

【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 23 年 9 月 22 日 (2011.9.22)

【公表番号】特表 2009-502971 (P2009-502971A)

【公表日】平成 21 年 1 月 29 日 (2009.1.29)

【年通号数】公開・登録公報 2009-004

【出願番号】特願 2008-524273 (P2008-524273)

【国際特許分類】

C 07 K 5/027 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 K 9/08 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 38/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 K 47/48 (2006.01)

A 61 K 47/42 (2006.01)

A 61 K 47/16 (2006.01)

【F I】

C 07 K 5/027

A 61 P 35/02

A 61 K 9/08

A 61 P 43/00 1 2 1

A 61 K 37/02

A 61 P 35/00

A 61 K 47/48

A 61 K 47/42

A 61 K 47/16

【手続補正書】

【提出日】平成 23 年 8 月 4 日 (2011.8.4)

【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

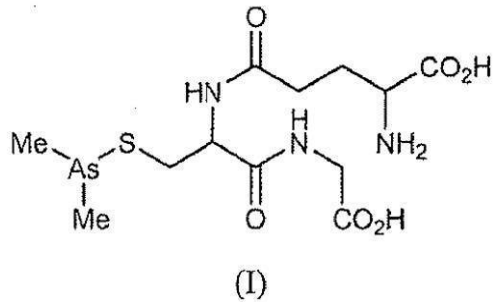
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

結晶型での融点が 160 超、170 超、180 超、160 - 220 の範囲、180 - 200 の範囲、または 185 - 195 の範囲である、式 (I) の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩の結晶型

【化 1】



°

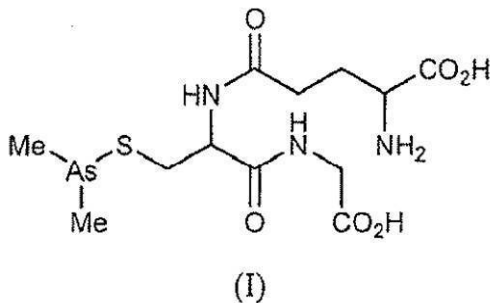
【請求項 2】

前記化合物がピリジン塩酸塩を実質的に含まない、請求項 1 に記載の結晶型。

【請求項 3】

ピリジン塩酸塩を実質的に含まない、式 (I) の構造を有する化合物または薬学的に許容されるその塩の結晶型であって、その結果、該ピリジン塩酸塩含量が、5 重量%未満、2 重量%未満、もしくは 1 重量%未満であるか、または該化合物がピリジン塩酸塩を含まない、結晶型

【化 2】



°

【請求項 4】

前記化合物が、ピリジン塩酸塩を含まない、請求項 3 に記載の結晶型。

【請求項 5】

請求項 1 - 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の結晶型、ならびに薬学的に許容される担体または希釈剤を含有する医薬組成物であって、好ましくは、該医薬組成物は、pH 4 - 7 の範囲の水溶液である、医薬組成物。

【請求項 6】

水分含量が約 5 % 未満、または約 2 % 未満である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記医薬組成物が凍結乾燥物である、請求項 5 または 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

一種または複数のほかの薬剤または療法と組み合わせて、請求項 1 - 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の結晶型を含有する医薬組成物であって、該ほかの薬剤または療法が、(i) シスプラチン (CDDP)、カルボプラチン、プロカルバジン、メクロレタミン、シクロホスファミド、カンプトテシン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ニトロスウレア、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキシルビシン、プレオマイシン、プリコマイシン、マイトマイシン、エトポシド (VP16)、タモキシフェン、ラロキシフェン、エストロゲン受容体結合因子、タキソール、ゲンシタビン、ナベルピン、ファルネシル-蛋白質トランスフェラーゼインヒビター、トランスプラチナ、5-フルオロウラシル、ビンクリスチン、ビンブラスチンおよびメトトレキサート、あるいはそれらの各類似体または誘導体から選択される化学療

法剤または治療；(i i) 化学療法剤、ラジオヌクレオチド、リシン A 鎖、コレラ毒素および百日咳毒素から選択される薬物またはトキシンと必要に応じてコンジュゲートされる抗体から選択される免疫療法剤または免疫療法；あるいは(i i i) 遺伝子治療から選択される、医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 - 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の結晶型あるいは請求項 5 - 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の、固形腫瘍または血液学的がんのようながんを治療するための医薬の製造における使用。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の使用であって、前記がんが、脳、肺、肝臓、脾臓、腎臓、リンパ節、小腸、膵臓、血球、骨、結腸、胃、乳房、子宮内膜、前立腺、精巣、卵巣、中枢神経系、皮膚、頭頸部、食道、骨髄のがん、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症、骨髄増殖性疾患、または難治性の白血病、または急性前骨髄球性白血病である、使用。

