

【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 25 年 6 月 6 日 (2013.6.6)

【公表番号】特表 2012-526148 (P2012-526148A)

【公表日】平成 24 年 10 月 25 日 (2012.10.25)

【年通号数】公開・登録公報 2012-044

【出願番号】特願 2012-510027 (P2012-510027)

【国際特許分類】

C 07 F 9/655 (2006.01)

A 61 K 31/661 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 07 F 9/655

A 61 K 31/661

A 61 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成 25 年 4 月 18 日 (2013.4.18)

【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

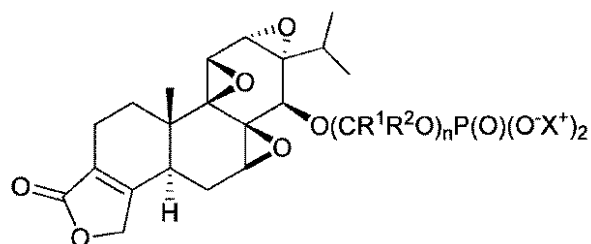
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 14】



(式中：

各  $R^1$  は独立に H、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリール ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキルまたはアリールであり；そして各  $R^2$  は独立に H、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリール ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキルまたはアリールであり；または  $R^1$  および  $R^2$  はそれらが結合する原子と一緒にあって ( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキルを形成し；ここで  $R^1$  または  $R^2$  のあらゆるアルキルまたはシクロアルキルは、ハロ、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシおよび  $NR^aR^b$  から選択される、1 つ以上の基で必要に応じて置換され得、そしてここで  $R^1$  または  $R^2$  のあらゆるアリールはハロ、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、 $NR^aR^b$ 、ニトロおよびシアノから選択される、1 つ以上の基で必要に応じて置換され得；

$R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立に、H、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキルおよびアリールから選択され；または  $R^a$  および  $R^b$  は、それらが結合する窒

素と一緒にピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、アゼチジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノを形成し；

n は 1、2、または 3 であり；そして

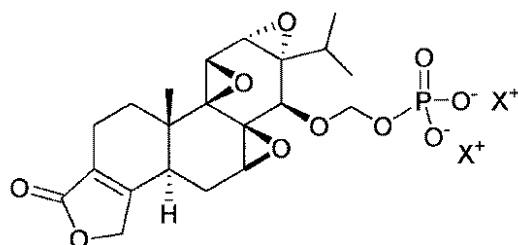
各 X は H である）

の化合物またはその塩。

【請求項 2】

式 I a

【化 1 5】



Ia

（式中、 $X^+$  は薬学的に許容可能な有機陽イオンまたは無機陽イオンである）

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

$R^1$  が、H、または  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

$R^1$  が、H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

$R^2$  が、H、または  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、請求項 1 または請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

各  $X^+$  が、H である、請求項 1 または請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

各  $X^+$  が、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、バリウム、亜鉛、またはアルミニウムである、請求項 1 または請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

各  $X^+$  が、式  $HY^+$  を有し、ここで Y はアンモニア、トリエチルアミン、トロメタミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、グルカミン、N - メチルグルカミン、グリシン、リシン、オルニチン、アルギニン、エタノールアミン、またはコリンである、請求項 1 または請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

各  $X^+$  が、 $Na^+$  である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

14 - O - ホスホノオキシメチルトリプトリド二ナトリウム塩、14 - O - ホスホノオキシエチルトリプトリド二ナトリウム塩、または 14 - O - ホスホノオキシプロピルトリプトリド二ナトリウム塩である、化合物

【請求項 11】

14 - O - ホスホノオキシメチルトリプトリド二ナトリウム塩である、化合物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、薬学的に許容可能なキャリアと組み合わせて含む、医薬品組成物。

【請求項 13】

医学的療法に使用するための組成物であって、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物。

【請求項 14】

がんの予防的処置または治療的処置における使用のための組成物であって、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物。

【請求項 15】

HSP70を発現するがんにおけるがん細胞増殖の予防的阻害または治療的阻害における使用のための組成物であって、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物。

【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】

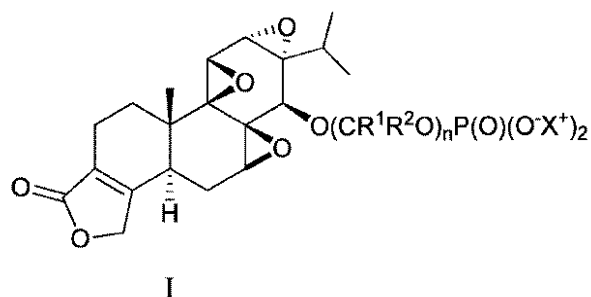
【0012】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

式 I：

【化14】



(式中：

各 R<sup>1</sup> は独立に H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキルまたはアリールであり；そして各 R<sup>2</sup> は独立に H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキルまたはアリールであり；または R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれらが結合する原子と一緒になって (C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>) シクロアルキルを形成し；ここで R<sup>1</sup> または R<sup>2</sup> のあらゆるアルキルまたはシクロアルキルは、ハロ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシおよび NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> から選択される、1 つ以上の基で必要に応じて置換され得、そしてここで R<sup>1</sup> または R<sup>2</sup> のあらゆるアリールはハロ、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、ニトロおよびシアノから選択される、1 つ以上の基で必要に応じて置換され得；

