

【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4年7月26日(2022.7.26)

【国際公開番号】WO2020/018680

【公表番号】特表2021-531273(P2021-531273A)

【公表日】令和3年11月18日(2021.11.18)

【出願番号】特願2021-502476(P2021-502476)

【国際特許分類】

- C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 ) 10
- A 6 1 K 3 1 / 5 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 4 5 / 0 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 3 7 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 3 5 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 3 5 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 3 7 / 0 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 2 9 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 1 9 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 1 3 / 1 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 1 1 / 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 ) 20
- A 6 1 P 1 7 / 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 1 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 1 / 1 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 1 1 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 2 5 / 2 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 9 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 9 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 9 / 1 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 1 9 / 1 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 2 5 / 1 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 ) 30
- A 6 1 P 3 1 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 1 7 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

【F I】

- C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 C S P
- A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
- A 6 1 K 4 5 / 0 8
- A 6 1 P 3 7 / 0 2
- A 6 1 P 3 5 / 0 2
- A 6 1 P 3 5 / 0 0
- A 6 1 P 3 7 / 0 8 40
- A 6 1 P 2 9 / 0 0 1 0 1
- A 6 1 P 1 9 / 0 2
- A 6 1 P 1 3 / 1 2
- A 6 1 P 1 1 / 0 6
- A 6 1 P 1 7 / 0 6
- A 6 1 P 1 / 0 4
- A 6 1 P 1 / 1 8
- A 6 1 P 1 1 / 0 0
- A 6 1 P 2 5 / 2 8
- A 6 1 P 9 / 0 2 50

A 6 1 P 9 / 0 0  
 A 6 1 P 9 / 1 0  
 A 6 1 P 1 9 / 1 0  
 A 6 1 P 2 5 / 1 6  
 A 6 1 P 3 1 / 0 4  
 A 6 1 P 1 7 / 0 2

## 【手続補正書】

【提出日】令和4年7月15日(2022.7.15)

## 【手続補正1】

10

【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

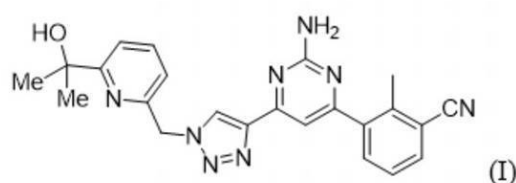
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式：

【化1】



20

の化合物Iの固体形態であって、前記固体形態が、6.9、8.0、8.2、12.5、12.7、14.8、15.0、15.7、16.8、18.1、18.8、19.2、20.6、21.1、21.8、24.9、27.1または27.7°2 (±0.1°2)に1本以上のピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられ、XRPDがCuK<sub>α</sub>1放射線を使って行われる、固体形態。

【請求項2】

30

6.9、8.2および15.7°2 (±0.1°2)にピークを含み、XRPDがCuK<sub>α</sub>1放射線を使って行われる、請求項1に記載の固体形態。

【請求項3】

14.8、15.0、18.8または21.1°2 (±0.1°2)に1本以上のピークを更に含み、XRPDがCuK<sub>α</sub>1放射線を使って行われる、請求項1または請求項2に記載の固体形態。

【請求項4】

6.9、8.0、8.2、12.5、12.7、14.8、15.0、15.7、16.8、18.1、18.8、19.2、20.6、21.1、21.8、24.9、27.1または27.7°2 (±0.1°2)にピークを有するX線粉末回折(XRPD)パターンにより特徴付けられ、XRPDがCuK<sub>α</sub>1放射線を使って行われる、請求項1～3のいずれか1項に記載の固体形態。

40

【請求項5】

図1のものに実質的に一致したX線粉末回折(XRPD)パターンにより特徴付けられる、請求項1～4のいずれか1項に記載の固体形態。

【請求項6】

次の位相： $a = 15.1880(7)$ ； $b = 20.9125(11)$ ； $c = 7.5242(4)$ ； $\beta = 90^\circ$ ； $\gamma = 90.7720(10)^\circ$ ；および $\alpha = 90^\circ$ の単結晶X線結晶学により決定されるような単位格子により特徴付けられる、請求項1～5のいずれか1項に記載の固体形態。

【請求項7】

約193に吸熱を有する示差走査熱量測定(DSC)パターンにより特徴付けられる、請求項1～6のいずれか1項に記載の固体形態。

50

## 【請求項 8】

図 2 のものに実質的に一致した示差走査熱量測定 (DSC) パターンにより特徴付けられる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

