

【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23年1月20日(2011.1.20)

【公表番号】特表2010-511059(P2010-511059A)

【公表日】平成22年4月8日(2010.4.8)

【年通号数】公開・登録公報2010-014

【出願番号】特願2009-539434(P2009-539434)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5395 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/5395

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/437

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/427

【手続補正書】

【提出日】平成22年11月22日(2010.11.22)

【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

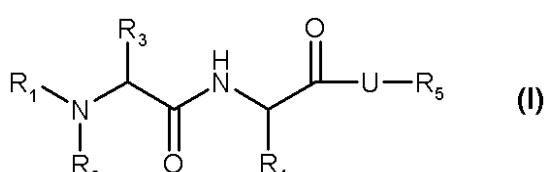
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 式(I)：

【化1】



〔式中、

R₁はH; C₁-C₄アルキル; C₁-C₄アルケニル; C₁-C₄アルキニルまたはC₃-C₁₀シクロアルキルであり、これは非置換であるか、または置換されており；

R₂はH; C₁-C₄アルキル; C₁-C₄アルケニル; C₁-C₄アルキニルまたはC₃-C₁₀シクロアルキルであり、これは非置換であるか、または置換されており；

R₃はH; -CF₃; -C₂F₅; C₁-C₄アルキル; C₁-C₄アルケニル; C₁-C₄アルキニル; -CH₂-Zであるか、または

R₂とR₃は窒素と一体となって、het環を形成し；

ZはH; -OH; F; Cl; -CH₃; -CF₃; -CH₂Cl; -CH₂Fまたは-C

H_2OH であり；

R_4 は $C_1 - C_{1-6}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル； $C_1 - C_{1-6}$ アルケニル； $C_1 - C_{1-6}$ アルキニル； または $-C_3 - C_{1-6}$ シクロアルキル； $-(CH_2)_{1-6} - Z_1$ ； $-(CH_2)_{0-6} - \text{アリールフェニル}$ ； および $-(CH_2)_{0-6} - \text{het}$ であり、ここでアルキル、シクロアルキルおよびフェニルは非置換であるか、または置換されており； Z_1 は $-N(R_8) - C(O) - C_1 - C_{1-6}$ アルキル； $-N(R_8) - C(O) - (CH_2)_{1-6} - C_3 - C_7$ シクロアルキル； $-N(R_8) - C(O) - (CH_2)_{0-6} - \text{フェニル}$ ； $-N(R_8) - C(O) - (CH_2)_{1-6} - \text{het}$ ； $-C(O) - N(R_9)(R_{10})$ ； $-C(O) - O - C_1 - C_{1-6}$ アルキル； $-C(O) - O - (CH_2)_{0-6} - \text{フェニル}$ ； $-C(O) - O - (CH_2)_{1-6} - \text{het}$ ； $-O - C(O) - C_1 - C_{1-6}$ アルキル； $-O - C(O) - (CH_2)_{1-6} - C_3 - C_7$ シクロアルキル； $-O - C(O) - (CH_2)_{0-6} - \text{フェニル}$ ； $-O - C(O) - (CH_2)_{1-6} - \text{het}$ であり、ここでアルキル、シクロアルキルおよびフェニルは非置換であるか、または置換されており；

het は N 、 O および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員ヘテロ環式環、または少なくとも 1 個の N 、 O および S から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員ヘテロ環式環を含む 8 ~ 12 員縮合環系であり、当該ヘテロ環式環または縮合環系は非置換であるか、または炭素原子もしくは窒素原子上で置換されており；

R_8 は H ； $-CH_3$ ； $-CF_3$ ； $-CH_2OH$ または $-CH_2Cl$ であり；

R_9 および R_{10} は各々独立して、 H ； $C_1 - C_4$ アルキル； $C_3 - C_7$ シクロアルキル； $-(CH_2)_{1-6} - C_3 - C_7$ シクロアルキル； $-(CH_2)_{0-6} - \text{フェニル}$ であり、ここでアルキル、シクロアルキルおよびフェニルは非置換であるか、または置換されているか、または

