

【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 27 年 12 月 10 日 (2015.12.10)

【公表番号】特表 2014-533285 (P2014-533285A)

【公表日】平成 26 年 12 月 11 日 (2014.12.11)

【年通号数】公開・登録公報 2014-068

【出願番号】特願 2014-541391 (P2014-541391)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04 (2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04 1 0 8 Q

【手続補正書】

【提出日】平成 27 年 10 月 21 日 (2015.10.21)

【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

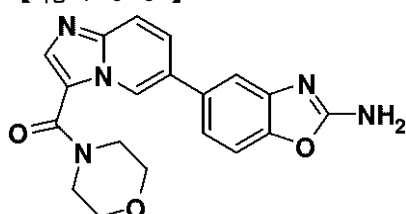
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1 0 6】



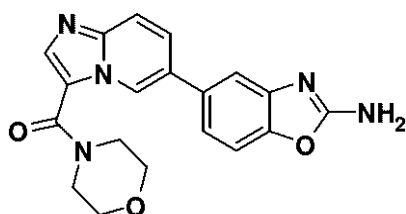
式 I

の塩の結晶質多形体。

【請求項 2】

前記塩は、式 I

【化 1 0 3】



式 I

の H C 1 塩である、請求項 1 に記載の結晶質多形体。

【請求項 3】

前記結晶質多形体は、2 が 9 . 2 ( ± 0 . 4 ) 度、17 . 5 ( ± 0 . 4 ) 度、24 . 5 ( ± 0 . 4 ) 度、27 . 4 ( ± 0 . 4 ) 度、および 28 . 2 ( ± 0 . 4 ) 度の X 線粉末回折ピークによって特徴付けられる H C 1 パターン 1 である、請求項 2 に記載の結晶質多形体。

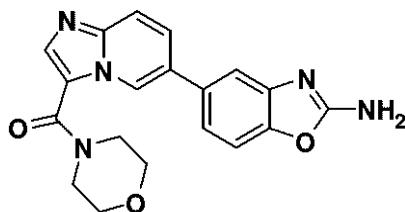
## 【請求項 4】

前記結晶質多形体は、2θ が 8.0 (±0.4) 度、16.0 (±0.4) 度、19.0 (±0.4) 度、26.5 (±0.4) 度、および 27.7 (±0.4) 度の X 線粉末回折ピークによって特徴付けられる H C 1 パターン 2 である、請求項 2 に記載の結晶質多形体。

## 【請求項 5】

前記塩は、式 I

## 【化 104】



式 I

の H B r 塩である、請求項 1 に記載の結晶質多形体。

## 【請求項 6】

前記結晶質多形体は、2θ が 18.5 (±0.4) 度、21.6 (±0.4) 度、22.8 (±0.4) 度、および 26.1 (±0.4) 度の X 線粉末回折ピークによって特徴付けられる H B r パターン 1 である、請求項 5 に記載の結晶質多形体。

## 【請求項 7】

前記結晶質多形体は、2θ が 9.1 (±0.4) 度、17.3 (±0.4) 度、21.1 (±0.4) 度、および 27.2 (±0.4) 度の X 線粉末回折ピークによって特徴付けられる H B r パターン 2 である、請求項 5 に記載の結晶質多形体。

## 【請求項 8】

請求項 2 に記載の結晶質多形体の治療有効量と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

## 【請求項 9】

前記結晶質多形体は、2θ が 9.2 (±0.4) 度、17.5 (±0.4) 度、24.5 (±0.4) 度、27.4 (±0.4) 度、および 28.2 (±0.4) 度の X 線粉末回折ピークによって特徴付けられる H C 1 パターン 1 である、請求項 8 に記載の組成物。

## 【請求項 10】

前記結晶質多形体は、2θ が 8.0 (±0.4) 度、16.0 (±0.4) 度、19.0 (±0.4) 度、26.5 (±0.4) 度、および 27.7 (±0.4) 度の X 線粉末回折ピークによって特徴付けられる H C 1 パターン 2 である、請求項 8 に記載の組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

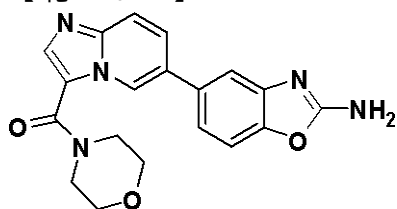
本発明の新規の特長を、添付の特許請求の範囲で詳細に述べる。本発明の特長および利点の理解は、本発明の原理が利用される例となる実施形態について記載した以下の詳細な説明、および添付の図面を参照することによって得ることができる。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

