

【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24年5月10日(2012.5.10)

【公表番号】特表2010-521446(P2010-521446A)

【公表日】平成22年6月24日(2010.6.24)

【年通号数】公開・登録公報2010-025

【出願番号】特願2009-553222(P2009-553222)

【国際特許分類】

C 07 D 231/12	(2006.01)
A 61 K 31/415	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
C 07 C 215/32	(2006.01)
C 07 C 213/02	(2006.01)
C 07 C 247/10	(2006.01)

【F I】

C 07 D 231/12	C S P B
A 61 K 31/415	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 43/00	1 0 5
A 61 P 35/00	
C 07 C 215/32	
C 07 C 213/02	
C 07 C 247/10	

【手続補正書】

【提出日】平成23年3月9日(2011.3.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0413

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0413】

均等

上記の実施例は、本発明を説明する目的で記載したものであり、本発明の範囲を何ら限定するものではない。上記に記載し、また、実施例で示す本発明の特定の実施形態に対して、本発明の原理から逸脱することなく、多くの改変および変更をなし得ることは容易に明らかである。このような改変および変更は総て本願に含まれるものとする。

また、本発明によれば、以下の発明が提供される。

(1) (S) 2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールを含む組成物であって、(R) 2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールを実質的に含まないか、または(S) エナンチオマーが大半を占める(S) および(R) エナンチオマーの混合物を含む組成物。

(2) 少なくとも75%がSエナンチオマー形態である2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールまたはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくはN-オキシドを含む、(1)に記載の組成物。

(3) 前記(S)-2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールが少なくとも80%の鏡像異性体純度を

有する、(2)に記載の組成物。

(4) 前記(S)-2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールが少なくとも85%、または少なくとも90%、または少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または99.5%の鏡像異性体純度を有する、(3)に記載の組成物。

(5) 前記(S)-2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールが98%より高い鏡像異性体純度を有する、(4)に記載の組成物。

(6) 前記2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールの少なくとも99.9%がSエナンチオマーの形態である、(5)に記載の組成物。

(7) (R)-2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールが実質的に組成物中に存在しない、(6)に記載の組成物。

(8) 前記(S)-2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールと薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物である、上記のいずれかに記載の組成物。

(9) 実質的に純粋な形態(すなわち0.5%未満、より好ましくは0.1%未満、最も好ましくは0.01%未満の不純物を含む)の(S)-2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールからなる、(1)に記載の組成物。

(10) 0.2%を超える、より好ましくは0.1%を超える量の不純物が1種も存在しない、(9)に記載の組成物。

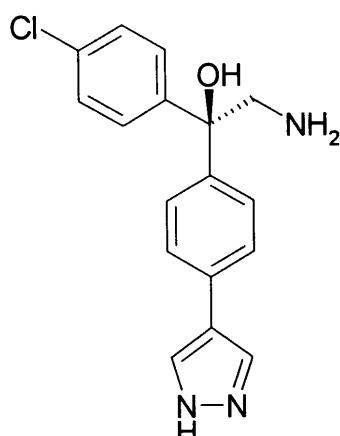
(11) 不純物が分かっている場合、0.5%を超える、または0.4%を超える、または0.3%を超える、または0.2%を超える、または0.1%を超える、または0.05%を超える、または0.01%を超える量の不純物は1種も存在しない、(10)に記載の組成物。

(12) 前記(S)-2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールが遊離塩基の形態である、上記のいずれかに記載の組成物。

(13) 前記(S)-2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールが酸付加塩の形態である、上記のいずれかに記載の組成物。

(14) 実質的に純粋な形態の式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくはN-オキシド。

【化13】



(I)

(15) 遊離塩基の形態である(14)に記載の式(I)の化合物またはその塩、溶媒和

物もしくは互変異性体。

(16) 医薬に用いるための、上記のいずれかに記載の組成物または化合物。

(17) プロテインキナーゼBにより仲介される病態もしくは症状の予防または治療で用いる(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物。

(18) プロテインキナーゼBにより仲介される病態もしくは症状の予防または治療用薬剤の製造のための(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物の使用。

(19) プロテインキナーゼBにより仲介される病態もしくは症状の予防または治疗方法であって、その必要のある被験体に(1)～(15)のいずれかに記載の組成物または化合物を投与することを含む方法。

(20) 哺乳類における異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止からなる、またはそれから生じる疾病あるいは症状の治療に用いる、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物。

