

【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24年5月31日(2012.5.31)

【公表番号】特表2010-523571(P2010-523571A)
 【公表日】平成22年7月15日(2010.7.15)
 【年通号数】公開・登録公報2010-028
 【出願番号】特願2010-502149(P2010-502149)
 【国際特許分類】

C 0 7 F 9/24 (2006.01)
 A 6 1 K 31/664 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 9/19 (2006.01)
 A 6 1 K 47/10 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/337 (2006.01)
 A 6 1 K 31/706 (2006.01)
 C 0 7 C 229/26 (2006.01)
 C 0 7 C 215/06 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 F 9/24 C S P G
 A 6 1 K 31/664
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 9/19
 A 6 1 K 47/10
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/337
 A 6 1 K 31/706
 C 0 7 F 9/24 F
 C 0 7 C 229/26
 C 0 7 C 215/06

【手続補正書】

【提出日】平成23年4月1日(2011.4.1)

【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

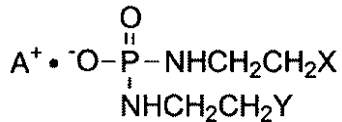
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の構造を有し、IPMまたはその類似体を含む結晶性化合物

【化 8】



(I)

[式中、 A^+ はヒドロキシル化脂肪族アミンの共役酸であり、
X および Y は、それぞれ独立に、脱離基を表す]。

【請求項 2】

A^+ が、モノ-、ビス-またはトリス- (2-ヒドロキシエチル) アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、N,N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミンおよびトリス(ヒドロキシメチル) アミノメタン (Tris) の共役酸から選択される、請求項 1 に記載の結晶性化合物。

【請求項 3】

A^+ が Tris の共役酸である、請求項 2 に記載の結晶性化合物。

【請求項 4】

X および Y が、それぞれ独立に、ハロゲンであり、任意選択で、同じでありハロゲンである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の結晶性化合物。

【請求項 5】

X および Y が共に Cl である、請求項 4 に記載の結晶性化合物。

【請求項 6】

前記 IPM またはその類似体と前記 A^+ が、2 : 1 ~ 1 : 2 の比で存在する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の結晶性化合物。

【請求項 7】

前記 IPM またはその類似体と前記 A^+ が、1 : 1 の比で存在する、請求項 6 に記載の結晶性化合物。

【請求項 8】

融点が、約 103 ~ 約 106、任意選択で、105 ~ 106 である、請求項 7 に記載の結晶性化合物。

【請求項 9】

単一の多形結晶を含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の結晶性化合物。

【請求項 10】

水の存在下で少なくとも 1 日、任意選択で少なくとも 3 日、例えば、少なくとも 6 日、室温で安定である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の結晶性化合物。

【請求項 11】

請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の結晶性化合物を生理食塩水溶液に溶解させるステップを含む、医薬組成物を調製するための方法であって、任意選択で、

(a) 該溶液が、少なくとも約 120 分間室温で安定である、

(b) 該結晶性化合物の溶解度が、少なくとも約 50 mg / mL である、そして / あるいは、

(c) 該医薬組成物が、経口、局所、経皮または非経口投与用として製剤される、方法。

【請求項 12】

前記医薬組成物が、非経口または経口投与用として製剤される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

過剰増殖性障害を治療するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 14】

前記過剰増殖性障害が、急性白血病、慢性白血病、真性多血症、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、H鎖病、骨髄異形成症候群、有毛状細胞性白血病、異形成脊髄、肉腫と癌腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、リンパ性悪性疾患、膵臓癌、乳腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝細胞癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、髄様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆道癌、絨毛上皮腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、睾丸腫瘍、膀胱癌およびCNS腫瘍から選択される、請求項13に記載の組成物。

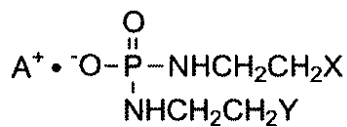
【請求項 15】

抗CPA症状を治療するための組成物であって、請求項1に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 16】

