

【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8月2日(2012.8.2)

【公表番号】特表2011-524903(P2011-524903A)

【公表日】平成23年9月8日(2011.9.8)

【年通号数】公開・登録公報2011-036

【出願番号】特願2011-514598(P2011-514598)

【国際特許分類】

C 0 7 F	5/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/69	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/44	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	9/19	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	47/18	(2006.01)

【F I】

C 0 7 F	5/02	C S P C
A 6 1 K	31/69	
A 6 1 K	9/48	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	1/04	

A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 K 47/38
 A 6 1 K 47/36
 A 6 1 K 47/12
 A 6 1 K 47/14
 A 6 1 K 47/44
 A 6 1 K 47/02
 A 6 1 K 47/26
 A 6 1 K 9/19
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 47/18

【手続補正書】

【提出日】平成24年6月15日(2012.6.15)

【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

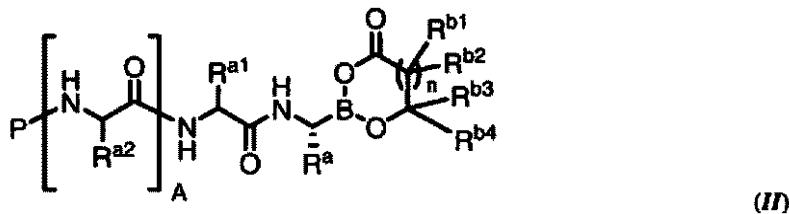
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II)の化合物

【化19】



またはその医薬的に許容される塩であって、式中、

Aは、Oであり、R^aは、イソブチルであり、R^{a1}は、水素であり、Pは、R^c-C(O)-であり、R^cは、-R^Dであり、-R^Dは、2,5-ジクロロフェニルであり、

R^b¹ および R^b² のそれぞれは独立して、水素、 -CO₂H、 -OH、または置換もしくは非置換の脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であり、

R^b³ および R^b⁴ のそれぞれは独立して、水素、 -CO₂H、または置換もしくは非置換の脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であるか、

または、R^b² および R^b⁴ はそれぞれ独立して、水素であり、R^b¹ および R^b³ は、それらが結合している炭素原子と一体となって、O、N、およびSからなる群から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、非置換もしくは置換の縮合された4～8員の非芳香族環を形成し、式中、前記環は、任意に、O、N、およびSからなる群から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、非置換もしくは置換の4～8員の非芳香族環、または5～6員の芳香族環に縮合され得るか、

またはR^b² および R^b⁴ は、存在せず、R^b¹ および R^b³ は、それらが結合している炭素原子と一体となって、O、N、およびSからなる群から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、非置換もしくは置換の縮合された5～6員の芳香族環を形成し、式中、前記環は、任意に、O、N、およびSからなる群から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、非置換もしくは置換の4～8員の非芳香族環、または5～6員の芳香族環に縮合され得、

