

【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(AML)を処置するための、請求項1記載の薬剤。

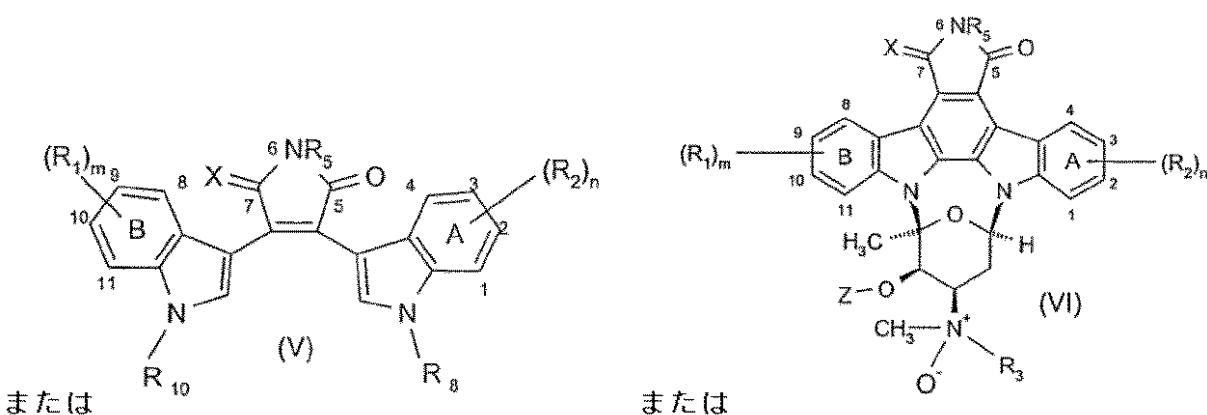
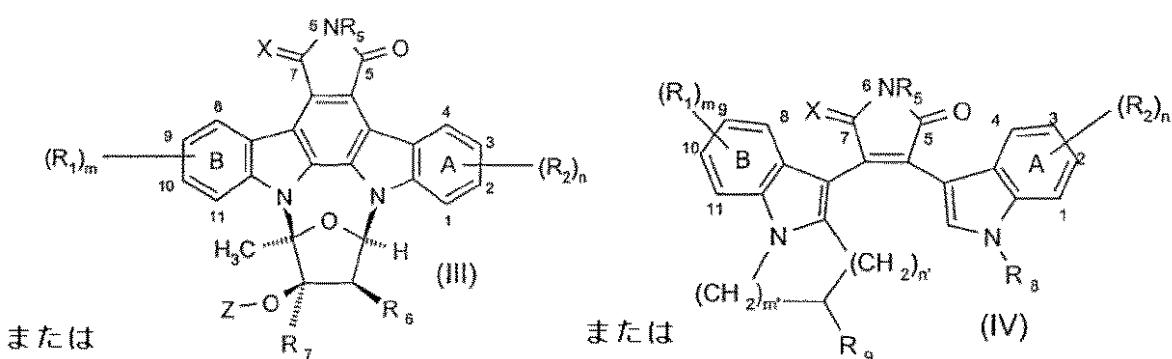
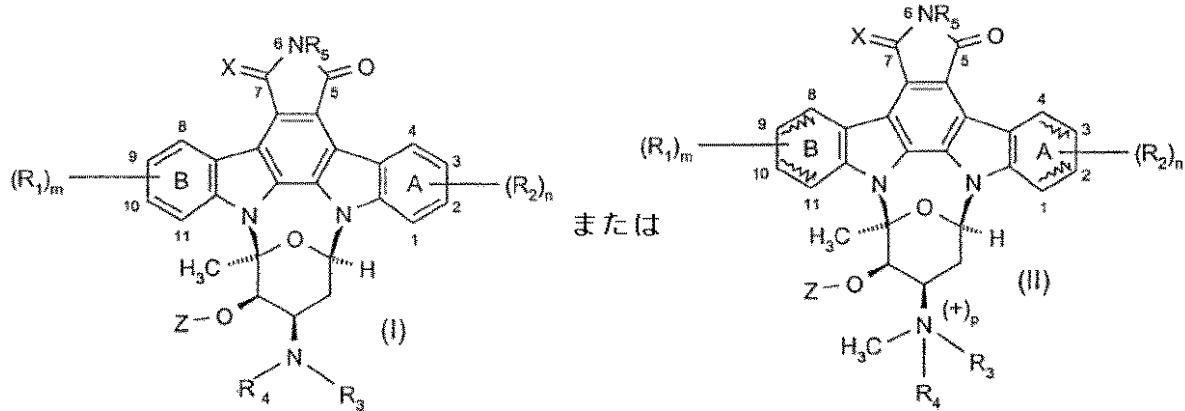
【請求項3】

