

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-515164(P2005-515164A)

【公表日】平成17年5月26日(2005.5.26)

【年通号数】公開・登録公報2005-020

【出願番号】特願2003-518444(P2003-518444)

【国際特許分類】

C 0 7 D 225/06 (2006.01)
A 6 1 K 31/131 (2006.01)
A 6 1 K 31/196 (2006.01)
A 6 1 K 31/198 (2006.01)
A 6 1 K 31/337 (2006.01)
A 6 1 K 31/366 (2006.01)
A 6 1 K 31/395 (2006.01)
A 6 1 K 31/404 (2006.01)
A 6 1 K 31/407 (2006.01)
A 6 1 K 31/427 (2006.01)
A 6 1 K 31/453 (2006.01)
A 6 1 K 31/475 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
A 6 1 K 31/513 (2006.01)
A 6 1 K 31/517 (2006.01)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
A 6 1 K 31/675 (2006.01)
A 6 1 K 31/7028 (2006.01)
A 6 1 K 31/704 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 225/06 Z N A
 A 6 1 K 31/131
 A 6 1 K 31/196
 A 6 1 K 31/198
 A 6 1 K 31/337
 A 6 1 K 31/366
 A 6 1 K 31/395
 A 6 1 K 31/404
 A 6 1 K 31/407
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/453
 A 6 1 K 31/475
 A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/513
 A 6 1 K 31/517
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/675
 A 6 1 K 31/7028
 A 6 1 K 31/704
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成17年8月5日(2005.8.5)

【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

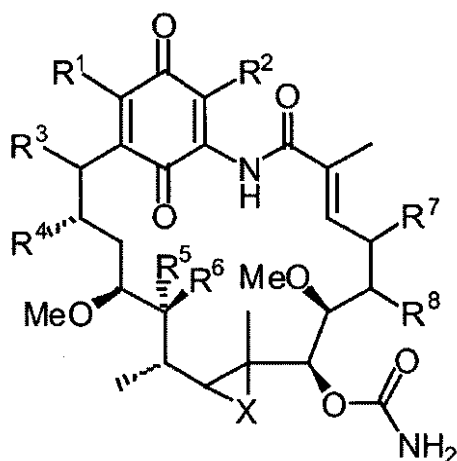
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式

【化1】



を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグであり：

ここで R¹ は、MeO、(CH₂)₃N または R⁹-NH であり、ここで R⁹ は、H、置換または非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、置換または非置換 C₁ ~ C₆ アルケニル、置換または非置換 C₁ ~ C₆ アルキニル、置換または非置換 C₃ ~ C₆ シクロアルキル、ピペリジニル、N-アルキルピペリジニル、ヘキサヒドロピラニル、フルフリル、テトラヒドロフルフリル、ピロリジニル、N-アルキルピロリジニル、ピペラジニルアミノ、N-アルキルピペラジニル、モルホリニル、N-アルキルアジリジニルメチル、(1-アザビシクロ[1.3.0]ヘキシ-1-イル)エチル、2-(N-メチル-ピロリジン-2-イル)エチル、2-(4-イミダゾリル)エチル、2-(1-メチル-4-イミダゾリル)エチル

ル、2 - (1 - メチル - 5 - イミダゾリル) エチル、2 - (4 - ピリジル) エチルおよび 3 - (4 - モルホリノ) - 1 - プロピルからなる群から選択されるか、または R^6 は、H であり、そして R^1 および R^5 は、一緒になって式 $NH - Z - O$ の基を形成し、ここで Z は、1 ~ 6 個の炭素原子および 0 ~ 2 個の窒素原子から構成されるリンカーであり、ここで O は、 R^5 の位置で結合され；

R^2 は、H、ハロゲン、 OR^{10} 、 NHR^{10} 、 SR^{10} 、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択され、ここで R^{10} は、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキニルおよび置換または非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^3 は、H、OH または OMe であり；

R^4 は、H または Me であり；

R^5 は、OH または $O - C(=O) - CH_2NH_2$ であり、そして R^6 は、H であるか、または R^5 および R^6 は一緒になって $=O$ または $=N - OR^{11}$ を形成し、ここで R^{11} は、H、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、置換または非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールからなる群から選択され；

R^7 は H であり、そして R^8 は H または OH であるか、または R^7 および R^8 は一緒になって結合を形成し；そして X は O または結合であり、ただし、 R^3 が H であり、 R^4 が Me である場合、 R^7 は H であり、そして R^8 は H であるか、または R^7 および R^8 は一緒になって結合を形成し、 R^6 は H でありそして R^1 および R^5 は一緒になって式 $NH - Z - O$ の基を形成し、ここで、Z は、1 ~ 6 個の炭素原子および 0 ~ 2 個の窒素原子から構成されるリンカーであり、ここで O は、 R^5 の位置で結合されるか、または R^1 は、 $(CH_2)_3N$ または $R^9 - NH$ であり、ここで R^9 は、ピペリジニル、N - アルキルピペリジニル、ヘキサヒドロピラニル、フルフリル、テトラヒドロフルフリル、ピロリジニル、N - アルキルピロリジニル、ピペラジニルアミノ、N - アルキルピペラジニル、モルホリニル、N - アルキルアジリジニルメチル、(1 - アザビシクロ[1.3.0]ヘキシ-1-イル)エチル、2 - (N - メチル - ピロリジン - 2 - イル)エチル、2 - (4 - イミダゾリル)エチル、2 - (1 - メチル - 4 - イミダゾリル)エチル、2 - (1 - メチル - 5 - イミダゾリル)エチル、2 - (4 - ピリジル)エチルおよび 3 - (4 - モルホリノ) - 1 - プロピルからなる群から選択され；そしてここで R^3 は H であり、そして R^4 が Me であり、 R^7 が H である場合、そして R^8 は OH である、化合物。

