

【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 3 年 5 月 27 日 (2021.5.27)

【公表番号】特表 2020-517598 (P2020-517598A)

【公表日】令和 2 年 6 月 18 日 (2020.6.18)

【年通号数】公開・登録公報 2020-024

【出願番号】特願 2019-555918 (P2019-555918)

【国際特許分類】

C 07 D 405/14 (2006.01)

A 61 K 31/506 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 9/08 (2006.01)

A 61 K 47/10 (2006.01)

A 61 K 47/34 (2017.01)

A 61 K 47/14 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 405/14 C S P

A 61 K 31/506

A 61 P 35/00

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 K 9/08

A 61 K 47/10

A 61 K 47/34

A 61 K 47/14

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 4 月 16 日 (2021.4.16)

【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

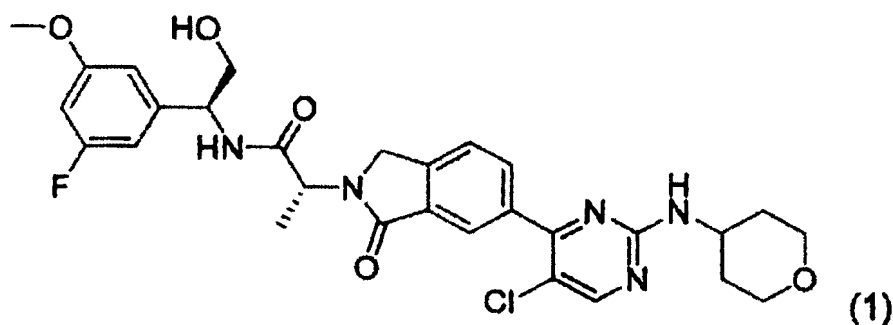
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

実質的に結晶性の形態である、式 (1) :

【化 1】



を有する (2R) - 2 - (6 - { 5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピ

リミジン - 4 - イル } - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1 S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミド、またはその互変異性形。

【請求項 2】

少なくとも 55 % 結晶性、または少なくとも 60 % 結晶性、または少なくとも 70 % 結晶性、または少なくとも 80 % 結晶性、または少なくとも 90 % 結晶性、または少なくとも 95 % 結晶性、または少なくとも 98 % 結晶性、または少なくとも 99 % 結晶性、または少なくとも 99.5 % 結晶性、または少なくとも 99.9 % 結晶性である、請求項 1 に記載の (2 R) - 2 - (6 - { 5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル } - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1 S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミド。

【請求項 3】

回折角 14.0 ° および / または 20.6 ° および / または 24.0 ° および / または 24.2 ° (± 0.2 °) における主要ピークの存在を特徴とする X 線粉末回折パターンを有する、(2 R) - 2 - (6 - { 5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル } - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1 S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの実質的に結晶性の形態。

【請求項 4】

表 A :

【表 1】

表 A	
回折角(°)	相対強度
14.0	100
20.6	85
24.0	74
24.2	71

に示される回折角および面間隔における主要ピークの存在を特徴とする X 線粉末回折パターンを有する、(2 R) - 2 - (6 - { 5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル } - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1 S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの実質的に結晶性の形態。

【請求項 5】

X 線粉末回折パターンが表 B :

【表 2】

表 B	
回折角(°)	相対強度
8.8	23
13.0	23
13.8	39
14.4	20
17.3	22
19.3	36
21.3	45
28.7	22

に示される回折角および面間隔における 1 以上の付加的ピークの存在をさらに特徴とする、請求項 4 に記載の (2R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの実質的に結晶性の形態。

【請求項 6】

図 2 に示される X 線粉末回折パターンのもので実質的に同じ回折角においてピークを示す、(2R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの実質的に結晶性の形態。

【請求項 7】

実質的に図 2 に示される X 線粉末回折パターンを有する、(2R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの実質的に結晶性の形態。

