

【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7月30日(2020.7.30)

【公表番号】特表2019-524660(P2019-524660A)

【公表日】令和1年9月5日(2019.9.5)

【年通号数】公開・登録公報2019-036

【出願番号】特願2018-566525(P2018-566525)

【国際特許分類】

C 07 D	471/04	(2006.01)
A 61 K	31/538	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	35/02	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 P	37/02	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	37/08	(2006.01)
A 61 P	11/02	(2006.01)
A 61 P	19/02	(2006.01)
A 61 P	11/06	(2006.01)
A 61 P	11/00	(2006.01)
A 61 P	17/00	(2006.01)
A 61 P	37/06	(2006.01)
A 61 P	1/16	(2006.01)
A 61 P	1/00	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	21/04	(2006.01)
A 61 P	17/06	(2006.01)
A 61 P	31/04	(2006.01)
A 61 P	3/10	(2006.01)
A 61 P	31/12	(2006.01)
A 61 P	31/20	(2006.01)
A 61 P	31/14	(2006.01)
A 61 P	31/22	(2006.01)
A 61 P	31/18	(2006.01)
C 07 B	61/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D	471/04	1 0 4 Z
C 07 D	471/04	C S P
A 61 K	31/538	
A 61 P	35/00	
A 61 P	35/02	
A 61 P	43/00	1 0 5
A 61 P	37/02	
A 61 P	29/00	
A 61 P	37/08	
A 61 P	11/02	
A 61 P	19/02	
A 61 P	11/06	
A 61 P	11/00	

A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 B	61/00	3 0 0

## 【手続補正書】

【提出日】令和2年6月16日(2020.6.16)

## 【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

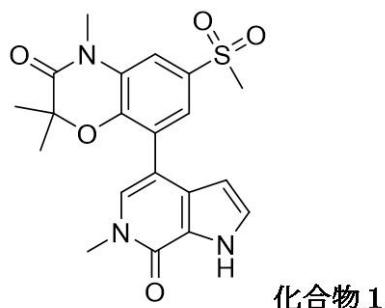
## 【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

次式：

## 【化1】



を有する化合物の固体形態であって、前記固体形態が結晶である、前記固体形態。

## 【請求項2】

無水物である、請求項1に記載の固体形態。

## 【請求項3】

形態Iを有する、請求項1に記載の固体形態。

## 【請求項4】

2シータに関して、約8.7°、約9.8°、約11.6°、約12.7°、約14.7°、約15.7°、約20.0°、約21.4°、約23.3°、及び約27.1°から選択される3つ以上の特徴的なXRPDピークを有する、請求項3に記載の固体形態。

## 【請求項5】

実質的に図1に示すようなXRPDパターンを有する、請求項3に記載の固体形態。

**【請求項 6】**

温度約266 の吸熱ピークを特徴とするDSCサーモグラムを有する、請求項3～5のいずれか1項に記載の固体形態。

**【請求項 7】**

実質的に図2に示すようなDSCサーモグラムを有する、請求項3～5のいずれか1項に記載の固体形態。

**【請求項 8】**

実質的に図3に示すようなTGAサーモグラムを有する、請求項3～5のいずれか1項に記載の固体形態。

**【請求項 9】**

形態IIを有する、請求項1に記載の固体形態。

**【請求項 10】**

2シータに関して、約6.7°、約9.5°、約10.5°、約14.8°、約16.2°、約17.0°、約18.8°、及び約19.3°から選択される3つ以上の特徴的なXRPDピークを有する、請求項9に記載の固体形態。

**【請求項 11】**

実質的に図4に示すようなXRPDパターンを有する、請求項9に記載の固体形態。

**【請求項 12】**

温度約268 の吸熱ピークを特徴とするDSCサーモグラムを有する、請求項9～11のいずれか1項に記載の固体形態。

**【請求項 13】**

実質的に図5に示すようなDSCサーモグラムを有する、請求項9～11のいずれか1項に記載の固体形態。

**【請求項 14】**

実質的に図6に示すようなTGAサーモグラムを有する、請求項9～11のいずれか1項に記載の固体形態。

**【請求項 15】**

請求項1～14のいずれか1項に記載の固体形態及び少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

**【請求項 16】**

BETタンパク質をin vitroで阻害する方法であって、請求項1～14のいずれか1項に記載の固体形態または請求項15に記載の医薬組成物を前記BETタンパク質と接触させることを含む、前記方法。