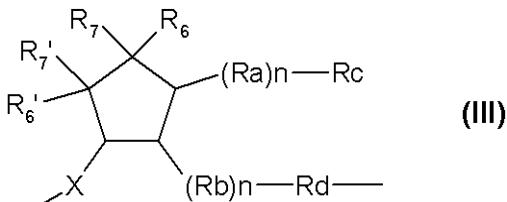
R_9 と R_{10} は窒素と一体となって、 het を形成し；

R_5 は H ； $C_1 - C_{1-6}$ アルキル； アリール； フェニル； $C_3 - C_7$ シクロアルキル； $-(CH_2)_{1-6} - C_3 - C_7$ シクロアルキル； $-C_1 - C_{1-6}$ アルキル-アリール； $-(CH_2)_{0-6} - C_3 - C_7$ シクロアルキル- $(CH_2)_{0-6} - \text{フェニル}$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH - ((CH_2)_{1-4} - \text{フェニル})_2$ ； $-(CH_2)_{0-6} - CH(\text{フェニル})_2$ ； $-\text{インダニル}$ ； $-C(O) - C_1 - C_{1-6}$ アルキル； $-C(O) - (CH_2)_{0-6} - \text{フェニル}$ ； $-(CH_2)_{0-6} - C(O) - \text{フェニル}$ ； $-(CH_2)_{0-6} - \text{het}$ ； $-C(O) - (CH_2)_{1-6} - \text{het}$ であるか、または

R_5 はアミノ酸の残基であり、ここでアルキル、シクロアルキル、フェニルおよびアリール置換基は非置換であるか、または置換されており；

U は構造 (I I I)

【化 2】



{ 式中、

$$n = 0 - 5;$$

X は $-CH$ または N であり；

R_a および R_b は独立して、 O 、 S もしくは N 原子、または $C_0 - C_8$ アルキルであり、ここで当該アルキル鎖の 1 個以上の炭素原子が O 、 S または N から選択されるヘテロ原子で置換されていてもよく、そして当該アルキルは非置換であるか、または置換されていてもよく；

R_d は：

(a) - R e - Q - (R f)_p (R g)_q ; または

(b) Ar₁ - D - Ar₂ ; または

(c) Ar₁ - D - Ar₂ であり；

R c は H であるか、または R c と R d は一体となって、シクロアルキルまたは het を形成してもよく；ここで R d と R c がシクロアルキルまたは het を形成するとき、R₅ は C または N 原子で形成された環と結合してあり；

p および q は独立して 0 または 1 であり；

R e は C₁ - C₈ アルキルまたはアルキリデンであり、そして当該 R e は非置換であるか、または置換されていてもよく；

Q は N、O、S、S(O) または S(O)₂ であり；

Ar₁ および Ar₂ は置換または非置換アリールまたは het であり；

R f および R g は互いに独立して存在しないか、または H ; - C₁ - C₁₀ アルキル；C₁ - C₁₀ アルキルアリール；- OH ; - O - C₁ - C₁₀ アルキル；- (CH₂)₀ - C₃ - C₇ シクロアルキル；- O - (CH₂)₀ - C₆ - アリール；フェニル；アリール；フェニル - フェニル；- (CH₂)₁ - C₆ - het ; - O - (CH₂)₁ - C₆ - het ; - OR₁₁ ; - C(O) - R₁₁ ; - C(O) - N(R₁₁) (R₁₂) ; N(R₁₁) (R₁₂) ; - S - R₁₁ ; - S(O) - R₁₁ ; - S(O)₂ - R₁₁ ; - S(O)₂ - NR₁₁ R₁₂ ; - NR₁₁ - S(O)₂ - R₁₂ ; S - C₁ - C₁₀ アルキル；アリール - C₁ - C₄ アルキル；het - C₁ - C₄ アルキル（ここでアルキル、シクロアルキル、het およびアリールは非置換であるか、または置換されている）；- SO₂ - C₁ - C₂ アルキル；- SO₂ - C₁ - C₂ アルキルフェニル；- O - C₁ - C₄ アルキルであるか、または

R g と R f は het またはアリールから選択される環を形成し；そして

D は - CO - ; - C(O) - または C₁ - C₇ アルキレンもしくはアリーレン；- CF₂ - ; - O - ; - または S(O)_nr (ここで r n は 0 - 2 である) ; 1, 3 ジオキソラン；または C₁ - C₇ アルキル - OH であり、ここでアルキル、アルキレンもしくはアリーレンは非置換であるか、またはハロゲン、OH、- O - C₁ - C₆ アルキル、- S - C₁ - C₆ アルキルもしくは - CF₃ の 1 個以上で置換されていてもよいか、または

