

【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1年8月15日(2019.8.15)

【公表番号】特表2018-529633(P2018-529633A)

【公表日】平成30年10月11日(2018.10.11)

【年通号数】公開・登録公報2018-039

【出願番号】特願2018-500582(P2018-500582)

【国際特許分類】

C 07 D 498/16	(2006.01)
A 61 K 31/519	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 25/04	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 37/02	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
C 07 C 271/16	(2006.01)
C 07 B 57/00	(2006.01)
C 07 B 53/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 498/16	C S P
A 61 K 31/519	
A 61 P 35/00	
A 61 P 25/04	
A 61 P 25/00	
A 61 P 37/02	
A 61 P 29/00	
C 07 C 271/16	
C 07 B 57/00	3 5 0
C 07 B 53/00	C

【手続補正書】

【提出日】令和1年7月4日(2019.7.4)

【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】

(7S, 13R)-11-フルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オンの結晶多形体。

【請求項2】

前記結晶形態が、前記(7S, 13R)-11-フルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オンの遊離塩基の多形体である、請求項1に記載の結晶多形体。

【請求項3】

前記結晶多形体が、27.4±0.1の回折角(2θ)におけるピークを含む粉末X線

回折パターンを有する、請求項 1 または 2 に記載の結晶多形体。

【請求項 4】

前記結晶多形体が、9.4 ± 0.1 および 27.4 ± 0.1 の回折角 (2) におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の結晶多形体。

【請求項 5】

前記結晶多形体が、9.4 ± 0.1、18.8 ± 0.1、および 27.4 ± 0.1 の回折角 (2) におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の結晶多形体。

【請求項 6】

前記結晶多形体が、9.4 ± 0.1、16.5 ± 0.1、18.8 ± 0.1、および 27.4 ± 0.1 の回折角 (2) におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の結晶多形体。

【請求項 7】

前記結晶多形体が、9.4 ± 0.1、16.5 ± 0.1、18.8 ± 0.1、22.8 ± 0.1、および 27.4 ± 0.1 の回折角 (2) におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の結晶多形体。

【請求項 8】

前記結晶多形体が、9.4 ± 0.1、16.1 ± 0.1、16.5 ± 0.1、18.8 ± 0.1、22.8 ± 0.1、および 27.4 ± 0.1 の回折角 (2) におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の結晶多形体。

【請求項 9】

前記結晶多形体が、9.4 ± 0.1、16.1 ± 0.1、16.5 ± 0.1、18.8 ± 0.1、21.2 ± 0.1、22.8 ± 0.1、および 27.4 ± 0.1 の回折角 (2) におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の結晶多形体。

【請求項 10】

(7S, 13R) - 11 - フルオロ - 7, 13 - ジメチル - 6, 7, 13, 14 - テトラヒドロ - 1, 15 - エテノピラゾロ [4, 3 - f] [1, 4, 8, 10] ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン - 4 (5H) - オンの結晶多形体であって、粉末X線回折パターンが、図 1 に示されるものと実質的に同じである、結晶多形体。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の結晶多形体を含む、医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の結晶多形体を有効成分として含む、哺乳動物における疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 13】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

疾患が、癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患、および炎症からなる群より選択される、請求項 12 または 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

疾患が癌である、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記癌は、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、骨癌、膵癌、皮膚癌、頭頸部癌、肝細胞癌、皮膚または眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、結腸癌、乳癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腫瘍、外陰癌、ホジキン病、胃・食道胃癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性または急性白血病、未分化大細胞型リンパ腫などのリンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管

癌、腎細胞癌、腎孟癌、中枢神経系新生物（CNS）、膠芽腫、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項15に記載の医薬組成物。

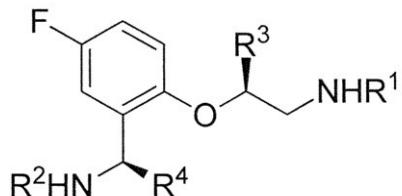
【請求項17】

前記癌は、非小細胞肺癌である、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

式IIの化合物、

【化1】



II

式中、R¹およびR²はそれぞれ独立にHまたはPGであり、R³およびR⁴はそれぞれ独立にC₁～C₄アルキルである、化合物。

【請求項19】

R¹およびR²がPGである、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

R²がHである、請求項18に記載の化合物。

【請求項21】

R¹がHである、請求項18または19に記載の化合物。

【請求項22】

R¹がPGである、請求項18または20に記載の化合物。

【請求項23】

R²がPGである、請求項18または21に記載の化合物。

【請求項24】

R³およびR⁴がメチルである、請求項18～23のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項25】

