

【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 07D 471/04 (2006.01)

A 61K 31/538 (2006.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

A 61P 35/02 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61P 37/02 (2006.01)

A 61P 29/00 (2006.01)

A 61P 37/08 (2006.01)

A 61P 11/02 (2006.01)

A 61P 19/02 (2006.01)

A 61P 11/06 (2006.01)

A 61P 11/00 (2006.01)

A 61P 17/00 (2006.01)

A 61P 37/06 (2006.01)

A 61P 1/16 (2006.01)

A 61P 1/00 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

A 61P 21/04 (2006.01)

A 61P 17/06 (2006.01)

A 61P 31/04 (2006.01)

A 61P 3/10 (2006.01)

A 61P 31/12 (2006.01)

A 61P 31/20 (2006.01)

A 61P 31/14 (2006.01)

A 61P 31/22 (2006.01)

A 61P 31/18 (2006.01)

C 07B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 07D 471/04 1 0 4 Z

C 07D 471/04 C S P

A 61K 31/538

A 61P 35/00

A 61P 35/02

A 61P 43/00 1 0 5

A 61P 37/02

A 61P 29/00

A 61P 37/08

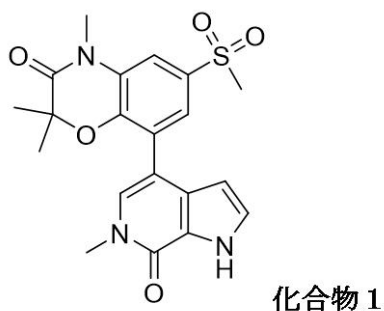
A 61P 11/02

A 61P 19/02

A 61P 11/06

A 61P 11/00

【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】



【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 1 1 . 6 °、約 1 2 . 7 °、約 1 4 . 7 °、約 1 5 . 7 °、約 2 0 . 0 °、約 2 1 . 4 °、約 2 3 . 3 °、及び約 2 7 . 1 ° から選択される 3 つ以上の特徴的な X R P D 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 X R P D 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、胆嚢癌、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、卵巣癌、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、膀

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、腔癌、またはウィルス腫瘍である、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】

ウィ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。

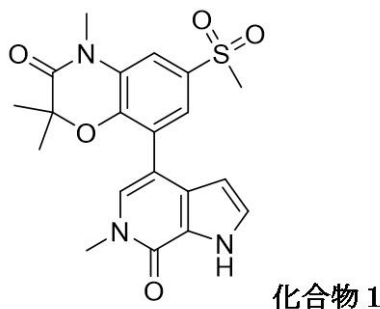
【請求項 27】

前記ウィルス感染が、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 5 0 ～ 約 6 0 に加熱すること；  
 ( i i a ) 温度約 5 0 ～ 約 6 0 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 5 5 ～ 約 6 5 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 1 5 ～ 約 3 0 に冷却して形態 I を析出させること、を含む、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 2】

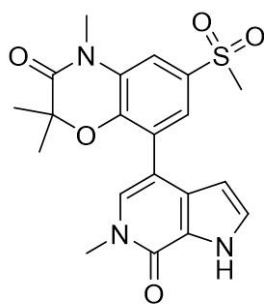
形態 I の前記調製が、

- ( 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 5 0 ～ 約 6 0 に加熱すること；  
 ( i i b ) 温度約 5 0 ～ 約 6 0 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 5 5 ～ 約 6 5 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 1 5 ～ 約 3 0 に冷却して形態 I を析出させること、を含む、請求項 2 8 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 3】

化合物 1：

【化 3】



化合物 1

の形態 I 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 I を析出させることを含む、前記方法。

【請求項 3 4】

前記溶媒が、テトラヒドロフラン ( T H F )、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 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

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 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 6】

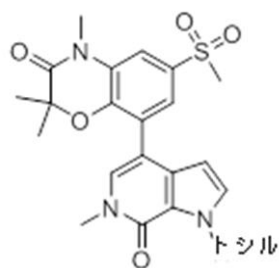
形態 I I の前記調製が、

- ( i c ) 化合物 1 の前記溶液を温度約 5 0 ～ 約 6 0 に加熱すること；  
 ( i i c ) 温度約 5 0 ～ 約 6 0 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 5 5 ～ 約 6 5 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 1 5 ～ 約 3 0 に冷却して形態 I I を析出させること、を含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 7】

