

【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12月24日(2020.12.24)

【公開番号】特開2020-59759(P2020-59759A)
 【公開日】令和2年4月16日(2020.4.16)
 【年通号数】公開・登録公報2020-015
 【出願番号】特願2020-332(P2020-332)
 【国際特許分類】

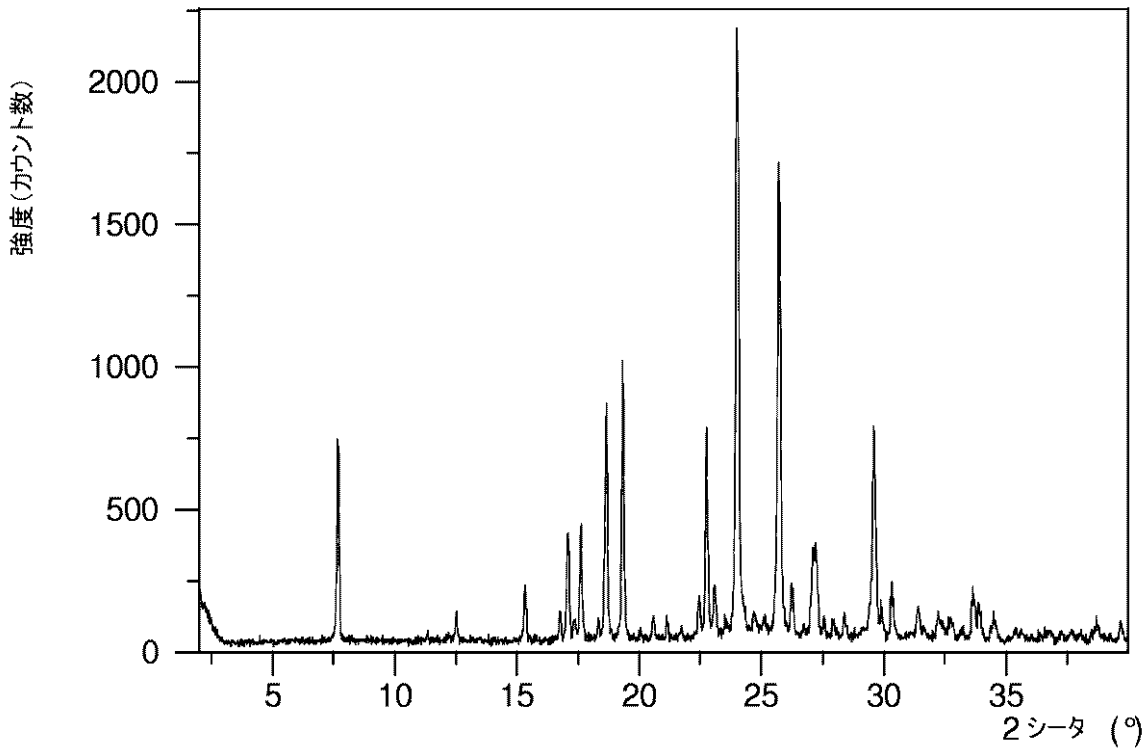
C 0 7 D 239/42 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 9/20 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 239/42 C S P Z
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 9/20
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】
 【提出日】令和2年11月13日(2020.11.13)
 【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】

N - (シアノメチル) - 4 - (2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ベンズアミドの結晶形態の結晶であって、ここで、該結晶形態が、N - (シアノメチル) - 4 - (2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ベンズアミド二塩酸塩一水和物形態 I I であり、
(a) T = 1 0 0 K において、 a = 1 0 . 2 8 3 7 (6) 、 b = 1 0 . 4 9 8 1 (6) 、 c = 1 1 . 5 1 4 3 (7) 、 $\beta = 8 3 . 2 9 7 (2) ^{\circ}$ 、 $\gamma = 8 7 . 6 4 9 (2) ^{\circ}$ 、 $\delta = 6 7 . 4 4 5 (2) ^{\circ}$ の単位格子パラメータ、および三斜晶 P - 1 空間群を有する結晶 ; あるいは、
(b) 以下の図 5 :



に示されている粉末X線回折 (XRPD) パターン;あるいは
 (c) 7.7° 、 19.3° 、 24.0° 、 25.7° 、および $29.6^\circ \pm 0.2^\circ$ においてピークを有する粉末X線回折 (XRPD) パターン

