

【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

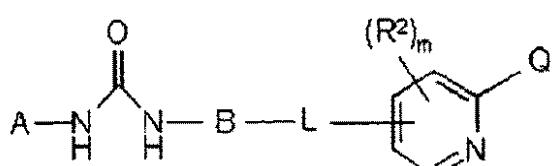
【補正の内容】

【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、ペント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がある)、または、

-フェニル

により置換されていることがある 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がある)

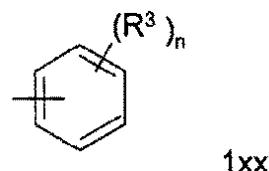
で置換されていることがあるフェニル、または、

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

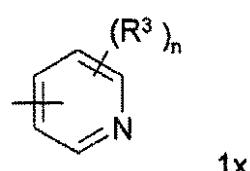
【化 2】



の置換されていることがあるフェニル基、

式 1 x

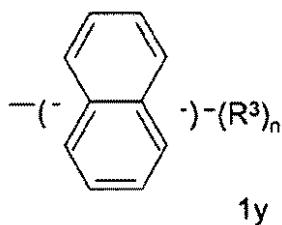
【化 3】



の置換されていることがあるピリジニル基、

または、式 1 y

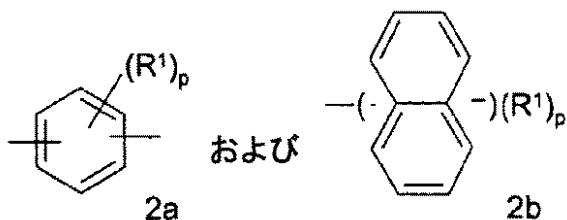
【化4】



の置換されていることがあるナフチル部分であり、

Bは、式2aおよび2b

【化5】



の置換されていることが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R¹は、独立して、ハロゲン、C₁₋₅ハロアルキル、NO₂、C(O)NR⁴R⁵、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ジアルキルアミン、C₁₋₃アルキルアミン、CN、アミノ、ヒドロキシまたはC₁₋₃アルコキシであり、

各R²は、独立して、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、N-オキソまたはN-ヒドロキシであり、

各R³は、独立して、ハロゲン、R⁴、OR⁴、S(O)R⁴、C(O)R⁴、C(O)NR⁴R⁵、オキソ、シアノまたはニトロ(NO₂)であり、

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、C₁₋₆アルキルまたは過ハロゲン化までのハロゲン化C₁₋₆アルキルである]

である、組合せ。

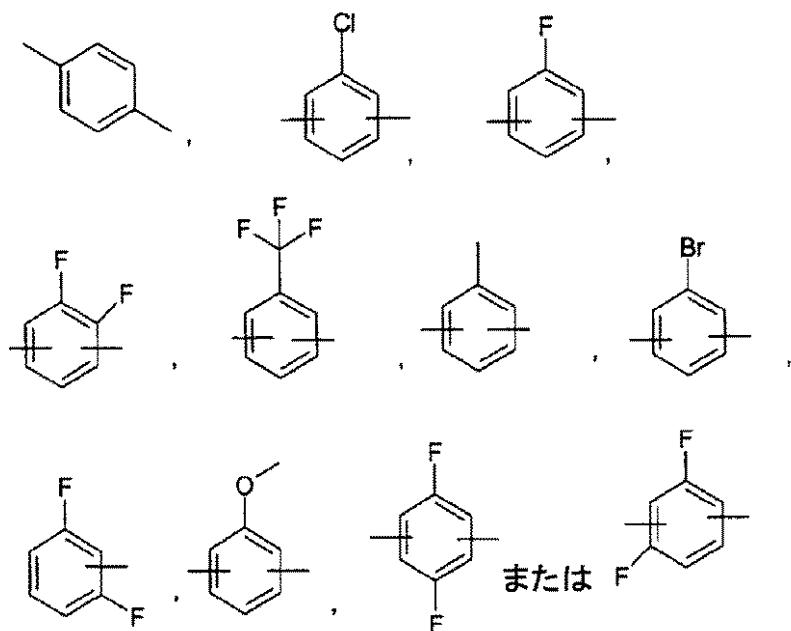
【請求項2】

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 、 $C(O)NH_2$ 、メトキシ、 SC_6H_5 、トリフルオロメチルまたはメタンスルホニルであり；

