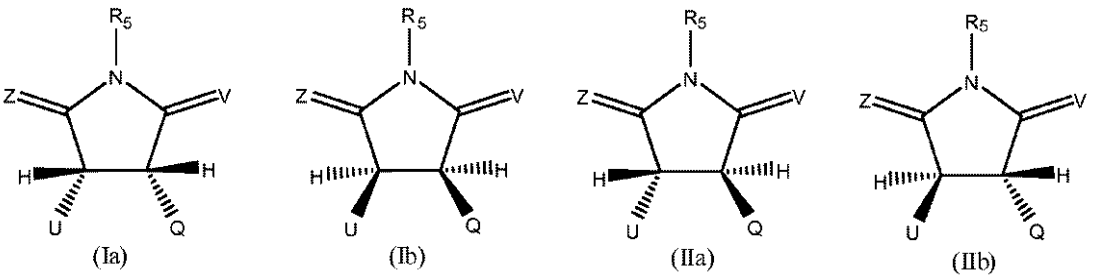
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成24年6月28日(2012.6.28)

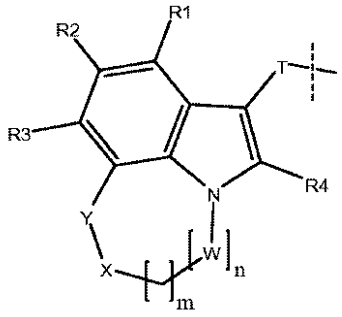
【公表番号】特表2010-530884(P2010-530884A)
【公表日】平成22年9月16日(2010.9.16)
【年通号数】公開・登録公報2010-037
【出願番号】特願2010-513422(P2010-513422)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 471/16　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/437　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 471/16　ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 45/00
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｋ 31/437
Ａ６１Ｐ 35/04
Ａ６１Ｐ 43/00　１２３
Ａ６１Ｐ 43/00　１２１

【手続補正書】
【提出日】平成23年5月13日(2011.5.13)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１５】
本発明は、細胞増殖性障害を治療する方法であって、この治療を必要とする対象に治療有効量の請求項１に記載の式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａまたはＩＩｂの化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグもしくは代謝産物を、薬学的に許容される担体と組み合わせて投与し、前記細胞増殖性障害が治療される方法をさらに提供する。一実施形態では、増殖性障害（ｏｒｄｅｒ）を有する細胞はｃ－Ｍｅｔをコードするｄｎａを含む。他の実施形態では、細胞は構成的に高められたｃ－Ｍｅｔ活性を有する。
本発明は、例えば以下の項目を提供する。
（項目１）
式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａまたはＩＩｂの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩：
【化４７】

