

【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 21 年 5 月 7 日 (2009.5.7)

【公表番号】特表 2008-545670 (P2008-545670A)

【公表日】平成 20 年 12 月 18 日 (2008.12.18)

【年通号数】公開・登録公報 2008-050

【出願番号】特願 2008-512729 (P2008-512729)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/35 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/683 (2006.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/35

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/683

A 6 1 K 31/436

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成 21 年 3 月 18 日 (2009.3.18)

【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

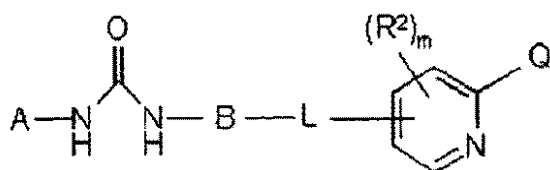
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 種の式 I の化合物、または、その医薬的に許容し得る塩、多形、溶媒和物、水和物、代謝物、プロドラッグまたはジアステレオ異性体、および、少なくとも 1 種の P I 3 K / A K T シグナル伝達経路阻害剤である第 2 の化合物を含む組合せであって、式 I の化合物が、

【化 1】



(I)

[式中、

Q は - C (O) R_x であり、

R_x は、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは NR_aR_b であり、 R_a および R_b は、独立して：

a) 水素；

b) - ヒドロキシ、

- C_{1-4} アルコキシ、

- ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ベンゾオキサゾール、イソキノリン、キノリンおよびイミダゾピリミジンから選択されるヘテロアリール基、

- テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、1,3 - ジオキソラン、1,4 - ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピペリジノン、テトラヒドロピリミドン、ペンタメチレンスルフィド、テトラメチレンスルフィド、ジヒドロピラン、ジヒドロフランおよびジヒドロチオフェンから選択される複素環式基、

- アミノ、- NH_2 (1個または2個の C_{1-4} アルキル基により置換されていることもある)、または、

- フェニル

により置換されていることもある C_{1-4} アルキル、

c) - ハロゲン、または、

- アミノ、- NH_2 (1個または2個の C_{1-4} アルキルにより置換されていることもある)

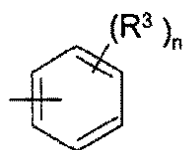
で置換されていることもあるフェニル、または、

d) - ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ベンゾオキサゾール、イソキノリン、キノリンおよびイミダゾピリミジンから選択されるヘテロアリール基；

を表し、

A は、式 1 x x

【化 2】

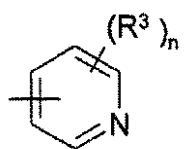


1xx

の置換されていることもあるフェニル基、

式 1 x

【化 3】

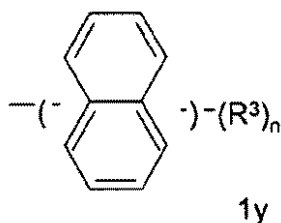


1x

の置換されていることもあるピリジニル基、

または、式 1 y

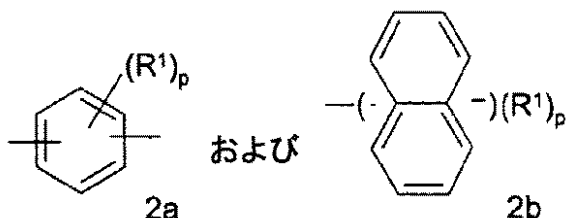
【化 4】



の置換されていることもあるナフチル部分であり、

B は、式 2 a および 2 b

【化 5】



の置換されていることもあるフェニルまたはナフチルであり、

L は、- S - または - O - の架橋基であり；

p は、0、1、2、3 または 4 であり、

n は、0、1、2、3、4、5 または 6 であり、

m は、0、1、2 または 3 であり、

各 R^1 は、独立して、ハロゲン、 C_{1-5} ハロアルキル、 NO_2 、 $C(O)NR^4R^5$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ジアルキルアミン、 C_{1-3} アルキルアミン、 CN 、アミノ、ヒドロキシまたは C_{1-3} アルコキシであり、