式(I)の構造を有し、IPMまたはその類似体を含む凍結乾燥体

【化9】



(I)

[式中、A⁺はヒドロキシル化脂肪族アンモニウム対イオンであり、XおよびYは、それぞれ独立に、脱離基を表す]

であって、該凍結乾燥体は、任意選択でマンニトールをさらに含む、凍結乾燥体。

【請求項 17】

A⁺が、モノ-、ビス-またはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、N,N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(Tris)から選択されるプロトン化アミンを表す、請求項16に記載の凍結乾燥体。

【請求項 18】

前記A⁺がTrisの共役酸である、請求項17に記載の凍結乾燥体。

【請求項 19】

XおよびYが、それぞれ独立に、ハロゲンであり、任意選択で、同じでありハロゲンである、請求項16に記載の凍結乾燥体。

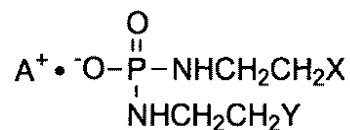
【請求項 20】

XおよびYが共にClである、請求項19に記載の凍結乾燥体。

【請求項 21】

次式の化合物を含み、生理食塩水中で再構成すると、少なくとも約30分間、任意選択で、少なくとも約160分、室温で>90%の効力を維持する凍結乾燥体

【化10】



[式中、A⁺は、塩基性アミノ酸、複素環式アミン、置換および非置換ピリジン、グアニジンおよびアミジンを含めての、脂肪族アミンおよび芳香族アミンのプロトン化(共役酸)形または第四級形から選択されるアンモニウム種を表し、XおよびYは、それぞれ独立に、脱離基を表す。]

であって、

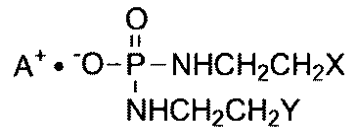
該凍結乾燥体は、任意選択で、マンニトールなどの賦形剤をさらに含む、

凍結乾燥体。

【請求項 2 2】

医薬として許容される希釈剤または賦形剤と、次式の化合物とを含む、経口投与に適した医薬組成物

【化 1 1】



[式中、A⁺は、塩基性アミノ酸、複素環式アミン、置換および非置換ピリジン、グアニジンおよびアミジンを含めての、脂肪族アミンおよび芳香族アミンのプロトン化（共役酸）形または第四級形から選択されるアンモニウム種を表し、XおよびYは、それぞれ独立に、脱離基を表す]。

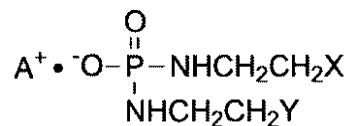
【請求項 2 3】

少なくとも1カ月間、任意選択で、少なくとも2ヶ月間、室温で安定である、IPMまたはその類似体を含む凍結乾燥体。

【請求項 2 4】

前記IPMまたはその類似体が、式(I)の構造を有する、請求項2.3に記載の凍結乾燥体

【化 1 2】



(I)

[式中、A⁺はヒドロキシル化脂肪族アンモニウム対イオンであり、XおよびYは、それぞれ独立に、脱離基を表す]

であって、該凍結乾燥体は、任意選択で、マンニトールをさらに含む、凍結乾燥体。

【請求項 2 5】

A⁺が、モノ-、ビス-またはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、N,N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(Tris)から選択されるプロトン化アミンを表す、請求項2.4に記載の凍結乾燥体。

【請求項 2 6】

前記A⁺がTrisの共役酸である、請求項2.5に記載の凍結乾燥体。

【請求項 2 7】

XおよびYが、それぞれ独立に、ハロゲンであり、任意選択で、同じでありハロゲンである、請求項2.4に記載の凍結乾燥体。

【請求項 2 8】

XおよびYが共にClである、請求項2.7に記載の凍結乾燥体。

【請求項 2 9】

前記IPMまたはその類似体の純度が、蒸発光散乱検出法を使用してHPLCによって室温で1カ月後に測定した場合、初期純度の少なくとも97%である、請求項2.4に記載の凍結乾燥体。