化合物 8 :

【化 4】



化合物 8

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 2 8 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 8】

B 1 がアルカリ金属水酸化物塩基である、請求項 3 7 に記載の方法。

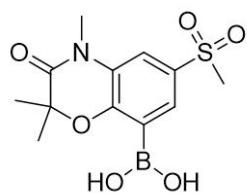
【請求項 3 9】

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 3 7 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 0】

化合物 7 :

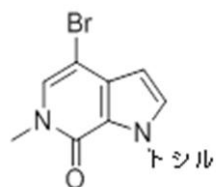
【化 5】



化合物 7

を化合物 9 :

【化 6】



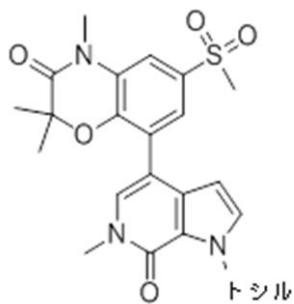
化合物 9

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 3 7 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 1】

化合物 8 :

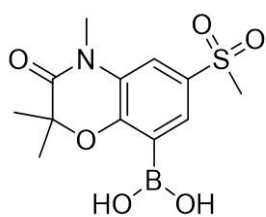
【化 7】



化合物 8

を調製する方法であって、化合物 7：

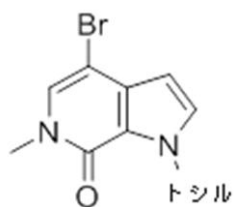
【化 8】



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。

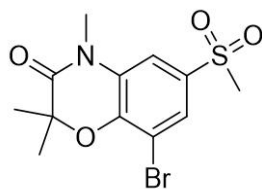
【請求項 4 4】

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 4 0 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 5】

化合物 6：

## 【化 1 0】



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 P 3 及び B 3 の存在下で反応させることを含み、P 3 が遷移金属触媒であり、B 3 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 4 6】

化合物 7 :

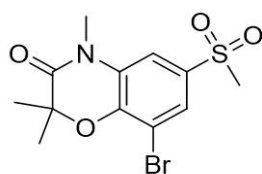
## 【化 1 1】



化合物 7

を調製する方法であって、化合物 6 :

## 【化 1 2】



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 P 3 及び B 3 の存在下で反応させることを含み、P 3 が遷移金属触媒であり、B 3 が塩基である、前記方法。

## 【請求項 4 7】

B 3 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 4 8】

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 4 9】

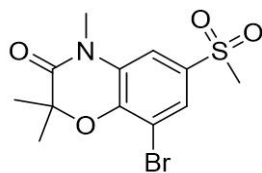
化合物 6 と 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) との前記反応が、温度約 70 ~ 約 90 で行われる、請求項 45 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 5 0】

化合物 6 :



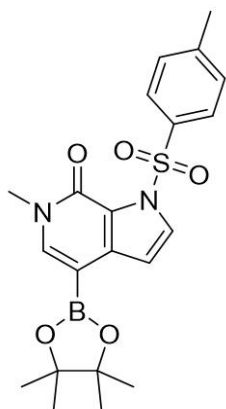
【化 1 3】



化合物 6

を化合物 1 5 :

【化 1 4】



化合物 1 5

と P 4 及び B 4 の存在下で反応させることを含み、P 4 が遷移金属触媒であり、B 4 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 3 7 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 1】

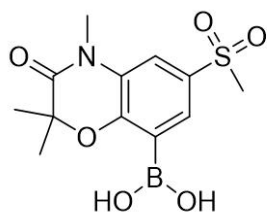
P 4 がパラジウム触媒である、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

化合物 6 と化合物 1 5 との前記反応が第 4 の溶媒中で行われる、請求項 5 0 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 3】

【化 1 5】



化合物 7

またはその塩である、化合物。