各 R^2 は、独立して、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、N - オキシまたは N - ヒドロキシであり、

各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 R^4 、 OR^4 、 $S(O)R^4$ 、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)NR^4R^5$ 、オキシ、シアノまたはニトロ (NO_2) であり、

R^4 および R^5 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたは過ハロゲン化までのハロゲン化 C_{1-6} アルキルである]

である、組合せ。

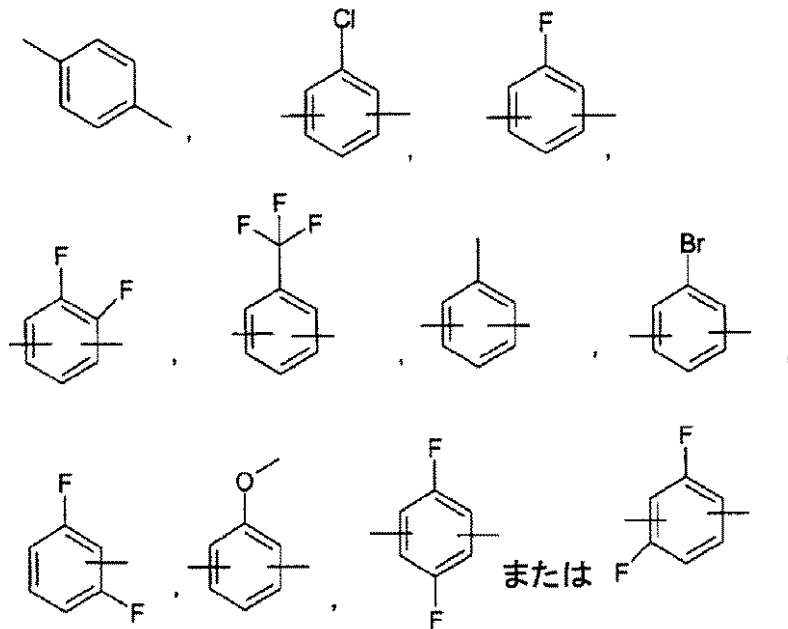
【請求項 2】

式中、

A が、3 - tert ブチルフェニル、5 - tert ブチル - 2 - メトキシフェニル、5 - (トリフルオロメチル) - 2 フェニル、3 - (トリフルオロメチル) - 4 クロロフェニル、3 - (トリフルオロメチル) - 4 - ブロモフェニルまたは 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - クロロ - 2 メトキシフェニルであり；

B が、

【化 6】



であり、

R^1 が、フッ素、塩素、臭素、メチル、 NO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、メトキシ、 SCH_3 、トリフルオロメチルまたはメタンスルホニルであり；

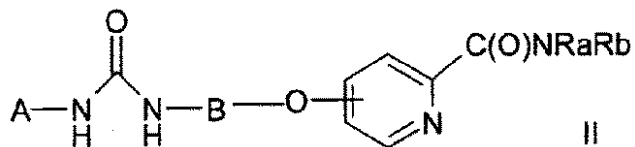
R^2 が、メチル、エチル、プロピル、酸素またはシアノであり、そして、

R^3 が、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、tert-ブチル、塩素、フッ素、臭素、シアノ、メトキシ、アセチル、トリフルオロメタンスルホニル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルチオである、請求項 1 に記載の組合せ。

