

【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 19 年 11 月 1 日 (2007.11.1)

【公表番号】特表 2007-501774 (P2007-501774A)

【公表日】平成 19 年 2 月 1 日 (2007.2.1)

【年通号数】公開・登録公報 2007-004

【出願番号】特願 2006-522329 (P2006-522329)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 45/06 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/553 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4045 (2006.01)**

**A 6 1 P 19/08 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/553

A 6 1 K 31/4045

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 9 月 10 日 (2007.9.10)

【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】

(a) F L T - 3 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ、および  
(b) ヒストンデアセチラーゼ阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを有効成分とし、両者が同時にまたは別々に投与される、哺乳動物における骨髄異形成症候群、リンパ腫および白血病、ならびに固形腫瘍を処置するための薬剤。

【請求項 2】

急性骨髄性白血病 (A M L) を処置するための、請求項 1 記載の薬剤。

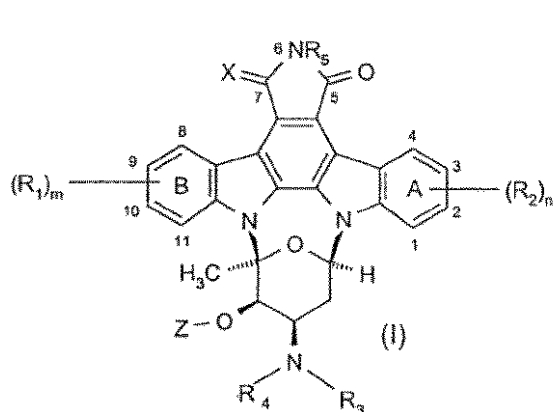
【請求項 3】

F L T - 3 阻害剤がスタウロスポリン誘導体である、請求項 1 記載の薬剤。

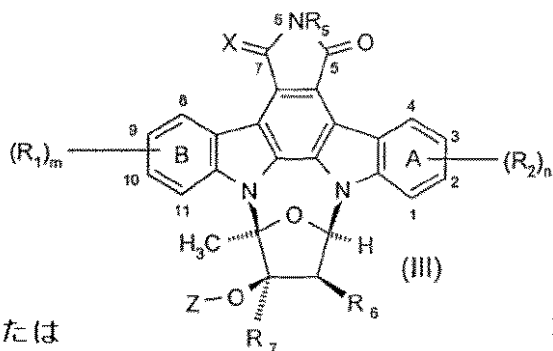
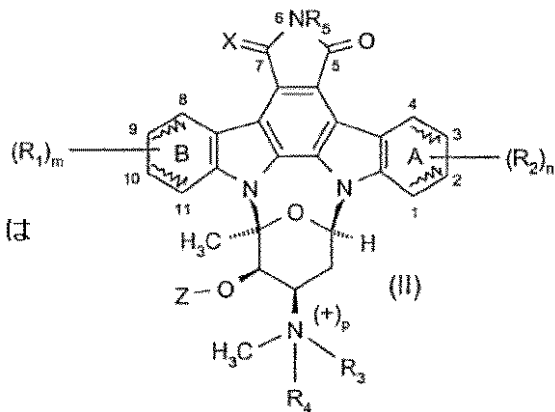
【請求項 4】

