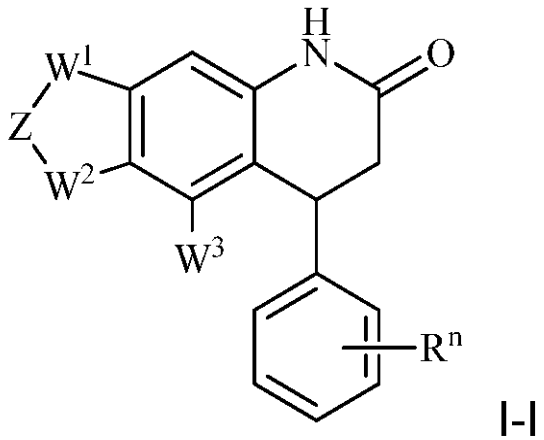
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成26年10月16日(2014.10.16)

【公表番号】特表2013-536241(P2013-536241A)
【公表日】平成25年9月19日(2013.9.19)
【年通号数】公開・登録公報2013-049
【出願番号】特願2013-526103(P2013-526103)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/473　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/166　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/381　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/341　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/136　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/5375　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/404　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4741　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/196　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/44　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4545　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/167　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/495　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/40　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/18　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/04　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4015　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/473
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｋ　31/166
Ａ６１Ｋ　31/381
Ａ６１Ｋ　31/341
Ａ６１Ｋ　31/136
Ａ６１Ｋ　31/5375
Ａ６１Ｋ　31/404
Ａ６１Ｐ　35/02
Ａ６１Ｋ　31/4741
Ａ６１Ｋ　31/196
Ａ６１Ｋ　31/44
Ａ６１Ｋ　31/4545
Ａ６１Ｋ　31/167
Ａ６１Ｋ　31/495
Ａ６１Ｋ　31/40
Ａ６１Ｋ　31/18
Ａ６１Ｐ　35/04
Ａ６１Ｋ　31/4015

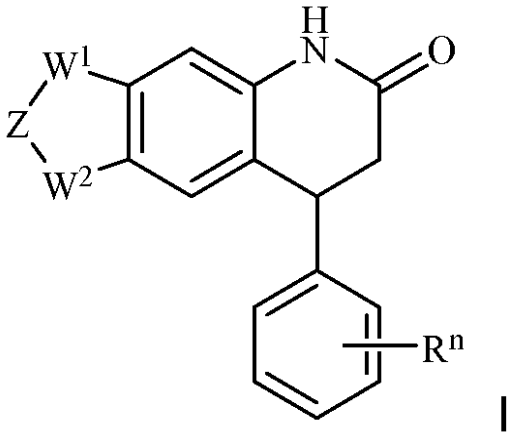
【手続補正書】
【提出日】平成26年8月25日(2014.8.25)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
化学式Ｉ－Ｉの化合物と、薬学的に許容されるその塩類と、薬学的に許容される担体とを有する医薬組成物であって、
【化１】



I-I

式中、
W^1はＯ、ＯＣＨ$_2$、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$およびＣＨ$_3$から選択されるものであり、
W^2はＯ、ＯＣＨ$_2$、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$およびＣＨ$_3$から選択されるものであり、
W^3はＨおよびＯＣＨ$_3$から選択されるものであり、
Ｚは存在するならば、アルキレンであり、
Ｒの各々は存在するならば、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ベンジルアルコキシ、アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ニトロ、融合アリール、融合ヘテロ環、Ｓ－アルキル、ＮＨ$_2$、ＮＨ－アルキルおよびＮ（アルキル）$_2$から独立に選択されるものであり、
ｎは０から３の整数である、医薬組成物。
【請求項２】
請求項１記載の医薬組成物において、前記化合物は化学式Ｉおよび薬学的に許容されるその塩類であり、

【化２】



Ｉ

式中、

Ｗ^{1}はＯ、ＯＣＨ$_{2}$、ＯＣＨ$_{3}$、ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$およびＣＨ$_{3}$から選択されるものであり、

Ｗ^{2}はＯ、ＯＣＨ$_{2}$、ＯＣＨ$_{3}$、ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$およびＣＨ$_{3}$から選択されるものであり、

