

【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 07 D | 319/12 | (2006.01) |
| C 07 B | 61/00 | (2006.01) |
| A 61 K | 31/396 | (2006.01) |
| A 61 K | 31/357 | (2006.01) |
| A 61 K | 31/4164 | (2006.01) |
| A 61 K | 31/351 | (2006.01) |
| A 61 K | 31/4178 | (2006.01) |
| A 61 K | 31/53 | (2006.01) |
| A 61 K | 31/407 | (2006.01) |
| A 61 K | 31/404 | (2006.01) |
| A 61 P | 17/00 | (2006.01) |
| A 61 P | 35/00 | (2006.01) |
| A 61 P | 43/00 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|--------|---------|-------|
| C 07 D | 319/12 | |
| C 07 B | 61/00 | B |
| A 61 K | 31/396 | |
| A 61 K | 31/357 | |
| A 61 K | 31/4164 | |
| A 61 K | 31/351 | |
| A 61 K | 31/4178 | |
| A 61 K | 31/53 | |
| A 61 K | 31/407 | |
| A 61 K | 31/404 | |
| A 61 P | 17/00 | |
| A 61 P | 35/00 | |
| A 61 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

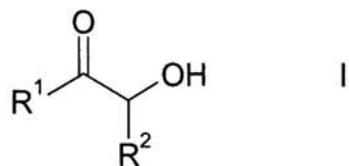
【補正の内容】

【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】

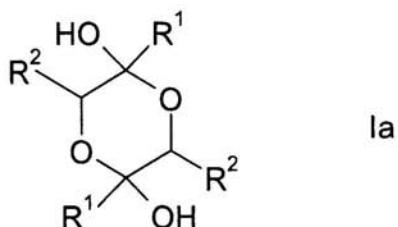


(式中、R¹は、H、アリール、HetまたはC₁₋₁₂アルキルを表し（後者の基は任意に、OH、ハロおよびC₁₋₃アルコキシから選択される1以上の置換基で置換される）、R²は、HまたはC₁₋₆アルキルを表し（後者の基は任意に、1以上のOH基により置換される）、アリールは、C₆₋₁₀炭素環式芳香族基であって、ハロ、C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい基を表し、Hetは、酸素、窒素および/または硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含有する4員から14員複素環基であって、1、2または3個の環を含むことができ、ハロ、C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆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Ia

【化2】



(式中、R¹およびR²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】

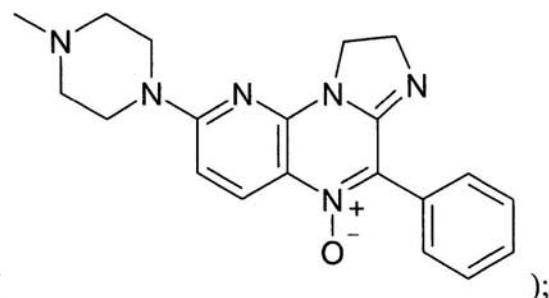
還元 - 活性化プロドラッグが

- (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]-プロブ-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) AQ4N(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) RB90003X

【化3】



(j) マイトマイシンC；

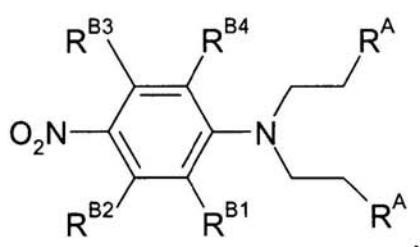
(k) ミトセン；

(l) シクロプロパミトセン；

(m) ダイネマイシンA；

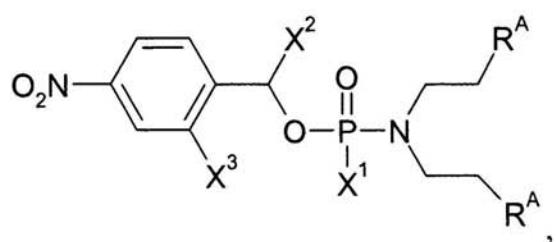
(n) 下記式の化合物

【化4】



(式中、各R^Aは独立して、クロロ、ブロモ、ヨードまたは-O-S(O)₂R^Cを表し、R^CはC₁-₈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、C₁-₄アルキルおよびC₁-₄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}～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NO₂を表してもよく、R^DおよびR^Eは独立して、HまたはC₁-₄アルキル(後者の基は、OH、N(H)-C₁-₂アルキル、N(C₁-₂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原子と一緒にになって4-モルホリニルを表し、およびR^Fは、HまたはS(O)₂CH₃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、SN23862(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

