

【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26年12月25日 (2014.12.25)

【公表番号】特表2013-542228(P2013-542228A)

【公表日】平成25年11月21日 (2013.11.21)

【年通号数】公開・登録公報2013-063

【出願番号】特願2013-537156(P2013-537156)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成26年11月6日 (2014.11.6)

【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

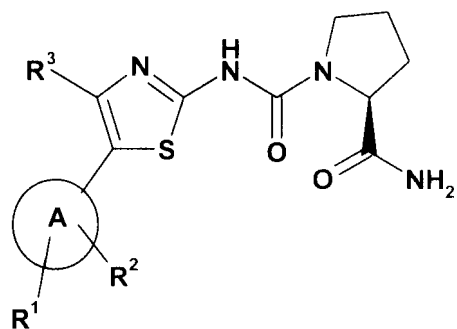
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

E G F R 依存性疾患の治療のための医薬製剤を製造するための式 I の化合物またはその塩の使用：

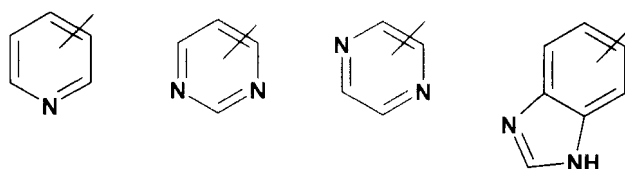
【化 1】



[式中、

A は、

【化 2】



からなる群から選択されるヘテロアリールを表し；

R^1 は、以下の置換基の 1 つを表し：（１）非置換または置換の、好ましくは置換の $C_1 \sim C_7$ アルキル（ここで前記置換基は、以下の部分の 1 つ以上、好ましくは 1 ～ 9 つから独立に選択される：ジウテリウム、フルオロ、または 1 ～ 2 つの以下の部分： $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル）；（２）任意に置換されている $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル〔ここで前記置換基は、以下の部分の 1 つ以上、好ましくは 1 ～ 4 つから独立に選択される：ジウテリウム、 $C_1 \sim C_4$ アルキル（好ましくはメチル）、フルオロ、シアノ、アミノカルボニル〕；（３）任意に置換されているフェニル〔ここで前記置換基は、以下の部分の 1 つ以上、好ましくは 1 ～ 2 つから独立に選択される：ジウテリウム、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_1 \sim C_7$ アルキルアミノ、ジ（ $C_1 \sim C_7$ アルキル）アミノ、 $C_1 \sim C_7$ アルキルアミノカルボニル、ジ（ $C_1 \sim C_7$ アルキル）アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_7$ アルコキシ〕；（４）任意に一置換または二置換されているアミン〔ここで前記置換基は、以下の部分から独立に選択される：ジウテリウム、 $C_1 \sim C_7$ アルキル（非置換であるか、あるいはジウテリウム、フルオロ、クロロ、ヒドロキシの群から選択される 1 つ以上の置換基によって置換されている）、フェニルスルホニル（非置換であるか、あるいは 1 つ以上、好ましくは 1 つの $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_1 \sim C_7$ アルコキシ、ジ（ $C_1 \sim C_7$ アルキル）アミノ - $C_1 \sim C_7$ アルコキシによって置換されている）〕；（５）置換スルホニル〔ここで前記置換基は、以下の部分から選択される： $C_1 \sim C_7$ アルキル（非置換であるか、あるいはジウテリウム、フルオロの群から選択される 1 つ以上の置換基によって置換されている）、ピロリジノ（非置換であるか、あるいはジウテリウム、ヒドロキシ、オキソの群から選択される 1 つ以上の置換基、特に 1 つのオキソによって置換されている）〕；（６）フルオロ、クロロ；

R^2 は水素を表し；

R^3 は、（１）水素、（２）フルオロ、クロロ、（３）任意に置換されているメチルを表す（ここで前記置換基は、以下の部分の 1 つ以上、好ましくは 1 ～ 3 つから独立に選択される：ジウテリウム、フルオロ、クロロ、ジメチルアミノ）；

ただし、（*S*）-ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - （{ 5 - [2 - （tert - ブチル） - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル } - アミド）は除く〕。