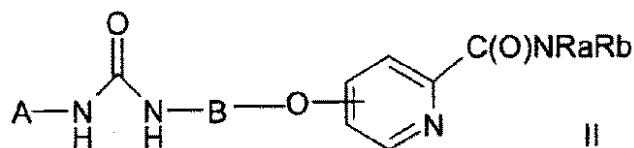
R^2 が、メチル、エチル、プロピル、酸素またはシアノであり、そして、

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II：

【化7】

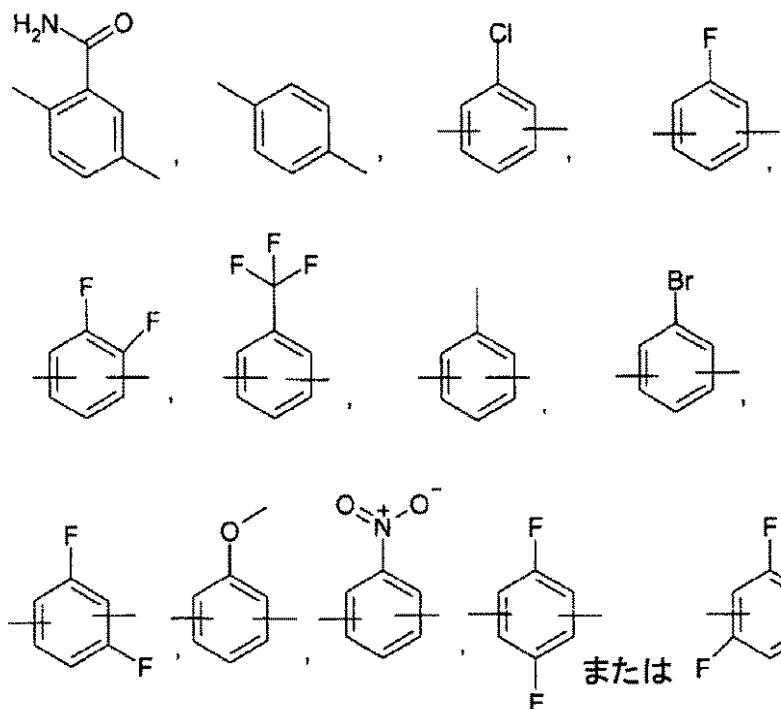


[式中、

R^a および R^b は、独立して水素および $C_1 - C_4$ アルキルであり、

式IIのBは、

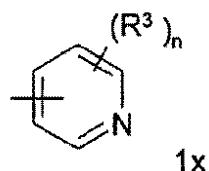
【化 8】



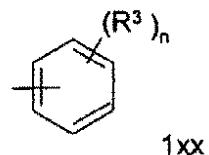
であり、

ここで、ウレア基 (- N H - C (O) - N H -) 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、

R³ 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】

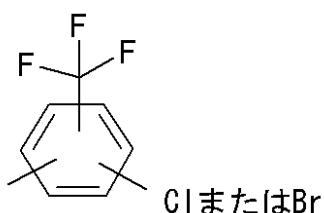
の化合物またはその塩、多形、溶媒和物、水和物、代謝物、プロドラッグもしくはジアステレオ異性体でもある、請求項 1 ないし請求項 2 のいずれかに記載の組合せ。

【請求項 4】

式中、

各 R³ 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10】



であり、

そして、

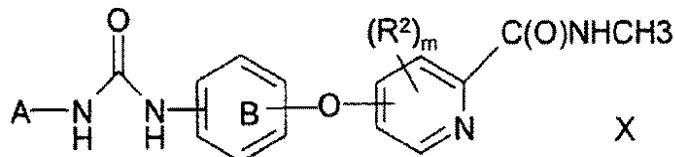
式IのBが、フェニレン、フルオロ置換フェニレンまたはジフルオロ置換フェニレンである、

