

【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7月29日 (2010.7.29)

【公表番号】特表2009-517401(P2009-517401A)

【公表日】平成21年4月30日 (2009.4.30)

【年通号数】公開・登録公報2009-017

【出願番号】特願2008-542528(P2008-542528)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

C 0 7 D 209/12 (2006.01)

C 0 7 D 417/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/427

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 31/12

C 0 7 D 209/12

C 0 7 D 417/06

【手続補正書】

【提出日】平成22年6月11日 (2010.6.11)

【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

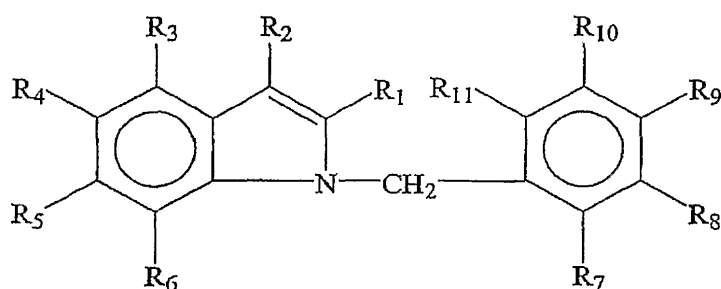
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

上昇したレベルのRasタンパク質を発現する細胞、または変異体Rasタンパク質を発現する細胞において、変異体Rasタンパク質の活性を阻害するのに十分な量の、以下の式を有する化合物、またはその塩、代謝物、もしくはプロドラッグを含む、Rasタンパク質の活性を阻害するための薬学的組成物：



式中、

R₁ は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル

、カルボニル、アルデヒド、もしくはケトン基であり；

R₂は、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルコール、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、アルデヒド、エステル、ベンジル、もしくはアリールであり；

R₃は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメトイル (carboxymethoyl)、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R₄は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメトイル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、ケトン、アリール、ヘテロアリール、フラニル、インドリル、チオフェニル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジル、ピリミジニル、プリニル、シノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリン、イソオキサゾリル、イソキノリン、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、フェニル、もしくはピリジルであり；

R₅は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメトイル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アミド、アミン、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R₆は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメトイル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R₇は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメトイル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R₈は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメトイル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R₉は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメトイル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R₁₀は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメトイル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；または

R₁₁は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメトイル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンである。

【請求項 2】

R₁がハロ基である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

R₁がクロロまたはプロモ基である、請求項2記載の薬学的組成物。

【請求項4】

R₂がヒドロキシ、アルコキシ、アルデヒド、カルボキシ、またはカルボニル基である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項5】

R₂がアルデヒドである、請求項4記載の薬学的組成物。

【請求項6】

R₉がクロロ基である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項7】

R₉がプロモ基である、請求項5記載の薬学的組成物。

【請求項8】

R₃がハロ基である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項9】

R₄がハロ、メチルエステル、またはメチルキノリンエステル基である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項10】

R₅がメチルまたはアミド基である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項11】

R₆がアキル基である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項12】

R₇がクロロまたはプロモ基である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項13】

R₈がクロロまたはプロモ基である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項14】

R₉がクロロ基である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項15】

R₁₀がクロロまたはプロモ基である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項16】

R₁₁がクロロ基である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項17】

化合物が、1-[(4-クロロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-カルボアルデヒド(オンクラシン(Oncrasin)1)、1-(3-クロロベンジル)-1H-インドール-3-カルボアルデヒド(オンクラシン27)、1-(4-プロモベンジル)-1H-インドール-3-カルボアルデヒド(オンクラシン29)、N4-[(1-ベンジルインドール-3-イル)メチレン]-N1-2-チアゾリル(オンクラシン42)、[1-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-インドール-3-イル]メタノール(オンクラシン49)、[1-(2-フルオロベンジル)-1H-インドール-3-カルボアルデヒド(オンクラシン51)、1-[(4-クロロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-メタノール(オンクラシン60)、(1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-インドール-3-イル)メタノール(オンクラシン63)、1-(3-ニトロベンジル)-1H-インドール-3-カルボアルデヒド(オンクラシン68)、1-[(3-ニトロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-メタノール(オンクラシン69)、1-[(4-ニトロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-メタノール(オンクラシン71)、1-[(3-クロロフェニル)メチル]-1H-インドール-3-メタノール9オンクラシン72、または1-[(4-プロモフェニル)メチル]-1H-インドール-3-メタノール(オンクラシン73)である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項18】

変異体Rasタンパク質が変異体K-Rasタンパク質である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項19】

