

【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 28 年 5 月 26 日 (2016.5.26)

【公表番号】特表 2015-514703 (P2015-514703A)

【公表日】平成 27 年 5 月 21 日 (2015.5.21)

【年通号数】公開・登録公報 2015-034

【出願番号】特願 2015-502453 (P2015-502453)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成 28 年 3 月 25 日 (2016.3.25)

【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

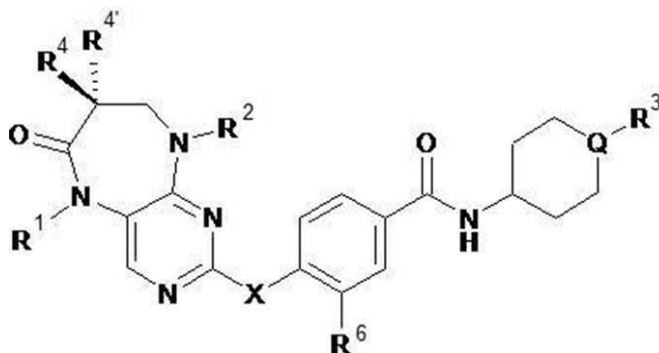
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

(式中、

X は、N R⁷ であり；

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に、H、アルキル、又はシクロアルキルであり；

R³ は、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される 6 員ヘテロシクロアルキル基であり、前記ヘテロシクロアルキル基は、1 又は 2 以上の (CH₂)_n R¹⁻⁹ 基でさらに置換されていてもよく；

R⁴ 及び R^{4'} はそれぞれ独立に、H 若しくはアルキルであるか；又は

R⁴ 及び R^{4'} は一緒になって、スピロシクロアルキル基を形成し；

Q は、CH 又は N であり；

R⁶ は、OR⁸ 又はハロゲンであり；

n は、1、2、又は 3 であり；

R^{19} は、H、アルキル、アリール、又はシクロアルキル基であり；

R^7 及び R^8 はそれぞれ独立に、H又はアルキルである）

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む、増殖性障害の治療剤であって、
次の投与レジメンに従って投与される、前記治療剤：

(i) 50 ~ 500 nMの血漿中濃度を最大16時間の期間維持する；又は

(ii) 0.5 μ M ~ 1 μ Mの血漿中濃度を最大6時間の期間維持する；又は

(iii) 500 nM以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を6時間以内の期間に実現する；
又は

(iv) 200 nM以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を16時間以内の期間に実現する；
又は

(v) 0.5 μ M ~ 1 μ Mの最高血漿中濃度 (C_{max}) を6時間以内に実現する。

【請求項2】

100 ~ 500 nMの血漿中濃度を最大16時間の期間維持する投与レジメンにおいて
投与される、請求項1に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項3】

100 ~ 500 nMの血漿中濃度を最大6時間の期間維持する投与レジメンにおいて投
与される、請求項1又は2に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項4】

100 ~ 500 nMの血漿中濃度を3 ~ 6時間の期間維持する投与レジメンにおいて投
与される、請求項1に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項5】

50 ~ 250 nMの血漿中濃度を最大16時間の期間維持する投与レジメンにおいて投
与される、請求項1に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項6】

50 ~ 250 nMの血漿中濃度を10 ~ 16時間の期間維持する投与レジメンにおいて
投与される、請求項5に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項7】

0.5 μ M ~ 1 μ Mの血漿中濃度を3 ~ 6時間の期間維持する投与レジメンにおいて投
与される、請求項1に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項8】

0.5 μ M ~ 1 μ Mの最高血漿中濃度 (C_{max}) を6時間以内に実現する投与レジメ
ンにおいて投与される、請求項1に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項9】

100 nM ~ 500 nMの最高血漿中濃度 (C_{max}) を6時間以内の期間に実現する
投与レジメンにおいて投与される、請求項1に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項10】

50 nM ~ 200 nMの最高血漿中濃度 (C_{max}) を16時間以内の期間に実現する
投与レジメンにおいて投与される、請求項1に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項11】

