

【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29年3月16日 (2017.3.16)

【公表番号】特表2016-517843(P2016-517843A)

【公表日】平成28年6月20日 (2016.6.20)

【年通号数】公開・登録公報2016-037

【出願番号】特願2016-504370(P2016-504370)

【国際特許分類】

C 07 C 311/19 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 K 31/18 (2006.01)

【FI】

C 07 C 311/19 C S P

C 07 C 311/19 Z N A

A 61 P 35/00

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 35/02

A 61 K 31/18

【手続補正書】

【提出日】平成29年2月8日 (2017.2.8)

【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

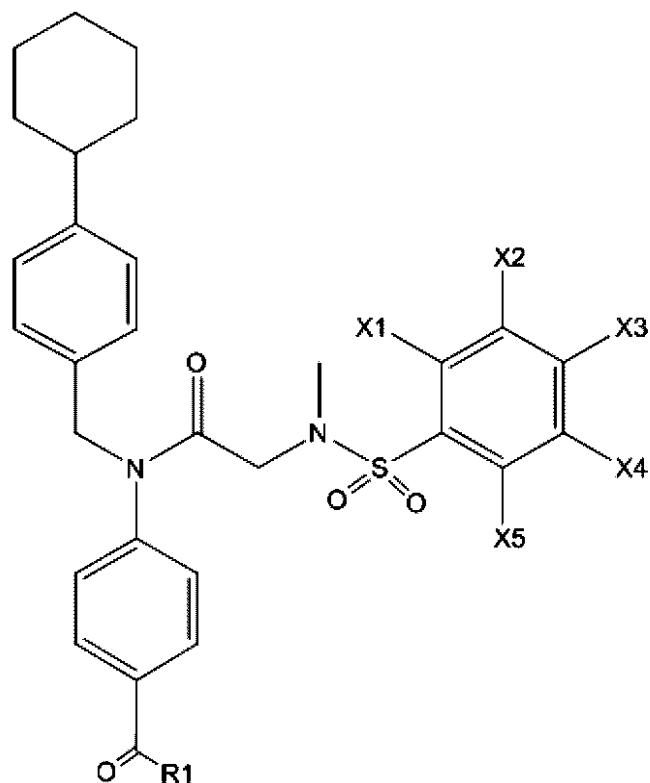
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 4】



式 I

(式中、

X<sub>1</sub> ~ X<sub>5</sub> はハロゲンである；R<sub>1</sub> は、-NH-OH または -OR<sub>2</sub> からなる群から選択される；かつR<sub>2</sub> は、H または低級アルキルから選択される)

によって表される化合物、あるいはその医薬的に許容され得る塩、結晶または多形体であって、さらに、X<sub>1</sub> ~ X<sub>5</sub> が F であり、かつ、R<sub>1</sub> が -OR<sub>2</sub> であるとき、R<sub>2</sub> はエチルではない化合物、あるいはその医薬的に許容され得る塩、結晶または多形体。