## 【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の固体形態と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

## 【請求項 10】

アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体 (A<sub>2A</sub>R) またはアデノシン A<sub>2B</sub> 受容体 (A<sub>2B</sub>R)、あるいは A<sub>2A</sub>R および A<sub>2B</sub>R の両方により少なくとも一部媒介される疾患、障害または状態を治療する方法において使用するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の固体形態を含む組成物、または請求項 9 に記載の医薬組成物であって、前記方法が、それを必要とする対象に前記固体形態または前記医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、組成物または医薬組成物。

10

## 【請求項 11】

前記疾患、障害または状態が癌または免疫関連疾患、障害または状態である、請求項 10 に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

## 【請求項 12】

前記癌が、前立腺癌、結腸癌、直腸癌、膵臓癌、子宮癌、胃癌、子宮内膜癌、脳腫瘍、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、精巣癌、頭部癌、頸部癌、皮膚癌 (黒色腫と基底細胞癌を含む)、中皮内膜癌、白血球癌 (リンパ腫と白血病を含む)、食道癌、乳癌、筋肉癌、結合組織癌、肺癌 (小細胞肺癌と非小細胞肺癌を含む)、副腎癌、甲状腺癌、腎臓癌、骨髄腫であるか；またはグリア芽腫、中皮腫、腎細胞癌、胃癌、肉腫 (カポジ肉腫を含む)、絨毛種、皮膚基底細胞癌、または精巣セミノーマである、請求項 11 に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

20

## 【請求項 13】

前記癌が、非小細胞肺癌である、請求項 12 に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

## 【請求項 14】

前記癌が、前立腺癌である、請求項 12 に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

## 【請求項 15】

前記癌が、結腸癌または直腸癌である、請求項 12 に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

30

## 【請求項 16】

前記癌が、膵臓癌である、請求項 12 に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

## 【請求項 17】

前記方法が、少なくとも 1 つの追加の治療薬をそれを必要とする前記対象に投与することをさらに含む、請求項 11 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

## 【請求項 18】

前記少なくとも 1 つの追加の治療薬が免疫チェックポイント阻害剤であり、前記免疫チェックポイント阻害剤が PD-1、PD-L1、TIGIT または CTLA-4 の少なくとも 1 つの活性を遮断する、請求項 17 に記載の使用のための組成物または医薬組成物。

40

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0013】

少なくとも一部はアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体 (A<sub>2A</sub>R) またはアデノシン A<sub>2B</sub> 受容体 (A<sub>2B</sub>R) により媒介される疾患、障害または状態を治療する方法であって、それを必要とす

50

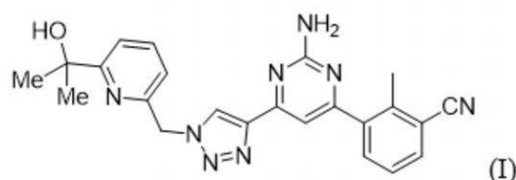
る対象に、治療有効量の化合物 I の固体形態を投与することを含む方法が提供される。幾つかの実施形態では、単独でまたは別の治療薬、例えば免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて式 I の固体形態により治療することができる疾患、障害または状態は、癌である。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

下記式：

**【化 1】**



10

の化合物 I、またはその水和物もしくは溶媒和物の固体形態。

(項目 2)

6.9、8.0、8.2、12.5、12.7、14.8、15.0、15.7、16.8、18.1、18.8、19.2、20.6、21.1、21.8、24.9、27.1または27.7°2 (±0.1°2) に1本以上のピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられ、XRPDがCuK<sub>α1</sub>放射線を使って行われる、項目 1 に記載の固体形態。

20

(項目 3)

6.9、8.0、8.2、12.5、12.7、14.8、15.0、15.7、16.8、18.1、18.8、19.2、20.6、21.1、21.8、24.9、27.1または27.7°2 (±0.1°2) に2本以上のピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられ、XRPDがCuK<sub>α1</sub>放射線を使って行われる、項目 2 に記載の固体形態。

(項目 4)

6.9、8.0、8.2、12.5、12.7、14.8、15.0、15.7、16.8、18.1、18.8、19.2、20.6、21.1、21.8、24.9、27.1または27.7°2 (±0.1°2) に3本以上のピークを有するXRPDパターンにより特徴付けられ、XRPDがCuK<sub>α1</sub>放射線を使って行われる、項目 3 に記載の固体形態。