(21) 哺乳類における異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止からなる、またはそれから生じる疾病あるいは症状の治療用薬剤の製造のための、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物の使用。

(22) 哺乳類における異常な細胞増殖からなる、またはそれから生じる疾病あるいは症状の治疗方法であって、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物または化合物を、異常な細胞増殖または細胞死の異常な停止を阻害するのに有効な量で前記哺乳類に投与することを含む方法。

(23) 哺乳類における異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止からなる、またはそれから生じる疾病または症状の罹患率の緩和あるいは低減方法であって、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物を、異常な細胞増殖を阻害するのに有効な量で前記哺乳類に投与することを含む方法。

(24) 哺乳類における異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止からなる、またはそれから生じる疾病あるいは症状の治疗方法であって、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物を、プロテインキナーゼBの活性を阻害するのに有効な量で前記哺乳類に投与することを含む方法。

(25) プロテインキナーゼBの阻害に用いるための、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物。

(26) プロテインキナーゼBに(1)～(15)のいずれかに記載のキナーゼ阻害性組成物または化合物を接触させることを含む、プロテインキナーゼBの阻害方法。

(27) プロテインキナーゼBおよび/またはプロテインキナーゼAの活性を阻害することによる細胞過程(例えば、細胞分裂)の修飾に用いるための、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物。

(28) プロテインキナーゼBおよび/またはプロテインキナーゼAの活性を阻害することによる細胞過程(例えば、細胞分裂)の修飾用薬剤の製造のための、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物の使用。

(29) (1)～(15)のいずれかに記載の組成物または化合物を用いてプロテインキナーゼBおよび/またはプロテインキナーゼAの活性を阻害することによる細胞過程(例えば、細胞分裂)の修飾方法。

(30) プロテインキナーゼAにより仲介される病態もしくは症状の予防または治療で用いる(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物。

(31) プロテインキナーゼAにより仲介される病態もしくは症状の予防または治療用薬剤の製造のための(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物の使用。

(32) プロテインキナーゼAにより仲介される病態または症状の予防または治疗方法であって、その必要のある被験体に(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物を投与することを含む方法。

(33) 哺乳類における異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止からなる、またはそれから生じる疾病あるいは症状の治疗方法であって、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物を、プロテインキナーゼAの活性を阻害するのに有効な量で前記

哺乳類に投与することを含む方法。

(34) プロテインキナーゼAを阻害するための、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物または化合物。

(35) プロテインキナーゼAに(1)～(15)のいずれかに記載のキナーゼ阻害性の組成物または化合物を接触させることを含む、プロテインキナーゼAの阻害方法。

(36) (1)～(15)のいずれかに記載の組成物または化合物を用いてプロテインキナーゼAの活性を阻害することによる細胞過程(例えば、細胞分裂)の修飾方法。

(37) 異常な細胞増殖もしくは細胞死の異常な停止からなる、またはそれから生じる病態または症状の予防あるいは治療用薬剤の製造のための、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物の使用。

(38) (1)～(15)のいずれかに記載の組成物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

(39) 医薬に用いるための、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物または化合物。

(40) (1)～(15)のいずれかに記載の病態もしくは症状のいずれか1種の予防または治療用薬剤の製造のための(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物の使用。

(41) (1)～(15)のいずれかに記載の病態もしくは症状のいずれか1種の治療または予防方法であって、患者(例えば、その必要のある患者)に(1)～(15)のいずれかに記載の組成物または化合物を(例えば、治療上有効な量で)投与することを含む方法。

(42) (1)～(15)のいずれかに記載の病態もしくは症状の罹患率の緩和または低減方法であって、患者(例えば、その必要のある患者)に(1)～(15)のいずれかに記載の組成物または化合物を(例えば、治療上有効な量で)投与することを含む方法。

(43) (i) 患者が罹患している、もしくは罹患している可能性のある疾病または症状がプロテインキナーゼBに対して活性を有する化合物による治療に感受性があるものかどうかを判定すべく患者をスクリーニングすること、および(ii) 患者の疾病または症状がそのような感受性を有することが示された場合に、その後、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物または化合物を前記患者に投与することを含む、プロテインキナーゼBにより仲介される病態または症状の診断あるいは治療方法。

(44) スクリーニングされ、プロテインキナーゼBに対して活性を有する化合物による治療に感受性のある疾病もしくは症状に罹患している、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病態または症状の治療あるいは予防用薬剤の製造のための、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物の使用。

