

【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22年5月27日(2010.5.27)

【公表番号】特表2009-532503(P2009-532503A)

【公表日】平成21年9月10日(2009.9.10)

【年通号数】公開・登録公報2009-036

【出願番号】特願2009-504469(P2009-504469)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/132 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 K 31/475 (2006.01)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 31/7076 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/132

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 31/475

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/7076

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/553

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成22年3月29日(2010.3.29)

【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】

増殖性疾患の予防または処置における、同時、併用、個別または逐次使用のための、

(a) mT O R 阻害化合物；ならびに

(b) i . ステロイド；

i i . アデノシンキナーゼ阻害剤；

i i i アジュバント；

i v . 副腎皮質アンタゴニスト；

v . A K T 経路阻害剤；

v i . アルキル化剤；

v i i . 血管形成阻害剤；

v i i i . 抗アンドロゲン；

i x . 抗エストロゲン；

x . 抗高カルシウム血症剤；

x i . 代謝拮抗剤；

x i i . アポトーシス誘導剤；

x i i i . オーロラキナーゼ阻害剤；

x i v . プルトンチロシンキナーゼ (B T K) 阻害剤；

x v . カルシニューリン阻害剤；

x v i . C a M キナーゼ I I 阻害剤；

x v i i . C D 4 5 チロシンホスファターゼ阻害剤；

x v i i i . C D C 2 5 ホスファターゼ阻害剤；

x i x . C H K キナーゼ阻害剤；

x x . ゲニステイン、オロモウシン (olomucine) および / またはチルホスチンを調節するための制御剤；

x x i . シクロオキシゲナーゼ阻害剤；

x x i i . c R A F キナーゼ阻害剤；

x x i i i . サイクリン依存性キナーゼ阻害剤；

x x i v . システインプロテアーゼ阻害剤；

x x v . D N A 挿入剤；

x x v i . D N A 鎖破壊剤；

x x v i i . E 3 リガーゼ阻害剤；

x x v i i i . 内分泌ホルモン；

x x i x . 上皮細胞増殖因子ファミリーの活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物；

x x x . E G F R 、 P D G F R チロシンキナーゼ阻害剤；

x x x i . ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；

x x x i i . F l k - 1 キナーゼ阻害剤；

x x x i i i . グリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3 (G S K 3) 阻害剤；