静脈注入によって投与される、請求項1 ~ 10のいずれかに記載の増殖性障害の治療剤
。

【請求項12】

静脈注入によって、0.04 ~ 0.08 mg / kg / 分の速度で1 ~ 4時間投与される
、請求項1に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項13】

静脈注入によって、0.02 ~ 0.06 mg / kg / 分の速度で1 ~ 2時間投与される
、請求項1に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項14】

静脈注入によって、0.02 ~ 0.08 mg / kg / 分の速度で1 ~ 2時間投与される
、請求項1に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項 15】

静脈注入によって、 $0.01 \sim 0.04 \text{ mg/kg/分}$ の速度で $1 \sim 10$ 時間投与される、請求項 1 に記載の 増殖性障害の治療剤。

【請求項 16】

ボラス注射によって投与される、請求項 1 に記載の 増殖性障害の治療剤。

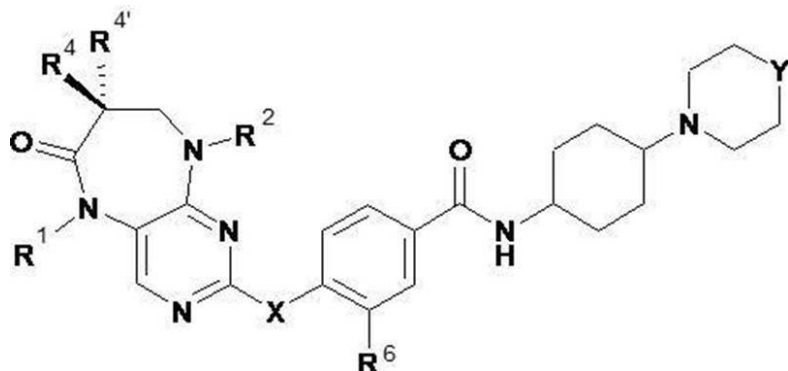
【請求項 17】

2 又は 3 以上のボラス注射によって投与される、請求項 16 に記載の 増殖性障害の治療剤。

【請求項 18】

式 (I a)

【化 2】



(I a)

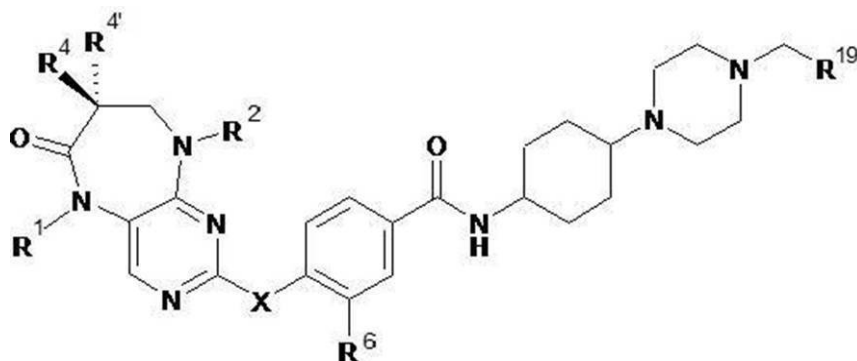
(式中、Yは、O又はN-(CH₂)_nR¹⁹であり；
X、R¹、R²、R⁴、R^{4'}、R⁶、R⁷、R⁸、n、及びR¹⁹は、請求項 1 に定義した通りである)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の 増殖性障害の治療剤。

【請求項 19】

式 (I b)

【化 3】



(I b)

(式中、X、R¹、R²、R⁴、R^{4'}、R⁶、R⁷、R⁸、及びR¹⁹は、請求項 1 に定義した通りである)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の 増殖性障害の治療剤。

【請求項 20】

以下の化合物、

【表 1】

	名称
A1	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A2	4-(9'-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6'-オキソ-6,7,8,9'-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A3	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A4	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-6,7,8,9'-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A5	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A6	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((cis)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A7	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A8	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((cis)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A9	N-((trans)-4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシベンズアミド

A10	N-((cis)-4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシベンズアミド
A11	4-(9'-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6'-オキソ-6,7,8,9'-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((trans)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド
A12	4-(9'-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6'-オキソ-6,7,8,9'-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((cis)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド
A13	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-6,7,8,9'-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-ベンズアミド
A14	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((trans)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド
A15	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((cis)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド

及び薬学的に許容されるその塩から選択される化合物を含む、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項 2 1】

増殖性障害が、がん又は白血病である、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項 2 2】

がんが、固形腫瘍である、請求項 2 1 に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項 2 3】

がんが、非機能性 p 5 3 タンパク質を含む、請求項 2 1 に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項 2 4】

がんが、p 5 3 - 変異を含む、請求項 2 1 に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項 2 5】

がんが、乳がん、直腸結腸がん、前立腺がん、食道がん、及び肺がんから選択される、請求項 2 1 に記載の増殖性障害の治療剤。

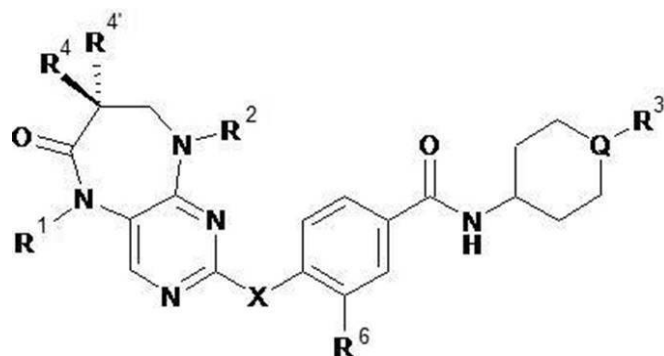
【請求項 2 6】

少なくとも 1 種の薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、又は担体と組み合わせて投与される、請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項 2 7】

増殖性障害を治療するための医薬品の調製における式 (I)

【化 4】



(I)

(式中、

X は、 NR^7 であり； R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、H、アルキル、又はシクロアルキルであり； R^3 は、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される 6 員ヘテロシクロアルキル基であり、前記ヘテロシクロアルキル基は、1 又は 2 以上の $(\text{CH}_2)_n$ R^{19} 基でさらに置換されていてもよく； R^4 及び $\text{R}^{4'}$ はそれぞれ独立に、H 若しくはアルキルであるか；又は R^4 及び $\text{R}^{4'}$ は一緒になって、スピロシクロアルキル基を形成し；

Q は、CH 又は N であり；

 R^6 は、 OR^8 又はハロゲンであり；

n は、1、2、又は 3 であり；

 R^{19} は、H、アルキル、アリール、又はシクロアルキル基であり； R^7 及び R^8 はそれぞれ独立に、H 又はアルキルである)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩の使用であって、

前記化合物が次の投与レジメンに従って投与される、前記使用：

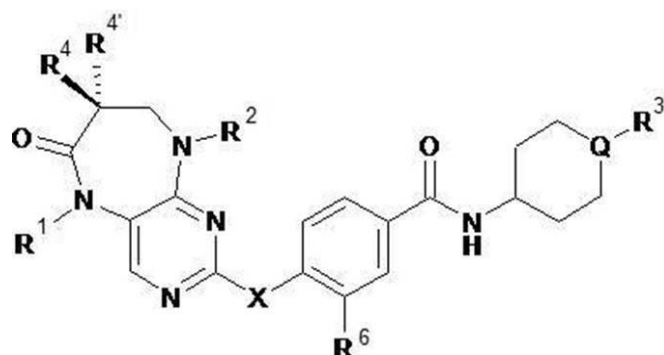
(i) 50 ~ 500 nM の血漿中濃度を 最大 16 時間 の期間維持する；又は(ii) 0.5 μM ~ 1 μM の血漿中濃度を 最大 6 時間 の期間維持する；又は(iii) 500 nM 以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を 6 時間以内の期間に実現する；
又は(iv) 200 nM 以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を 16 時間以内の期間に実現する；
又は(v) 0.5 μM ~ 1 μM の最高血漿中濃度 (C_{max}) を 6 時間以内 に実現する。

【請求項 28】

次を含むキット：

(a) 請求項 1 に記載の式 (I)

【化 5】



(I)