D は - N(Rh) であり、ここで Rh は H ; C₁ - C₇ アルキル（置換もしくは非置換）；アリール；- O (C₁ - C₇ シクロアルキル)（置換もしくは非置換）；C(O) - C₁₀ - C₁₀ アルキル；C(O) - C₀ - C₁₀ アルキル - アリール；C - O - C₁ - C₁₀ アルキル；C - O - C₀ - C₁₀ アルキル - アリールまたは SO₂ - C₁₀ - C₁ - C₀ - アルキル；SO₂ - (C₀ - C₁₀) - アルキルアリール）であり；

R₆、R₇、R'₆ および R'₇ は各々独立して、H ; - C₁ - C₁₀ アルキル；- C₁ - C₁₀ アルコキシ；アリール - C₁ - C₁₀ アルコキシ；- OH ; - O - C₁ - C₁₀ アルキル；- (CH₂)₀ - C₃ - C₇ シクロアルキル；- O - (CH₂)₀ - C₆ - アリール；フェニル；- (CH₂)₁ - C₆ - het ; - O - (CH₂)₁ - C₆ - het ; - OR₁₁ ; - C(O) - R₁₁ ; - C(O) - N(R₁₁) (R₁₂) ; - N(R₁₁) (R₁₂) ; - S - R₁₁ ; - S(O) - R₁₁ ; - S(O)₂ - R₁₁ ; - S(O)₂ - NR₁₁ R₁₂ ; - NR₁₁ - S(O)₂ - R₁₂ であり、ここでアルキル、シクロアルキルおよびアリールは非置換であるか、または置換されており；そして R₆、R₇、R'₆ と R'₇ は一体となって環系を形成してもよく；そして

R₁₁ および R₁₂ は独立して H ; C₁ - C₁₀ アルキル；- (CH₂)₀ - C₃ - C₇ シクロアルキル；- (CH₂)₀ - C₆ - (CH)₀ - 1 (アリール) ; - C(O) - C₁ - C₁₀ アルキル；- C(O) - (CH₂)₁ - C₆ - C₃ - C₇ シクロアルキル；- C(O) - O - (CH₂)₀ - C₆ - アリール；- C(O) - (CH₂)₀ - C₆ - O - フルオレニル；- C(O) - NH - (CH₂)₀ - C₆ - アリール；- C(O) - (CH₂)₀ - C₆ - アリール；- C(O) - (CH₂)₁ - C₆ - het ; - C(S) - C₁ - C₁₀ アルキル；- C(S) - (CH₂)₁ - C₆ - C₃ - C₇ シクロアルキル；- C(S) - O - (CH₂)₀ - C₆ - アリール；- C(S) - (CH₂)₀ - C₆ - O - フルオレニ

ル； - C (S) - N H - (C H₂)₀₋₆ - アリール； - C (S) - (C H₂)₀₋₆ - アリール； - C (S) - (C H₂)₁₋₆ - h e t であり、ここでアルキル、シクロアルキルおよびアリールは非置換であるか、または置換されているか、または

R₁₋₁ および R₁₋₂ は当該分子の細胞膜の通過を促進する置換基であるか、または R₁₋₁ と R₁₋₂ は窒素原子と一体となって、het を形成し、

ここで R₁₋₁ および R₁₋₂ のアルキル置換基は非置換であるか、または C₁-C₁₀ アルキル、ハロゲン、O H、- O - C₁-C₆ アルキル、- S - C₁-C₆ アルキルまたは - C F₃ から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく；

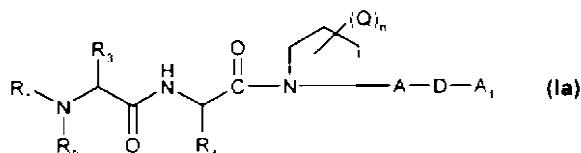
R₁₋₁ および R₁₋₂ の置換シクロアルキル置換基は C₁-C₁₀ アルケン； C₁-C₆ アルキル；ハロゲン；O H；- O - C₁-C₆ アルキル；- S - C₁-C₆ アルキルまたは - C F₃ から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく；そして

R₁₋₁ および R₁₋₂ の置換フェニルまたはアリールはハロゲン；ヒドロキシ；C₁-C₄ アルキル；C₁-C₄ アルコキシ；ニトロ；- C N；- O - C (O) - C₁-C₄ アルキルおよび - C (O) - O - C₁-C₄ アリールから選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい；

で示される]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、または式 (I a)

【化 3】



[式中、

R₁ は H、C₁-C₄ アルキル、C₂-C₄ アルケニル、C₂-C₄ アルキニルまたは C₃-C₁₀ シクロアルキルであり、R₁ は非置換であるか、または置換されていてもよく；