によって特徴付けられ、

ここで、該化合物の炭素原子に付着した1個以上の水素原子が、重水素原子で置き換えられている、

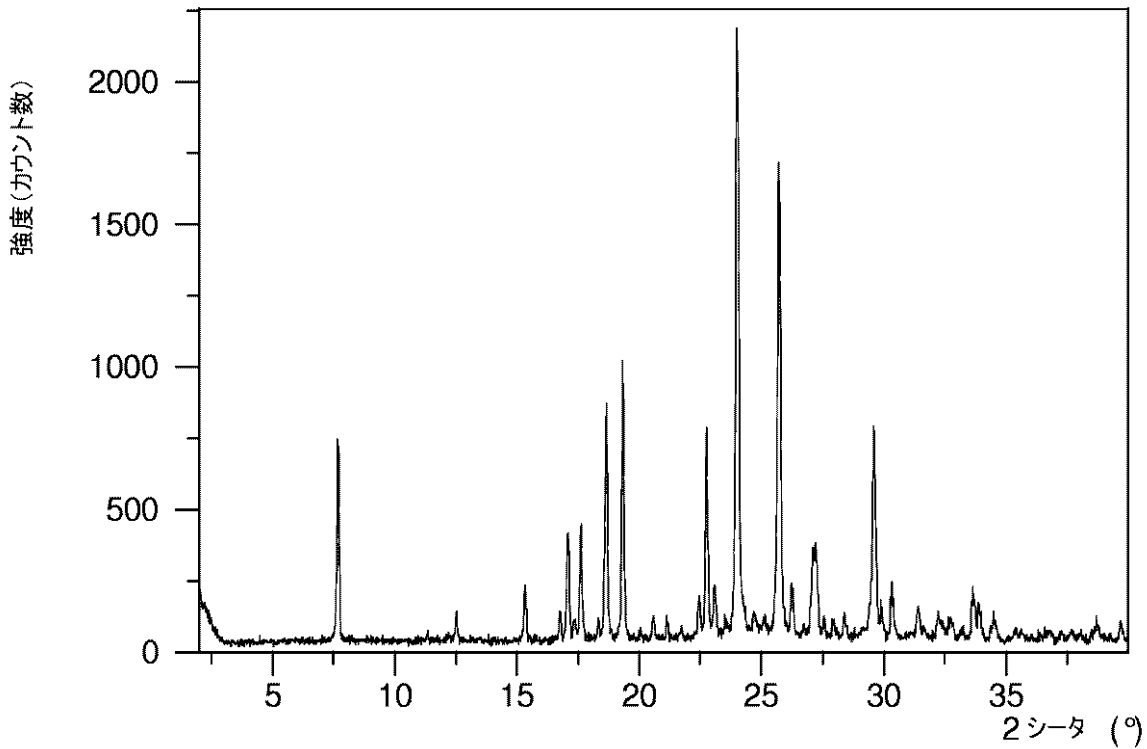
結晶。

【請求項2】

前記結晶形態が、 $T = 100\text{ K}$ において、 $a = 10.2837(6)$ 、 $b = 10.4981(6)$ 、 $c = 11.5143(7)$ 、 $\beta = 83.297(2)^\circ$ 、 $\gamma = 87.649(2)^\circ$ 、 $\alpha = 67.445(2)^\circ$ の単位格子パラメータ、および三斜晶P-1空間群を有する結晶により特徴付けられる、請求項1に記載の結晶。

