

【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 21 年 2 月 12 日 (2009.2.12)

【公表番号】特表 2008-508298 (P2008-508298A)

【公表日】平成 20 年 3 月 21 日 (2008.3.21)

【年通号数】公開・登録公報 2008-011

【出願番号】特願 2007-523776 (P2007-523776)

【国際特許分類】

C 07D 209/46 (2006.01)

A 61K 31/4035 (2006.01)

C 07D 405/12 (2006.01)

C 07D 413/06 (2006.01)

A 61K 31/4245 (2006.01)

A 61K 45/00 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

A 61P 35/02 (2006.01)

A 61P 15/00 (2006.01)

A 61P 1/04 (2006.01)

A 61P 9/04 (2006.01)

A 61P 13/12 (2006.01)

A 61P 9/10 (2006.01)

A 61P 27/06 (2006.01)

A 61P 27/02 (2006.01)

A 61P 17/00 (2006.01)

A 61P 31/04 (2006.01)

A 61P 31/22 (2006.01)

A 61P 33/00 (2006.01)

A 61P 29/00 (2006.01)

A 61P 9/14 (2006.01)

A 61P 19/02 (2006.01)

A 61P 9/00 (2006.01)

A 61P 3/00 (2006.01)

A 61P 1/02 (2006.01)

A 61P 7/06 (2006.01)

【F I】

C 07D 209/46 C S P

A 61K 31/4035

C 07D 405/12

C 07D 413/06

A 61K 31/4245

A 61K 45/00

A 61P 43/00 1 2 3

A 61P 35/00

A 61P 35/02

A 61P 15/00

A 61P 1/04

A 61P 9/04

A 61P 13/12

A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 27/06  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 17/00  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 31/22  
 A 6 1 P 33/00  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 9/14  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 3/00  
 A 6 1 P 1/02  
 A 6 1 P 7/06

## 【手続補正書】

【提出日】平成20年12月16日(2008.12.16)

## 【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

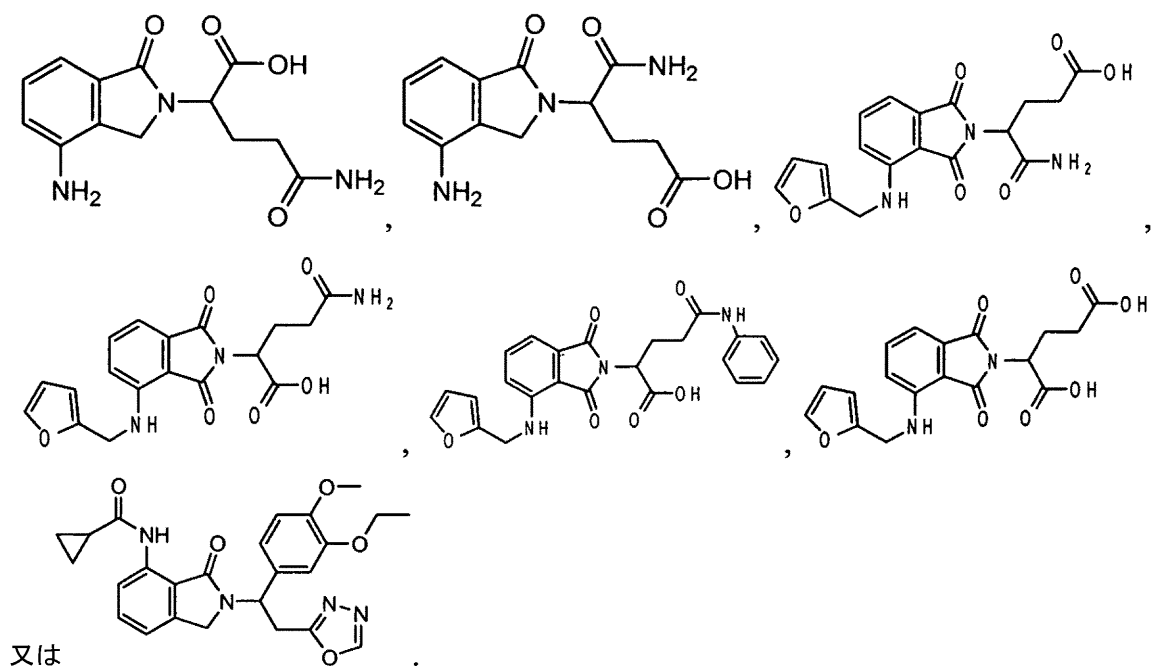
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、もしくは溶媒和物：