【請求項 3】

式 I の化合物が、下記式 I I：

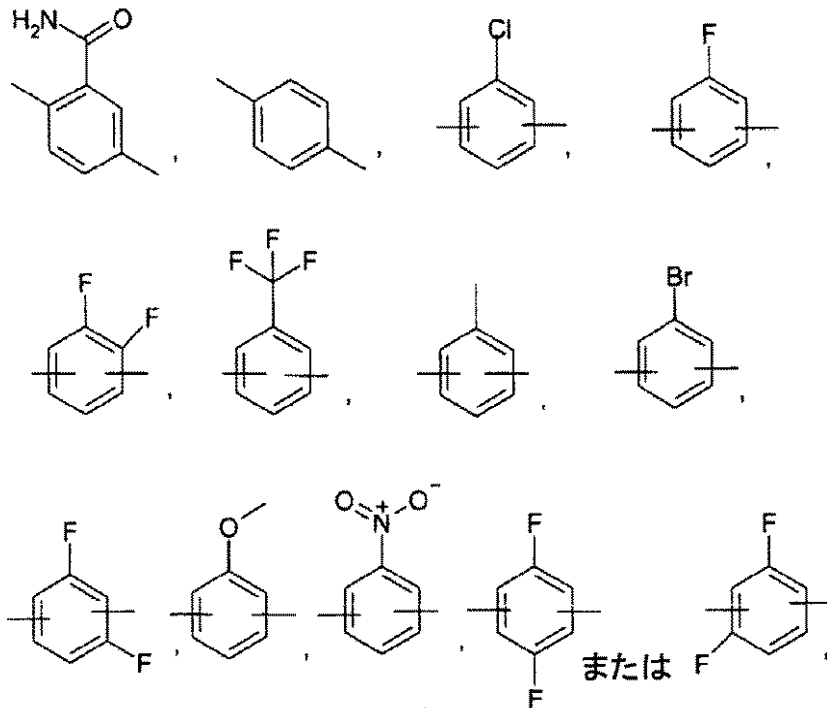
【化 7】



[式中、

R^a および R^b は、独立して水素および $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり、式 I I の B は、

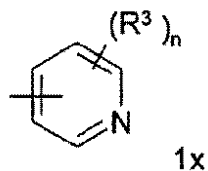
【化 8】



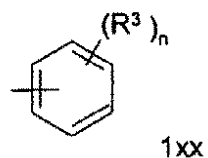
であり、

ここで、ウレア基 (- NH - C (O) - NH -) および酸素架橋基は、B の隣接する環の炭素に結合しておらず、むしろそれらを隔てる 1 個または 2 個の環の炭素が存在し、式 (I I) の A は、

【化 9】



または



であり、

ここで、変数 n は、0、1、2、3 または 4 であり、

R^3 は、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、tert-ブチル、塩素、フッ素、臭素、シアノ、メトキシ、アセチル、トリフルオロメタンスルホニル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルチオである]

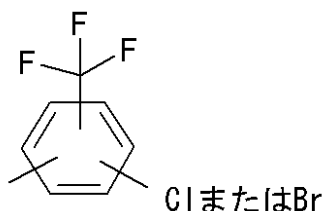
の化合物またはその塩、多形、溶媒和物、水和物、代謝物、プロドラッグもしくはジアステレオ異性体でもある、請求項 1 ないし請求項 2 のいずれかに記載の組合せ。

【請求項 4】

式中、

各 R^3 置換基が、塩素、トリフルオロメチル、tert-ブチルまたはメトキシであり、式 I I の A が

【化 1 0】



であり、

そして、

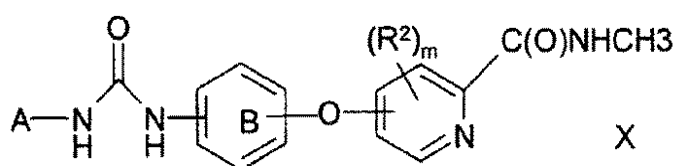
式 I I の B が、フェニレン、フルオロ置換フェニレンまたはジフルオロ置換フェニレンである、

請求項 3 に記載の組合せ。

【請求項 5】

式 I の化合物が、下記式 X :