【請求項 2】

E G F R モジュレーターによる治療中に耐性を獲得した疾患の治療のための医薬製剤を製造するための、請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその塩の使用。

【請求項 3】

前記式 I の化合物が、（*S*）-ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - （{ 4 - メチル - 5 - [2 - （2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル） - ピリジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イル } - アミド）（化合物 A）である、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

前記疾患が E G F R モジュレーターによる治療に対して耐性である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

前記 E G F R モジュレーターによる治療に対する耐性は、前記 E G F R モジュレーターによる治療中に獲得されたものである、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

前記耐性は、タンパク質における 1 つまたは複数の変異によるものである、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 7】

前記 E G F R モジュレーターは、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、パニツムマブ、トラスツズマブおよび T D M 1 からなる群から選択される、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 8】

E G F R モジュレーターと一緒に、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9】

前記 E G F R モジュレーターは、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、N V P - A E E 7 7 8、A R R Y 3 3 4 5 4 3、B I R W 2 9 9 2、B M S 6 9 0 5 1 4、ペリチニブ、バンデタニブ、A V 4 1 2、抗 E G F R モノクローナル抗体 8 0 6、抗 E G F R モノクローナル抗体 - Y 9 0 / R e - 1 8 8、セツキシマブ、パニツムマブ、マツズマブ、ニモツズマブ、ザルツムマブ、ペルツズマブ、M D X - 2 1 4、C D X 1 1 0、I M C 1 1 F 8、ペルツズマブ、トラスツズマブ、Z e m a b (登録商標)、H e r 2 ワクチン P X 1 0 4 1、ならびに H S P 9 0 阻害剤の C N F 1 0 1 0、C N F 2 0 2 4、タネスピマイシン アルベスピマイシン、I P I 5 0 4、S N X 5 4 2 2 および N V P - A U Y 9 2 2 からなる群から選択される、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

治療されるべき疾患が、

- ・ 非小細胞肺癌
- ・ 頭頸部癌
- ・ 結腸直腸癌
- ・ 乳癌
- ・ 神経膠芽腫を含む悪性脳腫瘍
- ・ 前立腺癌
- ・ 膀胱癌
- ・ 腎細胞癌
- ・ すい臓癌
- ・ 子宮頸癌
- ・ 食道癌
- ・ 胃癌
- ・ 卵巣癌

または、それらのいずれかの組合せ

である、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 11】

非小細胞肺癌、頭頸部癌、結腸直腸癌、乳癌、神経膠芽腫を含む悪性脳腫瘍、前立腺癌、膀胱癌、腎細胞癌、すい臓癌、子宮頸癌、食道癌、胃癌および / または卵巣癌を治療するために、同時、別個または逐次に使用するための、(S) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - ({ 4 - メチル - 5 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - ピリジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イル } - アミド) (化合物 A) からなる群から選択される式 I の化合物と、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、N V P - A E E 7 7 8、A R R Y 3 3 4 5 4 3、B I R W 2 9 9 2、B M S 6 9 0 5 1 4、ペリチニブ、バンデタニブ、A V 4 1 2、抗 E G F R モノクローナル抗体 8 0 6、抗 E G F R モノクローナル抗体 - Y 9 0 / R e - 1 8 8、セツキシマブ、パニツムマブ、マツズマブ、ニモツズマブ、ザルツムマブ、ペルツズマブ、M D X - 2 1 4、C D X 1 1 0、I M C 1 1 F 8、ペルツズマブ、トラスツズマブ、T D M 1 Z e m a b (登

録商標)、Her2ワクチンPX1041、ならびにHSP90阻害剤のCNF1010、CNF2024、タネスピマイシン アルベスピマイシン、IPI504、SNX5422およびNVP-AUY922からなる群から選択されるEGFRモジュレーターと、任意に、少なくとも1種の薬学的に許容される担体との組合せであって、活性成分が、各場合において、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態で存在する組合せ。