(式中、

X は、 NR^7 であり；

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、H、アルキル、又はシクロアルキルであり；

R^3 は、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される 6 員ヘテロシクロアルキル基であり、前記ヘテロシクロアルキル基は、1 又は 2 以上の $(\text{CH}_2)_n$ R^{1-9} 基でさらに置換されていてもよく；

R^4 及び $\text{R}^{4'}$ はそれぞれ独立に、H 若しくはアルキルであるか；又は

R^4 及び $\text{R}^{4'}$ は一緒になって、スピロシクロアルキル基を形成し；

Q は、CH 又は N であり；

R^6 は、 OR^8 又はハロゲンであり；

n は、1、2、又は 3 であり；

R^{1-9} は、H、アルキル、アリール、又はシクロアルキル基であり；

R^7 及び R^8 はそれぞれ独立に、H 又はアルキルである）

の化合物又は薬学的に許容されるその塩；

(b) 任意で、少なくとも 1 種の薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、又は担体；及び

(c) 式 (I) の前記化合物を次の投与レジメンに従って投与するための使用説明書：

(i) $50 \sim 500 \text{ nM}$ の血漿中濃度を最大 16 時間の期間維持する、又は

(ii) $0.5 \mu\text{M} \sim 1 \mu\text{M}$ の血漿中濃度を最大 6 時間の期間維持する、又は

(iii) 500 nM 以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を 6 時間以内の期間に実現する、又は

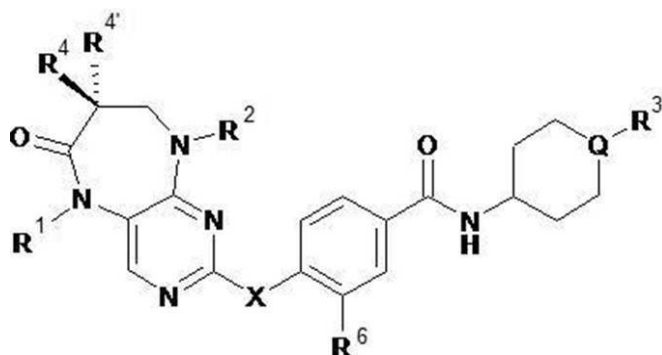
(iv) 200 nM 以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を 16 時間以内の期間に実現する、又は

(v) $0.5 \mu\text{M} \sim 1 \mu\text{M}$ の最高血漿中濃度 (C_{max}) を 6 時間以内の実現する。

【請求項 29】

式 (I)：

【化 6】



(I)

(式中、

X は、 NR^7 であり；

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、H、アルキル、又はシクロアルキルであり；

R^3 は、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される 6 員ヘテロシクロアルキル基であり、前記ヘテロシクロアルキル基は、1 又は 2 以上の $(\text{CH}_2)_n$ R^{1-9} 基でさらに置換されていてもよく；

R^4 及び $\text{R}^{4'}$ はそれぞれ独立に、H 若しくはアルキルであるか；又は

R^4 及び $\text{R}^{4'}$ は一緒になって、スピロシクロアルキル基を形成し；

Q は、CH 又は N であり；

R^6 は、 OR^8 又はハロゲンであり；

n は、1、2、又は 3 であり；

R^{1-9} は、H、アルキル、アリール、又はシクロアルキル基であり；

R^7 及び R^8 はそれぞれ独立に、H 又はアルキルである）

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む、増殖性障害の治療剤であって、

静脈注入によって、0.02 ~ 0.08 mg / kg / 分の速度で 1 ~ 4 時間；又は
静脈注入によって、0.01 ~ 0.04 mg / kg / 分の速度で 1 ~ 10 時間投与される
、前記治療剤。

【請求項 30】

静脈注入によって、0.04 ~ 0.08 mg / kg / 分の速度で 1 ~ 4 時間投与される
、請求項 29 に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項 31】

静脈注入によって、0.02 ~ 0.06 mg / kg / 分の速度で 1 ~ 2 時間投与される
、請求項 29 に記載の増殖性障害の治療剤。

【請求項 32】

静脈注入によって、0.02 ~ 0.08 mg / kg / 分の速度で 1 ~ 3 時間投与される
、請求項 29 に記載の増殖性障害の治療剤。