

【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9月2日(2010.9.2)

【公表番号】特表2009-543768(P2009-543768A)

【公表日】平成21年12月10日(2009.12.10)

【年通号数】公開・登録公報2009-049

【出願番号】特願2009-518964(P2009-518964)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/415	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/422	(2006.01)
A 6 1 K	31/4178	(2006.01)
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 K	31/454	(2006.01)
A 6 1 K	31/439	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	31/541	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/415	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/422	
A 6 1 K	31/4178	
A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/439	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/541	

【手続補正書】

【提出日】平成22年7月13日(2010.7.13)

【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

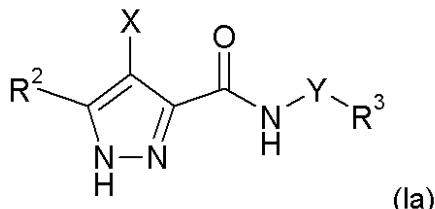
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

補助化合物(ancillary compound)、および式(Ia)：

【化1】



[式中、

Xは、基R<sup>1</sup>-A-NR<sup>4</sup>-であり；

Aは、結合、C=O、NR<sup>8</sup>(C=O)またはO(C=O)であり、ここで、R<sup>8</sup>は、水素、またはヒドロキシもしくはC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシで所望により置換されていてよいC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロカルビルであり；

Yは、結合、または1個、2個もしくは3個の炭素原子長さのアルキレン鎖であり；

R<sup>1</sup>は、3から12までの環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基；またはフッ素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロカルビルアミノ、および3から12までの環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基から選択される1つもしくはそれ以上の置換基で所望により置換されていてよいC<sub>1</sub>-<sub>8</sub>ヒドロカルビル基であって、ここで、そのヒドロカルビル基の1個または2個の炭素原子は、O、S、NH、SO、SO<sub>2</sub>から選択される原子または基で所望により置換されていてもよく；

R<sup>2</sup>は、水素；ハロゲン；C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシ(例えば、メトキシ)；またはハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシル、もしくはC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシ(例えば、メトキシ)で所望により置換されていてよいC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロカルビル基であり；

R<sup>3</sup>は、水素、並びに3から12までの環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択され；そして

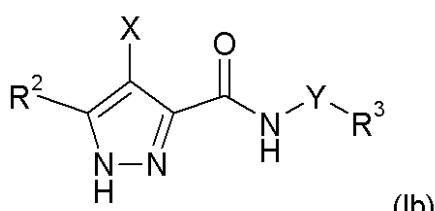
R<sup>4</sup>は、水素、またはハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシル、もしくはC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシ(例えば、メトキシ)で所望により置換されていてよいC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ヒドロカルビル基である。]

を有する化合物、またはその塩もしくは互変異性体もしくはN-オキシドもしくは溶媒和物を含んでなる、組み合わせ。

【請求項2】

補助化合物、および式(Ib)：

【化2】



[式中、

Xは、基R<sup>1</sup>-A-NR<sup>4</sup>-であり；

Aは、結合、C=O、NR<sup>8</sup>(C=O)またはO(C=O)であり、ここで、R<sup>8</sup>は、水素、またはヒドロキシもしくはC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシで所望により置換されていてよいC<sub>1</sub>-

<sup>4</sup> ヒドロカルビルであり；

Yは、結合、または1個、2個もしくは3個の炭素原子長さのアルキレン鎖であり；

R<sup>1</sup>は、3から12までの環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基；またはフッ素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ヒドロカルビルアミノ、および3から12までの環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基から選択される1つもしくはそれ以上の置換基で所望により置換されていてよいC<sub>1</sub>~<sub>8</sub>ヒドロカルビル基であって、ここで、そのヒドロカルビル基の1個または2個の炭素原子は、O、S、NH、SO、SO<sub>2</sub>から選択される原子または基で所望により置換されていてもよく；

R<sup>2</sup>は、水素；ハロゲン；C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ；またはハロゲン、ヒドロキシル、もしくはC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシで所望により置換されていてよいC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ヒドロカルビル基であり；

