

【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

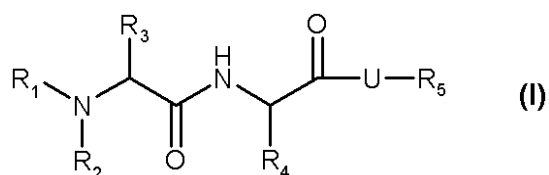
【補正の内容】

【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、h e t 環を形成し ;

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

H₂O Hであり；

R₄はC₁-C₁₆直鎖もしくは分枝鎖アルキル；C₁-C₁₆アルケニル；C₁-C₁₆アルキニル；または-C₃-C₁₀シクロアルキル；-(CH₂)₁₋₆-Z₁；-(CH₂)₀₋₆-アリールフェニル；および-(CH₂)₀₋₆-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；

Z₁は-N(R₈)-C(O)-C₁-C₁₀アルキル；-N(R₈)-C(O)-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇シクロアルキル；-N(R₈)-C(O)-(CH₂)₀₋₆-フェニル；-N(R₈)-C(O)-(CH₂)₁₋₆-het；-C(O)-N(R₉)(R₁₀)；-C(O)-O-C₁-C₁₀アルキル；-C(O)-O-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇シクロアルキル；-C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-フェニル；-C(O)-O-(CH₂)₁₋₆-het；-O-C(O)-C₁-C₁₀アルキル；-O-C(O)-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇シクロアルキル；-O-C(O)-(CH₂)₀₋₆-フェニル；-O-C(O)-(CH₂)₁₋₆-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；

R₈はH；-CH₃；-CF₃；-CH₂OHまたは-CH₂Clであり；

R₉およびR₁₀は各々独立して、H；C₁-C₄アルキル；C₃-C₇シクロアルキル；-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇シクロアルキル；-(CH₂)₀₋₆-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

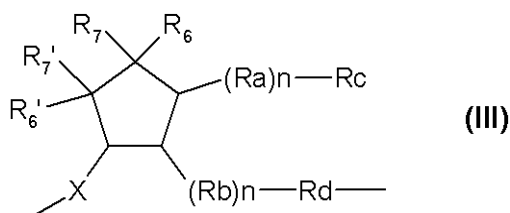
R₉とR₁₀は窒素と一体となって、hetを形成し；

R₅はH；C₁-C₁₀アルキル；アリール；フェニル；C₃-C₇シクロアルキル；-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇シクロアルキル；-C₁-C₁₀アルキル-アリール；-(CH₂)₀₋₆-C₃-C₇シクロアルキル-(CH₂)₀₋₆-フェニル；-(CH₂)₀₋₄CH-(CH₂)₁₋₄-フェニル)₂；-(CH₂)₀₋₆-CH(フェニル)₂；-インダニル；-C(O)-C₁-C₁₀アルキル；-C(O)-(CH₂)₁₋₆-C₃-C₇シクロアルキル；-C(O)-(CH₂)₀₋₆-フェニル；-(CH₂)₀₋₆-C(O)-フェニル；-(CH₂)₀₋₆-het；-C(O)-(CH₂)₁₋₆-hetであるか、または

R₅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(III)

【化2】



{ 式中、

n = 0 - 5；

Xは-CHまたはNであり；

RaおよびRbは独立して、O、SもしくはN原子、またはC₀-C₈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；

Rdは：

(a) $-R_e-Q-(R_f)_p(R_g)_q$; または

(b) Ar_1-D-Ar_2 ; または

(c) Ar_1-D-Ar_2 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、 R_5 は C または N 原子で形成された環と結合しており;

p および q は独立して 0 または 1 であり;

R_e は C_1-C_8 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;

Ar_1 および Ar_2 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; $-C_1-C_{10}$ アルキル; C_1-C_{10} アルキルアリール; $-OH$; $-O-C_1-C_{10}$ アルキル; $-(CH_2)_0-6-C_3-C_7$ シクロアルキル; $-O-(CH_2)_0-6$ アリール; フェニル; アリール; フェニル-フェニル; $-(CH_2)_1-6-het$; $-O-(CH_2)_1-6-het$; $-OR_{11}$; $-C(O)-R_{11}$; $-C(O)-N(R_{11})(R_{12})$; $N(R_{11})(R_{12})$; $-S-R_{11}$; $-S(O)-R_{11}$; $-S(O)_2-R_{11}$; $-S(O)_2-NR_{11}R_{12}$; $-NR_{11}-S(O)_2-R_{12}$; $S-C_1-C_{10}$ アルキル; アリール- C_1-C_4 アルキル; $het-C_1-C_4$ 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); $-SO_2-C_1-C_2$ アルキル; $-SO_2-C_1-C_2$ アルキルフェニル; $-O-C_1-C_4$ 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