【請求項3】

前記結晶形態が、図5：



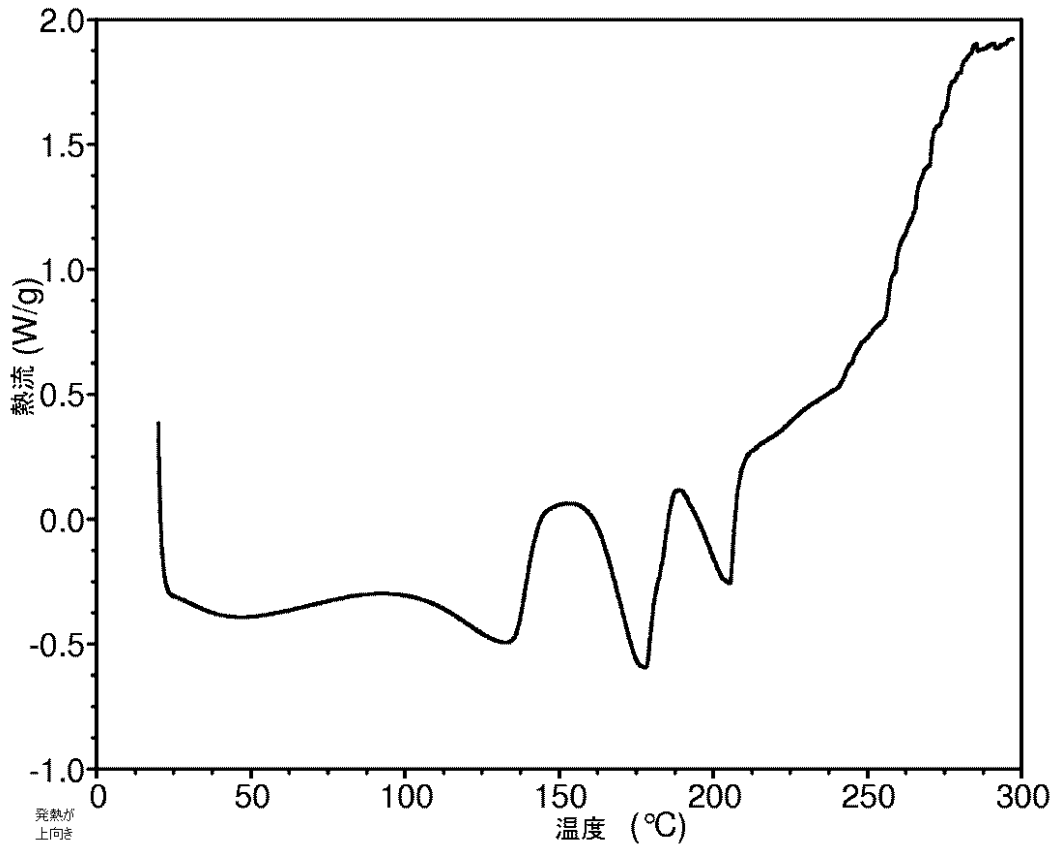
に示されている粉末X線回折 (XRPD) パターンによって特徴付けられる、請求項1に記載の結晶。

【請求項4】

前記結晶形態が、 7.7° 、 19.3° 、 24.0° 、 25.7° 、および 29.6° $2 \pm 0.2^\circ$ においてピークを有する粉末X線回折 (XRPD) パターンによって特徴付けられる、請求項1に記載の結晶。

