

【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】平成29年7月13日(2017.7.13)

【公開番号】特開2017-61526(P2017-61526A)

【公開日】平成29年3月30日(2017.3.30)

【年通号数】公開・登録公報2017-013

【出願番号】特願2016-224670(P2016-224670)

【国際特許分類】

C 07 D 471/06 (2006.01)

A 61 K 31/5025 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

【F I】

C 07 D 471/06 C S P

A 61 K 31/5025

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】平成29年5月15日(2017.5.15)

【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】

結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩であって、該結晶形態が、

143.2、136.0、131.8、123.9、112.2、105.2及び100.3ppm±0.2ppmにピークを有する固体¹³C NMRスペクトル；

約320～約335で最大値を有する吸熱を有する示差走査熱量測定サーモグラム；

溶媒和されていない材料を示す熱重量分析サーモグラム；

0～95%相対湿度で顕著な重量変化を示さない動的水蒸気吸着等温線プロット；

約11.9、5.9、4.9、4.4、4.3、3.9、及び3.7のd-値()で表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターン；及び

7.4、15.1、18.1、20.1、20.4、22.6、及び24.0の2角度±0.22角度のピークを含むX線粉末回折パターン

の少なくとも1を示す、前記結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

【請求項2】

前記結晶形態が、少なくとも約99.5%の純度を有する、請求項1記載の結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

【請求項3】

前記結晶形態が、非晶質形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

7H)-オン又はその塩もしくは溶媒和物を実質的に含まない、請求項1記載の結晶形態のトシレート塩。

【請求項4】

請求項1記載の結晶形態のトシレート塩を含む、医薬組成物。

【請求項5】

前記組成物が、対象への経口投与用に製剤化されている、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】

結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩であって、該結晶形態が、

(1) 約4.4にd-値()で表されるピークを含むX線粉末回折パターン；又は

(2) 20.1の2 角度±0.2 2 角度のピークを含むX線粉末回折パターン

を示す、前記結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

【請求項7】

前記塩が、実質的に純粋な結晶形態である、請求項6記載の結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

【請求項8】

前記結晶形態が、143.2、136.0、131.8、123.9、112.2、105.2、及び100.3ppm±0.2ppmからなる群から選択される少なくとも3つのピークを有する固体¹³C NMRスペクトルを示す、請求項6記載の結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

【請求項9】

前記X線粉末回折パターンが、約11.9、5.9、4.9、4.4、4.3、3.9、及び3.7からなる群から選択される少なくとも3つのd-値()で表される特徴的なピークを含む、請求項6記載の結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

【請求項10】

前記塩が、7.4、15.1、18.1、20.1、20.4、22.6、及び24.0からなる群から選択される少なくとも3つの2 角度±0.2 2 角度で表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを示す結晶形態である、請求項6記載の結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

【請求項11】

前記結晶形態が、143.2、136.0、131.8、123.9、112.2、105.2、及び100.3ppm±0.2ppmにピークを有する固体¹³C NMRスペクトルを示す、請求項6記載の結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

【請求項12】

前記結晶形態が、少なくとも約99.5%の純度を有する、請求項6記載の結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

【請求項13】

前記結晶形態が、非晶質形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オン又はその塩もしくは溶媒和物を実質的に含まない、請求項6記載の結晶形態の(8

S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

【請求項 1 4】

結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩を製造するための方法であって、

工程(1)：THF、アセトン、メタノール、アセトニトリル、及びジクロロメタンから独立に選択される1以上の工程(1)の溶媒の存在下、高温で、(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オンをp-トルエンスルホン酸と接触させて、工程(1)の混合物を生成すること；

工程(2)：該結晶形態を沈殿させるのに十分な条件下で、該工程(1)の混合物を静置させておくこと；及び

工程(3)：該結晶形態を単離することを含み、

ここで、該結晶形態が、

(1) 約4.4のd-値()で表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターン；又は
(2) 20.1の2 角度±0.2 2 角度のピークを含むX線粉末回折パターンを示す、前記方法。

【請求項 1 5】

前記高温が、約30 ~ 約70 の範囲である、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 6】

前記1以上の工程(1)の溶媒が、メタノール及びアセトニトリルから独立に選択される、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 7】