(45) スクリーニングされ、プロテインキナーゼBに対して活性を有する化合物による治療に感受性のある疾病もしくは症状に罹患している、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病態または症状の治療あるいは予防で用いるための、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物。

(46) (i) 患者が罹患している、もしくは罹患している可能性のある疾病または症状がプロテインキナーゼAに対して活性を有する化合物による治療に感受性があるものかどうかを判定すべく患者をスクリーニングすること、および(ii) 患者の疾病または症状がそのような感受性を有することが示された場合に、その後、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物または化合物を前記患者に投与することを含む、プロテインキナーゼAにより仲介される病態または症状の診断あるいは治療方法。

(47) スクリーニングされ、プロテインキナーゼAに対して活性を有する化合物による治療に感受性のある疾病もしくは症状に罹患している、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病態または症状の治療あるいは予防で用いるための、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物。

(48) スクリーニングされ、プロテインキナーゼAに対して活性を有する化合物による治療に感受性のある疾病もしくは症状に罹患している、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病態または症状の治療あるいは予防用薬剤の製造のための、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物あるいは化合物の使用。

(49) プロテインキナーゼBおよび/またはプロテインキナーゼAのモジュレーター(例えば、阻害剤)として用いるための、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物または化合物。

(50) プロテインキナーゼBおよび/またはプロテインキナーゼAの修飾(例えば、阻害)用薬剤の製造のための、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物または化合物の使用。

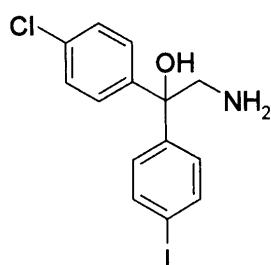
(51) プロテインキナーゼBおよび/またはプロテインキナーゼAの修飾(例えば、阻害)方法であって、前記プロテインキナーゼBおよび/またはプロテインキナーゼAを(例えば、細胞環境で、例えば、インビオで)(1)～(15)のいずれかに記載の組成物または化合物に接触させることを含む方法。

(52) 2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールの(S)および(R)エナンチオマーの混合物を部分的にまたは完全に分割することを含む、(1)～(15)のいずれかに記載の組成物または化合物の調製方法。

(53) 前記(S)および(R)エナンチオマーがキラルクロマトグラフィーを用いて分割される、(52)に記載の方法。

(54) 式(12)の化合物またはその酸付加塩。

【化14】

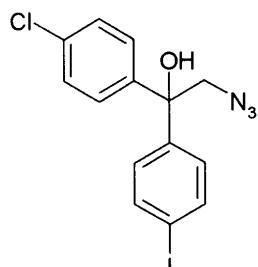


(12)

(55) 4-トルエンスルホン酸塩である、(54)に記載の酸付加塩。

(56) 式(17)の化合物。

【化15】



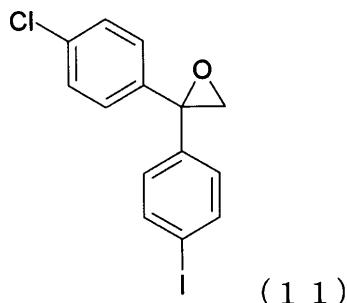
(17)

(57) (54)に記載の式(12)の化合物の調製方法であって、(56)に記載の式(17)の化合物を極性非プロトン性溶媒中でトリフェニルホスフィンなどの第三級ホスフィンと反応させること、続いて酸性水溶液で処理することを含む方法。

(58) 前記酸性水溶液がメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸およびカンフルスルホン酸から選ばれるアルキルスルホン酸またはアリールスルホン酸(最も好ましくは4-トルエンスルホン酸)を含む、(57)に記載の方法。

(59) (56)に記載の式(17)の化合物の調製方法であって、式(11)のエポキシド化合物を極性溶媒中で、好ましくは加熱して、アルカリ金属アジ化物およびアジ化トリメチルシリルから選ばれるアジ化物と反応させることを含む方法。

## 【化16】



(60) 前記アジ化物がアルカリ金属アジ化物である、(59)に記載の方法。

(61) 前記アルカリ金属アジ化物がアジ化ナトリウムである(60)に記載の方法。

(62) (54)に記載の式(12)の化合物の調製方法であって、(59)～(61)のいずれか方法を行うこと、続いて(57)または(58)の方法を行うこと含む方法。

## 【手続補正2】

【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】

(S)2-アミノ-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールを含む組成物であって、(R)2-アミノ-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールを実質的に含まないか、または(S)エナンチオマーが大半を占める(S)および(R)エナンチオマーの混合物を含む組成物。