x x x i v . ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 阻害剤；

x x x v . H S P 9 0 阻害剤；

x x x v i . I - B - キナーゼ阻害剤 (I K K) ；

x x x v i i . インスリン受容体チロシンキナーゼ阻害剤；

x x x v i i i . c - J u n N 末端キナーゼ (J N K) キナーゼ阻害剤；

x x x i x . 微小管結合剤；

x l . マイトージェン活性化タンパク質 (M A P) キナーゼ - 阻害剤；

x l i . M D M 2 阻害剤；

x l i i . M E K 阻害剤；

x l i i i . マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤 (M M P) 阻害剤；

x l i v . N G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ;
 x l v . S A P K 2 / p 3 8 キナーゼ阻害剤を含む、 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 ;
 x l v i . p 5 6 チロシンキナーゼ阻害剤 ;
 x l v i i . P D G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ;
 x l v i i i . ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤 ;
 x l i x . ホスファターゼ阻害剤 ;
 l . 白金物質 ;
 l i . P P 1 および P P 2 阻害剤を含むタンパク質ホスファターゼ阻害剤、ならびにチロシンホスファターゼ阻害剤 ;
 l i i . P K C 阻害剤および P K C キナーゼ阻害剤 ;
 l i i i . ポリアミン合成阻害剤 ;
 l i v . プロテオソーム阻害剤 ;
 l v . P T P 1 B 阻害剤 ;
 l v i . S R C ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤 ; S y k チロシンキナーゼ阻害剤 ; および、 J A K - 2 および / または J A K - 3 チロシンキナーゼ阻害剤を含む、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤 ;
 l v i i . レチノイド ;
 l v i i i . R N A ポリメラーゼ I I 伸張阻害剤 ;
 l i x . セリン / スレオニンキナーゼ阻害剤 ;
 l x . ステロール生合成阻害剤 ;
 l x i . トポイソメラーゼ阻害剤 ;
 l x i i . V E G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ;
 l x i i i . ゴナドレリンアゴニスト、
 l x i v . 細胞分化過程を誘導する化合物 ;
 l x v . ビスホスホネート ;
 l x v i . ヘパラナーゼ阻害剤 ;
 l x v i i . 生物学的反応修飾剤 ;
 l x v i i i . テロメラーゼ阻害剤 ;
 l x i x . カテコール - O - メチルトランスフェラーゼの阻害剤 ;
 l x x . 白血球受容体に対する免疫抑制性モノクローナル抗体 ;
 l x x i . ソマトスタチンまたはソマトスタチン類似体 ;
 l x x i i . 成長ホルモン受容体アンタゴニスト ;
 l x x i i i . 白血病 (A M L) 処置に有用なモノクローナル抗体 ;
 l x x i v . 癌胎児性抗原 (C E A) に対する抗体、
 l x x v . ホスホジエステラーゼ阻害剤、
 l x x v i . 癌ワクチン、
 l x x v i i . キネシン紡錘体タンパク質 (K S P) の阻害剤、
 l x x v i i i . 腫瘍増殖および血管形成と関係する多数の受容体チロシンキナーゼの阻害剤、
 l x x i x . 合成非ステロイド系エストロゲン、
 l x x x . 細胞毒性抗新生物剤、
 l x x x i . C T L A 4 の細胞外ドメインの少なくとも一部またはその変異体を有する組換え結合分子
 からなる群から選択される 1 種以上の薬学的活性剤、の組合せ剤。

【請求項 2】

前記 1 種以上の薬学的活性剤が、 i . ないし l x i i . から選択される、請求項 1 記載の組合せ剤。

【請求項 3】

前記 1 種以上の薬学的活性剤が、ステロイド ; アルキル化剤 ; 代謝拮抗剤 ; 微小管結合剤 ; ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤 ; 白金物質 ; ポリアミン合成阻害剤

; SRCファミリーチロシンキナーゼ阻害剤; トポイソメラーゼ阻害剤; および、それらの混合物からなる群から選択される、請求項1または2に記載の組合せ剤。

【請求項4】

前記1種以上の薬学的活性剤が、プレドニゾン、チオテパ; N1, N12-ジエチルスベルミン4HC1、8-フェニル-2-(モルホリン-4-イル)-クロメン-4-オン、1H-ピラゾロ-[3,4-d]ピリミジン-4-アミン、3-(4-クロロフェニル)-1-(1,1-ジメチルエチル)-(9CI)、シタラビン; クラドリピン; 硫酸ピンデシン; ビノレルピン; カルボプラチン; 塩酸イダルビシン; および、塩酸ミトキサントロン、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の組合せ剤。

【請求項5】

請求項1から4のいずれか一項記載の組合せ剤を含む医薬組成物。

【請求項6】

請求項1から4のいずれか一項記載の組合せ剤を含む販売用パッケージ。

【請求項7】

前記単位投与量形態が固定した組合せ剤である、請求項6記載の販売用パッケージ。

【請求項8】

哺乳動物における増殖性疾患または持続的血管形成と関係するか、もしくはそれにより引き起こされる疾患の予防または処置のための薬剤の製造を目的とした、請求項1から7のいずれか一項記載の組合せ剤、医薬組成物または販売用パッケージ。

【請求項9】

請求項1から4のいずれか一項記載の組合せ剤、請求項5記載の医薬組成物、または請求項6もしくは7記載の販売用パッケージを含む、増殖性疾患の予防法または処置法。

【請求項10】

前記増殖性疾患が、卵巣癌、肺癌腫および黒色腫から選択される、請求項1から9のいずれか一項記載の組合せ剤、医薬組成物、販売用パッケージ、使用または方法。

【請求項11】

前記mTOR阻害化合物が、ラパマイシン、40-O-アルキル-ラパマイシン誘導体、40-O-ヒドロキシアルキル-ラパマイシン誘導体、40-O-アルコキシアルキル-ラパマイシン誘導体、32-デオキソ-ラパマイシン、および32-ヒドロキシ-ラパマイシン誘導体、16-O-置換ラパマイシン誘導体、40位の酸素基でアシル化されるラパマイシン誘導体、40位でヘテロシクリルにより置換されるラパマイシン誘導体、ならびに40-O-ホスホ-含有ラパマイシン誘導体からなる群から選択される、請求項1から10のいずれか一項記載の組合せ剤、医薬組成物、販売用パッケージ、使用または方法。

