

【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

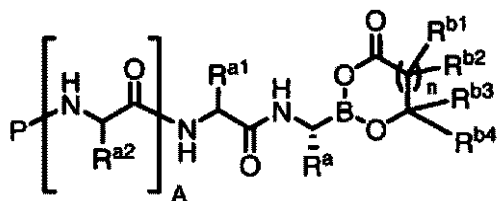
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(ⅠⅠ)の化合物

【化 1 9】



(II)

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、 $\text{R}^{\text{a}1}$ は、水素 であり、 P は、 $\text{R}^{\text{c}}-\text{C}(\text{O})-$ であり、 R^{c} は、 $-\text{R}^{\text{d}}$ であり、 $-\text{R}^{\text{d}}$ 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、 $-CO_2H$ 、 $-OH$ 、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、 $-CO_2H$ 、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、 C_{1-6} 脂肪族、または $-(CH_2)_p-CO_2H$ 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。

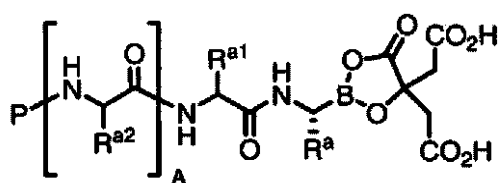
【請求項4】

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】

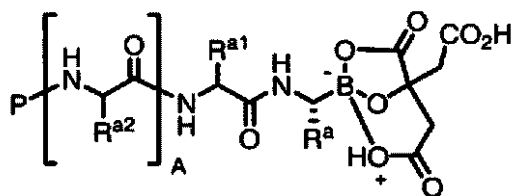
式(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)

【化20】

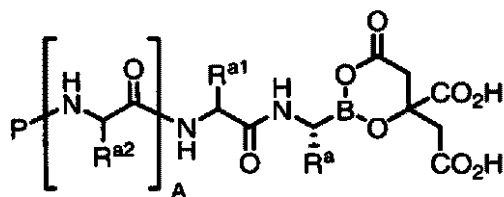


(III);

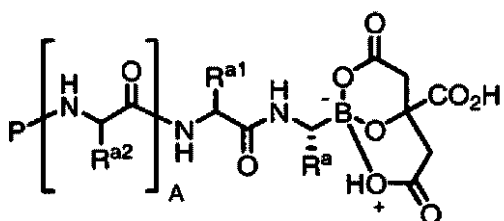
【化 2 1】



(IIIa);



(IV);



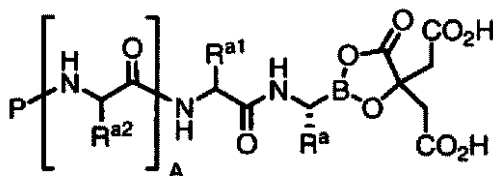
(IVa);

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。

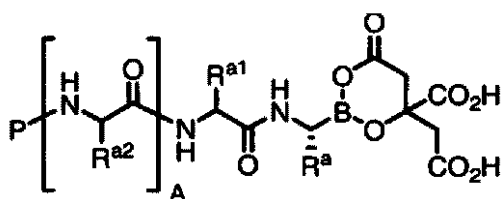
【請求項 6】

式 (I I I) または (I V)

【化 7】



(III);



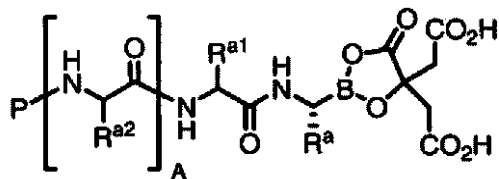
(IV);

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 (I I I)

【化 2 0】



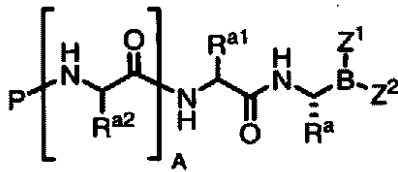
(III);

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】



(I)

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、

Z^1 および Z^2 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】

$-OC(O)(CR^{b1}R^{b2})_nCR^{b3}R^{b4}O$ - 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、増量剤、および緩衝剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記増量剤は、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】

前記増量剤は、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、任意で増量剤、および緩衝剤を更に含み、好ましくは、前記増量剤は、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】

$-OC(O)(CR^{b1}R^{b2})_nCR^{b3}R^{b4}O$ - 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、

前記増量剤は、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。

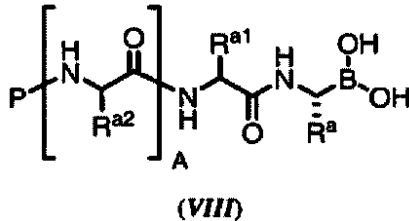
【請求項 21】

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 16】



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 22】

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 23】

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、好ましくは、

-OC(O)(CR^{b1}R^{b2})_nCR^{b3}R^{b4}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 24】

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 25】

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 26】

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 27】

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。