【請求項 2】

請求項 1 の化合物であって、

ここで R^1 は $(CH_2)_3N$ または $R^9 - NH$ であり、ここで R^9 はピペリジニル、N - アルキルピペリジニル、ヘキサヒドロピラニル、フルフリル、テトラヒドロフルフリル、ピロリジニル、N - アルキルピロリジニル、ピペラジニルアミノ、N - アルキルピペラジニル、モルホリニル、N - アルキルアジリジニルメチル、(1 - アザビシクロ[1.3.0]ヘキシ-1-イル)エチル、2 - (N - メチル - ピロリジン - 2 - イル)エチル、2 - (4 - イミダゾリル)エチル、2 - (1 - メチル - 4 - イミダゾリル)エチル、2 - (1 - メチル - 5 - イミダゾリル)エチル、2 - (4 - ピリジル)エチルおよび 3 - (4 - モルホリノ) - 1 - プロピルからなる群から選択され；

R^2 は、H、ハロゲン、 OR^{10} 、 NHR^{10} 、 SR^{10} 、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択され、ここで R^{10} は、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキニルおよび置換または非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^3 は、H、OH または OMe であり；

R^4 は、H または Me であり；

R^5 は、OH または $O - C(=O) - CH_2NH_2$ であり、そして R^6 は、H であるか、または R^5 および R^6 は一緒になって $=O$ または $=N - OR^{11}$ を形成し、ここで R^{11}

は、H、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、置換または非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から選択され；

R^7 はHであり、そして R^8 はHまたはOHであるか、または R^7 および R^8 は一緒になって結合を形成し；そして

XはOまたは結合である、

化合物。

【請求項3】

R^3 がOHまたはOMeである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^4 がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R^7 がHであり、そして R^8 がOHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

請求項1に記載の化合物であって、ここで R^1 および R^5 は、一緒になって式NH-Z-Oの基を形成し、ここでZは、1~6個の炭素原子および0~2個の窒素原子から構成されるリンカーであり、ここでOは、 R^5 の位置で結合される、

化合物。

【請求項7】

所望でない細胞増殖または過剰増殖によって特徴付けられる疾患または状態の処置において使用するための、薬学的組成物であって、請求項1に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項8】

所望でない細胞増殖または過剰増殖によって特徴付けられる疾患または状態を罹患する被験体において、所望でない細胞増殖または過剰増殖によって特徴付けられる疾患または状態を処置するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、治療的有効量の請求項7に記載の組成物を含む、

薬学的組成物。

【請求項9】

前記疾患が癌である、請求項8に記載の薬学的組成物。

【請求項10】

所望でない細胞増殖または過剰増殖によって特徴付けられる疾患または状態を罹患する被験体において、所望でない細胞増殖または過剰増殖によって特徴付けられる疾患または状態を処置するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、実質的に毒性以下の用量のHsp90クライアントタンパク質インヒビターを含み、該Hsp90クライアントタンパク質インヒビターは、相乗作用の用量のベンゾキノンとともに投与するために処方され、ここで該ベンゾキノンアンサマイシンは、該Hspクライアントタンパク質インヒビターに対する実質的に有効な応答の発生を可能にするのに十分な時間の後に、投与される、

薬学的組成物。

【請求項11】

前記Hsp90クライアントタンパク質キナーゼインヒビターがタンパク質キナーゼインヒビターである、請求項10に記載の薬学的組成物。

【請求項12】

請求項11に記載の薬学的組成物であって、前記タンパク質キナーゼインヒビターが、キナゾリン、フェニルアミノ-ピリジン、ピラゾロ-ピリジン、ピロロ-ピリジン、インドール、オキシインドール、ベンジリデンマロノニトリル、フラボン、スタウロスポリン、抗体およびリボザイムタンパク質キナーゼインヒビターからなる群から選択される、薬学的組成物。

【請求項13】

請求項 1 1 に記載の薬学的組成物であって、前記タンパク質インヒビターが、N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ] - 4 - キナゾリンアミン、2 - (2 - クロロフェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - [(3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - ピペリジニル] - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン、4 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル] - N - [4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] ベンズアミド、N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キナゾリンアミンモノヒドロクロリドおよび 3 - [(3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチレン] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オンからなる群から選択される、薬学的組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 0 に記載の薬学的組成物であって、前記ベンゾキノリンアンサマイシンが、請求項 1 に記載の化合物、17 - アリルアミノ - 17 - デスマトキシ - ゲルダナマイシンおよび 17 - (2 - (ジメチルアミノ) エチルアミノ - 17 - デスマトキシゲルダナマイシンからなる群から選択される、薬学的組成物。

