

【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28年3月24日 (2016.3.24)

【公表番号】特表2015-518008(P2015-518008A)

【公表日】平成27年6月25日 (2015.6.25)

【年通号数】公開・登録公報2015-041

【出願番号】特願2015-514291(P2015-514291)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/343 (2006.01)

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/661 (2006.01)

A 6 1 K 31/69 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/661

A 6 1 K 31/69

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成28年2月1日 (2016.2.1)

【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

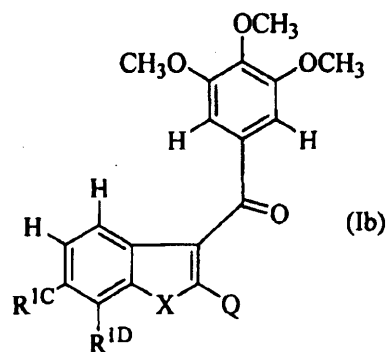
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 血管破壊薬 (V D A) および (b) 少なくとも 1 種の低酸素標的薬を含んでなる、増殖性疾患を治療するための医薬であって、前記低酸素標的薬が、パゾパニブ、ボルテゾミブおよび T H - 3 0 2 から選択され、前記 V D A が、式 (I b) :

【化 1】



[式中、

X は、O、S、SO、SO₂、Se、SeO、SeO₂ または NR を表し、ここで、R は、H、O、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、および、置換されていてもよいスルホニルから選択され；

R^{1C} は、C₁₋₃ アルコキシを表し；

R^{1D} は、ヒドロキシまたはアミノを表し；

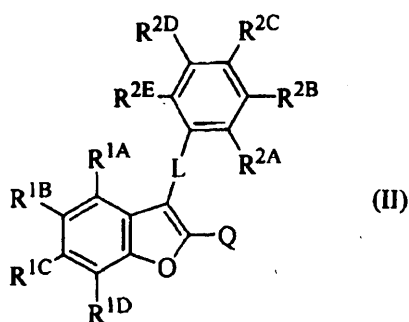
Q は、H、CN、ハロゲン、トリアルキルシリル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいオキシアシル、置換されていてもよいアシルアミノ、置換されていてもよいアミノアシルアミノ、OR'、SR' または、NR'R'（ここで、各 R' は、独立に、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、および、置換されていてもよいオキシアシルを表す）、または、NR'R'NR'（ここで、各 R' は、独立に、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、および、置換されていてもよいヘテロアリールを表す）を表す。]

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、医薬。

【請求項 2】

(a) 血管破壊薬 (VDA) および (b) 少なくとも 1 種の低酸素標的薬を含んでなる、増殖性疾患を治療するための医薬であって、前記低酸素標的薬が、パゾパニブ、ボルテゾミブおよび TH-302 から選択され、前記 VDA が、式 (II)：

【化 2】



[式中、

R^{1A} および R^{1B} は、各々独立に、H、カルボキシ、シアノ、ジハロメトキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、ペンタハロエチル、ホスホリルアミノ、ホスホノ、ホスフィニル、スルホ、トリハロエテニル、トリハロメタンチオ、トリハロメトキシ、トリハロメチル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアシルアミノ、置換されていてもよいアシルイミノ、置換されていてもよいアシルイミノキシ、置換されていてもよいアシルオキシ、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいアリールアルコキシ、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノアシル、置換されていてもよいアミノアシルオキシ、置換されていてもよいアミノスルホニル、置換されていてもよいアミノチオアシル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいオキシアシル、置

換されていてもよいオキシアシルアミノ、置換されていてもよいオキシアシルオキシ、置換されていてもよいオキシアシルイミノ、置換されていてもよいオキシスルフィニルアミノ、置換されていてもよいオキシスルホニルアミノ、置換されていてもよいオキシチオアシル、置換されていてもよいオキシチオアシルオキシ、置換されていてもよいスルフィニル、置換されていてもよいスルフィニルアミノ、置換されていてもよいスルホニル、置換されていてもよいスルホニルアミノ、置換されていてもよいチオ、置換されていてもよいチオアシル、置換されていてもよいチオアシルアミノを表し、または、 R^{1A} と R^{1B} は、一緒になって、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、または、置換されていてもよいシクロアルケニルを形成し；

