

【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1年12月5日(2019.12.5)

【公表番号】特表2018-536640(P2018-536640A)

【公表日】平成30年12月13日(2018.12.13)

【年通号数】公開・登録公報2018-048

【出願番号】特願2018-519936(P2018-519936)

【国際特許分類】

C 07 D 487/04 (2006.01)

A 61 K 31/519 (2006.01)

A 61 K 9/14 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 487/04 1 4 3

A 61 K 31/519

A 61 K 9/14

A 61 P 35/02

A 61 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月23日(2019.10.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

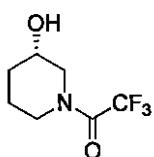
【補正の内容】

【0011】

1つの実施態様として、前記製造方法は、以下：

(1) (S)-3-ヒドロキシピペリジン塩酸塩を無水トリフルオロ酢酸と組合せ、化合物11

【化4】

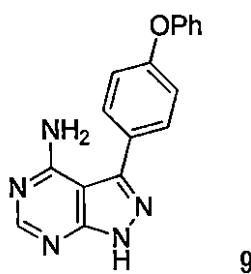


11

を形成させること、

(2) 化合物11を化合物9

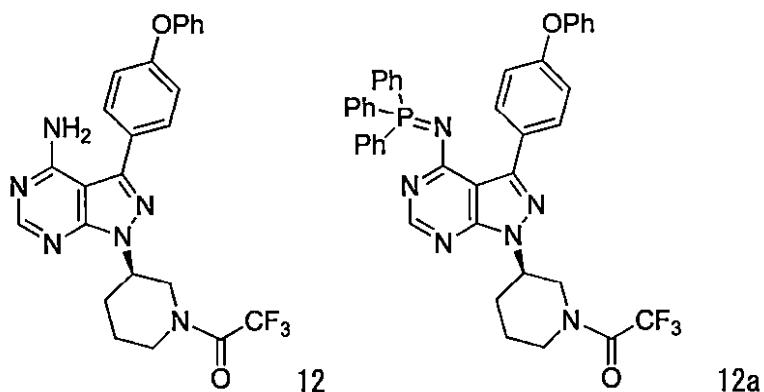
【化5】



と接触させ、反応混合物を形成させること、

(3) 反応混合物を光延反応条件に付し、化合物12及び12aを得ること、

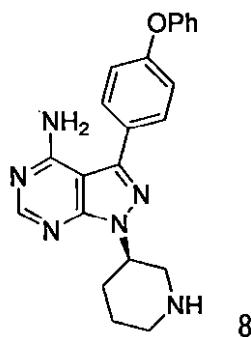
【化6】



及び、

(4) 化合物12及び12aを脱保護し、化合物8

【化7】



を形成させること、

(5) 化合物8を無機塩基の存在下、塩化アクリロイルと組合せてアシル化反応混合物を形成させること、及び、

(6) 前記アシル化反応混合物からイブルチニブを単離し、単離されたイブルチニブを得ること、

を含む。

【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

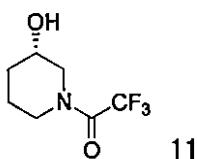
【補正の内容】

【0015】

いくつかの実施態様において、いくつかの実施態様において、イブルチニブの非晶質形態の製造方法は、以下：

(1) (S)-3-ヒドロキシピペリジン塩酸塩を無水トリフルオロ酢酸と組合せ、化合物11

【化9】

