

【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22年2月18日 (2010.2.18)

【公表番号】特表2009-522244(P2009-522244A)

【公表日】平成21年6月11日 (2009.6.11)

【年通号数】公開・登録公報2009-023

【出願番号】特願2008-548029(P2008-548029)

【国際特許分類】

C 0 7 D 319/12 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/396 (2006.01)

A 6 1 K 31/357 (2006.01)

A 6 1 K 31/4164 (2006.01)

A 6 1 K 31/351 (2006.01)

A 6 1 K 31/4178 (2006.01)

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 K 31/407 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 319/12

C 0 7 B 61/00 B

A 6 1 K 31/396

A 6 1 K 31/357

A 6 1 K 31/4164

A 6 1 K 31/351

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/53

A 6 1 K 31/407

A 6 1 K 31/404

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 3

【手続補正書】

【提出日】平成21年12月24日 (2009.12.24)

【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

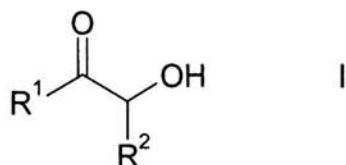
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

還元 - 活性化プロドラッグの対応する活性物質への変換のための活性化剤としての式 I  
の化合物の使用であって、前記式 I の化合物が構造

## 【化 1】

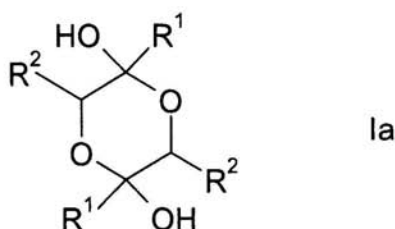


(式中、 $R^1$  は、H、アリール、Het または  $C_{1-12}$  アルキルを表し (後者の基は任意に、OH、ハロおよび  $C_{1-3}$  アルコキシから選択される 1 以上の置換基で置換される)、 $R^2$  は、H または  $C_{1-6}$  アルキルを表し (後者の基は任意に、1 以上の OH 基により置換される)、アリールは、 $C_{6-10}$  炭素環式芳香族基であって、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{1-6}$  アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい基を表し、Het は、酸素、窒素および / または硫黄から選択される 1 以上のヘテロ原子を含有する 4 員から 14 員複素環基であって、1、2 または 3 個の環を含むことができ、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{1-6}$  アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい複素環基を表す)

を有し、

前記化合物が式 I a

## 【化 2】



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前記定義のとおりである)

の環状二量体を形成できることを特徴とする、前記式 I の化合物の使用。

## 【請求項 2】

還元 - 活性化プロドラッグを還元する方法であって、前記還元 - 活性化プロドラッグを請求項 1 において定義される前記式 I の化合物と接触させることを含む方法。

## 【請求項 3】

還元 - 活性化プロドラッグが

(a) メトロニダゾール (2 - メチル - 5 - ニトロ - 1H - イミダゾール - 1 - エタノール) ;

(b) クロラムフェニコール (2, 2 - ジクロロ - N - [(R, R) - ヒドロキシ - ヒドロキシメチル - 4 - ニトロフェネチル] アセトアミド) ;

(c) ニトロフラゾン (2 - [(5 - ニトロ - 2 - フラニル) メチレン] ヒドラジンカルボキサミド) ;

(d) E09 (3 - [5 - アジリジニル - 4, 7 - ジオキソ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル] - プロパ - エン - オール) ;

(e) SR - 4233 (3 - アミノ - 1, 2, 4 - ベンゾトリアジン - 1, 4 - ジオキシド) ;

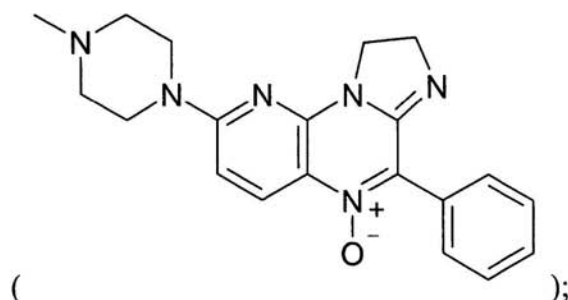
(f) RSU - 1069 (1 - (1 - アジリジニル) - 3 - (2 - ニトロ - 1 - イミダゾリル) - 2 - プロパノール) ;