R^{1C} は、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルアミノ、または、 C_{1-3} ジアルキルアミノを表し；

R^{1D} は、ヒドロキシまたはアミノを表し；

Lは、 $C=O$ 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 Se 、 SeO 、 SeO_2 、 $C=NZ'$ 、または、 NR' を表し、ここで、 Z' は、 H 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、または、置換されていてもよいアミノであり； R' は、 H 、 O 、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または、置換されていてもよいスルホニルから選択され；

$R^{2A} \sim R^{2E}$ は、各々独立に、 H 、カルボキシ、シアノ、ジハロメトキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、ペンタハロエチル、ホスホリルアミノ、ホスホノ、ホスフィニル、スルホ、トリハロエテニル、トリハロメタンチオ、トリハロメトキシ、トリハロメチル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアシルアミノ、置換されていてもよいアシルイミノ、置換されていてもよいアシルイミノキシ、置換されていてもよいアシルオキシ、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいアリールアルコキシ、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノアシル、置換されていてもよいアミノアシルオキシ、置換されていてもよいアミノスルホニル、置換されていてもよいアミノチオアシル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいオキシアシル、置換されていてもよいオキシアシルアミノ、置換されていてもよいオキシアシルイミノ、置換されていてもよいオキシアシルオキシ、置換されていてもよいオキシスルフィニルアミノ、置換されていてもよいオキシスルホニルアミノ、置換されていてもよいオキシチオアシル、置換されていてもよいオキシチオアシルオキシ、置換されていてもよいスルフィニル、置換されていてもよいスルフィニルアミノ、置換されていてもよいスルホニル、置換されていてもよいスルホニルアミノ、置換されていてもよいチオ、置換されていてもよいチオアシル、置換されていてもよいチオアシルアミノ、または、置換されていてもよいチオアシルオキシを表し；または、 R^{2A} と R^{2B} 、 R^{2B} と R^{2C} 、 R^{2C} と R^{2D} 、および、 R^{2D} と R^{2E} のいずれかは、一緒になって、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、または、置換されていてもよいシクロアルケニルを形成し；かつ

Qは、 H 、 CN 、ハロゲン、トリアルキルシリル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいオキシアシル、置換されていてもよいアシルアミノ、置換されていてもよいアミノアシルアミノ、 OR'' 、 SR'' または、 $NR''R''$ （ここで、各 R'' は、独立に、 H 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよ

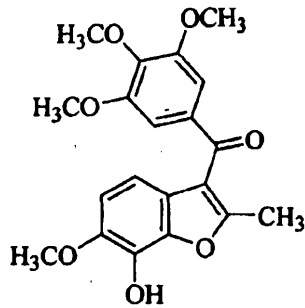
いアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、および、置換されていてもよいオキシアシルを表す)、または、 NR' 、 NR' (ここで、各 R' は、独立に、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、および、置換されていてもよいヘテロアリールを表す)を表す。]

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、医薬。

【請求項 3】

前記 VDA が、式 (III) :

【化 3】

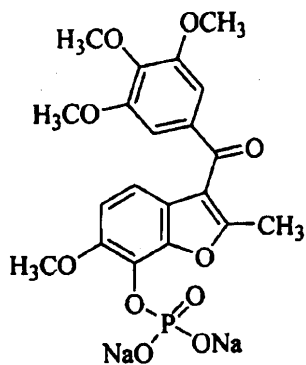


の化合物またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、請求項 1 または 2 に記載の 医薬。

【請求項 4】

式 (III) の化合物が、式 :

【化 4】

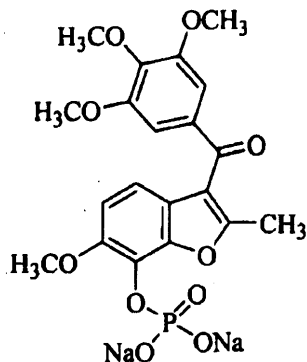


の化合物である、請求項 3 に記載の 医薬。

【請求項 5】

増殖性疾患を治療するための医薬であって、式 :