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> はそれぞれ独立に、H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキルおよびアリールから選択され；または R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それらが結合する窒素と一緒になってピロリジノ、ペリリジノ、ペラジノ、アゼチジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノを形成し；

n は 1、2、または 3 であり；そして

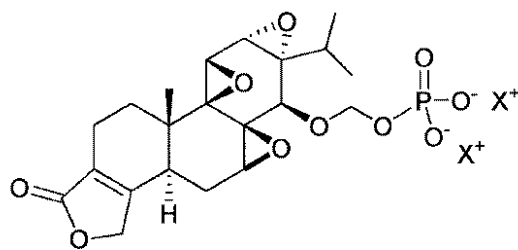
各 X は H である)

の化合物またはその塩。

(項目2)

式 I a

## 【化 15】



Ia

(式中、 $X^+$  は薬学的に許容可能な有機陽イオンまたは無機陽イオンである)  
の化合物である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

$R^1$  が、H、または ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

$R^1$  が、H である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

$R^1$  が、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

$R^1$  が、メチルまたはエチルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

$R^2$  が、H、または ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルである、項目 1 または項目 2 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

$R^2$  が、H である、項目 1 または項目 2 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

各  $X^+$  が、H である、項目 1 または項目 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 10)

各  $X^+$  が、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、バリウム、亜鉛、またはアルミニウムである、項目 1 または項目 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

。

(項目 11)

各  $X^+$  が、式  $HY^+$  を有し、ここで Y はアンモニア、トリエチルアミン、トロメタミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、グルカミン、N - メチルグルカミン、グリシン、リシン、オルニチン、アルギニン、エタノールアミン、またはコリンである、項目 1 または項目 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 12)

$X^+$  が、 $Li^+$ 、 $K^+$ 、または  $Na^+$  から選択される、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 13)

各  $X^+$  が、 $Na^+$  である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 14)

14 - O - ホスホノオキシメチルトリプトリド二ナトリウム塩、14 - O - ホスホノオキシエチルトリプトリド二ナトリウム塩、または 14 - O - ホスホノオキシプロピルトリプトリド二ナトリウム塩である、化合物

(項目 15)

14 - O - ホスホノオキシメチルトリプトリド二ナトリウム塩である、化合物。

(項目 16)

項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を

、薬学的に許容可能なキャリアと組み合わせて含む、医薬品組成物。

(項目17)

医学的療法に使用するための、項目1～15のいずれか一項に記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

(項目18)

哺乳動物においてがんを処置するための方法であって、項目1～15のいずれか一項に記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、該哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

(項目19)

前記がんが、膵臓がん、胆管癌、神経芽細胞腫、結腸がん、乳がん、骨髄腫、胃がん(gastric cancer)、肝臓がん、神経膠芽腫、卵巣がん、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、肺がん、前立腺がん、小細胞肺がん、大細胞肺がん、腎臓がん、食道がん、胃がん(stomach cancer)、子宮頸がん、またはリンパ腫腫瘍から選択される、項目18に記載の方法。

(項目20)

前記がんが、膵臓がんまたは神経芽細胞腫である、項目18に記載の方法。

(項目21)

がんの予防的処置または治療的処置における使用のための、項目1～15のいずれか一項に記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

(項目22)

がんの処置のための薬物の製造のための、項目1～15のいずれか一項に記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

(項目23)

前記がんが、膵臓がん、胆管癌、神経芽細胞腫、結腸がん、乳がん、骨髄腫、胃がん(gastric cancer)、肝臓がん、神経膠芽腫、卵巣がん、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、肺がん、前立腺がん、小細胞肺がん、大細胞肺がん、腎臓がん、食道がん、胃がん(stomach cancer)、子宮頸がん、またはリンパ腫腫瘍から選択される、項目21または22に記載の使用。

(項目24)

前記がんが、膵臓がんまたは神経芽細胞腫である、項目21または22に記載の使用。

(項目25)

哺乳動物において、HSP70を発現するがんにおけるがん細胞増殖を阻害するための方法であって、阻害有効量の項目1～15のいずれか一項に記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を該哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

(項目26)

前記HSP70を発現するがんが、膵臓がん、乳がん、結腸がん、胃がん(gastric cancer)、肝臓がん、神経芽細胞腫または神経膠芽腫である、項目25に記載の方法。

(項目27)

前記HSP70を発現するがんが、神経芽細胞腫または膵臓がんである、項目25に記載の方法。

(項目28)

HSP70を発現するがんにおけるがん細胞増殖の予防的阻害または治療的阻害における使用のための、項目1～15のいずれか一項に記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

(項目29)

HSP70を発現するがんにおけるがん細胞増殖を阻害するための薬物の製造のための、項目1～15のいずれか一項に記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

(項目30)

前記 H S P 7 0 を発現するがんが、膵臓がん、乳がん、結腸がん、胃がん ( g a s t r i c c a n c e r )、肝臓がん、神経芽細胞腫、または神経膠芽腫である、項目 2 8 または 2 9 に記載の使用。

( 項目 3 1 )

前記 H S P 7 0 を発現するがんが、神経芽細胞腫または膵臓がんである、項目 2 8 または 2 9 に記載の使用。

よって、本発明は、式 I の化合物である本発明の化合物を提供する：