R₂ は H、C₁-C₄ アルキル、C₂-C₄ アルケニル、C₂-C₄ アルキニルまたは C₃-C₁₀ シクロアルキルであり、R₂ は非置換であるか、または置換されていてもよく；

R₃ は H、C F₃、C₂ F₅、C₁-C₄ アルキル、C₂-C₄ アルケニル、C₂-C₄ アルキニル、C H₂-Z であるか、または

R₂ と R₃ はそれらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式環を形成し；当該アルキル、アルケニル、アルキニルまたは het 環は非置換であるか、または置換されていてもよく；

Z は H、O H、F、C l、C H₃、C H₂ C l、C H₂ F または C H₂ O H であり；

R₄ は C₀-C₁₀ アルキル；C₀-C₁₀ アルケニル；C₀-C₁₀ アルキニル；または C₃-C₁₀ シクロアルキルであり、ここで C₀-C₁₀ アルキルまたはシクロアルキル基は非置換であるか、または置換されており；

A は het であり、これは非置換であるか、または置換されていてもよく；

D は C₁-C₇ アルキレンまたは C₂-C₉ アルケニレン、C (O)、O、N R₇、S (O)_r、C (O)-C₁-C₁₀ アルキル、O-C₁-C₁₀ アルキル、S (O)_r-C₁-C₁₀ アルキル、C (O)C₀-C₁₀ アリールアルキル、O C₀-C₁₀ アリールアルキルまたは S (O)_rC₀-C₁₀ アリールアルキルであり、当該アルキルおよびアリール基は非置換であるか、または置換されていてもよく；

r は 0、1 または 2 であり；

A₁ は置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換 het であり、当該アリールおよび het 上の置換基はハロ、アルキル、低級アルコキシ、N R₅ R₆、C N、NO₂ または S R₅ であり；

各 Q は独立して、H、C₁-C₁₀ アルキル、C₁-C₁₀ アルコキシ、アリール C₁-

C_{1_0} アルコキシ、 OH 、 $O - C_{1_0} - C_{1_0}$ アルキル、 $(CH_2)_{0-6} - C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリール、アリール $C_{1_0} - C_{1_0}$ アルキル、 $O - (CH_2)_{0-6}$ アリール、 $(CH_2)_{1-6} - het$ 、 het 、 $O - (CH_2)_{1-6} het$ 、 $- OR_{1_1}$ 、 $C(O)R_{1_1}$ 、 $- C(O)N(R_{1_1})(R_{1_2})$ 、 $N(R_{1_1})(R_{1_2})$ 、 SR_{1_1} 、 $S(O)R_{1_1}$ 、 $S(O)_2 R_{1_1}$ 、 $S(O)_2 - N(R_{1_1})(R_{1_2})$ または $NR_{1_1} - S(O)_2 - (R_{1_2})$ であり、ここでアルキル、シクロアルキルおよびアリールは非置換であるか、または置換されており；

n は 0、1、2 または 3、4、5、6 または 7 であり；

het は N 、 O および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ環原子を含む 5 ~ 7 員单環式ヘテロ環式環、または 1 個の N 、 O および S から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員单環式ヘテロ環式環を含む 8 ~ 12 員縮合環系であり、 het は非置換であるか、または置換されており；

R_{1_1} および R_{1_2} は独立して、 H 、 $C_{1_0} - C_{1_0}$ アルキル、 $(CH_2)_{0-6} - C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $(CH_2)_{0-6} - (CH)_{0-1}$ (アリール) $_{1-2}$ 、 $C(O) - C_{1_0} - C_{1_0}$ アルキル、 $- C(O) - (CH_2)_{1-6} - C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $- C(O) - O - (CH_2)_{0-6}$ アリール、 $- C(O) - (CH_2)_{0-6} - O -$ フルオレニル、 $C(O) - NH - (CH_2)_{0-6}$ アリール、 $C(O) - (CH_2)_{0-6}$ het 、 $- C(S) - C_{1_0} - C_{1_0}$ アルキル、 $C(S) - (CH_2)_{1-6} - C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C(S) - O - (CH_2)_{0-6}$ アリール、 $- C(S) - (CH_2)_{0-6} - O -$ フルオレニル、 $C(S) - N H - (CH_2)_{0-6}$ アリール、 $- C(S) - (CH_2)_{0-6} - O -$ アリールまたは $C(S) - (CH_2)_{1-6} - het$ 、 $C(O)R_{1_1}$ 、 $C(O)NR_{1_1}R_{1_2}$ 、 $C(O)OR_{1_1}$ 、 $S(O)_n R_{1_1}$ 、 $S(O)_m NR_{1_1}R_{1_2}$ ($m = 1$ または 2)、 $C(S)R_{1_1}$ 、 $C(S)NR_{1_1}R_{1_2}$ 、 $C(S)OR_{1_1}$ であり、ここでアルキル、シクロアルキルおよびアリールは非置換であるか、または置換されているか；または R_{1_1} と R_{1_2} は当該分子の細胞膜の通過を促進する置換基であるか；または