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

【請求項4】

スタウロスボリン誘導体が、式

【化1】



〔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、R₄ はまた存在していなくてよい；

またはR₃ は30個までの炭素原子を有するアシルであり、R₄ はアシルではなく；

p は、R₄ が存在しないとき0であり、またはR₃ およびR₄ 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；

R₅ 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；

R₇、R₆ およびR₉ 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、それぞれ各自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、それぞれ各自の平行している結合と共に、二重結合を意味するか；

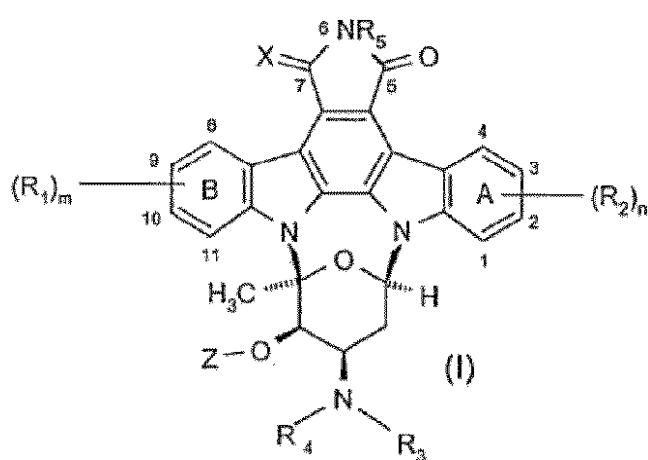
または環Aおよび環Bの両方の4個の波線が存在せず、合計8個の水素原子で置換されている。】

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】

スタウロスボリン誘導体が、式(I)

