

【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】

(7 S, 13 R) - 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 (5 H) - オンの結晶多形体。

【請求項 2】

前記結晶形態が、前記 (7 S, 13 R) - 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 (5 H) - 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 (2 θ) 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 (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 ~ 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 (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 ~ 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 (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 ~ 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 (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 ~ 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 (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 ~ 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 (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 ~ 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、膀胱癌、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、陰癌、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、腎盂癌、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。

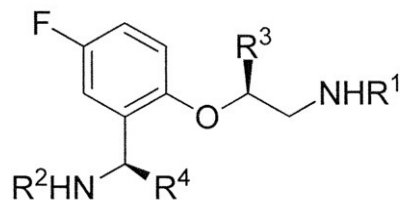
【請求項17】

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、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立にHまたはPGであり、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立に $C_1 - C_4$ アルキルである、化合物。

【請求項19】

R^1 および R^2 がPGである、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

R^2 がHである、請求項18に記載の化合物。

【請求項21】

R^1 がHである、請求項18または19に記載の化合物。

【請求項22】

R^1 がPGである、請求項18または20に記載の化合物。

【請求項23】

R^2 がPGである、請求項18または21に記載の化合物。

【請求項24】

R^3 および R^4 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。

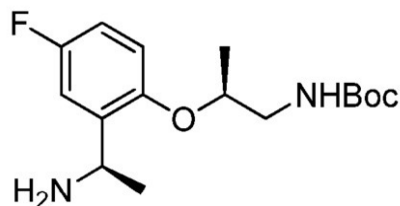
【請求項26】

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。

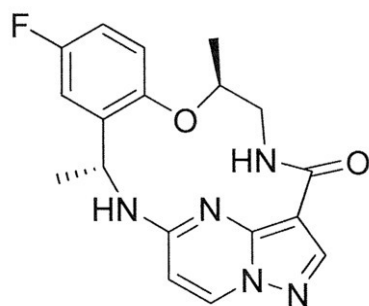
【化2】



【請求項28】

式Iの化合物を調製する方法であって、

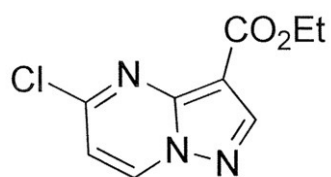