式 I

【化 1 0 1】



の化合物の薬学的に許容される多形体を作製する方法であって、

( i ) 式 I の化合物を有機溶媒に懸濁させることと、

( i i ) 前記懸濁液に酸を添加して、混合物を得ることと、

( i i i ) 前記混合物を、少なくとも 1 回の加熱および冷却サイクルに供することと、

( i v ) 前記多形体を単離することと、を含む、方法。

( 項目 2 )

前記有機溶媒は、メタノール、エタノール、THF、ニトロメタン、アセトニトリル、メチルエチルケトン (MEK)、酢酸エチル、1, 4 - ジオキサン、ジクロロメタン、DMSO、メチル - t ブチルエーテル (MTBE)、イソプロピルアルコール (IPA)、アセトン、N - メチルピロリドン (NMP)、酢酸ブチル、またはトルエンを含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 )

前記酸は、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、L - アスパラギン酸、p - トルエンスルホン酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸 (EDSA)、塩酸 (HCl)、臭化水素酸 (HBr)、クエン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、フマル酸、硫酸、マレイン酸、メタンスルホン酸 (MSA)、リン酸、またはシュウ酸を含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 4 )

前記加熱サイクルは、- 5 ~ 30 で開始する、項目 1 に記載の方法。

( 項目 5 )

前記冷却サイクルは、40 ~ 100 で開始する、項目 1 に記載の方法。

( 項目 6 )

前記少なくとも 1 回の加熱および冷却サイクルは、25 ~ 50 で実行される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 7 )

前記加熱または冷却サイクルは、0.1 ~ 10 / 分、例えば、1 / 分で勾配する、項目 1 に記載の方法。

( 項目 8 )

各前記加熱または冷却サイクルは、1 時間 ~ 10 週間継続する、項目 1 に記載の方法。

( 項目 9 )

前記有機溶媒は、ニトロメタン、THF、メチルエチルケトン (MEK)、またはアセトニトリルである、項目 1 に記載の方法。

( 項目 10 )

前記酸は、THF 中 0.1 ~ 5.0 M の HCl である、項目 9 に記載の方法。

( 項目 11 )

前記酸は、THF 中 1 M の HCl である、項目 10 に記載の方法。

( 項目 12 )

前記多形体は、結晶質 HCl 塩である、項目 11 に記載の方法。

( 項目 13 )

前記結晶質 HCl 塩は、2θ が 9.2 (± 0.4) 度、17.5 (± 0.4) 度、24.5 (± 0.4) 度、27.4 (± 0.4) 度、および 28.2 (± 0.4) 度に X 線粉

末回折ピークを有する、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

前記酸は、THF 中 0.1 ~ 5.0 M の HBr である、項目 9 に記載の方法。

(項目 15)

前記酸は、THF 中 1 M の HBr である、項目 14 に記載の方法。

(項目 16)

前記多形体は、結晶質 HBr 塩である、項目 15 に記載の方法。

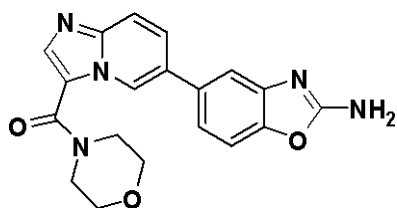
(項目 17)

前記結晶質 HBr 塩は、2θ が 18.5 (± 0.4) 度、21.6 (± 0.4) 度、22.8 (± 0.4) 度、および 26.1 (± 0.4) 度に X 線粉末回折ピークを有する、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

式 I

【化 102】



の化合物の薬学的に許容される多形体を作製する方法であって、

(i) 式 I の化合物を酸性水溶液に溶解して、溶液を得ることと、

(ii) 前記溶液を有機溶媒と混合することと、

(iv) 前記多形体を単離することと、を含む、方法。

(項目 19)

前記酸性水溶液は、HCl 水溶液である、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

前記 HCl 水溶液の濃度は、1 重量% ~ 37 重量% である、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記 HCl 水溶液の濃度は、36 ~ 37 重量% である、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

前記酸性水溶液は、HBr 水溶液である、項目 21 に記載の方法。

(項目 23)

前記 HBr 水溶液の濃度は、1 重量% ~ 48 重量% である、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

前記 HBr 水溶液の濃度は、47 ~ 48 重量% である、項目 23 に記載の方法。

(項目 25)

前記有機溶媒は、メタノール、エタノール、THF、ニトロメタン、アセトニトリル、メチルエチルケトン (MEK)、酢酸エチル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、DMSO、メチルブチルエーテル (MTBE)、イソプロピルアルコール (IPA)、アセトン、n-メチルピロリドン (NMP)、酢酸ブチル、またはトルエンを含む、項目 18 に記載の方法。

(項目 26)

前記有機溶媒は、THF である、項目 25 に記載の方法。

(項目 27)

前記酸性水溶液は、36 ~ 37 重量% の濃度の HCl 水溶液である、項目 26 に記載の方法。

(項目 28)