**【請求項 17】**

BETタンパク質に関連する疾患または病態を治療するための医薬であって、請求項1～14のいずれか1項に記載の固体形態または請求項15に記載の医薬組成物の治療有効量を含む、前記医薬。

**【請求項 18】**

増殖性疾患を治療するための医薬であって、請求項1～14のいずれか1項に記載の固体形態または請求項15に記載の医薬組成物の治療有効量を含む、前記医薬。

**【請求項 19】**

前記増殖性疾患ががんである、請求項18に記載の医薬。

**【請求項 20】**

前記がんが血液癌である、請求項19に記載の医薬。

**【請求項 21】**

前記がんが、腺癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨癌、乳癌、脳腫瘍、癌腫、骨髄肉腫、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、胃腸癌、多形膠芽腫、神経膠腫、胆囊癌、胃癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、白血病、肺癌、リンパ腫、肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、中皮腫、多発性骨髄腫、AML、DLBCL、眼球癌、視神経腫瘍、口腔癌、卵巢癌、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、脾

癌、咽頭癌、腎細胞癌、直腸癌、肉腫、皮膚癌、脊椎腫瘍、小腸癌、胃癌、T細胞白血病、T細胞リンパ腫、精巣癌、甲状腺癌、咽喉癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、子宮癌、膀胱癌、またはウイルムス腫瘍である、請求項19に記載の医薬。

【請求項22】

前記がんが多発性骨髄腫、AML、またはDLBCLである、請求項19に記載の医薬。

【請求項23】

前記増殖性疾患が非がん性増殖性障害である、請求項18に記載の医薬。

【請求項24】

自己免疫疾患または炎症疾患を治療するための医薬であって、請求項1～14のいずれか1項に記載の固体形態または請求項15に記載の医薬組成物の治療有効量を含む、前記医薬。

【請求項25】

前記自己免疫疾患または炎症疾患が、アレルギー、アレルギー性鼻炎、関節炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、変形性関節疾患、皮膚炎、臓器拒絶反応、湿疹、肝炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、重症筋無力症、乾癬、敗血症、敗血症症候群、敗血症性ショック、全身性エリテマトーデス、組織移植片拒絶反応、及びI型糖尿病から選択される、請求項24に記載の医薬。

【請求項26】

ウイルス感染を治療するための医薬であって、請求項1～14のいずれか1項に記載の固体形態または請求項15に記載の医薬組成物の治療有効量を含む、前記医薬。

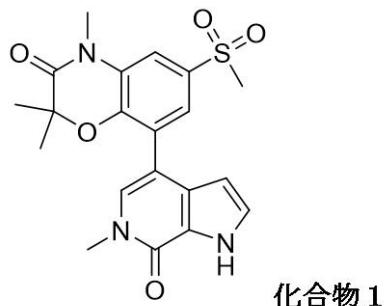
【請求項27】

前記ウイルス感染が、アデノウイルス、エプスタイン・バーウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、ヒトパピローマウイルス、またはポックスウイルスによる感染である、請求項26に記載の医薬。

【請求項28】

化合物1：

【化2】



の形態Iの調製方法であって、化合物1及び溶媒を含む溶液から形態Iを析出させることを含む、前記方法。

【請求項29】

前記溶媒が、メタノール、アセトン、n-ヘプタン、またはそれらの混合物を含む、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

前記析出が、(1)化合物1の前記溶液の温度を低下させること、(2)化合物1の前記溶液を濃縮すること、(3)貧溶媒を化合物1の前記溶液に添加すること、または(4)それらの任意の組み合わせにより行われる、請求項28に記載の方法。

【請求項31】

形態Iの前記調製が、

(i a) 化合物1の前記溶液を温度約50～約60に加熱すること；  
 (i i a) 温度約50～約60の化合物1の前記溶液の体積を減少させて、化合物1の低体積溶液を生成すること；  
 (i i i a) 温度を約55～約65に維持しながら化合物1の前記低体積溶液に貧溶媒を添加して、化合物1の温溶液を生成すること；及び  
 (i v a) 化合物1の前記温溶液を温度約15～約30に冷却して形態Iを析出させること、を含む、請求項28に記載の方法。