【化 1 1】

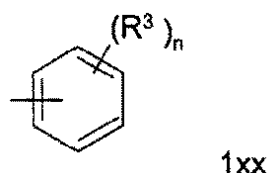


[式中、

フェニル環「B」は 1 個のハロゲン置換基を有することもあり、

A は、式 1 x x

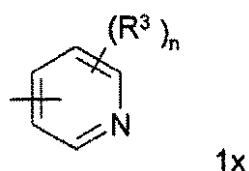
【化 1 2】



の置換されていることもあるフェニル基、

式 1 x

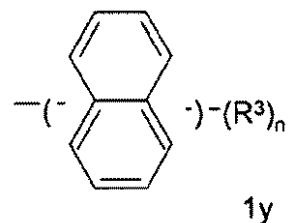
【化 1 3】



の置換されていることもあるピリジニル基、

または、式 1 y

【化 1 4】



の置換されていることもあるナフチル部分であり、

n は、0、1、2、3、4、5 または 6 であり、

m は、0、1、2 または 3 であり、

各 R^2 は、独立して、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 N -オキソまたは N -ヒドロキシであり、

各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 R^4 、 OR^4 、 $S(O)R^4$ 、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)NR^4R^5$ 、オキソ、シアノまたはニトロ(NO_2)であり、そして、

R^4 および R^5 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたは過ハロゲン化までのハロゲン化 C_{1-6} アルキルである]

の化合物またはその塩、多形、溶媒和物、水和物、代謝物、プロドラッグもしくはジアステレオ異性体でもある、請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の組合せ。

【請求項 6】

m がゼロであり、 A が少なくとも 1 個の置換基 R^3 を有する置換フェニルである、請求項 5 に記載の組合せ。

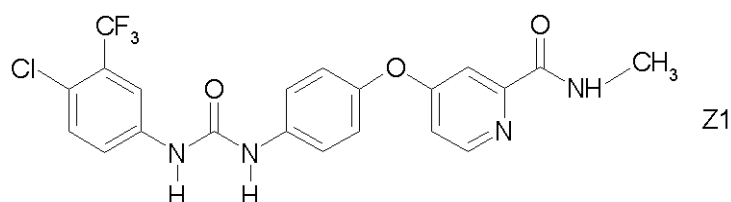
【請求項 7】

R^3 が、ハロゲン、トリフルオロメチルおよび / またはメトキシである、請求項 6 に記載の組合せ。

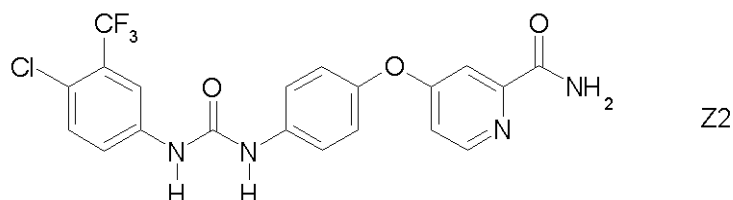
【請求項 8】

式 I の化合物が、下記式 Z 1 または Z 2 :

【化 15】



または



のいずれかの構造を有する化合物またはその塩、多形、溶媒和物、水和物、代謝物、プロドラッグもしくはジアステレオ異性体でもある、請求項 1 に記載の組合せ。

【請求項 9】

式 I の化合物が、式 Z 1 の化合物のトシレート塩である、請求項 8 に記載の組合せ。

【請求項 10】

PI3K / AKT シグナル伝達経路阻害剤が、FTY720、UCN-01、セレコシブおよびその類似体、3-デオキシ-D-ミオ-イノシトール類似体、2'-置換、3'-デオキシ-ホスファチジル-ミオ-イノシトール類似体、3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)誘導体、Ly294002、キナゾリン-4-オン誘導体、3-(ヘテロ)アリールオキシ置換ベンゾ(b)チオフェン誘導体、ピリジン類、半合成ピリジン類、Akt-1-1、Akt-1-1,2、API-59CJ-Ome、1-H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル化合物、インドール-3-カルビノールおよびその誘導体、ペリフォシン、ホスファチジルイノシトールエーテル脂質類似体、トリシリピンおよびFKBP12 エンハンサーからなる化合物の群から選択される、請求項 1 ないし請求項 9 のいずれかに記載の組合せ。