スタウロスポリン誘導体が、式

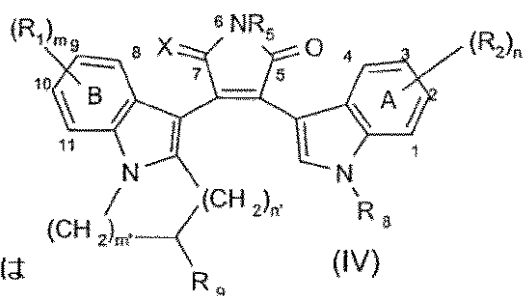
## 【化 1】



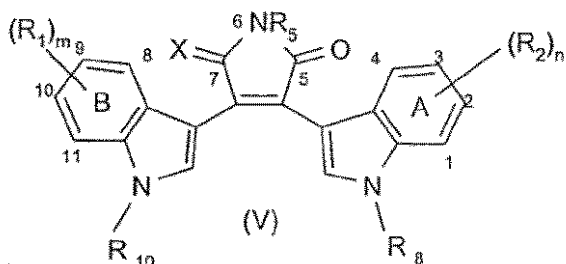
または



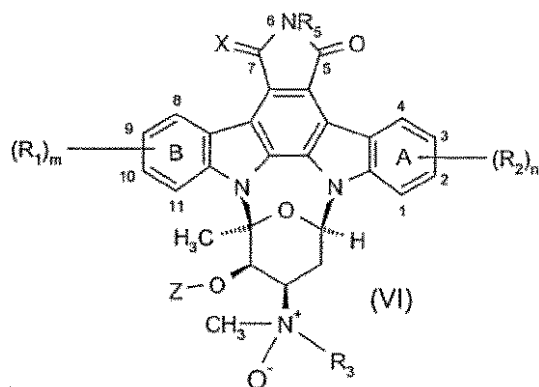
または



または



または



または

〔式中、

$R_1$  および  $R_2$  は、互いに独立して、非置換もしくは置換アルキル、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ、アミノ、モノ - もしくはジ置換アミノ、シアノ、ニトロ、メルカプト、置換メルカプト、カルボキシ、エステル化カルボキシ、カルバモイル、 $N$  - モノ - もしくは  $N, N$  - ジ - 置換カルバモイル、スルホ、置換スルホニル、アミノスルホニルまたは  $N$  - モノ - もしくは  $N, N$  - ジ - 置換アミノスルホニルであり；

$n$  および  $m$  は、互いに独立して、0 (0 を含む) から 4 まで (4 を含む) の数字であり；

$n'$  および  $m'$  は、互いに独立して、0 (0 を含む) から 4 まで (4 を含む) の数字であり；

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_8$  および  $R_{10}$  は、互いに独立して、水素、いずれの場合も 29 個までの炭素原子を有する脂肪族、炭素環式もしくは炭素環式 - 脂肪族ラジカル、いずれの場合も 20 個までの炭素原子を有し、かついずれの場合も 9 個までのヘテロ原子を有するヘテロ

環式もしくはヘテロ環式 - 脂肪族ラジカル、30個までの炭素原子を有するアシルであり、ここで、 $R_4$  はまた存在していなくてよい；

または  $R_3$  は30個までの炭素原子を有するアシルであり、 $R_4$  はアシルではなく；

$p$  は、 $R_4$  が存在しないとき0であり、または  $R_3$  および  $R_4$  の両方が存在し、いずれも上記のラジカルの1個であるとき1であり；

$R_5$  は水素、いずれの場合も29個までの炭素原子を有する脂肪族、炭素環式もしくは炭素環式 - 脂肪族ラジカルであるか、またはいずれの場合も20個までの炭素原子を有し、かついずれの場合も9個までのヘテロ原子を有するヘテロ環式もしくはヘテロ環式 - 脂肪族ラジカル、または30個までの炭素原子を有するアシルであり；

$R_7$ 、 $R_6$  および  $R_9$  はアシルまたは - (低級アルキル) - アシル、非置換もしくは置換アルキル、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ、アミノ、モノ - もしくはジ置換アミノ、シアノ、ニトロ、メルカプト、置換メルカプト、カルボキシ、カルボニル、カルボニルジオキシ、エステル化カルボキシ、カルバモイル、 $N$  - モノ - もしくは  $N, N$  - ジ - 置換カルバモイル、スルホ、置換スルホニル、アミノスルホニルまたは  $N$  - モノ - もしくは  $N, N$  - ジ - 置換アミノスルホニルであり；