PGは、FMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsよりなる群から選ばれる、請求項18～24のいずれか一項に記載の化合物。

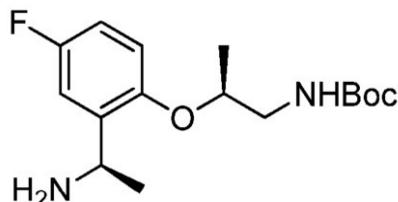
【請求項26】

PGがBocである、請求項18～25のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項27】

下記式の化合物。

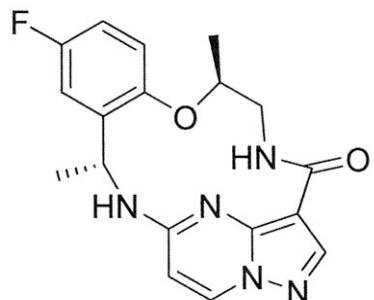
【化2】



【請求項28】

式Iの化合物を調製する方法であって、

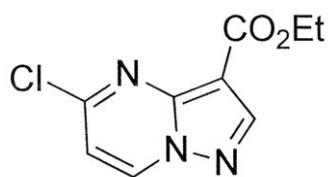
【化3】



I

(a) 式 A の化合物を、

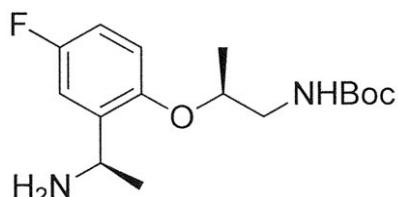
【化4】



A

式 B - 1 4 の化合物と塩基の存在下で接触させて、

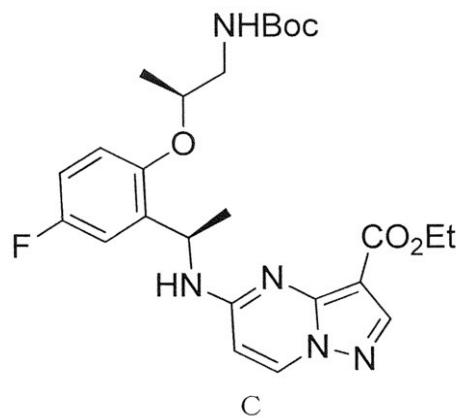
【化5】



B - 1 4

式 C の化合物を得る、または

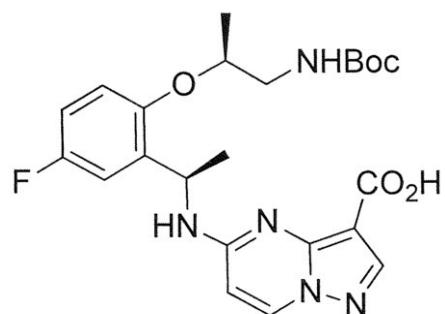
【化6】



C

(b) 式 C の化合物を無機塩基と接触させて式 D の化合物を得る、または

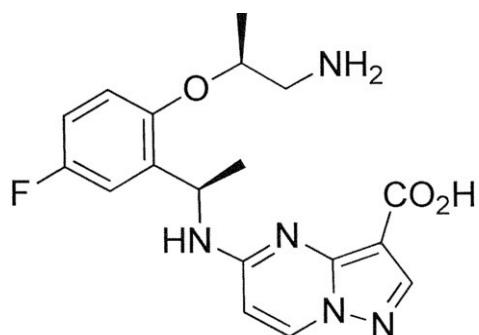
【化7】



D

(c) 式Dの化合物を酸と接触させて式Eの化合物を得る、または

【化8】



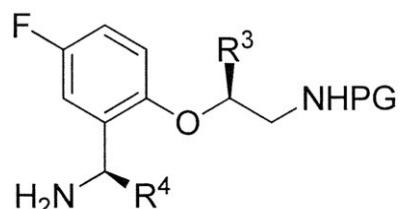
E

(d) 式Eの化合物をホスフィナート試薬の存在下で塩基と接触させて式Iの化合物を得ることを含む、方法。

【請求項29】

式Bの化合物を調製する方法であって、

【化9】



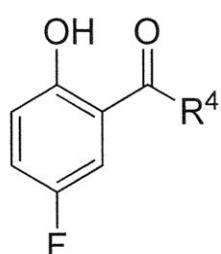
B

式中、PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、

R3およびR4は、それぞれ独立してC1-C4アルキルであり、

(a) 式B-1の化合物を

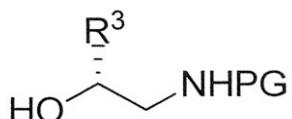
【化10】



B-1

式中、R4はC1-C4アルキルであり、式B-2Rの化合物と接触させて、

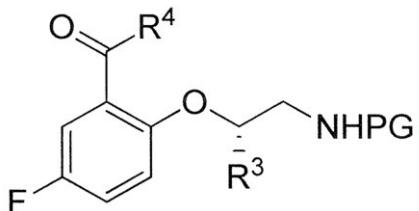
【化11】



B - 2 R

式中、 R^3 は、 C_1 - C_4 アルキルであり、PG は F M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT s からなる群より選択され、アゾジカルボン酸試薬およびホスフィン試薬の存在下で、式B - 3 の化合物を得る、