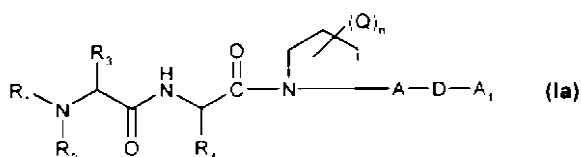
D は $-CO-$; $-C(O)-$ または C_1-C_7 アルキレンもしくはアリーレン; $-CF_2-$; $-O-$; または $S(O)_{nr}$ (ここで nr は 0-2 である); 1, 3 ジオキソラン; または C_1-C_7 アルキル- OH であり、ここでアルキル、アルキレンもしくはアリーレンは非置換であるか、またはハロゲン、 OH 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-S-C_1-C_6$ アルキルもしくは $-CF_3$ の 1 個以上で置換されていてもよい、または

D は $-N(R_h)$ であり、ここで R_h は H; C_1-C_7 アルキル (置換もしくは非置換); アリール; $-O(C_1-C_7$ シクロアルキル) (置換もしくは非置換); $C(O)-C_{10}-C_{10}$ アルキル; $C(O)-C_0-C_{10}$ アルキル-アリール; $C-O-C_1-C_{10}$ アルキル; $C-O-C_0-C_{10}$ アルキル-アリールまたは $SO_2-C_{10}-C_{10}$ アルキル; $SO_2-(C_0-C_{10}-$ アルキルアリール) であり;

R_6 、 R_7 、 R'_6 および R'_7 は各々独立して、H; $-C_1-C_{10}$ アルキル; $-C_1-C_{10}$ アルコキシ; アリール- C_1-C_{10} アルコキシ; $-OH$; $-O-C_1-C_10$ アルキル; $-(CH_2)_0-6-C_3-C_7$ シクロアルキル; $-O-(CH_2)_0-6$ アリール; フェニル; $-(CH_2)_1-6-het$; $-O-(CH_2)_1-6-het$; $-OR_{11}$; $-C(O)-R_{11}$; $-C(O)-N(R_{11})(R_{12})$; $-N(R_{11})(R_{12})$; $-S-R_{11}$; $-S(O)-R_{11}$; $-S(O)_2-R_{11}$; $-S(O)_2-NR_{11}R_{12}$; $-NR_{11}-S(O)_2-R_{12}$ 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 R_6 、 R_7 、 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

R_{11} および R_{12} は独立して H; C_1-C_{10} 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) $_1-2$; $-C(O)-C_1-C_{10}$ 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; $-C(O)-(CH_2)_0-6$ アリール; $-C(O)-(CH_2)_1-6-het$; $-C(S)-C_1-C_{10}$ 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

【化 3】



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

C_{10} アルコキシ、OH、 $O-C_1-C_{10}$ 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-C_{10} アルキル、 $O-(CH_2)_{0-6}$ アリール、 $(CH_2)_{1-6}-het$ 、 het 、 $O-(CH_2)_{1-6}het$ 、 $-OR_{11}$ 、 $C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{11})(R_{12})$ 、 $N(R_{11})(R_{12})$ 、 SR_{11} 、 $S(O)R_{11}$ 、 $S(O)_2R_{11}$ 、 $S(O)_2-N(R_{11})(R_{12})$ または $NR_{11}-S(O)_2-(R_{12})$ 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 員単環式ヘテロ環式環、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 員単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_{11} および R_{12} は独立して、H、 C_1-C_{10} 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) $_{1-2}$ 、 $C(O)-C_1-C_{10}$ 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、 $C(O)-(CH_2)_{0-6}$ アリール、 $C(O)-(CH_2)_{1-6}-het$ 、 $-C(S)-C_1-C_{10}$ 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、 $C(S)-NH-(CH_2)_{0-6}$ アリール、 $-C(S)-(CH_2)_{0-6}$ アリール または $C(S)-(CH_2)_{1-6}-het$ 、 $C(O)R_{11}$ 、 $C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $C(O)OR_{11}$ 、 $S(O)_nR_{11}$ 、 $S(O)_mNR_{11}R_{12}$ ($m=1$ または 2)、 $C(S)R_{11}$ 、 $C(S)NR_{11}R_{12}$ 、 $C(S)OR_{11}$ 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_{11} と R_{12} 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_{11} と R_{12} は窒素原子と一体となって、 het を形成し、