Ｚは存在するならば、アルキレンであり、

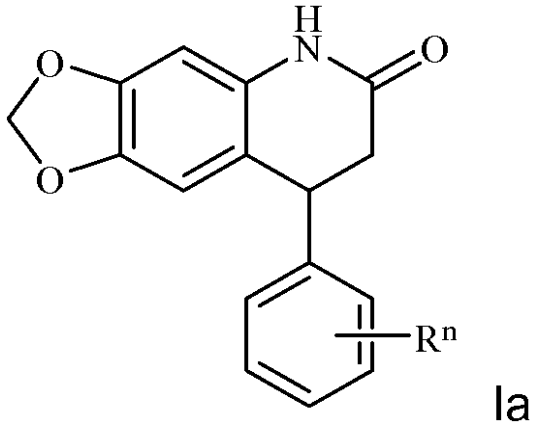
Ｒの各々は存在するならば、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ベンジルアルコキシ、アルキル、ＣＦ$_{3}$、ＯＣＦ$_{3}$、ニトロ、融合アリール、融合ヘテロ環、Ｓ－アルキル、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ－アルキルおよびＮ（アルキル）$_{2}$から独立に選択されるものであり、

ｎは０から３の整数である、医薬組成物。

【請求項３】

請求項１記載の医薬組成物において、前記化合物は化学式Ｉａおよび薬学的に許容されるその塩類であり、

【化３】



Ｉａ

式中、

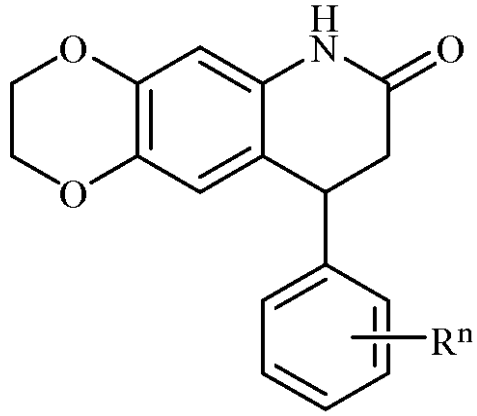
Ｒの各々は存在するならば、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ベンジルアルコキシ、アルキル、ＣＦ$_{3}$、ＯＣＦ$_{3}$、ニトロ、融合アリール、融合ヘテロ環、Ｓ－アルキル、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ－アルキルおよびＮ（アルキル）$_{2}$から独立に選択されるものであり、

ｎは０から３の整数である、医薬組成物。

【請求項４】

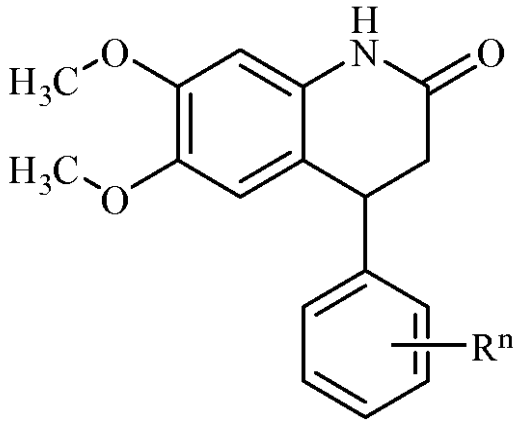
請求項１記載の医薬組成物において、前記化合物は化学式Ｉｂおよび薬学的に許容されるその塩類であり、

【化４】



Ib

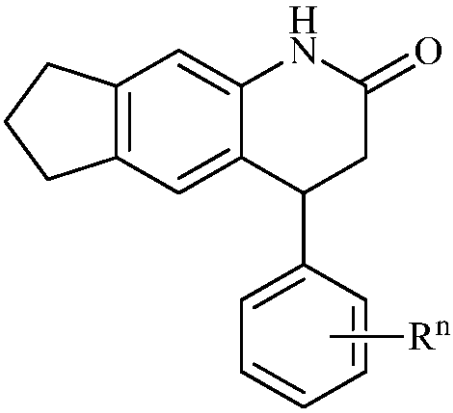
式中、
Ｒの各々は存在するならば、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ベンジルアルコキシ、アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ニトロ、融合アリール、融合ヘテロ環、Ｓ－アルキル、ＮＨ$_2$、ＮＨ－アルキルおよびＮ（アルキル）$_2$から独立に選択されるものであり、
ｎは０から３の整数である、医薬組成物。
【請求項５】
請求項１記載の医薬組成物において、前記化合物は化学式Ｉｃおよび薬学的に許容されるその塩類であり、
【化５】



Ic

式中、
Ｒの各々は存在するならば、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ベンジルアルコキシ、アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ニトロ、融合アリール、融合ヘテロ環、Ｓ－アルキル、ＮＨ$_2$、ＮＨ－アルキルおよびＮ（アルキル）$_2$から独立に選択されるものであり、
ｎは０から３の整数である、医薬組成物。
【請求項６】
請求項１記載の医薬組成物において、前記化合物は化学式Ｉｄおよび薬学的に許容されるその塩類であり、

【化６】



Id

式中、

Ｒの各々は存在するならば、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ベンジルアルコキシ、アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ニトロ、融合アリール、融合ヘテロ環、Ｓ－アルキル、ＮＨ$_2$、ＮＨ－アルキルおよびＮ（アルキル）$_2$から独立に選択されるものであり、