【化12】

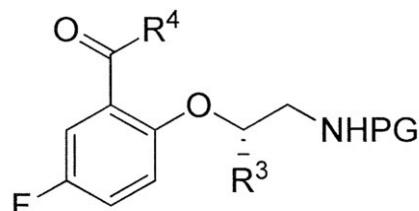


B - 3

式中、PG は F M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT s からなる群より選択され、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して C_1 - C_4 アルキルである、または

(b) 式B - 3 の化合物を、

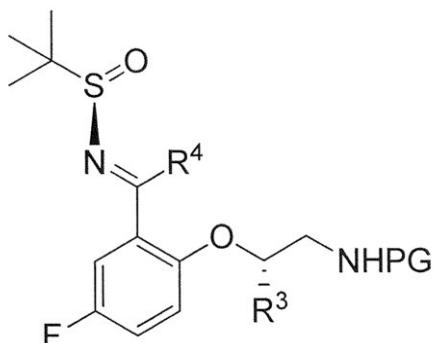
【化13】



B - 3

式中、PG は F M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT s からなる群より選択され、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して C_1 - C_4 アルキルであり、(R) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミドと接触させて、式B - 5 の化合物を得る、

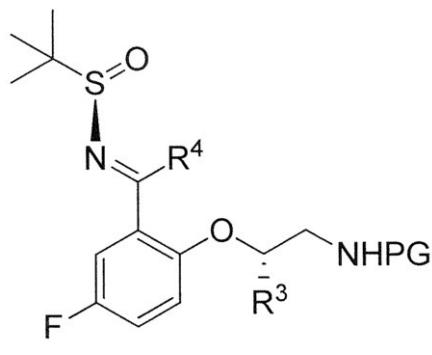
【化14】



B - 5

式中、PG は F M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT s からなる群より選択され、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して C_1 - C_4 アルキルである、または

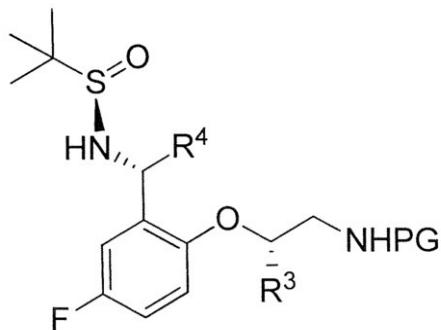
(c) 式 B - 5 の化合物を、
【化 15】



B - 5

式中、PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、還元剤と接触させて、式B - 6の化合物を得る、

【化 16】

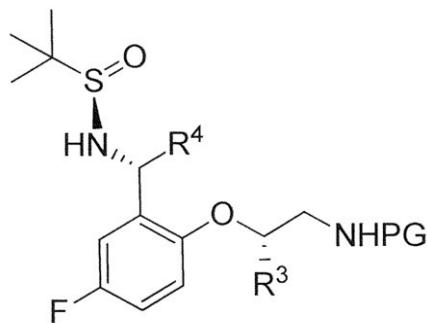


B - 6

式中、PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルである、または

(d) 式 B - 6 の化合物を、

【化 17】



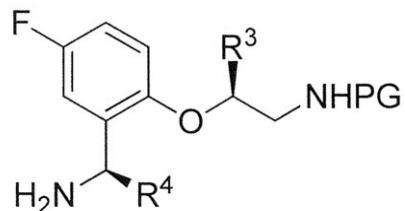
B - 6

式中、PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、ヨウ素試薬と接触させて式Bの化合物を得る、方法。