【化 5】



の化合物と、パゾパニブ、ボルテゾミブまたはＴＨ－３０２とを含んでなる、医薬。

【請求項 6】

前記増殖性疾患が、腎癌、卵巣癌および肺癌から選択される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の医薬。

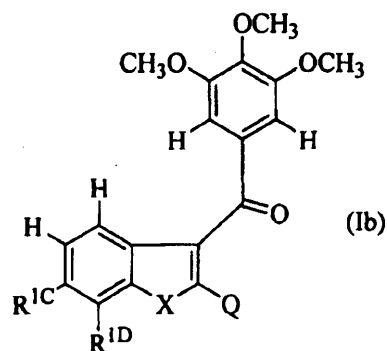
【請求項 7】

前記増殖性疾患が腎癌である、請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 8】

増殖性疾患の治療用医薬の製造における、(a) 血管破壊薬 (VDA) および (b) 少なくとも 1 種の低酸素標的薬の使用であって、前記低酸素標的薬が、パゾパニブ、ボルテゾミブおよびＴＨ－３０２から選択され、前記 VDA が、式 (Ib)：

【化 6】



[式中、

X は、O、S、SO、SO₂、Se、SeO、SeO₂ または NR を表し、ここで、R は、H、O、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、および、置換されていてもよいスルホニルから選択され；

R^{1C} は、C₁₋₃ アルコキシを表し；

R^{1D} は、ヒドロキシまたはアミノを表し；

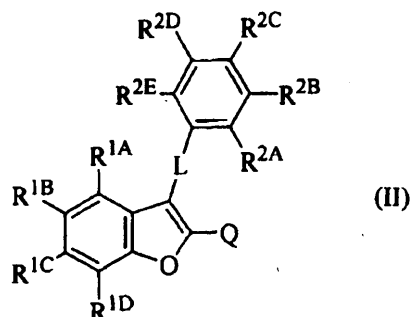
Q は、H、CN、ハロゲン、トリアルキルシリル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいオキシアシル、置換されていてもよいアシルアミノ、置換されていてもよいアミノアシルアミノ、OR'、SR' または、NR'R' (ここで、各 R' は、独立に、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、および、置換されていてもよいオキシアシルを表す)、または、NR'R'NR' (ここで、各 R' は、独立に、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、および、置換されていてもよいヘテロアリールを表す) を表す。]

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、使用。

【請求項 9】

増殖性疾患の治療用医薬の製造における、(a) 血管破壊薬 (VDA) および (b) 少なくとも 1 種の低酸素標的薬の使用であって、前記低酸素標的薬が、パゾパニブ、ボルテゾミブおよびＴＨ－３０２から選択され、前記 VDA が、式 (II)：

【化 7】



[式中、

R^{1A} および R^{1B} は、各々独立に、H、カルボキシ、シアノ、ジハロメトキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、ペンタハロエチル、ホスホリルアミノ、ホスホノ、ホスフィニル、スルホ、トリハロエテニル、トリハロメタンチオ、トリハロメトキシ、トリハロメチル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアシルアミノ、置換されていてもよいアシルイミノ、置換されていてもよいアシルイミノキシ、置換されていてもよいアシルオキシ、置換されていてもよいアリーールアルキル、置換されていてもよいアリーールアルコキシ、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノアシル、置換されていてもよいアミノアシルオキシ、置換されていてもよいアミノスルホニル、置換されていてもよいアミノチオアシル、置換されていてもよいアリーール、置換されていてもよいアリーールオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリーール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいオキシアシル、置換されていてもよいオキシアシルアミノ、置換されていてもよいオキシアシルオキシ、置換されていてもよいオキシアシルイミノ、置換されていてもよいオキシスルフィニルアミノ、置換されていてもよいオキシスルホニルアミノ、置換されていてもよいオキシチオアシル、置換されていてもよいオキシチオアシルオキシ、置換されていてもよいスルフィニル、置換されていてもよいスルフィニルアミノ、置換されていてもよいスルホニル、置換されていてもよいスルホニルアミノ、置換されていてもよいチオ、置換されていてもよいチオアシル、置換されていてもよいチオアシルアミノを表し、または、 R^{1A} と R^{1B} は、一緒になって、置換されていてもよいアリーール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリーール、置換されていてもよいシクロアルキル、または、置換されていてもよいシクロアルケニルを形成し；