【化2】



〔式中、

m および n は各自0であり；

R₃ および R₄ 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る；

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；

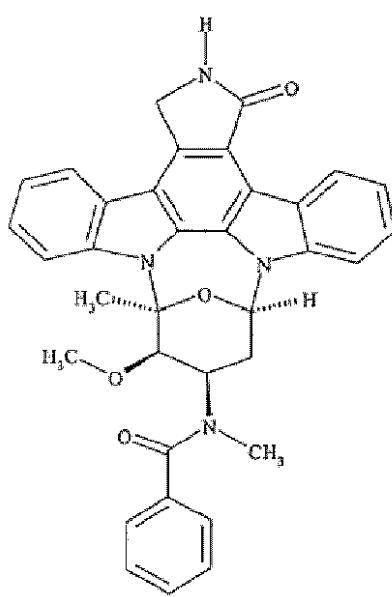
Z はメチルまたは水素である。】

のスタウロスボリン誘導体、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】

スタウロスボリン誘導体が、式(VII)：

【化 3】

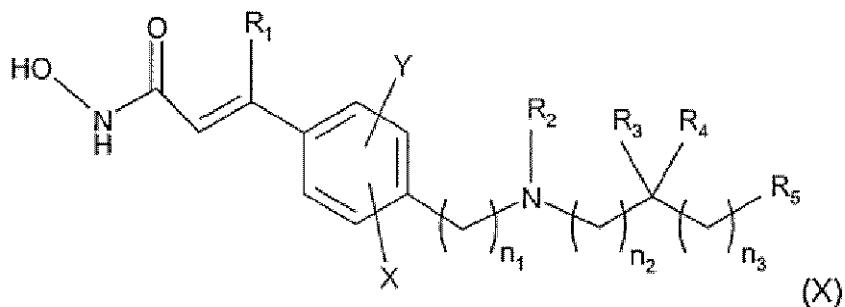


の $N - [(9S,10R,11R,13R) - 2,3,10,11,12,13 - \text{ヘキサヒドロ} - 10 - \text{メトキシ} - 9 - \text{メチル} - 1 - \text{オキソ} - 9,13 - \text{エポキシ} - 1H,9H - \text{ジインドロ} [1,2,3 - gh : 3',2',1' - lm] \text{ピロ口} [3,4 - j][1,7] \text{ベンゾジアゾリン} - 11 - \text{イル}] - N\text{-メチルベンズアミド}$ またはその塩である、請求項 3 記載の薬剤。

【請求項 7】

H D A I 化合物が、式(X)

【化4】



〔式中、

R₁ は H、ハロまたは直鎖 C₁ - C₆ アルキルであり；

R₂ は H、C₁ - C₁₀ アルキル、C₄ - C₉ シクロアルキル、C₄ - C₉ ヘテロシクロアルキル、C₄ - C₉ 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、-(C H₂)_n C(O)R₆、-(C H₂)_n O C(O)R₆、アミノアシル、H O N - C(O) - C H = C(R₁) - アリール - アルキル - および-(C H₂)_n R₇ から選択され；

R₃ および R₄ は、同一または異なり、かつ独立して H、C₁ - C₆ アルキル、アシルまたはアシルアミノであるか、または R₃ および R₄ 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 = N R₈ を示すか、または R₂ は、それが結合している窒素と一体となり、かつ R₃ は、それが結合している炭素と一体となって C₄ - C₉ 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；

R₅ は H、C₁ - C₆ アルキル、C₄ - C₉ シクロアルキル、C₄ - C₉ 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、n₁、n₂ および n₃ は、同一または異なり、かつ独立して 0 - 6 から選択され、n₁ 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 R₃ および / または R₄ 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、C₁ - C₄ アルキル、N O₂、C(O)R₁、O R₉、S R₉、C N および N R₁₀ R₁₁ から選択され；

R₆ は H、C₁ - C₆ アルキル、C₄ - C₉ シクロアルキル、C₄ - C₉ 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、O R₁₂ および N R₁₃ R₁₄ から選択され；

R₇ は O R₁₅、S R₁₅、S(O)R₁₆、S O₂ R₁₇、N R₁₃ R₁₄ および N R₁₂ S O₂ R₆ から選択され；

R₈ は H、O R₁₅、N R₁₃ R₁₄、C₁ - C₆ アルキル、C₄ - C₉ シクロアルキル、C₄ - C₉ 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；

R₉ は C₁ - C₄ アルキルおよび C(O) - アルキルから選択され；

R₁₀ および R₁₁ は、同一または異なり、かつ独立して H、C₁ - C₄ アルキルおよび - C(O) - アルキルから選択され；

R₁₂ は H、C₁ - C₆ アルキル、C₄ - C₉ シクロアルキル、C₄ - C₉ ヘテロシクロアルキル、C₄ - C₉ 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_{1-3} および R_{1-4} は、同一または異なり、かつ独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_9$ 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_{1-3} および R_{1-4} 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_{1-5} 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 $(CH_2)_mZR_{1-2}$ から選択され；

R_{1-6} 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 $(CH_2)_mZR_{1-2}$ から選択され；

R_{1-7} 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 $NR_{1-3}R_{1-4}$ から選択され；

m は、0 ~ 6 から選択される整数であり；そして

Z は 0、 N R_{1~3}、 S および S(0) 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】