R_{1_1} と R_{1_2} は窒素原子と一体となって、 het を形成し、

ここで R_{1_1} および R_{1_2} のアルキル置換基は非置換であるか、または $C_{1_0} - C_{1_0}$ アルキル、ハロゲン、 OH 、 $O - C_{1_0} - C_6$ アルキル、 $- S - C_{1_0} - C_6$ アルキル、 CF_3 または $NR_{1_1}R_{1_2}$ から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく；

R_{1_1} および R_{1_2} の置換シクロアルキル置換基は $C_2 - C_{1_0}$ アルケン； $C_{1_0} - C_6$ アルキル；ハロゲン； OH ； $O - C_{1_0} - C_6$ アルキル； $S - C_{1_0} - C_6$ アルキル、 $- CF_3$ または $NR_{1_1}R_{1_2}$ から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく；そして

R_{1_1} および R_{1_2} の置換 het または置換アリールはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1_0} - C_4$ アルキル、 $C_{1_0} - C_4$ アルコキシ、ニトロ、 $- CNO - C(O) - C_{1_0} - C_4$ アルキルおよび $C(O) - O - C_{1_0} - C_4$ アルキルから選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく；

R_5 、 R_6 および R_7 は独立して、水素、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキル低級アルキル、 $C(O)R_5$ ； $S(O)R_5$ 、 $C(O)OR_5$ 、 $C(O)NR_5R_6$ であり、そして

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Q および A ならびに A_1 基上の置換基は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、アリール、アリール低級アルキル、アミノ、アミノ低級アルキル、ジ低級アルキルミノ、低級アルカノイル、アミノ低級アルコキシ、ニトロ、シアノ、シアノ低級アルキル、カルボキシ、低級カルボアルコキシ、低級アルカノイル、アリーロイル(aryloyl)、低級アリールアルカノイル、カルバモイル、 $N -モノ$ もしくは $N, N -$ ジ低級アルキルカルバモイル、低級アルキルカルバミン酸エステル、アミジノ、グアニジン、ウレイド、メルカプト、スルホ、低級アルキルチオ、スルホアミノ、スルホンアミド、ベンゾスルホンアミド、スルホネート、スルファニル、低級アルキル、アリールスルホンアミド、ハロゲン置換アリ-

ルスルホネート、低級アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アリール - 低級アルキルスルフィニル、低級アルキルアリールスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリール - 低級アルキルスルホニル、低級アリールアルキル低級アルキルアリールスルホニル、ハロゲン - 低級アルキルメルカプト、ハロゲン - 低級アルキルスルホニル、ホスホノ (- P (= O) (OH)₂)、ヒドロキシ - 低級アルコキシホスホリルまたはジ - 低級アルコキシホスホリル、(R₉)NC(O) - NR₁₀R₁₃、低級アルキルカルバミン酸エステルまたはカルバメートまたは - NR₈R₁₄ であり、

