

【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 19 年 11 月 22 日 (2007.11.22)

【公表番号】特表 2003-511412(P2003-511412A)

【公表日】平成 15 年 3 月 25 日 (2003.3.25)

【出願番号】特願 2001-529435(P2001-529435)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/341 (2006.01)

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

A 6 1 K 31/4402 (2006.01)

A 6 1 K 31/4406 (2006.01)

A 6 1 K 31/4409 (2006.01)

A 6 1 K 31/475 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/10

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/341

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/4402

A 6 1 K 31/4406

A 6 1 K 31/4409

A 6 1 K 31/475

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 10 月 2 日 (2007.10.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

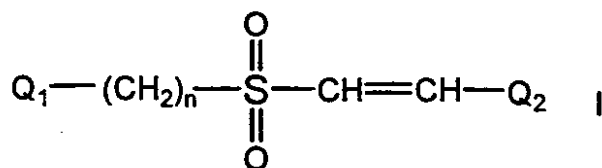
【請求項 1】

有糸分裂期細胞周期阻害薬又はトポイソメラーゼ阻害薬の細胞毒性副作用から動物を保護するための薬剤であって、少なくとも 1 種の細胞保護性 , - 不飽和アリールスルホン化合物から成り、該阻害薬の投与に先立って動物に投与するための前記薬剤。

【請求項 2】

前記 , - 不飽和アリールスルホン化合物が式 I :

【化 1】



(ここで、

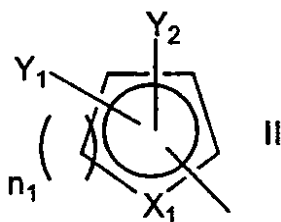
n は 1 又は 0 であり、

Q_1 及び Q_2 は、同一であっても異なってもよく、置換又は非置換アリールである) を有する化合物又はその製薬上許容できる塩である請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 3】

Q_1 が置換又は非置換のフェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、9 - アントリル及び式 II :

【化 2】



(ここで、

n_1 は 1 又は 2 であり、

Y_1 及び Y_2 は独立して水素、ハロゲン及びニトロよりなる群から選択され、

X_1 は酸素、窒素、硫黄及び次式 :

【化 3】

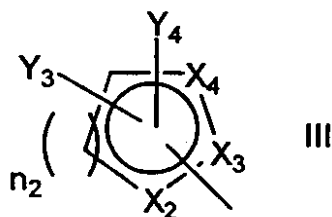


の基よりなる群から選択される)

の芳香族基よりなる群から選択され、

Q_2 が置換又は非置換のフェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、9 - アントリル及び式 III :

【化 4】



(ここで、

n_2 は 1 又は 2 であり、

Y_3 及び Y_4 は独立して水素、ハロゲン及びニトロよりなる群から選択され、

X_2 、 X_3 及び X_4 は炭素、酸素、窒素、硫黄及び次式 :

【化 5】



の基よりなる群から選択され、

ただし、 X_2 、 X_3 及び X_4 が全て炭素であることはできない)

の芳香族基よりなる群から選択される

請求項 2 に記載の薬剤。

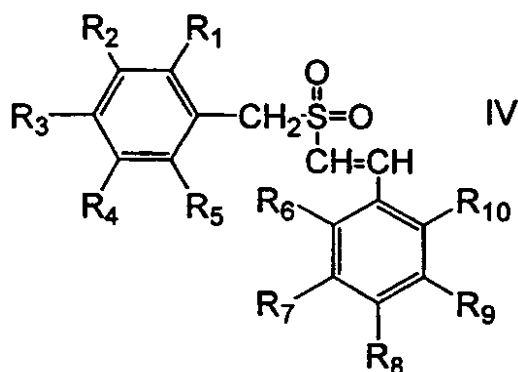
【請求項 4】

Q_1 及び Q_2 が置換フェニル及び非置換フェニルから選択される請求項 3 に記載の薬剤。

【請求項 5】

前記 , - 不飽和アリールスルホン化合物が式 IV :