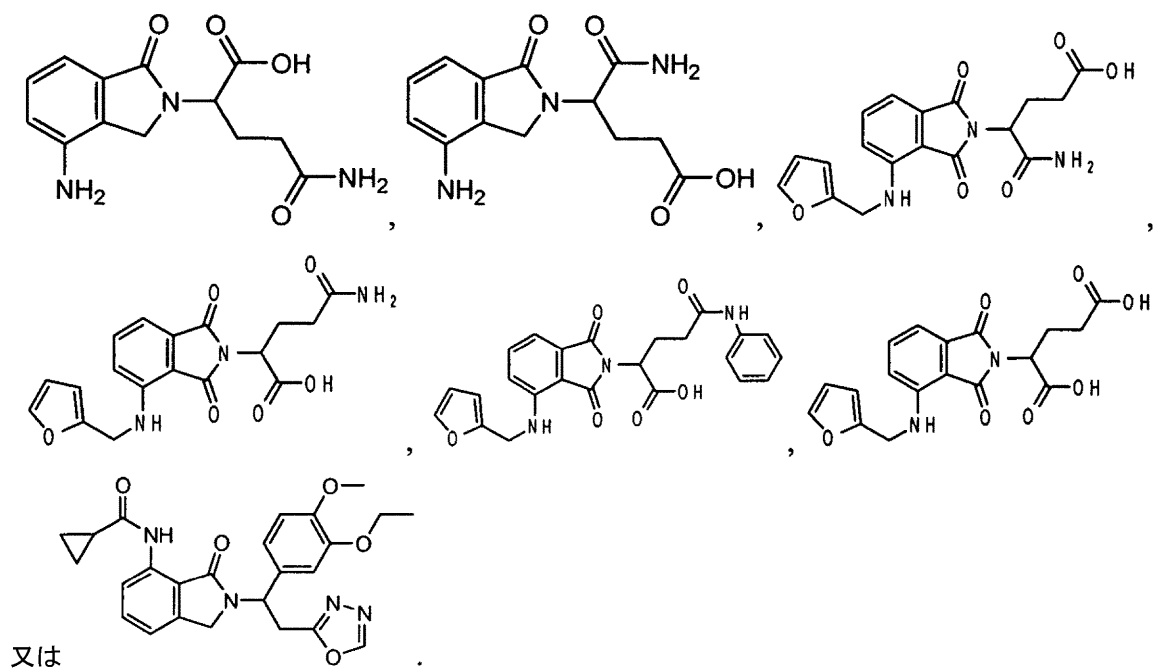
【化 1】



【請求項 2】

下記化合物、又はそれらの医薬として許容し得るプロドラッグ：

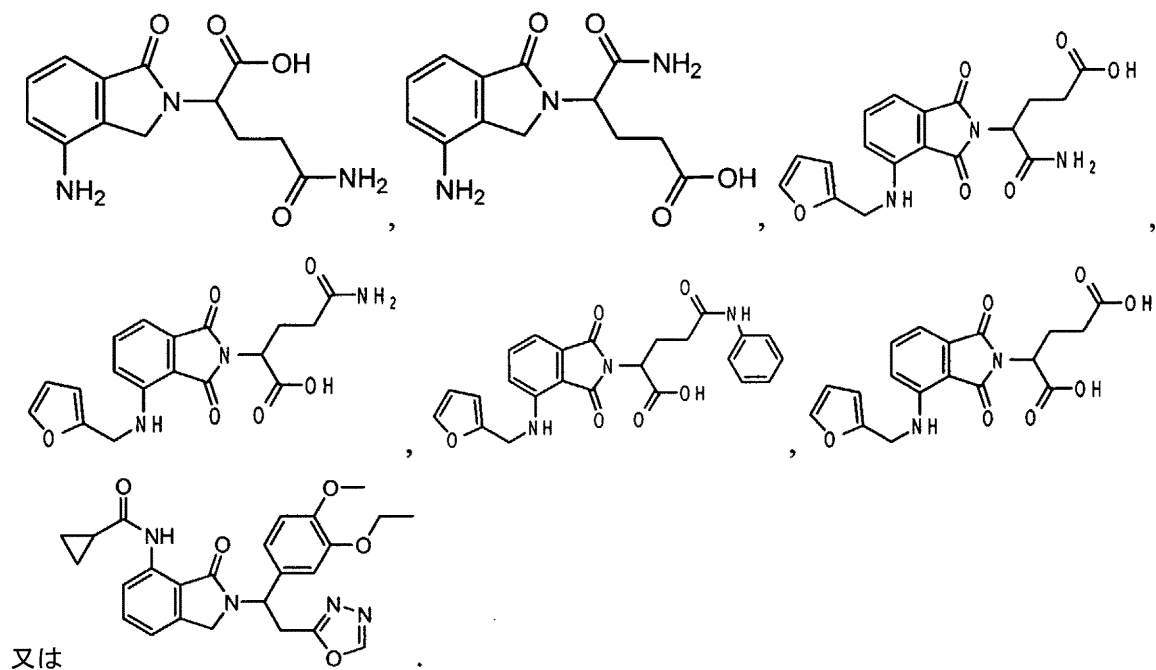
## 【化2】



## 【請求項3】

下記化合物、又はそれらの医薬として許容し得る立体異性体：

## 【化3】



## 【請求項4】

癌を治療、又は予防するための医薬組成物であって、請求項1、2又は3記載の化合物を

含む、前記医薬組成物。

【請求項 5】

前記癌が、皮膚組織、臓器、血液、及び血管のものであり、膀胱、骨又は血液、脳、乳房、子宮頸管、胸部、結腸、子宮内膜、食道、眼、頭部、腎臓、肝臓、リンパ節、肺、口腔、頸部、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、胃、精巣、咽喉、又は子宮の癌を含むが、これらに限定されるものではない、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記癌が、進行した悪性疾患、アミロイド症、神経芽細胞腫、髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、多形性膠芽腫、膠芽腫、脳幹グリオーマ、予後不良の悪性脳腫瘍、悪性グリオーマ、未分化星状細胞腫、未分化希突起膠芽細胞腫、神経内分泌細胞腫瘍、直腸腺癌、Dukes C & D 結腸直腸癌、切除不能な結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カポシ肉腫、核型急性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、散在性ラージB細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、メラノーマ、転移性メラノーマ、局在性メラノーマ、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、乳頭状漿液癌、婦人科領域の肉腫、軟組織肉腫、強皮症、皮膚脈管炎、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、平滑筋肉腫、進化性骨化性線維形成異常症、ホルモン抵抗性前立腺癌、切除された高リスク軟組織肉腫、切除不可能な肝細胞癌、ヴァルデンストロームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、くすぶり型骨髄腫、無痛性骨髄腫、ファローピウス管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性IV期非転移性前立腺癌、ホルモン不感性前立腺癌、化学療法不感性前立腺癌、乳頭状甲状腺癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髄様癌、又は平滑筋腫である、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項 7】

請求項1、2又は3記載の化合物が、1mg～約10,000mg/日の量で投与されるように製剤されている、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項 8】

