

【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9月22日(2022.9.22)

【国際公開番号】WO2020/053816

【公表番号】特表2022-500456(P2022-500456A)

【公表日】令和4年1月4日(2022.1.4)

【出願番号】特願2021-514419(P2021-514419)

【国際特許分類】

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

10

A 6 1 K 3 1 / 5 1 7 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 1 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 2 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 3 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 3 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 4 4 (2 0 1 7 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

20

A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2 C S P

A 6 1 K 3 1 / 5 1 7

A 6 1 K 4 7 / 1 4

A 6 1 K 4 7 / 2 6

A 6 1 K 4 7 / 1 2

A 6 1 K 4 7 / 1 0

A 6 1 K 4 7 / 3 2

30

A 6 1 K 4 7 / 3 6

A 6 1 K 4 7 / 4 4

A 6 1 K 4 7 / 0 6

A 6 1 K 4 7 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1

A 6 1 P 3 5 / 0 0

【手続補正書】

【提出日】令和4年9月12日(2022.9.12)

【手続補正1】

40

【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】

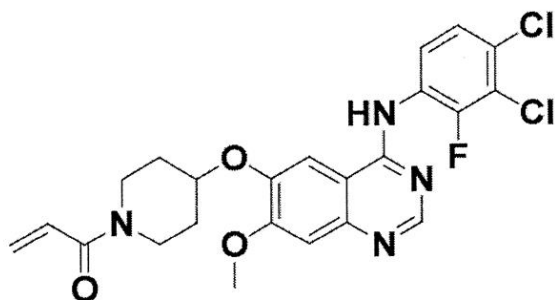
【特許請求の範囲】

【請求項1】

化学式(1)の化合物の結晶形であって、

[化学式(1)]

【化 1】



10

前記結晶形の化学純度が、約 80% を超え、
かつ前記結晶形が、

(a) Cu - K 光源で照射されたときに $9.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ 値でのピークを含む粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを有する化学式 (1) の化合物の二水和物 ($2H_2O$) 結晶形、

(b) Cu - K 光源で照射されたときに $6.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ 値でのピークを含む XRPD パターンを有する化学式 (1) の化合物の無水物形態 I、

(c) Cu - K 光源で照射されたときに $4.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $5.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $11.8^\circ \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ 値でのピークを含む XRPD パターンを有する化学式 (1) の化合物の無水物形態 II、

20

(d) Cu - K 光源で照射されたときに $8.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $23.5^\circ \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ 値でのピークを含む XRPD パターンを有する化学式 (1) の化合物の一塩酸塩一水和物 ($1HCl \cdot 1H_2O$) 結晶形、及び

(e) Cu - K 光源で照射されたときに $9.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $23.5^\circ \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ 値でのピークを含む XRPD パターンを有する化学式 (1) の化合物の一塩酸塩無水物の結晶形、
からなる群から選択される、結晶形。

30

【請求項 2】

前記結晶形の化学純度が、95% を超える、請求項 1 に記載の化学式 (1) の化合物の結晶形。

【請求項 3】

前記結晶形が、前記 (a) に記載のものである、請求項 1 又は 2 に記載の結晶形。

【請求項 4】

前記結晶形が、前記 (b) に記載のものである、請求項 1 又は 2 に記載の結晶形。

【請求項 5】

前記結晶形が、前記 (c) に記載のものである、請求項 1 又は 2 に記載の結晶形。

【請求項 6】

前記結晶形が、前記 (d) に記載のものである、請求項 1 又は 2 に記載の結晶形。

40

【請求項 7】

前記結晶形が、前記 (e) に記載のものである、請求項 1 又は 2 に記載の結晶形。

【請求項 8】

前記結晶形が、前記 (a) に記載のものであり、かつ前記結晶形が、 147.7 ± 0.5 、 156.2 ± 0.5 及び 165.4 ± 0.5 ppm の化学シフトでのピークを含む ^{13}C 固体核磁気共鳴 (ssNMR) スペクトルを有する、請求項 1 又は 2 に記載の結晶形。