(g) RB - 6145 (1 - [3 - (2 - プロモエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2 - ニトロイミダゾール) ;

(h) A Q 4 N ( 1 , 4 - ビス ( [ 2 - ( ジメチルアミノ - N - オキシド ) エチル ] アミノ ) 5 , 8 - ジヒドロキシ - アントラセン - 9 , 10 - ジオン ) ;

( i ) R B 9 0 0 0 3 X

【化 3】



( j ) マイトマイシン C ;

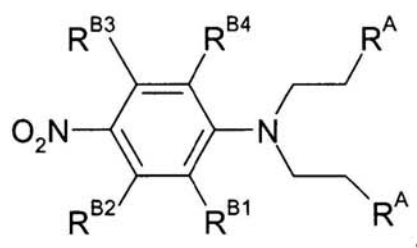
( k ) ミトセン ;

( l ) シクロプロパミトセン ;

( m ) ダイネマイシン A ;

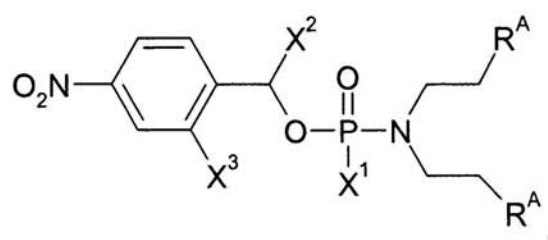
( n ) 下記式の化合物

【化 4】



( 式中、各  $R^A$  は独立して、クロロ、プロモ、ヨードまたは  $-OS(O)_2R^C$  を表し、 $R^C$  は  $C_1 - 8$  アルキル (任意に 1 以上のフルオロ原子により置換される) またはフェニル (ハロ、ニトロ、 $C_1 - 4$  アルキルおよび  $C_1 - 4$  アルコキシから選択される 1 以上の置換基により任意に置換される) を表し、 $R^{B1} \sim R^{B4}$  は独立して、H、CN、 $C(O)N(R^D)R^E$ 、 $C(S)N(R^D)R^E$ 、 $C(O)OH$ 、 $S(O)_2NHR^F$  を表すかまたは  $R^{B1}$  はさらに  $NO_2$  を表してもよく、 $R^D$  および  $R^E$  は独立して、Hまたは  $C_1 - 4$  アルキル (後者の基は、OH、 $N(H) - C_1 - 2$  アルキル、 $N(C_1 - 2$  アルキル) $_2$ 、4 - モルホリニルおよび  $C(O)OH$  から選択される 1 以上の置換基により任意に置換される) を表すか、または  $R^D$  および  $R^E$  はこれらが結合している N 原子と一緒にあって 4 - モルホリニルを表し、および  $R^F$  は、Hまたは  $S(O)_2CH_3$  を表す、ただし、 $R^{B1}$  が H 以外である場合、 $R^{B2}$  は H である) の化合物 ; 特に、S N 23862 ( 5 - { N , N - ビス [ 2 - クロロエチル ] アミン } - 2 , 4 - ジニトロベンズアミド ) ; ( o ) 下記式の化合物

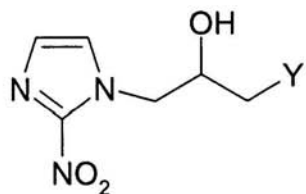
【化 5】



(式中、 $R^A$  は前記定義のとおりであり、 $X^1$  は  $NH_2$  を表し、 $X^2$  および  $X^3$  はどちらも  $H$  を表すか、 $-X^1-X^2-$  は  $-NH-CH_2CH_2-$  を表し、 $X^3$  は  $H$  を表すか、または  $-X^1-X^3-$  は  $-NH-$  を表し、 $X^2$  は  $H$  を表すかのいずれかである) の化合物；