30

(項目 5)

6.9、8.2および15.7°2 (±0.1°2) にピークを含み、XRPDがCuK<sub>α1</sub>放射線を使って行われる、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

(項目 6)

14.8、15.0、18.8または21.1°2 (±0.1°2) に1本以上のピークを更に含み、XRPDがCuK<sub>α1</sub>放射線を使って行われる、項目 5 に記載の固体形態。

(項目 7)

14.8、15.0、18.8または21.1°2 (±0.1°2) に2本以上のピークを更に含み、XRPDがCuK<sub>α1</sub>放射線を使って行われる、項目 5 に記載の固体形態。

40

(項目 8)

14.8、15.0、18.8または21.1°2 (±0.1°2) に3本以上のピークを更に含み、XRPDがCuK<sub>α1</sub>放射線を使って行われる、項目 5 に記載の固体形態。

(項目 9)

6.9、8.2、15.7および18.8°2 (±0.1°2) にピークを有するX線粉末回折(XRPD)パターンにより特徴付けられ、XRPDがCuK<sub>α1</sub>放射線を使って行われる、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

(項目 10)

6.9、8.2、12.5、14.8、15.7および18.8°2 (±0.1°2) にピークを有するX線粉末回折(XRPD)パターンにより特徴付けられ、XRPDがCuK<sub>α1</sub>放射線を使って行

50

われる、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

(項目 1 1)

6.9、8.2、12.5、14.8、15.7、18.8 および  $21.1^{\circ} 2$  ( $\pm 0.1^{\circ} 2$ ) にピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンにより特徴付けられ、XRPD が CuK<sub>1</sub> 放射線を使って行われる、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

(項目 1 2)

6.9、8.2、12.5、14.8、15.7、18.8、20.6 および  $21.1^{\circ} 2$  ( $\pm 0.1^{\circ} 2$ ) にピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンにより特徴付けられ、XRPD が CuK<sub>1</sub> 放射線を使って行われる、項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

(項目 1 3)

6.9、8.2、12.5、14.8、15.7、18.8、20.6、21.1 および  $27.7^{\circ} 2$  ( $\pm 0.1^{\circ} 2$ ) にピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンにより特徴付けられ、XRPD が CuK<sub>1</sub> 放射線を使って行われる、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

(項目 1 4)

6.9、8.0、8.2、12.5、12.7、14.8、15.0、15.7、16.8、18.1、18.8、19.2、20.6、21.1、21.8、24.9、27.1 または  $27.7^{\circ} 2$  ( $\pm 0.1^{\circ} 2$ ) にピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンにより特徴付けられ、XRPD が CuK<sub>1</sub> 放射線を使って行われる、項目 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

(項目 1 5)

図 1 のものに実質的に一致した X 線粉末回折 (XRPD) パターンにより特徴付けられる、項目 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

(項目 1 6)

次の位相： $a = 15.1880(7)$  ;  $b = 20.9125(11)$  ;  $c = 7.5242(4)$  ;  $\alpha = 90^{\circ}$  ;  $\beta = 90.7720(10)^{\circ}$  ; および  $\gamma = 90^{\circ}$  の単結晶 X 線結晶学により決定されるような単位格子により特徴付けられる、項目 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

(項目 1 7)

約 193 に吸熱を有する示差走査熱量測定 (DSC) パターンにより特徴付けられる、項目 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

(項目 1 8)

図 2 のものに実質的に一致した示差走査熱量測定 (DSC) パターンにより特徴付けられる、項目 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

(項目 1 9)

項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の固体形態と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

(項目 2 0)

アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体 (A<sub>2A</sub>R) またはアデノシン A<sub>2B</sub> 受容体 (A<sub>2B</sub>R) により少なくとも一部媒介される疾患、障害または状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の固体形態の治療有効量を投与することを含む方法。

(項目 2 1)

前記疾患、障害または状態が A<sub>2A</sub>R により少なくとも一部媒介される、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記疾患、障害または状態が A<sub>2B</sub>R により少なくとも一部媒介される、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記疾患、障害または状態が A<sub>2A</sub>R 受容体と A<sub>2B</sub>R 受容体の両方により少なくとも一部媒介される、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記固体形態が、A<sub>2A</sub>R 媒介免疫抑制の進行を逆転または停止させるのに有効な量で