【請求項 3 0】

化学療法剤の効果を改良するための、請求項1に記載の化合物を含む組成物であって、該組成物は、化学療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 1】

前記化学療法剤が微小管結合剤、またはDNAおよび/もしくはRNA転写阻害剤である、請求項30に記載の組成物。

【請求項32】

前記化学療法剤がドセタキセルまたはドキソルピシンである、請求項31に記載の組成物。

【請求項33】

請求項1に記載の化合物を含む組成物であって、該組成物は化学療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項34】

前記化学療法剤が、微小管結合剤、DNAインターカレータもしくは架橋剤、DNA合成阻害剤、DNAおよび/もしくはRNA転写阻害剤、抗生物質、酵素、酵素阻害剤、遺伝子調整剤、ならびに/または血管形成阻害剤から選択される、請求項33に記載の組成物。

【請求項35】

前記化学療法剤が、酵素阻害剤、またはDNAインターカレータもしくは架橋剤である、請求項34に記載の組成物。

【請求項36】

前記化学療法剤が、エトポシド、またはカルボプラチンである、請求項35に記載の組成物。

【請求項37】

IPM、およびそのIPM類似体または塩を含む組成物であって、該組成物は、化学療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とし、該化学療法剤が、微小管結合剤、DNAインターカレータもしくは架橋剤、DNA合成阻害剤、DNAおよび/もしくはRNA転写阻害剤、抗生物質、酵素、酵素阻害剤、遺伝子調整剤、ならびに/または血管形成阻害剤から選択される、組成物。

【請求項38】

前記化学療法剤が、酵素阻害剤、またはDNAインターカレータもしくは架橋剤である、請求項37に記載の組成物。

【請求項39】

前記化学療法剤が、エトポシド、またはカルボプラチンである、請求項38に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

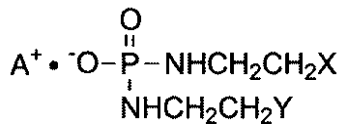
開示の化合物および組成物を使用して治療できる症状の追加の例として、限定されないが、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、シクロホスファミド耐性肉腫およびその他の肉腫を含めての肉腫と癌腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、リンパ性悪性疾患、膵臓癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝細胞癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、髄様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆道癌、絨毛上皮腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、睾丸腫瘍、膀胱癌ならびにCNS腫瘍（神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、クラニオファリオジマ（cranioopharygioma）、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、メナングリオマ（menangioma）、黒色腫、神経芽細胞腫および網膜芽腫）が挙げられる。

例えば、本発明は、以下を提供する。

（項目1）

式 (I) の構造を有し、 I P M またはその類似体を含む結晶性化合物

【化 8】



(I)

[式中、 A + はヒドロキシル化脂肪族アミンであり、
X および Y は、それぞれ独立に、脱離基を表す]。

(項目 2)

A + が、モノ - 、ビス - またはトリス - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、2 - ヒドロキシ - tert - ブチルアミン、N , N - ジメチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミンおよびトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (T r i s) から選択される、項目 1 に記載の結晶性化合物。

(項目 3)

アンモニウム種が T r i s の共役酸である、項目 2 に記載の結晶性化合物。

(項目 4)

X および Y が、それぞれ独立に、ハロゲンである、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の結晶性化合物。

(項目 5)

X および Y が同じである、項目 4 に記載の結晶性化合物。

(項目 6)

X および Y が共に Cl である、項目 5 に記載の結晶性化合物。

(項目 7)

前記 I P M またはその類似体と前記アンモニウム種が、2 : 1 ~ 1 : 2 の比で存在する、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の結晶性化合物。

(項目 8)

前記 I P M またはその類似体と前記アンモニウム種が、1 : 1 の比で存在する、項目 7 に記載の結晶性化合物。

(項目 9)