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11】

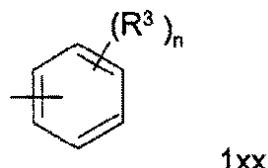


[式中、

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1xx

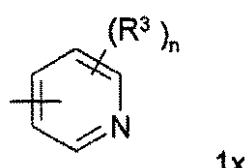
【化12】



の置換されていることもあるフェニル基、

式1x

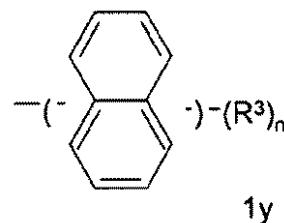
【化13】



の置換されているもあるピリジニル基、

または、式1y

【化14】



の置換されている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 R² は、独立して、C₁ - 5 アルキル、C₁ - 5 ハロアルキル、C₁ - 3 アルコキシ、N - オキソまたはN - ヒドロキシであり、

各 R³ は、独立して、ハロゲン、R⁴、OR⁴、S(O)R⁴、C(O)R⁴、C(O)NR⁴R⁵、オキソ、シアノまたはニトロ(NO₂)であり、そして、

R⁴ および R⁵ は、独立して、水素、C₁ - 6 アルキルまたは過ハロゲン化までのハロゲン化 C₁ - 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 R³ を有する置換フェニルである、請求項 5 に記載の組合せ。

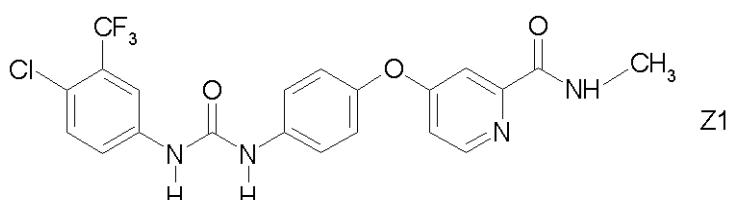
【請求項 7】

R³ 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。

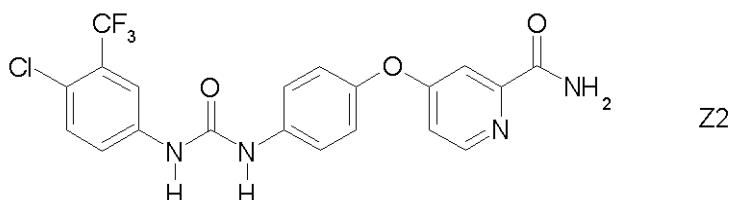
【請求項 8】

式 I の化合物が、下記式 Z1 または Z2 :

【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 Z1 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】

P I 3 K / A K T シグナル伝達経路阻害剤が、FTY720、UCN-01、セレコキ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、トリシリビンおよび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】

セレコキシブ類似体が、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I C 4 8 6 0 6 8である、請求項10に記載の組合せ。

【請求項 14】

半合成ビリジン類がP X - 8 6 6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F K B P 1 2 エンハンサーである、請求項10に記載の組合せ。

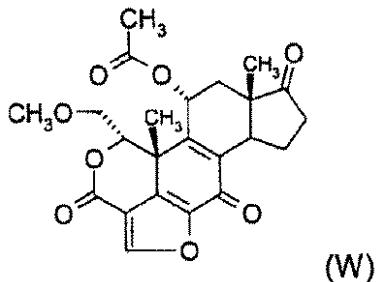
【請求項 16】

P I 3 K / A K T シグナル伝達経路阻害剤が、セレコキシブ、O S U - 0 3 0 1 2 、O S U - 0 3 0 1 3 、P X - 3 1 6 、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、L y 2 9 4 0 0 2 、I C 4 8 6 0 6 8 、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、P X - 8 6 6 、ペリフォシン、トリシリビン、F K B P 1 2 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バ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】



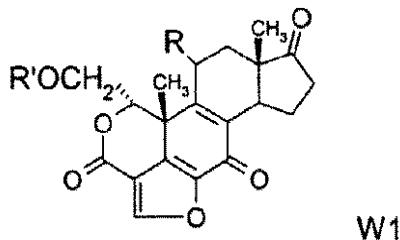
のワートマニン化合物、式Wのワートマニン化合物の誘導体もしくは類似体、式Wのワートマニン化合物の医薬的に許容し得る塩、または、式Wのワートマニン化合物の誘導体もしくは類似体の医薬的に許容し得る塩である、請求項1ないし請求項9のいずれかに記載の組合せ。