R₁、X、Y、R₃およびR₄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。

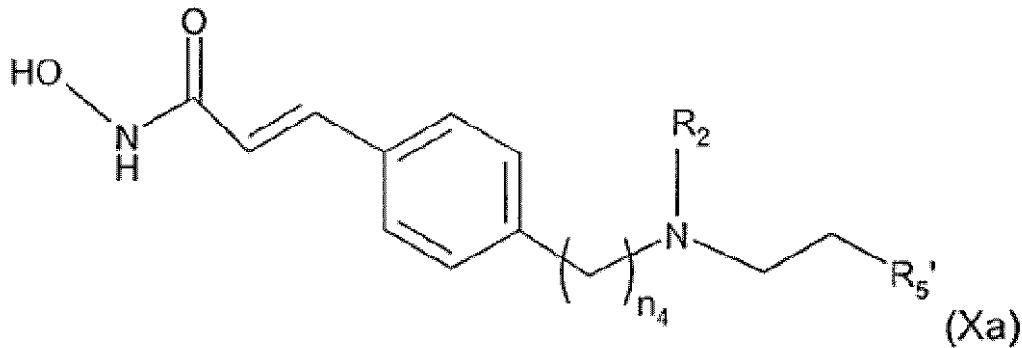
【請求項 10】

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、 $-(CH_2)_nCOOR_6$ 、アミノアシルおよび $-(CH_2)_nR_7$ から選択され；

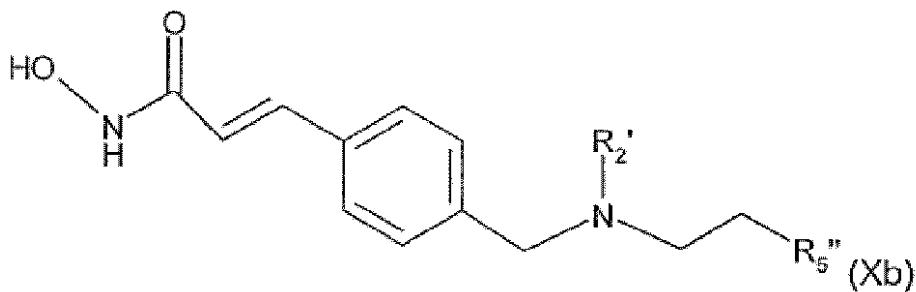
R_5' がヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、芳香族性多環、非芳香族性多環、アリールと非アリールの混合多環、ポリヘテロアリール、またはアリールと非アリールの混合ポリヘテロ環である。)

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 1 2】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が、式(Xb)：

【化6】



〔式中、

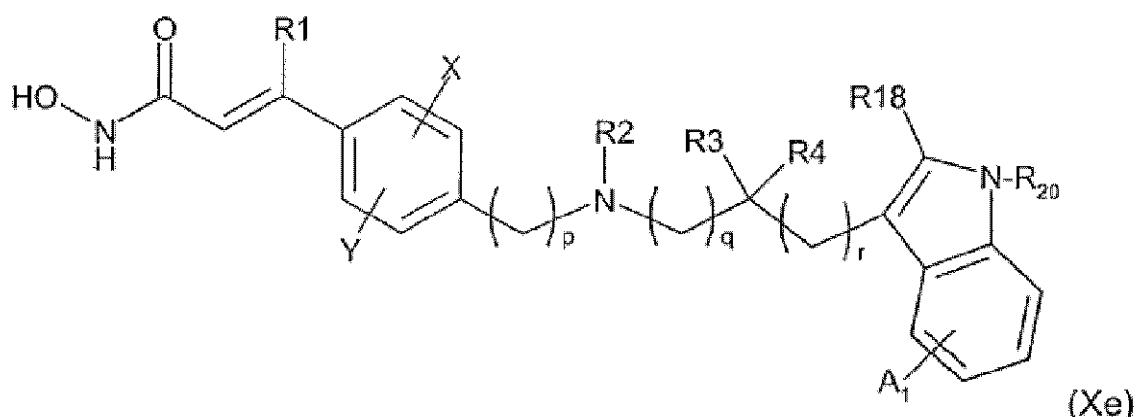
R₂'はH、C₁ - C₆アルキル、C₄ - C₆シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、および(C_H₂)₂ - 4 OR₂ (ここで、R₂はH、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである)から選択され、そしてR₅''は非置換もしくは置換1H-インドール-3-イル、ベンゾフラン-3-イルまたはキノリン-3-イルである。〕

