

【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4年12月13日(2022.12.13)

【公開番号】特開2022-71072(P2022-71072A)

【公開日】令和4年5月13日(2022.5.13)

【年通号数】公開公報(特許)2022-084

【出願番号】特願2022-30942(P2022-30942)

【国際特許分類】

C 07 D 487/04 (2006.01)

10

A 61 K 31/519 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 37/02 (2006.01)

A 61 P 37/08 (2006.01)

【F I】

C 07 D 487/04 1 4 2

C 07 D 487/04 C S P

20

A 61 K 31/519

A 61 P 29/00

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 P 37/02

A 61 P 37/08

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月5日(2022.12.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

30

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

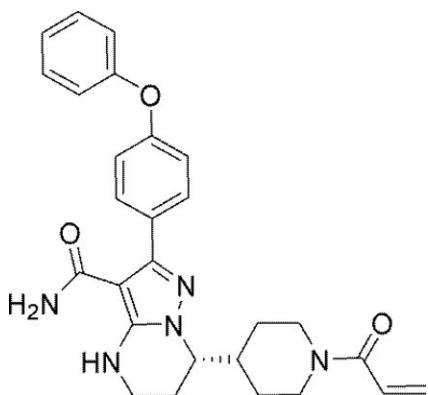
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

化合物1の結晶であつて、

【化1】



40

化合物1

前記結晶は、無水物であり、

50

X線粉末回折パターンが $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4 \pm 0.2^\circ$ 及び $21.4 \pm 0.2^\circ$ から独立して選択される2角度値を有する回折ピークを含む、結晶。

【請求項2】

X線粉末回折パターンが $12.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4 \pm 0.2^\circ$ 及び $21.4 \pm 0.2^\circ$ から独立して選択される2角度値を有する回折ピークを含むことを特徴とする、請求項1に記載の結晶。

【請求項3】

X線粉末回折パターンが $12.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7 \pm 0.2^\circ$ 及び $21.4 \pm 0.2^\circ$ から独立して選択される2角度値を有する回折ピークを含むことを特徴とする、請求項1に記載の結晶。

【請求項4】

結晶の融点が 139 ± 2 （開始温度）であることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の結晶。

【請求項5】

請求項1～4のいずれかに記載の結晶を調製する方法であって、以下のいずれかのステップを含む：

(a) 化合物1をDCMに溶解し、溶媒EAに交換し、EA/MTBEから再結晶するステップを経て目的の結晶を得る；

(b) 化合物1をEAに溶解し、ヘキサンを添加するステップを経て目的の結晶を得る；

(c) 化合物1を有機溶媒に溶解し、H₂Oを添加するステップを経て目的の結晶を得るところ、前記有機溶媒がアセトン又はDMAcである；

(d) 請求項1～4のいずれかに記載の結晶を有機溶媒に溶解し、H₂Oを加えるステップを経て目的の結晶を得るところ、前記有機溶媒がアセトン又はDMAcである；

(e) 化合物1を有機溶媒に溶解し、n-ヘプタンを加えるステップを経て目的の結晶を得るところ、前記有機溶媒がEtOAc、DCM、トルエン又は2-MeTHFである；

(f) 請求項1～4のいずれかに記載の結晶を有機溶媒に溶解し、n-ヘプタンを添加するステップを経て、目的の結晶を得るところ、前記有機溶媒がEtOAc、DCM、トルエン又は2-MeTHFである；

(g) 化合物1をアセトン又はEtOAcに溶解して溶液を得て、前記溶液をn-ヘプタンに入れ、室温で蒸発させるステップを経て、目的の結晶を得る；

(h) 請求項1～4のいずれか1項に記載の結晶をアセトン又はEtOAcに溶解して溶液を得て、この溶液をn-ヘプタンに入れ、室温で蒸発させるステップを経て、目的の結晶を得る、方法。

【請求項6】

請求項1～4のいずれかに記載の結晶が90%を超えるee値を有する、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

請求項1～4のいずれかに記載の結晶及び薬学上許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項8】

経口投与に適合する、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

1重量%～99重量%の請求項1～4のいずれかに記載の結晶を含む、請求項7又は8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

1重量%～70重量%の請求項1～4のいずれかに記載の結晶を含む、請求項7又は8

10

20

30

40

50

に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

10重量%～30重量%の請求項1～4のいずれかに記載の結晶を含む、請求項7又は8に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

対象におけるBtk活性の異常に関連する疾患を治療するための、請求項7～11のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記疾患が、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、癌、若しくはB細胞悪性腫瘍から選択されるB細胞増殖性疾患又はそれらの2つ以上の組み合わせから選択される疾患である、請求項12に記載の医薬組成物。10

