

【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22年12月2日(2010.12.2)

【公表番号】特表2010-533205(P2010-533205A)

【公表日】平成22年10月21日(2010.10.21)

【年通号数】公開・登録公報2010-042

【出願番号】特願2010-516291(P2010-516291)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/402	(2006.01)
A 6 1 K	31/517	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(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)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/402	
A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/48	

【手続補正書】

【提出日】平成22年8月26日(2010.8.26)

【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】

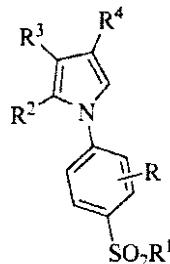
【請求項1】

癌を治療するための医薬組成物であって、治療上有効量の、1,2-ジフェニルピロール誘導体およびEGFR阻害剤、またはそれらそれぞれの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体もしくはプロドラッグを含む医薬組成物。

【請求項2】

前記1,2-ジフェニルピロール誘導体が、次式:

【化1】



(式中、Rは、水素原子、ハロゲン原子または1～6個の炭素原子を有するアルキル基であり；

R<sup>1</sup>は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基またはアミノ基であり；

R<sup>2</sup>は、置換されていないか、または置換基 および置換基 からなる群から選択される少なくとも1つの置換基によって置換されているフェニル基であり；

R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、または1～6個の炭素原子を有し、置換されていないか、もしくはヒドロキシ基、ハロゲン原子、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基および1～6個の炭素原子を有するアルキルチオ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基によって置換されているアルキル基であり；

R<sup>4</sup>は、水素原子；1～6個の炭素原子を有し、置換されていないか、またはヒドロキシ基、ハロゲン原子、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基および1～6個の炭素原子を有するアルキルチオ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基により置換されているアルキル基；3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基、アリール基；またはアルアルキル基であり；炭素環中に6～14個の環炭素原子を有する前記アリール基は、置換されていないか、または置換基 および置換基 からなる群から選択される少なくとも1つの置換基によって置換され；

前記アルアルキル基は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基であり、前記定義の少なくとも1つのアリール基によって置換され；

前記置換基 は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基および1～6個の炭素原子を有するアルキルチオ基からなる群から選択され；

前記置換基 は、1～6個の炭素原子を有し、置換されていないか、またはヒドロキシ基、ハロゲン原子、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基および1～6個の炭素原子を有するアルキルチオ基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基により置換されたアルキル基；1～6個の炭素原子を有するアルカノイルオキシ基；メルカプト基；1～6個の炭素原子を有するアルカノイルチオ基；1～6個の炭素原子を有するアルキルスルフィニル基；3～8個の炭素原子を有するcycloalkyl oxy基；1～6個の炭素原子を有するハロアルコキシ基；ならびに1～6個の炭素原子を有するアルキレンジオキシ基；または医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグからなる群から選択される)を有する、請求項1記載の医薬組成物。

### 【請求項3】

Rが、水素原子、ハロゲン原子または1～4個の炭素原子を有するアルキル基であり；

R<sup>1</sup>が、メチル基またはアミノ基であり；

R<sup>2</sup>が、非置換フェニル基、またはハロゲン原子；1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基；1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基；1～4個の炭素原子を有する非置換アルキル基；1～4個の炭素原子を有し、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基によって置換されたアルキル基；1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基；および1～4個の炭素原子を有するアルキレンジオキシ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基によって置換されているフェニル基であり；

R<sup>3</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有する非置換アルキル基、または1～4個の炭素原子を有し、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基によって置換されている置換アルキル基であり；

R<sup>4</sup>が水素原子；1～4個の炭素原子を有する非置換アルキル基；1～4個の炭素原子を有し、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基によって置換されている置換アルキル基；3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル基；6～10個の環炭素原子を有し、置換されていないか、またはハロゲン原子；1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基；1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基；1～4個の炭素原子を有する非置換アルキル基；1～4個の炭素原子を有し、ヒドロキシ

基、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、および1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基により置換されるアルキル基；ならびに3～7個の炭素原子を有するシクロアルキルオキシ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基によって置換されているアリール基；アルキル部分に1～4個の炭素原子を有し、少なくとも1個の前記アリール基を含むアルアルキル基であるか；あるいは医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項2記載の医薬組成物。

#### 【請求項4】

Rが水素原子であり；

R<sup>1</sup>がアミノ基であり；

R<sup>2</sup>が、非置換フェニル基、またはハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルキレンジオキシ基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されるフェニル基であり；

R<sup>3</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基または1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基であり；

R<sup>4</sup>が、水素原子；1～4個の炭素原子を有する非置換アルキル基；1～4個の炭素原子を有し、ヒドロキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基で置換された置換アルキル基；3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル基；6～10個の環炭素原子を有し、置換されていないか、またはヒドロキシ基；ハロゲン原子；1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基；1～4個の炭素原子を有する非置換アルキル基；1～4個の炭素原子を有し、置換されていないか、または少なくとも1個のハロゲン原子によって置換されたアルキル基；および3～7個の炭素原子を有するシクロアルキルオキシ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基によって置換されているアリール基；ならびにアルキル部分に1～4個の炭素原子を有し、少なくとも1個の前記アリール基を含むアルアルキル基であるか；あるいは医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項3記載の医薬組成物。