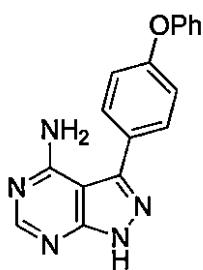


11

を形成させること、

(2) 化合物11を化合物9

【化10】

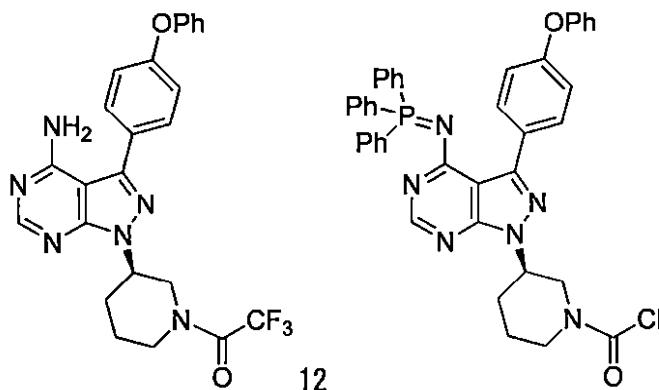


9

と接触させ、反応混合物を形成させること、

(3) 反応混合物を光延反応条件に付し、化合物12及び12aを得ること、

【化11】

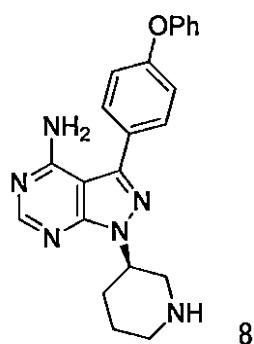


12

12a ;

(4) 化合物12及び12aを脱保護し、化合物8を形成させること、

【化12】



(5) 化合物8を無機塩基の存在下、塩化アクリロイルと組合せてアシル化反応混合物を形成させること、

(6) 前記アシル化反応混合物からイブルチニブを単離し、単離されたイブルチニブを得、ここで、単離されたイブルチニブは、イブルチニブのジメチルスルホキシド(DMSO)溶液を含み、及び、

(7) イブルチニブのDMSO溶液を水に接触させ、非晶質のイブルチニブを得ること、を含む。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

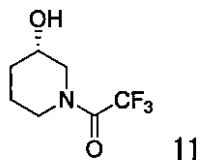
【0027】

III. 発明を実施するための形態

1つの実施形態において、本明細書において示されるイブルチニブの製造方法は、以下：

(1) (S)-3-ヒドロキシピペリジン塩酸塩を無水トリフルオロ酢酸と組合せ、化合物11

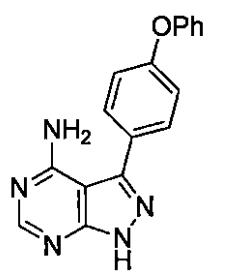
【化13】



を形成させること、

(2) 化合物11を化合物9

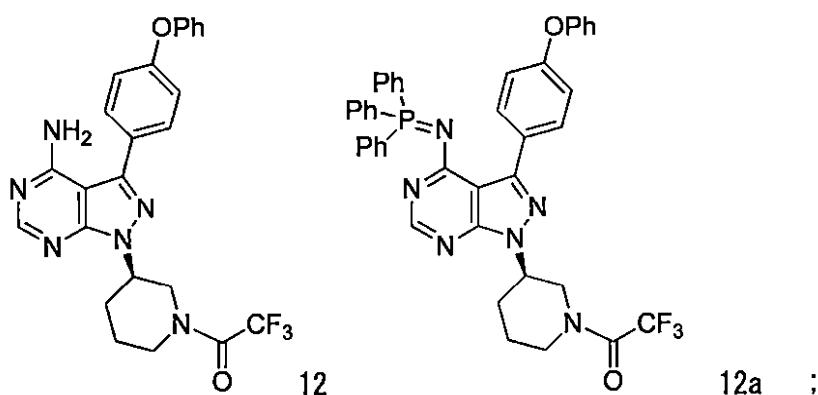
【化14】



と接触させ、反応混合物を形成させること、

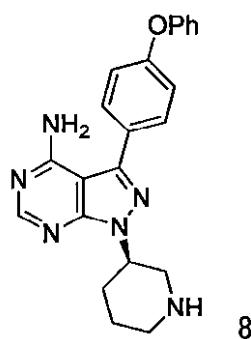
(3) 反応混合物を光延反応条件に付し、化合物12及び12aを得ること、及び、

【化15】



(4) 化合物12及び12aを脱保護し、化合物8

【化16】



を形成させること、

(5) 化合物8を無機塩基の存在下、塩化アクリロイルと組合せてアシル化反応混合物を形成させること、及び、

(6) 前記アシル化反応混合物からイブルチニブを単離し、単離されたイブルチニブを得ること、を含む。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

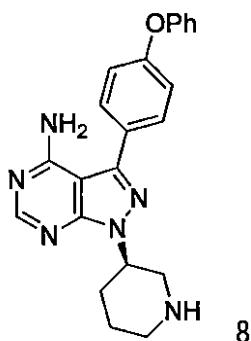
【補正の内容】

【0029】

例えば、1つの実施態様では、工程(5)は化合物8を製造するために使用された工程と無関係に行われることができる。この実施態様において、イブルチニブは以下により製造される：