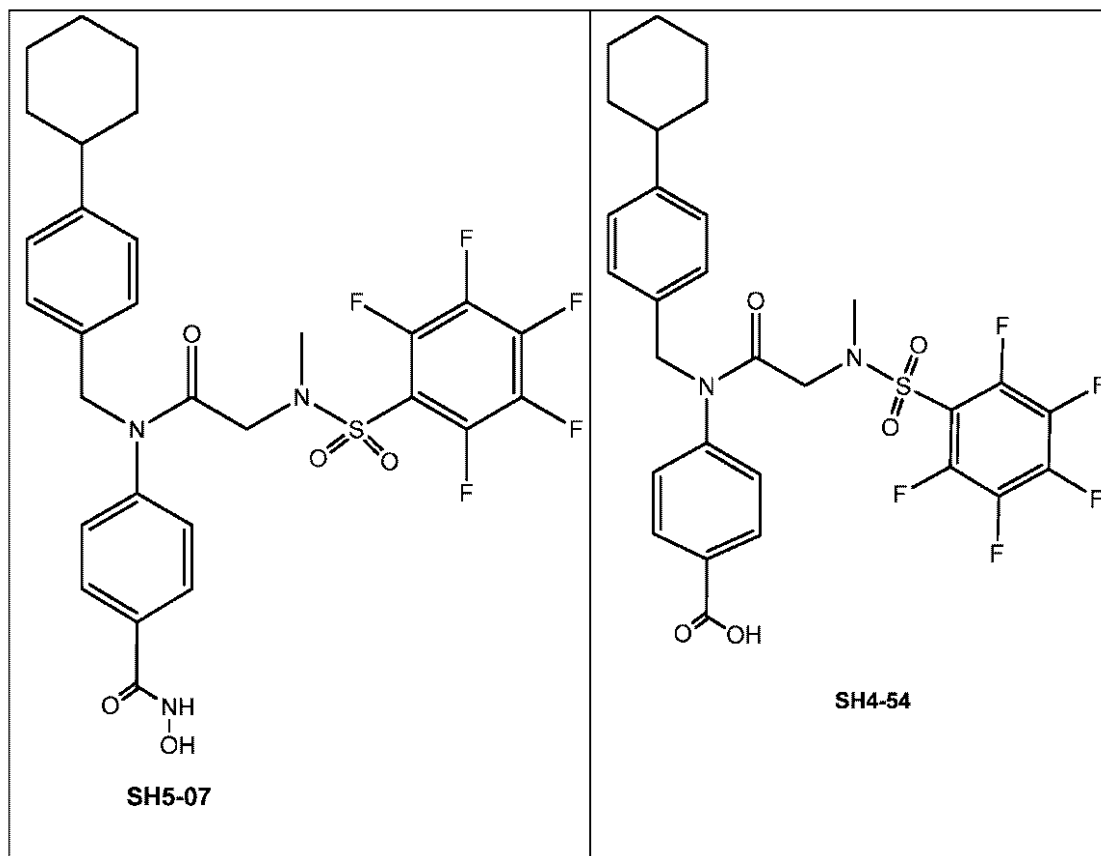
【請求項 2】

X<sub>1</sub> ~ X<sub>5</sub> が F であり、かつ、R<sub>1</sub> が -NH-OH または -OR<sub>2</sub> から選択され、R<sub>2</sub> が H である、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容され得る塩、結晶または多形体。

【請求項 3】

式 II または式 III

## 【化 5】



式 II

式 III

における化合物である請求項 2 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容され得る塩、結晶または多形体。

## 【請求項 4】

請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、塩、結晶または多形体と、医薬的に許容され得る賦形剤とを含む医薬組成物。

## 【請求項 5】

構成的に活性化された S t a t 3 を有する腫瘍細胞を選択的に処置することにおける使用のための組成物であって、有効量の S t a t 3 阻害剤を含み、該 S t a t 3 阻害剤は、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容され得る塩、結晶または多形体である、組成物。

## 【請求項 6】

がん、過形成または新生物からなる群から選択される状態を処置することにおける使用のための組成物であって、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容され得る塩、結晶または多形体を含む、組成物。

## 【請求項 7】

請求項 6 に記載の組成物であって、該組成物によって腫瘍進行が阻害されるか、または低下させられ、あるいは、MDR が阻害されるか、または低下させられる、組成物。

## 【請求項 8】

前記化合物が、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩である、請求項 6 に記載の組成物。

## 【請求項 9】

前記化合物が、請求項 2 または 3 に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩である、請求項 6 に記載の組成物。

## 【請求項 10】

前記組成物によって、B c l - 2、B c l - x L、サイクリン D 1、c - M y c または

サバイピンの発現がダウンレギュレーションされる、請求項6に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記化合物、あるいはその医薬的に許容され得る塩、結晶または多形体の有効用量が約 0.05 mg/kg ~ 約 5 g/kg の範囲である、請求項6に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記化合物、あるいはその医薬的に許容され得る塩、結晶または多形体の有効用量が約 0.05 mg/kg ~ 約 5 g/kg の1つまたは複数の用量で与えられる、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記化合物、あるいはその医薬的に許容され得る塩、結晶または多形体の有効用量が、約 0.08 mg/kg ~ 約 0.5 mg/kg、約 0.08 mg/kg ~ 約 0.24 mg/kg、または、約 0.24 mg/kg ~ 約 0.5 mg/kg、または、約 0.08 mg/kg ~ 0.5 mg/kg である、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