【請求項12】

前記mTOR阻害化合物が、40-O-(2-ヒドロキシ)-エチル-ラパマイシン、CCI779、ABT578、またはAP23573からなる群から選択される、請求項1から11のいずれか一項記載の組合せ剤、医薬組成物、販売用パッケージ、使用または方法。

【請求項13】

前記mTOR阻害化合物が40-O-(2-ヒドロキシ)-エチル-ラパマイシンである、請求項1から12のいずれか一項記載の組合せ剤、医薬組成物、販売用パッケージ、使用または方法。

【請求項14】

前記mTOR阻害化合物が、式

薬パッケージ；
を提供する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0074

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0074】

本明細書で用いる用語“タンパク質ホスファターゼ阻害剤”は、タンパク質ホスファターゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。本明細書で用いる用語“PP1またはPP2阻害剤”は、Ser/Thrタンパク質ホスファターゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。PP1を含むタイプIホスファターゼを、インヒビター-1(I-1)およびインヒビター-2(I-2)として公知の2種の熱安定性タンパク質により阻害することができる。それらは、ホスホリラーゼキナーゼの__-サブユニットを優先的に脱リン酸化する。タイプIIホスファターゼは、ホスファターゼの自発的に活性なクラス(PP2A)、 Ca^{2+} 依存性クラス(PP2B)、および Mg^{2+} 依存性クラス(PP2C)に分類される。PP1およびPP2A阻害剤の例には、カンタリド酸、および/またはカンタリジンが含まれるが、これらに限定されない。本明細書で用いる用語“チロシンホスファターゼ阻害剤”は、チロシンホスファターゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。タンパク質チロシンホスファターゼ(PTP)は、比較的最近、ホスファターゼファミリーに加えられる。それらは、タンパク質のリン酸化チロシン残基からリン酸基を除去する。PTPは、異なる構造的特徴を示し、細胞増殖、分化、細胞接着および運動性、および細胞骨格機能の制御に重要な役割を果たす。チロシンホスファターゼ阻害剤の標的の例には、アルカリホスファターゼ(ALP)、ヘパラナーゼ、PTPase、および/または前立腺酸性ホスファターゼが含まれるが、これらに限定されない。チロシンホスファターゼ阻害剤の例には、シュウ酸L-P-プロモテトラミゾール；2(5H)-フラノン、4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-(1-オキソヘキサデシル)-、(5R)-(9C1)；および、ベンジルホスホン酸が含まれるが、これらに限定されない。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0116

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0116】

III. 組合せ剤

本発明は、

- (a) mTOR 阻害化合物；ならびに
- (b) 薬学的活性剤、の組合せ剤に関する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0117

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0117】

好ましい態様において、本発明は、

- (a) mTOR 阻害化合物；ならびに
- (b) ステロイド、アデノシンキナーゼ阻害剤；アジュバント；副腎皮質アンタゴニスト；AKT経路阻害剤；アルキル化剤；血管形成阻害剤；抗アンドロゲン；抗エストロゲン；抗高カルシウム血症剤；代謝拮抗剤；アポトーシス誘導剤；オーロラキナーゼ阻害剤；