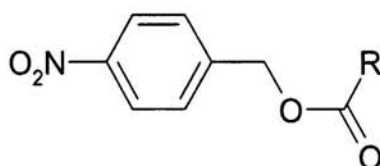
(p) 式

【化 6】



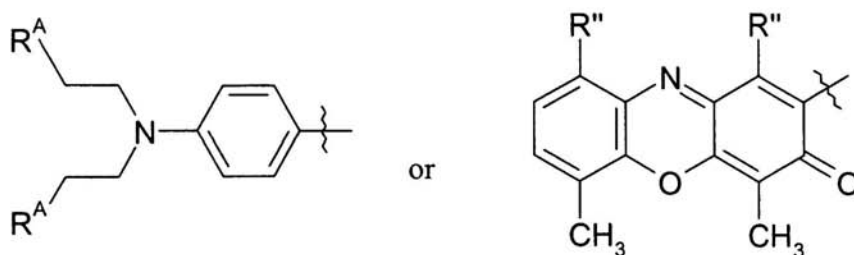
(式中、 $Y$  は 1 - アジリジニル (任意に 2 位でメチルにより置換される)、メトキシ (従って、化合物 ミソナダゾール を形成する) または  $N(H)CH_2CH_2Br$  (従って、化合物  $RB6145$  を形成する) を表す) の化合物； (q) 式

【化 7】



(式中、 $R$  は  $-O-R'$  または  $-NH-R'$  を表し、 $R'$  は

【化 8】



(式中、波線はフラグメントの結合位置を示し、 $R^A$  は前記定義のとおりであり、 $R''$  は以下のペプチドラクトン

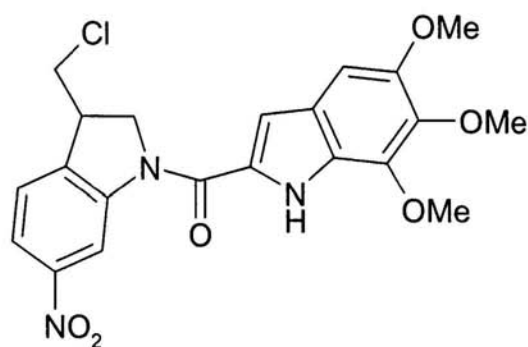
【化 9】



(式中、波線はフラグメントの結合位置を示す) を表す) の自壊型プロドラッグ

( r ) 式

【化 1 0】

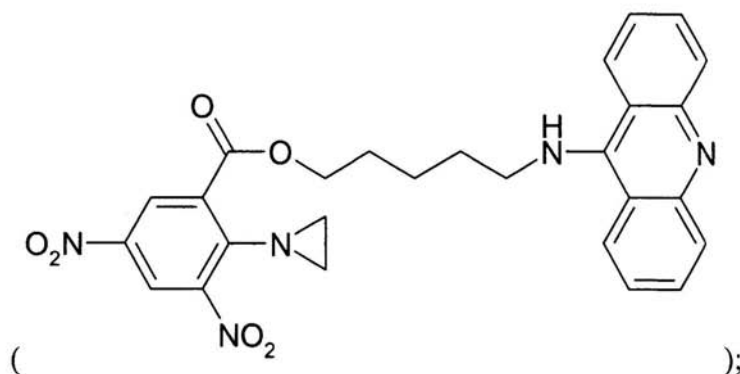


;

のニトロインドリン化合物

( s ) アクリジン - C B 1 9 5 4

【化 1 1】



(

);

( t ) トレタジカル ( 5 - ( アジリジン - 1 - イル ) - 2 , 4 - ジニトロベンズアミド ) ;

( u ) 抗癌化学療法または疾患治療において使用されるベンゾキノン、ナフトキノンまたはアントラキノンであって、効能がキノン官能基の還元依存する ;

( v ) 還元的活性化により細胞毒性剤を放出するキノイド残基を含有する複合プロドラッグ ;

( w ) プロドラッグ複合体の非細胞毒性プラットフォームとして使用される還元性ベンゾキノン、ナフトキノン、アントラキノンまたはインドロキノンであって、キノンは薬剤放出のトリガー成分として作用する ; および

( w ) 薬剤放出系における還元的活性化後に「自己アルキル化」によりプロドラッグトリガープラットフォームとして使用されるニトロ芳香族またはニトロ複素環式化合物から選択される 1 以上の化合物、またはその医薬的に許容される塩および / または溶媒和物である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記還元 - 活性化プロドラッグがニトロ基の還元により前記対応する活性物質に変換される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記還元 - 活性化プロドラッグがトレタジカルである、請求項 3 または請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記式 I の化合物がジヒドロキシアセトン ( D H A )、グリコールアルデヒド、グリセルアルデヒド、エリトロース、キシロース、エリトルコース、3 - ヒドロキシ - 2 - プ

