

【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2年1月23日(2020.1.23)

【公表番号】特表2018-537495(P2018-537495A)

【公表日】平成30年12月20日(2018.12.20)

【年通号数】公開・登録公報2018-049

【出願番号】特願2018-531343(P2018-531343)

【国際特許分類】

C 0 7 D 239/70 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 239/70

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月5日(2019.12.5)

【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

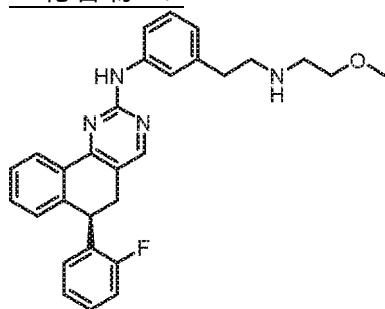
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

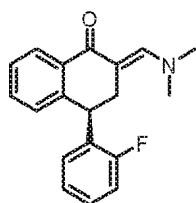
【請求項1】

化合物A：



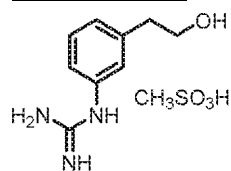
(A)

またはその塩を作製する方法であって、段階2：化合物2：



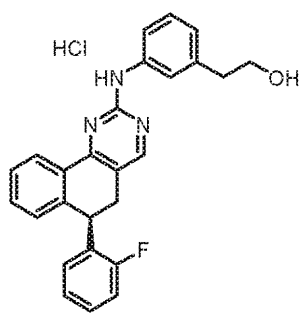
(2)

を化合物3：



(3)

と反応させて、化合物4：



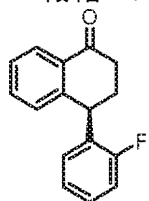
(4)

を形成する段階を含む、方法。

【請求項 2】

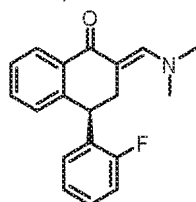
以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、請求項1記載の方法：

段階1：化合物1：



(1)

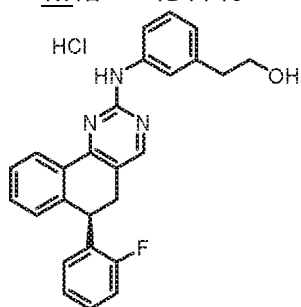
をN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（DMF-DMA）と反応させて、化合物2：



(2)

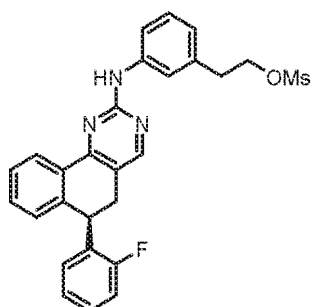
を形成する段階；

段階3：化合物4：



(4)

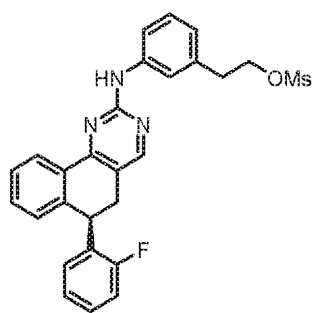
を塩化メタンスルホニル（MsCl）と反応させて、化合物5：



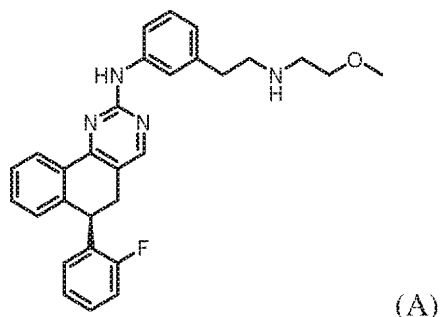
(5)

を形成する段階；および

段階4：化合物5：



をメトキシエチルアミンと反応させて、化合物A：



を形成する段階。

【請求項 3】

段階1が以下を含む、請求項2記載の方法：

- 1a. DMF-DMAを、任意でプロトン性溶媒と共に、化合物1に添加する段階；および
- 1b. 化合物1を、任意でプロトン性溶媒の存在下、100 未満の温度で、DMF-DMAと反応させる段階。