【請求項 11】

セレコシブ類似体が、OSU-03012、OSU-03013 である、請求項 10 に記載の組合せ。

【請求項 12】

3-デオキシ-D-ミオ-イノシトール類似体が PX-316 である、請求項 10 に記載の組合せ。

【請求項 13】

キナゾリン - 4 - オン誘導体が IC 486068 である、請求項 10 に記載の組合せ。

【請求項 14】

半合成ピリジン類が PX - 866 である、請求項 10 に記載の組合せ。

【請求項 15】

該第 2 の化合物が FKB P 12 エンハンサーである、請求項 10 に記載の組合せ。

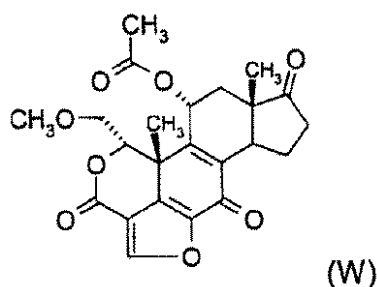
【請求項 16】

PI 3K / AKT シグナル伝達経路阻害剤が、セレコキシブ、OSU - 03012、OSU - 03013、PX - 316、2' - 置換、3' - デオキシ - ホスファチジル - ミオ - イノシトール誘導体、3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) 誘導体、Ly 294002、IC 486068、3 - (ヘテロ) アリールオキシ置換ベンゾ (b) チオフェン誘導体、PX - 866、ペリフォシン、トリシリピン、FKB P 12 エンハンサー、ホスファチジルイノシトールエーテル脂質類似体、ワートマニンもしくはラパマイシンもしくはそれらの誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩である、請求項 1 ないし請求項 9 のいずれかに記載の組合せ。

【請求項 17】

該第 2 の化合物が、式 W :

【化 16】



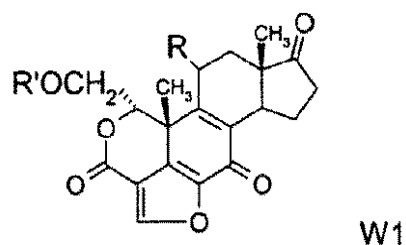
のワートマニン化合物、式 W のワートマニン化合物の誘導体もしくは類似体、式 W のワートマニン化合物の医薬的に許容し得る塩、または、式 W のワートマニン化合物の誘導体もしくは類似体の医薬的に許容し得る塩である、請求項 1 ないし請求項 9 のいずれかに記載の組合せ。

【請求項 18】

該式 W の誘導体または類似体が、

a) 式 W 1

【化 17】

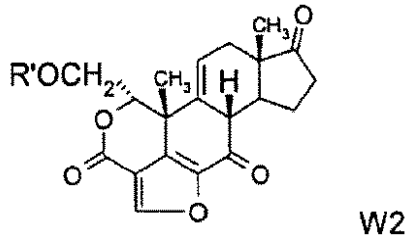


(式中、R は、H (11 - デスアセトキシワートマニン) またはアセトキシであり、R' は C₁ - C₆ アルキルである)

の化合物、

b) 式 W 2

【化 1 8】

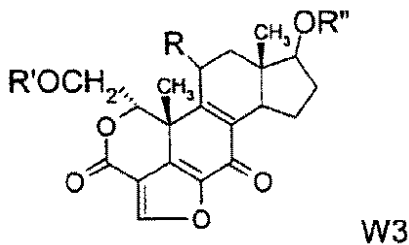


(式中、R'はC₁ - C₆アルキルである)

の 9, 11 - デヒドロデスアセトキシワートマニン化合物、

c) 式 W 3

【化 1 9】

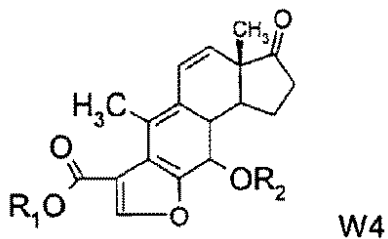


(式中、Rは、Hまたはアセトキシであり、R'はC₁ - C₆アルキルであり、そして、R''は、H、C₁ - C₆アルキル、-C(O)OHまたは-C(O)O-C₁ - C₆アルキルである)