タノンまたはその二量体である、請求項 2 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記式 I の化合物が D H A、エリトルロースまたはその二量体である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記還元 - 活性化プロドラッグがトレタジカルであり、前記式 I の化合物が D H A、エリトルロースまたはその二量体である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミドおよび医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 10】

医薬において用いられる 5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミド。

【請求項 11】

5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミドを生成する方法であって、トレタジカルを請求項 1、6 または 7 のいずれか一項において定義される前記式 I の化合物と接触させることを含む方法。

【請求項 12】

個体の部位における細胞の望ましくない成長または増殖に対抗するのに使用される 5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミド。

【請求項 13】

個体における細胞の望ましくない成長または増殖に対抗するための医薬の製造における 5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミドの使用。

【請求項 14】

前記個体における細胞の望ましくない成長または増殖が良性であり、いぼ、乾癬または前癌状態の過形成である、請求項 12 に記載の 5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミド。

【請求項 15】

前記個体における細胞の望ましくない成長または増殖が悪性である、請求項 12 に記載の 5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミド。

【請求項 16】

前記細胞の望ましくない成長または増殖が腫瘍である、請求項 15 に記載の 5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミド。

【請求項 17】

有機ニトロ化合物を対応するヒドロキシルアミンに選択的に還元する方法であって、前記有機ニトロ化合物を請求項 1、6 または 7 のいずれか一項において定義される前記式 I の化合物と接触させることを含む方法。

【請求項 18】

請求項 17 に記載の方法であって、前記有機ニトロ化合物を前記式 I の化合物および塩基と接触させることを含む方法。

【請求項 19】

5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミド (または 5 - (アジリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシルアミノ - 4 - ニトロベンズアミド) の調製法であって

(a) トレタジカルおよび塩基の混合物を提供し; および

(b) 最大で 4 モル当量の、請求項 1、6 または 7 のいずれか一項において定義される前記式 I の化合物、または最大で 2 モル当量の前記式 I の化合物の二量体形態を添加することを含む方法。

【請求項 20】

前記式 I の化合物が D H A またはエリトルロースである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミドの生成物を、副産物 5 - (アジリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシルアミノ - 4 - ニトロベンズアミド) が生成された場合に、前記副産物から分離する段階をさらに含む、請求項 1 9 または 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記塩基が炭酸塩または重炭酸塩である、請求項 1 8 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミドおよび医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含む、溶液または懸濁液である請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記溶液または前記懸濁液がスプレー可能である、請求項 2 3 に記載の溶液または懸濁液である医薬組成物。

【請求項 2 5】

5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミド、および局所的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含む、局所用組成物。

【請求項 2 6】

前記組成物は、クリーム、ローション又は軟膏である、請求項 2 5 に記載の局所用組成物。

【請求項 2 7】

膀胱癌、子宮頸癌、卵巣癌または脳腫瘍の治療に使用される、請求項 2 3 または 2 4 に記載の溶液または懸濁液である医薬組成物。

【請求項 2 8】

口、鼻腔、咽喉、咽頭、喉頭、気管または肺の癌の治療に使用される、請求項 2 4 に記載の溶液または懸濁液である医薬組成物。

【請求項 2 9】

5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミドおよび医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含む溶液または懸濁液で充填された容器を有する機械的噴霧器。

【請求項 3 0】

1 以上のプロペラントガス 5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミド、および医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤若しくは担体を含む溶液または懸濁液を含むエアロゾル装置。

【請求項 3 1】

5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミドを含む乾燥粉末エアロゾル組成物。

【請求項 3 2】

( i ) 任意にプロペラントガス源を含有する乾燥粉末吸入装置 ; および  
( i i ) 1 以上の独立した用量の 5 - (アジリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシルアミノ - 2 - ニトロベンズアミドを含む乾燥粉末エアロゾル組成物を含む治療システム。

【請求項 3 3】

皮膚癌、皮膚上の非黒色腫、前立腺癌、悪性黒子、光線性角化症、いば、乾癬または腸癌の治療に使用される、請求項 2 5 または 2 6 に記載の局所用組成物。