【請求項12】

EGFR依存性疾患またはEGFRモジュレーターによる治療中に耐性を獲得した疾患の治療において使用するための、化合物(S)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-アミド1-({ 4-メチル-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-ピリジン-4-イル]-チアゾール-2-イル}-アミド)(化合物A)。

【請求項13】

治療されるべき疾患が、

- ・非小細胞肺癌
- ・頭頸部癌
- ・結腸直腸癌
- ・乳癌
- ・神経膠芽腫を含む悪性脳腫瘍
- ・前立腺癌
- ・膀胱癌
- ・腎細胞癌
- ・すい臓癌
- ・子宮頸癌
- ・食道癌
- ・胃癌
- ・卵巣癌

または、それらのいずれかの組合せ

である、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

前記化合物は、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、NVP-AEE778、ARRY334543、BIRW2992、BMS690514、ペリチニブ、バンデタニブ、AV412、抗EGFRモノクローナル抗体806、抗EGFRモノクローナル抗体-Y90/Re-188、セツキシマブ、パニツムマブ、マツズマブ、ニモツズマブ、ザルツムマブ、ベルツズマブ、MDX-214、CDX110、IMC11F8、ベルツズマブ、トラスツズマブ、Zemab(登録商標)、Her2ワクチンPX1041、ならびにHSP90阻害剤のCNF1010、CNF2024、タネスピマイシン アルベスピマイシン、IPI504、SNX5422およびNVP-AUY922からなる群から選択されるEGFRモジュレーターと共に投与される、請求項12または13に記載の化合物。

【請求項15】

請求項1に記載の式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩、および少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む、EGFR依存性疾患またはEGFRモジュレーターによる治療中に耐性を獲得した疾患の治療のための医薬製剤。

【請求項16】

ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、NVP-AEE778、ARRY334543、BIRW2992、BMS690514、ペリチニブ、バンデタニブ、AV412、抗EGFRモノクローナル抗体806、抗EGFRモノクローナル抗体-Y90/Re-188、セツキシマブ、パニツムマブ、マツズマブ、ニモツズマブ、ザルツムマブ、ベルツズマブ、MDX-214、CDX110、IMC11F8、ベルツズマブ、トラスツズマブ、Zemab(登録商標)、Her2ワクチンPX1041、ならびにHSP90阻害剤のCNF1010、CNF2024、タネスピマイシン アルベスピマイシン、I

PI504、SNX5422およびNVP-AUY922からなる群から選択されるEGFRモジュレーターを含む、請求項15に記載の医薬製剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0137

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0137】

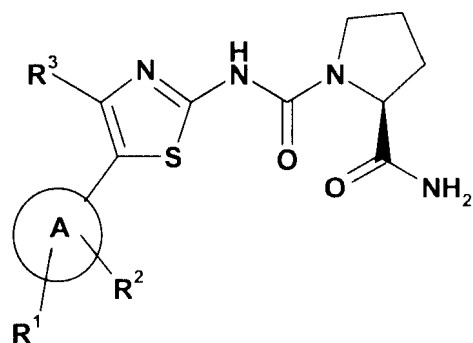
【表3】

群	動物数	TTEの中央値	T-C	% TGD	群1に対する統計的有意性	平均腫瘍体積 (動物数、n)、59日目	退縮	平均 BW 最低 (群の最低平均 BW)	死亡 (TR=治療に関係あり、NTR=治療に無関係)
1	10	26.2	--	--	--	--	PR: 0, CR: 0	-0.4% 14日目	0
2	9	30.4	4.2	16	ns	--	PR: 0, CR: 0	--	TR: 1 NTR: 1
3	9	43.5	17.3	16	*	--	PR: 0, CR: 0	-8.4% 14日目	TR: 1 NTR: 1
4	10	47.7	21.5	66	***	608 (1)	PR: 0, CR: 0	-8.1% 21日目	0
5	10	42.6	16.4	82	**	750 (1)	PR: 0, CR: 0	-1.4% 17日目	0
6	9	50.6	24.4	63	***	--	PR: 1, CR: 0	-10.4% 14日目	TR: 0 NTR: 1
7	10	36.5	10.3	93	ne	--	PR: 0, CR: 0	-6.1% 14日目	TR: 3 NTR: 0
8	10	33.6	7.4	39	ne	--	PR: 1, CR: 0	-7.7% 7日目	TR: 4 NTR: 0
9	10	39.1	12.9	28	ne	650 (1)	PR: 1, CR: 0	-11.3% 10日目	TR: 4 NTR: 0
10	9	8.0	-18.2	49	ne	--	PR: 0, CR: 0	-7% 7日目	TR: 6 NTR: 1