$X$  は2個の水素原子；1個の水素原子とヒドロキシ； $O$ ；または水素と低級アルコキシを意味し；

$Z$  は水素または低級アルキルを意味し；

そして波線により特徴付けられる2個の結合のいずれも環Aで存在せず、4個の水素原子で置換されており、そして環Bの波線は、それぞれ各々の平行している結合と共に、二重結合を意味するか；

または波線により特徴付けられる2個の結合は環Bで存在せず、合計4個の水素原子で置換されており、そして環Aの波線は、それぞれ各々の平行している結合と共に、二重結合を意味するか；

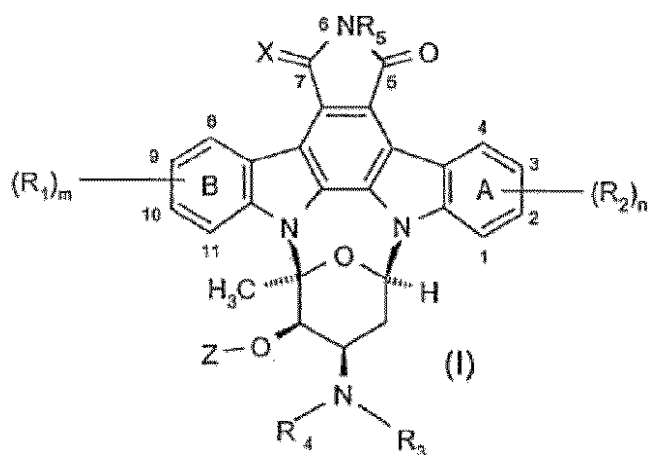
または環Aおよび環Bの両方の4個の波線が存在せず、合計8個の水素原子で置換されている。]

からなる群から選択される化合物、または、塩形成基が存在するとき、その塩である、請求項3記載の薬剤。

#### 【請求項5】

スタウロスポリン誘導体が、式(I)

#### 【化2】



〔式中、

$m$  および  $n$  は各々0であり；

$R_3$  および  $R_4$  は、互いに独立して水素、非置換であるか、または互いに独立してカルボキシ；低級アルコキシカルボニル；およびシアノから選択されるラジカルでモノ - もしくはジ置換、とりわけモノ置換されている低級アルキルであるか；または

$R_4$  は水素または  $-CH_3$  であり、そして

$R_3$  は、部分式  $R^0 - CO$  { 式中、 $R^0$  は低級アルキル；アミノ - 低級アルキルであり、該アミノ基は保護されていない形か、または低級アルコキシカルボニルで保護されている；テトラヒドロピラニルオキシ - 低級アルキル；フェニル；イミダゾリル - 低級アルコキシフェニル；カルボキシフェニル；低級アルコキシカルボニルフェニル；ハロゲン - 低級アルキルフェニル；イミダゾール - 1 - イルフェニル；ピロリジノ - 低級アルキルフェニル；ピペラジノ - 低級アルキルフェニル；(4 - 低級アルキルピペラジノメチル)フェニル；モルホリノ - 低級アルキルフェニル；ピペラジノカルボニルフェニル；または(4 - 低級アルキルピペラジノ)フェニルである } を有するアシルであるか、

または部分式  $R^0 - O - CO -$  { 式中、 $R^0$  は低級アルキルである } を有するアシルであるか；

または部分式  $R^0 HN - C(=W) -$  { 式中、 $W$  は酸素であり、そして  $R^0$  は下記の意味を有する：モルホリノ - 低級アルキル、フェニル、低級アルコキシフェニル、カルボキシフェニル、または低級アルコキシカルボニルフェニル } を有するアシルであるか；