前記1以上の工程(1)の溶媒が、ジクロロメタン及びアセトニトリルから独立に選択される、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 8】

前記1以上の工程(1)の溶媒が、アセトン及びTHFから独立に選択される、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 9】

前記工程(1)の溶媒がアセトンである、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 2 0】

前記工程(1)の溶媒がTHFである、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 2 1】

前記結晶形態を沈殿させるのに十分な条件が、冷却することを含む、請求項 1 4 記載の方法。

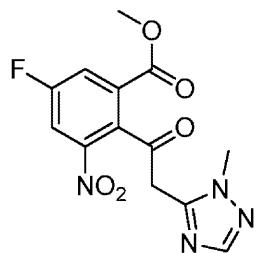
【請求項 2 2】

前記結晶形態を沈殿させるのに十分な条件が、25 以下に冷却することを含む、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 3】

工程(a)：下記化合物

【化1】



を4-フルオロベンズアルデヒドと、1以上の工程(a)の溶媒及び塩化チタン(III)を含む混合物中で接触させて、第一の中間体を生成させること；

工程(b)：キラル分離によって、該第一の中間体のエナンチオマーを単離すること；及び

工程(c)：該第一の中間体の単離されたエナンチオマーを、1以上の工程(c)の溶媒中で、ヒドラジン-水和物と接触させて、(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オンを生成させること

を更に含む、請求項14記載の方法。

【請求項24】

前記第一の中間体の単離されたエナンチオマーを、メタノール、エタノール、及びアセトニトリルから独立に選択される1以上の工程(c)の溶媒中で、ヒドラジン-水和物と接触させる、請求項23記載の方法。

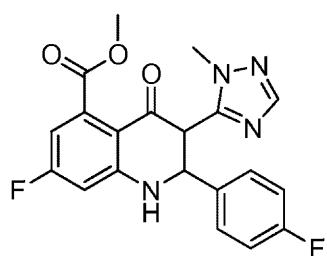
【請求項25】

前記1以上の工程(a)の溶媒が、THF及びメタノールから独立に選択される、請求項23記載の方法。

【請求項26】

工程(x)：下記化合物

【化2】



を、ヒドラジン-水和物と、1以上の工程(x)の溶媒中で接触させて、5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オンを生じさせること；及び

工程(y)：(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オンをキラル分離によって単離すること

を更に含む、請求項14記載の方法。

【請求項27】

前記1以上の工程(x)の溶媒が、メタノール、エタノール、及びアセトニトリルから独立に選択される、請求項26記載の方法。

【請求項28】

請求項14記載の方法によって製造された、結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

【請求項 2 9】

前記結晶形態が、約11.9、5.9、4.9、4.4、4.3、3.9、及び3.7からなる群から選択される少なくとも3つのd-値()で表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを示す、請求項2 8記載の結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

【請求項 3 0】

前記塩が、室温～約350 の示差走査熱量測定において单一の吸熱ピークを示し、該单一の吸熱ピークの最大値が、約320 ～約335 に生じる、請求項2 8記載の結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

【請求項 3 1】

前記塩が、熱重量分析によって、約280 の温度で又はそれより低い温度で、2%未満の熱重量損失を示す、請求項2 8記載の結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

【請求項 3 2】

前記塩が、RH 0%～RH 95%、約25 での動的水蒸気吸着において約1%未満のヒステリシス値を示す、請求項2 8記載の結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩。

【請求項 3 3】

請求項6記載の結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩を含む、医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記組成物が、対象への経口投与用に製剤化されている、請求項3 3記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

治療的に許容し得る量の請求項1又は6記載の結晶形態の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩を含む、癌又はその症状を治療するための医薬組成物であって、該癌が、膀胱癌、鼻咽腔癌、EBV+胃癌、消化管間質腫瘍、肝細胞癌、腎臓癌、髄芽腫、腎癌、甲状腺癌、又は子宮癌である、前記医薬組成物。

【請求項 3 6】

1日当たり約0.3 μg/kg体重～約3.0 μg/kg体重の(8S,9R)-5-フルオロ-8-(4-フルオロフェニル)-9-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8,9-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3,2-de]フタラジン-3(7H)-オントシレート塩が対象に投与される、請求項3 5記載の医薬組成物。