

【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21年3月12日(2009.3.12)

【公表番号】特表2008-528470(P2008-528470A)
 【公表日】平成20年7月31日(2008.7.31)
 【年通号数】公開・登録公報2008-030
 【出願番号】特願2007-551745(P2007-551745)
 【国際特許分類】

C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 401/12 C S P
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成21年1月20日(2009.1.20)

【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】

塩酸塩以外である、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-イルアミドの酸付加塩。

【請求項 2】

酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳酸、カプリン酸、カプリル酸、炭酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1，2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、 α -オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、イセチオン酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、（-）-L-リンゴ酸、マロン酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレン-1，5-ジスルホン酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、チオシアン酸、トルエンスルホン酸、吉草酸およびキナホ酸からなる群から選択される酸により形成される塩である、請求項 1 に記載の酸付加塩。

【請求項 3】

メタンスルホン酸および酢酸ならびにそれらの混合物から選択される酸を用いて形成された請求項 2 に記載の 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-イルアミドの酸付加塩。

【請求項 4】

メタンスルホン酸により形成された酸付加塩である、請求項 3 に記載の酸付加塩。

【請求項 5】

酢酸により形成された酸付加塩である、請求項 3 に記載の酸付加塩。

【請求項 6】

結晶性である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の酸付加塩。

【請求項 7】

結晶性であり、かつ、次のパラメーター、すなわち、該塩が、

(a) 図 1 および 2 で示される結晶構造を有すること；および／または

(b) 本明細書の実施例 2 の座標で定義される結晶構造を有すること；および／または

(c) 93 K において $a = 8.90(10)$ 、 $b = 12.44(10)$ 、 $c = 38.49(4)$ Å、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ の結晶格子パラメーターを有すること；および／または

(d) $Pbca$ (#61) のような斜方晶系空間群に属す結晶構造を有すること；および／または

(e) 表 A、場合により表 B、で示される回折角 (2θ) における主要ピークの存在と面間距離 (d) により特徴付けられる X 線粉末回折像 (例えば、この X 線粉末回折像は、本明細書の表 C で示される回折角 (2θ) における主要ピークの存在、面間距離 (d) および強度により特徴付けられる) を有すること；および／または

(f) 図 3 で示される X 線粉末回折像の場合と同じ回折角においてピークを示す (好ましくは、このピークは図 3 のピークと同じ相対強度を有する) こと；および／または

(g) 実質的に図 3 で示される X 線粉末回折像を有すること；および／または

(h) 無水であり、かつ、DSC を行った際に $379 \sim 380^\circ\text{C}$ において吸熱ピークを示すこと；および／または

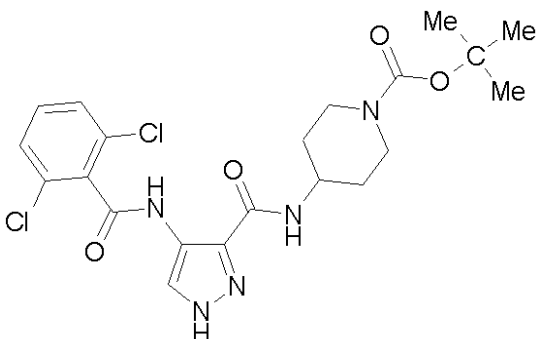
(i) KBr ディスク法を用いて分析した場合に、 3233 、 3002 、 2829 、 1679 、 1632 、 1560 、 1430 、 1198 、 1037 、 909 および 784 cm^{-1} において特徴的なピークを含む赤外線スペクトルを示すこと

のうちいずれか 1 以上 (組合せは問わない) または全てにより特徴付けられる、請求項 4 に記載の 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-イルアミドメシル酸塩のメタンスルホン酸付加塩。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 7 のいずれか一項で定義された 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-イルアミドの酸付加塩を形成させる方法であって、式 (X)：

【化 1】



(X)

の化合物を有機溶媒中、塩酸以外の有機酸または無機酸で処理して *tert*-ブチルオキシカルボニル基を除去し、その有機酸または無機酸による 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-イルアミドの酸付加塩を形成させ、その後、場合により、このようにして形成された酸付加塩を単離し、場合により、その酸付加塩を再結晶させて結晶形を得ることを含む、方法。

【請求項 9】

15 mg/ml を超える濃度で、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項で定義された 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-

－イルアミドの酸付加塩を含有する水溶液を含む、医薬組成物。

【請求項 10】

水溶液の pH が 4～7 である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の 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－イルアミドの酸付加塩の水溶液。

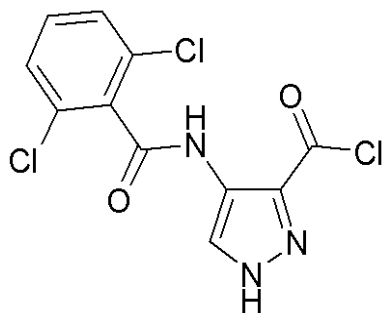
【請求項 11】

前記酸付加塩がメタンスルホン酸により形成された塩であり、溶液が酢酸と酢酸ナトリウムから形成されたバッファーである、請求項 10 に記載の水溶液。

【請求項 12】

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を製造する方法であって、式（X I）：

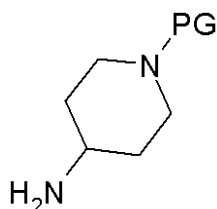
【化 2】



（X I）

の化合物と式（X I I）：

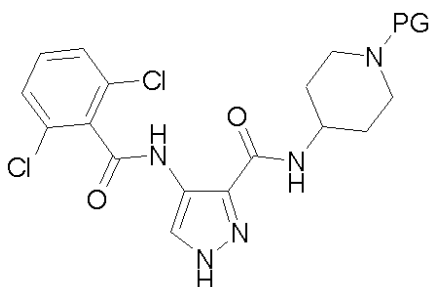
【化 3】



（X I I）

（式中、PG はアミン保護基である）を、有機溶媒中、非干渉塩基の存在下で反応させて、式（X I I I）：

【化 4】



（X I I I）

の化合物を得、その後、この保護基 PG を除去して 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を得ること、および場合によりこのようにして形成された塩を再結晶させて結晶形を得ることを含む、方法。

【請求項 13】

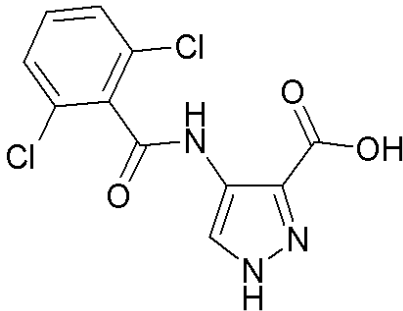
請求項 12 で定義された式（X I）の新規な化学中間体。

【請求項 14】

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を製造する方法であって、

(i) 式(XIV)：

【化5】



(XIV)

の化合物と塩化チオニルを、非プロトン性有機溶媒中、場合により加熱しながら反応させること；

(ii) ステップ(i)の生成物と式(XII)の化合物を、非干渉塩基の存在下、場合により加熱しながら反応させて、式(XIII)の化合物を得ること；および

(iii) 式(XIII)の化合物から保護基PGを除去して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を得ること；および場合により、

(iv) その塩を再結晶させて結晶形を得ることを含む、方法。

【請求項15】

サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3が介在する病態または状態の予防または処置に用いるための薬剤の製造のための、請求項1～7のいずれか一項で定義された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-イルアミドの塩の使用。

【請求項16】

哺乳類において異常な細胞増殖を含む、または異常な細胞増殖から起こる疾患または状態を予防または処置するための薬剤の製造のための請求項1～7のいずれか一項で定義された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-イルアミドの塩の使用。

【請求項17】

該疾患または状態が癌である請求項16に記載の使用。

【請求項18】

該癌が膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、表皮癌、肝臓癌、肺癌、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、子宮頸癌、甲状腺癌、前立腺癌または皮膚癌；リンパ系の造血系腫瘍；骨髓系の造血系腫瘍；甲状腺濾胞癌；間葉由来の腫瘍；中枢または末梢神経系の腫瘍；黒色腫；精上皮種；奇形癌；骨肉種；色素性乾皮症；角化棘細胞種；甲状腺濾胞癌またはカボジ肉腫である請求項17に記載の使用。

【請求項19】

乳癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、食道癌、扁平上皮癌および非小細胞肺癌から選択される請求項17に記載の使用。

【請求項20】

癌が白血病である請求項18に記載の使用。

【請求項21】

癌が急性リンパ性白血病、慢性リンパ球白血病、B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫のような）、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリーセルリンパ腫またはバーケットリンパ腫から選択される請求項18に記載の使用。

【請求項 2 2】

増殖性疾患、ウイルス感染症、自己免疫疾患および神経変性疾患から選択される病態または状態の予防または処置のための薬剤の製造のための請求項 1～7 のいずれか一つに記載の化合物の使用。

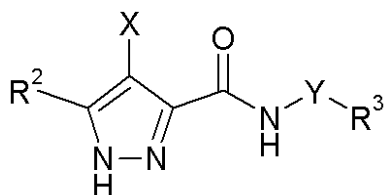
【請求項 2 3】

請求項 1～7 のいずれか一項で定義された 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-イルアミドの塩と医薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 2 4】

B細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病またはびまん性大B細胞リンパ腫の処置を目的とした薬剤の製造のための、PCT/GB 2004/003179で定義されている式（I⁰）：

【化 6】

（I⁰）

（式中、R²、R³、XおよびYはPCT/GB 2004/003179で定義されている通りである）の化合物、ならびにそのサブグループ、実施形態および実施例の使用。

【請求項 2 5】

スクリーニングされ、サイクリン依存性キナーゼに対して活性を有する化合物による処置に感受性があると考えられる疾患または状態に罹患しているか、または罹患するリスクがあると判定された患者における病態または状態の処置または予防を目的とした薬剤の製造のための、請求項 1～7 のいずれか一項で定義された 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-イルアミドの塩の使用。

【請求項 2 6】

哺乳類において腫瘍増殖を阻害するのに用いるための薬剤の製造のための、請求項 1～7 のいずれか一項で定義された 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-イルアミドの酸付加塩の使用。