または  $R_3$  は低級アルキルフェニルスルホニル、典型的に 4 - トルエンスルホニルであり；

$R_5$  は水素または低級アルキルであり、

$X$  は 2 個の水素原子または  $O$  を意味し；

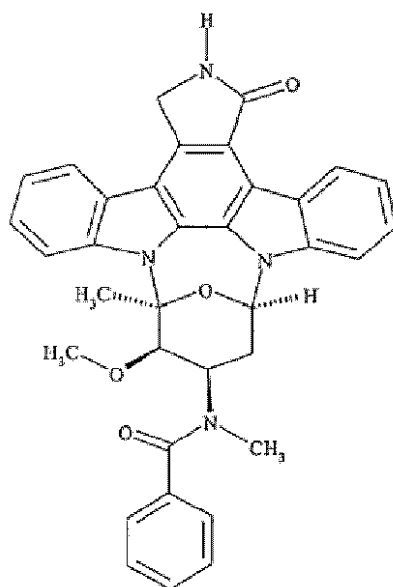
$Z$  はメチルまたは水素である。]

のスタウロスポリン誘導体、または、少なくとも 1 個の塩形成基が存在するとき、その塩である、請求項 3 記載の 薬剤。

【請求項 6】

スタウロスポリン誘導体が、式 (VII)：

【化 3】



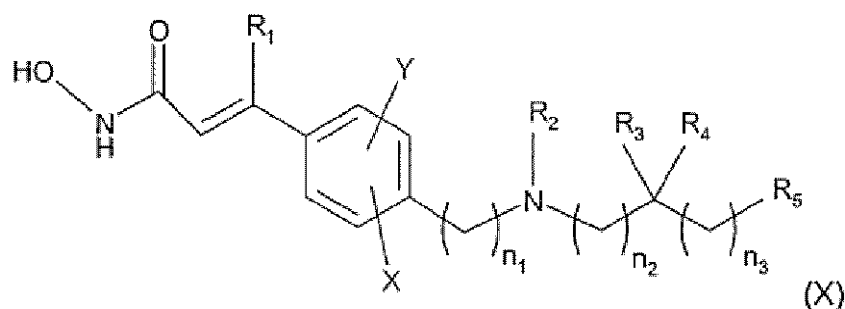
(VII)

の  $N - [(9S, 10R, 11R, 13R) - 2, 3, 10, 11, 12, 13 - \text{ヘキサヒドロ} - 10 - \text{メトキシ} - 9 - \text{メチル} - 1 - \text{オキソ} - 9, 13 - \text{エポキシ} - 1H, 9H - \text{ジインドロ}[1, 2, 3 - gh : 3', 2', 1' - Im] \text{ピロロ}[3, 4 - j][1, 7] \text{ベンゾジアゾリン} - 11 - \text{イル}] - N \text{メチルベンズアミド}$  またはその塩である、請求項 3 記載の 薬剤。

【請求項 7】

HDAI 化合物が、式 (X)

## 【化 4】



〔式中、

$R_1$  はH、ハロまたは直鎖  $C_1 - C_6$  アルキルであり；

$R_2$  はH、 $C_1 - C_{10}$  アルキル、 $C_4 - C_9$  シクロアルキル、 $C_4 - C_9$  ヘテロシクロアルキル、 $C_4 - C_9$  ヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-(CH_2)_n C(O)R_6$ 、 $-(CH_2)_n OC(O)R_6$ 、アミノアシル、 $HON - C(O) - CH = C(R_1) -$  アリール - アルキル - および  $-(CH_2)_n R_7$  から選択され；

$R_3$  および  $R_4$  は、同一または異なり、かつ独立してH、 $C_1 - C_6$  アルキル、アシルまたはアシルアミノであるか、または  $R_3$  および  $R_4$  は、それらが結合している炭素と一体となって、 $C = O$ 、 $C = S$  または  $C = NR_8$  を示すか、または  $R_2$  は、それが結合している窒素と一体となり、かつ  $R_3$  は、それが結合している炭素と一体となって  $C_4 - C_9$  ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ポリヘテロアリール、非芳香族性ポリヘテロ環またはアリールと非アリールの混合ポリヘテロ環を形成でき；