融点が、約 103 ~ 約 106 である、項目 8 に記載の結晶性化合物。

(項目 10)

融点が、105 ~ 106 である、項目 9 に記載の結晶性化合物。

(項目 11)

単一の多形結晶を含む、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の結晶性化合物。

(項目 12)

水の存在下で少なくとも 1 日室温で安定である、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載の結晶性化合物。

(項目 13)

水の存在下で少なくとも 3 日室温で安定である、項目 12 に記載の結晶性化合物。

(項目 14)

水の存在下で少なくとも 6 日室温で安定である、項目 13 に記載の結晶性化合物。

(項目 15)

項目 1 から 14 のいずれか一項に記載の結晶性化合物を生理食塩水に溶解させるステップを含む、医薬組成物を調製するための方法。

(項目 16)

溶液が、少なくとも約 120 分間室温で安定である、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

前記結晶性化合物の溶解度が、少なくとも約50mg/mLである、項目17に記載の方法。

(項目18)

前記医薬組成物が、経口、局所、経皮または非経口投与に適合するように製剤される、項目14から17のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

前記医薬組成物が、非経口投与用として製剤される、項目18に記載の方法。

(項目20)

項目1に記載の結晶性化合物を投与するステップを含む、過剰増殖性障害を治療するための方法。

(項目21)

過剰増殖性障害が、急性白血病、慢性白血病、真性多血症、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、H鎖病、骨髄異形成症候群、有毛状細胞性白血病、異形成脊髄、肉腫と癌腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、リンパ性悪性疾患、膵臓癌、乳腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝細胞癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、髓様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆道癌、絨毛上皮腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、睾丸腫瘍、膀胱癌およびCNS腫瘍から選択される、項目20に記載の方法。

(項目22)

過剰増殖性障害を治療するための医薬を製造するための、項目1に記載の化合物の使用。

(項目23)

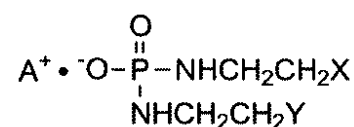
前記過剰増殖性障害が、急性白血病、慢性白血病、真性多血症、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、H鎖病、骨髄異形成症候群、有毛状細胞性白血病、異形成脊髄、肉腫と癌腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、リンパ性悪性疾患、膵臓癌、乳腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝細胞癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、髓様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆道癌、絨毛上皮腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、睾丸腫瘍、膀胱癌およびCNS腫瘍から選択される、項目20に記載の使用。

(項目24)

抗CPA症状を治療するための医薬を製造するための、項目1に記載の化合物の使用。

(項目25)

式(I)の構造を有し、IPMまたはその類似体を含む凍結乾燥体
【化9】



(I)

[式中、A⁺はヒドロキシル化脂肪族アンモニウム対イオンであり、XおよびYは、それぞれ独立に、脱離基を表す]。

(項目26)

A⁺が、モノ-、ビス-またはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、N,N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(Tris)から選択されるプロトン化アミ

ンを表す、項目 2 5 に記載の凍結乾燥体。

(項目 2 7)

前記アンモニウム対イオンが T r i s の共役酸である、項目 2 6 に記載の凍結乾燥体。

(項目 2 8)

X および Y が、それぞれ独立に、ハロゲンである、項目 2 5 に記載の凍結乾燥体。

(項目 2 9)

X および Y が同じである、項目 2 8 に記載の凍結乾燥体。

(項目 3 0)

X および Y が共に C 1 である、項目 2 9 に記載の凍結乾燥体。

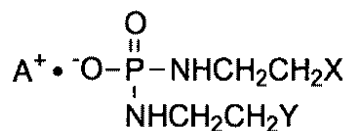
(項目 3 1)

マンニトールをさらに含む、項目 2 5 に記載の凍結乾燥体。

(項目 3 2)

