

【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26年10月16日 (2014.10.16)

【公開番号】特開2014-159427(P2014-159427A)

【公開日】平成26年9月4日 (2014.9.4)

【年通号数】公開・登録公報2014-047

【出願番号】特願2014-45733(P2014-45733)

【国際特許分類】

C 07 D 213/65 (2006.01)

A 61 K 31/4545 (2006.01)

A 61 K 31/5377 (2006.01)

A 61 K 31/541 (2006.01)

A 61 K 31/454 (2006.01)

A 61 K 31/496 (2006.01)

A 61 K 31/55 (2006.01)

A 61 K 31/4427 (2006.01)

C 07 D 401/06 (2006.01)

C 07 D 401/14 (2006.01)

A 61 K 31/444 (2006.01)

C 07 D 401/12 (2006.01)

C 07 D 405/12 (2006.01)

A 61 K 31/443 (2006.01)

C 07 D 213/89 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 37/04 (2006.01)

A 61 P 17/02 (2006.01)

A 61 P 7/06 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 9/12 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

C 07 D 491/10 (2006.01)

A 61 P 31/00 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 213/65 C S P

A 61 K 31/4545

A 61 K 31/5377

A 61 K 31/541

A 61 K 31/454

A 61 K 31/496

A 61 K 31/55

A 61 K 31/4427

C 07 D 401/06

C 07 D 401/14

A 61 K 31/444

C 07 D 401/12

C 07 D 405/12

A 61 K 31/443

C 0 7 D 213/89
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 491/10
 A 6 1 P 31/00

【手続補正書】

【提出日】平成26年8月18日(2014.8.18)

【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】

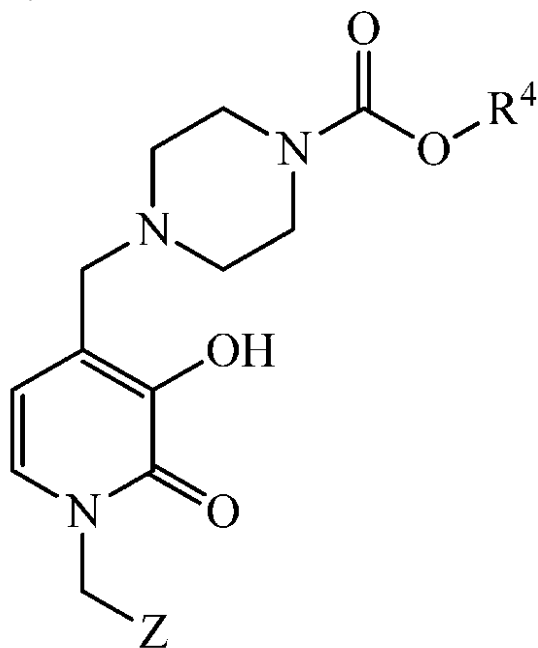
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の A) および B) を含む、がんを治療するための組成物：

A) 下記式を有する低酸素誘導因子 1 - (H I F - 1) プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤：

【化 1】



(式中、Z は、フッ素および塩素から選択される 1 ～ 5 個のハロゲンで置換されているフェニルであり、

R⁴ は、C₁ ～ C₄ 直鎖状アルキルまたは C₃ ～ C₄ 有枝鎖状アルキルである) ；または薬学的に許容されるその塩、および

B) 化学療法剤。

【請求項 2】

R⁴ が、メチルである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

R⁴ が、エチルである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

R⁴ が、tert-ブチルである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

Z が、4-クロロフェニルである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

Z が、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、および 4-フルオロフェニルから選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

Z が、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、および 2, 6-ジクロロフェニルから選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

HIF-1 プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤が tert-ブチル 4- { [1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレートである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

HIF-1 プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤が、
 メチル 4 - { [1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
 メチル 4 - { [1 - (3 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
 メチル 4 - { [1 - (2 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
 エチル 4 - { [1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
 エチル 4 - { [1 - (3 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
 エチル 4 - { [1 - (2 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
 tert-ブチル 4 - { [1 - (3 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
 tert-ブチル 4 - { [1 - (2 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
 メチル 4 - { [1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
 メチル 4 - { [1 - (3 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
 メチル 4 - { [1 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
 エチル 4 - { [1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
 エチル 4 - { [1 - (3 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
 エチル 4 - { [1 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
 tert-ブチル 4 - { [1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ

- 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル } メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 tert - ブチル 4 - { [1 - (3 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキシ
 - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル } メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 および

tert - ブチル 4 - { [1 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキシ
 - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル } メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート
 から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の組成物。

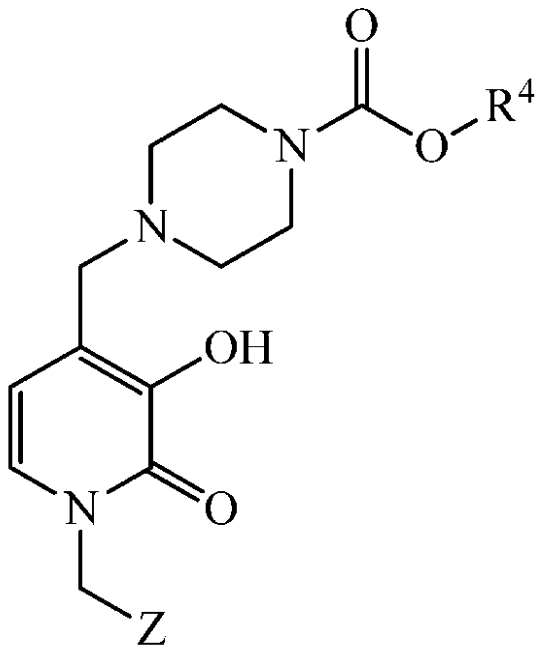
【請求項 10】

HIF - 1 プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤が、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、硫酸水素イオン、炭酸イオン、炭酸水素イオン、リン酸イオン、ハイドロジェンスルホネートイオン、p - トルエンスルホン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、ギ酸イオン、酢酸イオン、プロピオン酸イオン、酪酸イオン、ピルビン酸イオン、乳酸イオン、シュウ酸イオン、マロン酸イオン、マレイン酸イオン、コハク酸イオン、酒石酸イオン、フマル酸イオン、グリコール酸イオン、およびクエン酸イオンから選択されるアニオンの薬学的に許容される塩である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

下記式を有する低酸素誘導因子 1 - (HIF - 1) プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤：

【化 2】



(式中、Z は、フッ素および塩素から選択される 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されているフェニルであり、

R⁴ は、C₁ ~ C₄ 直鎖状アルキルまたは C₃ ~ C₄ 有枝鎖状アルキルである)
 または薬学的に許容されるその塩を含む、貧血を治療するための組成物。

【請求項 12】

R⁴ が、メチルである、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

R⁴ が、エチルである、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 14】

R⁴ が、tert - ブチルである、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 15】

Z が、4 - クロロフェニルである、請求項 11 から 14 のいずれか一項に記載の組成物

°

【請求項 16】

Z が、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、および 4 - フルオロフェニルから選択される、請求項 11 から 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

Z が、2, 3 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2, 5 - ジクロロフェニル、および 2, 6 - ジクロロフェニルから選択される、請求項 11 から 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

H I F - 1 プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤が tert - ブチル 4 - { [1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレートである、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 19】

H I F - 1 プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤が、
 メチル 4 - { [1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 メチル 4 - { [1 - (3 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 メチル 4 - { [1 - (2 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 エチル 4 - { [1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 エチル 4 - { [1 - (3 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 エチル 4 - { [1 - (2 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 tert - ブチル 4 - { [1 - (3 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 tert - ブチル 4 - { [1 - (2 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 メチル 4 - { [1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 メチル 4 - { [1 - (3 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 メチル 4 - { [1 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 エチル 4 - { [1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 エチル 4 - { [1 - (3 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 エチル 4 - { [1 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 tert - ブチル 4 - { [1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 tert - ブチル 4 - { [1 - (3 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;
 および
 tert - ブチル 4 - { [1 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ

- 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル } メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレートから選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩である、請求項 11 に記載の組成物。