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-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の処置用薬剤の製造のための、使用。

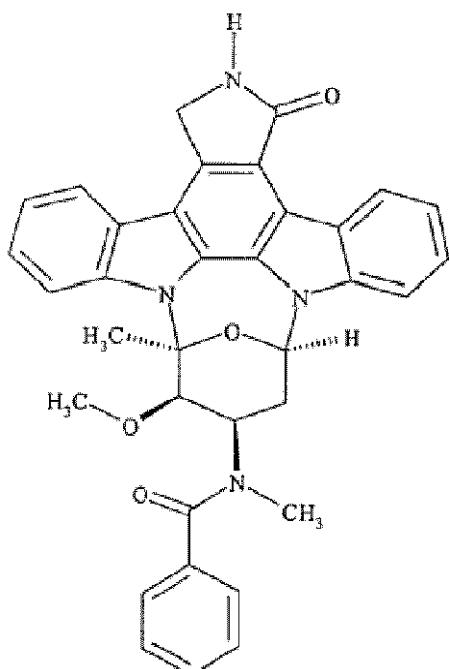
【請求項16】

急性骨髓性白血病(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 - [(9S,10R,11R,13R)-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-1H,9H-ジインドロ[1,2,3g]h:3',2',1'-Im]ピロロ[3,4-j][1,7]ベンゾジアゾゾニン-11-イル]-N-メチルベンズアミドまたはその塩であり、かつHDAI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、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)FLT-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。

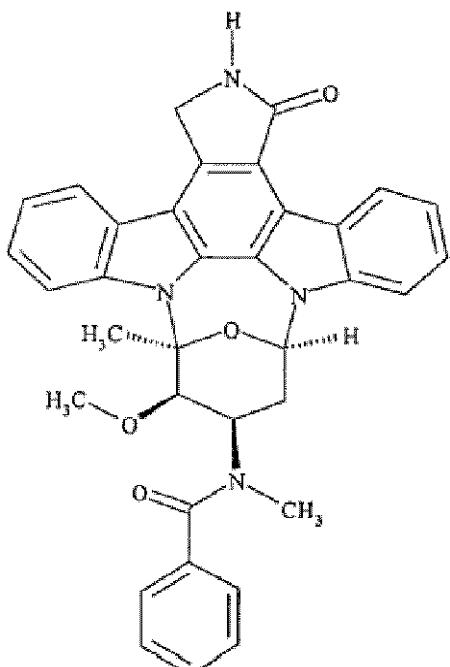
【請求項 19】

急性骨髓性白血病(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 - [(9S,10R,11R,13R)-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-1H,9H-ジインドロ[1,2,3-gh:3',2',1']-イル]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HDAI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、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_e)の化合物の別の群は、R₁₈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；R₂がHまたは-(CH₂)_pCH₂OH(ここで、pは1 - 3である)であるもの；とりわけR₁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、R₂が好ましくはHまたは-CH₂-CH₂-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】

【0 1 4 3】

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] - 2 E - 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] - 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 - 1H - 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(X_e)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】0 1 4 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 5】

有用な式(X_f)の化合物は、R₂ がHまたは - (CH₂)_pCH₂OH (ここで、pは1 - 3である)であるもの、とりわけR₁ がHであるもの; 例えば、R₁ 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、R₂ が好ましくはHまたは - CH₂ - CH₂ - OHであり、qとrの合計は、好ましくは1である。