

【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4月21日(2011.4.21)

【公表番号】特表2010-520881(P2010-520881A)

【公表日】平成22年6月17日(2010.6.17)

【年通号数】公開・登録公報2010-024

【出願番号】特願2009-552899(P2009-552899)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/496	(2006.01)
C 0 7 D	401/04	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/21	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/496	
C 0 7 D	401/04	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	37/66	G
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	43/00	1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成23年3月2日(2011.3.2)

【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

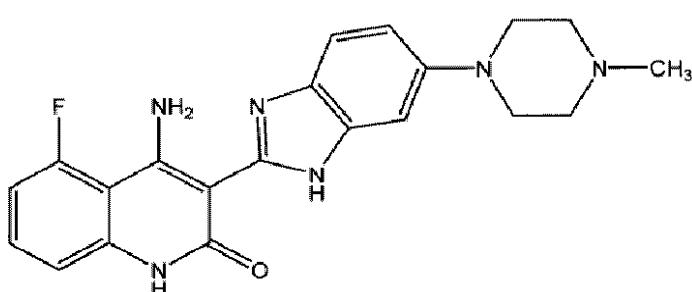
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造IA

【化1】



IA

で示される化合物、該化合物の互変異性体、該化合物の薬学的に許容される塩、該互変異性体の薬学的に許容される塩、またはその混合物を有効成分として含む、黒色腫の処置剤

。

【請求項 2】

構造IAの化合物がその乳酸塩またはその互変異性体である、請求項1に記載の処置剤。

【請求項 3】

黒色腫が転移性である、請求項1に記載の処置剤。

【請求項 4】

黒色腫が、表在拡大型黒色腫、結節型黒色腫、末端黒子型黒色腫、悪性黒子型黒色腫、粘膜黒子型黒色腫、皮膚性(cutaneous)黒色腫、皮膚外(extracutaneous)黒色腫、眼球内黒色腫または軟組織の明細胞肉腫である、請求項1に記載の処置剤。

【請求項 5】

さらにダカルバジン、テモゾロマイド、カルムスチン、ロムスチン、ホテムスチン、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンプラスチン、イリノテカン、サリドマイド、ストレプトゾシン、ダクチノマイシン、メクロレタミン、シスプラチン、カルボプラチニン、メシル酸イマチニブ、ソラフェニブ、ステント、エルロチニブ、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、ペゲインターフェロンアルファ-2bおよびインターロイキン2からなる群から選択される1種またはそれ以上の黒色腫を処置するための抗癌剤を併用する、請求項1に記載の処置剤。

【請求項 6】

化合物を約25 mg/日から約1500 mg/日の範囲で投与するための、請求項1に記載の処置剤。

【請求項 7】

化合物を約100 mg/日から約600 mg/日の範囲で投与するための、請求項1に記載の処置剤。

【請求項 8】

黒色腫が、線維芽細胞増殖因子受容体1、2、3、および/または4を発現する、請求項1に記載の処置剤。

【請求項 9】

黒色腫が、野生型Raf、突然変異型Raf、野生型Ras、突然変異型Ras、野生型c-Kitまたは突然変異型c-Kitを発現する、請求項1に記載の処置剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

本発明の方法のさまざまな態様では、本明細書に開示した化合物の投与後に対象における黒色腫の成長を阻害するか、疾患を退行させるか、または安定化させるか、あるいは、投与後の対象における黒色腫のサイズおよび/または範囲を減少させる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0089

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0089】

すべての5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-ニトロアニリンが反応物から消失した後、該溶液を、N₂で15分間、バージした。次いで、440.0 g (2.25 mol)のエチル 3-エトキシ-3-イミノプロパノアートヒドロクロライドを、固体として加えた。反応が完了するまで、反応物を、40-50 (内部温度)で攪拌した。反応を、HPLCにより、ジアミノ化合物の消失に関してモニターした。典型的な反応時間は、1-2時間であった。反応の完了後、室温まで冷却し、セライトろ過物質のパッドを通してろ過した。セライトろ過物質を無水Et

OH (2 x 250 mL)で洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮し、濃褐色/橙色油状物を得た。生じた油状物を、850 mLの0.37% HCl溶液に入れた。次いで、固体NaOH (25 g)を一度に加え、沈殿を形成した。生じた混合物を1時間攪拌し、次いで、ろ過した。固体をH₂O (2 x 400 mL)で洗浄し、真空オーブン中で、50 °Cで乾燥させ、251.7 g (74.1%)の[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-酢酸 エチル エステルを淡黄色粉末として得た。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0091

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0091】

すべての5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-ニトロアニリンが反応物から消失した後、溶液を、N₂で15分間パージした。ジアミン中間体は、空気に感受性があるので、空気に曝されないように注意した。500 g (2.56 mol)のエチル 3-エトキシ-3-イミノプロパノアートヒドロクロライドを、約30分間にわたって、反応混合物に加えた。ジアミンが、HPLCにより決定されたとおり、完全に消失するまで、反応物を、N₂下、45-55 °C (内部温度)で攪拌した。典型的な反応時間は、約2時間であった。反応が完了した後、反応物を、温めながら、セライトのパッドを通してろ過した。次いで、反応フラスコおよびセライトを、200 標準強度EtOH (3 x 285 mL)で洗浄した。ろ液を、5000 mLフラスコで合わせ、約3300 mLのエタノールを、真空下で除去し、橙色油状物を得た。水(530 mL)および次いで1M HCl (350 mL)を生じた油状物に加え、生じた混合物を攪拌した。内部温度を約25-30 °Cに維持しながら、30% NaOH (200 mL)を20分間にわたり加えて、pHを9から10にし、生じた溶液を、激しく攪拌した。生じた懸濁液を、内部温度を約20-25 °Cに維持しながら、約4時間攪拌した。生じた混合物をろ過し、ろ過ケーキをH₂O (3 x 300 mL)で洗浄した。集めた固体を、真空オーブンで、真空下、50 °Cで、一定重量まで乾燥させ、345.9 g (90.1%)の[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-酢酸 エチル エステルを淡黄色粉末として得た。他の仕上げ(work up)手順では、ろ液を合わせて、エタノールを、少なくとも約90%が除去されるまで、真空下で除去した。次いで、中性pHの水を生じた油状物に加え、溶液を約0 °Cまで冷却した。次いで、水性20% NaOH溶液を、ゆっくり加えながら、素早く攪拌し、9.2までのpHをもたらした(pHメーターで読み取った)。その後、生じた混合物をろ過し、上記したとおり乾燥させた。他の仕上げ手順は、97%程の高い収量で淡褐色から黄色の生成物を得た。