## 【請求項32】

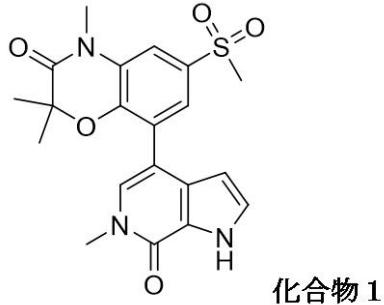
形態Iの前記調製が、

(i b) 前記溶液は溶媒としてメタノール及びアセトンを含む、化合物1の前記溶液を温度約50～約60に加熱すること；  
 (i i b) 温度約50～約60の化合物1の前記溶液の体積を減少させて、化合物1の低体積溶液を生成すること；  
 (i i i b) 温度を約55～約65に維持しながら化合物1の前記低体積溶液にn-ヘプタンを添加して、化合物1の温溶液を生成すること；及び  
 (i v b) 化合物1の前記温溶液を温度約15～約30に冷却して形態Iを析出させること、を含む、請求項28～31のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項33】

化合物1：

## 【化3】



の形態IIの調製方法であって、化合物1及び溶媒を含む溶液から形態IIを析出させることを含む、前記方法。

## 【請求項34】

前記溶媒が、テトラヒドロフラン(THF)、アセトン、n-ヘプタン、またはそれらの混合物を含む、請求項33に記載の方法。

## 【請求項35】

前記析出が、(1)化合物1の前記溶液の温度を低下させること、(2)化合物1の前記溶液を濃縮すること、(3)貧溶媒を化合物1の前記溶液に添加すること、または(4)それらの任意の組み合わせにより行われる、請求項33に記載の方法。

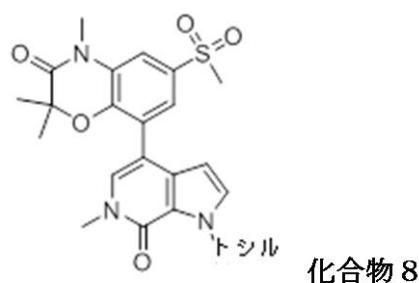
## 【請求項36】

形態IIの前記調製が、

(i c) 化合物1の前記溶液を温度約50～約60に加熱すること；  
 (i i c) 温度約50～約60の化合物1の前記溶液の体積を減少させて、化合物1の低体積溶液を生成すること；  
 (i i i c) 温度を約55～約65に維持しながら化合物1の前記低体積溶液に貧溶媒を添加して、化合物1の温溶液を生成すること；及び  
 (i v c) 化合物1の前記温溶液を温度約15～約30に冷却して形態IIを析出させること、を含む、請求項33に記載の方法。

## 【請求項37】

化合物 8：  
【化 4】



を B 1 と反応させることを含み、B 1 が塩基である方法によって、化合物 1 またはその塩を調製することをさらに含む、請求項 28～36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 38】

B 1 がアルカリ金属水酸化物塩基である、請求項 37 に記載の方法。

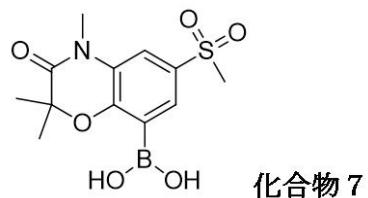
【請求項 39】

化合物 8 と B 1 との前記反応が第 1 の溶媒中で行われる、請求項 37～38 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 40】

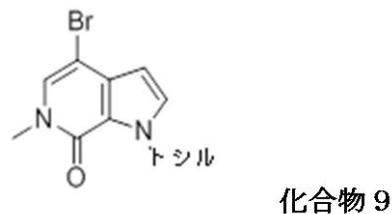
化合物 7：

【化 5】



を化合物 9：

【化 6】

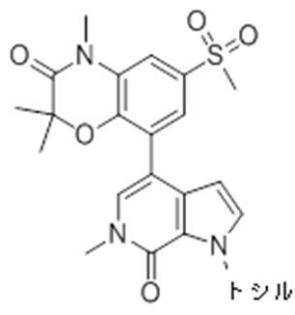


と P 2 及び B 2 の存在下で反応させることを含み、P 2 が遷移金属触媒であり、B 2 が塩基である方法によって、化合物 8 を調製することをさらに含む、請求項 37～39 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 41】

