

【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5年1月27日(2023.1.27)

【国際公開番号】WO2020/151756

【公表番号】特表2022-517675(P2022-517675A)

【公表日】令和4年3月9日(2022.3.9)

【年通号数】公開公報(特許)2022-042

【出願番号】特願2021-542104(P2021-542104)

【国際特許分類】

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7 5 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 9 / 2 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 9 / 4 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 3 8 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 1 1 4 Z

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 C S P

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7 5

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 K 9 / 2 0

A 6 1 K 9 / 4 8

A 6 1 K 4 7 / 3 8

【手続補正書】

【提出日】令和5年1月17日(2023.1.17)

【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

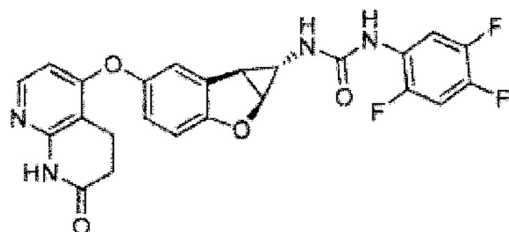
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

安定な非晶質固体分散体であって、
化合物1及び安定化ポリマーを含み、
化合物1は、

【化1】



であり、

化合物1は、その固体状態において、前記安定化ポリマーによって形成されるポリマー

10

20

30

40

50

のマトリックス中に分子的に分散されている、安定な非晶質固体分散体。

【請求項 2】

前記安定化ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (HPMCAS) である、請求項 1 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 3】

前記安定化ポリマーは、HPMCAS-LF、HPMCAS-MF 若しくは HPMCAS-HF 又は上記の物質の 2 種以上の混合物のいずれか 1 つである、請求項 1 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 4】

遊離塩基の形態の化合物 1 と前記ポリマーとの重量比率は、約 1 : 9 ~ 約 9 : 1 である、請求項 1 に記載の非晶質固体分散体。 10

【請求項 5】

約 10% ~ 40% の薬物担持量を有する、請求項 1 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 6】

3 : 7 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-MF 又は 2 : 3 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-MF、1 : 4 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-MF、1 : 9 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-LF、1 : 4 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-LF、3 : 7 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-LF、2 : 3 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-LF 又は 1 : 4 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-HF を含む、請求項 1 に記載の非晶質固体分散体。 20

【請求項 7】

約 110 ~ 115 ℃ のガラス転移温度を有する、請求項 1 に記載の非晶質固体分散体。

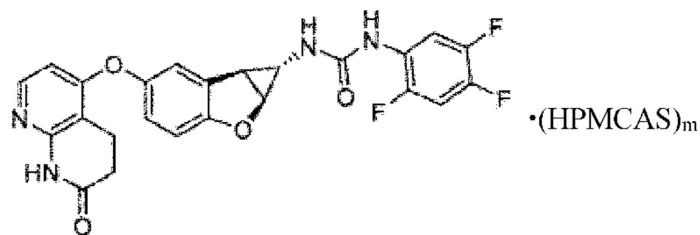
【請求項 8】

経口投与用製剤に処方される、請求項 1 に記載の非晶質固体分散体。

【請求項 9】

化合物 1 及び HPMCAS を含む、式 (I) の複合体。

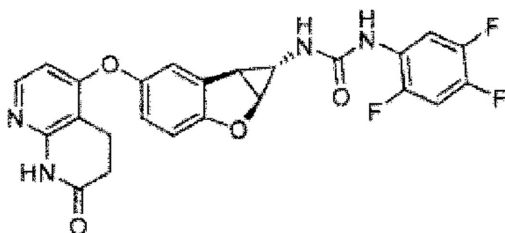
【化 2】



式 I

(式中、HPMCAS は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート であり、化合物 1 は、 40

【化 3】



であり、及びmは、複合体中の遊離塩基の形態の化合物1とHPMCASとの重量比率が約1：9～約9：1であるような数である。）

【請求項10】

以下のa)～e)のいずれかである、請求項9に記載の複合体：

- a) HPMCASは、HPMCAS-LF、HPMCAS-MF若しくはHPMCAS-HF又は上記の物質の2種以上の混合物である、
- b) mは、複合体中の遊離塩基の形態の化合物1と前記ポリマーとの重量比率が約1：4～約2：3になる数である、
- c) 3：7の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-MF又は2：3の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-MF、1：4の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-MF、1：9の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LF、1：4の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LF、3：7の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LF、2：3の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LF又は1：4の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-HFを含む、
- d) 非晶質形態である、又は
- e) 約110～115のガラス転移温度を有する。

10

【請求項11】

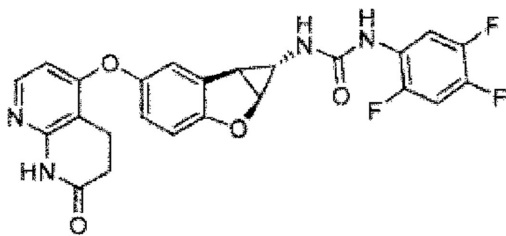
以下のa)～c)のいずれかである、化合物1の結晶であって、

- a) 4.7 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 及び 15.6 ± 0.2 度からなる群から独立して選択される2角の値を有する、少なくとも3つ、4つ、5つ又は6つの回折ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる形態Aである、
- b) 9.2 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 及び 24.9 ± 0.2 度からなる群から独立して選択される2角の値を有する、少なくとも3つ、4つ、5つ又は6つの回折ピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる形態A*である、又は
- c) 図3～6に実質的に示される化合物1の単結晶であり、
- 化合物1は、