【請求項 1 5】

所望でない細胞増殖または過剰増殖によって特徴付けられる疾患または状態を罹患する被験体において、所望でない細胞増殖または過剰増殖によって特徴付けられる疾患または状態を処置するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、相乗作用の用量のベンゾキノンアンサマイシンを含み、該ベンゾキノンアンサマイシンは、毒性以下の用量の H s p 9 0 クライアントタンパク質インヒビターとともに投与するために処方され、ここで該 H s p 9 0 クライアントタンパク質インヒビターは、実質的に有効な応答の発生を可能にするのに十分な時間の後に投与される、薬学的組成物。

【請求項 1 6】

前記 H s p 9 0 クライアントタンパク質インヒビターが微小管安定剤である、請求項 1 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 7】

前記微小管安定剤が、パクリタキセル、エポチロン (e p o t h i l o n e) 、ディスコーダモリド (d i s c o d e r m o l i d e) およびロウリマリド (l a u l i m a l i d e) からなる群から選択される、請求項 1 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 6 に記載の薬学的組成物であって、前記ベンゾキノリンアンサマイシンが、請求項 1 に記載の化合物、17 - アリルアミノ - 17 - デスマトキシ - ゲルダナマイシンおよび 17 - (2 - (ジメチルアミノ) エチルアミノ - 17 - デスマトキシゲルダナマイシンからなる群から選択される、薬学的組成物。

【請求項 1 9】

所望でない細胞増殖または過剰増殖によって特徴付けられる疾患または状態を罹患する被験体において、所望でない細胞増殖または過剰増殖によって特徴付けられる疾患または状態を処置するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、請求項 7 に記載の組成物と 5 - フルオロウラシル、メトトレキサート、ビンブラスチン、シクロホスファミド、メクロレタミン、クロラムブシル、メルファラン、イフォスファミド、プレオマイシン、マイトマイシンおよびドキシソルピシンからなる群から選択される細胞傷害性薬物とを組み合わせ含む、薬学的組成物。

【請求項 2 0】

請求項 1 0 ~ 請求項 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記毒性以下の用量は、前記 H s p 9 0 クライアントタンパク質インヒビターの最大の耐量と最大の 2 0 分 の 1 の耐量との間であり、そして前記相乗作用の用量は、前記ベンゾキノンアンサマイシンの最大の耐量である、薬学的組成物。

【請求項 2 1】

所望でない細胞増殖または過剰増殖によって特徴付けられる疾患または状態の処置にお

いて使用するための、薬学的組成物であって、17-アリルアミノ-17-デスメトキシ-ゲルダナマイシンおよび薬学的に受容可能なキャリアを含み、タンパク質キナーゼインヒビターと組み合わせて使用するために処方されている、薬学的組成物。

【請求項22】

請求項21に記載の薬学的組成物であって、前記タンパク質キナーゼインヒビターが、キナゾリン、フェニルアミノ-ピリジン、ピラゾロ-ピリジン、ピロロ-ピリジン、インドール、オキシインドール、ベンジリデンマロノニトリル、フラボン、スタウロスポリン、抗体およびリボソームタンパク質キナーゼインヒビターからなる群から選択される、薬学的組成物。

【請求項23】

請求項22に記載の薬学的組成物であって、前記タンパク質キナーゼインヒビターが、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]-4-キナゾリンアミン、2-(2-クロロフェニル)-5,7-ジヒドロキシ-8-[(3S,4R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-4-ピペリジニル]-4H-1-ベンゾピラン-4-オン、4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-N-[4-メチル-3-[[4-(3-ピリジニル)-2-ピリミジニル]アミノ]フェニル]ベンズアミド、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリンアミンモノヒドロクロリドおよび3-[(3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル)メチレン]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンからなる群から選択される、薬学的組成物。

【請求項24】

請求項21に記載の薬学的組成物であって、前記タンパク質インヒビターが、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]-4-キナゾリンアミン、または4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-N-[4-メチル-3-[[4-(3-ピリジニル)-2-ピリミジニル]アミノ]フェニル]ベンズアミノからなる群から選択される、薬学的組成物。

【請求項25】

所望でない細胞増殖または過剰増殖によって特徴付けられる疾患または状態の処置において使用するための、薬学的組成物であって、17-アリルアミノ-17-デスメトキシ-ゲルダナマイシンおよび薬学的に受容可能なキャリアを含み、微小管安定剤と組み合わせて使用するために処方されている、薬学的組成物。

【請求項26】

前記微小管安定剤が、パクリタキセル、エポチロン(epothilone)、ディスコードモリド(discodermolide)およびロウリマリド(laulimalide)からなる群から選択される、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項27】

前記微小管安定剤が、パクリタキセルまたはエポチロン(epothilone)である、請求項26に記載の薬学的組成物。