ブルトンのチロシンキナーゼ (B T K) 阻害剤 ; カルシニューリン阻害剤 ; C a M キナーゼ I I 阻害剤 ; C D 4 5 チロシンホスファターゼ阻害剤 ; C D C 2 5 ホスファターゼ阻害剤 ; C H K キナーゼ阻害剤 ; ゲニステイン、オロモウシンおよび / またはチルホスチンを調節するための制御剤 ; シクロオキシゲナーゼ阻害剤 ; c R A F キナーゼ阻害剤 ; サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 ; システインプロテアーゼ阻害剤 ; D N A 挿入剤 ; D N A 鎖崩壊剤 ; E 3 リガーゼ阻害剤 ; 内分泌ホルモン ; 上皮細胞増殖因子ファミリーの活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物 ; E G F R 、 P D G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ; ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 ; F l k - 1 キナーゼ阻害剤 ; グリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3 (G S K 3) 阻害剤 ; ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 阻害剤 ; H S P 9 0 阻害剤 ; I - B - キナーゼ阻害剤 (I K K) ; インスリン受容体チロシンキナーゼ阻害剤 ; c - J u n N 末端キナーゼ (J N K) 阻害剤 ; 微小管結合剤 ; マイトージェン活性化タンパク質 (M A P) キナーゼ - 阻害剤 ; M D M 2 阻害剤 ; M E K 阻害剤 ; マトリクスメタロプロテイナーゼ (M M P) 阻害剤 ; N G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ; S A P K 2 / p 3 8 キナーゼ阻害剤を含む、 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 ; p 5 6 チロシンキナーゼ阻害剤 ; P D G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ; ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤 ; ホスファターゼ阻害剤 ; 白金物質 ; P P 1 および P P 2 阻害剤を含むタンパク質ホスファターゼ阻害剤、ならびにチロシンホスファターゼ阻害剤 ; P K C 阻害剤および P K C キナーゼ阻害剤 ; ポリアミン合成阻害剤 ; プロテオソーム阻害剤 ; P T P 1 B 阻害剤 ; S R C ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤を含む、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤 ; S y k チロシンキナーゼ阻害剤 ; ならびに、 J A K - 2 および / または J A K - 3 チロシンキナーゼ阻害剤 ; レチノイド ; R N A ポリメラーゼ I I 伸張阻害剤 ; セリン / スレオニンキナーゼ阻害剤 ; ステロール生合成阻害剤 ; トポイソメラーゼ阻害剤 ; ならびに、 V E G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ; ゴナドレリンアゴニスト ; 細胞分化過程を誘導する化合物 ; ビスホスホネート ; ヘパラナーゼ阻害剤 ; 生物学的反応修飾剤 ; テロメラーゼ阻害剤 ; カテコール - O - メチルトランスフェラーゼの阻害剤のようなメディエーター ; 白血球受容体に対する免疫抑制性モノクローナル抗体、例えばモノクローナル抗体 ; ソマトスタチンまたはソマトスタチン類似体 ; 成長ホルモン受容体アンタゴニスト ; 白血病 (A M L) 処置に有用なモノクローナル抗体 ; 癌胎児性抗原 (C E A) に対する抗体 ; ホスホジエステラーゼ阻害剤 ; 癌ワクチン ; キネシン紡錘体タンパク質 (K S P) の阻害剤 ; 腫瘍増殖および血管形成と関係する多数の受容体チロシンキナーゼの阻害剤 ; 合成非ステロイド系エストロゲン ; 細胞毒性抗新生物剤 ; C T L A 4 の細胞外ドメインの少なくとも一部またはその変異体を有する組み換え結合分子、からなる群から選択される 1 種以上の薬学的活性剤、を含む組合せ剤を提供する。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 1 8】

別の好ましい態様において、本発明は、

(a) m T O R 阻害化合物 ; ならびに

(b) プレドニゾン、5 - ヨードツベルシジン ; ロイコボリン ; レバミソール ; ミトタン ; デグエリン ; トリシリピン ; K P 3 7 2 - 1 (Q L T 3 9 4) 、 クロラムブシル ; クロルメチン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、エストラムスチン ; カルムスチン ; ホテムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ストレプトゾトシンプロカルバジン ; 塩酸プロカルバジン、メクロレタミン、塩酸メクロレタミン、チオテパ ; テモゾロミド ; マイトマイシン ; アルトレタミン ; プスルファン ; ニトロソウレア ; エストラムスチン、ウラムスチン、G l i a d e l ; 窒素マスタード、フマギリン ; シコニン ; トラニラスト ; ウルソール酸 ; スラミン ; ベンガミド、T N P - 4 7 0 、 サリドマイド、ニルタミド ; ビカルタミド ; トレミフェン ; レトロゾール ; テストラクトン ; アナストロゾ