【請求項 4】

以下をさらに含む、請求項3記載の方法：

- 1c. 化合物1とDMF-DMAとの間の反応物を冷却する段階；および
- 1d. 炭化水素溶媒を該反応物に添加して、スラリーを生成する段階。

【請求項 5】

以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、請求項4記載の方法：

- 1e. 1dからのスラリーを攪拌する段階；
- 1f. 炭化水素溶媒を1dまたは1eからのスラリーに添加する段階；
- 1g. 1d、1e、または1fからのスラリーを冷却し、任意でその後該スラリーを攪拌する段階；
- 1h. 1gからのスラリーをさらに冷却し、任意でその後該スラリーを攪拌する段階；および
- 1i. 1d、1e、1f、1g、または1hからのスラリーをろ過して固体化合物2を生成する段階。

【請求項 6】

段階2が以下を含む、請求項1記載の方法：

- 2a. 任意で2-MeTHFおよび塩基を化合物3に添加した後、化合物2を化合物3に添加する段階；
- 2b. 化合物2および化合物3を約75 ～ 約80 の温度で反応させる段階；
- 2c. 化合物2と化合物3との間の反応の後に、HClを添加する段階；および
- 2d. 任意でシード化合物4を添加してスラリーを生成する段階。

【請求項 7】

2bの後かつ2cの前に、以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、請求項6記載の方法：

- 2ab1. 化合物2と化合物3との間の反応物を冷却し、任意で冷却後に該反応物をNaCl溶液で洗浄する段階；
- 2ab2. 化合物2と化合物3との間の反応において生じた有機相を蒸留する段階；
- 2ab3. 2-MeTHFを該有機相に添加し、該有機相を蒸留して、乾燥2-MeTHF溶液を生成する

段階；および

2ab4. 水を該乾燥2-MeTHF溶液に添加し、任意で該溶液を加熱する段階。

【請求項 8】

2dの後に、以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、請求項6記載の方法；

2e. 2dからのスラリーを撹拌する段階；

2f. HClを2dまたは2eからのスラリーに添加する段階；

2g. 2d、2e、または2fからのスラリーを冷却する段階；

2h. 2gからのスラリーを撹拌する段階；および

2i. 2d、2e、2f、2g、または2hからのスラリーをろ過して固体化合物4を生成する段階。

【請求項 9】

段階3が以下を含む、請求項2記載の方法；

3a. 任意で2-MeTHF中に化合物4スラリーを形成した後、塩基を化合物4に添加する段階；

3b. トリエチルアミンを添加し、任意で混合物を冷却する段階；および

3c. MsClを添加し、任意で混合物を加熱する段階。

【請求項 10】

3aの後かつ3bの前に、以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、請求項9記載の方法；

3ab1. 前記塩基を化合物4に添加した後に、得られた混合物を撹拌する段階；

3ab2. 撹拌後に、水相を除去し有機相を維持する段階；および

3ab3. 該有機相を濃縮し、2-MeTHFを該有機相に添加して、該有機相を蒸留する段階。

【請求項 11】

3cの後に、以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、請求項9記載の方法；

3d. 前記混合物に追加のトリエチルアミンおよびMsClを1回、2回、またはそれより多い回数添加し、トリエチルアミンおよびMsClの各追加添加後に、任意で該混合物を撹拌する段階；