【請求項 9】

前記結晶形が、前記 (b) に記載のものであり、かつ前記結晶形が、 54.3 ± 0.5

50

、 127.3 ± 0.5 、 146.9 ± 0.5 及び 156.7 ± 0.5 ppmの化学シフトでのピークを含む ^{13}C ss NMRスペクトルを有する、請求項1又は2に記載の結晶形。

【請求項10】

前記結晶形が、前記(c)に記載のものであり、かつ前記結晶形が、 129.2 ± 0.5 、 153.1 ± 0.5 、 156.7 ± 0.5 及び 165.2 ± 0.5 ppmの化学シフトでのピークを含む ^{13}C ss NMRスペクトルを有する、請求項1又は2に記載の結晶形。

【請求項11】

前記結晶形が、前記(d)に記載のものであり、かつ前記結晶形が、 145.8 ± 0.5 、 157.8 ± 0.5 及び 164.5 ± 0.5 ppmの化学シフトでのピークを含む ^{13}C ss NMRスペクトルを有する、請求項1又は2に記載の結晶形。 10

【請求項12】

前記結晶形が、前記(e)に記載のものであり、かつ前記結晶形が、 146.9 ± 0.5 、 158.7 ± 0.5 及び 163.0 ± 0.5 ppmの化学シフトでのピークを含む ^{13}C ss NMRスペクトルを有する、請求項1又は2に記載の結晶形。

【請求項13】

請求項1～請求項12のいずれか一項に記載の結晶形と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体又は希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項14】

前記医薬組成物が、チロシンキナーゼ又はその変異体によって誘発された癌を治療するために用いられる、請求項13に記載の医薬組成物。 20

【請求項15】

前記癌が、固形癌である、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記結晶形の化学純度が、約95%を超える、請求項13～請求項15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、トリミリスチン酸グリセリル、トリステアリン酸グリセリル、ショ糖脂肪酸エステル、パルミチン酸、パルミトイルアルコール、ステアリン酸、ステアリルアルコール、フマル酸、ポリエチレングリコール4000、ポリエチレングリコール6000、ポリテトラフルオロエチレン、デンプン、タルク、水添ヒマシ油、鉱油、水添植物油、二酸化ケイ素、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される非金属塩潤滑剤をさらに含む、請求項13～請求項16のいずれか一項に記載の医薬組成物。 30

【請求項18】

金属塩潤滑剤をさらに含む、請求項13～請求項16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

請求項3に記載の二水和物($2\text{H}_2\text{O}$)結晶形を調製する方法であって、 40

(a)化学式1の化合物をアセトンと水の混合物に加えることであって、前記アセトンと水が、前記化合物が室温で前記混合物中に完全に溶解できないような比率である、加えること

