

【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23年4月7日 (2011.4.7)

【公表番号】特表2010-519221(P2010-519221A)

【公表日】平成22年6月3日 (2010.6.3)

【年通号数】公開・登録公報2010-022

【出願番号】特願2009-550145(P2009-550145)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

A 6 1 K 31/4155 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/4045 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/282 (2006.01)

A 6 1 K 31/475 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/4155

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/4045

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/282

A 6 1 K 31/475

A 6 1 K 37/24

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】平成23年2月10日 (2011.2.10)

【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】

治療を必要とする哺乳動物における癌の治療に用いるための、非ペプチド T P O 受容体
アゴニストおよび医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

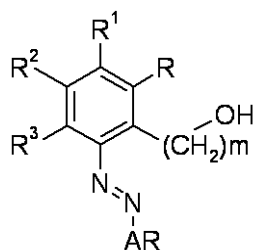
【請求項 2】

哺乳動物がヒトである、請求項 1 記載の 医薬組成物。

【請求項 3】

非ペプチド T P O 受容体アゴニストが、以下の式 (I) :

【化 1】

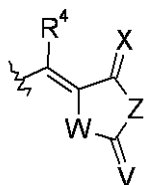


(I)

[式中 :

R、R¹、R² および R³ は、各々独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、- (CH₂)_p OR⁴、- C (O) OR⁴、ホルミル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、アリール、置換アリール、置換アルキル、- S (O)_n R⁴、シクロアルキル、- NR⁵ R⁶、保護 - OH、- CONR⁵ R⁶、ホスホン酸、スルホン酸、ホスフィン酸、- SO₂ NR⁵ R⁶、または式 (I I I) :

【化 2】



(I I I)

で示される複素環メチレン置換基から選択され；

(ここで、

p は 0 - 6 であり、

n は 0 - 2 であり、

V、W、X および Z は、各々独立して、O、S または NR^{1 6} から選択され、ここで、R^{1 6} は、水素、アルキル、シクロアルキル、C₁ - C₁₂ アリール、置換アルキル、置換シクロアルキルまたは置換 C₁ - C₁₂ アリールから選択され、

R⁴ は、水素、アルキル、シクロアルキル、C₁ - C₁₂ アリール、置換アルキル、置換シクロアルキルまたは置換 C₁ - C₁₂ アリールから選択され、および

R⁵ および R⁶ は、各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、またはアリールから選択されるか、

あるいは、R⁵ および R⁶ は、それらが結合する窒素と一緒に結合し、酸素または窒素から選択される最大 1 個の他のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員の飽和環を示す)

m は 0 - 6 であり；および

AR は、3 ~ 16 個の炭素原子を含有し、1 個または複数のヘテロ原子を含有していてもよい環状または多環芳香族環であって (ただし、炭素原子数が 3 である場合、芳香族環は少なくとも 2 個のヘテロ原子を含有し、炭素原子数が 4 である場合、芳香族環は少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有する)、アルキル、置換アルキル、アリール、置換シクロアルキル、置換アリール、アリールオキシ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、アシルオキシ、アミノ、N - アシルアミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、- C (O) OR⁴、- C (O) NR^{1 0} R^{1 1}、- S (O)₂ NR^{1 0} R^{1 1}、- S (O)_n R⁴ および保護 - OH からなる群より選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、ここで、

n は 0 - 2 であり、

R⁴ は、水素、アルキル、シクロアルキル、C₁ - C₁₂ アリール、置換アルキル、置換シクロアルキルまたは置換 C₁ - C₁₂ アリールであり、および

R^{1 0} および R^{1 1} は、独立して、水素、シクロアルキル、C₁ - C₁₂ アリール、置換シクロアルキル、置換 C₁ - C₁₂ アリール、アルキルまたはアルコキシ、アシルオキシ、アリールオキシ、アミノ、N - アシルアミノ、オキソ、ヒドロキシ、- C (O) OR

4 、 $-S(O)_nR^4$ 、 $-C(O)NR^4R^4$ 、 $-S(O)_2NR^4R^4$ 、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、アリール、置換アリールおよび保護-OHからなる群より選択される1個または複数の置換基で置換されるアルキルであるか、

あるいは、 R^{10} および R^{11} は、それらが結合する窒素と一緒になって結合し、酸素または窒素から選択される最大1個の他のヘテロ原子を含有する5～6員の飽和環を示し、ここで、 R^4 は上記と同義であり、 n は0～2である；

ただし、 R 、 R^1 、 R^2 および R^3 の少なくとも1つは、置換アリール基または式(III)で示される複素環メチレン置換基である]