【化 3】



I

(a) 式 A の化合物を、

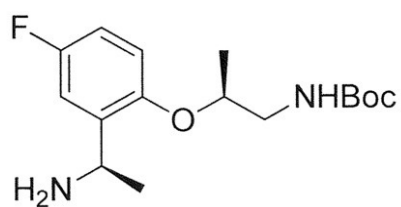
【化 4】



A

式 B - 1 4 の化合物と塩基の存在下で接触させて、

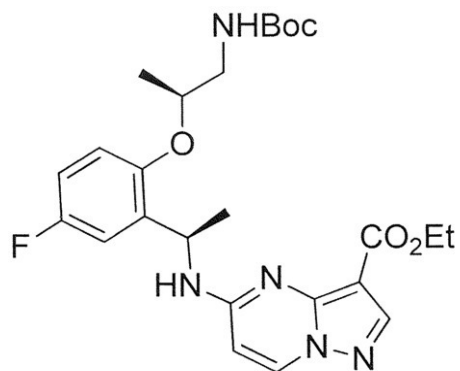
【化 5】



B - 1 4

式 C の化合物を得る、または

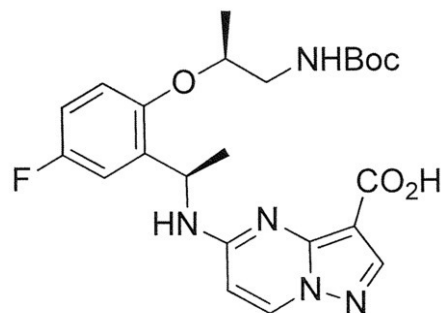
【化 6】



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

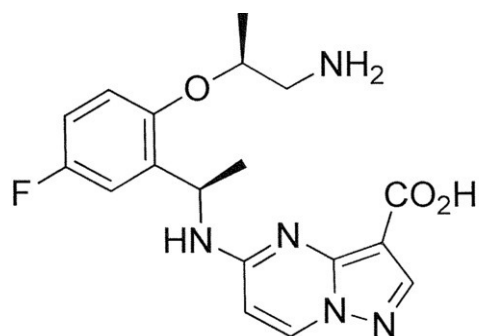
【化 7】



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】



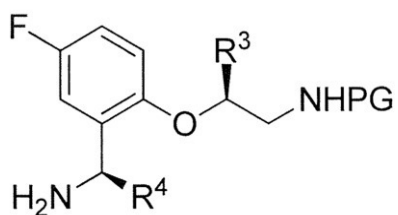
E

(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】



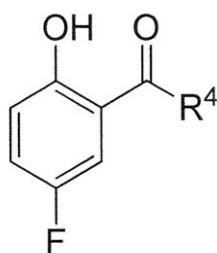
B

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、

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、

(a) 式 B - 1 の化合物を

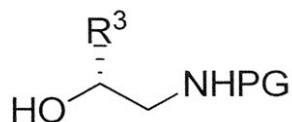
【化 10】



B - 1

式中、 R^4 は $C_1 - C_4$ アルキルであり、式 B - 2 R の化合物と接触させて、

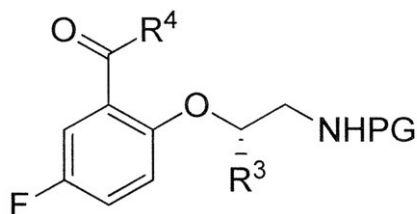
【化 1 1】



B-2 R

式中、 R^3 は、 $C_1 - C_4$ アルキルであり、PG は FMO C、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 からの群より選択され、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 1 2】

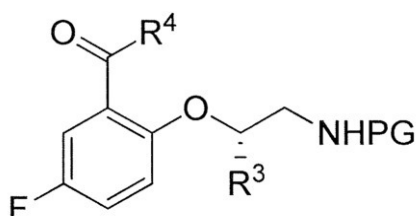


B-3

式中、PG は FMO C、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 からの群より選択され、 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、

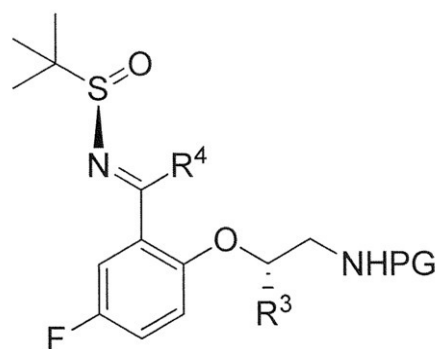
【化 1 3】



B-3

式中、PG は FMO C、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 からの群より選択され、 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、

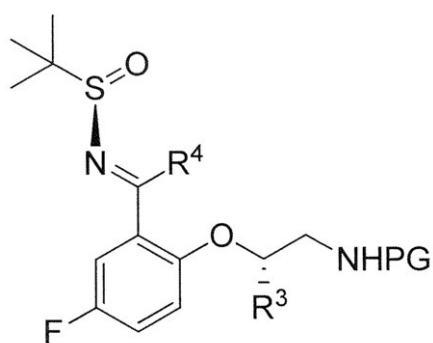
【化 1 4】



B-5

式中、PG は FMO C、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 からの群より選択され、 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

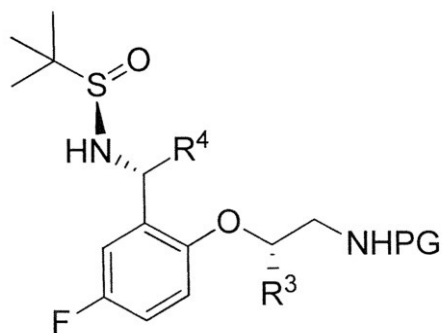
(c) 式 B - 5 の化合物を、
【化 1 5】



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、 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、還元剤と接触させて、式 B - 6 の化合物を得る、

【化 1 6】

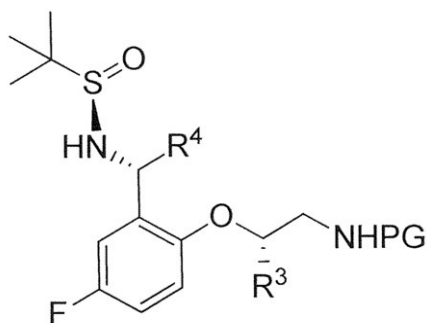


B - 6

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、 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