$R_5$  はH、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_4 - C_9$  シクロアルキル、 $C_4 - C_9$  ヘテロシクロアルキル、アシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、芳香族性多環、非芳香族性多環、アリールと非アリールの混合多環、ポリヘテロアリール、非芳香族性ポリヘテロ環、およびアリールと非アリールの混合ポリヘテロ環から選択され；

$n$ 、 $n_1$ 、 $n_2$  および  $n_3$  は、同一または異なり、かつ独立して0 - 6から選択され、 $n_1$  が1 - 6であるとき、各炭素原子は、所望によりかつ独立して  $R_3$  および / または  $R_4$  で置換されていてよく；

X および Y は、同一または異なり、かつ独立してH、ハロ、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $NO_2$ 、 $C(O)R_1$ 、 $OR_9$ 、 $SR_9$ 、CN および  $NR_{10}R_{11}$  から選択され；

$R_6$  はH、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_4 - C_9$  シクロアルキル、 $C_4 - C_9$  ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $OR_{12}$  および  $NR_{13}R_{14}$  から選択され；

$R_7$  は  $OR_{15}$ 、 $SR_{15}$ 、 $S(O)R_{16}$ 、 $SO_2R_{17}$ 、 $NR_{13}R_{14}$  および  $NR_{12}SO_2R_6$  から選択され；

$R_8$  はH、 $OR_{15}$ 、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_4 - C_9$  シクロアルキル、 $C_4 - C_9$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルから選択され；

$R_9$  は  $C_1 - C_4$  アルキルおよび  $C(O) -$  アルキルから選択され；

$R_{10}$  および  $R_{11}$  は、同一または異なり、かつ独立してH、 $C_1 - C_4$  アルキルおよび  $C(O) -$  アルキルから選択され；

$R_{12}$  はH、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_4 - C_9$  シクロアルキル、 $C_4 - C_9$  ヘテロシクロアルキル、 $C_4 - C_9$  ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールと非アリールの混合多環、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルから選択され；

$R_{13}$  および  $R_{14}$  は、同一または異なり、かつ独立して  $H$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_4 - C_9$  シクロアルキル、 $C_4 - C_9$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アミノアシルから選択されるか、または  $R_{13}$  および  $R_{14}$  は、それらが結合している窒素と一体となって、 $C_4 - C_9$  ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ポリヘテロアリール、非芳香族性ポリヘテロ環またはアリールと非アリールの混合ポリヘテロ環であり；

$R_{15}$  は  $H$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_4 - C_9$  シクロアルキル、 $C_4 - C_9$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよび  $(CH_2)_m Z R_{12}$  から選択され；

$R_{16}$  は  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_4 - C_9$  シクロアルキル、 $C_4 - C_9$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ポリヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよび  $(CH_2)_m Z R_{12}$  から選択され；

$R_{17}$  は  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_4 - C_9$  シクロアルキル、 $C_4 - C_9$  ヘテロシクロアルキル、アリール、芳香族性多環、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ポリヘテロアリールおよび  $NR_{13} R_{14}$  から選択され；

$m$  は、 $0 \sim 6$  から選択される整数であり；そして

$Z$  は  $O$ 、 $NR_{13}$ 、 $S$  および  $S(O)$  から選択される。]

のヒストンデアセチラーゼ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 記載の薬剤。

【請求項 8】

$R_1$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $R_3$  および  $R_4$  の各々が  $H$  である、請求項 7 記載の薬剤。