癌を治療、又は予防するための医薬組成物であって、請求項1、2又は3記載の化合物、及び第二の活性成分を含む、前記医薬組成物。

【請求項 9】

前記癌が、皮膚組織、臓器、血液、及び血管のものであり、膀胱、骨又は血液、脳、乳房、子宮頸部、胸部、結腸、子宮内膜、食道、眼、頭部、腎臓、肝臓、リンパ節、肺、口腔、頸部、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、胃、精巣、咽喉、及び子宮の癌を含むが、これらに限定されるものではない、請求項8記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記癌が、進行した悪性疾患、アミロイド症、局所的に進行した膀胱癌、転移性移行細胞膀胱癌、再発した脳腫瘍、進行性脳腫瘍、神経芽細胞腫、髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、多形性膠芽腫、膠芽腫、脳幹グリオーマ、予後不良の悪性脳腫瘍、悪性グリオーマ、未分化星状細胞腫、未分化希突起膠芽細胞腫、転移性乳癌、神経内分泌細胞腫瘍、直腸腺癌、Dukes C & D 結腸直腸癌、切除不能な結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カポシ肉腫、核型急性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、散在性ラージB細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、メラノーマ、転移性メラノーマ、局在性メラノーマ、悪性中皮腫、IIIB期非小細胞肺癌、悪性胸水中皮腫症候群、多発性骨髄腫、腹膜癌、乳頭状漿液癌、婦人科領域の肉腫、軟組織肉腫、強皮症、皮膚脈管炎、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、平滑筋肉腫、進化性骨化性線維形成異常症、ホルモン抵抗性前立腺癌、切除された高リスク軟組織肉腫、切除不能な肝細胞癌、ヴァルデンストロームマクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、無痛性骨髄腫、ファローピウス管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性IV期非転移性前立腺癌、ホルモン不感性前立腺癌、化学療法不感性前立腺癌、乳頭状甲状腺癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髄様癌、又は平滑筋腫である、請求項8記載の医薬組成物。

【請求項 11】

請求項1、2又は3記載の化合物が、1mg～約10,000mg/日の量で投与されるように製剤されている、請求項8記載の医薬組成物。

【請求項12】

第二の活性成分が、抗CD40モノクローナル抗体、ヒストンデアセチラーゼインヒビター、熱ショックプロテイン90インヒビター、インスリン様増殖因子1受容体キナーゼインヒビター、血管内皮増殖因子受容体キナーゼインヒビター、多発性骨髄腫細胞におけるアポトーシスインデューサー、スタチン、インスリン増殖因子受容体インヒビター、リゾホスファチジン酸アシルトランスフェラーゼ(acyltransferase)インヒビター、I Bキナーゼインヒビター、p38MAPKインヒビター、EGFRインヒビター、HER-2抗体、VEGFR抗体、VEGFRインヒビター、P13Kインヒビター、C-Metインヒビター、モノクローナル抗体、抗TNF-抗体、造血増殖因子、サイトカイン、抗癌剤、抗生物質、cox-2インヒビター、免疫調節剤、免疫抑制剤、コルチコステロイド、又はそれらの薬理的活性のある変異体もしくは誘導体、又はそれらの組合せである、請求項8記載の医薬組成物。

【請求項13】

第二の活性成分が、2-メトキシエストラジオール、テロメスタチン、ゲフィチニブ、塩酸エルロチニブ、トラスツズマブ、ペルツズマブ、ベバシズマブ、ワートマニン、リツキシマブ、トシツモマブ、エドレコロマブ、セマキサニブ、シクロスポリン、エタネルセプト、ドキシサイクリン、ボルテゾミブ、オブリマーセン、メルファラン、G-CSF、GM-CSF、EPO、トボテカン、ペントキシフィリン、タキソテレ、イリノテカン、COX-2インヒビター、シプロフロキサシン、デキサメタゾン、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、IL-2、IFN、ダカルバジン、Ara-C、ビノレルビン、イソトレチノイン、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体、又はそれらの薬理的に活性のある変異体もしくは誘導体、又はそれらの組合せである、請求項8記載の医薬組成物。