(d) 式 B - 6 の化合物を、

【化 1 7】



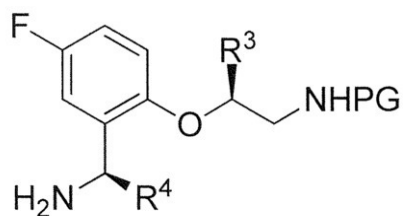
B - 6

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、 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、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】



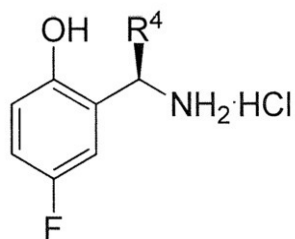
B

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、

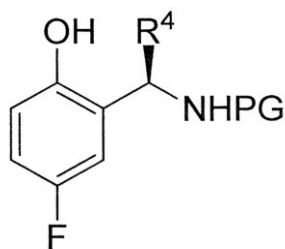
【化 19】



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、

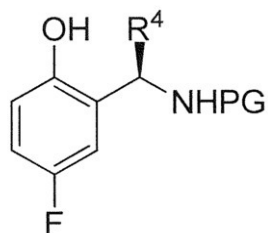
【化 20】



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、

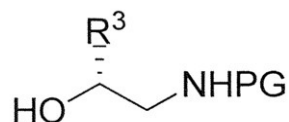
【化 21】



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 - 2 Rの化合物と接触させて、

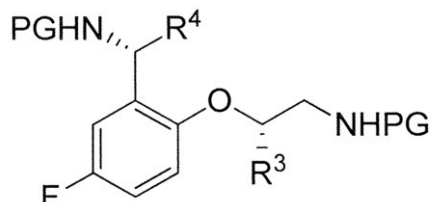
【化 2 2】



B - 2 R

式中、 R^3 は、 $C_1 - C_4$ 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、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 2 3】

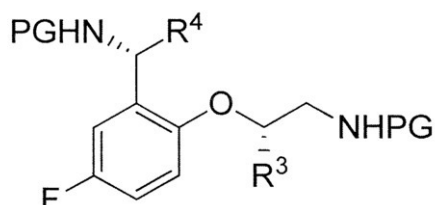


B - 9

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、 R^3 および R^4 は、各々独立して $C_1 - C_4$ アルキルである、または

(c) 式 B - 9 の化合物を、

【化 2 4】



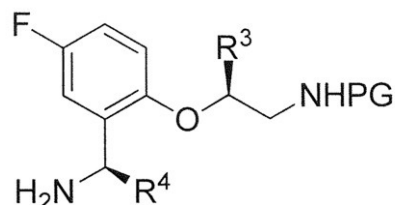
B - 9

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、 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、無機塩基と接触させて式 B の化合物を得る、方法。

【請求項 3 1】

式 B の化合物を調製する方法であって、

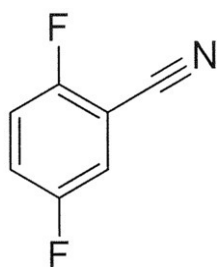
【化 2 5】



B

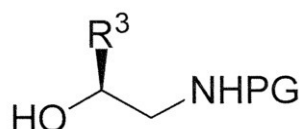
式中、PG は FMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、および Ts からなる群より選択され、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して $C_1 - C_4$ アルキルであり、

(a) 式 B - 10 の化合物を、
【化 26】



B - 10

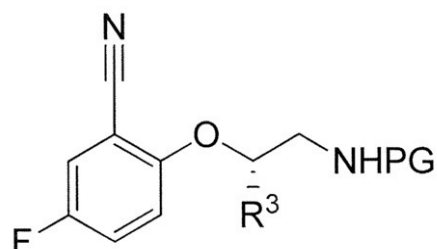
式 B - 2 S の化合物と反応させ、
【化 27】



B - 2 S

式中、 R^3 は $C_1 - C_4$ 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、塩基の存在下で式 B - 11 の化合物を得る、

