

【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6年6月19日(2024.6.19)

【国際公開番号】WO2021/260092

【公表番号】特表2023-532257(P2023-532257A)

【公表日】令和5年7月27日(2023.7.27)

【年通号数】公開公報(特許)2023-140

【出願番号】特願2022-579869(P2022-579869)

【国際特許分類】

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2 C S P

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1

A 6 1 K 3 1 / 4 9 8

10

20

【手続補正書】

【提出日】令和6年6月11日(2024.6.11)

【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】

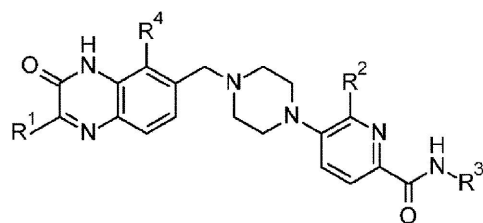
【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】

30



(I)

40

(式中：

R¹は、独立して、H、C₁~4アルキル、C₃~6シクロアルキル、C₁~4フルオロアルキル、及びC₁~4アルキルオキシから選択され、

R²は、独立して、H、ハロ、C₁~4アルキル、及びC₁~4フルオロアルキルから選択され、且つ

R³は、H又はC₁~4アルキルであり、

R⁴は、ハロ又はC₁~4アルキルである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R¹が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、1,1-ジフルオロエチル、1-フルオロエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、及びメトキシのうちい

50

いずれか1つから選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R¹がメチル又はエチルである、請求項2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R²が、H、クロロ、フルオロ、メチル、及びジフルオロメチルのうちいずれか1つから選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R²がフルオロ又はメチルである、請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項6】

R³がメチル又はエチルである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R⁴が、クロロ、フルオロ及びメチルのうちいずれか1つから選択される、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

R⁴がフルオロである、請求項7に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

R¹がC₁～4アルキルであり、R²がハロであり、R³がC₁～4アルキルであり、R⁴がハロ又はC₁～4アルキルである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項10】

5 - [4 - [(2 , 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

5 - [4 - [(2 , 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

6 - クロロ - 5 - [4 - [(2 , 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

30

5 - [4 - [(2 , 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

5 - [4 - [(2 , 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - 6 - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

5 - [4 - [(2 , 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - 6 - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

6 - クロロ - 5 - [4 - [(5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

40

5 - [4 - [(5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

5 - [4 - [(5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

5 - [4 - [(5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

6 - フルオロ - 5 - [4 - [[5 - フルオロ - 2 - [(1 S 及び 1 R) - 1 - フルオロエ

50

- チル] - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル]メチル]ピペラジン - 1 - イル]
 - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 5 - [4 - [[5 - フルオロ - 2 - [(1 S 及び 1 R) - 1 - フルオロエチル] - 3 - オ
 キソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル]メチル]ピペラジン - 1 - イル] - N , 6 - ジメ
 チル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 5 - [4 - [(5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル)
 メチル]ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 5 - [4 - [(5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル)
 メチル]ピペラジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキ
 サミド、
 5 - [4 - [(5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル)
 メチル]ピペラジン - 1 - イル] - N , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 5 - [4 - [[2 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 5 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 H -
 キノキサリン - 6 - イル]メチル]ピペラジン - 1 - イル] - N , 6 - ジメチル - ピリジ
 ン - 2 - カルボキサミド、
 6 - フルオロ - 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサ
 リン - 6 - イル)メチル]ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボ
 キサミド、
 6 - (ジフルオロメチル) - 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4
 H - キノキサリン - 6 - イル)メチル]ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン
 - 2 - カルボキサミド、
 6 - フルオロ - 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサ
 リン - 6 - イル)メチル]ピペラジン - 1 - イル]ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 5 - [4 - [(2 - エチル - 5 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル
)メチル]ピペラジン - 1 - イル] - N , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド
 、
 6 - (ジフルオロメチル) - 5 - [4 - [(2 - エチル - 5 - フルオロ - 3 - オキソ - 4
 H - キノキサリン - 6 - イル)メチル]ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン
 - 2 - カルボキサミド、
 5 - [4 - [(2 - エチル - 5 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) 30
)メチル]ピペラジン - 1 - イル]ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 5 - [4 - [(2 - エチル - 5 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル
)メチル]ピペラジン - 1 - イル] - 6 - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 5 - [4 - [(2 - エチル - 5 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル
)メチル]ピペラジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボ
 キサミド、
 6 - クロロ - 5 - [4 - [(2 - エチル - 5 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリ
 ン - 6 - イル)メチル]ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキ
 サミド、
 5 - [4 - [(2 - エチル - 5 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) 40
)メチル]ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 6 - クロロ - 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリ
 ン - 6 - イル)メチル]ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキ
 サミド、
 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル)
)メチル]ピペラジン - 1 - イル] - N , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド
 、
 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル)
)メチル]ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル)メチル]ピ
 50

- ペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 6 - クロロ - 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル)
 メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピ
 ペラジン - 1 - イル] - N , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 6 - フルオロ - 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イ
 ル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 5 - [4 - [[2 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサ
 リン - 6 - イル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 -
 カルボキサミド、
 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イ
 ル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 6 - フルオロ - 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - オキソ - 4 H - キノキ
 サリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カル
 ボキサミド、
 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イ
 ル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - カルボキサミ
 ド、
 6 - クロロ - 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサ
 リン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボ
 キキサミド、
 5 - [4 - [(2 - エチル - 5 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル)
 メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 5 - [4 - [(2 - エチル - 5 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル)
 メチル] ピペラジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキ
 サミド、
 5 - [4 - [(2 - エチル - 5 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル)
 メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 N - エチル - 6 - フルオロ - 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4
 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] ピリジン - 2 - カルボキ
 サミド、
 N - エチル - 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリ
 ン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - 6 - メチル - ピリジン - 2 - カルボキ
 サミド、
 5 - [4 - [[5 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 H - キノキ
 サリン - 6 - イル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N , 6 - ジメチル - ピリジン - 2
 - カルボキサミド、
 6 - フルオロ - 5 - [4 - [[5 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル)
 - 4 H - キノキサリン - 6 - イル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリ
 ジン - 2 - カルボキサミド、
 6 - クロロ - 5 - [4 - [[5 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル) -
 4 H - キノキサリン - 6 - イル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジ
 ン - 2 - カルボキサミド、
 5 - [4 - [[5 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 H - キノキ
 サリン - 6 - イル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カル
 ボキサミド、
 6 - フルオロ - 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - イソプロピル - 3 - オキソ - 4 H - キ
 ノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 -
 カルボキサミド、
 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - イソプロピル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6

10

20

30

40

50

-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(5-フルオロ-2-イソプロピル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

、
5-[4-[(2-シクロプロピル-5-フルオロ-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(2-シクロプロピル-5-フルオロ-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(2-シクロプロピル-5-フルオロ-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(2-メトキシ-5-メチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボキサミド

、
6-フルオロ-5-[4-[(2-メトキシ-5-メチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

6-(ジフルオロメチル)-5-[4-[(2-メトキシ-5-メチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、及び

6-(ジフルオロメチル)-5-[4-[(2, 5-ジメチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

から選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

6-フルオロ-5-[4-[(5-フルオロ-2-メチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミドである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

6-フルオロ-5-[4-[(5-フルオロ-2-メチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミドである、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

請求項1~12のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の薬学的に許容される希釈剤、添加剤又は不活性担体を含む医薬組成物。

【請求項14】

請求項1~12のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬

。【請求項15】

請求項1~12のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、がんの処置のための医薬。

【請求項16】

前記がんは、HR依存性DNA DSB修復経路が欠損している、請求項15に記載の医薬。

【請求項17】

前記がんが、正常細胞と比較して、HRによってDNA DSBを修復する能力が低下又は消失している1つ又は複数のがん細胞を含む、請求項15に記載の医薬。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

前記がん細胞が、BRCA1又はBRCA2欠損表現型を有する、請求項15又は16に記載の医薬。

【請求項 19】

前記がん細胞は、BRCA1又はBRCA2が欠損している、請求項18に記載の医薬。

【請求項 20】

前記個体が、前記HR依存性DNA DSB修復経路の成分をコードする遺伝子における変異についてヘテロ接合性である、請求項16～19のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 21】

前記個体が、BRCA1及び/又はBRCA2における変異についてヘテロ接合性である、請求項20に記載の医薬。

【請求項 22】

前記がんが、乳がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、血液がん、消化管がん、肺がん、及び脳がんのうちいずれか1つから選択される、請求項15～21のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 23】

請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、PARP1の阻害が有益である疾患及び病態の処置又は予防のための医薬。

【請求項 24】

前記疾患又は病態ががんである、請求項23に記載の医薬。

【請求項 25】

前記がんが、乳がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、血液がん、消化管がん、肺がん、及び脳がんのうちいずれか1つから選択される、請求項24に記載の医薬。

【請求項 26】

R¹が、独立して、H、C₁～4アルキル、C₁～4フルオロアルキル、及びC₁～4アルキルオキシから選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

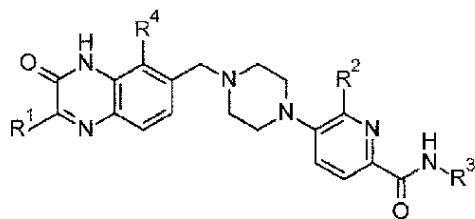
【補正の内容】

【0035】

さらなる態様は、本明細書を読むことにより、当業者には明らかになるであろう。本発明のさらなる態様には、次のものが包含される。

1) 前記式(I)

【化66】



(式中：

R¹は、独立して、H、C₁～4アルキル、C₃～6シクロアルキル、C₁～4フルオロアルキル、及びC₁～4アルキルオキシから選択され、

R²は、独立して、H、ハロ、C₁～4アルキル、及びC₁～4フルオロアルキルから選択され、且つ

10

20

30

40

50

R^3 は、H又は C_{1-4} アルキルであり、

R^4 は、ハロ又は C_{1-4} アルキルである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

2) R^1 が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、1,1-ジフルオロエチル、1-フルオロエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、及びメトキシのうちいずれか1つから選択される、項1に記載の化合物。

3) R^1 がメチル又はエチルである、項2に記載の化合物。

4) R^2 が、H、クロロ、フルオロ、メチル、及びジフルオロメチルのうちいずれか1つから選択される、項1~3のいずれか一項に記載の化合物。

5) R^2 がフルオロ又はメチルである、項4に記載の化合物。

6) R^3 がメチル又はエチルである、項1~5のいずれか一項に記載の化合物。

7) R^4 が、クロロ、フルオロ及びメチルのうちいずれか1つから選択される、項1~6のいずれか一項に記載の化合物。

8) R^4 がフルオロである、項7に記載の化合物。

9) R^1 が C_{1-4} アルキルであり、 R^2 がハロであり、 R^3 が C_{1-4} アルキルであり、 R^4 がハロ又は C_{1-4} アルキルである、項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10) 5-[4-[(2,5-ジメチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(2,5-ジメチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

6-クロロ-5-[4-[(2,5-ジメチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(2,5-ジメチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(2,5-ジメチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(5-フルオロ-2-メチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(2,5-ジメチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

6-クロロ-5-[4-[(5-クロロ-2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(5-クロロ-2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-6-フルオロ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(5-クロロ-2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(5-クロロ-2-エチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

6-フルオロ-5-[4-[[5-フルオロ-2-[(1S及び1R)-1-フルオロエチル]-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[[5-フルオロ-2-[(1S及び1R)-1-フルオロエチル]-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]-N,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

5-[4-[(5-クロロ-2-メチル-3-オキソ-4H-キノキサリン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- カルボキサミド、

5 - [4 - [(2 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

5 - [4 - [(2 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

5 - [4 - [(2 - メトキシ - 5 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

6 - フルオロ - 5 - [4 - [(2 - メトキシ - 5 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

6 - (ジフルオロメチル) - 5 - [4 - [(2 - メトキシ - 5 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、及び

6 - (ジフルオロメチル) - 5 - [4 - [(2 , 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、

から選択される、項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

1 1) 6 - フルオロ - 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミドである、項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

1 2) 6 - フルオロ - 5 - [4 - [(5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4 H - キノキサリン - 6 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミドである、項 1 に記載の化合物。

1 3) 項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも 1 種の薬学的に許容される希釈剤、添加剤又は不活性担体を含む医薬組成物。

1 4) 薬剤として使用するための、項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

1 5) がんの処置に使用するための、項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

1 6) 前記がんは、HR 依存性 DNA DSB 修復経路が欠損している、項 1 5 に記載の化合物。

1 7) 前記がんが、正常細胞と比較して、HR によって DNA DSB を修復する能力が低下又は消失している 1 つ又は複数のがん細胞を含む、項 1 5 に記載の化合物。

1 8) 前記がん細胞が、BRCA 1 又は BRCA 2 欠損表現型を有する、項 1 5 又は 1 6 に記載の化合物。

1 9) 前記がん細胞は、BRCA 1 又は BRCA 2 が欠損している、項 1 8 に記載の化合物。

2 0) 前記個体が、前記 HR 依存性 DNA DSB 修復経路の成分をコードする遺伝子における変異についてヘテロ接合性である、項 1 6 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

2 1) 前記個体が、BRCA 1 及び / 又は BRCA 2 における変異についてヘテロ接合性である、項 2 0 に記載の化合物。

2 2) 前記がんが、乳がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、血液がん、消化管がん、肺がん、及び脳がんのうちいずれか 1 つから選択される、項 1 5 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

2 3) 項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量を、処置を必要とする患者に投与することを含む、処置の方法。

2 4) 前記処置を必要とする患者ががんに罹患している、項 2 3 に記載の処置の方法。

10

20

30

40

50

25)前記がんは、HR依存性DNA DSB修復経路が欠損している、項24に記載の方法。

26)前記がんが、正常細胞と比較して、HRによってDNA DSBを修復する能力が低下又は消失している1つ又は複数のがん細胞を含む、項24に記載の方法。

27)前記がん細胞が、BRCA1又はBRCA2欠損表現型を有する、項25又は26に記載の方法。

28)前記がん細胞は、BRCA1又はBRCA2が欠損している、項27に記載の方法。

29)前記個体が、前記HR依存性DNA DSB修復経路の成分をコードする遺伝子における変異についてヘテロ接合性である、項25～28のいずれか一項に記載の方法。

30)前記個体が、BRCA1及び/又はBRCA2における変異についてヘテロ接合性である、項29に記載の方法。

31)前記がんが、乳がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、血液がん、消化管がん、肺がん、及び脳がんのうちいずれか1つから選択される、項24～30のいずれか一項に記載の方法。

32)PARP1の阻害が有益である疾患及び病態の処置又は予防に使用するための、項1～12のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

33)前記疾患又は病態ががんである、項32に記載の化合物。

34)前記がんが、乳がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、血液がん、消化管がん、肺がん、及び脳がんのうちいずれか1つから選択される、項33に記載の化合物。

35) R^1 が、独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、及び C_{1-4} アルキルオキシから選択される、項1に記載の化合物。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0056】

式Iの化合物は、安定な、薬学的に許容される酸性塩又は塩基性塩を形成することができ、そのような場合、化合物を塩として投与することが適切であり得る。酸付加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、コリン、クエン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、ジエチレンジアミン、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、メグルミン、2-ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、キナ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、スルファニル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩(p-トルエンスルホン酸塩)、トリフルオロ酢酸塩、及びウンデカン酸塩が挙げられる。無毒性の、生理学的に許容される塩が好ましいが、例えば、生成物の単離又は精製において、他の塩が有用である場合もある。

10

20

30

40

50