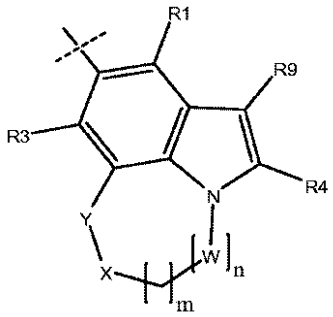


（式中、Ｕは、

【化４８】

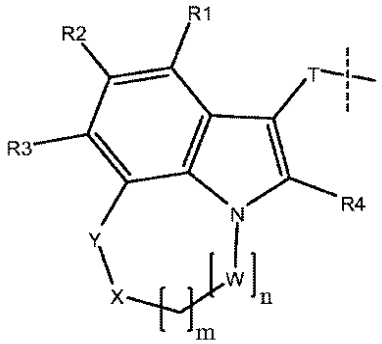


または

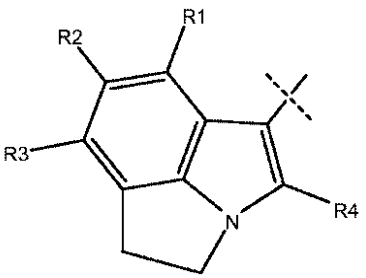


から独立に選択され、
Ｒ１、Ｒ２およびＲ３は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＮＲ７Ｒ８、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）置換アルキル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）シクロアルキル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）置換シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）シクロアルキルおよび－Ｏ－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）置換シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、
Ｒ４、Ｒ７およびＲ８は、Ｈ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルおよび－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）置換アルキルからなる群から独立に選択され、
Ｒ５は、Ｈ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルおよび－ＣＨ$_2$Ｒ６からなる群から選択され、
Ｒ６は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（－ＯＨ）（－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（－ＯＨ）（－Ｏ－（ＣＨ$_2$）－フェニル）、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｏ－（ＣＨ$_2$）－フェニル）$_2$、カルボン酸基、アミノカルボン酸基およびペプチドからなる群から選択され、
Ｒ９は、Ｈ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）置換アルキル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）シクロアルキル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）置換シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、
Ｑは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換ヘテロシクリルおよび置換アルキルからなる群から選択され、
Ｔは－ＣＨ$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－または結合であり、Ｔが結合であり、Ｙが結合であり、Ｗが結合であり、Ｘが－ＣＨ$_2$－であり、ｍ＝１である場合、ｎ＝１であり、
ＶおよびＺは、Ｏ、ＳおよびＨ$_2$からなる群から独立に選択され、
Ｘは、－ＣＨ$_2$－、－ＮＲ８、Ｓ、Ｏ、および結合からなる群から独立に選択され、
ＹおよびＷは独立に－ＣＨ$_2$－または結合であり、
ｍは１または２であり、
ｎは１または２であり、
ただし、ＸとＹとＷがすべて結合であることはない）。
（項目２）
Ｑはインドリル基、あるいはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）フルオロ－置換アルキル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）シクロアルキル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）フルオロ－置換シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）フルオロ－置換アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）シクロアルキルおよび－Ｏ－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）フルオロ－置換シクロアルキル、－アリール、－Ｏ－アリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル－アリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル－複素環および－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルからなる群から独立に選択される一つまたは複数の置換基で置換されたインドリル基である、項目１に記載の化合物。
（項目３）

Ｑが、２－クロロフェニルまたは３－メトキシフェニルである、項目１に記載の化合物。
（項目４）
ＶおよびＺがＯである、項目１に記載の化合物。
（項目５）
Ｒ５がＨである、項目１に記載の化合物。
（項目６）
Ｘが、－（ＮＲ８）－、Ｓ、およびＯから選択される、項目１に記載の化合物。
（項目７）
Ｘが－ＣＨ$_2$－である、項目１に記載の化合物。
（項目８）
Ｙが結合である、項目７に記載の化合物。
（項目９）
ｍが２である、項目８に記載の化合物。
（項目１０）
Ｗが－ＣＨ$_2$－である、項目９に記載の化合物。
（項目１１）
ｎが１である、項目１０に記載の化合物。
（項目１２）
Ｕが、
【化４９】

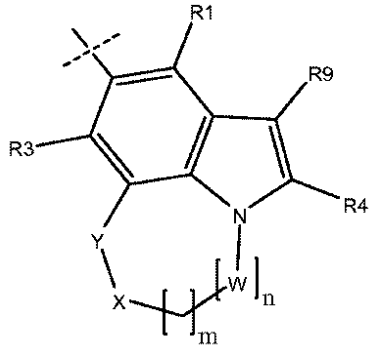


である、項目１に記載の化合物。
（項目１３）
Ｔが－ＣＨ$_2$－である、項目６に記載の化合物。
（項目１４）
Ｔが－Ｃ（Ｏ）－である、項目６に記載の化合物。
（項目１５）
Ｕが、
【化５０】