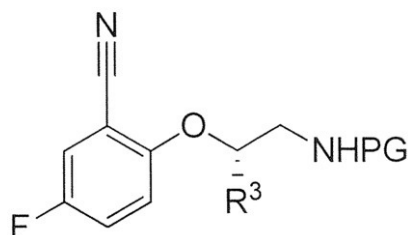
【化 28】



B - 11

式中、 R^3 は $C_1 - C_4$ 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

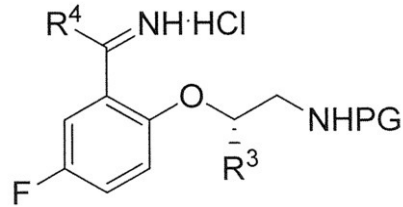
(b) 式 B - 11 の化合物を、
【化 29】



B - 11

式中、 R^3 は、 $C_1 - C_4$ 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、求核剤と接触させて式 B - 12 の化合物を得る、

【化 3 0】

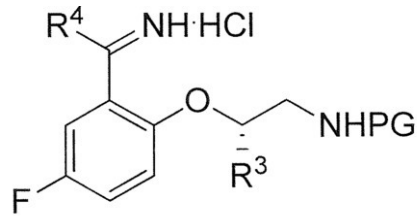


B - 1 2

式中、 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、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 - 1 2 の化合物を、

【化 3 1】



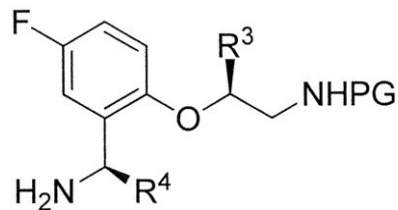
B - 1 2

式中、 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、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 3 2】

式 B の化合物を調製する方法であって、

【化 3 2】

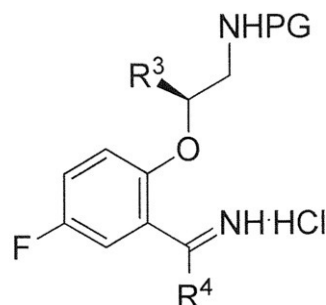


B

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、 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、

(a) 式 B - 1 2 の化合物を、

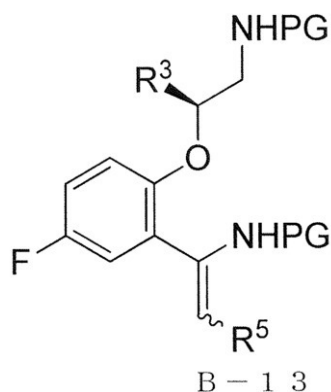
【化 3 3】



B - 1 2

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、 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、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、

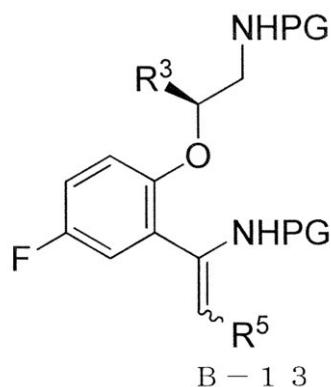
【化34】



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、 R^3 は $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R^5 は $C_1 - C_3$ アルキルであり、または

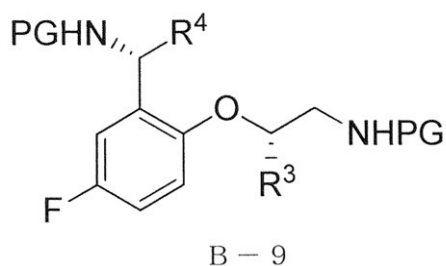
(b) 式B-13の化合物を、

【化35】



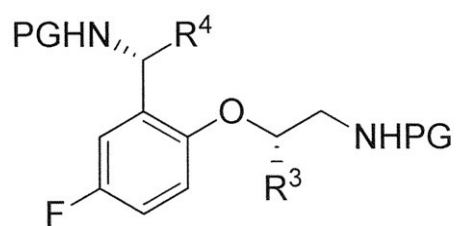
式中、各PGが異なっている場合、各PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群から独立して選択され、 R^3 は $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R^5 は $C_1 - C_3$ アルキルであり、還元剤と接触させて式B-9の化合物を得る、

【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、 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、または、

(c) 式 B - 9 の化合物を、
【化 37】



B - 9

式中、各 P G が異なっている場合、各 P G 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、 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、無機塩基と接触させて前記式 B の化合物を得る、方法。