【請求項14】

望ましくない血管新生に関連した疾患を治療、又は予防するための医薬組成物であって、請求項1、2又は3記載の化合物を含む、前記医薬組成物。

【請求項15】

前記疾患又は障害が、子宮内膜症、クローン病、心不全、進行した心不全、腎不全、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植拒絶反応、血管新生緑内障、水晶体後線維増殖症、増殖性硝子体網膜症、トラコーマ、近視、骨髄異形成症候群、視神経乳頭小窩、流行性角結膜炎、アトピー性角膜炎、上方輪部角膜炎、翼状片乾性角膜炎、シェーグレン病、酒さ性座瘡、フィレクテヌローシス(phlyctenulosis)、梅毒、脂質分解、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染症、带状疱疹感染症、原虫感染症、カボシ肉腫、モーレン潰瘍、テリエン辺縁変性、辺縁角質溶解、関節リウマチ、全身性紅斑狼瘡、多発性動脈炎、外傷、ヴェゲナー類肉腫、強膜炎、スティーブンス-ジョンソン症候群、類天疱瘡(periphigoid)放射状角膜切開、鎌状赤血球貧血、類肉腫、弾性線維仮性黄色腫、バジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞性疾患、慢性ブドウ膜炎、慢性硝子体炎症、ライム病、イールズ病、ベーチェット病、網膜炎、脈絡膜炎、推定眼ヒストプラズマ症、ベスト病、シュタルガルト病、扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキシプラズマ症、硬化性胆管炎、ルペオーシス、内毒血症、毒素ショック症候群、骨関節炎、レトロウイルス複製、るいそう、髄膜炎、シリカ誘導型線維症、アスベスト誘導型線維症、獣医学障害、悪性疾患随伴性高カルシウム血症、脳卒中、循環系ショック、歯周炎、歯肉炎、大球性貧血、不応性貧血、又は5q-症候群である、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項16】

請求項1、2又は3記載の化合物が、約1mg～約10,000mg/日の量で投与されるように製剤されている、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項17】

望ましくない血管新生に関連した疾患を治療、又は予防するための医薬組成物であって、請求項1、2又は3記載の化合物、及び第二の活性成分を含む、前記医薬組成物。

【請求項18】

疾患又は障害が、子宮内膜症、クローン病、心不全、進行した心不全、腎不全、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植拒絶反応、血管新生緑内障、水晶体後線維増殖症、増殖性硝子体網膜症、トラコーマ、近視、骨髄異形成症候群、視神経乳頭小窩、流行性角結膜炎、アトピー性角膜炎、上方輪部角膜炎、翼状片乾性角膜炎、シェーグレン病、酒さ性座瘡、フィレクテヌローシス、梅毒、脂質分解、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染症、带状疱疹感染症、原虫感染症、カボシ肉腫、モーレン潰瘍、テリエン辺縁変性、辺縁角質溶解、関節リウマチ、全身性紅斑狼瘡、多発性動脈炎、外傷、ヴェゲナー類肉腫、強膜炎、スティーブンズ-ジョンソン症候群、類天疱瘡放射状角膜切開、鎌状赤血球貧血、類肉腫、弾性線維仮性黄色腫、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞性疾患、慢性ブドウ膜炎、慢性硝子体炎症、ライム病、イールズ病、ベーチェット病、網膜炎、脈絡膜炎、推定眼ヒストプラスマ症、ベスト病、シュタルガルト病、扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキソプラスマ症、硬化性胆管炎、ルペオーシス、内毒血症、毒素ショック症候群、骨関節炎、レトロウイルス複製、るいそう、髄膜炎、シリカ誘導型線維症、アスベスト誘導型線維症、獣医学障害、悪性疾患随伴性高カルシウム血症、脳卒中、循環系ショック、歯周炎、歯肉炎、大球性貧血、不応性貧血、又は5q-症候群である、請求項17記載の医薬組成物。

【請求項 19】

請求項1、2又は3記載の化合物が、約1mg～約10,000mg/日の量で投与されるように製剤されている、請求項17記載の医薬組成物。

【請求項 20】

第二の活性成分が、抗CD40モノクローナル抗体、ヒストンデアセチラーゼインヒビター、熱ショックプロテイン90インヒビター、インスリン様増殖因子1受容体キナーゼインヒビター、血管内皮増殖因子受容体キナーゼインヒビター、多発性骨髄腫細胞におけるアポトーシスインデューサー、スタチン、インスリン増殖因子受容体インヒビター、リゾホスファチジン酸アシルトランスフェラーゼインヒビター、I Bキナーゼインヒビター、p38MAPKインヒビター、EGFRインヒビター、HER-2抗体、VEGFR抗体、VEGFRインヒビター、P13Kインヒビター、C-Metインヒビター、モノクローナル抗体、抗TNF- $\alpha$ 抗体、造血増殖因子、サイトカイン、抗癌剤、抗生物質、cox-2インヒビター、免疫調節剤、免疫抑制剤、コルチコステロイド、又はそれらの薬理学的活性のある変異体もしくは誘導体、又はそれらの組合せである、請求項17記載の医薬組成物。