3e. 化合物4とMsClとの間の反応の後に、水を反応混合物に添加し、任意で該混合物を撹拌し、水相を回収する段階；および

3f. 該水相を2-MeTHFで抽出し、有機相を回収する段階。

【請求項 12】

段階4が、メトキシエチルアミンを化合物5に添加し、混合物を加熱する段階を含む、請求項2記載の方法。

【請求項 13】

前記混合物を90 未満の温度まで加熱する、請求項12記載の方法。

【請求項 14】

以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、請求項12記載の方法；

溶媒および水を反応混合物に添加する段階；

水相を回収する段階；

該水相を溶媒で抽出する段階；

有機相を回収する段階；および

該有機相を蒸留してスラリーを形成する段階。

【請求項 15】

以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、請求項14記載の方法；

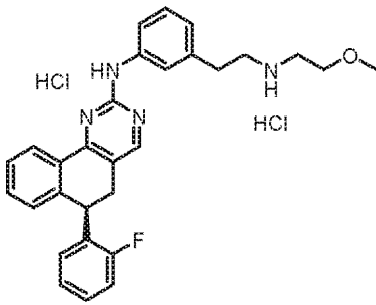
非極性炭化水素溶媒を前記スラリーに添加する段階；

該スラリーを撹拌する段階；および

該スラリーをろ過する段階。

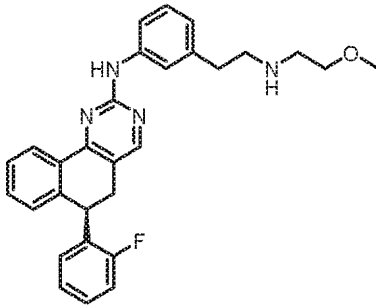
【請求項 16】

化合物A二塩酸塩；



の多形を作製する方法であって、段階5a:

(段階5a-1) 化合物A:



(A)

をHCl水溶液と反応させる段階、および

(段階5a-4) 化合物AとHClとの間の反応の後に、アセトンを添加する段階

を含み、化合物A二塩酸塩の多形は、Cu K 放射線を用いて約14.9、23.1、および23.8°2θにピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、方法。

【請求項17】

段階5a-4が、化合物AとHClとの間の反応の後に、約95:5のアセトン:水のvol/vol比を達成する量のアセトンを添加することを含む、請求項16記載の方法。

【請求項18】

段階5a-1が、化合物Aをアセトン中に溶解した後に行われる、請求項16記載の方法。

【請求項19】

段階5a-1において、HClの添加後、アセトン:水のvol/vol比が約78:22である、請求項18記載の方法。

【請求項20】

化合物AをHClと約50 ~ 約55 の温度で反応させる、請求項16記載の方法。

【請求項21】

段階5a-1の後かつ段階5a-4の前に、

(段階5a-3) 化合物A二塩酸塩のシード多形を添加して、スラリーを形成する段階をさらに含む、請求項16記載の方法。

【請求項22】

以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、請求項21記載の方法:
アセトンを前記スラリーに添加する段階;

該スラリーを冷却する段階;