【請求項 30】

式Bの化合物を調製する方法であって、

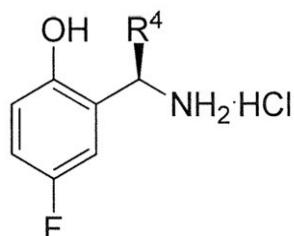
【化18】



B

式中、PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、
 R³およびR⁴は、それぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、
 (a)式B-7の化合物を、

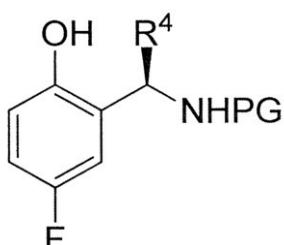
【化19】



B-7

式中、R⁴がC₁ - C₄アルキルであり、式B-8の化合物を調製するのに適した条件下で反応させ、

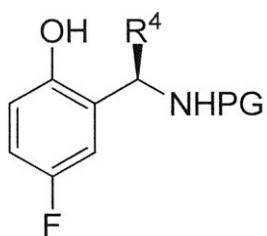
【化20】



式中、R⁴は、C₁ - C₄アルキルであり、PGは、FMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、または

(b)式B-8の化合物を、

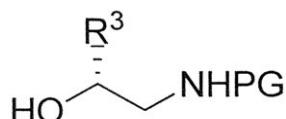
【化21】



B-8

式中、R⁴はC₁ - C₄アルキルであり、PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、前記式B-2Rの化合物と接触させて、

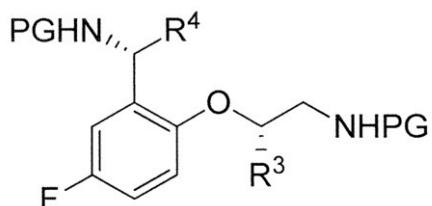
【化22】



B-2R

式中、R³は、C₁ - C₄アルキルであり、PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる群より選択され、アゾジカルボン酸試薬およびホスフィン試薬の存在下で、式B-9の化合物を得る、

【化23】

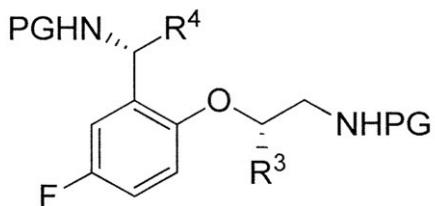


B-9

式中、各PGが異なっている場合、各PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる群から独立して選択され、R³およびR⁴は、各々独立してC₁ - C₄アルキルである、または

(c) 式B-9の化合物を、

【化24】



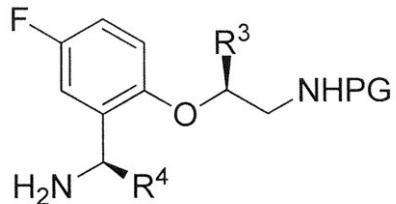
B-9

式中、各PGが異なっている場合、各PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる群から独立して選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、無機塩基と接触させて式Bの化合物を得る、方法。

【請求項31】

式Bの化合物を調製する方法であって、

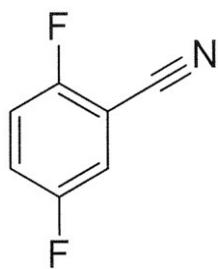
【化25】



B

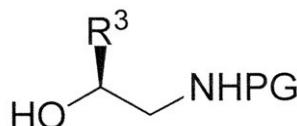
式中、PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる群より選択され、R³およびR⁴は、それぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、

(a) 式 B - 10 の化合物を、
【化 26】



B - 10

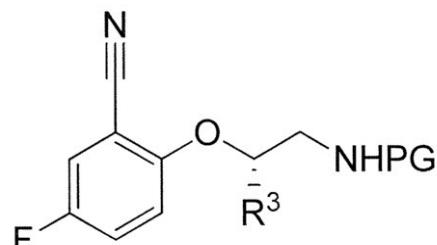
式 B - 2S の化合物と反応させ、
【化 27】



B - 2S

式中、R³ は C₁ - C₄ アルキルであり、PG は F M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、および T s からなる群より選択され、塩基の存在下で式 B - 11 の化合物を得る、

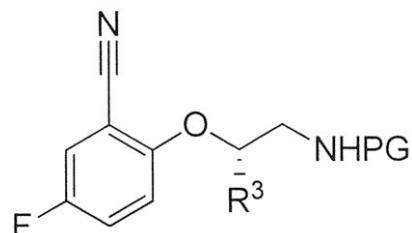
【化 28】



B - 11

式中、R³ は C₁ - C₄ アルキルであり、PG は F M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、および T s からなる群より選択される、または