である、項目６に記載の化合物。

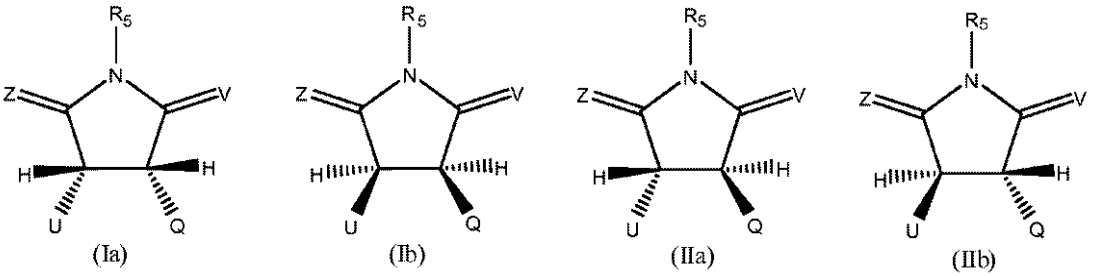
（項目１６）
Ｕが、
【化５１】



である、項目１に記載の化合物。
（項目１７）
（±）－トランス－３－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－１－イルメチル）－４－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ピロリジン－２，５－ジオン、（±）－シス－３－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－１－カルボニル）－４－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ピロリジン－２，５－ジオン、（±）－トランス－３－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－８－イル）－４－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ピロリジン－２，５－ジオン、（±）－トランス－３－（５－ブロモ－１Ｈ－インドール－３－イル）－４－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－８－イル）－ピロリジン－２，５－ジオン、（±）－トランス－３－（２－クロロ－フェニル）－４－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－８－イル）－ピロリジン－２，５－ジオン、（±）－トランス－３－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－８－イル）－４－（３－メトキシ－フェニル）－ピロリジン－２，５－ジオンおよび（±）－トランス－３－（４，５－ジヒドロ－ピロロ［３，２，１－ｈｉ］インドール－１－イル）－４－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ピロリジン－２，５－ジオンからなる群から選択される、項目１に記載の化合物。
（項目１８）
項目１に記載の式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａまたはＩＩｂの化合物または薬学的に許容されるその塩を、一つまたは複数の薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて含む、医薬組成物。
（項目１９）
第２の化学療法剤をさらに含む、項目１８に記載の医薬組成物。
（項目２０）
前記第２の化学療法剤が、タモキシフェン、ラロキシフェン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、トラスツズマブ、イマチニブ、パクリタキセル、シクロホスファミド、ロバスタチン、ミノシン、ゲムシタビン、ａｒａＣ、５－フルオロウラシル、メトトレキサート、ドセタキセル、ゴセレリン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ノコダゾール、テニポシド、エトポシド、ゲムシタビン、エポチロン、ナベルビン、カンプトテシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、ミトキサントロン、アムサクリン、ドキソルビシン、エピルビシンまたはイダルビシンからなる群から選択される、項目１９に記載の医薬組成物。
（項目２１）
細胞増殖性障害を治療する方法であって、該治療を必要とする対象に、治療有効量の項目１に記載の式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａまたはＩＩｂの化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグもしくは代謝産物を、薬学的に許容される担体と組み合

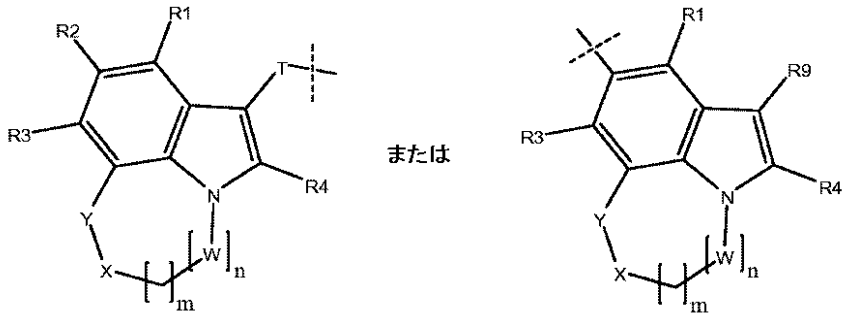
わせて投与することを含み、該細胞増殖性障害が治療される方法。
（項目２２）
前記細胞増殖性障害が前癌状態である、項目２１に記載の方法。
（項目２３）
前記細胞増殖性障害が癌である、項目２１に記載の方法。
（項目２４）
前記癌が、肺癌、結腸癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、慢性骨髄性白血病、黒色腫または卵巣癌である、項目２１に記載の方法。
（項目２５）
前記式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａまたはＩＩｂの化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグもしくは代謝産物を、第２の化学療法剤と合わせて投与する、項目２１に記載の方法。
（項目２６）
前記第２の化学療法剤が、タモキシフェン、ラロキシフェン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、トラスツズマブ、イマチニブ、パクリタキセル、シクロホスファミド、ロバスタチン、ミノシン、ゲムシタビン、ａｒａＣ、５－フルオロウラシル、メトトレキサート、ドセタキセル、ゴセレリン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ノコダゾール、テニポシド、エトポシド、ゲムシタビン、エポチロン、ナベルビン、カンプトテシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、ミトキサントロン、アムサクリン、ドキソルビシン、エピルビシンまたはイダルビシンからなる群から選択される、項目２５に記載の方法。
（項目２７）
前記癌治療が腫瘍サイズの縮小を含む、項目２１に記載の方法。
（項目２８）
前記癌が転移性癌である、項目２１に記載の方法。
（項目２９）
前記癌の治療が転移性癌細胞浸潤の阻害を含む、項目２８に記載の方法。
（項目３０）
前記増殖性障害を有する細胞がｃ－ＭｅｔをコードするＤＮＡを含む、項目２１に記載の方法。
（項目３１）
前記細胞が構成的に高められたｃ－Ｍｅｔ活性を有する、項目３０に記載の方法。