【請求項 9】

$n_2$  および  $n_3$  の一方が 0 であり、他方が 1 である、請求項 8 記載の薬剤。

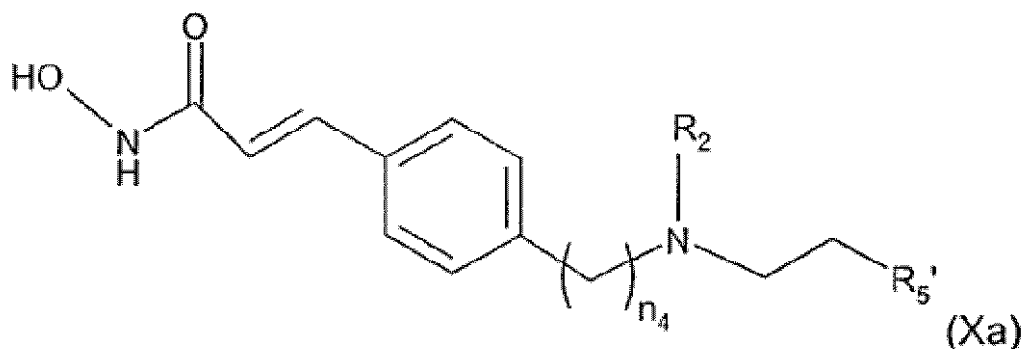
【請求項 10】

$n_2$  および  $n_3$  の一方が 0 であり、他方が 1 である、請求項 9 記載の薬剤。

【請求項 11】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が、式 (Xa)

【化 5】



〔式中、

$n_4$  は  $0 - 3$  であり、

$R_2$  は  $H$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_4 - C_9$  シクロアルキル、 $C_4 - C_9$  ヘテロシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-(CH_2)_n C(O)R_6$ 、アミノアシルおよび  $-(CH_2)_n R_7$  から選択され；

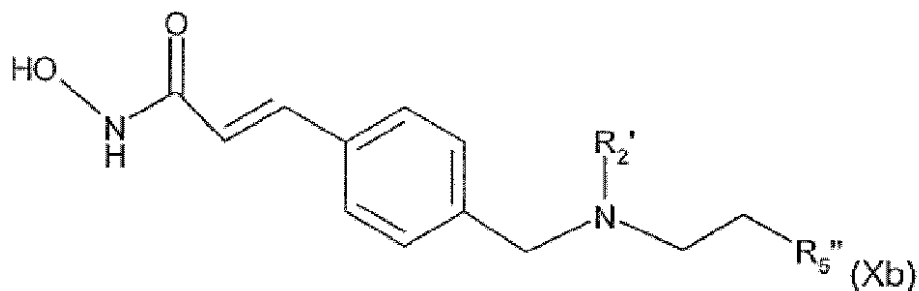
$R_{5'}$  がヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、芳香族性多環、非芳香族性多環、アリールと非アリールの混合多環、ポリヘテロアリール、またはアリールと非アリールの混合ポリヘテロ環である。]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 記載の薬剤。

【請求項 12】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が、式 (Xb)：

## 【化 6】



〔式中、

$R_2'$  は H、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_4 - C_6$  シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、および  $(CH_2)_2 - 4 OR_{21}$  (ここで、 $R_{21}$  は H、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである) から選択され、そして

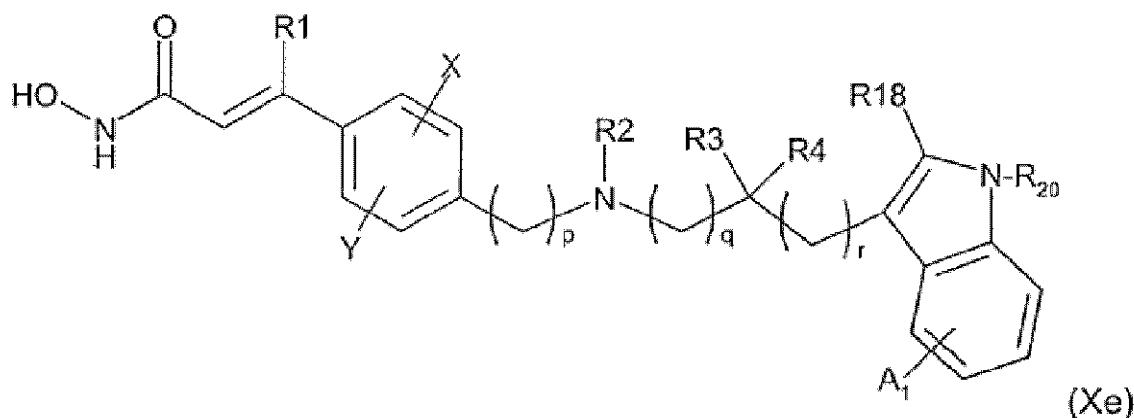
$R_5''$  は非置換もしくは置換 1H-インドール-3-イル、ベンゾフラン-3-イルまたはキノリン-3-イルである。〕