20

30

【化4】



である結晶。

40

【請求項12】

結晶質形態が、以下のa)～c)のいずれかによって更に特徴付けられる形態Aである請求項11に記載の結晶：

- a) 4.7 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 及び 29.1 ± 0.2 度からなる群から独立して選択される2角の値を有する、少なくとも3つ、4つ、5つ又は6つの回折ピークを含むXRPDパターン、
- b) 4.7 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2

50

18.7 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.4 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.3 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.7 ± 0.2、25.1 ± 0.2、25.5 ± 0.2、26.8 ± 0.2、27.4 ± 0.2、27.8 ± 0.2、28.6 ± 0.2、29.1 ± 0.2、30.2 ± 0.2、31.8 ± 0.2、32.0 ± 0.2、33.1 ± 0.2、34.1 ± 0.2及び34.6 ± 0.2度からなる群から独立して選択される2角の値を有する回折ピークを含むXRPDパターン、又は
 c) 図1に示されるXRPDパターン。

【請求項13】

結晶質形態が、以下のa)又はb)によって更に特徴付けられる形態A^{*}である請求項11に記載の結晶：

a) 9.2 ± 0.2、10.8 ± 0.2、12.3 ± 0.2、14.0 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.5 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.7 ± 0.2、19.3 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.5 ± 0.2、21.6 ± 0.2、22.3 ± 0.2、23.2 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.9 ± 0.2、26.7 ± 0.2、27.8 ± 0.2、28.7 ± 0.2、29.4 ± 0.2、30.9 ± 0.2、33.2 ± 0.2、37.9 ± 0.2及び38.2 ± 0.2度からなる群から独立して選択される2角の値を有する回折ピークを含むXRPDパターン、又は
 b) 図2に示されるXRPDパターン。

10

【請求項14】

請求項1～8のいずれかに記載の安定な非晶質固体分散体又は請求項9又は10に記載の複合体を調製する方法であって、化合物1及びHPMCASを共沈殿させるステップを含む方法。

20

【請求項15】

化合物1とHPMCASとは、同時に沈殿して、HPMCASによって形成されるマトリックス中での化合物1の分子的分散体を形成する、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

溶媒で制御された沈殿のステップを含む、請求項14に記載の方法。

【請求項17】

a) 有機溶媒中に化合物1及びHPMCASを溶解させる工程、
 b) 水又は酸性水溶液中にa)の溶液を添加することにより、化合物1とHPMCASとを共沈殿させる工程、及び
 c) 得られた固形物を水及び/又は塩酸水溶液で洗浄して、前記有機溶媒を除去する工程を含む、請求項14に記載の方法。

30

【請求項18】

対象におけるRAFキナーゼの阻害に応じて疾患又は障害を治療又は予防するための医薬製剤であって、
 前記医薬製剤は、請求項1～8のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体を含み、
 前記非晶質固体分散体は、治療有効量の化合物1及び安定化ポリマーを含む医薬製剤。

【請求項19】

疾患又は障害は、脳腫瘍、肺がん、腎がん、骨肉腫、肝がん、膀胱がん、胸部、頭部及び頸部がん、卵巣がん、黒色腫、皮膚がん、副腎がん、子宮頸がん、リンパ腫又は甲状腺腫瘍並びにそれらの合併症からなる群から選択されるがんである、請求項18に記載の医薬製剤。

40

【請求項20】

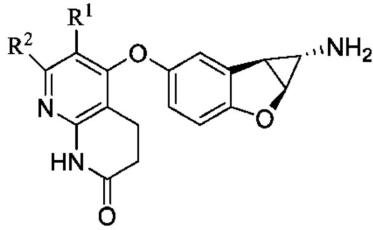
疾患は、脳腫瘍、肺がん、腎がん、骨肉腫、肝がん、膀胱がん、胸部、頭部及び頸部がん、卵巣がん、黒色腫、皮膚がん、副腎がん、子宮頸がん、リンパ腫又は甲状腺腫瘍並びにそれらの合併症から選択されるBRAF(V600E又は非V600E)又はNRAS若しくはKRAS変異体がんである、請求項18に記載の医薬製剤。

【請求項21】

化合物1の投与量は、1～200mg/日であり、及び投与頻度は、1日に1～3回で

50

【化6】



[式中、 R^1 及び R^2 は、同じであるか又は異なり得、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキニル、 $-CN$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-C(=NR^6)NR^7R^8$ 、 $-NR^6COR^7$ 、 $-NR^6CONR^7R^8$ 、 $-NR^6CO_2R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^6SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 及び $-NR^6SO_2$ アリールから選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール及びヘテロシクリルは、それぞれ独立して、任意選択的に 1 個、又は 2 個、又は 3 個の置換基 R^9 で置換され、

10

R^6 、 R^7 及び R^8 は、同じであるか又は異なり得、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択されるか、又は (R^6 及び R^7) 並びに / 又は (R^7 及び R^8) は、それらが結合されている原子と一緒に、任意選択的に 1 個、又は 2 個、又は 3 個の置換基 R^9 で置換されたヘテロシクリル環及びヘテロアリール環から選択される環をそれぞれ形成し、

20

R^9 は、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキニル、オキソ、 $-アルキル-NR^aR^b$ 、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(=NR^a)NR^bR^c$ 、ニトロ、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCONR^aR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2$ アリール、 $-NR^aSO_2NR^bR^c$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 及び $-NR^aSO_2$ アリールから選択され、前記シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル及びハロアルキルから選択される 1 個、又は 2 個、又は 3 個の置換基で置換され、 R^a 、 R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、H、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択されるか、又は (R^a 及び R^b) 並びに / 又は (R^b 及び R^c) は、それらが結合されている原子と一緒に、任意選択的にハロゲン及びアルキルで置換されたヘテロシクリル環及びヘテロアリール環から選択される環をそれぞれ形成する。]

30

の化合物又はその塩。

40

50