【請求項2】

少なくとも75%、または少なくとも80%、または少なくとも85%、または少なくとも90%、または少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、または少なくとも99.9%がSエナンチオマー形態である2-アミノ-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールまたはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくはN-オキシドを含む、請求項1に記載の組成物。

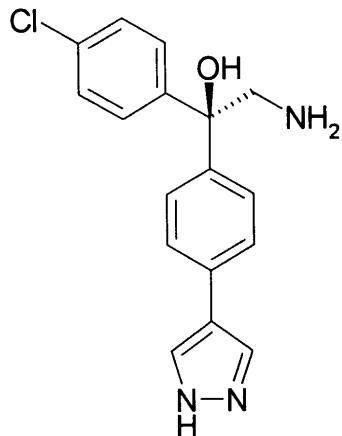
【請求項3】

前記(S)-2-アミノ-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールが遊離塩基の形態または酸付加塩の形態である、先行する請求項のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項4】

実質的に純粋な形態の式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくはN-オキシド。

## 【化1】



( I )

## 【請求項5】

遊離塩基の形態である請求項4に記載の式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは互変異性体。

## 【請求項6】

塩酸で形成されたモノ塩である、請求項5に記載の化合物。

## 【請求項7】

塩酸で形成されたジ塩である、請求項5に記載の化合物。

## 【請求項8】

請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物または請求項4～7のいずれか1項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

## 【請求項9】

医薬に用いるための、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物または請求項4～7のいずれか1項に記載の化合物を含む医薬組成物。

## 【請求項10】

膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎癌、表皮癌、肝癌、肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巣癌、肺臓癌、胃癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、前立腺癌、皮膚癌、リンパ系の造血系腫瘍、骨髄系の造血系腫瘍、甲状腺滤胞癌、間葉由来の腫瘍、中枢神経系または末梢神経系の腫瘍、メラノーマ、精上皮腫、奇形腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺滤胞癌、カポジ肉腫、扁平上皮癌、および非小細胞肺癌からなる群から選択される病態または症状の治療あるいは予防で用いるための、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物または請求項4～7のいずれか1項に記載の化合物を含む医薬組成物。

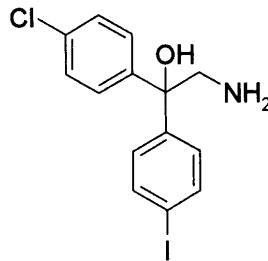
## 【請求項11】

2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノールの(S)および(R)エナンチオマーの混合物を部分的にまたは完全に分割することを含み、ここで前記(S)および(R)エナンチオマーがキラルクロマトグラフィーを用いて分割されるものである、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物または請求項4～7のいずれか1項に記載の化合物の調製方法。

## 【請求項12】

式(12)の化合物またはその酸付加塩、例えば4-トルエンスルホン酸塩。

【化2】

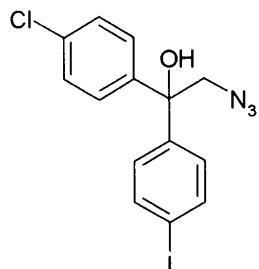


(12)

【請求項13】

式(17)の化合物。

【化3】



(17)

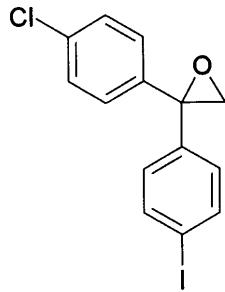
【請求項14】

請求項12に記載の式(12)の化合物の調製方法であって、請求項13に記載の式(17)の化合物を極性非プロトン性溶媒中でトリフェニルホスフィンなどの第三級ホスフィンと反応させること、続いて、例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、およびカンフルスルホン酸から選択されるアルキルスルホン酸またはアリールスルホン酸(最も好ましくは4-トルエンスルホン酸)から選択される酸性水溶液で処理することを含む方法。

【請求項15】

請求項13に記載の式(17)の化合物の調製方法であって、式(11)のエポキシド化合物を極性溶媒中で、好ましくは加熱して、アルカリ金属アジ化物(例えば、アジ化ナトリウム)などのアルカリ金属アジ化物、およびアジ化トリメチルシリルから選ばれるアジ化物と反応させることを含む方法。

【化4】



(11)

【請求項16】

請求項12に記載の式(12)の化合物の調製方法であって、請求項15の方法を行うこと、続いて請求項14の方法を行うこと含む方法。