(5) 化合物8

【化17】



を無機塩基の存在下、塩化アクリロイルと組合せてアシル化反応混合物を形成させること、及び

(6) 前記アシル化反応混合物からイブルチニブを単離すること。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

塩基性脱保護反応混合物は、pHが約8から14以上の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、塩基性脱保護反応混合物のpHは、約13～約16、約12～約14、約10～約12、約10～約14、又は約8～約11の範囲である。いくつかの実施形態では、工程(4)(i)は約20～30で行われる。いくつかの実施形態では、工程(4)(ii)は約40～55で行われる。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

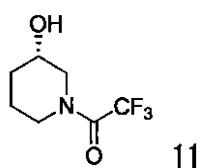
【補正の内容】

【0054】

いくつかの実施形態においては、イブルチニブの非晶質形態の製造方法は、以下：

(1) (S)-3-ヒドロキシピペリジン塩酸塩を無水トリフルオロ酢酸と組合せ、化合物11

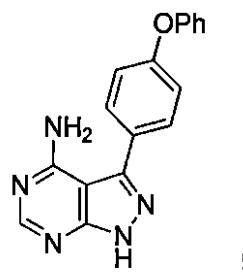
【化22】



を形成させること、

(2) 化合物11を化合物9

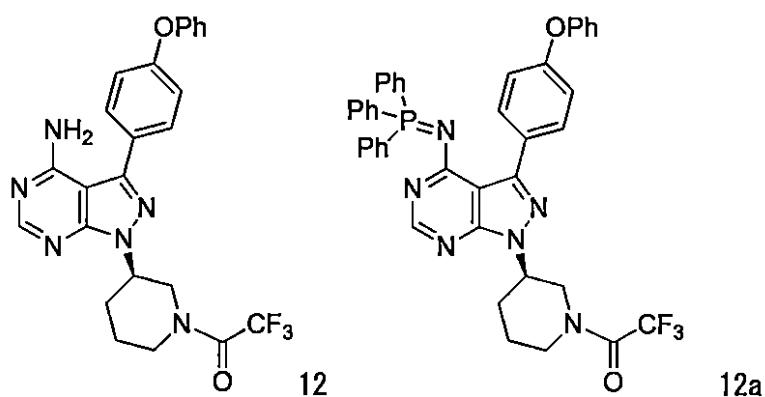
【化23】



と接触させ、反応混合物を形成させること、

(3) 反応混合物を光延反応条件に付し、化合物12及び12a

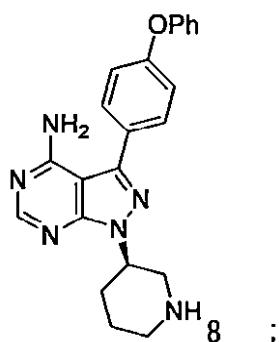
【化24】



を得ること、

(4) 化合物12及び12aを脱保護し、化合物8

【化 2 5】



を形成させること、

(5) 化合物8を無機塩基の存在下、塩化アクリロイルと組合せてアシル化反応混合物を形成させること、

(6) 前記アシル化反応混合物からイブルチニブを単離し、単離されたイブルチニブを得、ここで、単離されたイブルチニブは、イブルチニブのジメチルスルホキシド(DMSO)溶液を含み、及び、

(7) 前記イブルチニブのDMSO溶液を水に接触させ、非晶質のイブルチニブを得ること、を含む。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0058

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0058】

例えば、1つの実施形態では、化合物8を調製するために使用される製造方法とは独立して、工程(5)を実施することができる。この実施形態では、非晶質のイブルチニブは、

(5) 化合物8を無機塩基の存在下、塩化アクリロイルと組合せてアシル化反応混合物を形成させること、

(6) 前記アシル化反応混合物からイブルチニブを単離し、単離されたイブルチニブを得、ここで、単離されたイブルチニブは、イブルチニブのDMSO溶液を含み、及び、

(7) 前記イブルチニブのDMSO溶液を水に接触させ、非晶質のイブルチニブを得ること、によって製造することができる。

【手続補正8】

【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】

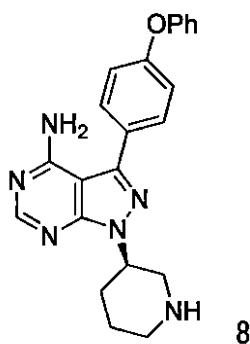
【特許請求の範囲】

【請求項1】

イブルチニブの製造方法であって、以下：

(5) 化合物8

【化1】



を、無機塩基の存在下、塩化アクリロイルと組合せてアシル化反応混合物を形成させること、及び、

(6) 前記アシル化反応混合物からイブルチニブを単離し、単離されたイブルチニブを得ること、

を含む、方法。

【請求項2】

前記無機塩基が、 Li_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、 KHCO_3 、及びそれらの組合せからなる群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