次式の化合物を含み、生理食塩水中で再構成すると、少なくとも約 3 0 分間室温で > 9 0 % の効力を維持する凍結乾燥体

【化 1 0】



[式中、A⁺ は、塩基性アミノ酸、複素環式アミン、置換および非置換ピリジン、グアニジンおよびアミジンを含めての、脂肪族アミンおよび芳香族アミンのプロトン化（共役酸）形または第四級形から選択されるアンモニウム種を表し、X および Y は、それぞれ独立に、脱離基を表す]。

(項目 3 3)

生理食塩水中で再構成すると、少なくとも約 1 6 0 分間室温で > 9 0 % の効力を維持する、項目 3 2 に記載の凍結乾燥体。

(項目 3 4)

賦形剤をさらに含む、項目 3 2 に記載の凍結乾燥体。

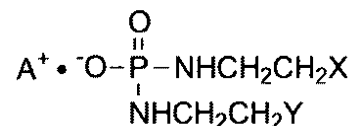
(項目 3 5)

前記賦形剤がマンニトールである、項目 3 4 に記載の凍結乾燥体。

(項目 3 6)

医薬として許容される希釈剤または賦形剤と、次式の化合物とを含む、経口投与に適合した医薬組成物

【化 1 1】



[式中、A⁺ は、塩基性アミノ酸、複素環式アミン、置換および非置換ピリジン、グアニジンおよびアミジンを含めての、脂肪族アミンおよび芳香族アミンのプロトン化（共役酸）形または第四級形から選択されるアンモニウム種を表し、X および Y は、それぞれ独立に、脱離基を表す]。

(項目 3 7)

少なくとも 1 カ月間室温で安定である、I P M またはその類似体を含む凍結乾燥体。

(項目 3 8)

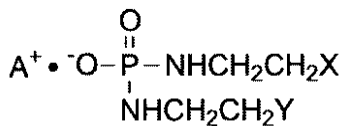
少なくとも 2 カ月間室温で安定である、項目 3 7 に記載の凍結乾燥体。

(項目 3 9)

前記 I P M またはその類似体が、式 (I) の構造を有する、項目 3 7 に記載の凍結乾燥

体

【化 1 2】



(I)

[式中、A⁺ はヒドロキシル化脂肪族アンモニウム対イオンであり、
X および Y は、それぞれ独立に、脱離基を表す]。

(項目 4 0)

A⁺ が、モノ -、ビス - または トリス - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、2 - ヒドロキシ - tert - ブチルアミン、N, N - ジメチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミンおよび トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (Tris) から選択されるプロトン化アミンを表す、項目 3 9 に記載の凍結乾燥体。

(項目 4 1)

前記アンモニウム対イオンが Tris の共役酸である、項目 4 0 に記載の凍結乾燥体。

(項目 4 2)

X および Y が、それぞれ独立に、ハロゲンである、項目 3 9 に記載の凍結乾燥体。

(項目 4 3)

X および Y が同じである、項目 4 2 に記載の凍結乾燥体。

(項目 4 4)

X および Y が共に Cl である、項目 4 3 に記載の凍結乾燥体。

(項目 4 5)

マンニトールをさらに含む、項目 3 9 に記載の凍結乾燥体。

(項目 4 6)

前記 IPM またはその類似体の純度が、蒸発光散乱検出法を使用して HPLC によって室温で 1 カ月後に測定した場合、初期純度の少なくとも 97% である、項目 3 9 に記載の凍結乾燥体。

(項目 4 7)

前記医薬組成物が、経口投与に適合するように製剤された、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 4 8)

化学療法剤を項目 1 に記載の化合物と組み合わせて投与するステップを含む、前記化学療法剤の効果を改良する方法。

(項目 4 9)

前記化学療法剤が微小管結合剤である、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記化学療法剤がドセタキセルである、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記化学療法剤が DNA および / または RNA 転写阻害剤である、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記化学療法剤がドキソルピシンである、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 3)

化学療法剤と一緒に投与するための医薬の製造における、項目 1 に記載の化合物の使用

。