

【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30年7月5日(2018.7.5)

【公表番号】特表2017-517579(P2017-517579A)

【公表日】平成29年6月29日(2017.6.29)

【年通号数】公開・登録公報2017-024

【出願番号】特願2017-517441(P2017-517441)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|---------|-----------|
| A 6 1 K | 31/551 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 495/14 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/4545 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/436 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/38 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/14 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/48 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|---------|---|
| A 6 1 K | 31/551 | |
| A 6 1 P | 35/00 | |
| C 0 7 D | 495/14 | E |
| A 6 1 K | 45/00 | |
| A 6 1 K | 31/4545 | |
| A 6 1 K | 31/436 | |
| A 6 1 K | 47/38 | |
| A 6 1 K | 9/14 | |
| A 6 1 K | 9/48 | |

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月28日(2018.5.28)

【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】

(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドニ水和物、(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド又はその医薬上許容される塩である医薬上許容される量の化合物を含む哺乳動物における非小細胞肺癌又は小細胞肺癌の治療剤。

【請求項2】

mTOR阻害剤又はALK阻害剤である薬剤と組み合わせて投与されるように用いられる請求項1に記載の治療剤。

【請求項3】

化合物及び薬剤が、同時に投与されるように用いられる請求項2に記載の治療剤。

【請求項 4】

化合物及び薬剤が、順次投与されるように用いられる請求項2に記載の治療剤。

【請求項 5】

薬剤が、mTOR阻害剤である請求項2～4の何れか1項に記載の治療剤。

【請求項 6】

mTOR阻害剤が、ラパマイシン、テムシロリムス、リダフォロリムス及びエベロリムスからなる群から選ばれる請求項5に記載の治療剤。

【請求項 7】

mTOR阻害剤が、エベロリムスである請求項6に記載の治療剤。

【請求項 8】

薬剤が、ALK阻害剤である請求項2～4の何れか1項に記載の治療剤。

【請求項 9】

ALK阻害剤が、クリゾチニブである請求項8に記載の治療剤。

【請求項 10】

化合物が、(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドニ水和物である請求項1～9の何れか1項に記載の治療剤。

【請求項 11】

(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドニ水和物が、固体分散体として形成する請求項10に記載の治療剤。

【請求項 12】

固体分散体が、非晶質の(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドニ水和物及び医薬上許容されるポリマーを含む請求項11に記載の治療剤。

【請求項 13】

医薬上許容されるポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネットであり、(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドニ水和物のヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネット(HPMCAS)に対する重量比が1:3ないし1:1である請求項12に記載の治療剤。

【請求項 14】

固体分散体が、結晶質の(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドニ水和物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す請求項12又は13に記載の治療剤。

【請求項 15】

固体分散体が、約130ないし約140の範囲内でガラス転移温度(Tg)の単一の変曲点を示す請求項12～14の何れか1項に記載の治療剤。

【請求項 16】

非小細胞肺癌又は小細胞肺癌の治療剤を製造するための、(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドニ水和物の使用。

【請求項 17】

非小細胞肺癌又は小細胞肺癌の治療剤を製造するための、(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドニ水和物及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0242

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0242】

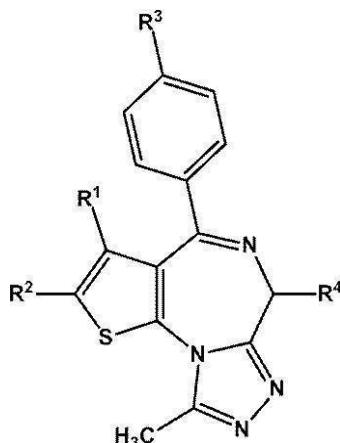
さらに、方法が本明細書に記載された工程の特定の順序に依存しないという範囲のために、工程の特定の順序が特許請求の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本発明に方法に関する請求項は、記載の順序のこれらの工程の実施に限定するべきではなく、当業者は、工程を変えることができ、本発明の精神及び範囲に留まると容易に理解することができる。

本発明は、以下の態様を提供する。

[1] 式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物若しくはその溶媒和物である医薬上許容される量の化合物を患者に投与する工程を含む哺乳動物における非小細胞肺癌及び/又は小細胞肺癌の治療方法：

【化9】

(1)



[式中、

R¹は、1~4の炭素数を有するアルキルであり、

R²は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されてもよい1~4の炭素数を有するアルキルであり、

R³は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1~4の炭素数を有するアルキル、1~4の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されてもよいフェニル；-NR⁵-(CH₂)_m-R⁶（式中、R⁵は、水素原子又は1~4の炭素数を有するアルキルであり、mは、0~4の整数であり、R⁶は、ハロゲン原子で置換されてもよいフェニル又はピリジルである。）；又は-NR⁷-CO-(CH₂)_n-R⁸（式中、R⁷は、水素原子又は1~4の炭素数を有するアルキルであり、nは、0~2の整数であり、R⁸は、ハロゲン原子で置換されてもよいフェニル又はピリジルである。）であり、