【請求項 11】

前記薬学的有効量が、0.1 - 1000 mg / kg 体重、1 - 500 mg / kg 体重、または 10 - 100 mg / kg である、請求項 9 または 10 に記載の使用。

【請求項 12】

前記結晶型または前記組成物が毎日投与される、請求項 9 ~ 11 のいずれかに記載の使用。

【請求項 13】

前記結晶型または前記組成物が注入によって投与される、請求項 9 ~ 12 のいずれかに記載の使用。

【請求項 14】

請求項 1 - 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の結晶型、あるいは請求項 5 - 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の、一種または複数のほかの薬剤または療法に併せて投与するための医薬の製造における使用であって、該ほかの薬剤または療法が、(i) シスプラチン(C D D P)、カルボプラチン、プロカルバジン、メクロレタミン、シクロホスファミド、カンプトテシン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ニトロソウレア、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、プリコマイシン、マイトマイシン、エトポシド(V P 1 6)、タモキシフェン、ラロキシフェン、エストロゲン受容体結合因子、タキソール、ゲンシタピン、ナベルピン、ファルネシル - 蛋白質トランスフェラーゼインヒビター、トランスプラチナ、5 - フルオロウラシル、ビンクリスチン、ビンブラスチンおよびメトトレキサート、あるいはそれらの各類似体または誘導体から選択される化学療法剤または治療；(i i) 線、X 線および放射性同位体から選択される放射線療法；(i i i) 化学療法剤、ラジオヌクレオチド、リシン A 鎖、コレラ毒素および百日咳毒素から選択される薬物またはトキシンと必要に応じてコンジュゲートされる抗体から選択される免疫療法剤または免疫療法；(i v) 遺伝子治療；あるいは(v) 固形腫瘍または血液学的ながんから選択されるがんの治療のための手術からなる群より選択される、使用。

【請求項 15】

請求項 14 に記載の使用であって、前記がんが、脳、肺、肝臓、脾臓、腎臓、リンパ節、小腸、膵臓、血球、骨、結腸、胃、乳房、子宮内膜、前立腺、精巣、卵巣、中枢神経系、皮膚、頭頸部、食道、骨髄のがん、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症、骨髄増殖性疾患、または難治性の白血病、または急性前骨髄球性白血病である、使用。

【請求項 16】

前記一種または複数のほかの薬剤または療法が抗体であり、該抗体が、がん胎児抗原、前立腺特異抗原、泌尿器腫瘍随伴抗原、胎児抗原、チロシナーゼ(p 9 7)、g p 6 8、T A G - 7 2、H M F G、シアリル - ルイス抗原、M u c A、M u c B、P L A P、エストロゲン受容体、ラミニン受容体、e r b B および p 1 5 5 から選択される腫瘍マーカーを標的とする、請求項 14 に記載の使用。

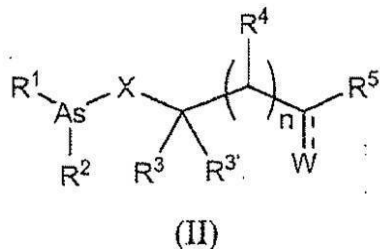
【請求項 17】

前記結晶型または前記組成物および前記一種または複数のほかの薬剤または療法が、前記結晶型または前記組成物の投与と同時に、あるいは該投与の前または後の約5分以内から約48時間以内、または約5分以内から約1時間以内に受けさせるためのものである、請求項14から16のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 18】

式(II)の構造を有する化合物または薬学的に許容されるその塩の合成プロセスであって、

【化3】



式中、

XがSまたはSeであり；

WがO、Sまたは(R)(R)であって、Rの出現が各々、独立してHまたはC₁₋₂アルキルであり；

nが0または1であり；

R¹およびR²が独立してC₁₋₁₀アルキルであり；

R³が-HまたはC₀₋₆アルキル-COOR⁶であり；

R^{3'}がH、アミノ、シアノ、ハロゲン、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、カルボキシル、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルケニル、またはC₁₋₁₀アルキニルであり；