ｎは０から３の整数である、医薬組成物。

【請求項７】

請求項１～６のいずれか１つに記載の医薬組成物において、ｎは１から３であり、およびその化合物の薬学的に許容される塩類を有するものである、医薬組成物。

【請求項８】

請求項１～６のいずれか１つに記載の医薬組成物において、ｎは１であり、およびその化合物の薬学的に許容される塩類を有するものである、医薬組成物。

【請求項９】

請求項１～６のいずれか１つに記載の医薬組成物において、ｎは２であり、およびその化合物の薬学的に許容される塩類を有するものである、医薬組成物。

【請求項１０】

請求項１～６のいずれか１つに記載の医薬組成物において、ｎは３であり、およびその化合物の薬学的に許容される塩類を有するものである、医薬組成物。

【請求項１１】

請求項１～１０のいずれか１つに記載の医薬組成物において、Ｒ^{1}はハロゲンであり、およびその化合物の薬学的に許容される塩類を有するものである、医薬組成物。

【請求項１２】

請求項１～１０のいずれか１つに記載の医薬組成物において、Ｒ^{1}はメトキシであり、およびその化合物の薬学的に許容される塩類を有するものである、医薬組成物。

【請求項１３】

請求項１～１０のいずれか１つに記載の医薬組成物において、Ｒ^{1}はエトキシであり、およびその化合物の薬学的に許容される塩類を有するものである、医薬組成物。

【請求項１４】

請求項１～１０のいずれか１つに記載の医薬組成物において、Ｒ^{1}はメチルであり、およびその化合物の薬学的に許容される塩類を有するものである、医薬組成物。

【請求項１５】

請求項１～１０のいずれか１つに記載の医薬組成物において、Ｒ^{1}はＣＦ$_3$であり、およびその化合物の薬学的に許容される塩類を有するものである、医薬組成物。

【請求項１６】

請求項１～１０のいずれか１つに記載の医薬組成物において、Ｒ^{1}は融合ジオキソールであり、およびその化合物の薬学的に許容される塩類を有するものである、医薬組成物。

【請求項１７】

請求項３記載の医薬組成物において、Ｒの各々はハロゲン、水酸基、アルコキシ、ベン

ジルアルコキシ、アルキル、融合アリール、および融合ヘテロ環から選択されるものである、医薬組成物。

【請求項１８】

請求項３記載の医薬組成物において、Ｒの各々はメトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、融合フェニル、メチル、融合１，３－ジオキソレンおよび水酸基から選択されるものである、医薬組成物。

【請求項１９】

請求項３記載の医薬組成物において、Ｒの各々は、２－メトキシ、２－エトキシ、２－ブロモ、２－クロロ、２－フルオロ、２－メチル、２，３－融合フェニル、３－メトキシ、３－エトキシ、３－ブロモ、３－水酸基、４－メトキシ、４－エトキシ、４－水酸基、４－フルオロ、４，５－融合１，３－ジオキソレン、５－メトキシ、５－ブロモおよび５－クロロの１若しくはそれ以上から選択されるものである、医薬組成物。

【請求項２０】

請求項６記載の医薬組成物において、Ｒの各々はハロゲンから選択されるものである、医薬組成物。

【請求項２１】

請求項６記載の医薬組成物において、Ｒの各々はフルオロ、クロロおよびブロモから選択されるものである、医薬組成物。

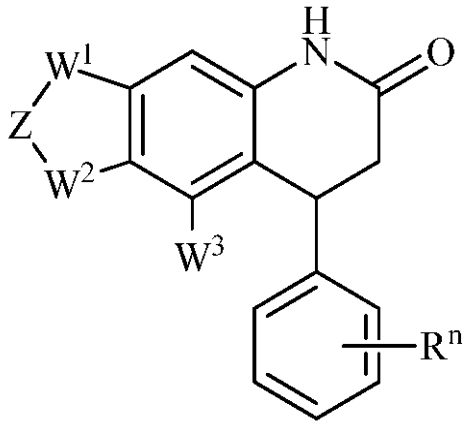
【請求項２２】

請求項６記載の医薬組成物において、Ｒの各々は２－クロロ、２－フルオロ、３－クロロ、４－フルオロ、および５－ブロモの１若しくはそれ以上から選択されるものである、医薬組成物。

【請求項２３】

ＭＥＴレセプターシグナリングへの細胞応答を阻害する薬剤を製造するための、化学式Ｉ－Ｉの化合物の使用であって、

【化７】



Ｉ-Ｉ

式中、

W^1はＯ、ＯＣＨ$_2$、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$およびＣＨ$_3$から選択されるものであり、