の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 記載の薬剤。

## 【請求項 13】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が、式 (Xe)

## 【化 7】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 記載の薬剤。

## 【請求項 14】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が、N-ヒドロキシ-3-[4-[[[(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、N-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミドおよび N-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、もしくは、いずれの場合も、その薬学的に許容される塩から成る群から選択される、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の薬剤。

## 【請求項 15】

(a) FLT-3 阻害剤および (b) ヒストンデアセチラーゼ阻害剤 (HDAI) の、骨髓異形成症候群、リンパ腫および白血病ならびに固形腫瘍の処置用薬剤の製造のための、使用。

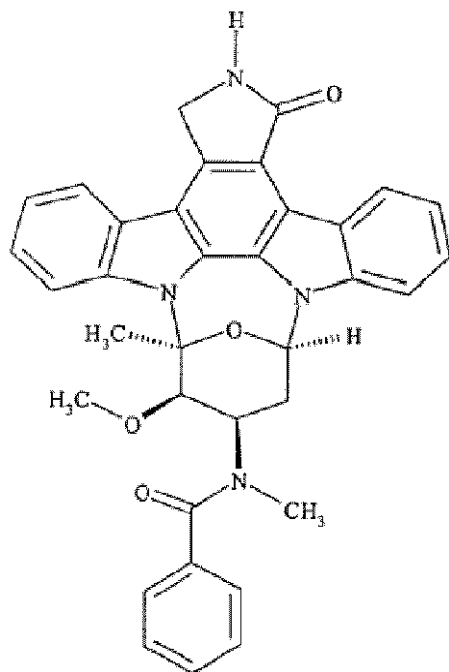
## 【請求項 16】

急性骨髄性白血病 (AML)、結腸直腸癌 (CRC) または非小細胞性肺癌 (NSCLC) を処置するための、請求項 15 記載の使用。

## 【請求項 17】

FLT-3 阻害剤が、式 (VII) :

## 【化 8】



(VII)

の - [(9 S, 10 R, 11 R, 13 R) - 2, 3, 10, 11, 12, 13 - ヘキサヒドロ - 10 - メトキシ - 9 - メチル - 1 - オキソ - 9, 13 - エポキシ - 1 H, 9 H - ジインドロ [1, 2, 3 g h : 3', 2', 1' - I m] ピロロ [3, 4 - j] [1, 7] ベンゾジアゾニン - 11 - イル] - N - メチルベンズアミドまたはその塩であり、かつ H D A I が N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [(2 - ヒドロキシアチル) [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド、N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[[2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミドおよび N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [(2 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル) - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド、または、いずれの場合も、その薬学的に許容される塩から成る群から選択される、請求項 15 記載の使用。

## 【請求項 18】

骨髓異形成症候群、リンパ腫および白血病ならびに固形腫瘍の処置のための、(a) F L T - 3 阻害剤および (b) ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を含む、医薬組成物。