の 17 (- ジヒドロ - ワートマニン化合物、

d) 式 W 4

【化 2 0】

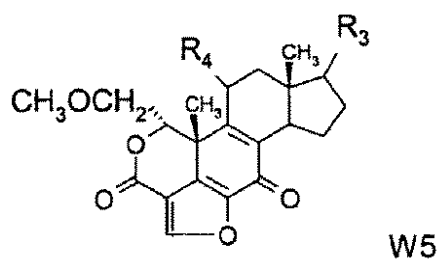


(式中、R₁は、H、メチルまたはエチルであり、R₂はHまたはメチルである)

のワートマニン化合物の A - 環が開裂した酸またはエステル、または、

e) 式 W 5

【化 2 1】



(式中、R₄は=Oまたは-O(CO)R₆であり、R₃は、=O、-OHまたは-O(CO)R₆であり、各R₆は、独立して、フェニル、C₁ - C₆アルキルまたは置換C₁ - C₆アルキルであり、R₄が=Oまたは-OHである場合、R₃は=Oではない)

のワートマニンの 11 - 置換および 17 - 置換誘導体から選択される、請求項 17 に記載の組合せ。

【請求項 1 9】

該第 2 の化合物が A k t - キナーゼ阻害剤である、請求項 1 ないし請求項 9 のいずれか

に記載の組合せ。

【請求項 20】

該第 2 の化合物が、Akt - 1 - 1、Akt - 1 - 1, 2、API - 59CJ - Ome、1 - H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジニル誘導体、インドール - 3 - カルビノールおよびその誘導体、ペリフォシン、ホスファチジルイノシトールエーテル脂質類似体、トリシリピンまたはこれらの医薬的に許容し得る塩である、請求項 1 ないし請求項 9 のいずれかに記載の組合せ。

【請求項 21】

該第 2 の化合物が mTOR 阻害剤である、請求項 1 ないし請求項 9 のいずれかに記載の組合せ。

【請求項 22】

該第 2 の化合物が、ラパマイシン、テムシロリムス、エベロリムス、AP23573、AP23675、AP23464、AP23841、40 - (2 - ヒドロキシエチル) ラパマイシン、40 - [3 - ヒドロキシ (ヒドロキシメチル) メチルプロパノエート] - ラパマイシン、40 - エピ - (テトラゾリル) - ラパマイシン、32 - デオキシラパマイシンもしくは 16 - ペンチニルオキシ - 32 (S) - ジヒドロラパマイシン、SAR943 またはそれらの医薬的に許容し得る塩である、請求項 1 ないし請求項 9 のいずれかに記載の組合せ。

【請求項 23】

式 (I) の化合物およびワートマニンを含む、請求項 1 ないし請求項 9 のいずれかに記載の組合せ。

【請求項 24】

式 (I) の化合物およびラパマイシンを含む、請求項 1 ないし請求項 9 のいずれかに記載の組合せ。

【請求項 25】

該第 2 の化合物が PI3 - キナーゼ阻害剤である、請求項 1 に記載の組合せ。

【請求項 26】

該第 2 の化合物が、セレコキシブ、OSU - 03012、OSU - 03013、PX - 316、2' - 置換 3' - デオキシ - ホスファチジル - ミオ - イノシトール誘導体、3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) 誘導体、Ly294002、IC486068、3 - (ヘテロ) アリールオキシ置換ベンゾ (b) チオフェン誘導体、PX - 866 またはそれらの医薬的に許容し得る塩である、請求項 1 に記載の組合せ。

【請求項 27】

該組合せの有効成分の量が相乗的である、請求項 1 ないし請求項 26 のいずれかに記載の組合せ。

【請求項 28】

癌を処置するための請求項 1 ないし請求項 27 のいずれかに記載の組合せ。

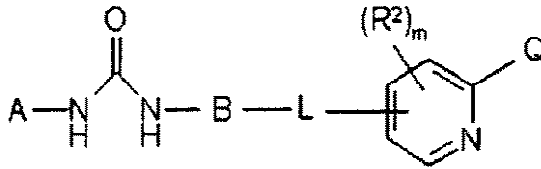
【請求項 29】

該癌が、黒色腫、肝細胞癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌または膵臓癌である、請求項 28 に記載の組合せ。