W^2はＯ、ＯＣＨ$_2$、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$およびＣＨ$_3$から選択されるものであり、

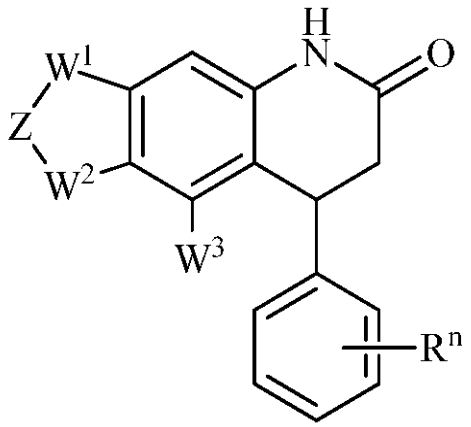
W^3はＨおよびＯＣＨ$_3$から選択されるものであり、

Ｚは存在するならば、アルキレンであり、

Ｒの各々は存在するならば、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ベンジルアルコキシ、アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ニトロ、融合アリール、融合ヘテロ環、Ｓ－アルキル、ＮＨ$_2$、ＮＨ－アルキルおよびＮ（アルキル）$_2$から独立に選択されるものであり、

ｎは０から３の整数である、使用。

【請求項２４】
癌を予防または治療する薬剤を製造するための、化学式Ｉ－Ｉの化合物の使用であって、
【化８】



Ｉ-Ｉ

式中、
Ｗ^{1}はＯ、ＯＣＨ$_{2}$、ＯＣＨ$_{3}$、ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$およびＣＨ$_{3}$から選択されるものであり、
Ｗ^{2}はＯ、ＯＣＨ$_{2}$、ＯＣＨ$_{3}$、ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$およびＣＨ$_{3}$から選択されるものであり、
Ｗ^{3}はＨおよびＯＣＨ$_{3}$から選択されるものであり、
Ｚは存在するならば、アルキレンであり、
Ｒの各々は存在するならば、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ベンジルアルコキシ、アルキル、ＣＦ$_{3}$、ＯＣＦ$_{3}$、ニトロ、融合アリール、融合ヘテロ環、Ｓ－アルキル、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ－アルキルおよびＮ（アルキル）$_{2}$から独立に選択されるものであり、
ｎは０から３の整数である、使用。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００５】
ＭＥＴの下流シグナル形質導入は明確ではなかった。ＭＥＴレセプター活性化から細胞応答に通じる一連の事象は不明なままである。このように、ＭＥＴレセプターの下流地点でのＭＥＴ経路シグナリングの阻害剤を設計するための努力は非生産的であった。他のレセプター系がＭＥＴの下流に使用する同じ生物学的回路に収束できるように、このような阻害剤は、癌治療におけるＭＥＴ阻害剤よりも広く効果的になりそうである。ＭＥＴそのものの下流地点でＭＥＴシグナリングに作用する阻害剤は、ＭＥＴシグナリングが阻害剤の任意のレベルでまたは上記のポイントで不適当に活性化される場合に、有用であるのに対し、直接的なＭＥＴレセプター阻害剤は、ＭＥＴシグナル形質導入がＭＥＴそのもののレベルに不適当に活性化される場合に限られる。
この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。
（先行技術文献）
（特許文献）
（特許文献１）　米国特許出願公開第２０１０／０１８４７５４号明細書
（特許文献２）　米国特許第５，９６８，９５２号明細書
（特許文献３）　国際公開第２０１２／０２７３９２号

（非特許文献）

（非特許文献１）ＭＯＨＡＭＭＡＤＩ ｅｔ ａｌ．，Ｃｒｙｓｔａｌ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｏｆ ａｎ ａｎｇｉｏｇｅｎｅｓｉｓ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｂｏｕｎｄ ｔｏ ｔｈｅ ＦＧＦ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｋｉｎａｓｅ ｄｏｍａｉｎ，Ｔｈｅ ＥＭＢＯ Ｊｏｕｒｎａｌ １７（２０）ｐｐ ５８９６－５９０４，１９９８，Ａｂｓｔｒａｃｔ；ｐｇ ５８９７，ｃｏｌ １，ｐａｒａ ２ － ｐｇ ５８９８，ｃｏｌ １，ｐａｒａ １；ｐｇ ５８９９，ｃｏｌ １，ｐａｒａ ４ －ｐｇ ５９０２，ｃｏｌ １，ｐａｒａ ３．Ｄｏｗｎｌｏａｄｅｄ ｆｒｏｍ：ｈｔｔｐ／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｐｍｃ／ａｒｔｉｃｌｅｓ／ＰＭＣ１１７０９１７／