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1] E G F R 依存性疾患の治療のための医薬製剤を製造するための式 I の化合物またはその塩の使用：

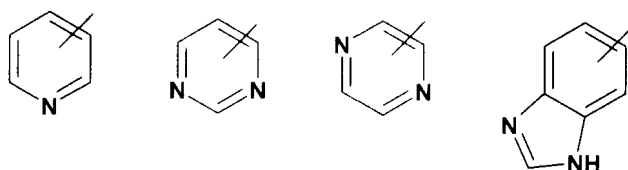
【化 5】



[式中、

A は、

【化 6】



からなる群から選択されるヘテロアリールを表し；

R^1 は、以下の置換基の 1 つを表し：(1) 非置換または置換の、好ましくは置換の $C_1 \sim C_7$ アルキル（ここで前記置換基は、以下の部分の 1 つ以上、好ましくは 1 ～ 9 つから独立に選択される：ジュウテリウム、フルオロ、または 1 ～ 2 つの以下の部分： $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル）；(2) 任意に置換されている $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル〔ここで前記置換基は、以下の部分の 1 つ以上、好ましくは 1 ～ 4 つから独立に選択される：ジュウテリウム、 $C_1 \sim C_4$ アルキル（好ましくはメチル）、フルオロ、シアノ、アミノカルボニル〕；(3) 任意に置換されているフェニル〔ここで前記置換基は、以下の部分の 1 つ以上、好ましくは 1 ～ 2 つから独立に選択される：ジュウテリウム、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_1 \sim C_7$ アルキルアミノ、ジ（ $C_1 \sim C_7$ アルキル）アミノ、 $C_1 \sim C_7$ アルキルアミノカルボニル、ジ（ $C_1 \sim C_7$ アルキル）アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_7$ アルコキシ〕；(4) 任意に一置換または二置換されているアミン〔ここで前記置換基は、以下の部分から独立に選択される：ジュウテリウム、 $C_1 \sim C_7$ アルキル（非置換であるか、あるいはジュウテリウム、フルオロ、クロロ、ヒドロキシの群から選択される 1 つ以上の置換基によって置換されている）、フェニルスルホニル（非置換であるか、あるいは 1 つ以上、好ましくは 1 つの $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_1 \sim C_7$ アルコキシ、ジ（ $C_1 \sim C_7$ アルキル）アミノ - $C_1 \sim C_7$ アルコキシによって置換されている）〕；(5) 置換スルホニル〔ここで前記置換基は、以下の部分から選択される： $C_1 \sim C_7$ アルキル（非置換であるか、あるいはジュウテリウム、フルオロの群から選択される 1 つ以上の置換基によって置換されている）、ピロリジノ（非置換であるか、あるいはジュウテリウム、ヒドロキシ、オキソの群から選択される 1 つ以上の置換基、特に 1 つのオキソによって置換されている）〕；(6) フルオロ、クロロ；

R^2 は水素を表し；

R^3 は、(1) 水素、(2) フルオロ、クロロ、(3) 任意に置換されているメチルを表す（ここで前記置換基は、以下の部分の 1 つ以上、好ましくは 1 ～ 3 つから独立に選択される：ジュウテリウム、フルオロ、クロロ、ジメチルアミノ）；

ただし、(S) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - ({ 5 - [2 - (tert - ブチル) - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル } - アミド) は除く]。

[2] 前記式 I の化合物が、(S) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - ({ 4 - メチル - 5 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - ピリジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イル } - アミド) (化合物 A) である、[1] に記載の使用。