R⁴が-OH、-H、-CH₃、-OC(O)C₁₋₁₀アラルキル、-OC(O)C₁₋₁₀アルキル、-OC(O)アリール、またはグルタミンであり；

R⁵が-OH、シアノ、C₁₋₁₀アルコキシ、アミノ、O-アラルキル、-OC(O)C₁₋₁₀アラルキル、-OC(O)C₁₋₁₀アルキル、-OC(O)アリール、またはグリシン置換基であり；

R⁶がHまたはC₁₋₁₀アルキルであり、
前記化合物の結晶型での融点が160℃超であり、

前記プロセスは、

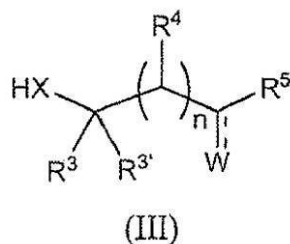
R¹およびR²が独立してC₁₋₁₀アルキルである式：

(R¹)(R²)AsCl

の構造を有する化合物と、以下の式(III)の構造を有する化合物とを、水性またはアルコール性溶媒系中で反応させる工程を含み、

ここで、該式(III)は

【化4】



であって、式中、

R³が-HまたはC₀₋₆アルキル-COOR⁶であり；

R^3 が H、アミノ、シアノ、ハロゲン、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、カルボキシル、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルケニル、または C_{1-10} アルキニルであり；

R^4 が -OH、-H、-CH₃、-OC(O) C_{1-10} アラルキル、-OC(O) C_{1-10} アルキル、-OC(O)アリール、またはグルタミン置換基であり；

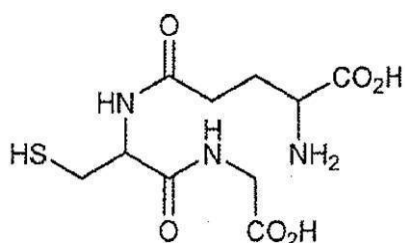
R^5 が -OH、シアノ、 C_{1-10} アルコキシ、アミノ、O-アラルキル、-OC(O) C_{1-10} アラルキル、-OC(O) C_{1-10} アルキル、-OC(O)アリール、またはグリシン置換基であり；

R^6 が H または C_{1-10} アルキルである、合成プロセス。

【請求項 19】

式 (III) の前記化合物が、

【化 5】

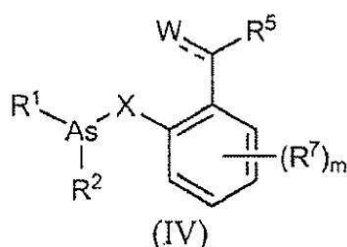


の構造を有する、請求項 18 に記載の合成プロセス。

【請求項 20】

式 (IV) の化合物の合成プロセスであって、

【化 9】



式 (IV) 中、

X が S または Se であり；

W が O、S または (R)(R) であって、R の出現が各々、独立して H または C_{1-2} アルキルであり；

R^1 および R^2 が独立して C_{1-10} アルキルであり；

R^5 が -OH、シアノ、 C_{1-10} アルコキシ、アミノ、O-アラルキル、O-アラルキル、-OC(O) C_{1-10} アラルキル、-OC(O) C_{1-10} アルキル、-OC(O)アリール、またはグリシン置換基であり；

R^6 が H または C_{1-10} アルキルであり；

R^7 がハロゲン、-OH、 C_{0-6} アルキル-COOR⁶、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、アミド、シアノ、およびニトロから選択され；

m が 0 - 4 の整数であり、

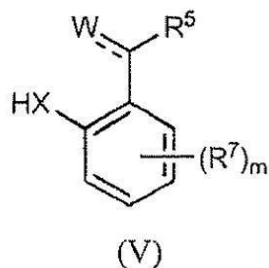
ここで、 R^1 および R^2 が独立して C_{1-10} アルキルである式：

(R^1)(R^2)AsCl

の構造を有する化合物と、式 (V) の構造を有する化合物とは、水性またはアルコール性溶媒系中で反応され、

該式 (V) は

【化 10】



であって、式 (V) 中の

X が S または Se であり；

W が O、S または (R) (R) であって、R が各々、独立して H または C₁ - 2 アルキルであり；

R⁵ が - OH、シアノ、C₁ - 10 アルコキシ、アミノ、O - アラルキル、O - アラルキル、- OC(O)C₁ - 10 アラルキル、- OC(O)C₁ - 10 アルキル、- OC(O)アリール、またはグリシン置換基であり；