【化 6】



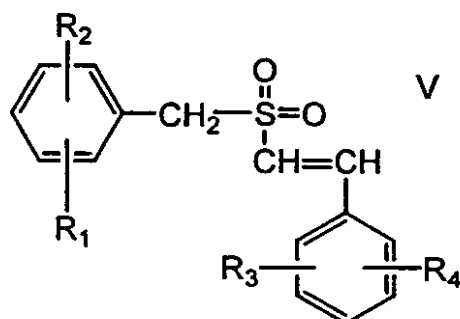
(ここで、 $R_1 \sim R_{10}$ は独立して水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ホスホナト、アミノ、スルファミル、アセトキシ、ジメチルアミノ($C_2 \sim C_6$ アルコキシ)、 $C_1 \sim C_6$ トリフルオルアルコキシ及びトリフルオルメチルよりなる群から選択される)

を有する化合物又はその製薬上許容できる塩である請求項 4 に記載の薬剤。

【請求項 6】

前記 , - 不飽和アリールスルホン化合物が式 V :

【化 7】



(ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は独立して水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシ及びトリフルオルメチルよりなる群から選択される)

を有する化合物又はその製薬上許容できる塩である請求項 4 に記載の薬剤。

【請求項 7】

前記 , - 不飽和アリールスルホン化合物が E - 配置のものである請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 8】

前記 , - 不飽和アリールスルホン化合物が Z - 配置のものである請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の薬剤。

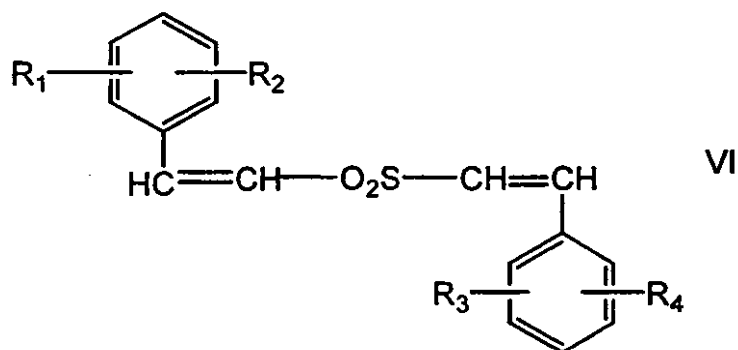
【請求項 9】

前記 , - 不飽和アリールスルホン化合物が (E) - 4 - フルオルスチリル - 4 - クロルベンジルスルホン、(E) - 2 - クロル - 4 - フルオルスチリル - 4 - クロルベンジルスルホン、(E) - 4 - クロルスチリル - 4 - クロルベンジルスルホン、(E) - 4 - カルボキシスチリル - 4 - クロルベンジルスルホン及び (E) - 4 - フルオルスチリル - 2 , 4 - ジクロルベンジルスルホンよりなる群から選択される請求項 6 に記載の薬剤。

【請求項 10】

前記 , - 不飽和アリールスルホン化合物が式 VI :

【化 8】



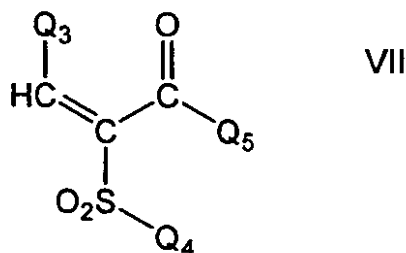
(ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は独立して水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシ及びトリフルオルメチルよりなる群から選択される)

を有する化合物又はその製薬上許容できる塩である請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 11】

前記 , - 不飽和アリールスルホン化合物が式 VII :

【化 9】



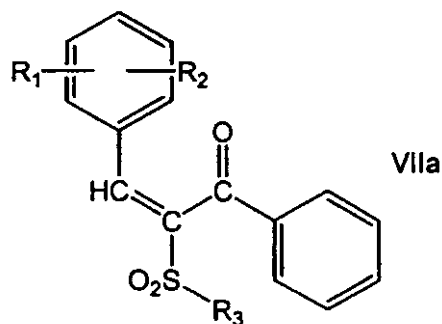
(ここで、 Q_3 、 Q_4 並びに Q_5 は独立してフェニル並びに一、二、三、四及び五置換フェニル(これらの置換基(同一であっても異なってもよい)は独立してハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ホスホナト、アミノ、スルファミル、アセトキシ、ジメチルアミノ($C_2 \sim C_6$ アルコキシ)、 $C_1 \sim C_6$ トリフルオルアルコキシ及びトリフルオルメチルよりなる群から選択される)よりなる群から選択される)