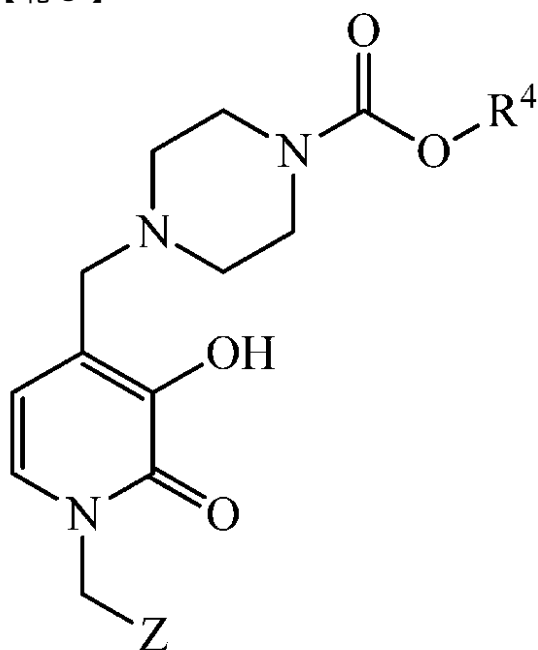
【請求項 20】

H I F - 1 プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤が、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、硫酸水素イオン、炭酸イオン、炭酸水素イオン、リン酸イオン、ハイドロジェンスルホネートイオン、p - トルエンスルホン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、ギ酸イオン、酢酸イオン、プロピオン酸イオン、酪酸イオン、ピルビン酸イオン、乳酸イオン、シュウ酸イオン、マロン酸イオン、マレイン酸イオン、コハク酸イオン、酒石酸イオン、フマル酸イオン、グリコール酸イオン、およびクエン酸イオンから選択されるアニオンの薬学的に許容される塩である、請求項 11 から 19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

下記式を有する低酸素誘導因子 1 - (H I F - 1) プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤：

【化 3】



(式中、Z は、フッ素および塩素から選択される 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されているフェニルであり、

R⁴ は、C₁ ~ C₄ 直鎖状アルキルまたは C₃ ~ C₄ 有枝鎖状アルキルである)

または薬学的に許容されるその塩を含む、被験体において創傷を治療するための組成物。

【請求項 22】

R⁴ が、メチルである、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

R⁴ が、エチルである、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 24】

R⁴ が、tert - ブチルである、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 25】

Z が、4 - クロロフェニルである、請求項 21 から 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

Z が、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、および 4 - フルオロフェニルから選択される、請求項 21 から 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

Z が、2, 3 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2, 5 - ジクロロフェニル、および 2, 6 - ジクロロフェニルから選択される、請求項 21 から 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

H I F - 1 プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤が tert - ブチル 4 - { [1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレートである、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 29】

H I F - 1 プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤が、
メチル 4 - { [1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
メチル 4 - { [1 - (3 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
メチル 4 - { [1 - (2 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
エチル 4 - { [1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
エチル 4 - { [1 - (3 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
エチル 4 - { [1 - (2 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
tert - ブチル 4 - { [1 - (3 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
tert - ブチル 4 - { [1 - (2 - クロロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
メチル 4 - { [1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
メチル 4 - { [1 - (3 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
メチル 4 - { [1 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
エチル 4 - { [1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
エチル 4 - { [1 - (3 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
エチル 4 - { [1 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
tert - ブチル 4 - { [1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
tert - ブチル 4 - { [1 - (3 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート；
および
tert - ブチル 4 - { [1 - (2 - フルオロベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート
から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩である、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 30】

H I F - 1 プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤が、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ

化物イオン、硫酸イオン、硫酸水素イオン、炭酸イオン、炭酸水素イオン、リン酸イオン、
、ハイドロジェンスルホネートイオン、p - トルエンスルホン酸イオン、メタンスルホン
酸イオン、ギ酸イオン、酢酸イオン、プロピオン酸イオン、酪酸イオン、ビルビン酸イオ
ン、乳酸イオン、シュウ酸イオン、マロン酸イオン、マレイン酸イオン、コハク酸イオン
、酒石酸イオン、フマル酸イオン、グリコール酸イオン、およびクエン酸イオンから選択
されるアニオンの薬学的に許容される塩である、請求項 2 1 から 2 9 のいずれか一項に記
載の組成物。