1つまたは複数の有効用量の前記化合物またはその医薬的に許容され得る塩が経口投与されることを特徴とする、請求項8に記載の組成物。

【請求項 1 5】

1つまたは複数の有効用量の前記化合物またはその医薬的に許容され得る塩が、皮下投与、静脈内投与または筋肉内投与されることを特徴とする、請求項8に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記がんが固形腫瘍である、請求項8に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記固形腫瘍が、神経膠腫、乳がんまたは膵臓がんを含む、請求項8に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記がんが、肺、乳房、前立腺、膵臓、卵巣、膀胱、頭頸部、甲状腺、脳、皮膚および腎臓からなる群から選択される、請求項8に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記がんが、脳腫瘍、神経膠腫、髄芽細胞腫、脳髄膜腫、乳房、前立腺、膵臓、卵巣、膀胱、頭頸部、悪性黒色腫、多発性骨髄腫、以下を含むリンパ腫、未分化大細胞型T細胞リンパ腫、セザリー症候群、EBV関連パーキットリンパ腫、HSV Sa im ir i 依存性(T細胞)、皮膚T細胞リンパ腫、菌状息肉腫、以下を含む白血病、HTLV-I 依存性白血病、赤白血病、急性リンパ球性白血病(ALL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、巨核球性白血病および大顆粒リンパ球(LGL)白血病、あるいは、甲状腺、皮膚、肺または腎臓のがんからなる群から選択される、請求項8に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記がんが、腎細胞癌腫、膵臓腺がん、卵巣癌腫、頭頸部の扁平上皮癌腫およびホジキンリンパ腫からなる群から選択される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記化合物またはその医薬的に許容され得る塩のそれぞれの用量が約 0.08 mg/kg ~ 約 0.5 mg/kg 未満の間であり、かつ、該用量が、経口経路、皮内経路、筋肉内経路、腹腔内経路、静脈内経路、局所的経路、皮下経路および硬膜外経路からなる群から選択される送達経路によって投与される、請求項8に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

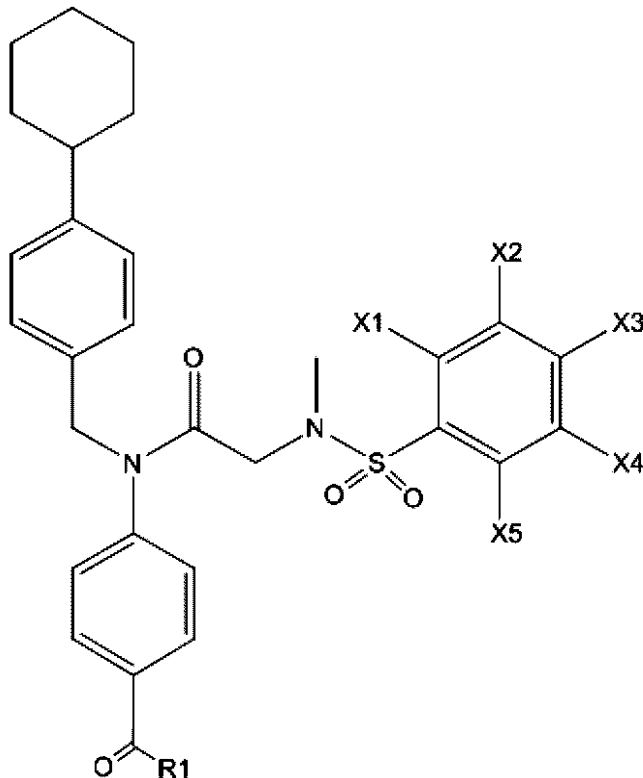
本明細書中において記載される発明および主張される発明は多くの属性および実施形態を有しており、これらの属性および実施形態には、本概略において示される、または記載される、または参照される属性および実施形態が含まれるが、これらに限定されない。本概要は、包括的であることは意図されず、本明細書中において記載される発明および主張される発明は本概要に限定されず、あるいは、本概要において特定される特徴または実施形態によって限定されない。なお、本概要は、限定目的のためではなく、例示目的のみのために含まれる。さらなる実施形態が下記の詳細な説明において開示される場合がある。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

式I:

【化4】



式I

(式中、

X1～X5はハロゲンである；

R<sub>1</sub>は、-NH-OHまたは-OR<sub>2</sub>からなる群から選択される；かつ

R<sub>2</sub>は、Hまたは低級アルキルから選択される)