R⁴は、-(CH₂)_a-CO-NH-R⁹（式中、aは、1~4の整数であり、R⁹は、1~4の炭素数を有するアルキル；1~4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1~4の炭素数を有するアルコキシ；又は1~4の炭素数を有するアルキル、1~4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されてもよいフェニル又はピリジルである。）又は-(CH₂)_b-COOR¹⁰（式中、bは、1~4の整数であり、R¹⁰は、1~4の炭素数を有するアルキルである。）である。】。

[2] 方法が、哺乳動物における非小細胞肺癌又は小細胞肺癌の治療方法である[1]に記載の方法。

[3] さらにm - TOR阻害剤及びALK阻害剤からなる群から選ばれる薬剤を投与することを含む[2]に記載の方法。

[4] 式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物及び薬剤を、同時に投与する[3]に記載の方法。

[5] 式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物及び薬剤を、順次投与する[3]に記載の方法。

[6] 薬剤が、m - TOR阻害剤である[3] ~ [5]の何れか1項に記載の方法。

[7] m TOR阻害剤が、ラバマイシン、テムシロリムス、リダフォロリムス及びエベロリムスからなる群から選ばれる[6]に記載の方法。

[8] m TOR阻害剤が、エベロリムスである[7]に記載の方法。

[9] 薬剤が、ALK阻害剤である[3] ~ [5]の何れか1項に記載の方法。

[10] ALK阻害剤が、クリゾチニブである[9]に記載の方法。

[11] 式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、

(i) (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ[3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ - [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド又はその二水和物；

(i i) メチル(S) - { 4 - (3 ' - シアノビフェニル - 4 - イル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ[3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテート、

(i i i) メチル(S) - { 2 , 3 , 9 - トリメチル - 4 - (4 - フェニルアミノフェニル) - 6 H - チエノ[3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテート；及び

(i v) メチル(S) - { 2 , 3 , 9 - トリメチル - 4 - [4 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) フェニル] - 6 H - チエノ[3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテート

からなる群から選ばれる[1] ~ [10]の何れか1項に記載の方法。

[12] 式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、(S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ[3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ - [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド二水和物である[11]に記載の方法。

[13] 式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、(S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ[3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ - [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミドである[11]に記載の方法。

[14] チエノトリアゾロジアゼピン化合物が、固体分散体として形成する[1] ~ [13]の何れか1項に記載の方法。

[15] 固体分散体が、式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又はその医薬上許容される塩又はその水和物；及び医薬上許容されるポリマーを含む[14]に記載の方法。

[16] 医薬上許容されるポリマーが、チエノトリアゾロジアゼピン化合物をヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネット(HPMCAS)に対して1 : 3ないし1 : 1の重量比で有するヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネットである[15]に記載の方法。

[17] 固体分散体が、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す[14] ~ [16]の何れか1項に記載の方法。

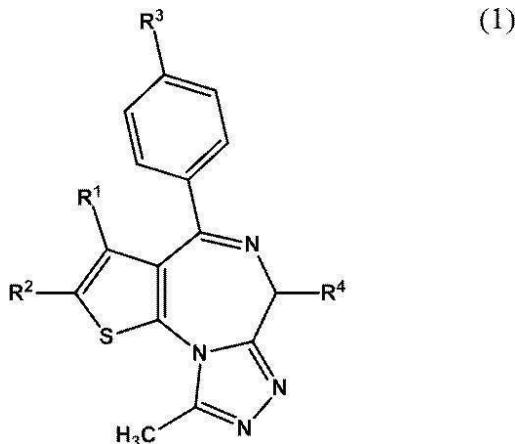
[18] 固体分散体が、約130ないし約140の範囲内でガラス転移温度(Tg)の単一の変曲点を示す[14] ~ [17]の何れか1項に記載の方法。

[19] 固体分散体が、(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドニ水和物の非晶質チエノトリアゾジアゼピン化合物又はその医薬上許容される塩又はその水和物；及び医薬上許容されるポリマーを含む[14]～[18]の何れか1項に記載の方法。

[20] 固体分散体が、(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドニ水和物の結晶質チエノトリアゾジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す[19]に記載の方法。

[21] 非小細胞肺癌又は小細胞肺癌の治療に用いるための式(1)の化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物若しくはその溶媒和物：

【化10】



[式中、

R¹は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、

R²は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい1～4の炭素数を有するアルキルであり、

R³は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されていてもよいフェニル；-NR⁵-(CH₂)_m-R⁶（式中、R⁵は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、mは、0～4の整数であり、R⁶は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）；又は-NR⁷-CO-(CH₂)_n-R⁸（式中、R⁷は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、nは、0～2の整数であり、R⁸は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）であり、

R⁴は、-(CH₂)_a-CO-NH-R⁹（式中、aは、1～4の整数であり、R⁹は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）又は-(CH₂)_b-COOR₁₀（式中、bは、1～4の整数であり、R¹⁰は、1～4の炭素数を有するアルキルである。）である。】。

[22] 非小細胞肺癌又は小細胞肺癌の治療に用いるための[21]に記載の化合物及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体。