n は、0 または 1 である、化合物。

【請求項 2】

R^b³ および R^b⁴ のそれぞれは独立して、水素、C₁～₆脂肪族、または-(CH₂)_p-CO₂H であり、

p は、0、1、または2である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

-OC(O)(CR^b¹ R^b²)_nCR^b³ R^b⁴ O- は、クエン酸に由来する部分である、請求項2に記載の化合物。

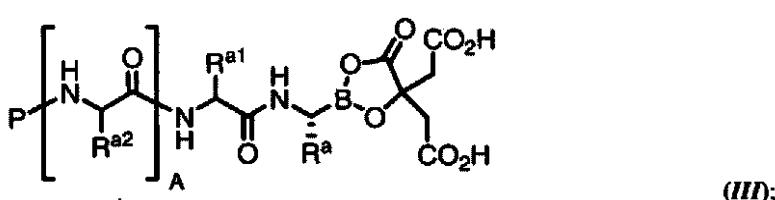
【請求項 4】

実質的に結晶形態である、請求項3に記載の化合物。

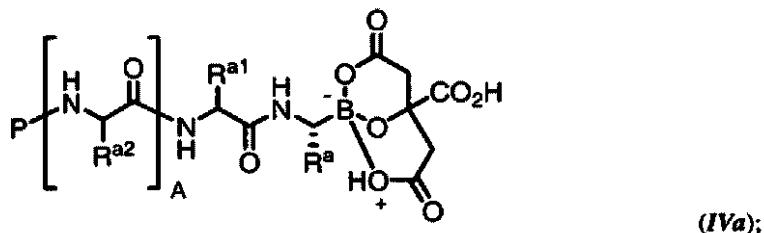
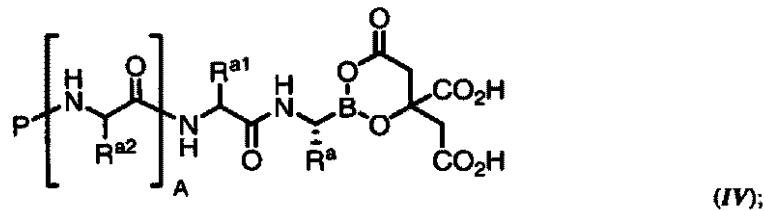
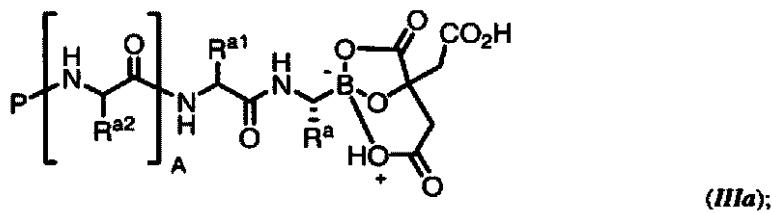
【請求項 5】

式(I II I)、(I II I a)、(I V)、(I V a)

【化 2 0】



【化21】

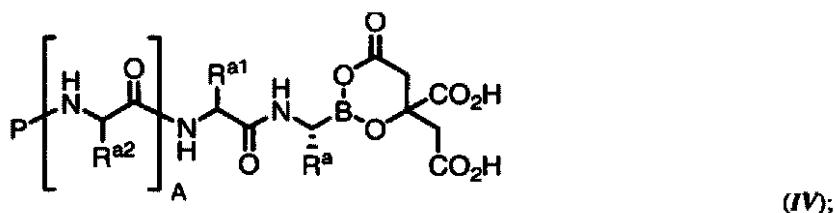
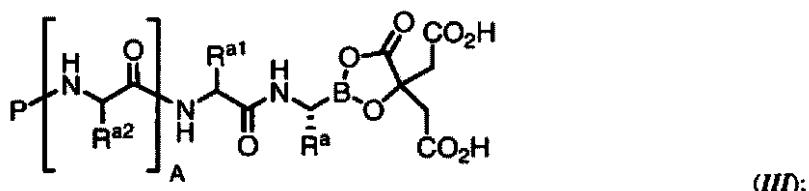


またはこれらの混合物を特徴とする、請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

式(IICI)または(IV)

【化7】

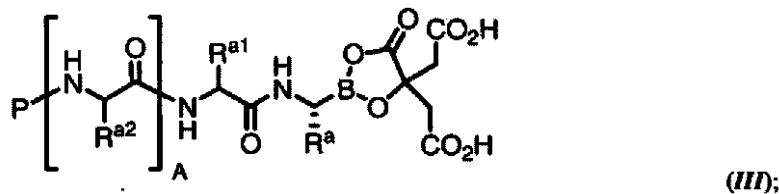


またはこれらの混合物を特徴とする、請求項3に記載の化合物。

【請求項7】

式(IICI)