で示される化合物および/またはその医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルである、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】

癌が、脳（グリオーマ）、膠芽細胞腫、白血病、パナヤン-ゾナナ症候群、コーデン病、レルミット・デク口病、乳癌、炎症性乳癌、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、結腸癌、頭頸部癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、メラノーマ、卵巣癌、膵臓癌、精巣癌、肉腫、骨肉腫、骨巨細胞腫、甲状腺癌、リンパ芽球性T細胞白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、ヘアリー細胞白血病、急性リンパ性白血病、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性・大細胞型白血病、マントル細胞白血病、巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核球性白血病、または赤白血病、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、神経芽細胞腫、膀胱癌、尿路上皮癌、肺癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、中皮腫、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽腔癌、口腔癌、口腔癌、GIST（消化管間質腫瘍）または精巣癌から選択される、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項5】

化合物が、

3'-{N'-[1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン]ヒドラジノ}-2'-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸；

3-{N'-[1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン]ヒドラジノ}-2-ヒドロキシ-3'-テトラゾール-5-イルビフェニル；

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸；

3'-{N'-[1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-オキソ-6-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデン]-ヒドラジノ}-2'-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸；および

2'-ヒドロキシ-3'-{N'-[2-オキソ-1-(4-プロピル-フェニル)-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデン]-ヒドラジノ}-ビフェニル-4-カルボン酸；

および/またはその医薬上許容される塩から選択される、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】

経口投与される、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項7】

非経口投与される、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項8】

哺乳動物がヒトである、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項9】

治療を必要とする哺乳動物における癌の治療に用いるための、

- a) 請求項 5 記載の化合物および / またはその医薬上許容される塩 ; および
b) 少なくとも 1 種の抗癌剤を含む 医薬組成物。

【請求項 10】

少なくとも 1 種の抗癌剤が、基本的には、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、
抗生剤、トポイソメラーゼ II 阻害薬、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼ I 阻害薬、ホルモ
ンおよびホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害薬 ; 非受容体型チロシンキナーゼ血管形
成阻害薬 ; 免疫療法薬 ; アポトーシス促進剤 ; および細胞周期シグナル伝達阻害薬からな
る群より選択される、請求項 9 記載の 医薬組成物。

【請求項 11】

少なくとも 1 種の抗癌剤が、ジテルペノイドまたはビンカ・アルカロイドから選択され
る抗微小管剤である、請求項 9 記載の 医薬組成物。

【請求項 12】

少なくとも 1 種の抗癌剤がジテルペノイドである、請求項 9 記載の 医薬組成物。

【請求項 13】

少なくとも 1 種の抗癌剤がビンカ・アルカロイドである、請求項 9 記載の 医薬組成物。

【請求項 14】

少なくとも 1 種の抗癌剤が白金配位錯体である、請求項 9 記載の 医薬組成物。

【請求項 15】

少なくとも 1 種の抗癌剤が、パクリタキセル、カルボプラチン、またはビノレルビンで
ある、請求項 9 記載の 医薬組成物。

【請求項 16】

少なくとも 1 種の抗癌剤がパクリタキセルである、請求項 9 記載の 医薬組成物。

【請求項 17】

少なくとも 1 種の抗癌剤がカルボプラチンである、請求項 9 記載の 医薬組成物。

【請求項 18】

少なくとも 1 種の抗癌剤がビノレルビンである、請求項 9 記載の 医薬組成物。

【請求項 19】

少なくとも 1 種の抗癌剤がシグナル伝達経路阻害薬である、請求項 9 記載の 医薬組成物
。

【請求項 20】

シグナル伝達経路阻害薬が、VEGFR2、TIE2、PDGFR、BTK、IGFR
- 1、TrkA、TrkB、TrkC、または c - fms から選択される成長因子受容体
キナーゼ阻害薬である、請求項 19 記載の 医薬組成物。

【請求項 21】

シグナル伝達経路阻害薬が、rafk、akt、および PKC - zeta からなる群よ
り選択されるセリン / トレオニンキナーゼ阻害薬である、請求項 19 記載の 医薬組成物。

【請求項 22】

シグナル伝達経路阻害薬が、src キナーゼのファミリーから選択されるセリン / トレ
オニンキナーゼ阻害薬である、請求項 19 記載の 医薬組成物。

【請求項 23】

シグナル伝達経路阻害薬が c - src 阻害薬である、請求項 22 記載の 医薬組成物。

【請求項 24】

シグナル伝達経路阻害薬が、ファルネシルトランスフェラーゼまたはゲラニルゲラニル
トランスフェラーゼの阻害薬から選択される Ras 癌遺伝子の阻害薬である、請求項 19
記載の 医薬組成物。