によって表される化合物、あるいはその医薬的に許容され得る塩、結晶または多形体であって、さらに、X1～X5がFであり、かつ、R<sub>1</sub>が-OR<sub>2</sub>であるとき、R<sub>2</sub>はエチルではない化合物、あるいはその医薬的に許容され得る塩、結晶または多形体。

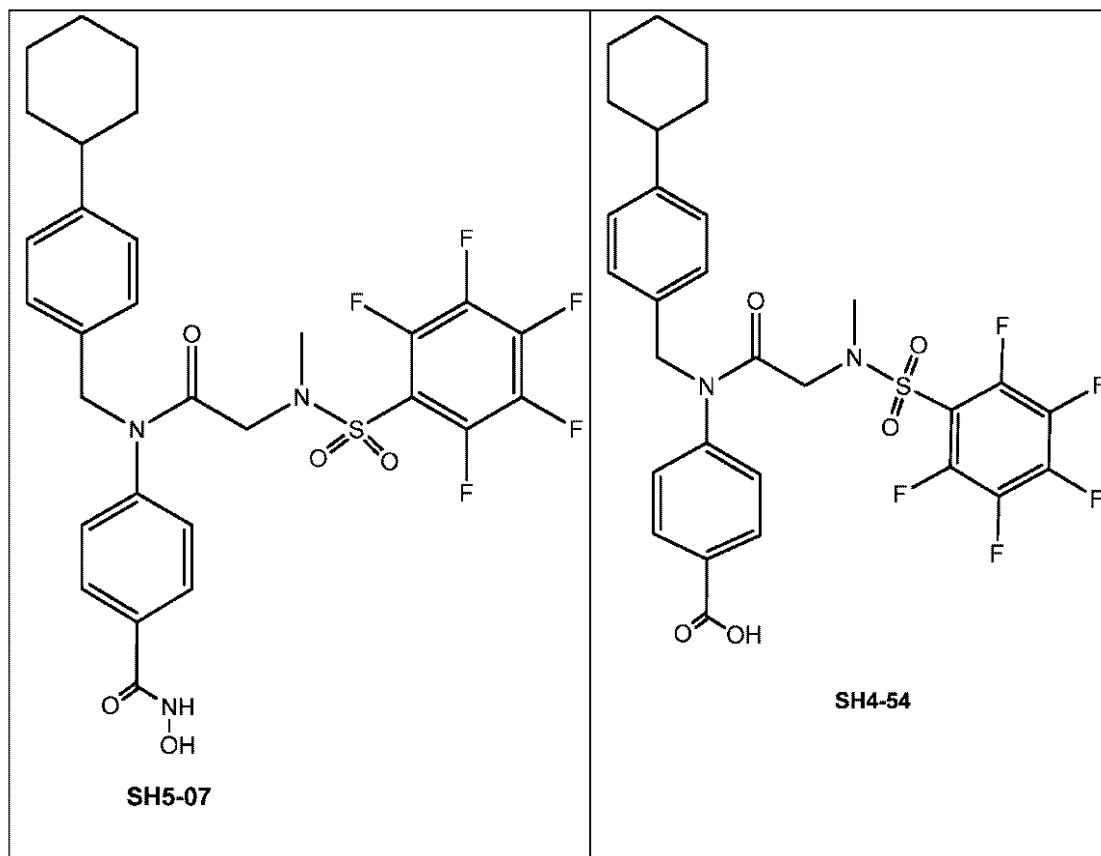
(項目2)

X1～X5がFであり、かつ、R<sub>1</sub>が-NH-OHまたは-OR<sub>2</sub>から選択され、R<sub>2</sub>がHである、項目1に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容され得る塩、結晶または多形体。

(項目3)

式IIまたは式III

## 【化 5】



式 II

式 III

における化合物である項目 2 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容され得る塩、結晶または多形体。

(項目 4)

項目 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、塩、結晶または多形体と、医薬的に許容され得る賦形剤とを含む医薬組成物。

(項目 5)

構成的に活性化された S t a t 3 を有する腫瘍細胞を選択的に処置することにおける使用のための組成物であって、有効量の式 I の S t a t 3 阻害剤を含む組成物。

(項目 6)