K-Rasがアミノ酸のグリシン12、グリシン13、グルタミン61、またはそれらの組み合わせにおいて変異している、請求項18記載の薬学的組成物。

【請求項20】

細胞が癌細胞である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 2 1】

癌細胞が、膀胱、血液、骨、骨髓、脳、乳腺、結腸直腸、食道、胃腸管、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、胃、精巣、舌、または子宮細胞である、請求項20記載の薬学的組成物。

【請求項 2 2】

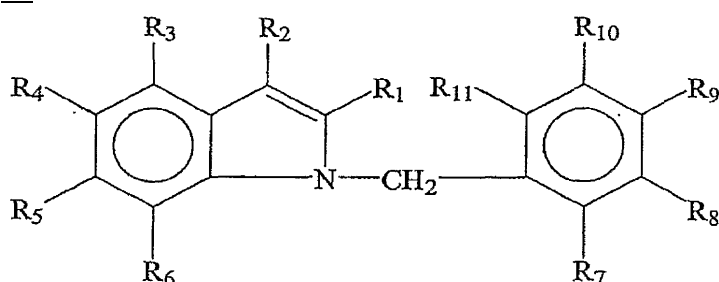
細胞が第二の抗癌治療を施される、請求項20記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3】

第二の抗癌治療が手術、化学療法、放射線療法、または免疫療法である、請求項22記載の薬学的組成物。

【請求項 2 4】

癌細胞において、アポトーシスを誘導する、または癌細胞の成長を阻害するのに十分な量の細胞障害性の化合物を含む、癌を処置するための薬学的組成物であって、細胞障害性化合物、またはその塩、代謝物、もしくはプロドラッグが以下の式を有する、薬学的組成物：



式中、

R₁は、ハロ、クロロ、プロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、カルボニル、アルデヒド、もしくはケトン基であり；

R₂は、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルコール、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、アルデヒド、エステル、ベンジル、もしくはアリールであり；

R₃は、ハロ、クロロ、プロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R₄は、ハロ、クロロ、プロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、ケトン、アリール、ヘテロアリール、フラニル、インドリル、チオフェニル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、ピラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、プリニル、シノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリン、イソオキサゾリル、イソキノリン、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、フェニル、もしくはピリジニルであり；

R₅は、ハロ、クロロ、プロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アミド、アミン、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R₆は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R₇は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R₈は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R₉は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R₁₀は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；または

R₁₁は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンである。

【請求項 25】

細胞において、細胞経路を調節するのに十分な量のオンクラシン化合物を含む、細胞における細胞経路を調節するための薬学的組成物。

【請求項 26】

経路が細胞におけるPKC活性である、請求項25記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

PKC活性がPKC 活性である、請求項26記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

経路が細胞におけるNF B活性化である、請求項25記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

経路が細胞におけるRNA転写である、請求項25記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

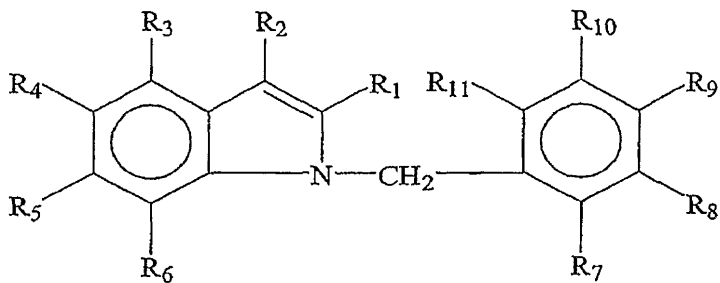
経路が細胞におけるRNAスプライシングである、請求項25記載の薬学的組成物。

【請求項 31】

経路が細胞におけるRaf-1活性である、請求項25記載の薬学的組成物。

【請求項 32】

癌細胞の成長または細胞におけるウイルス複製を阻害するのに十分な量の、以下の式を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステル、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物：



式中、

R_1 は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、カルボニル、アルデヒド、もしくはケトン基であり；

R_2 は、アルキル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルコール、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、アルデヒド、エステル、ベンジル、もしくはアリールであり；

R_3 は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R_4 は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、ケトン、アリール、ヘテロアリール、フラニル、インドリル、チオフェニル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジニル、プリニル、シノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリン、イソオキサゾリル、イソキノリン、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、フェニル、もしくはピリジルであり；

R_5 は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アミド、アミン、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R_6 は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R_7 は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R_8 は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R_9 は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル

ル、 アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；

R₁₀は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、 アルデヒド、エステル、もしくはケトンであり；または

R₁₁は、ハロ、クロロ、ブロモ、水素、アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソペンチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル、 アルデヒド、エステル、もしくはケトンである。