【請求項 21】

第二の活性成分が、2-メトキシエストラジオール、テロメスタチン、ゲフィチニブ、塩酸エルロチニブ、トラスツズマブ、ベルツズマブ、ペバシズマブ、ワートマニン、リツキシマブ、トシツモマブ、エドレコロマブ、セマキシニブ、シクロスポリン、エタネルセプト、ドキシサイクリン、ボルテゾミブ、オブリマーセン、メルファラン、G-CSF、GM-CSF、EPO、トボテカン、ペントキシフィリン、タキソテレ、イリノテカン、COX-2インヒビター、シプロフロキサシン、デキサメタゾン、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、IL-2、IFN $\gamma$ 、ダカルバジン、Ara-C、ビノレルビン、イソトレチノイン、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体、又はそれらの薬理学的活性のある変異体もしくは誘導体、又はそれらの組合せである、請求項17記載の医薬組成物。

【請求項 22】

患者におけるPDE4のレベル又は活性を低下又は阻害するための医薬組成物であって、請求項1、2又は3記載の化合物を含む、前記医薬組成物。

【請求項 23】

PDE4により媒介された疾患又は障害を治療、又は予防するための医薬組成物であって、請求項1、2又は3記載の化合物を含む、前記医薬組成物。

【請求項 24】

前記疾患又は障害が、喘息、アトピー性皮膚炎、鬱病、再灌流損傷、敗血症性ショック、毒素ショック、内毒素ショック、成人呼吸窮迫症候群、自己免疫性糖尿病、糖尿病性尿崩症、多発梗塞性痴呆、AIDS、癌、クローン病、多発性硬化症、脳虚血、乾癬、移植拒絶

反応、再狭窄、潰瘍性大腸炎、悪液質、大脳マラリア、アレルギー性鼻腔結膜炎、骨関節炎、関節リウマチ、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性気管支炎、好酸球性(cosinophilic)肉芽腫、又は自己免疫脳脊髄炎である、請求項23記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

請求項1、2又は3記載の化合物を含有する、医薬組成物。

【請求項 2 6】

更に第二の活性成分を含有する、請求項25記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

第二の活性成分が、抗CD40モノクローナル抗体、ヒストンデアセチラーゼインヒビター、熱ショックプロテイン90インヒビター、インスリン様増殖因子1受容体キナーゼインヒビター、血管内皮増殖因子受容体キナーゼインヒビター、多発性骨髄腫細胞におけるアポトーシスインデューサー、スタチン、インスリン増殖因子受容体インヒビター、リゾホスファチジン酸アシルトランスフェラーゼインヒビター、I Bキナーゼインヒビター、p38MAPKインヒビター、EGFRインヒビター、HER-2抗体、VEGFR抗体、VEGFRインヒビター、P13Kインヒビター、C-Metインヒビター、モノクローナル抗体、抗TNF- $\alpha$ 抗体、造血増殖因子、サイトカイン、抗癌剤、抗生物質、cox-2インヒビター、免疫調節剤、免疫抑制剤、コルチコステロイド、又はそれらの薬理的活性のある変異体もしくは誘導体である、請求項26記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

第二の活性成分が、2-メトキシエストラジオール、テロメスタチン、ゲフィチニブ、塩酸エルロチニブ、トラスツズマブ、ペルツズマブ、ベバシズマブ、ワートマニン、リツキシマブ、トシツモマブ、エドレコロマブ、セマキサニブ、シクロスポリン、エタネルセプト、ドキシサイクリン、ボルテゾミブ、オブリマーセン、メルファラン、G-CSF、GM-CSF、EPO、COX-2インヒビター、トボテカン、ペントキシフィリン、シプロフロキサシン、タキソテレ、イリノテカン、デキサメタゾン、ドキソルビシン、ビンクリスチン、IL-2、IFN- $\gamma$ 、ダカルバジン、Ara-C、ビンレルビン、イソトレチノイン、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体、又はそれらの薬理的活性のある変異体もしくは誘導体である、請求項26記載の医薬組成物。