化合物 8：

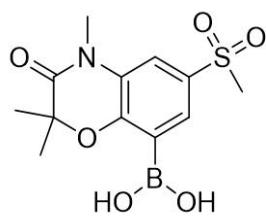
【化 7】



### 化合物 8

を調製する方法であって、化合物 7 :

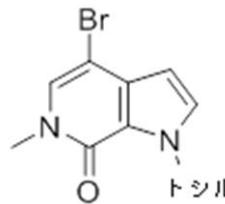
【化 8】



### 化合物 7

を化合物 9 :

【化 9】



### 化合物 9

と P 2 及び B 2 の存在下で反応させることを含み、 P 2 が遷移金属触媒であり、 B 2 が塩基である、前記方法。

## 【請求項 4 2】

P 2 がパラジウム触媒である、請求項 4 0 または 4 1 に記載の方法。

### 【請求項 4 3】

B 2 がアルカリ金属重炭酸塩塩基である、請求項 4 0 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

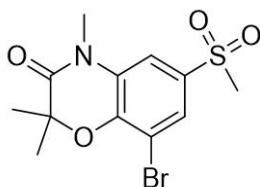
### 【請求項 4 4】

化合物 7 と化合物 9 との前記反応が第 2 の溶媒中で行われる、請求項 40～43 のいずれか 1 項に記載の方法。

### 【請求項 4 5】

### 化合物 6 :

## 【化10】



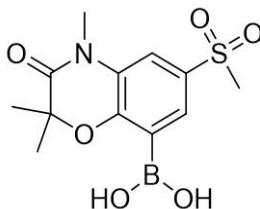
化合物6

を4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ(1, 3, 2 - ジオキサボロラン)とP3及びB3の存在下で反応させることを含み、P3が遷移金属触媒であり、B3が塩基である方法によって、化合物7を調製することをさらに含む、請求項40～44のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項46】

化合物7：

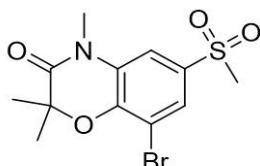
## 【化11】



化合物7

を調製する方法であって、化合物6：

## 【化12】



化合物6

を4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ(1, 3, 2 - ジオキサボロラン)とP3及びB3の存在下で反応させることを含み、P3が遷移金属触媒であり、B3が塩基である、前記方法。

## 【請求項47】

B3がアルカリ金属酢酸塩塩基である、請求項45～46のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項48】

化合物6と4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ(1, 3, 2 - ジオキサボロラン)との前記反応が第3の溶媒中で行われる、請求項45～47のいずれか1項に記載の方法。

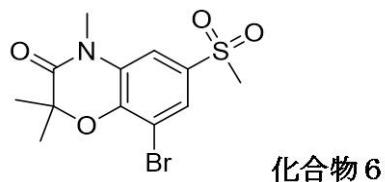
## 【請求項49】

化合物6と4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ(1, 3, 2 - ジオキサボロラン)との前記反応が、温度約70～約90で行われる、請求項45～48のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項50】

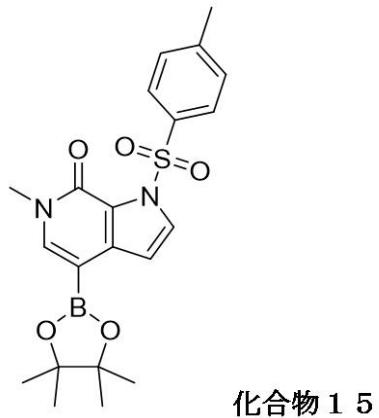
化合物6：

## 【化13】



を化合物15：

## 【化14】



とP4及びB4の存在下で反応させることを含み、P4が遷移金属触媒であり、B4が塩基である方法によって、化合物8を調製することをさらに含む、請求項37～39のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項51】

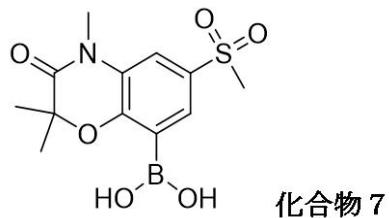
P4がパラジウム触媒である、請求項50に記載の方法。

## 【請求項52】

化合物6と化合物15との前記反応が第4の溶媒中で行われる、請求項50～51のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項53】

## 【化15】



またはその塩である、化合物。