該スラリーを攪拌する段階; および

該スラリーをろ過および乾燥して、化合物A二塩酸塩の多形を生成する段階。

【請求項23】

段階5a-1の後かつ段階5a-3の前に、

(段階5a-2) 約84:16のアセトン:水のvol/vol比を達成する量のアセトンを添加する段階

をさらに含む、請求項21記載の方法。

【請求項24】

段階5aの後に、段階5b: 化合物A二塩酸塩の多形を再結晶させる段階をさらに含む、請求項16記載の方法。

【請求項 25】

段階5bが、化合物A二塩酸塩の多形をアセトンおよび水と混合する段階を含む、請求項24記載の方法。

【請求項 26】

アセトン：水のvol/vol比が約80：20である、請求項25記載の方法。

【請求項 27】

混合する段階の後に、

(段階5b-1) 前記混合物を加熱する段階をさらに含む、請求項25記載の方法。

【請求項 28】

段階5b-1の後に、

(段階5b-2) 約85：15のアセトン：水のvol/vol比を達成する量のアセトンを添加する段階をさらに含む、請求項27記載の方法。

【請求項 29】

前記混合物を約40 ～ 約55 の温度まで加熱する、請求項27記載の方法。

【請求項 30】

段階5b-1の後かつ段階5b-2の前に、

約85：15のアセトン：水のvol/vol比を達成する量のアセトンを添加する段階をさらに含む、請求項29記載の方法。

【請求項 31】

段階5b-2の後に、

前記混合物の温度を約50 に調節する段階をさらに含む、請求項30記載の方法。

【請求項 32】

化合物A二塩酸塩のシード多形を添加して、スラリーを生成する段階をさらに含む、請求項24記載の方法。

【請求項 33】

以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、請求項32記載の方法：

前記スラリーを攪拌する段階；

攪拌後に該スラリーを冷却する段階；

該スラリーを加熱し、アセトンを添加する段階；

アセトンの添加後に、該スラリーを冷却する段階；および

該スラリーを洗浄およびろ過して、化合物A二塩酸塩の多形を生成する段階。

【請求項 34】

シード多形の添加後に、約95：5のアセトン：水のvol/vol比を達成する量のアセトンを添加する段階をさらに含む、請求項32記載の方法。

【請求項 35】

シード多形の添加後に、前記混合物を約20 ～ 約40 の温度まで冷却する段階をさらに含む、請求項32記載の方法。

【請求項 36】

前記混合物の冷却後に、約95：5のアセトン：水のvol/vol比を達成する量のアセトンを添加する段階をさらに含む、請求項35記載の方法。

【請求項 37】

化合物Aの多形は、Cu K 放射線を用いて約10.6、14.9、23.1、23.8、および24.8° 2 にピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項16記載の方法。

【請求項 38】

化合物Aの多形は、Cu K 放射線を用いて約10.6、11.6、13.9、14.9、19.0、21.8、22.3、23.1、23.8、24.8、25.3、28.1、28.2、および28.7° 2 にピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項16記載の方法。

【請求項 39】

請求項1～15のいずれか一項記載の方法に従って調製した化合物Aまたはその塩を含む、薬学的組成物。

【請求項 40】

請求項16～38のいずれか一項記載の方法に従って調製した化合物A二塩酸塩の多形を含む、薬学的組成物。

【請求項 41】

請求項1～15のいずれか一項に記載のように化合物Aまたはその塩を作製する段階、および化合物Aまたはその塩を少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤または担体と組み合わせる段階を含む、薬学的組成物を調製する方法。

【請求項 42】

請求項16～38のいずれか一項に記載のように化合物A二塩酸塩の多形を作製する段階、および化合物A二塩酸塩の多形を少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤または担体と組み合わせる段階を含む、薬学的組成物を調製する方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

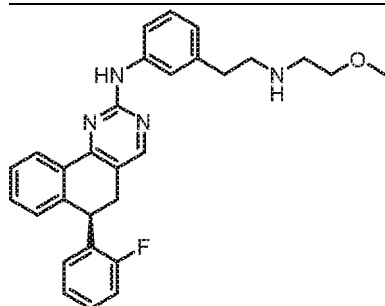
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

[本発明1001]

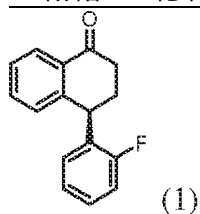
以下から選択される1つまたは複数の段階を含む、化合物A：



(A)

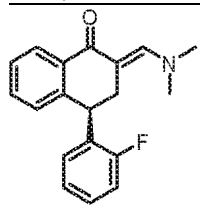
またはその塩を作製する方法：

段階1：化合物1：



(1)

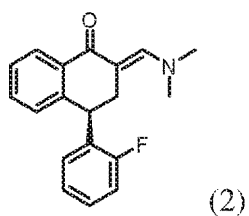
をN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（DMF-DMA）と反応させて、化合物2：



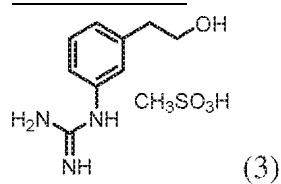
(2)