【手続補正２】
【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Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａまたはＩＩｂの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩：
【化４７】



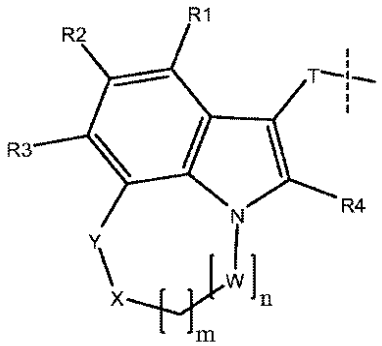
(Ia) (Ib) (IIa) (IIb)

（式中、Ｕは、
【化４８】

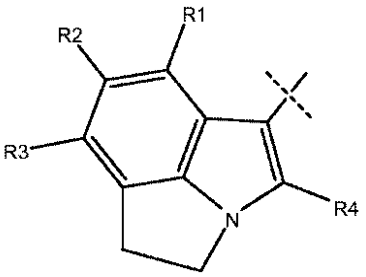


から独立に選択され、
Ｒ１、Ｒ２およびＲ３は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＮＲ７Ｒ８、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）置換アルキル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）シクロアルキル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）置換シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）シクロアルキルおよび－Ｏ－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）置換シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、
Ｒ４、Ｒ７およびＲ８は、Ｈ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルおよび－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）置換アルキルからなる群から独立に選択され、
Ｒ５は、Ｈ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルおよび－ＣＨ$_2$Ｒ６からなる群から選択され、
Ｒ６は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（－ＯＨ）（－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（－ＯＨ）（－Ｏ－（ＣＨ$_2$）－フェニル）、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｏ－（ＣＨ$_2$）－フェニル）$_2$、カルボン酸基、アミノカルボン酸基およびペプチドからなる群から選択され、
Ｒ９は、Ｈ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）置換アルキル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）シクロアルキル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）置換シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、
Ｑは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換ヘテロシクリルおよび置換アルキルからなる群から選択され、
Ｔは－ＣＨ$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－または結合であり、Ｔが結合であり、Ｙが結合であり、Ｗが結合であり、Ｘが－ＣＨ$_2$－であり、ｍ＝１である場合、ｎ＝１であり、
ＶおよびＺは、Ｏ、ＳおよびＨ$_2$からなる群から独立に選択され、
Ｘは、－ＣＨ$_2$－、－ＮＲ８、Ｓ、Ｏ、および結合からなる群から独立に選択され、
ＹおよびＷは独立に－ＣＨ$_2$－または結合であり、
ｍは１または２であり、
ｎは１または２であり、
ただし、ＸとＹとＷがすべて結合であることはない）。
【請求項２】
Ｑはインドリル基、あるいはＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）フルオロ－置換アルキル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）シクロアルキル、－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）フルオロ－置換シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）フルオロ－置換アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）シクロアルキルおよび－Ｏ－（Ｃ$_3$～Ｃ$_9$）フルオロ－置換シクロアルキル、－アリール、－Ｏ－アリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル－アリール、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル－複素環および－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルからなる群から独立に選択される一つまたは複数の置換基で置換されたインドリル基である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｑが、２－クロロフェニルおよび３－メトキシフェニルからなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】
ＶおよびＺの両方がＯである、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ５がＨである、請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
Ｘが、－（ＮＲ８）－、Ｓ、およびＯからなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
Ｘが－ＣＨ$_2$－である、請求項１に記載の化合物。
【請求項８】
Ｙが結合である、請求項７に記載の化合物。
【請求項９】
ｍが２である、請求項８に記載の化合物。
【請求項１０】
Ｗが－ＣＨ$_2$－である、請求項９に記載の化合物。
【請求項１１】
ｎが１である、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１２】
Ｕが、
【化４９】