【請求項 8】

示差走査熱量測定を行ったときに 100 ~ 110 (より特定のには 101 ~ 108) の開始温度を有する吸熱イベントを示す、(2R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの実質的に結晶性の形態。

【請求項 9】

示差走査熱量測定を行ったときに 110 ~ 125 (より特定のには 111 ~ 113) のピークを有する吸熱イベントを示す、(2R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの実質的に結晶性の形態。

【請求項 10】

熱重量分析を行ったときに 85 ～ 130 （例えば 90 ～ 120 ）で重量損失を示す、(2R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの実質的に結晶性の形態。

【請求項 11】

(2R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの実質的に結晶性の形態を製造する方法であって、

(i) (2R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの酸付加塩の水性懸濁液を形成し、該懸濁液を、25 ～ 75 の温度で、前記酸付加塩の不均化と(2R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの結晶形の形成を生じさせるのに十分な時間攪拌し、その後、前記結晶形を単離すること；あるいは

(ii) (2R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの非晶形の水性懸濁液を形成し、ここで、該水性懸濁液は緩衝されていないか、または 1.75 ～ 7.25 の pH に緩衝され、該水性懸濁液を、25 ～ 55 の温度で、(2R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの非晶形の、(2R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの結晶形への変換を生じさせるのに十分な時間攪拌し、その後、前記結晶形を単離することを含んでなる、方法。

【請求項 12】

(2R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの、非晶性の塩酸塩、硫酸塩、ナバジシル酸塩（ナフトレン - 1, 5 - ジスルホン酸塩）、エジシル酸塩（エタンジスルホン酸塩）、トシル酸塩（p - トルエンスルホン酸塩）、メシル酸塩（メタンスルホン酸塩）、ナブシル酸塩（2 - ナフトレンスルホン酸塩）、ベシル酸塩（ベンゼンスルホン酸塩）、イセチオン酸塩（2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩）、エシル酸塩（エタンスルホン酸塩）または臭化水素酸塩。

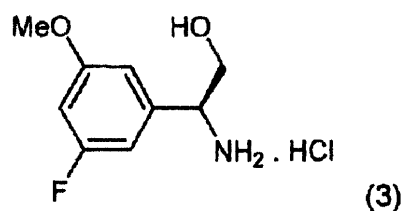
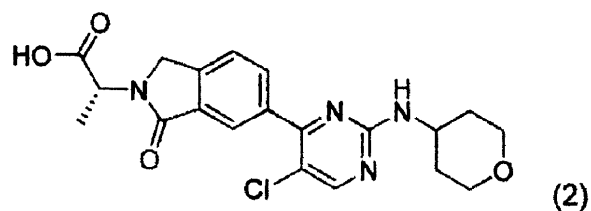
【請求項 13】

(2R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの、非晶性の塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩またはナバジシル酸塩。

【請求項 14】

(2R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジ

ン - 4 - イル } - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1 S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドの製造方法であって、式 (2) の化合物と式 (3) の化合物 :
【化 2】



を、第三級アミン塩基およびアミド結合促進剤の存在下、非プロトン性溶媒中で反応させることを含んでなり、前記アミド結合促進剤がN, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H A T U) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (E D C I) から選択される、方法。

【請求項 1 5】

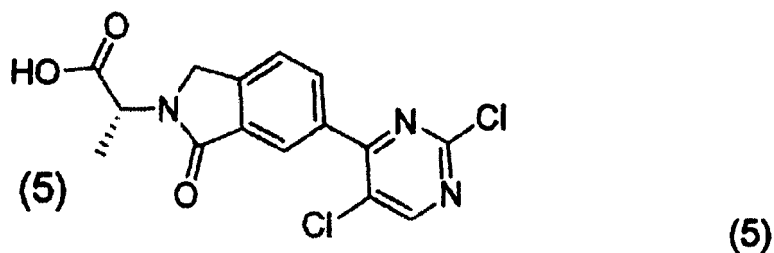
前記第三級アミン塩基がジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