R^{1C} は、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルアミノ、または、 C_{1-3} ジアルキルアミノを表し；

R^{1D} は、ヒドロキシまたはアミノを表し；

L は、 $C=O$ 、O、S、SO、 SO_2 、Se、SeO、 SeO_2 、 $C=NZ'$ 、または、 NR' を表し、ここで、 Z' は、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリーール、または、置換されていてもよいアミノであり； R' は、H、O、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリーール、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリーール、置換されていてもよいヘテロシクリル、または、置換されていてもよいスルホニルから選択され；

$R^{2A} \sim R^{2E}$ は、各々独立に、H、カルボキシ、シアノ、ジハロメトキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、ペンタハロエチル、ホスホリルアミノ、ホスホノ、ホスフィニル、スルホ、トリハロエテニル、トリハロメタンチオ、トリハロメトキシ、トリハロメチル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアシルアミノ、置換されていてもよいアシルイミノ、置換されていてもよいアシルイミノキシ、置換されていてもよいアシ

ルオキシ、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいアリールアルコキシ、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノアシル、置換されていてもよいアミノアシルオキシ、置換されていてもよいアミノスルホニル、置換されていてもよいアミノチオアシル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいオキシアシル、置換されていてもよいオキシアシルアミノ、置換されていてもよいオキシアシルイミノ、置換されていてもよいオキシアシルオキシ、置換されていてもよいオキシスルフィニルアミノ、置換されていてもよいオキシスルホニルアミノ、置換されていてもよいオキシチオアシル、置換されていてもよいオキシチオアシルオキシ、置換されていてもよいスルフィニル、置換されていてもよいスルフィニルアミノ、置換されていてもよいスルホニル、置換されていてもよいスルホニルアミノ、置換されていてもよいチオ、置換されていてもよいチオアシル、置換されていてもよいチオアシルアミノ、または、置換されていてもよいチオアシルオキシを表し；または、 R^{2A} と R^{2B} 、 R^{2B} と R^{2C} 、 R^{2C} と R^{2D} 、および、 R^{2D} と R^{2E} のいずれかは、一緒になって、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、または、置換されていてもよいシクロアルケニルを形成し；かつ

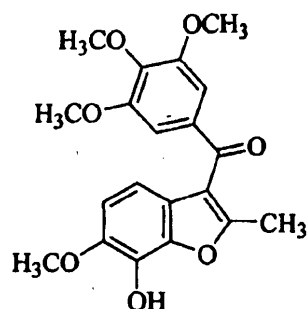
Qは、H、CN、ハロゲン、トリアルキルシリル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいオキシアシル、置換されていてもよいアシルアミノ、置換されていてもよいアミノアシルアミノ、 OR'' 、 SR'' または、 $NR''R''$ （ここで、各 R'' は、独立に、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、および、置換されていてもよいオキシアシルを表す）、または、 $NR''NR''$ （ここで、各 R'' は、独立に、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、および、置換されていてもよいヘテロアリールを表す）を表す。]

の化合物またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、使用。

【請求項10】

前記VDAが、式(III)：

【化8】

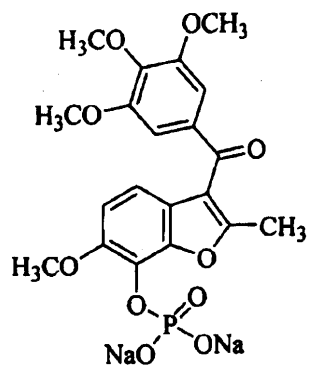


の化合物またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、請求項8または9に記載の使用。

【請求項11】

前記式(III)の化合物が、式：

【化 9】



の化合物である、請求項 10 に記載の医薬。

【請求項 12】

前記増殖性疾患が、腎癌、卵巣癌および肺癌から選択される、請求項 8 ~ 11 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 13】

前記増殖性疾患が腎癌である、請求項 12 に記載の使用。