実質的に純粋な結晶性の式 I の S t a t 3 阻害剤を含む組成物であって、G G C I 分子およびベシラート分子（ベシラート塩）の交互層を有する組成物。

(項目 7)

がん、過形成または新生物からなる群から選択される状態を処置するための医薬品の調製のための、項目 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目 8)

項目 7 に記載の使用であって、該使用によって腫瘍進行が阻害されるか、または低下せられ、あるいは、M D R が阻害されるか、または低下せられる、使用。

(項目 9)

がんを処置する方法であって、それを必要とする対象に、式 I の S t a t 3 阻害剤またはその医薬的に許容され得る塩を含む治療有効量の医薬組成物を投与する工程を含む方法。

。

(項目 10)

前記 S t a t 3 阻害剤が式 I I または式 I I I の構造あるいはその医薬的に許容され得る塩を有する、項目 7 に記載の方法。

( 項目 1 1 )

B c l - 2、B c l - x L、サイクリン D 1、c - M y c またはサバイビンの発現がダウンレギュレーションされる、項目 7 に記載の方法。

( 項目 1 2 )

前記 S t a t 3 阻害剤の有効用量が約 0 . 0 5 m g / k g ~ 約 5 g / k g の範囲である、項目 7 に記載の方法。

( 項目 1 3 )

S t a t 3 の有効用量が約 0 . 0 5 m g / k g ~ 約 5 g / k g の 1 つまたは複数の用量で与えられる、項目 1 2 に記載の方法。

( 項目 1 4 )

S t a t 3 の有効用量が、約 . 0 8 m g / k g ~ 約 0 . 5 m g / k g、約 . 0 8 m g / k g ~ 約 . 2 4 m g / k g、または、約 . 2 4 m g / k g ~ 約 . 5 m g / k g、または、約 0 . 0 8 m g / k g ~ 0 . 5 m g / k g である、項目 1 2 に記載の方法。

( 項目 1 5 )

1 つまたは複数の有効用量の S t a t 3 が経口投与される、項目 9 に記載の方法。

( 項目 1 6 )

1 つまたは複数の有効用量の S t a t 3 が、皮下投与、静脈内投与または筋肉内投与される、項目 9 に記載の方法。

( 項目 1 7 )

前記がんが固形腫瘍である、項目 9 に記載の方法。

( 項目 1 8 )

固形腫瘍が、神経膠腫、乳がんまたは膵臓がんを含む、項目 9 に記載の方法。

( 項目 1 9 )

前記がんが、肺、乳房、前立腺、膵臓、卵巣、膀胱、頭頸部、甲状腺、脳、皮膚および腎臓からなる群から選択される、項目 9 に記載の方法。

( 項目 2 0 )

前記がんが、脳腫瘍、神経膠腫、髄芽細胞腫、脳髄膜腫、乳房、前立腺、膵臓、卵巣、膀胱、頭頸部、悪性黒色腫、多発性骨髄腫、以下を含むリンパ腫、未分化大細胞型 T 細胞リンパ腫、セザリー症候群、E B V 関連パーキットリンパ腫、H S V S a i m i r i 依存性 ( T 細胞 )、皮膚 T 細胞リンパ腫、菌状息肉腫、以下を含む白血病、H T L V - I 依存性白血病、赤白血病、急性リンパ球性白血病 ( A L L )、慢性リンパ球性白血病 ( C L L )、急性骨髄性白血病 ( A M L )、慢性骨髄性白血病 ( C M L )、巨核球性白血病および大顆粒リンパ球 ( L G L ) 白血病、あるいは、甲状腺、皮膚、肺または腎臓のがんからなる群から選択される、項目 9 に記載の方法。いくつかの実施形態においては、前記がんは、腎細胞癌腫、膵臓腺がん、卵巣癌腫、頭頸部の扁平上皮癌腫、または、ホジキンリンパ腫である場合がある。

( 項目 2 1 )

前記 S t a t 3 阻害剤のそれぞれの用量が約 0 . 0 8 m g / k g ~ 約 0 . 5 m g / k g 未満の間であり、かつ、該用量が、経口経路、皮内経路、筋肉内経路、腹腔内経路、静脈内経路、局所的経路、皮下経路および硬膜外経路からなる群から選択される送達経路によって投与される、項目 9 に記載の方法。