(2 R) - 2 - (6 - { 5 - クロロ - 2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル } - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1 S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミドを製造する方法であって、

a) 式 (5) の化合物 :

【化 3】



と式 (6) の化合物 :

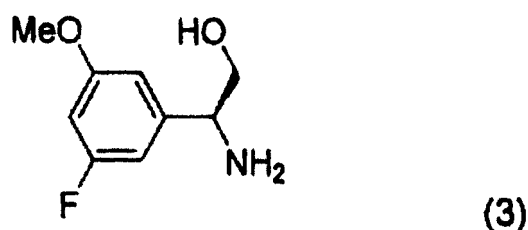
【化 4】



を反応させて式 (2) の化合物 :

C[C@@H](C(=O)O)N1C(=O)c2ccccc2C1c3nc(NC4CCOCC4)n(C3)c5ccccc5 (2)

【化 6】



(d) 肝細胞癌、黒色腫、食道癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肺癌（例えば中皮腫または肺腺癌）、乳癌、膀胱癌、胃腸癌、卵巣癌および前立腺癌からなる群から選択される疾患または病状の予防または治療；または

(e) 本明細書に記載の疾患または病状の予防または治療；または

(f) R a s 変異、B R A F 変異またはM E K 変異を有する疾患または病状の予防または治療；または

(g) 化合物または組成物が1つ以上の他の化合物または治療法と組み合わせて使用される癌の予防または治療；または

(h) 悪性血液疾患の予防または治療；または

(i) 白血病またはリンパ腫の予防または治療；または

(j) 悪性血液疾患やリンパ系の関連疾患（例えば急性リンパ性白血病 [A L L]、慢性リンパ性白血病 [C L L]、B 細胞リンパ腫（例えばびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 [D L B C L]）、濾胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、T 細胞性リンパ腫および白血病、ナチュラルキラー [N K] 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、有毛細胞白血病、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症、形質細胞腫、多発性骨髄腫および移植後のリンパ球増殖性疾患）の予防または治療；または

(k) 悪性血液疾患および骨髄細胞系関連疾患（例えば、急性骨髄性白血病 [A M L]、慢性骨髄性白血病 [C M L]、慢性骨髄単球性白血病 [C M M L]、好酸球増多症候群、骨髄増殖性疾患（例えば真性多血症）、本態性血小板血症および原発性骨髄線維症、骨髄増殖性症候群、骨髄異形成症候群および前骨髄球性白血病）の予防または治療；または

(l) 腺腫および癌腫の予防または治療；または

(m) 上皮組織由来の腫瘍；悪性血液疾患および前癌性血液疾患および境界悪性疾患；間葉由来の腫瘍；神経堤細胞由来腫瘍；中枢神経系または末梢神経系の腫瘍；内分泌腫瘍；眼および付属器の腫瘍；胚細胞腫瘍およびトロホプラスト腫瘍；および小児腫瘍と胎児性の腫瘍；または患者が悪性疾患に罹患しやすい状態になる先天性もしくはその他の症候群から選択される疾患または病状の予防または治療；または

(n) 脾臓癌の予防または治療；または

(o) N R a s 黒色腫およびN R a s A M L の予防または治療；または

(p) K R a s 肺癌、K R a s 脾臓癌およびK R a s 結腸直腸癌（C R C）の予防または治療；または

(q) B R A F 結腸直腸癌（C R C）、B R A F 肺癌およびB R A F 黒色腫の予防または治療

のための医薬組成物であって、

以下のi) ~ iii)：

i) 請求項1 ~ 10のいずれか一項に記載の、実質的に結晶性の形態である(2 R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサ - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1 S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミド；

ii) 請求項12または13に記載の非晶性の塩；および

iii) 請求項18に記載の粒子の形態の(2 R) - 2 - (6 - {5 - クロロ - 2 - [(オキサ - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル) - N - [(1 S) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] プロパンアミド

のいずれかを含んでなるか、

あるいは、請求項17に記載の医薬組成物である、医薬組成物。