

【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】

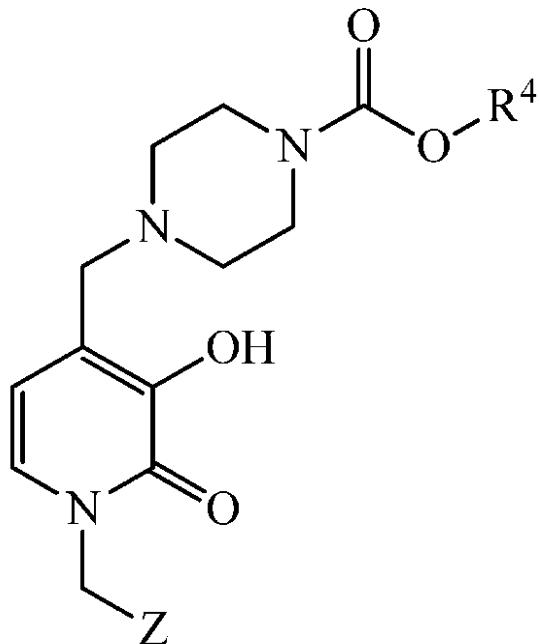
【特許請求の範囲】

【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-(HIF-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、t e r t - プチルである、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】

H I F - 1 プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤がt e r t - プチル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】

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；
t e r t - プチル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；
t e r t - プチル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；
t e r t - プチル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；

- 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 ;
 t e r t - プチル 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

t e r t - プチル 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 1 に記載の組成物。

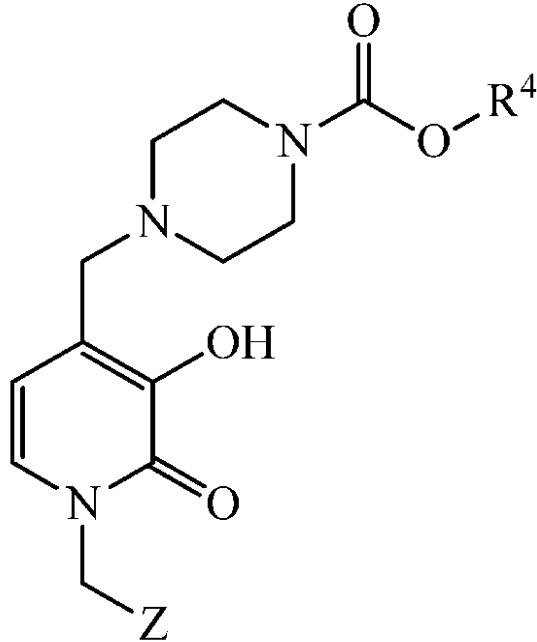
【請求項 10】

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、シユウ酸イオン、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 - (H I F - 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、t e r t - プチルである、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 1 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11から14のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

乙が、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 t e r t - 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】

- 1 , 2 - デヒドロピリジン - 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 1 に記載の組成物。

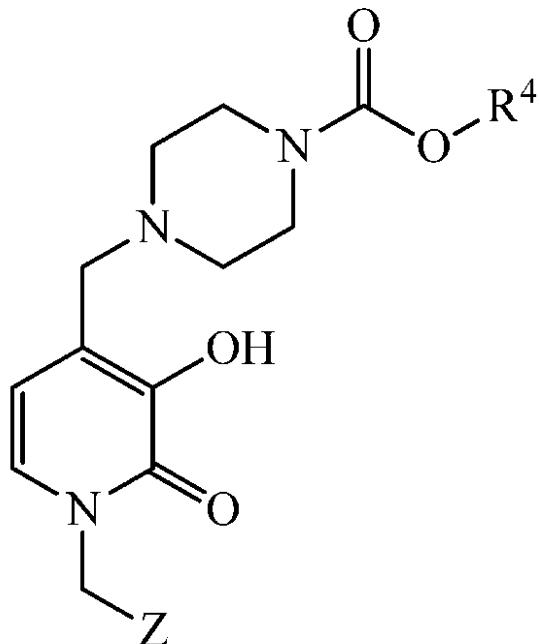
【請求項 2 0】

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 1 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

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 2 2】

R⁴が、メチルである、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

R⁴が、エチルである、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

R⁴が、tert-ブチルである、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

Zが、4 - クロロフェニルである、請求項 2 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 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 2 1 から 2 4 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】

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21に記載の組成物。

【請求項 29】

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-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】

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、ハイドロジエ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21から29のいずれか一項に記載の組成物。