を形成する段階；

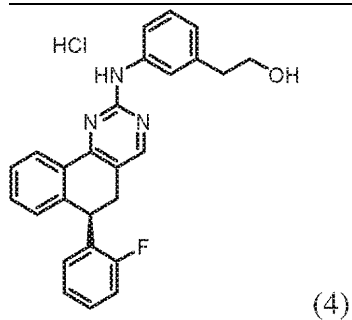
段階2：化合物2：



を化合物3：

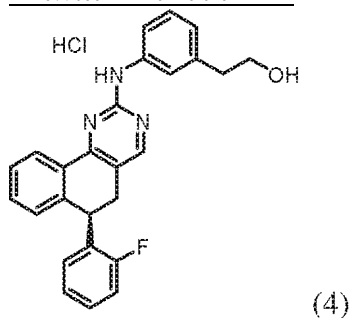


と反応させて、化合物4：

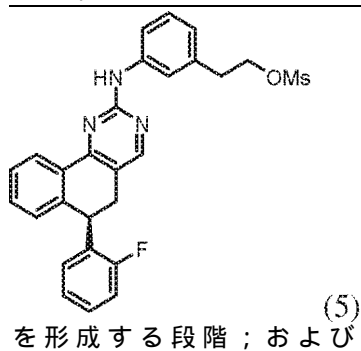


を形成する段階；

段階3：化合物4：

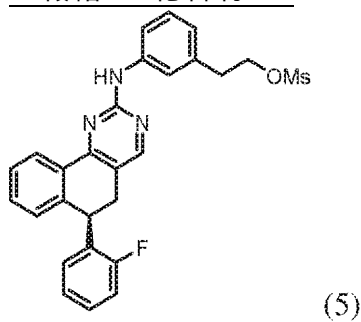


を塩化メタンスルホニル (MsCl) と反応させて、化合物5：

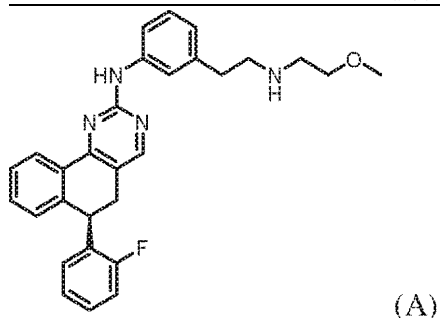


を形成する段階；および

段階4：化合物5：



をメトキシエチルアミンと反応させて、化合物A：



を形成する段階。

[本発明1002]

段階1が以下を含む、本発明1001の方法：

1a. DMF-DMAを、任意でプロトン性溶媒と共に、化合物1に添加する段階；および

1b. 化合物1を、任意でプロトン性溶媒の存在下、100 未満の温度で、DMF-DMAと反応させる段階。

[本発明1003]

以下をさらに含む、本発明1002の方法：

1c. 化合物1とDMF-DMAとの間の反応物を冷却する段階；および

1d. 炭化水素溶媒を該反応物に添加して、スラリーを生成する段階。

[本発明1004]

以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、本発明1003の方法：

1e. 1dからのスラリーを撹拌する段階；

1f. 炭化水素溶媒を1dまたは1eからのスラリーに添加する段階；

1g. 1d、1e、または1fからのスラリーを冷却し、任意でその後該スラリーを撹拌する段階；

1h. 1gからのスラリーをさらに冷却し、任意でその後該スラリーを撹拌する段階；および

1i. 1d、1e、1f、1g、または1hからのスラリーをろ過して固体化合物2を生成する段階。

[本発明1005]

段階2が以下を含む、本発明1001の方法：

2a. 任意で2-MeTHFおよび塩基を化合物3に添加した後、化合物2を化合物3に添加する段階；

2b. 化合物2および化合物3を約75 ~ 約80 の温度で反応させる段階；

2c. 化合物2と化合物3との間の反応の後に、HClを添加する段階；および

2d. 任意でシード化合物4を添加してスラリーを生成する段階。

[本発明1006]

2bの後かつ2cの前に、以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、本発明1005の方法：

2ab1. 化合物2と化合物3との間の反応物を冷却し、任意で冷却後に該反応物をNaCl溶液で洗浄する段階；

2ab2. 化合物2と化合物3との間の反応において生じた有機相を蒸留する段階；

2ab3. 2-MeTHFを該有機相に添加し、該有機相を蒸留して、乾燥2-MeTHF溶液を生成する段階；および

2ab4. 水を該乾燥2-MeTHF溶液に添加し、任意で該溶液を加熱する段階。

[本発明1007]

2dの後に、以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、本発明1005の方法：

2e. 2dからのスラリーを撹拌する段階；

2f. HClを2dまたは2eからのスラリーに添加する段階；

2g. 2d、2e、または2fからのスラリーを冷却する段階；

2h. 2gからのスラリーを撹拌する段階；および

2i. 2d、2e、2f、2g、または2hからのスラリーをろ過して固体化合物4を生成する段階。

[本発明1008]