#### 【請求項5】

前記1，2-ジフェニルピロール誘導体が、4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール；2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール；2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール；4-メチル-2-(4-メチルチオフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール；2-(4-エトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール；2-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール；2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール；2-(3,4-ジメチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール；4-メチル-1-(4-メチルチオフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール；1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(4-メトキシフェニル)ピロール；および1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(3,4-ジメチルフェニル)ピロールからなる群から選択される、請求項4記載の医薬組成物。

#### 【請求項6】

前記1，2-ジフェニルピロール誘導体が、2-(4-エトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロールである、請求項5記載の医薬組成物。

#### 【請求項7】

前記EGFR阻害剤がエルロチニブである、請求項1記載の医薬組成物。

#### 【請求項8】

前記 1 , 2 - ジフェニルピロール誘導体が 2 - ( 4 - エトキシフェニル ) - 4 - メチル - 1 - ( 4 - スルファモイルフェニル ) - ピロールであり、前記 E G F R 阻害剤がエルロチニブである、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

2 - ( 4 - エトキシフェニル ) - 4 - メチル - 1 - ( 4 - スルファモイルフェニル ) - ピロールとエルロチニブは単独投与形態であり、経口投与用の請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記癌が、口腔癌、前立腺癌、直腸癌、非小細胞肺癌、口唇および口腔癌、肝臓癌、肺癌、肛門癌、腎臓癌、外陰癌、乳癌、口腔咽頭癌、鼻腔および副鼻腔癌、鼻咽頭癌、尿道癌、小腸癌、胆管癌、膀胱癌、卵巣癌、咽頭癌、下咽頭癌、胆囊癌、結腸癌、結腸直腸癌、頭部および頸部癌、副甲状腺癌、陰茎癌、腫瘍、甲状腺癌、膵臓癌、食道癌、ホジキンリンパ腫、白血病関連性障害、菌状息肉腫、および骨髄異形成症候群からなる群から選択される、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記 E G F R 阻害剤が、小分子化合物または抗体である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記小分子化合物が、Z M - 2 5 4 5 3 0 、B I B X - 1 3 8 2 、リベロマイシン A 、ゲフィチニブ、C G P - 5 7 1 4 8 、C G P - 5 9 3 2 6 、4 - ( 3 - クロロ ) - 5 , 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン、チロホスチン、P K I - 1 6 6 、P D 1 5 3 0 3 5 、E K B - 5 6 9 、および 4 - ( フェニルアミノ ) キナゾリン、またはそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグからなる群から選択される、請求項 1 1 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

E G F R 阻害剤耐性癌細胞を E G F R 阻害剤に対して感受性にする医薬組成物であって、1 , 2 - ジフェニルピロール誘導体および E G F R 阻害剤との組み合わせを含み、前記組み合わせが、癌細胞を E G F R 阻害剤に対して感受性にする、医薬組成物。

【請求項 14】

癌細胞における E G F R 耐性を治療する医薬組成物であって、1 , 2 - ジフェニルピロール誘導体および E G F R 阻害剤を含む組み合わせからなる、医薬組成物。

【請求項 15】

新生組織形成および / または新生組織形成関連障害の治療剤であって、1 , 2 - ジフェニルピロール誘導体と E G F R 阻害剤との組み合わせよりなる、医薬組成物。

【請求項 16】

1 , 2 - ジフェニルピロール誘導体と E G F R 阻害剤との組み合わせまたはそれぞれの医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、癌治療用組成物。

【請求項 17】

前記 1 , 2 - ジフェニルピロール誘導体が、2 - ( 4 - エトキシフェニル ) - 4 - メチル - 1 - ( 4 - スルファモイルフェニル ) - ピロールであり、前記 E G F R 阻害剤がエルロチニブである、請求項 1 6 記載の癌治療用組成物。

【請求項 18】

癌治療用組成物が単独投与形態である、請求項 1 7 記載の癌治療用組成物。

【請求項 19】

2 - ( 4 - エトキシフェニル ) - 4 - メチル - 1 - ( 4 - スルファモイルフェニル ) - ピロールと前記 E G F R 阻害剤との前記組み合わせを、1 以上の治療法の適用中に投与可能な、請求項 1 7 記載の癌治療用組成物。

【請求項 20】

前記 1 以上の療法が、手術、放射線療法、化学療法、幹細胞移植を用いる高用量化学療法；ホルモン療法、およびモノクローナル抗体療法の 1 以上含む、請求項 1 9 記載の癌治療用組成物。

【請求項 21】

癌を治療する組成物であって、治療上有効量の、2 - (4 - エトキシフェニル) - 4 - メチル - 1 - (4 - スルファモイルフェニル) - ピロール、エルロチニブおよびゲムシタピン、またはそれらそれぞれの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体もしくはプロドラッグを含む組み合わせからなる、癌治療用組成物。

【請求項 2 2】

2 - (4 - エトキシフェニル) - 4 - メチル - 1 - (4 - スルファモイルフェニル) - ピロールの1日あたり投与量が400mgで、前記エルロチニブの1日あたりの投与量が150mgであり、前記ゲムシタピンの毎週の静脈内の投与量が、体表面積1平方メートルあたり1000mgである、請求項21記載の癌治療用組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

一実施形態において、1, 2 -ジフェニルピロール誘導体は、2 - (4 - エトキシフェニル) - 4 - メチル - 1 - (4 - スルファモイルフェニル) - ピロールである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

さらなる実施形態において、1, 2 -ジフェニルピロール誘導体は2 - (4 - エトキシフェニル) - 4 - メチル - 1 - (4 - スルファモイルフェニル) - ピロールであり、EGFR阻害剤はエルロチニブである。