【請求項 18】

該式Wの誘導体または類似体が、

a) 式W1

【化17】

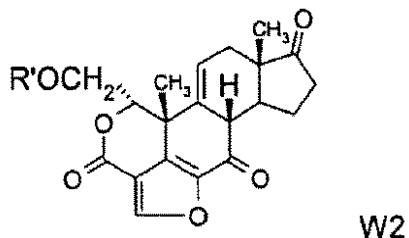


(式中、Rは、H(11-デスマセトキシワートマニン)またはアセトキシであり、R'はC₁-C₆アルキルである)

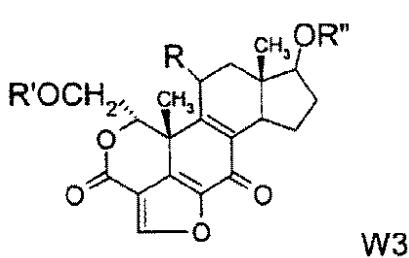
の化合物、

b) 式W2

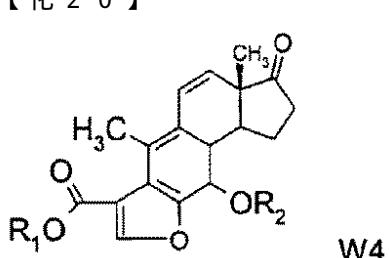
【化18】



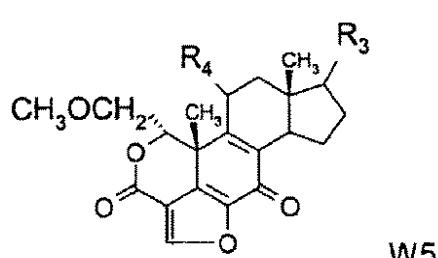
(式中、R'はC₁ - C₆アルキルである)
の9,11-デヒドロデスアセトキシワートマニン化合物、
c)式W3



(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W4



(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W5



(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19】

該第2の化合物がAkt-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、A k t - 1 - 1、A k t - 1 - 1, 2、A P I - 5 9 C J - O m e 、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、トリシリビ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m T O R 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、A P 2 3 5 7 3、A P 2 3 6 7 5、A P 2 3 4 6 4、A P 2 3 8 4 1、4 0 - (2 - ヒドロキシエチル) ラパマイシン、4 0 - [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、4 0 - エピ - (テトラゾリル) - ラパマイシン、3 2 - デオキソラパマイシンもしくは1 6 - ペンチニルオキシ - 3 2 (S) - ジヒドロラパマイシン、S A R 9 4 3 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P I 3 - 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、O S U - 0 3 0 1 2、O S U - 0 3 0 1 3、P X - 3 1 6、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、L y 2 9 4 0 0 2、I C 4 8 6 0 6 8、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、P X - 8 6 6 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。

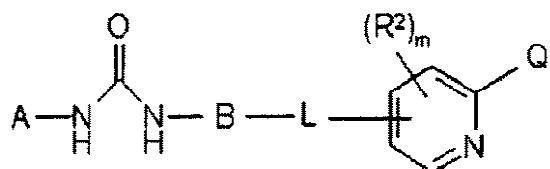
【請求項 29】

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、乳癌または脾臓癌である、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22】



[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、ペント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もある）

