

【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

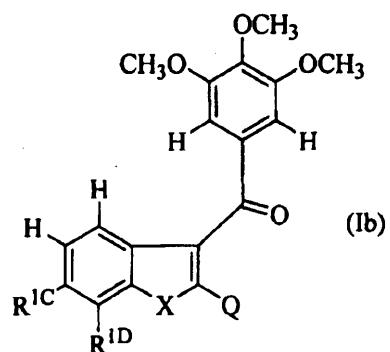
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 血管破壊薬(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(Ib)：

【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；

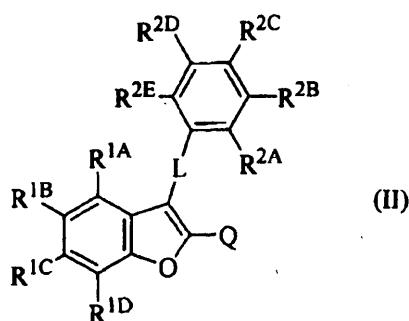
Qは、H、CN、ハロゲン、トリアルキルシリル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいオキシアシル、置換されていてもよいアシルアミノ、置換されていてもよいアミノアシルアミノ、OR'、SR'またはNR'、R'（ここで、各R'は、独立に、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、および、置換されていてもよいオキシアシルを表す）、または、NR'、NR'（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

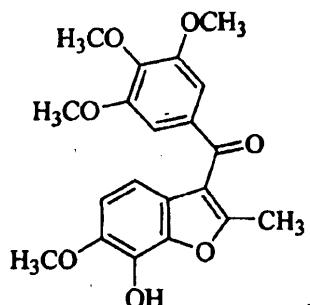
Q は、 H 、 CN 、ハロゲン、トリアルキルシリル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいオキシアシル、置換されていてもよいアシルアミノ、置換されていてもよいアミノアシルアミノ、 OR'' 、 SR'' または、 $NR''R'''$ （ここで、各 R'' は、独立に、 H 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよ

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、N R ' ' ' N 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、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 V D A が、式 (I I I) :

【化 3】

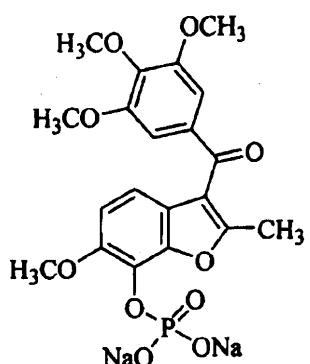


の化合物またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、請求項 1 または 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

式 (I I I) の化合物が、式 :

【化 4】

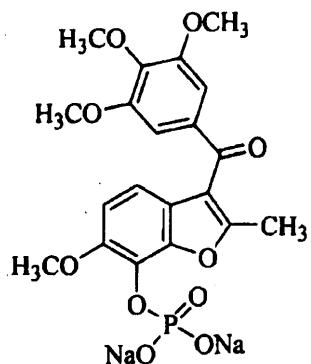


の化合物である、請求項 3 に記載の医薬。

【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。

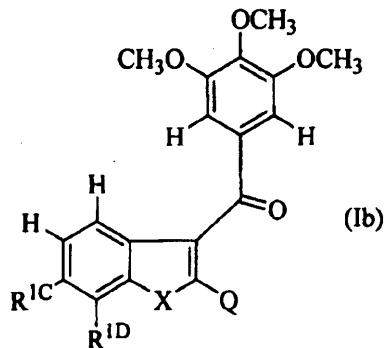
【請求項7】

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；

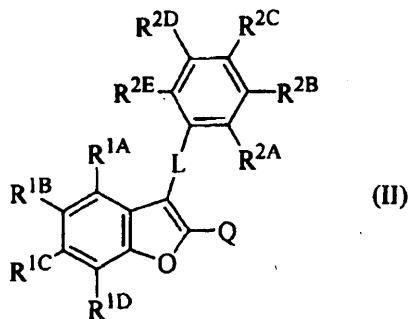
Qは、H、CN、ハロゲン、トリアルキルシリル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいオキシアシル、置換されていてもよいアシルアミノ、置換されていてもよいアミノアシルアミノ、OR'、SR'またはNR'、R'（ここで、各R'は、独立に、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアシル、および、置換されていてもよいオキシアシルを表す）、または、NR'、NR'（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、C₁₋₃ アルコキシ、C₁₋₃ アルキルチオ、C₁₋₃ アルキルアミノ、または、C₁₋₃ 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、SO₂、Se、SeO、SeO₂、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；

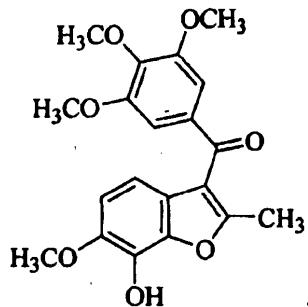
R^{2A} ~ R^{2E} は、各々独立に、H、カルボキシ、シアノ、ジハロメトキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、ペンタハロエチル、ホスホリルアミノ、ホスホノ、ホスフィニル、スルホ、トリハロエテニル、トリハロメタンチオ、トリハロメトキシ、トリハロメチル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアシルアミノ、置換されていてもよいアシルイミノ、置換されていてもよいアシルイミノキシ、置換されていてもよいアシ

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】

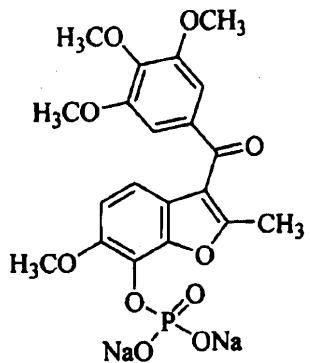


の化合物またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである、請求項 8 または 9 に記載の使用。

【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。