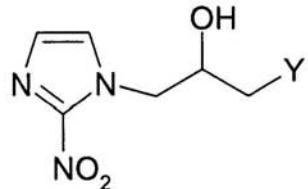
【化5】



(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 $-NH-CH_2-CH_2-$ 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

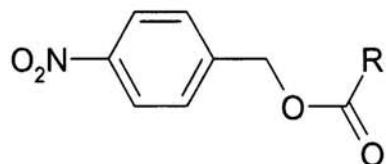
【化6】



,

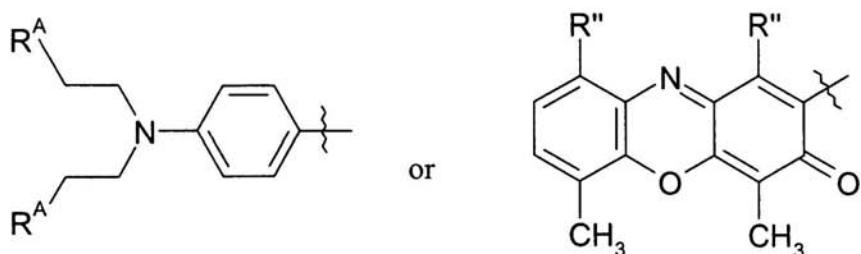
(式中、Yは1-アジリジニル(任意に2位でメチルにより置換される)、メトキシ(従って、化合物ミソニダゾールを形成する)または $N(H)CH_2CH_2Br$ (従って、化合物RB6145を形成する)を表す)の化合物;(q)式

【化7】



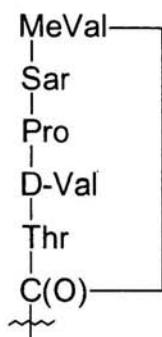
(式中、Rは $-O-R'$ または $-NH-R'$ を表し、 R' は

【化8】



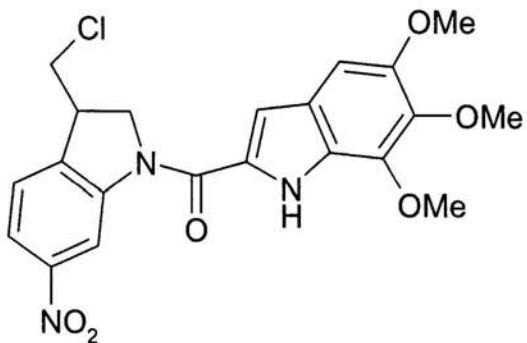
(式中、波線はフラグメントの結合位置を示し、 R^A は前記定義のとおりであり、 R'' は以下のペプチドラクトン

【化9】



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

(r) 式
【 化 1 0 】

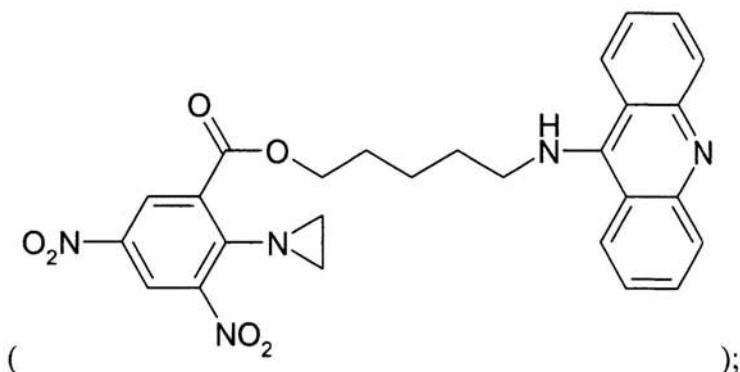


•
3

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に依存する；

(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、キシリトロース、エリトルロース、3 - ヒドロキシ - 2 - ブ

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、いば、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。