

【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 471/04 108 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

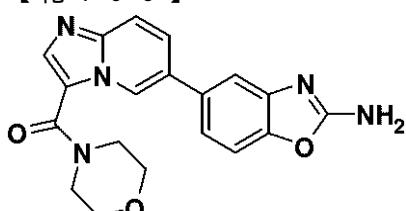
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I

【化106】



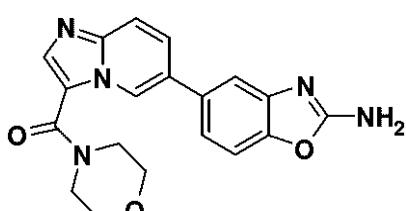
式I

の塩の結晶質多形体。

【請求項2】

前記塩は、式I

【化103】



式I

のHCl塩である、請求項1に記載の結晶質多形体。

【請求項3】

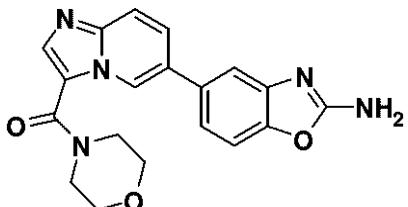
前記結晶質多形体は、2が9.2(±0.4)度、17.5(±0.4)度、24.5(±0.4)度、27.4(±0.4)度、および28.2(±0.4)度のX線粉末回折ピークによって特徴付けられるHClパターン1である、請求項2に記載の結晶質多形体。

【請求項4】

前記結晶質多形体は、2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HCl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HBr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、2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HBr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、2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HBr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、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HCl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、2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HCl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】

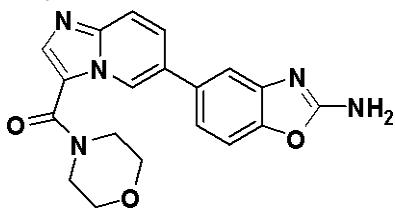
本発明の新規の特長を、添付の特許請求の範囲で詳細に述べる。本発明の特長および利点の理解は、本発明の原理が利用される例となる実施形態について記載した以下の詳細な説明、および添付の図面を参照することによって得ることができる。

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101】



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 ~ 5.0MのHClである、項目9に記載の方法。

(項目11)

前記酸は、THF中1M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、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0.1~5.0MのHBrである、項目9に記載の方法。

(項目15)

前記酸は、THF中1M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。

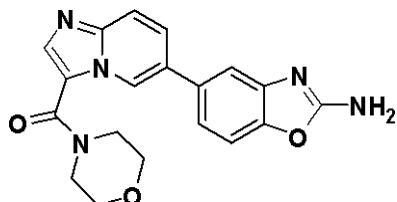
(項目17)

前記結晶質HBr塩は、2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、HC1水溶液である、項目18に記載の方法。

(項目20)

前記HC1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HC1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HC1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 1 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 1 塩は、2 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。

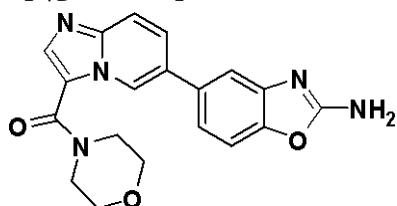
(項目 3 2)

前記結晶質 H B r 塩は、2 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 1 塩の結晶質多形体。

(項目 3 4)

前記結晶質多形体は、2 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。

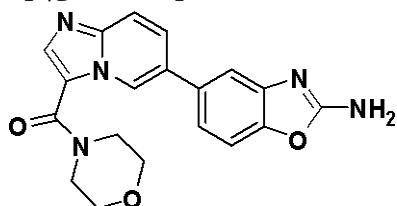
(項目 3 5)

前記結晶質多形体は、2 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 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。

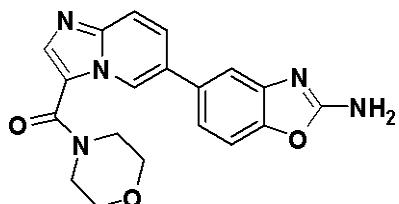
(項目38)

前記結晶質多形体は、2が9.1(±0.4)度、17.3(±0.4)度、21.1(±0.4)度、および27.2(±0.4)度にX線粉末回折ピークを有する、項目36に記載の結晶質多形体。

(項目39)

式I

【化105】



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40)

前記HCl塩は、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)度にX線粉末回折ピークを有する、項目39に記載の組成物。

(項目41)

前記HCl塩は、2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)度にX線粉末回折ピークを有する、項目39に記載の組成物。