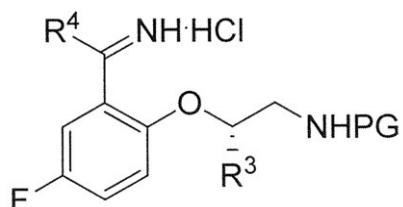
(b) 式 B - 11 の化合物を、
【化 29】



B - 11

式中、R³ は、C₁ - C₄ アルキルであり、PG は、F M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、および T s からなる群より選択され、求核剤と接触させて式 B - 12 の化合物を得る、

【化30】

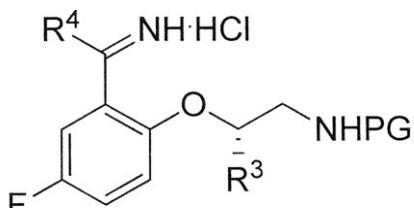


B-12

式中、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデンおよびTsからなる群より選択される、または

(c)式B-12の化合物を、

【化31】



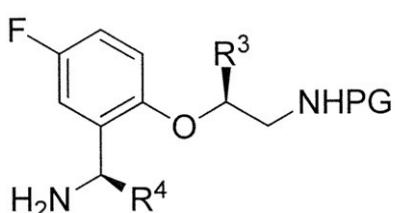
B-12

式中、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデンおよびTsからなる群より選択され、還元剤と接触させて式Bの化合物を得る、方法。

【請求項32】

式Bの化合物を調製する方法であって、

【化32】



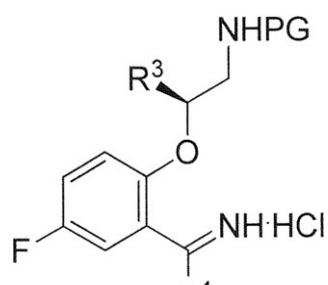
B

式中、PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、

R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、

(a)式B-12の化合物を、

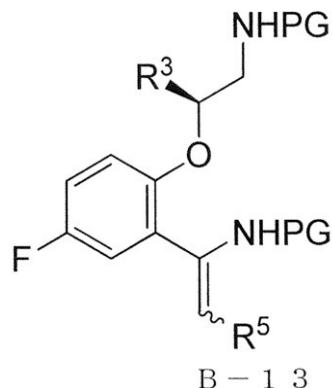
【化33】



B-12

式中、PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、式B-13の化合物を調整するのに適した条件下で、反応させ、

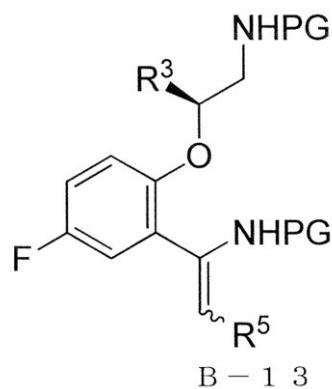
【化34】



式中、各PGが異なっている場合、各PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群から独立して選択され、R³はC₁ - C₄アルキルであり、R⁵はC₁ - C₃アルキルであり、または

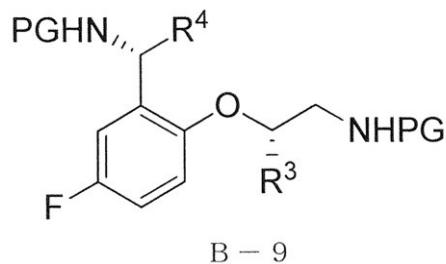
(b) 式B-13の化合物を、

【化35】



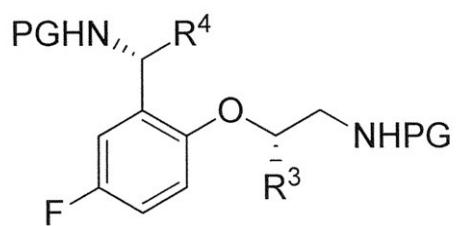
式中、各PGが異なっている場合、各PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群から独立して選択され、R³はC₁ - C₄アルキルであり、R⁵はC₁ - C₃アルキルであり、還元剤と接触させて式B-9の化合物を得る、

【化36】



式中、各PGが異なっている場合、各PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群から独立して選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、または、

(c) 式 B - 9 の化合物を、
【化 3 7】



B - 9

式中、各 PG が異なっている場合、各 PG は F M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、および T s からなる群から独立して選択され、R³ および R⁴ はそれぞれ独立して C₁ - C₄ アルキルであり、無機塩基と接触させて前記式 B の化合物を得る、方法。