R⁶ が H または C₁ - 10 アルキルであり；

R⁷ がハロゲン、- OH、C₀ - 6 アルキル - COOR⁶、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、アミノ、アミド、シアノ、およびニトロから選択され；

m が 0 - 4 の整数である、

合成プロセス。

【請求項 21】

前記溶媒系がエタノールおよび水を含む、請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の合成プロセス。

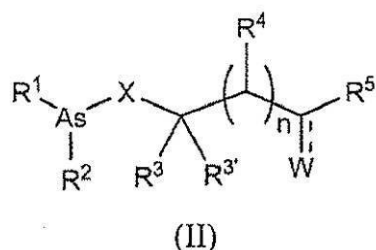
【請求項 22】

前記化合物をピリジンの存在下で反応させる、請求項 21 に記載の合成プロセス。

【請求項 23】

ピリジン塩酸塩と混合された式 (II) の化合物の精製プロセスであって、

【化 11】



式 (II) 中、

X が S または Se であり；

W が O、S または (R) (R) であって、R の出現が各々、独立して H または C₁ - 2 アルキルであり；

n が 0 または 1 であり；

R¹ および R² が独立して C₁ - 10 アルキルであり；

R³ が - H または C₀ - 6 アルキル - COOR⁶ であり；

R^{3'} が H、アミノ、シアノ、ハロゲン、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、カルボキシル、C₁ - 10 アルキル、C₁ - 10 アルケニル、または C₁ - 10 アルキニルであり；

R⁴ が - OH、- H、- CH₃、- OC(O)C₁ - 10 アラルキル、- OC(O)C₁ - 10 アルキル、- OC(O)アリール、またはグルタミンであり；

R⁵ が - OH、シアノ、C₁ - 10 アルコキシ、アミノ、O - アラルキル、- OC(O)C₁ - 10 アラルキル、- OC(O)C₁ - 10 アルキル、- OC(O)アリール、ま

たはグリシン置換基であり；

R^6 が H または C_{1-10} アルキルであり、

前記精製プロセスは、

(工程 a) 式 (I I) の化合物に充分量のエタノールを合わせてスラリーを形成する工程

、

(工程 b) 前記スラリーをある時間攪拌する工程、および

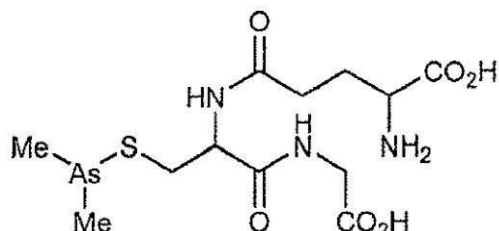
(工程 c) 前記スラリーをろ過する工程

を含む精製プロセス。

【請求項 24】

式 (I I) の前記化合物が

【化 12】

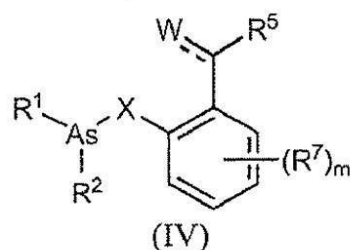


であるか、または薬学的に許容されるその塩である、請求項 23 に記載の精製プロセス。

【請求項 25】

ピリジン塩酸塩と混合された式 (I V) の化合物の精製プロセスであって、

【化 13】



式 (I V) 中、

X が S または Se であり；

W が O、S または (R) (R) であって、R の出現が各々、独立して H または C_{1-2} アルキルであり；

R^1 および R^2 が独立して C_{1-10} アルキルであり；

R^5 が -OH、シアノ、 C_{1-10} アルコキシ、アミノ、O-アラルキル、O-アラルキル、-OC(O) C_{1-10} アラルキル、-OC(O) C_{1-10} アルキル、-OC(O)アリール、またはグリシン置換基であり；

R^6 が H または C_{1-10} アルキルであり；

R^7 がハロゲン、-OH、 C_{0-6} アルキル-COOR⁶、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、アミド、シアノ、およびニトロから選択され；

m が 0 - 4 の整数であり、

前記精製プロセスは、

(工程 a) 式 (I V) の化合物に充分量のエタノールを合わせてスラリーを形成する工程

、

(工程 b) 前記スラリーをある時間攪拌する工程、および

(工程 c) 前記スラリーをろ過する工程

を含む精製プロセス。