R<sup>3</sup>は、3から12までの環員を有する炭素環式基および複素環式基から選択され；そして

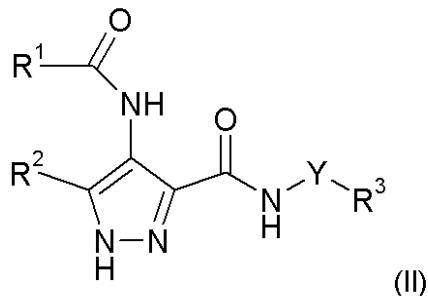
R<sup>4</sup>は、水素、またはハロゲン、ヒドロキシル、もしくはC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシで所望により置換されていてよいC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ヒドロカルビル基である。】

の化合物、またはその塩もしくは互変異性体もしくはN-オキシドもしくは溶媒和物を含んでなる、請求項1に記載の組み合わせ。

【請求項3】

補助化合物、および式(II)：

【化3】



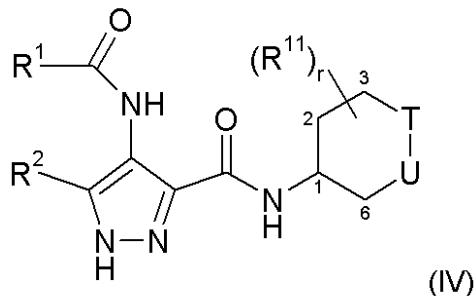
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびYは、請求項1に定義した通りである。]

を有する化合物を含んでなる、請求項1に記載の組み合わせ。

【請求項4】

補助化合物、および式(IV)：

【化4】



[式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、請求項1に定義した通りであり；

1番および2番と番号をつけた炭素原子間に、任意のもう1つの結合が存在していてもよく；

UおよびTのうち一方は、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>1</sup>~<sup>3</sup>、CR<sup>1</sup>~<sup>1</sup>R<sup>1</sup>~<sup>3</sup>、NR<sup>1</sup>~<sup>4</sup>、N(O)R<sup>1</sup>~<sup>5</sup>、OおよびS(O)<sub>t</sub>から選択されて；UおよびTのうち他方は、NR<sup>1</sup>~<sup>4</sup>、O、CH

$\text{C}_2$ 、 $\text{C}\text{H}\text{R}^{1\ 1}$ 、 $\text{C}(\text{R}^{1\ 1})_2$ 、および $\text{C}=\text{O}$ から選択され；

$\text{r}$ は、0、1、2、3、または4であり；

$\text{t}$ は、0、1、または2であり；

$\text{R}^{1\ 1}$ は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_{1\ \sim\ 3}$ アルキル、および $\text{C}_{1\ \sim\ 3}$ アルコキシから選択され；

$\text{R}^{1\ 3}$ は、水素、 $\text{N}\text{H}\text{R}^{1\ 4}$ 、 $\text{NOH}$ 、 $\text{NOR}^{1\ 4}$ 、および $\text{R}^{\text{a}}-\text{R}^{\text{b}}$ から選択され；

$\text{R}^{1\ 4}$ は、水素および $\text{R}^{\text{d}}-\text{R}^{\text{b}}$ から選択され；

$\text{R}^{\text{d}}$ は、結合、 $\text{CO}$ 、 $\text{C}(\text{X}^2)\text{X}^1$ 、 $\text{SO}_2$ 、および $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}$ から選択され；

$\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{R}^{\text{b}}$ 、および $\text{R}^{\text{c}}$ は、先に定義した通りであり；そして

$\text{R}^{1\ 5}$ は、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1\ \sim\ 2}$ アルコキシ、ハロゲン、または5員もしくは6員の単環式炭素環式基もしくは複素環式基で所望により置換されていてよい $\text{C}_{1\ \sim\ 4}$ 飽和ヒドロカルビルから選択される。

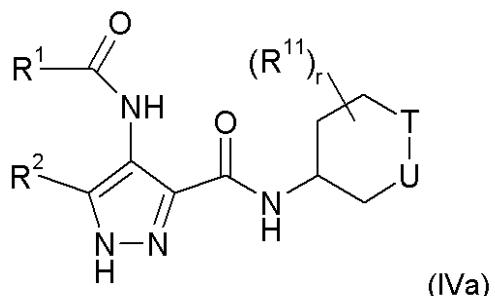
ただし、 $\text{U}$ および $\text{T}$ が同時に $\text{O}$ ではあり得ない。]

を有する化合物、またはその塩もしくは互変異性体もしくは $\text{N}$ -オキシドもしくは溶媒和物を含んでなる、請求項1に記載の組み合わせ。

#### 【請求項5】

補助化合物、および式(IVa)：

#### 【化5】



[式中、

$\text{U}$ および $\text{T}$ のうち一方は、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}\text{R}^{1\ 3}$ 、 $\text{CR}^{1\ 1}\text{R}^{1\ 3}$ 、 $\text{NR}^{1\ 4}$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^{1\ 5}$ 、 $\text{O}$ および $\text{S}(\text{O})_t$ から選択されて； $\text{U}$ および $\text{T}$ のうち他方は、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}\text{R}^{1\ 1}$ 、 $\text{C}(\text{R}^{1\ 1})_2$ 、および $\text{C}=\text{O}$ から選択され；

$\text{r}$ は、0、1、または2であり；

$\text{t}$ は、0、1、または2であり；

$\text{R}^{1\ 1}$ は、水素および $\text{C}_{1\ \sim\ 3}$ アルキルから選択され；

$\text{R}^{1\ 3}$ は、水素および $\text{R}^{\text{a}}-\text{R}^{\text{b}}$ から選択され；

$\text{R}^{1\ 4}$ は、水素および $\text{R}^{\text{d}}-\text{R}^{\text{b}}$ から選択され；

$\text{R}^{\text{d}}$ は、結合、 $\text{CO}$ 、 $\text{C}(\text{X}^2)\text{X}^1$ 、 $\text{SO}_2$ 、および $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}$ から選択され；

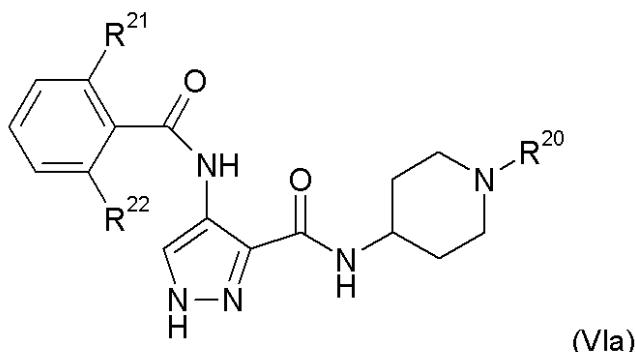
$\text{R}^{1\ 5}$ は、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1\ \sim\ 2}$ アルコキシ、ハロゲン、または5員もしくは6員の単環式炭素環式基もしくは複素環式基で所望により置換されていてよい $\text{C}_{1\ \sim\ 4}$ 飽和ヒドロカルビルから選択される。]

を有する化合物、またはその塩もしくは互変異性体もしくは $\text{N}$ -オキシドもしくは溶媒和物を含んでなる、請求項4に記載の組み合わせ。

#### 【請求項6】

補助化合物、および式(VIa)：

## 【化6】



[式中、

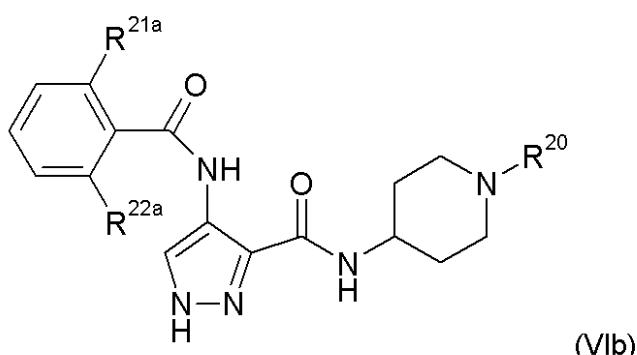
R<sup>20</sup> は、水素およびメチルから選択され；R<sup>21</sup> は、フッ素および塩素から選択され；そしてR<sup>22</sup> は、フッ素、塩素、およびメトキシから選択されるか；またはR<sup>21</sup> および R<sup>22</sup> のうち一方は、水素であって、他方は、塩素、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、およびベンジルオキシから選択される。]

の化合物、またはその塩もしくは互変異性体もしくは N - オキシドもしくは溶媒和物を含んでなる、請求項 5 に記載の組み合わせ。

## 【請求項 7】

補助化合物、および式 (VIb) :

## 【化7】



[式中、

R<sup>20</sup> は、水素およびメチルから選択され；R<sup>21a</sup> は、フッ素および塩素から選択され；そしてR<sup>22a</sup> は、フッ素、塩素、およびメトキシから選択される。]

の化合物、またはその塩もしくは互変異性体もしくは N - オキシドもしくは溶媒和物を含んでなる、請求項 6 に記載の組み合わせ。

## 【請求項 8】

式 (VIb) の化合物が、

4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド；

4 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；および

4 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド；

およびそれらの塩

から選択される、請求項7に記載の組み合わせ。

【請求項 9】

式(VIb)の化合物が4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドまたはその塩である、請求項8に記載の組み合わせ。

【請求項 10】

補助化合物、および式(Ia)の化合物が、物理的に会合しており、(A)(a)混合物である；(b)化学的に／物理化学的に結合している；(c)化学的に／物理化学的に同包されている；または(d)何も混合されていないが、同包されているか、または共存している；または(B)非物理的に会合している、請求項1から9のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 11】

医薬パック、キット、または患者パックの形態での；または医薬組成物の形態の、請求項1～10のいずれかに定義した組み合わせ。

【請求項 12】

補助化合物が、  
 (a)エポチロン；  
 (b)オーロラ阻害剤；  
 (c)Hsp90阻害剤；  
 (d)チロシンキナーゼ阻害剤；  
 (e)EGF抗体；  
 (f)デシタビンおよびアザシチジンDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤；  
 (g)サイトカインおよびサイトカイン活性化剤；  
 (h)レチノイドおよびレキシノイド；  
 (i)選択的免疫応答モジュレーター；  
 (j)チェックポイント標的剤；  
 (k)DNA修復阻害剤；  
 (l)Gタンパク質共役受容体阻害剤の阻害剤；並びに  
 (m)前述の群(a)～(l)の2つまたはそれ以上の組み合わせ；  
 から選択される、請求項1～11のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 13】

補助化合物が、  
 (i)AZD1152、MK0457(VX-680)、PHA-739358、MLN-8054、およびMP-235から選択されるオーロラ阻害剤、  
 (ii)ハービマイシン、グルダナマイシン(GA)、17-AAG、例えば、Kos-953およびCNF-1010、17-DMAG(Kos-1022)、並びにIPI-504から選択されるHSP-90阻害剤、  
 (iii)イクサベピロン、パツピロン(patupilone)、BMS-310705、KOS-862およびZK-EPOから選択されるエポチロン、  
 (iv)ダサチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、バンデタニブ、バタラニブ(vatalinib)およびCHIR-258から選択されるチロシンキナーゼ阻害剤；  
 (v)パニツムマブ；または  
 (vi)サリドマイドまたはレナリドマイド

を含む、請求項1～11のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 14】

(i)医薬において使用するため；  
 (ii)哺乳動物において異常細胞増殖を含むまたは生ずる疾患または状態の発生を軽減するまたは減少させるため；  
 (iii)哺乳動物において異常細胞増殖を含むまたは生ずる疾患または状態を処置するため；  
 (iv)哺乳動物において腫瘍増殖を阻害するため；

(v)腫瘍細胞の増殖を阻害するため；

(vi)スクリーニングされて、サイクリン依存性キナーゼに対して活性を有する請求項1～13のいずれかに定義した組み合わせでの処置に感受性があろう癌に罹患しているまたは罹患する危険性があると判定された患者における癌の処置または予防のため；

(vii)患者において癌を処置するため；

(viii)その必要がある患者において癌を予防する、処置する、または管理するため；

(ix)ヒトといったような温血動物における抗癌効果の発現のため；

(x)サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3により媒介される病状または状態の予防または処置のため；または

(xi)サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3により媒介される病状または状態の発生を軽減するまたは減少させるための

請求項1～13のいずれかに記載の組み合わせを含む、医薬組成物。

**【請求項15】**

(i)補助化合物との併用療法での使用；

(ii)哺乳動物において異常細胞増殖から成るまたは生ずる疾患または状態の発生を軽減するまたは減少させるための、補助化合物との併用療法での使用；

(iii)哺乳動物において腫瘍増殖を阻害するための、補助化合物との併用療法での使用；

(iv)その必要がある患者において癌を予防する、処置する、または管理するための、補助化合物との併用療法での使用；

(v)癌に罹患している患者において、その患者を補助化合物で処置している場合、応答率を向上させるまたは増強する際の使用；または

(vi)補助化合物での処置が施されている患者の処置または予防での使用

を目的とした薬物の製造に関する、請求項1～9のいずれかに定義した式(Ia)、(Ib)、

(II)、(IV)、(IVa)、(VIa)または(VIb)の化合物の使用。

**【請求項16】**

癌の予防または処置のための、請求項1～13のいずれかに記載の組み合わせを含む、医薬組成物。