【請求項 1 4】

前記B細胞増殖性疾患が、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、小リンパ性リンパ腫(SLL)、ワルデンストロームマクログロブリン血症(WM)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、有毛細胞白血病(HCL)、バーキット様白血病(BL)、及びそれらの2つ以上の組み合わせから選択されるB細胞悪性腫瘍である請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記B細胞増殖性疾患が、再発/難治性マントル細胞リンパ腫(R/R MCL)、再発/難治性慢性リンパ性白血病(R/R CLL)、再発/難治性の少リンパ球性リンパ腫(R/R SLL)、再発/難治性ワルデンストロームマクログロブリン血症(R/R WM)及びそれらの2つ以上の組み合わせから選択される再発/難治性B細胞悪性腫瘍である、請求項13に記載の医薬組成物。20

【請求項 1 6】

請求項1～4のいずれかに記載の結晶を40mg～320mgの用量で投与するのに適合する、請求項7～11のいずれかに記載の医薬組成物。

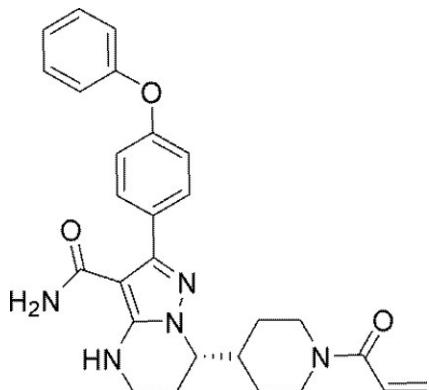
【請求項 1 7】

請求項1～4のいずれかに記載の結晶を1日2回(BID)160mg又は1日1回(QD)320mgの用量で投与する、請求項7～11のいずれかに記載の医薬組成物。30

【請求項 1 8】

非晶形の化合物1であって、

【化2】



化合物1

約79.7のガラス転移温度の中点温度を有する、非晶形の化合物1。

【請求項 1 9】

少なくとも90%のee値を有する、請求項18に記載の非晶形の化合物1。

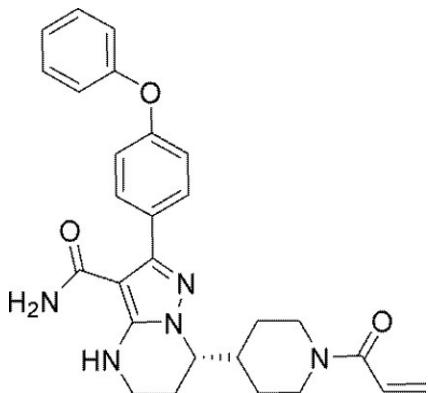
【請求項 2 0】

少なくとも97%のee値を有する、請求項19に記載の非晶形の化合物1。50

【請求項 2 1】

非晶形の化合物 1 から化合物 1 の結晶を再結晶することで得られた、化合物 1 の結晶。

【化 3】



化合物 1

【請求項 2 2】

前記非晶形の化合物 1 が少なくとも 90 % の e e 値を有する、請求項 2 1 に記載の結晶。
。

【請求項 2 3】

前記結晶が少なくとも 45 % の e e 値を有する、請求項 2 2 に記載の結晶。

【請求項 2 4】

前記非晶形の化合物 1 が少なくとも 97 % の e e 値を有する、請求項 2 1 に記載の結晶。
。

【請求項 2 5】

前記結晶が少なくとも 99.3 % の純度を有する、請求項 2 2 に記載の結晶。

【請求項 2 6】

前記結晶が少なくとも 99.5 % の純度を有する、請求項 2 5 に記載の結晶。

【請求項 2 7】

前記非晶形の化合物 1 が約 79.7 のガラス転移温度の中点温度を有し、

前記非晶形の化合物 1 が少なくとも 97 % の e e 値を有し、

前記結晶が 139 ± 2 の融点（開始温度）を有し、

前記結晶が約 80 で 2 日間、貯蔵した後に結晶形が変化しない、

前記結晶が約 25 で 60 % 相対湿度で 24 ヶ月間、貯蔵した後に結晶形が変化しない、

前記結晶が約 40 で 75 % 相対湿度で 6 ヶ月間、貯蔵した後に結晶形が変化しない、
請求項 2 6 に記載の結晶。

【請求項 2 8】

前記非晶形の化合物 1 が約 79.7 のガラス転移温度の中点温度を有する、請求項 2 1 に記載の結晶。

【請求項 2 9】

前記結晶が 139 ± 2 の融点（開始温度）を有する、請求項 2 1 に記載の結晶。

【請求項 3 0】

前記結晶が約 80 で 2 日間、貯蔵した後に結晶形が変化しない、請求項 2 1 に記載の
結晶。

【請求項 3 1】

前記結晶が約 25 で 60 % 相対湿度で 24 ヶ月間、貯蔵した後に結晶形が変化しない
、請求項 2 1 に記載の結晶。

【請求項 3 2】

前記結晶が約 40 で 75 % 相対湿度で 6 ヶ月間、貯蔵した後に結晶形が変化しない、
請求項 2 1 に記載の結晶。

10

20

30

40

50

【請求項 3 3】

前記結晶のX線粉末回折パターンが $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4 \pm 0.2^\circ$ 及び $21.4 \pm 0.2^\circ$ の2角度値を有する回折ピークを含む、請求項21に記載の結晶。

10

20

30

40

50