## 【請求項 19】

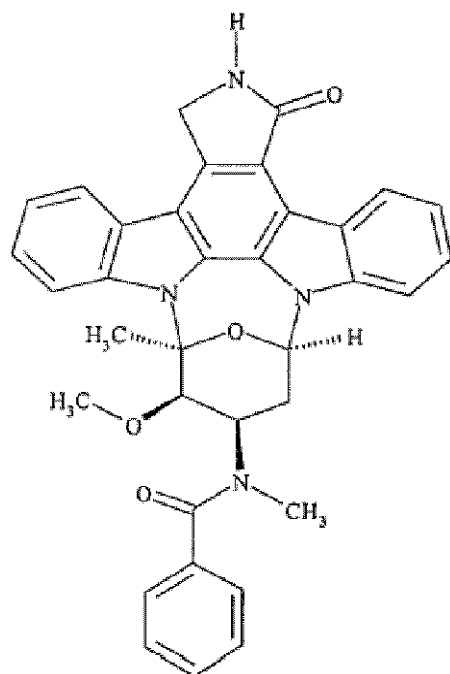
急性骨髄性白血病 (A M L)、結腸直腸癌 (C R C) または非小細胞性肺癌 (N S C L C) を処置するための、請求項 18 記載の医薬組成物。

## 【請求項 20】

F L T - 3 阻害剤が、式 (VII) :



## 【化 9】



(VII)

の - [(9 S, 10 R, 11 R, 13 R) - 2, 3, 10, 11, 12, 13 - ヘキサヒドロ - 10 - メトキシ - 9 - メチル - 1 - オキソ - 9, 13 - エポキシ - 1 H, 9 H - ジインドロ [1, 2, 3 - g h : 3', 2', 1' - I m] ピロロ [3, 4 - j] [1, 7] ベンゾジアゾリン - 11 - イル] - N - メチルベンズアミドまたはその塩であり、かつ H D A I が N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[(2 - ヒドロキシエチル) [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド、N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[[2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミドおよび N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[[2 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド、または、いずれの場合も、その薬学的に許容される塩から成る群から選択される、請求項 18 記載の医薬組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0141

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0141】

有用な式 (X<sub>e</sub>) の化合物の別の群は、R<sub>18</sub> が H、メチル、エチル、t - ブチル、トリフルオロメチル、シクロヘキシル、フェニル、4 - メトキシフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - フラニル、2 - チオフェニル、または 2 - 、3 - もしくは 4 - ピリジル (ここで、2 - フラニル、2 - チオフェニルおよび 2 - 、3 - もしくは 4 - ピリジル置換基は、非置換であるか、またはヘテロアリール環について上記の通り置換されている) であり；R<sub>2</sub> が H または - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> CH<sub>2</sub> OH (ここで、p は 1 - 3 である) であるもの；とりわけ R<sub>1</sub> が H であり、そして X および Y が各々 H であり、そして q が 1 - 3 であり、かつ r が 0 であるか、または q が 0 であり、かつ r が 1 - 3 であるものである。これらの化合物の中で、R<sub>2</sub> が好ましくは H または - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - OH であり、q と r の合計は、好ましくは 1 である。

## 【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0143

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0143】

N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [(2 - ヒドロキシエチル)[2 - (1 H - インドール - 3 - イル)エチル] - アミノ]メチル]フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド, N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[[2 - (1 H - インドール - 3 - イル)エチル] - アミノ]メチル]フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミドおよび N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[[2 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - アミノ]メチル]フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミドまたはそれらの薬学的に許容される塩が、重要な式(Xe)の化合物である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0145

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0145】

有用な式(Xf)の化合物は、 $R_2$  が H または  $-(CH_2)_pCH_2OH$  (ここで、 $p$  は 1 - 3 である)であるもの、とりわけ  $R_1$  が H であるもの；例えば、 $R_1$  が H であり、そして X および Y が各々 H であり、そして  $q$  が 1 - 3 であり、かつ  $r$  が 0 であるか、または  $q$  が 0 であり、かつ  $r$  が 1 - 3 であるものである。これらの化合物の中で、 $R_2$  が好ましくは H または  $-CH_2-CH_2-OH$  であり、 $q$  と  $r$  の合計は、好ましくは 1 である。