【請求項 30】

癌の処置用の医薬を製造するための、少なくとも 1 種の式 I の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、多形、溶媒和物、水和物、代謝物、プロドラッグもしくはジアステレオ異性体および少なくとも 1 種の請求項 1 ないし請求項 26 のいずれかに記載の第 2 の化合物の使用であって、該式 I の化合物が、

【化 2 2】



[式中、

Q は - C (O) R_x であり、

R_x は、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシまたは N R_a R_b であり、
R_a および R_b は、独立して：

a) 水素；

b) - ヒドロキシ、

- C₁ - 4 アルコキシ、

- ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ベンゾオキサゾール、イソキノリン、キノリンおよびイミダゾピリミジンから選択されるヘテロアリール基、

- テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、1,3 - ジオキソラン、1,4 - ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピペリジノン、テトラヒドロピリミドン、ペンタメチレンスルフィド、テトラメチレンスルフィド、ジヒドロピラン、ジヒドロフランおよびジヒドロチオフェンから選択される複素環式基、

- アミノ、- NH₂ (1 個または 2 個の C₁ - 4 アルキル基により置換されていることもある)、または、

- フェニル

により置換されていることもある C₁ - 4 アルキル、

c) - ハロゲン、または、

- アミノ、- NH₂ (1 個または 2 個の C₁ - 4 アルキルにより置換されていることもある)

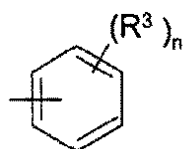
で置換されていることもあるフェニル、または、

d) - ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ベンゾオキサゾール、イソキノリン、キノリンおよびイミダゾピリミジンから選択されるヘテロアリール基；

を表し、

A は、式 1 x x

【化 2 3】

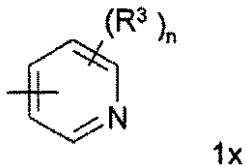


1xx

の置換されていることもあるフェニル基、

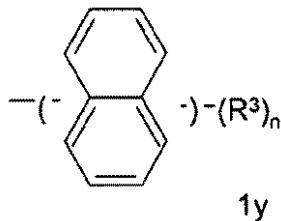
式 1 x

【化 2 4】



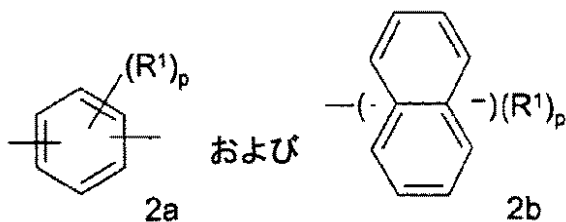
の置換されていることもあるピリジニル基、
または、式 1 y

【化 2 5】



の置換されていることもあるナフチル部分であり、
B は、式 2 a および 2 b

【化 2 6】



の置換されていることもあるフェニルまたはナフチルであり、

L は、- S - または - O - の架橋基であり；

p は、0、1、2、3 または 4 であり、

n は、0、1、2、3、4、5 または 6 であり、

m は、0、1、2 または 3 であり、

各 R^1 は、独立して、ハロゲン、 C_{1-5} ハロアルキル、 NO_2 、 $C(O)NR^4R^5$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ジアルキルアミン、 C_{1-3} アルキルアミン、CN、アミノ、ヒドロキシまたは C_{1-3} アルコキシであり、

各 R^2 は、独立して、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、N - オキソまたは N - ヒドロキシであり、

各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 R^4 、 OR^4 、 $S(O)R^4$ 、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)NR^4R^5$ 、オキソ、シアノまたはニトロ (NO_2) であり、そして、

R^4 および R^5 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたは過ハロゲン化までのハロゲン化 C_{1-6} アルキルである]

