2 - メチルアラニル - D - トリプトフィル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 - ピペリジンカルボン酸 1 , 2 , 2 - トリメチルヒドラジドを含む医薬組成物。

**【請求項 4 9】**

哺乳動物の下垂体からの成長ホルモンの放出を刺激するための医薬組成物であって、Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 1 つの 2 値が約 : 10 . 1、11 . 1、17 . 6、20 . 0 及び 20 . 8 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、治療に有効な量の結晶性 (3 R) - 1 - (2 - メチルアラニル - D - トリプトフィル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 - ピペリジンカルボン酸 1 , 2 , 2 - トリメチルヒドラジドを含む医薬組成物。

**【請求項 5 0】**

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 2 つの 2 値が約 : 10 . 1、11 . 1、17 . 6、20 . 0 及び 20 . 8 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 4 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 5 1】**

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 1 つの 2 値が約 : 9 . 6、17 . 3、18 . 2、22 . 1 及び 23 . 5 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 4 9 又は 5 0 に記載の医薬組成物。

**【請求項 5 2】**

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 2 つの 2 値が約 : 9 . 6、17 . 3、18 . 2、22 . 1 及び 23 . 5 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 5 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 5 3】**

哺乳動物の下垂体からの成長ホルモンの放出を刺激するための医薬組成物であって、Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 1 つの 2 値が約 : 17 . 0、19 . 4、21 . 5、26 . 2 及び 33 . 3 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、治療に有効な量の結晶性 (3 R) - 1 - (2 - メチルアラニル - D - トリプトフィル) - 3 - (フェニルメチル) - 3 - ピペリジンカルボン酸 1 , 2 , 2 - トリメチルヒドラジドを含む医薬組成物。

**【請求項 5 4】**

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 2 つの 2 値が約 : 17 . 0、19 . 4、21 . 5、26 . 2 及び 33 . 3 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 5 3 に記載の医薬組成物。

**【請求項 5 5】**

Cu K 放射を使用して測定される少なくとも 1 つの 2 値が約 : 9 . 3、23 . 3、20 . 4、22 . 9 及び 23 . 5 よりなる群から選択される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 5 3 又は 5 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 5 6】**

CuK 放射を使用して測定される少なくとも2つの2 値が約：9.3、23.3、20.4、22.9及び23.5よりなる群から選択されるX線粉末回折パターンを有する、請求項55に記載の医薬組成物。

【請求項57】

哺乳動物の下垂体からの成長ホルモンの放出を刺激するための医薬組成物であって、CuK 放射を使用して測定される少なくとも1つの2 値が約：19.2、20.1、23.0、26.2及び27.0よりなる群から選択されるX線粉末回折パターンを有する、治療に有効な量の結晶性(3R)-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)-3-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボン酸1,2,2-トリメチルヒドラジドを投与することを含む医薬組成物。

【請求項58】

CuK 放射を使用して測定される少なくとも2つの2 値が約：19.2、20.1、23.0、26.2及び27.0よりなる群から選択されるX線粉末回折パターンを有する、請求項57に記載の医薬組成物。

【請求項59】

CuK 放射を使用して測定される少なくとも1つの2 値が約：16.3、21.4、24.0、29.8及び31.5よりなる群から選択されるX線粉末回折パターンを有する、請求項57又は58に記載の医薬組成物。

【請求項60】

CuK 放射を使用して測定される少なくとも2つの2 値が約：16.3、21.4、24.0、29.8及び31.5よりなる群から選択されるX線粉末回折パターンを有する、請求項59に記載の医薬組成物。

【請求項61】

哺乳動物の下垂体からの成長ホルモンの放出を刺激するための医薬組成物であって、CuK 放射を使用して測定される少なくとも1つの2 値が約10.2、11.2、18.7、20.6及び23.4よりなる群から選択されるX線粉末回折パターンを有する、治療に有効な量の結晶性(3R)-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)-3-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボン酸1,2,2-トリメチルヒドラジドを含む医薬組成物。

【請求項62】

CuK 放射を使用して測定される少なくとも2つの2 值が約10.2、11.2、18.7、20.6及び23.4よりなる群から選択されるX線粉末回折パターンを有する、請求項61に記載の医薬組成物。

【請求項63】

CuK 放射を使用して測定される少なくとも1つの2 値が約：9.9、13.8、14.3、16.7及び19.8よりなる群から選択されるX線粉末回折パターンを有する、請求項61又は62に記載の医薬組成物。

【請求項64】

CuK 放射を使用して測定される少なくとも2つの2 値が約：9.9、13.8、14.3、16.7及び19.8よりなる群から選択されるX線粉末回折パターンを有する、請求項61又は62に記載の医薬組成物。

【請求項65】

哺乳動物の下垂体からの成長ホルモンの放出を刺激するための医薬組成物であって、CuK 放射を使用して測定される少なくとも1つの2 値が約：10.1、17.0、20.6及び23.0よりなる群から選択されるX線粉末回折パターンを有する、治療に有効な量の結晶性(3R)-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)-3-(フェニルメチル)-3-ピペリジンカルボン酸1,2,2-トリメチルヒドラジドを含む医薬組成物。

【請求項66】

CuK 放射を使用して測定される次の2 値：約17.6、19.2、23.0、2

3 . 4 、 2 6 . 2 及び 3 3 . 3 のうちの少なくとも 1 つを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 6 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 7】

C u K 放射を使用して測定される次の 2 値：約 9 . 5 、 1 6 . 7 、 1 7 . 5 、 1 7 . 9 、 2 0 . 0 、 2 1 . 5 、 2 3 . 5 、 2 3 . 9 及び 2 7 . 5 のうち少なくとも 1 つを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 6 5 又は 6 6 に記載の医薬組成物。