【請求項5】

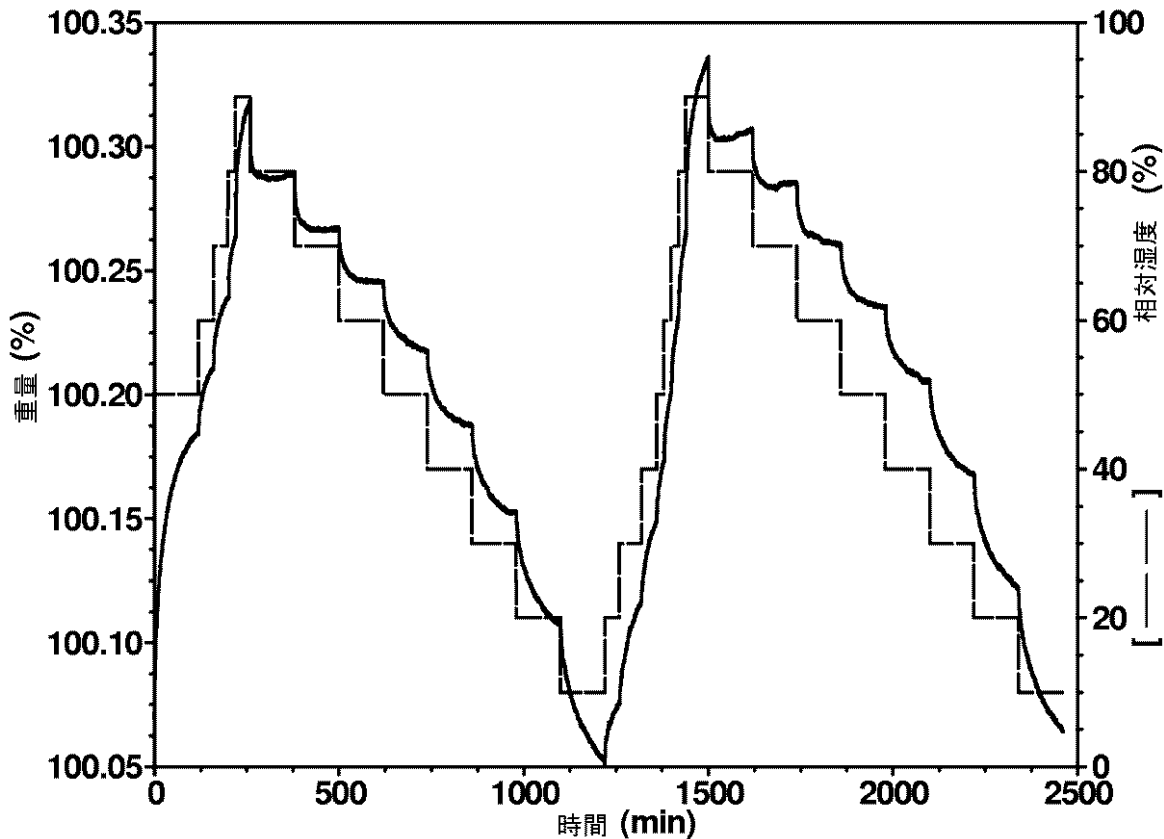
前記結晶形態が、図8：



に示されている示差走査熱量測定 (DSC) パターンによって特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶。

【請求項 6】

前記結晶形態が、図 14 :



に示されている動的蒸気吸着（DVS）パターンによって特徴付けられる、請求項1に記載の結晶。

【請求項7】

請求項1から6のいずれか一項に記載の結晶を含む医薬組成物。

【請求項8】

前記N - (シアノメチル) - 4 - (2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)ベンズアミド二塩酸塩一水和物形態IIの結晶が、50mg、100mg、150mg、または200mgの遊離塩基N - (シアノメチル) - 4 - (2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)ベンズアミドに相当する量で存在する、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記医薬組成物が、錠剤の形態である、請求項7または8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記医薬組成物の単回経口投与後、

260 ~ 405 ng/mLのN - (シアノメチル) - 4 - (2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)ベンズアミドの範囲の C_{max} 、

2,057 ~ 3,214 ng·hr/mLのN - (シアノメチル) - 4 - (2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)ベンズアミドの範囲の AUC_{inf} 、

または

260 ~ 405 ng/mLのN - (シアノメチル) - 4 - (2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)ベンズアミドの範囲の C_{max} と、2,057 ~ 3,214 ng·hr/mLのN - (シアノメチル) - 4 - (2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)ベンズアミドの範囲の AUC_{inf} の両方

を提供する、請求項7から9のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記医薬組成物の単回経口投与後、300mgの遊離塩基N-(シアノメチル)-4-(2-(4-ホルキノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ベンズアミドに相当する量でN-(シアノメチル)-4-(2-(4-ホルキノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ベンズアミド二塩酸塩無水形態Iの結晶を含む剤形と同じ薬物動態プロファイルを提供する、請求項10に記載の医薬組成物であって、ここで、該N-(シアノメチル)-4-(2-(4-ホルキノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)ベンズアミド二塩酸塩無水形態Iの結晶が、 5.5° 、 10.1° 、 14.9° 、 25.1° 、および $26.6^\circ 2 \pm 0.2^\circ 2$ においてピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンによって特徴付けられる、
医薬組成物。

【請求項12】

ヤヌスキナーゼ(JAK)に関連する疾患の処置のための組成物であって、該組成物は、有効量の請求項10~11のいずれか1項に記載の医薬組成物を含み、該疾患が、真性赤血球増加症(PV)、骨髄線維症、血小板血症、本態性血小板血症(ET)、特発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病、全身性肥満細胞症(SM)、慢性好中球性白血病(CNL)、骨髄異形成症候群(MDS)および全身性肥満細胞疾患(SMCD)からなる群から選択される骨髄増殖性疾患である、組成物。

【請求項13】

前記骨髄増殖性疾患が原発性骨髄線維症である、請求項12に記載の組成物。