である、使用。

【請求項 3 1】

癌を処置するための請求項 1 ないし請求項 2 6 のいずれかに記載の組合せの製造方法。

【請求項 3 2】

該癌が、黒色腫、肝細胞癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌または膵臓癌である、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

請求項 1 ないし請求項 2 9 のいずれかに記載の組合せを含む医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 4 3

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 4 3 】

好ましくは、ウレア基 - NH - C (O) - NH - および架橋基 L は、B の隣接する環の炭素に結合しておらず、むしろそれらを隔てる 1 個または 2 個の環の炭素が存在する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 4 6

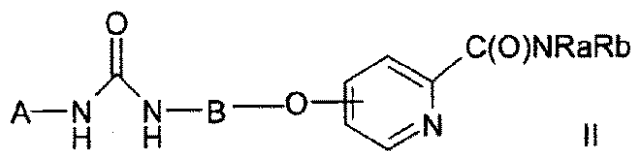
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 4 6 】

関心のある化合物のクラスは、下記式 I I のものである；

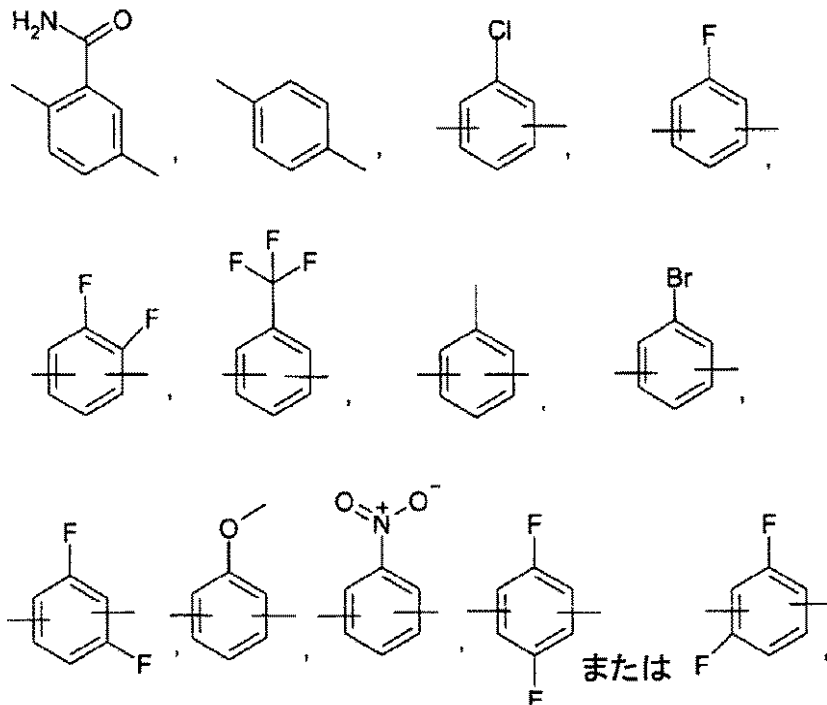
【化 1 3】



[式中、

R a および R b は、独立して水素および C₁ - C₄ アルキルであり、
式 I I の B は、

【化 1 4】

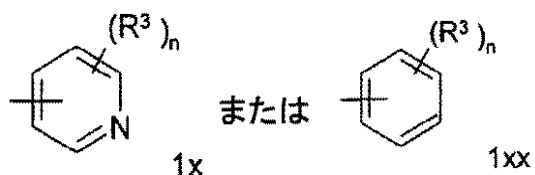


(式中、ウレア基 - NH - C (O) - NH - および酸素架橋基は、B の隣接する環の炭素に結合しておらず、むしろそれらを隔てる 1 個または 2 個の環の炭素が存在する)

であり、

式 (I I) の A は、

【化 1 5】



(式中、変数 n は、0、1、2、3 または 4 である)

であり、

R^3 は、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、tert-ブチル、塩素、フッ素、臭素、シアノ、メトキシ、アセチル、トリフルオロメタンスルホニル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルチオである]。