ール；ピカルタミド；フルタミド；タモキシフェン、クエン酸タモキシフェン；エキセメスタン；フルベストラント；ラロキシフェン；塩酸ラロキシフェン；アタメスタン、フォルメスタン、アミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、硝酸ガリウム（III）水和物；パミドロン酸ナトリウム；6-メルカプトプリン；シタラビン；フルダラビン；フロクスウリジン（Flexuridine）；フルオロウラシル；5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、カベシタビン；ラルチトレキセド；メトトレキサート；クラドリビン；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；チオグアニン6-チオグアニン、フルオロウラシル；5-フルオロウラシル（5-FU）、ヒドロキシウレア；5-アザシチジン、デシタビン；エダトレキサート；Permetrexed、ペメトレキセド、クロファラビン；ネララビン（nelarabine）、チアゾフリン、ペントスタチン、デオキシコホルマイシン；フルオロメチレンデオキシシチジン（FmdC）、5-アザ-2'-デオキシシチジン、トロキサシタビン、エタノール、2-[[[3-(2,3-ジクロロフェノキシ)プロピル]アミノ]；ガンボグ酸；エンペリン；三酸化ヒ素；Binucleine 2；トレイック酸；シベルメトリン；デルタメトリン；フェンバレレート；チルホスチン8；5-イソキノリンスルホン酸、4-[(2S)-2-[(5-イソキノリニルスルホニル)メチルアミノ]-3-オキソ-3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル]フェニルエステル；ベンゼンスルホンアミド、N-[2-[[[3-(4-クロロフェニル)-2-プロペニル]メチル]アミノ]メチル]フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシ；ホスホン酸、[[2-(4-プロモフェノキシ)-5-ニトロフェニル]ヒドロキシメチル]；1,4-ナフタレンジオン、2,3-ビス[(2-ヒドロキシエチル)チオ]；デブromoヒメニアルジシン；ダイゼイン；イソ-オロモウシン、チルホスチン1、1H-インドール-3-アセトアミド、1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-N-(2-フェニルエチル)；5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、セレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ；5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)-フェニル酢酸、ルミラコキシブ；3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-ヨード-1,3-ジヒドロインドール-2-オン；および、ベンズアミド、3-(ジメチルアミノ)-N-[3-[(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メチルフェニル]；N9-イソプロピル-オロモウシン；オロモウシン；ブルバラノールB、ロスコピチン；インディルビン、ケンパウロン、ブルバラノールA、インディルビン-3'-モノオキシム、4-モルホリンカルボキサミド、N-[(1S)-3-フルオロ-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)プロピル]アミノ]-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル]、プリカマイシン；ダクチノマイシン；プレオマイシン；

【**手続補正8**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0121

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【0121】

好ましい態様において、本発明は、
 (a) 式IのmTOR阻害化合物；ならびに
 (b) ステロイド、アルキル化剤；代謝拮抗剤；微小管結合剤；ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤；白金物質；ポリアミン合成酵素阻害剤；SRCファミリーチロシンキナーゼ阻害剤；および、トポイソメラーゼ阻害剤、からなる群から選択される1種以上の薬学的活性剤、を含む組合せ剤を提供する。

【**手続補正9**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0122

【**補正方法**】変更

【補正の内容】

【0122】

別の好ましい態様において、本発明は、

(a) 式 I の m T O R 阻害化合物；ならびに

(b) プレドニゾン、チオテパ；N1, N12 - ジエチルスベルミン 4 H C 1、8 - フェニル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - クロメン - 4 - オン、1 H - ピラゾロ - [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン、3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - (9 C I)、シタラピン；クラドリピン；硫酸ビンデシン；ピノレルピン；カルボプラチン；塩酸イダルピシン；および、塩酸ミトキサントロン、からなる群から選択される 1 種以上の薬学的活性剤、を含む組合せ剤を提供する。