ここで R_{11} および R_{12} のアルキル置換基は非置換であるか、または C_1-C_{10} アルキル、ハロゲン、OH、 $O-C_1-C_6$ アルキル、 $-S-C_1-C_6$ アルキル、 CF_3 または $NR_{11}R_{12}$ 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_{11} および R_{12} の置換シクロアルキル置換基は C_2-C_{10} アルケン； C_1-C_6 アルキル；ハロゲン；OH； $O-C_1-C_6$ アルキル； $S-C_1-C_6$ アルキル、 $-CF_3$ または $NR_{11}R_{12}$ 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_{11} および R_{12} 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-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ニトロ、 $-CNO-C(O)-C_1-C_4$ アルキル および $C(O)-O-C_1-C_4$ 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、ハロゲン置換アリー

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

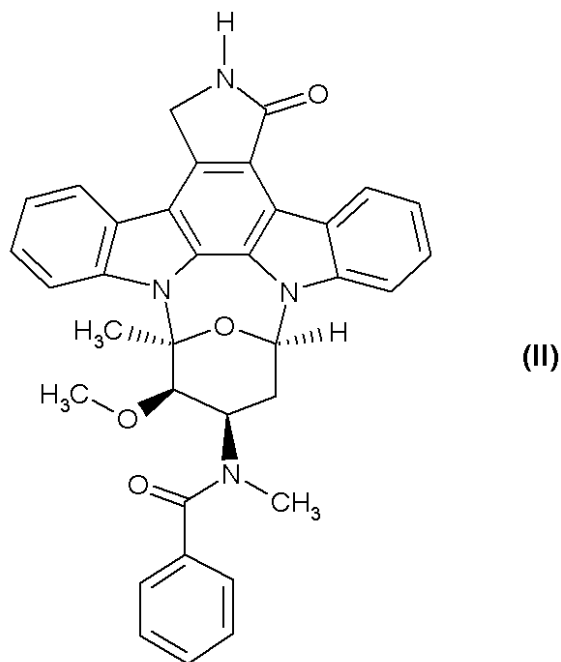
R₈ および R₁₄ は同一または異なって、独立して H または低級アルキルであるか、または R₈ と R₁₄ は N 原子と一体となって、所望により窒素、酸素および硫黄から選択される 1 または 2 個のさらなるヘテロ環原子を含んでもよい窒素ヘテロ環原子含有 3 ~ 8 員ヘテロ環式環を形成し、当該ヘテロ環式環は非置換であるか、または低級アルキル、ハロ、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキル、アミノ、ジ低級アルキルアミノ、シアノ、カルボキシ、低級カルボアルコキシ、ホルミル、低級アルカノイル、オキソ、カルバモイル、N - 低級もしくは N, N - ジ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) ドキソルピシン；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)、ドキソルピ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 - シクロヘキシル - 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ピンを含む組合せ剤。

【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ピ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】

急性骨髄性白血病 (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】

急性骨髄性白血病 (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】

急性骨髄性白血病 (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】

急性骨髄性白血病 (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】

急性骨髄性白血病 (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】

急性骨髄性白血病 (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】

急性骨髄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 $0.1 - 10 \text{ mg/kg}$ 体重、好ましくは $1 - 5 \text{ mg/kg}$ 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 225 mg/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 $0.1 - 10 \text{ mg/kg}$ 体重であるか、またはほとんどの大型霊長類において1日用量 $200 - 300 \text{ mg}$ である。典型的な静脈内用量は $3 - 5 \text{ mg/kg}$ 、 $3 \sim 5$ 回/週である。