(b)前記化合物が完全に溶解する温度に前記混合物を加熱することと、

(c)前記混合物を冷却すること及びアセトンと水を除去して前記化合物の二水和物($2\text{H}_2\text{O}$)を得ること、を含む、方法。

【請求項20】

請求項4に記載の無水物形態Iを調製する方法であって、

(a)請求項3に記載の化合物の二水和物($2\text{H}_2\text{O}$)をアセトンと混合することと、 50

(b) 前記化合物の無水物形態 I を単離すること、
を含む、方法。

【請求項 2 1】

請求項 5 に記載の無水物形態 I I を調製する方法であって、

(a) 請求項 4 に記載の化合物の無水物形態 I をアセトニトリルと混合することと、

(b) 約 80 を超えるように加熱することと、

(c) 冷却すること及び前記化合物の無水物形態 I I を単離すること、

を含む、方法。

【請求項 2 2】

請求項 6 に記載の一塩酸塩一水和物 (1 H C l · 1 H₂ O) を調製する方法であって、

(a) 化学式 1 の化合物をエタノール、水及び塩酸水溶液と混合することと、

(b) 前記化合物の一塩酸塩一水和物 (1 H C l · 1 H₂ O) を単離すること、

を含む、方法。

【請求項 2 3】

請求項 7 に記載の一塩酸塩無水物の結晶形を調製する方法であって、

(a) 化学式 1 の無水化合物を非プロトン性極性溶媒及び約 30 % 以上の濃度を有する塩酸と混合することと、

(b) 前記化合物の一塩酸塩無水物を単離すること、

を含む、方法。

【請求項 2 4】

前記非プロトン性極性溶媒が、DMSO 又は DMF である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

患者における新生物を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 請求項 1 2 のいずれか一項に記載の結晶形を、それを必要としている患者へ投与することを含む、方法。

【請求項 2 6】

前記新生物が、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、結腸癌、膵癌、前立腺癌、骨髄腫、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、または転移性細胞癌腫である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

細胞毒性薬、および/または、分子標的薬を前記患者に投与することをさらに含む、請求項 2 5 又は 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記分子標的薬が、トラスツズマブ、T - DM 1、マルゲツキシマブ、セツキシマブ、マツズマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、およびベルツズマブからなる群から選択される抗 E G F R ファミリー抗体である、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記細胞毒性薬が、パクリタキセル、ドセタキセル、およびカバジタキセルからなる群から選択されるタキサンである、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記細胞毒性薬が、5 - フルオロウラシル、6 - メルカプトプリン、カベシタピン、ゲムシタピン、ペメトレキセド、メトトレキサート、クラドリピン、シタラピン、ドキシフルジン、フロクスウリジン、フルダラピン、およびデカルバジンからなる群から選択される、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記細胞毒性薬が、シスプラチン、カルボプラチン、ジシクロプラチン、エプタプラチン、ロバプラチン、ミリプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、ピコプラチン、およびサトラプラチンからなる群から選択される白金系抗新生物薬である、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記細胞毒性薬が、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンプルニン、ピノレルピン、およびピンデシンからなる群から選択されるピンカルカロイドである、請求項 2 7 に記載

10

20

30

40

50

の方法。

【請求項 33】

前記分子標的薬が、ゾタロリムス、ウミロリムス (umirolimus)、テムシロリムス、シロリムス、シロリムス NanoCrystal、シロリムス TransDerm、シロリムス - PNP、エベロリムス、バイオリムス A9、リダフォロリムス、ラパマイシン、TCD - 10023、DE - 109、MS - R001、MS - R002、MS - R003、Perceiva、XL - 765、キナクリン、PKI - 587、PF - 04691502、GDC - 0980、ダクトリシブ (dactolisib)、CC - 223、PWT - 33597、P - 7170、LY - 3023414、INK - 128、GDC - 0084、DS - 7423、DS - 3078、CC - 115、CBLC - 137、AZD - 2014、X - 480、X - 414、EC - 0371、VS - 5584、PQR - 401、PQR - 316、PQR - 311、PQR - 309、PF - 06465603、NV - 128、nPT - MTOR、BC - 210、WAY - 600、WYE - 354、WYE - 687、LOR - 220、HMPL - 518、GNE - 317、EC - 0565、CC - 214、ABTL - 0812、およびそれらの薬学的に許容される塩、またはそれらの組み合わせからなる群から選択されるEGFRファミリー阻害剤である、請求項 27 に記載の方法。

10

【請求項 34】

前記細胞毒性薬が、パクリタキセル、シスプラチン、5 - フルオロウラシル、ピノレルビン、およびそれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 27 に記載の方法。

20

【請求項 35】

前記分子標的薬が、セツキシマブ、トラスツズマブ、T - DM1、およびそれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 36】

請求項 1 ~ 請求項 12 のいずれか一項に記載の結晶形と、追加の細胞毒性薬又は分子標的薬とを含有する、キット。

30

40

50