【化20】

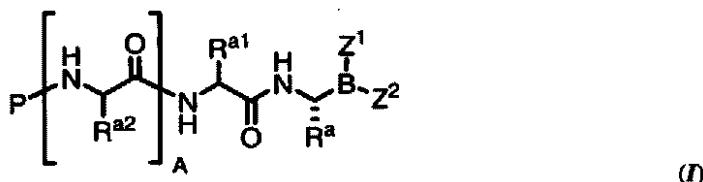


を特徴とする、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

式(I)の化合物

【化18】



またはその医薬的に許容される塩であって、式中、

Aは、0であり、

R^aは、イソブチルであり、

R^{a1}は、水素であり、

Pは、R^c-C(O)-であり、

R^cは、-R^Dであり、

-R^Dは、2,5-ジクロロフェニルであり、

Z¹およびZ²は共に、クエン酸に由来する部分を形成し、いずれの場合にもホウ素に結合する原子は、酸素原子であり、前記部分はクエン酸より、カルボン酸基から水素原子を除去することにより、および前記カルボン酸基に対して位もしくは位の炭素原子に直接的に結合しているヒドロキシ基から、水素原子を除去することにより形成される、化合物。

【請求項9】

請求項1～8のうちのいずれか1項に記載の化合物またはその結晶形態、充填剤、および任意に滑沢剤を含む、医薬組成物であって、

前記医薬組成物は、流動助剤を任意に更に含み、かつ緩衝剤を任意に更に含み、任意に前記医薬組成物は、経口医薬投薬形態、例えばカプセル剤である、医薬組成物。

【請求項10】

前記医薬組成物は、

a)全重量の割合として、約0.2重量%～約3重量%の請求項1～8のうちのいずれか1項に記載の化合物、またはその結晶形態、約86.5重量%～約99.8重量%の充填剤、任意に最大約1.5重量%の滑沢剤、任意に最大約5重量%の流動助剤、および任意に最大約5重量%の緩衝剤、

b)全重量の割合として、約0.2重量%～約3重量%の請求項1～8のうちのいずれか1項に記載の化合物、またはその結晶形態、約97重量%～約99.8重量%の充填剤、および任意に最大約1.5重量%の滑沢剤、あるいは

c)全重量の割合として、約0.25重量%～約2重量%の請求項1～8のうちのいずれか1項に記載の化合物、またはその結晶形態、および約98重量%～約99.75重量%の充填剤

を含む、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

a)請求項1～8のうちのいずれか1項に記載の化合物、またはその結晶形態は、全重量の割合として、約0.2%重量%～約3重量%の量で存在し、例えば、約0.25重量%～約2重量%の量で存在する、ならびに/あるいは

b)前記充填剤は、全重量の割合として、約86.5重量%～約99.8重量%の量で存在し、例えば、前記充填剤は、全重量の割合として、約97重量%～約99.8重量%の量で存在し、または、前記充填剤は、全重量の割合として、約98重量%～約99.75重量%の量で存在する、ならびに/あるいは

c)前記滑沢剤は、存在する場合、全重量の割合として、最大約1.5重量%の量で存在し、例えば、全重量の割合として、約1重量%の量で存在する、ならびに/あるいは

d)前記流動助剤は、存在する場合、全重量の割合として、最大約5重量%の量で存在し、例えば、全重量の割合として、約1重量%の量で存在する、ならびに/あるいは

e)前記緩衝剤は、存在する場合、全重量の割合として、最大約5重量%の量で存在し、例えば、全重量の割合として、約2重量%の量で存在する、請求項9に記載の医薬組成物

。

【請求項 1 2】

a) 前記充填剤は、粉末セルロース、微結晶性セルロース、ケイ化微結晶性セルロース、低水分微結晶性セルロース、スターチグリコール酸ナトリウム、予めゲル化されたデンプン、およびこれらの混合物からなる群から選択され、好ましくは、前記充填剤は、低水分微結晶性セルロース、スターチグリコール酸ナトリウム、予めゲル化されたデンプン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、ならびに / あるいは

b) 前記滑沢剤は、存在する場合、ステアリン酸マグネシウム、ベヘン酸グリセリル、水素化植物油、タルク、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸スクロース、ステアリンフル酸ナトリウム、およびこれらの混合物からなる群から選択され、好ましくは、前記滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである、ならびに / あるいは

c) 前記流動助剤は、存在する場合、タルクである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

- O C (O) (C R ^b ¹ R ^b ²) _n C R ^b ³ R ^b ⁴ O - または Z ¹ および Z ² は、クエン酸に由来する部分を形成し、