[3] 前記疾患が EGFR モジュレーターによる治療に対して耐性である、[1] ~ [2] のいずれかに記載の使用。

[4] 前記 EGFR モジュレーターによる治療に対する耐性は、前記 EGFR モジュレーターによる治療中に獲得されたものである、[3] に記載の使用。

[5] 前記耐性は、タンパク質における 1 つまたは複数の変異によるものである、[3] に記載の使用。

[6] 前記 EGFR モジュレーターは、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、セツキシマブ、ニモズマブ、パニツムマブ、トラスツズマブおよび TDM 1 からなる群から選択される、[3] または [4] に記載の使用。

[7] EGFR モジュレーターと一緒に、[1] ~ [2] のいずれかに記載の使用。

[8] 前記 EGFR モジュレーターは、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、NVP - AEE 778、ARRY 334543、BI RW 2992、BMS 690514、ペリチニブ、バンデタニブ、AV 412、抗 EGFR モノクローナル抗体 806、抗 EGFR モノクローナル抗体 - Y90 / Re - 188、セツキシマブ、パニツムマブ、マツズマブ、ニモズマブ、ザルツムマブ、ペルツズマブ、MDX - 214、CDX 110、IMC 11F8、ペルツズマブ、トラスツズマブ、Zemab (登録商標)、Her 2 ワクチン PX 1041、ならびに HSP 90 阻害剤の CNF 1010、CNF 2024、タネスピマイシン アルベスピマイシン、IPI 504、SNX 5422 および NVP - AU Y922 からなる群から選択される、[7] に記載の使用。

[9] 治療されるべき疾患が、

- ・非小細胞肺癌
- ・頭頸部癌
- ・結腸直腸癌
- ・乳癌
- ・神経膠芽腫を含む悪性脳腫瘍
- ・前立腺癌
- ・膀胱癌
- ・腎細胞癌
- ・すい臓癌
- ・子宮頸癌
- ・食道癌
- ・胃癌
- ・卵巣癌

または、それらのいずれかの組合せ

である、[1] ~ [8] のいずれかに記載の使用。

[10] 非小細胞肺癌、頭頸部癌、結腸直腸癌、乳癌、神経膠芽腫を含む悪性脳腫瘍、前立腺癌、膀胱癌、腎細胞癌、すい臓癌、子宮頸癌、食道癌、胃癌および / または卵巣癌を治療するために、同時、別個または逐次に使用するための、(S) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - ({ 4 - メチル - 5 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - ピリジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イル } - アミド) (化合物 A) からなる群から選択される式 I の化合物と、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、NVP - AEE 778、ARRY 334543、BI RW 2992、BMS 690514、ペリチニブ、バンデタニブ、AV 412、抗 EGFR モノクローナル

抗体 806、抗 EGF R モノクローナル抗体 - Y90 / Re - 188、セツキシマブ、パニツムマブ、マツズマブ、ニモツズマブ、ザルツムマブ、ペルツズマブ、MDX - 214、CDX110、IMC11F8、ペルツズマブ、トラスツズマブ、TDM1 Zema b (登録商標)、Her2 ワクチン PX1041、ならびに HSP90 阻害剤の CNF1010、CNF2024、タネスピマイシン アルベスピマイシン、IPI504、SNX5422 および NVP - AU Y922 からなる群から選択される EGF R モジュレーターと、任意に、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体との組合せであって、活性成分が、各場合において、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態で存在する組合せ。

[11] EGF R 依存性疾患または EGF R モジュレーターによる治療中に耐性を獲得した疾患の治療方法であって、[1] ~ [2] のいずれかに記載の式 I の化合物の治療上有効な量を、それを必要とする温血動物に投与することを含む方法。

[12] 治療されるべき前記疾患が [9] に記載の疾患である、[11] に記載の方法。

[13] 前記式 I の化合物が、[8] に記載の EGF R モジュレーターと一緒に投与される、[11] または [12] に記載の方法。

[14] [1] ~ [2] のいずれかに記載の式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む、EGF R 依存性疾患または EGF R モジュレーターによる治療中に耐性を獲得した疾患の治療のための医薬製剤。

[15] [8] に記載の EGF R モジュレーターを含む、[14] に記載の医薬製剤。