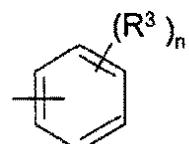
で置換されているもあるフェニル、または、

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××

【化23】

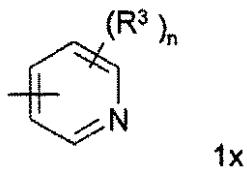


1xx

の置換されているもあるフェニル基、

式1×

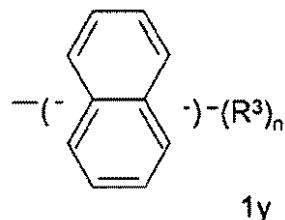
【化24】



の置換されていることもあるピリジニル基、

または、式1y

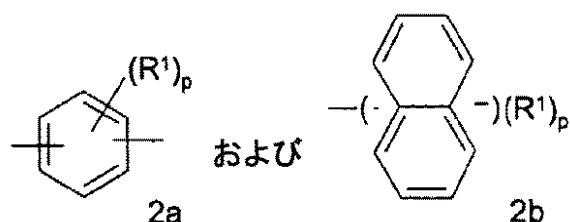
【化25】



の置換されているもあるナフチル部分であり、

Bは、式2aおよび2b

【化26】



の置換されている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R¹は、独立して、ハロゲン、C₁₋₅ハロアルキル、NO₂、C(O)NR⁴R⁵、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ジアルキルアミン、C₁₋₃アルキルアミン、CN、アミノ、ヒドロキシまたはC₁₋₃アルコキシであり、

各R²は、独立して、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、N-オキソまたはN-ヒドロキシであり、

各R³は、独立して、ハロゲン、R⁴、OR⁴、S(O)R⁴、C(O)R⁴、C(O)NR⁴R⁵、オキソ、シアノまたはニトロ(NO₂)であり、そして、

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、C₁₋₆アルキルまたは過ハロゲン化までのハロゲン化C₁₋₆アルキルである]

である、使用。

【請求項31】

癌を処置するための請求項1ないし請求項26のいずれかに記載の組合せの製造方法。

【請求項32】

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31に記載の方法。

【請求項33】

請求項1ないし請求項29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】0043

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0043】

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】0046

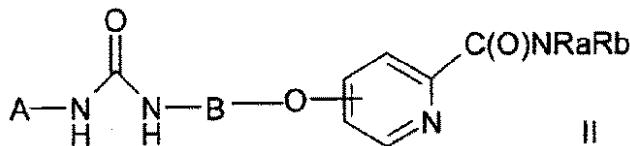
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

関心のある化合物のクラスは、下記式 II のものである；

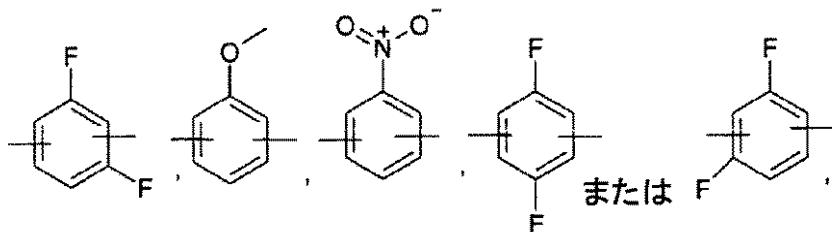
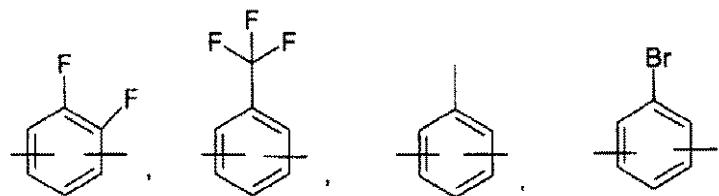
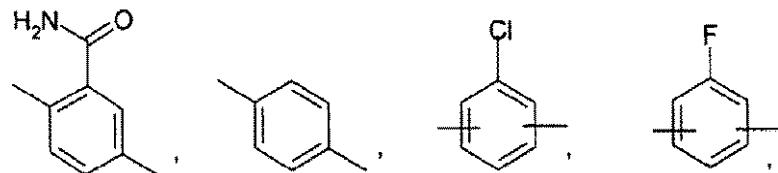
【化13】



[式中、

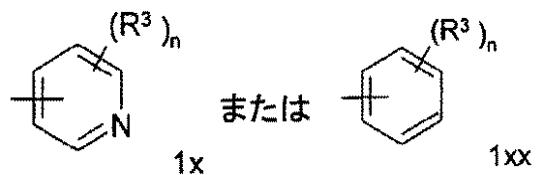
R a および R b は、独立して水素および C₁ - C₄ アルキルであり、
式 II の B は、

【化14】



(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 (II) の A は、

【化15】



または

(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、*t*-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]。