前記充填剤は、低水分微結晶性セルロース、スターチグリコール酸ナトリウム、予めゲル化されたデンプン、およびこれらの混合物からなる群から選択され、

前記滑沢剤は、存在する場合、ステアリン酸マグネシウムであり、

前記流動助剤は、存在する場合、タルクであり、

前記緩衝剤は、存在する場合、クエン酸ナトリウムである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

形態 2 を含む、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 8 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物またはその結晶形態、增量剤、および緩衝剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記增量剤は、約 1 % w / v ~ 約 5 % w / v の量で存在し、例えば、約 3 % w / v の量で存在する、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記增量剤は、グリシンである、ならびに / または前記緩衝剤は、クエン酸ナトリウム、およびクエン酸である、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

凍結乾燥粉末の請求項 1 ~ 8 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物であって、任意で增量剤、および緩衝剤を更に含み、好ましくは、前記增量剤は、グリシンである、ならびに / または前記緩衝剤は、クエン酸ナトリウム、およびクエン酸である、医薬組成物。

【請求項 1 9】

- O C (O) (C R ^b ¹ R ^b ²) _n C R ^b ³ R ^b ⁴ O - または Z ¹ および Z ² は、クエン酸に由来する部分を形成し、

前記增量剤は、グリシンであり、

前記緩衝剤は、クエン酸ナトリウム、およびクエン酸である、請求項 1 5 または 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

凍結乾燥粉末として、請求項 8 に記載の化合物 (I) の医薬組成物を調製するための方法であって、

i . 水性溶媒混合物、

i i . 前記化合物 (I) 、

i i i . グリシン、ならびに

i v . クエン酸ナトリウム、およびクエン酸

を混合し、混合物を形成するステップと、

前記混合物を凍結乾燥するステップと、を含む、方法。

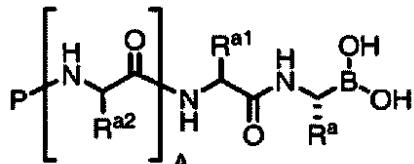
【請求項 2 1】

凍結乾燥粉末として、請求項 8 に記載の化合物 (I)の医薬組成物を調製するための方法であって、

i. 水性溶媒混合物、

ii. 式 (VIII) の化合物

【化 1 6】



(VIII)

であって、式中、A、R^a、R^{a1}、P、R^cおよびR^dは、請求項 8 に定義される通りである、化合物、

iii. グリシン、ならびに

iv. クエン酸ナトリウム、およびクエン酸

を混合し、混合物を形成するステップと、

前記混合物を凍結乾燥するステップと、を含む、方法。

【請求項 2 2】

液体医薬投薬形態として、請求項 8 に記載の化合物 (I)の医薬組成物を調製するための方法であって、前記プロセスは、注射用水を用いて、化合物 (I)の凍結乾燥粉末を再構成するステップを含む、方法。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 8 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物、緩衝剤、および任意に、張性調節剤を含む、液体医薬組成物であって、前記張性調節剤は、存在する場合、塩化ナトリウムである、ならびに / または前記緩衝剤は、クエン酸ナトリウム、およびクエン酸であり、好みしくは、

- O C (O) (C R^b ¹ R^b ²) _n C R^b ³ R^b ⁴ O - または Z¹ および Z² は、クエン酸に由来する部分を形成し、

前記緩衝剤は、クエン酸ナトリウム、およびクエン酸であり、

前記張性調節剤は、存在する場合、塩化ナトリウムである、液体医薬組成物。

【請求項 2 4】

癌を治療する方法における使用のための、請求項 9 ~ 23 のうちのいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

癌を治療する方法における使用のための、請求項 1 ~ 8 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む組成物。

【請求項 2 6】

癌を治療するための医薬品の調製のための、請求項 1 ~ 8 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 2 7】

癌を治療するための医薬品の調製のための、請求項 9 ~ 23 のうちのいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。