ここで

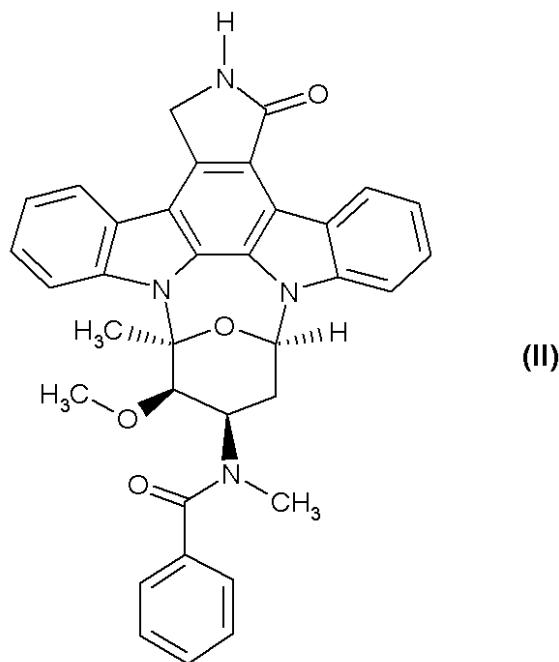
R₈ および R₁₄ は同一または異なって、独立して H または低級アルキルであるか、または R₈ と R₁₄ は N 原子と一体となって、所望により窒素、酸素および硫黄から選択される 1 または 2 個のさらなるヘテロ環原子を含んでいてもよい窒素ヘテロ環原子含有 3 ~ 8 員ヘテロ環式環を形成し、当該ヘテロ環式環は非置換であるか、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキル、アミノ、ジ低級アルキルアミノ、シアノ、カルボキシ、低級カルボアルコキシ、ホルミル、低級アルカノイル、オキソ、カルバモイル、N - 低級もしくは N, N - ディ低級アルキルカルバモイル、メルカプトまたは低級アルキルチオで置換されていてもよく；そして

R₉、R₁₀ および R₁₃ は独立して水素、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ハロゲン置換アリール、ハロゲン置換アリール低級アルキルである]

の化合物またはその薬学的に許容される塩と組合せて、

(b) 式 (II) :

【化4】



の化合物またはその塩；

(c) ドキソルビシン；および

(d) シタラビン；

の 1 種以上を含む、組合せ剤。

【請求項 2】

請求項 1 に定義の化合物 (I) と組合せて、請求項 1 に定義の化合物 (II)、ドキソルビシンまたはシタラビンを含む組合せ剤。

【請求項 3】

化合物 (I) が N - [1 - シクロヘキシリ - 2 - オキソ - 2 - (6 - フェネチル - オク

タヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル - エチル] - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドである、請求項 2 に記載の組合せ剤。

【請求項 4】

請求項 1 に定義の化合物 (I a) と組合せて、請求項 1 に定義の化合物 (I I) 、ドキソルビシンまたはシタラビンを含む組合せ剤。

【請求項 5】

化合物 (I a) が (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドである、請求項 4 に記載の組合せ剤。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組合せ剤を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

所望により医薬担体を含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 に定義の式 (I I) の化合物、ドキソルビシンまたはシタラビンを含む医薬組成物と組み合わせた、請求項 1 に定義の化合物 (I) または (I a) を含む医薬組成物。

【請求項 9】

急性骨髓性白血病 (A M L) を有する温血動物を処置するための請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 10】

急性骨髓性白血病 (A M L) が常套の化学療法に抵抗性である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

温血動物がヒトである、請求項 9 または 10 に記載の組合せ剤。

【請求項 12】

ヒトが若年性である、請求項 11 に記載の組合せ剤。

【請求項 13】

急性骨髓性白血病 (A M L) の処置のための、請求項 1 ~ 5 のいずれかの組合せ剤の使用。

【請求項 14】

急性骨髓性白血病 (A M L) の処置のための、請求項 6 または 8 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 15】

急性骨髓性白血病 (A M L) の処置用医薬の製造のための、請求項 1 ~ 5 のいずれかの組合せ剤の使用。

【請求項 16】

急性骨髓性白血病 (A M L) の処置用医薬の製造のための、請求項 6 または 8 の医薬組成物の使用。

【請求項 17】

急性骨髓性白血病が常套の化学療法に抵抗性である、請求項 13 ~ 16 のいずれかの使用。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組合せ剤と、 A M L の処置におけるその同時、個別または逐次的使用のための指示書を含む商品パッケージ。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 1 2 】

上記疾患および状態に使用するミドスタウリンの正確な投与量は、宿主、処置する状態の性質および重症度、投与形態を含む様々な要因に依存する。一般に、満足のいく結果が、ミドスタウリンを非経腸的に、例えば腹腔内、静脈内、筋肉内、皮下、腫瘍内もしくは直腸的に、または経腸的に、例えば経口的に、好ましくは静脈内または好ましくは経口的、静脈内に、1日用量0.1 - 10mg/kg体重、好ましくは1 - 5mg/kg体重で投与したときに得られる。ヒト試験において、合計用量225mg/日が推定される最大耐用量(MTD)であった。好ましい静脈内1日用量は0.1 - 10mg/kg体重であるか、またはほとんどの大型靈長類において1日用量200 - 300mgである。典型的な静脈内用量は3 - 5mg/kg、3 ~ 5回/週である。