工程(5)を1以上の有機溶媒を含む水性溶媒混合物中で行う、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記水性溶媒混合物が、水相及び有機相を含む二相反応系である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

前記1以上の有機溶媒が、ジクロロメタン、酢酸エチル、2-メチルテトラヒドロフラン、酢酸イソプロピル及びそれらの組合せからなる群より選択される、請求項3に記載の方法。

【請求項6】

前記1以上の有機溶媒が、ジクロロメタンである、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

工程(6)において洗浄工程を伴うことなく水相を除去することによりイブルチニブを単離する、請求項4に記載の方法。

【請求項8】

単離されたイブルチニブがイブルチニブの有機溶媒溶液を含む、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記単離されたイブルチニブの有機溶媒溶液中の前記有機溶媒が、DMSOである、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

工程(6)がさらに有機相を濃縮することを含む、請求項7に記載の方法。

【請求項11】

前記単離されたイブルチニブが固体のイブルチニブを含む、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

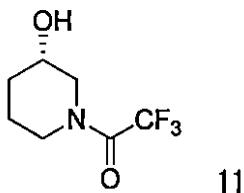
工程(5)が40未満で行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

工程(5)が約20~30で行われる、請求項12に記載の方法。

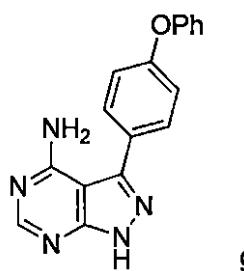
【請求項 1 4】

化合物 8 は、
 (2) 化合物 1 1
 【化 2】



を、化合物 9

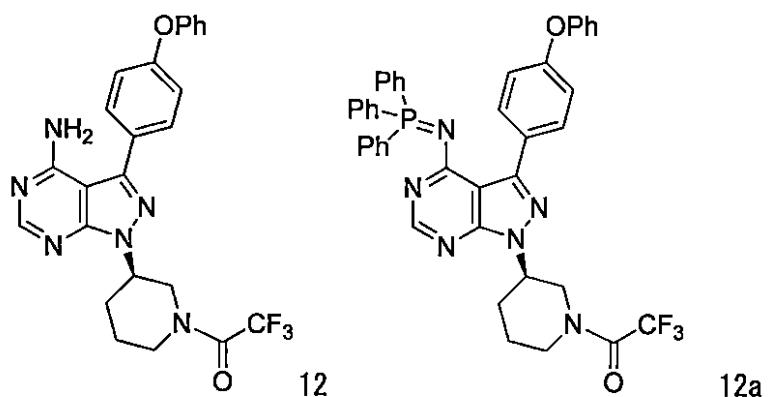
【化 3】



と接触させ、反応混合物を形成させること、

(3) 反応混合物を光延反応条件に付し、化合物 1 2 及び 1 2 a

【化 4】



を得ること、及び、

(4) 化合物 1 2 及び 1 2 a を脱保護し、化合物 8 を形成させること、
 により製造される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

工程(3)の光延反応条件が、不活性雰囲気下、トリフェニルホスフィン、溶媒、及び
 デイソプロピルアゾジカルボキシレートを含む、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記溶媒が、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン及びそれらの組合せからなる群より選択される、請求項 1 5 に記載

の方法。

【請求項 17】

前記溶媒が、テトラヒドロフランである、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

工程(3)が約20～30で行われる、請求項14に記載の方法。

【請求項 19】

工程(4)が、

(i) 化合物12及び12aを水酸化ナトリウム及びメタノールと組合せ、塩基性の脱保護反応混合物を形成させること、及び

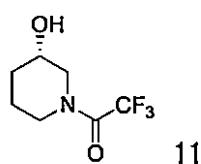
(ii) 塩基性の脱保護反応混合物に十分量の塩化水素を加え、pHが約1～約5の酸性の脱保護反応混合物を形成させること、