【請求項 25】

シグナル伝達経路阻害薬が、PI3K からなる群より選択されるセリン / トレオニンキ
ナーゼ阻害薬である、請求項 19 記載の 医薬組成物。

【請求項 26】

少なくとも 1 種の抗癌剤が細胞周期シグナル伝達阻害薬である、請求項 9 記載の 医薬組

成物。

【請求項 27】

細胞周期シグナル伝達阻害薬が、C D K 2 群、C D K 4 群、および C D K 6 群の阻害薬から選択される、請求項 26 記載の医薬組成物。

【請求項 28】

療法に用いる、請求項 9 記載の医薬組み合わせ。

【請求項 29】

癌の治療に有用な医薬の調製のための請求項 9 記載の医薬組み合わせの使用。

【請求項 30】

治療が必要な哺乳動物における癌の治療に用いるための、請求項 3 記載の化合物を含む医薬組成物であって、該癌が、脳（グリオーマ）、膠芽細胞腫、白血病、バナヤン・ゾナナ症候群、コーデン病、レルミット・デクロ病、乳癌、炎症性乳癌、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、結腸癌、頭頸部癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、メラノーマ、卵巣癌、膵臓癌、精巣癌、肉腫、骨肉腫、骨巨細胞腫、甲状腺癌、リンパ芽球性 T 細胞白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、ヘアリー細胞白血病、急性リンパ性白血病、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球性 T 細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性・大細胞型白血病、マントル細胞白血病、巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核球性白血病、または赤白血病、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性 T 細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、神経芽細胞腫、膀胱癌、尿路上皮癌、肺癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、中皮腫、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽腔癌、口腔癌、口腔癌、G I S T（消化管間質腫瘍）または精巣癌から選択される医薬組成物。

【請求項 31】

癌の治療に用いるための医薬の製造における非ペプチド T P O 受容体アゴニストの使用。

【請求項 32】

前癌性症候群の治療に用いるための医薬の製造における非ペプチド T P O 受容体アゴニストの使用。

【請求項 33】

哺乳動物における前癌性症候群の治療に用いるための、非ペプチド T P O 受容体アゴニストおよび医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 34】

哺乳動物がヒトである、請求項 33 記載の医薬組成物。

【請求項 35】

非ペプチド T P O 受容体アゴニストが、

3' - { N' - [1 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロピラゾール - 4 - イリデン] ヒドラジノ } - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - カルボン酸 ;

3 - { N' - [1 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロピラゾール - 4 - イリデン] ヒドラジノ } - 2 - ヒドロキシ - 3' - テトラゾール - 5 - イルビフェニル ;

1 - (3 - クロロ - 5 - { [4 - (4 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 - (4 - シクロヘキシルピペラジン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル] カルバモイル } ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

3' - { N' - [1 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 2 - オキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ジヒドロ - インドール - 3 - イリデン] - ヒドラジノ } - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - カルボン酸 ; および

2' - ヒドロキシ - 3' - { N' - [2 - オキソ - 1 - (4 - プロピル - フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - インドール - 3 - イリデン] - ヒドラジノ } - ビフェニル - 4 - カルボン酸 ;

および / またはその医薬上許容される塩から選択される、請求項 3 3 記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前癌性症候群が、頸部上皮内癌、原因不明の単クローン性免疫グロブリン血症（M G U S）、骨髓異形成症候群、無形成性貧血、頸部病変、皮膚母斑（前メラノーマ）、前立腺上皮内（管内）腫瘍（P I N）、非浸潤性乳管癌（D C I S）、結腸ポリープおよび劇症肝炎または肝硬変から選択される、請求項 3 3 記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

治療を必要とする哺乳動物における前癌性症候群の治療に用いるための、
a）請求項 5 記載の化合物および / またはその医薬上許容される塩；および
b）少なくとも 1 種の抗癌剤を含む医薬組成物。

【請求項 3 8】

哺乳動物がヒトである、請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

哺乳動物がヒトである、請求項 3 7 記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

前癌性症候群が、頸部上皮内癌、原因不明の単クローン性免疫グロブリン血症（M G U S）、骨髓異形成症候群、無形成性貧血、頸部病変、皮膚母斑（前メラノーマ）、前立腺上皮内（管内）腫瘍（P I N）、非浸潤性乳管癌（D C I S）、結腸ポリープおよび劇症肝炎または肝硬変から選択される、請求項 3 7 記載の医薬組成物。