段階3が以下を含む、本発明1001の方法：

3a. 任意で2-MeTHF中に化合物4スラリーを形成した後、塩基を化合物4に添加する段階；

3b. トリエチルアミンを添加し、任意で混合物を冷却する段階；および

3c. MsClを添加し、任意で混合物を加熱する段階。

[本発明1009]

3aの後かつ3bの前に、以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、本発明1008の方法：

3ab1. 前記塩基を化合物4に添加した後に、得られた混合物を撹拌する段階；

3ab2. 撹拌後に、水相を除去し有機相を維持する段階；および

3ab3. 該有機相を濃縮し、2-MeTHFを該有機相に添加して、該有機相を蒸留する段階。

[本発明1010]

3cの後に、以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、本発明1008の方法：

3d. 前記混合物に追加のトリエチルアミンおよびMsClを1回、2回、またはそれより多い回数添加し、トリエチルアミンおよびMsClの各追加添加後に、任意で該混合物を撹拌する段階；

3e. 化合物4とMsClとの間の反応の後に、水を反応混合物に添加し、任意で該混合物を撹拌し、水相を回収する段階；および

3f. 該水相を2-MeTHFで抽出し、有機相を回収する段階。

[本発明1011]

段階4が、メトキシエチルアミンを化合物5に添加し、混合物を加熱する段階を含む、本発明1001の方法。

[本発明1012]

前記混合物を90 未満の温度まで加熱する、本発明1011の方法。

[本発明1013]

以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、本発明1011の方法：

溶媒および水を反応混合物に添加する段階；

水相を回収する段階；

該水相を溶媒で抽出する段階；

有機相を回収する段階；および

該有機相を蒸留してスラリーを形成する段階。

[本発明1014]

以下から選択される1つまたは複数の段階をさらに含む、本発明1013の方法：

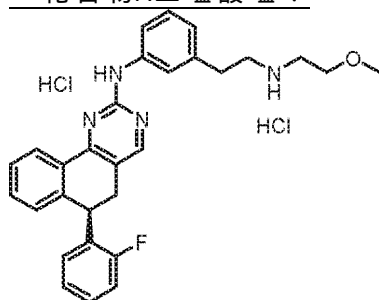
非極性炭化水素溶媒を前記スラリーに添加する段階；

該スラリーを撹拌する段階；および

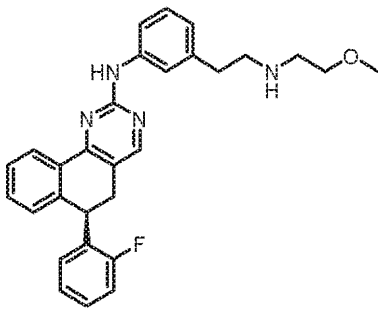
該スラリーをろ過する段階。

[本発明1015]

化合物A二塩酸塩：



の多形を作製する方法であって、段階5a：化合物A：



(A)

をHClと反応させる段階を含み、段階5aが、任意で化合物Aをアセトン中に溶解した後、化合物Aの溶液にHClを添加する段階を含む、方法。

[本発明1016]

化合物A二塩酸塩のシード多形を添加して、スラリーを形成する段階をさらに含む、本発明1015の方法。

[本発明1017]

段階5aの後に、段階5b：化合物A二塩酸塩の多形を再結晶させる段階をさらに含む、本発明1015の方法。

[本発明1018]

段階5bが以下を含む、本発明1016の方法：

化合物A二塩酸塩の多形をアセトンおよび水と混合し、任意で混合物を加熱する段階；

アセトンを該混合物に添加し、任意で該混合物を冷却する段階；

化合物A二塩酸塩のシード多形を添加する段階。

[本発明1019]

本発明1001の方法に従って調製した化合物Aまたはその塩を含む、薬学的組成物。

[本発明1020]

本発明1015の方法に従って調製した化合物A二塩酸塩の多形を含む、薬学的組成物。

本発明の他の特徴および利点は以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかになるであろう。