

【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】令和 4 年 1 月 6 日 (2022.1.6)

【公表番号】特表 2021-504385 (P2021-504385A)
 【公表日】令和 3 年 2 月 15 日 (2021.2.15)
 【年通号数】公開・登録公報 2021-007
 【出願番号】特願 2020-529160 (P2020-529160)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/422 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 31/422

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 11 月 26 日 (2021.11.26)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0106

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0106】

第 2 1 項、対象における固形腫瘍転移を治療又は阻害するための薬剤の調製のための、
 トロンボキサン A 2 受容体拮抗剤又はその薬学的に許容できる塩若しくは組成物の使用。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕固形腫瘍転移を阻害する方法であって、それを必要とする対象に、前記対象における固形腫瘍の転移を阻害するのに有効な量のトロンボキサン A 2 受容体拮抗剤又はその薬学的に許容できる塩若しくは組成物を投与する工程を含む方法。

〔2〕前記トロンボキサン A 2 受容体拮抗剤又は前記その薬学的に許容できる塩若しくは組成物の前記量は、循環腫瘍細胞集団の形成を阻害するのに有効である、前記〔1〕に記載の方法。

〔3〕前記トロンボキサン A 2 受容体拮抗剤又は前記その薬学的に許容できる塩若しくは組成物の前記量は、循環腫瘍細胞集団の移動を阻害するのに有効である、前記〔1〕に記載の方法。

〔4〕前記トロンボキサン A 2 受容体拮抗剤又は前記その薬学的に許容できる塩若しくは組成物の前記量は、血小板による循環腫瘍細胞集団の凝集を阻害するのに有効である、前記〔1〕に記載の方法。

〔5〕前記トロンボキサン A 2 受容体拮抗剤又は前記その薬学的に許容できる塩若しくは組成物の前記量は、インテグリン及び／又はセレクチン媒介性細胞生存シグナル伝達を阻害するのに有効である、前記〔1〕に記載の方法。

〔6〕前記トロンボキサン A 2 受容体拮抗剤又は前記その薬学的に許容できる塩若しくは組成物の前記量は、転移性再発の速度を低減するのに有効である、前記〔1〕に記載の方法。

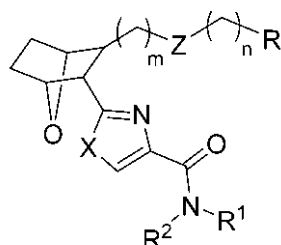
〔7〕前記トロンボキサン受容体拮抗剤は、イフェトロバン、GR 3 2 1 9 1、SQ 2 9

548、スロトロバン、ダルトロバン、リノトロバン、ラマトロバン、セラトロダスト、
 テルトロバン、Z-235、LCB-2853、SQ28668、ICI192605、
 AH23848、ONO3708、CPI-211又はピナンTXA₂である、前記〔1〕
 ～〔6〕のいずれか一項に記載の方法。

〔8〕前記トロンボキサン受容体拮抗剤は、イフェトロバンである、前記〔7〕に記載の
 方法。

〔9〕前記トロンボキサン受容体拮抗剤は、式（I）

【化1】



(I)

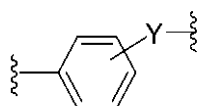
（式中、

mは、1、2又は3であり；

nは、0、1、2、3又は4であり；

Zは、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 又は

【化2】



であり；

Yは、O、単結合又は $-CH=CH-$ であり；

Rは、 CO_2H 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 CH_2OH 、 $-CONHSO_2R^3$ 、 $-CONHR^{3a}$ 又は $-CH_2-$ テトラゾール-5-イルであり；

R^3 は、 C_{1-6} アルキル、6～10員アリール又は $-L^1-$ （6～10員アリール）であり；

R^{3a} は、 C_{1-6} アルキル、6～10員アリール又は $-L^1-$ （6～10員アリール）であり；

Xは、O、S又はNHであり；

R^1 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 G^1 、 $-L^1-G^1$ 、 $-(CH_2)_t-C(O)-NHR^{1a}$ 又は $-(CH_2)_t-NH-C(O)R^{1a}$ であり；

G^1 は、6～10員アリール、 C_{3-12} シクロアルキル、5～12員ヘテロアリール又は4～12員ヘテロシクリルであり；

L^1 は、 C_{1-6} アルキレンであり；

tは、1～12であり；

R^{1a} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 $-L^1-C_{3-12}$ シクロアルキル又は6～10員アリールであり；

R^2 は、水素、 C_{1-6} アルキル、6～10員アリール又は $-L^1-$ （6～10員アリール）であるか；又は

R^1 及び R^2 は、それらが結合する窒素と一緒に、4～8員複素環を形成し；

ここで、各アリールは、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、OH、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)C_{1-6}$ アル

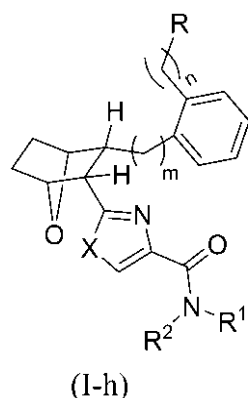
キル、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキレンフェニル、 $-S$ フェニル、 $-S(O)$ フェニル及び $-S(O)_2$ フェニルからなる群から独立して選択される 1 又は 2 つの置換基で独立して置換されており、且つ置換されていてもよく；

ここで、各シクロアルキルは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、OH 及び $-OC_{1-6}$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 ～ 4 つの置換基で独立して置換されており、且つ置換されていてもよい）

の化合物であって、そのすべての立体異性体を含む化合物である、前記〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の方法。

〔10〕前記式（I）の化合物は、式（I-h）

【化 3】



を有する、前記〔9〕に記載の方法。

〔11〕Rは、 CO_2H 又はそのアルカリ金属塩である、前記〔10〕に記載の方法。

〔12〕mは、1であり、nは、2であり、R²は、水素であり、且つR¹は、 C_{1-8} アルキルである、前記〔11〕に記載の方法。

〔13〕Xは、Oである、前記〔12〕に記載の方法。

〔14〕前記対象は、肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、睾丸がん、膀胱がん、メラノーマ、肉腫、子宮頸がん、子宮内膜がん、肝がん、子宮がん、腎がん、胃食道がん、大腸がん、膀胱がん、口がん及び咽喉がんからなる群から選択されるがんの原発性腫瘍を有する、前記〔8〕に記載の方法。

〔15〕前記トロンボキサンA₂受容体拮抗剤又は前記その薬学的に許容できる塩若しくは組成物の前記量は、前記固形腫瘍の増殖又は発生を阻害することなく、前記対象における前記固形腫瘍の転移を阻害するのに有効である、前記〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の方法。

〔16〕アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、抗細胞骨格剤、トポイソメラーゼ阻害剤、抗ホルモン剤、標的化治療薬、免疫療法剤及びそれらの組み合わせから選択される少なくとも1つの化学療法剤を投与する工程をさらに含む、前記〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の方法。

〔17〕前記トロンボキサンA₂受容体拮抗剤又は前記その薬学的に許容できる塩若しくは組成物は、化学療法治療計画後に投与される、前記〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の方法。

〔18〕前記対象は、トロンボキサンA₂受容体のT399Aの機能獲得型突然変異を有する、前記〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の方法。

〔19〕対象における固形腫瘍転移の治療又は阻害における使用のための、トロンボキサンA₂受容体拮抗剤又はその薬学的に許容できる塩若しくは組成物。

〔20〕固形腫瘍転移を治療又は阻害する方法における使用のための、トロンボキサンA₂受容体拮抗剤又はその薬学的に許容できる塩若しくは組成物であって、前記方法は、前記トロンボキサンA₂受容体拮抗剤を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、トロンボキサンA₂受容体拮抗剤又はその薬学的に許容できる塩若しくは組成物。

〔 2 1 〕 対象における固形腫瘍転移を治療又は阻害するための薬剤の調製のための、トロンボキサン A 2 受容体拮抗剤又はその薬学的に許容できる塩若しくは組成物の使用。

【 手 続 補 正 2 】

【 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 】

対象において固形腫瘍転移を阻害するための医薬組成物であって、有効な量のトロンボキサン A 2 受容体拮抗剤又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物。

【 請 求 項 2 】

前記トロンボキサン A 2 受容体拮抗剤又は前記その薬学的に許容できる塩の前記有効量は、循環腫瘍細胞集団の形成を阻害するのに有効である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【 請 求 項 3 】

前記トロンボキサン A 2 受容体拮抗剤又は前記その薬学的に許容できる塩の前記有効量は、循環腫瘍細胞集団の移動を阻害するのに有効である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【 請 求 項 4 】

前記トロンボキサン A 2 受容体拮抗剤又は前記その薬学的に許容できる塩の前記有効量は、血小板による循環腫瘍細胞集団の凝集を阻害するのに有効である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【 請 求 項 5 】

前記トロンボキサン A 2 受容体拮抗剤又は前記その薬学的に許容できる塩の前記有効量は、インテグリン及び／又はセレクチン媒介性細胞生存シグナル伝達を阻害するのに有効である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【 請 求 項 6 】

前記トロンボキサン A 2 受容体拮抗剤又は前記その薬学的に許容できる塩の前記有効量は、転移性再発の速度を低減するのに有効である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【 請 求 項 7 】

前記トロンボキサン受容体拮抗剤は、イフェトロバン、GR32191、SQ29548、スロトロバン、ダルトロバン、リノトロバン、ラマトロバン、セラトロダスト、テルトロバン、Z-235、LCB-2853、SQ28668、ICI192605、AH23848、ONO3708、CPI-211又はピナンTXA₂である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

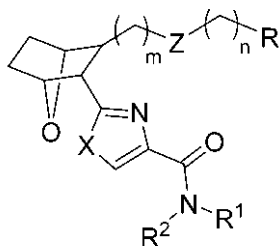
【 請 求 項 8 】

前記トロンボキサン受容体拮抗剤は、イフェトロバンである、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【 請 求 項 9 】

前記トロンボキサン受容体拮抗剤は、式 (I)

【化 1】



(I)

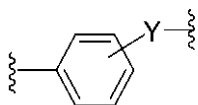
(式中、

mは、1、2又は3であり；

nは、0、1、2、3又は4であり；

Zは、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 又は

【化 2】



であり；

Yは、O、単結合又は $-CH=CH-$ であり；

Rは、 CO_2H 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 CH_2OH 、 $-CONHSO_2R^3$ 、 $-CONHR^{3a}$ 又は $-CH_2-$ テトラゾール-5-イルであり；

R^3 は、 C_{1-6} アルキル、6～10員アリール又は $-L^1-$ (6～10員アリール)であり；

R^{3a} は、 C_{1-6} アルキル、6～10員アリール又は $-L^1-$ (6～10員アリール)であり；

Xは、O、S又はNHであり；

R^1 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 G^1 、 $-L^1-G^1$ 、 $-(CH_2)_t-C(O)-NHR^{1a}$ 又は $-(CH_2)_t-NH-C(O)R^{1a}$ であり；

G^1 は、6～10員アリール、 C_{3-12} シクロアルキル、5～12員ヘテロアリール又は4～12員ヘテロシクリルであり；

L^1 は、 C_{1-6} アルキレンであり；

tは、1～12であり；

R^{1a} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 $-L^1-C_{3-12}$ シクロアルキル又は6～10員アリールであり；

R^2 は、水素、 C_{1-6} アルキル、6～10員アリール又は $-L^1-$ (6～10員アリール)であるか；又は

R^1 及び R^2 は、それらが結合する窒素と一緒に、4～8員複素環を形成し；

ここで、各アリールは、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、OH、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-S$ -フェニル、 $-S(O)$ -フェニル及び $-S(O)_2$ -フェニルからなる群から独立して選択される1又は2つの置換基で独立して置換されており、且つ置換されていてもよく；

ここで、各シクロアルキルは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、OH及び $-OC_{1-6}$ アルキルからなる群から独立して選択される1～4つの置換基で独立して置換されており、且つ置換されていてもよい)

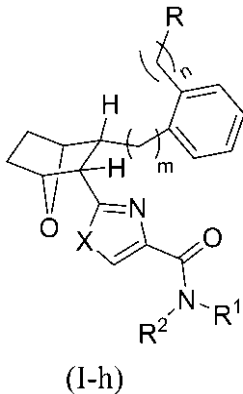
の化合物であって、そのすべての立体異性体を含む化合物である、請求項1～6のいずれ

か一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記式 (I) の化合物は、式 (I-h)

【化 3】



を有する、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

R は、 CO_2H 又はそのアルカリ金属塩である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

m は、1 であり、n は、2 であり、 R^2 は、水素であり、且つ R^1 は、 C_{1-8} アルキルである、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

X は、O である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記対象は、肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、睾丸がん、膵がん、メラノーマ、肉腫、子宮頸がん、子宮内膜がん、肝がん、子宮がん、腎がん、胃食道がん、大腸がん、膀胱がん、口がん及び咽喉がんからなる群から選択されるがんの原発性腫瘍を有する、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記トロンボキサン A₂ 受容体拮抗剤又は前記その薬学的に許容できる塩の前記有効量は、前記固形腫瘍の増殖又は発生を阻害することなく、前記対象における前記固形腫瘍の転移を阻害するのに有効である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、抗細胞骨格剤、トポイソメラーゼ阻害剤、抗ホルモン剤、標的化治療薬、免疫療法剤及びそれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つの化学療法剤をさらに含む、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

化学療法治療計画後に投与される、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記対象は、トロンボキサン A₂ 受容体の T399A の機能獲得型突然変異を有する、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

対象における固形腫瘍転移の治療又は阻害における使用のための、トロンボキサン A₂ 受容体拮抗剤又はその薬学的に許容できる塩若しくは組成物。

【請求項 20】

固形腫瘍転移を治療又は阻害する方法における使用のための、トロンボキサン A₂ 受容体拮抗剤又はその薬学的に許容できる塩若しくは組成物であって、前記方法は、前記トロンボキサン A₂ 受容体拮抗剤を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、トロンボ

キサン A 2 受容体拮抗剤又はその薬学的に許容できる塩若しくは組成物。

【請求項 21】

対象における固形腫瘍転移を治療又は阻害するための薬剤の調製のための、トロンボキサン A 2 受容体拮抗剤又はその薬学的に許容できる塩若しくは組成物の使用。