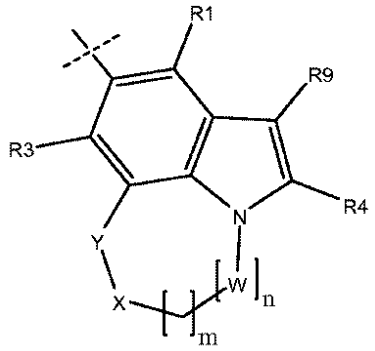


である、請求項１に記載の化合物。
【請求項１３】
Ｔが－ＣＨ$_2$－である、請求項６に記載の化合物。
【請求項１４】
Ｔが－Ｃ（Ｏ）－である、請求項６に記載の化合物。
【請求項１５】
Ｕが、
【化５０】



である、請求項６に記載の化合物。
【請求項１６】
Ｕが、

【化５１】



である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１７】

（±）－トランス－３－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－１－イルメチル）－４－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ピロリジン－２，５－ジオン、（±）－シス－３－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－１－カルボニル）－４－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ピロリジン－２，５－ジオン、（±）－トランス－３－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－８－イル）－４－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ピロリジン－２，５－ジオン、（±）－トランス－３－（５－ブロモ－１Ｈ－インドール－３－イル）－４－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－８－イル）－ピロリジン－２，５－ジオン、（±）－トランス－３－（２－クロロ－フェニル）－４－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－８－イル）－ピロリジン－２，５－ジオン、（±）－トランス－３－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－８－イル）－４－（３－メトキシ－フェニル）－ピロリジン－２，５－ジオンおよび（±）－トランス－３－（４，５－ジヒドロ－ピロロ［３，２，１－ｈｉ］インドール－１－イル）－４－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ピロリジン－２，５－ジオンからなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１８】

請求項１に記載の式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａまたはＩＩｂの化合物または薬学的に許容されるその塩を、一つまたは複数の薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項１９】

第２の化学療法剤をさらに含む、請求項１８に記載の医薬組成物。

【請求項２０】

前記第２の化学療法剤が、タモキシフェン、ラロキシフェン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、トラスツズマブ、イマチニブ、パクリタキセル、シクロホスファミド、ロバスタチン、ミノシン、ゲムシタビン、ａｒａＣ、５－フルオロウラシル、メトトレキサート、ドセタキセル、ゴセレリン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ノコダゾール、テニポシド、エトポシド、ゲムシタビン、エポチロン、ナベルビン、カンプトテシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、ミトキサントロン、アムサクリン、ドキソルビシン、エピルビシンまたはイダルビシンからなる群から選択される、請求項１９に記載の医薬組成物。

【請求項２１】

細胞増殖性障害を治療するための組成物であって、治療有効量の請求項１に記載の式Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａまたはＩＩｂの化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグもしくは代謝産物を、薬学的に許容される担体と組み合わせて含む、組成物。

【請求項２２】

前記細胞増殖性障害が前癌状態である、請求項２１に記載の組成物。

【請求項２３】
前記細胞増殖性障害が癌である、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２４】
前記癌が、肺癌、結腸癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、慢性骨髄性白血病、黒色腫または卵巣癌である、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２５】
第２の化学療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２６】
前記第２の化学療法剤が、タモキシフェン、ラロキシフェン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、トラスツズマブ、イマチニブ、パクリタキセル、シクロホスファミド、ロバスタチン、ミノシン、ゲムシタビン、ａｒａＣ、５－フルオロウラシル、メトトレキサート、ドセタキセル、ゴセレリン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ノコダゾール、テニポシド、エトポシド、ゲムシタビン、エポチロン、ナベルビン、カンプトテシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、ミトキサントロン、アムサクリン、ドキソルビシン、エピルビシンまたはイダルビシンからなる群から選択される、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２７】
前記癌治療が腫瘍サイズの縮小を含む、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２８】
前記癌が転移性癌である、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２９】
前記癌の治療が転移性癌細胞浸潤の阻害を含む、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３０】
前記増殖性障害を有する細胞がｃ－ＭｅｔをコードするＤＮＡを含む、請求項２１に記載の組成物。
【請求項３１】
前記細胞が構成的に高められたｃ－Ｍｅｔ活性を有する、請求項３０に記載の組成物。