10

20

30

40

50

投与される、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記疾患、障害または状態が癌である、項目 2 0 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記癌が、前立腺癌、結腸癌、直腸癌、膵臓癌、子宮癌、胃癌、子宮内膜癌、脳腫瘍、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、精巣癌、頭部癌、頸部癌、皮膚癌(黒色腫と基底細胞癌を含む)、中皮内膜癌、白血球癌(リンパ腫と白血病を含む)、食道癌、乳癌、筋肉癌、結合組織癌、肺癌(小細胞肺癌と非小細胞肺癌を含む)、副腎癌、甲状腺癌、腎臓癌、骨髄腫であるか；またはグリア芽腫、中皮腫、腎細胞癌、胃癌、肉腫(カポジ肉腫を含む)、絨毛種、皮膚基底細胞癌、または精巣セミノーマである、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記癌が、黒色腫、結腸癌、膵臓癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、白血病、脳腫瘍、リンパ腫、卵巣癌およびカポジ肉腫から成る群より選択される。項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記疾患、障害または状態が、免疫関連疾患、障害または状態である、項目 2 0 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 9)

前記免疫関連疾患、障害または状態が、関節リウマチ、腎不全、全身性紅斑性狼瘡(ループス)、ぜん息、乾癬、大腸炎、膵炎、アレルギー、線維症、貧血、線維筋痛、アルツハイマー病、うっ血性心不全、発作、大動脈弁狭窄、アテローム動脈硬化症、骨粗しょう症、パーキンソン病、感染症、クローン病、潰瘍性大腸炎、アレルギー性接触皮膚炎および他の皮膚炎、全身性硬化症および多発性硬化症から成る群より選択される、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の固体形態と少なくとも 1 つの追加の治療薬とを含む医薬組成物。

(項目 3 1)

前記少なくとも 1 つの追加の治療薬が、化学療法剤、免疫および/または炎症調節薬、高コレステロール血症治療薬、抗炎症薬または放射線である、項目 3 0 に記載の医薬組成物。

(項目 3 2)

前記少なくとも 1 つの追加の治療薬が免疫チェックポイント阻害剤である、項目 3 0 に記載の医薬組成物。

(項目 3 3)

前記免疫チェックポイント阻害剤が PD1、PDL1 または CTLA4 の少なくとも 1 つの活性を遮断する、項目 3 2 に記載の医薬組成物。

(項目 3 4)

対象において癌を治療する方法であって、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の固体形態と少なくとも 1 つの追加の治療薬の有効量を前記対象に投与することを含む方法。

(項目 3 5)

前記少なくとも 1 つの追加の治療薬が免疫チェックポイント阻害剤である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記免疫チェックポイント阻害剤が PD1、PDL1 または CTLA4 の少なくとも 1 つの活性を遮断する、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

化学療法剤を更に含む、項目 3 4 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記固体形態、前記免疫チェックポイント阻害剤および/または前記化学療法剤が併用して投与される、項目 3 4 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

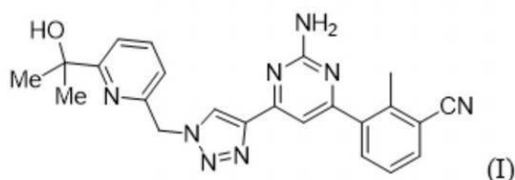
(項目 39)

前記固体形態、前記免疫チェックポイント阻害剤および前記化学療法剤の投与の治療期間が重複している、項目 34 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 40)

項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物の固体形態を調製する方法であって、化合物 I :

【化 2】



10

と、C<sub>3</sub> ~ C<sub>5</sub>ケトン、ジクロロメタンまたはトルエンを含む溶媒とを含む混合物を、化合物 I の固体形態を調製するのに適当な条件下で形成させることを含む、方法。

(項目 41)

前記溶媒がアセトンまたは 2 - ブタノンを含む、項目 40 に記載の方法。

(項目 42)

前記溶媒を加熱することを更に含む、項目 40 または 41 に記載の方法。

20

(項目 43)

前記加熱後に貧溶媒を添加することを更に含む、項目 42 に記載の方法。

(項目 44)

前記貧溶媒が、水、ペンタン、ヘプタンまたはメチルtert - ブチルエーテルを含む、項目 43 に記載の方法。

(項目 45)

アセトンを含む溶媒中で化合物 I を加熱して化合物 I を溶解させ、次いで水を含む貧溶媒を添加することを含む、項目 40 に記載の方法。

30

40

50