を有する化合物又はその製薬上許容できる塩である請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 12】

前記 , - 不飽和アリールスルホン化合物が式 VII a :

【化 10】



(ここで、

R_1 及び R_2 は独立して水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシ及びトリフルオルメチルよりなる群から選択され、
 R_3 は非置換フェニル、一置換フェニル及び二置換フェニル（フェニル環上の置換基はハロゲン及び $C_1 \sim C_8$ アルキルよりなる群から選択される）よりなる群から選択される）を有する化合物又はその製薬上許容できる塩である請求項 11 に記載の薬剤。

【請求項 13】

前記 , - 不飽和アリールスルホン化合物が 2 - (フェニルスルホニル) - 1 - フェニル - 3 - (4 - フルオルフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オンである請求項 12 に記載の薬剤。

【請求項 14】

前記有糸分裂期細胞周期阻害薬がビンカアルカロイド、タキサン、天然産マクロライド、コルヒチン及びその誘導体よりなる群から選択され、トポイソメラーゼ阻害薬がカンブトテシン、エトポシド及びミトキサントロンよりなる群から選択される請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 15】

前記有糸分裂期細胞周期阻害薬がパクリタキセル及びビンクリスチンよりなる群から選択される請求項 14 に記載の薬剤。

【請求項 16】

癌又はその他の増殖性疾病を治療するための有糸分裂期細胞周期阻害薬又はトポイソメラーゼ阻害薬の前に動物に投与するための請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 17】

化合物 (E) - 4 - カルボキシチリル - 4 - クロルベンジルスルホン又はその製薬上許容できる塩。

【請求項 18】

化合物 (E) - 4 - カルボキシチリル - 4 - クロルベンジルスルホン又はその製薬上許容できる塩、及び製薬上許容できるキャリアーを含む組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

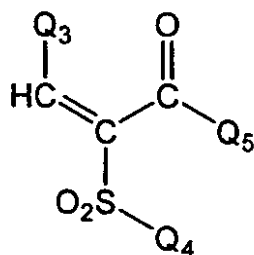
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

更に他の具体例によれば、細胞保護性 , - 不飽和アリールスルホン化合物は、式 VI I :

【化 2 2】



VII

(ここで、 Q_3 、 Q_4 並びに Q_5 はフェニル並びに一、二、三、四及び五置換フェニル(これらの置換基(同一であっても異なってもよい)は独立してハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、ヒドロキシ、ホスホナト、アミノ、スルファミル、アセトキシ、ジメチルアミノ($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルコキシ)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ トリフルオルアルコキシ及びトリフルオルメチルよりなる群から選択される)よりなる群から選択される)

の化合物である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0055】

， - 不飽和アリールスルホンは、製薬上許容できる塩の形を取ることができる。用語“製薬上許容できる塩”とは、アルカリ金属塩を形成するのに及び遊離酸又は遊離塩基の付加塩を形成するのに普通に使用される塩を包含する。塩の種類は、それが製薬上許容できることを条件として、臨界的ではない。好適な製薬上許容できる酸付加塩は、無機酸又は有機酸から製造することができる。このような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸及び燐酸である。適当な有機酸は、脂肪族、シクロ脂肪族、芳香族、芳香族脂肪族、複素環式のカルボン酸及びスルホン酸の部類の有機酸から選択することができる、その例は、ぎ酸、酢酸、プロピオン酸、こはく酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、りんご酸、酒石酸、くえん酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、サリチル酸、4 - ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(パモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2 - ヒドロキシアタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、 - ヒドロキシ酪酸、ガラクトアル酸、ガラクツロン酸である。好適な製薬上許容できる塩基付加塩は、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から形成された金属塩、又はN，N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロルプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N - メチルグルカミン)及びプロカインから形成された有機塩類を包含する。これらの塩の全ては、相当する ， - 不飽和アリールスルホンから、例えば、適当な酸又は塩基をスルホン化合物と反応させることによって慣用の手段により製造することができる。