前記多形体は、結晶質 H C l 塩である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 2 9 )

前記結晶質 H C l 塩は、2 θ が 8 . 0 ( ± 0 . 4 ) 度、1 6 . 0 ( ± 0 . 4 ) 度、1 9 . 0 ( ± 0 . 4 ) 度、2 6 . 5 ( ± 0 . 4 ) 度、および 2 7 . 7 ( ± 0 . 4 ) 度に X 線粉末回折ピークを有する、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0 )

前記酸性水溶液は、4 7 ~ 4 8 重量 % の濃度の H B r 水溶液である、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 3 1 )

前記多形体は、結晶質 H B r 塩である、項目 3 0 に記載の方法。

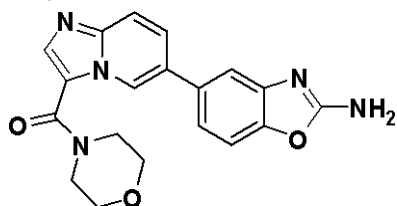
(項目 3 2 )

前記結晶質 H B r 塩は、2 θ が 9 . 1 ( ± 0 . 4 ) 度、1 7 . 3 ( ± 0 . 4 ) 度、2 1 . 1 ( ± 0 . 4 ) 度、および 2 7 . 2 ( ± 0 . 4 ) 度に X 線粉末回折ピークを有する、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3 )

式 I

【化 1 0 3】



の化合物の H C l 塩の結晶質多形体。

(項目 3 4 )

前記結晶質多形体は、2 θ が 9 . 2 ( ± 0 . 4 ) 度、1 7 . 5 ( ± 0 . 4 ) 度、2 4 . 5 ( ± 0 . 4 ) 度、2 7 . 4 ( ± 0 . 4 ) 度、および 2 8 . 2 ( ± 0 . 4 ) 度に X 線粉末回折ピークを有する、項目 3 3 に記載の結晶質多形体。

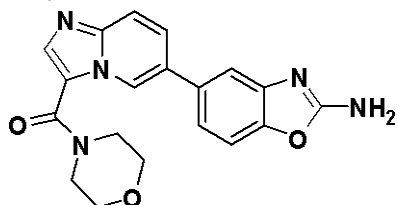
(項目 3 5 )

前記結晶質多形体は、2 θ が 8 . 0 ( ± 0 . 4 ) 度、1 6 . 0 ( ± 0 . 4 ) 度、1 9 . 0 ( ± 0 . 4 ) 度、2 6 . 5 ( ± 0 . 4 ) 度、および 2 7 . 7 ( ± 0 . 4 ) 度に X 線粉末回折ピークを有する、項目 3 3 に記載の結晶質多形体。

(項目 3 6 )

式 I

【化 1 0 4】



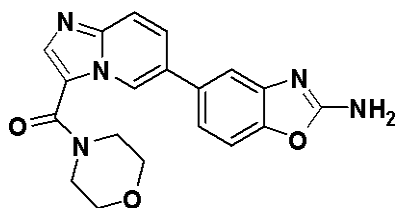
の化合物の H B r 塩の結晶質多形体。

(項目 3 7 )

前記結晶質多形体は、2 θ が 1 8 . 5 ( ± 0 . 4 ) 度、2 1 . 6 ( ± 0 . 4 ) 度、2 2 . 8 ( ± 0 . 4 ) 度、および 2 6 . 1 ( ± 0 . 4 ) 度に X 線粉末回折ピークを有する、項目 3 6 に記載の結晶質多形体。

( 項目 3 8 )

前記結晶質多形体は、 $2\theta$  が  $9.1 (\pm 0.4)$  度、 $17.3 (\pm 0.4)$  度、 $21.1 (\pm 0.4)$  度、および  $27.2 (\pm 0.4)$  度に X 線粉末回折ピークを有する、項目 3 6 に記載の結晶質多形体。

( 項目 3 9 )式 I【化 1 0 5】

の化合物の HCl 塩の治療有効量と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

( 項目 4 0 )

前記 HCl 塩は、 $2\theta$  が  $9.2 (\pm 0.4)$  度、 $17.5 (\pm 0.4)$  度、 $24.5 (\pm 0.4)$  度、 $27.4 (\pm 0.4)$  度、および  $28.2 (\pm 0.4)$  度に X 線粉末回折ピークを有する、項目 3 9 に記載の組成物。

( 項目 4 1 )

前記 HCl 塩は、 $2\theta$  が  $8.0 (\pm 0.4)$  度、 $16.0 (\pm 0.4)$  度、 $19.0 (\pm 0.4)$  度、 $26.5 (\pm 0.4)$  度、および  $27.7 (\pm 0.4)$  度に X 線粉末回折ピークを有する、項目 3 9 に記載の組成物。