を含む、請求項15に記載の方法。

【請求項 20】

化合物11が、

【化5】



(1) (S)-3-ヒドロキシピペリジン塩酸塩を無水トリフルオロ酢酸と組合せ、化合物11を形成させること、

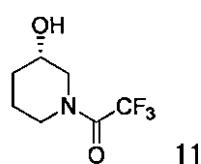
により製造される、請求項14に記載の方法。

【請求項 21】

イブルチニブの製造方法であって、前記製造方法が、以下：

(1) (S)-3-ヒドロキシピペリジン塩酸塩を無水トリフルオロ酢酸と組合せ、化合物11

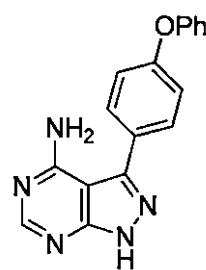
【化6】



を形成させること、

(2) 化合物11を化合物9

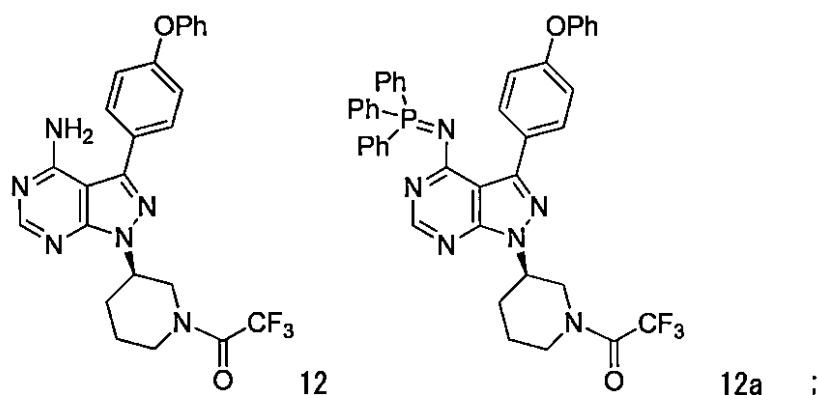
【化7】



と接触させ、反応混合物を形成させること、

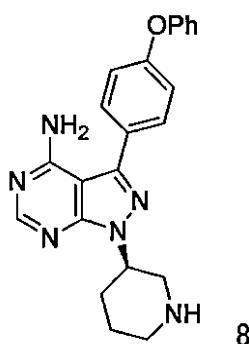
(3) 反応混合物を光延反応条件に付し、化合物12及び12aを得ること、

【化8】



(4) 化合物12及び12aを脱保護し、化合物8

【化9】



を形成させること、

(5) 化合物8を無機塩基の存在下、塩化アクリロイルと組合せてアシル化反応混合物を形成させること、及び、

(6) 前記アシル化反応混合物からイブルチニブを単離し、単離されたイブルチニブを得ること、

を含む、方法。

【請求項22】

前記単離されたイブルチニブが固体のイブルチニブを含む、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

(7) 工程(6)からの単離されたイブルチニブをジメチルスルホキシドに溶解して均一な溶液を得ること、及び、

(8) 工程(7)からの均質溶液を水と接触させて、非晶質のイブルチニブを得ること、をさらに含む、請求項21に記載の方法。

【請求項24】

(9) 工程(8)からの非晶質のイブルチニブを濾過し、濾過された非晶質のイブルチニブを得ることをさらに含む、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

(10) 工程(9)からの濾過された非晶質のイブルチニブを、アセトン／水混合物で洗浄し、湿潤固体物を形成させること、及び、

(11) 前記湿潤固形物を不活性気体でページし、減圧条件下で乾燥させ、前記イブルチニブの非晶質形態を得ること、
をさらに含む、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記不活性気体が、窒素である、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

工程(6)からの単離されたイブルチニブは、イブルチニブのジメチルスルホキシド(DMSO)溶液を含み、

(7) 前記イブルチニブのDMSO溶液を水に接触させ、非晶質のイブルチニブを得ること、
をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項28】

(8) 工程(7)からの非晶質のイブルチニブを濾過し、濾過された非晶質のイブルチニブを得ることをさらに含む、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

(9) 非晶質のイブルチニブを減圧条件下で乾燥させ、イブルチニブの非晶質形態を得ることをさらに含む、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

薬学的に許容される賦形剤、及び請求項23に記載の方法で製造されたイブルチニブの
非晶質形態を含む、組成物。