

【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1月7日(2010.1.7)

【公表番号】特表2009-515858(P2009-515858A)

【公表日】平成21年4月16日(2009.4.16)

【年通号数】公開・登録公報2009-015

【出願番号】特願2008-539452(P2008-539452)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

C 0 7 D 498/22 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/55

C 0 7 D 498/22

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成21年11月11日(2009.11.11)

【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

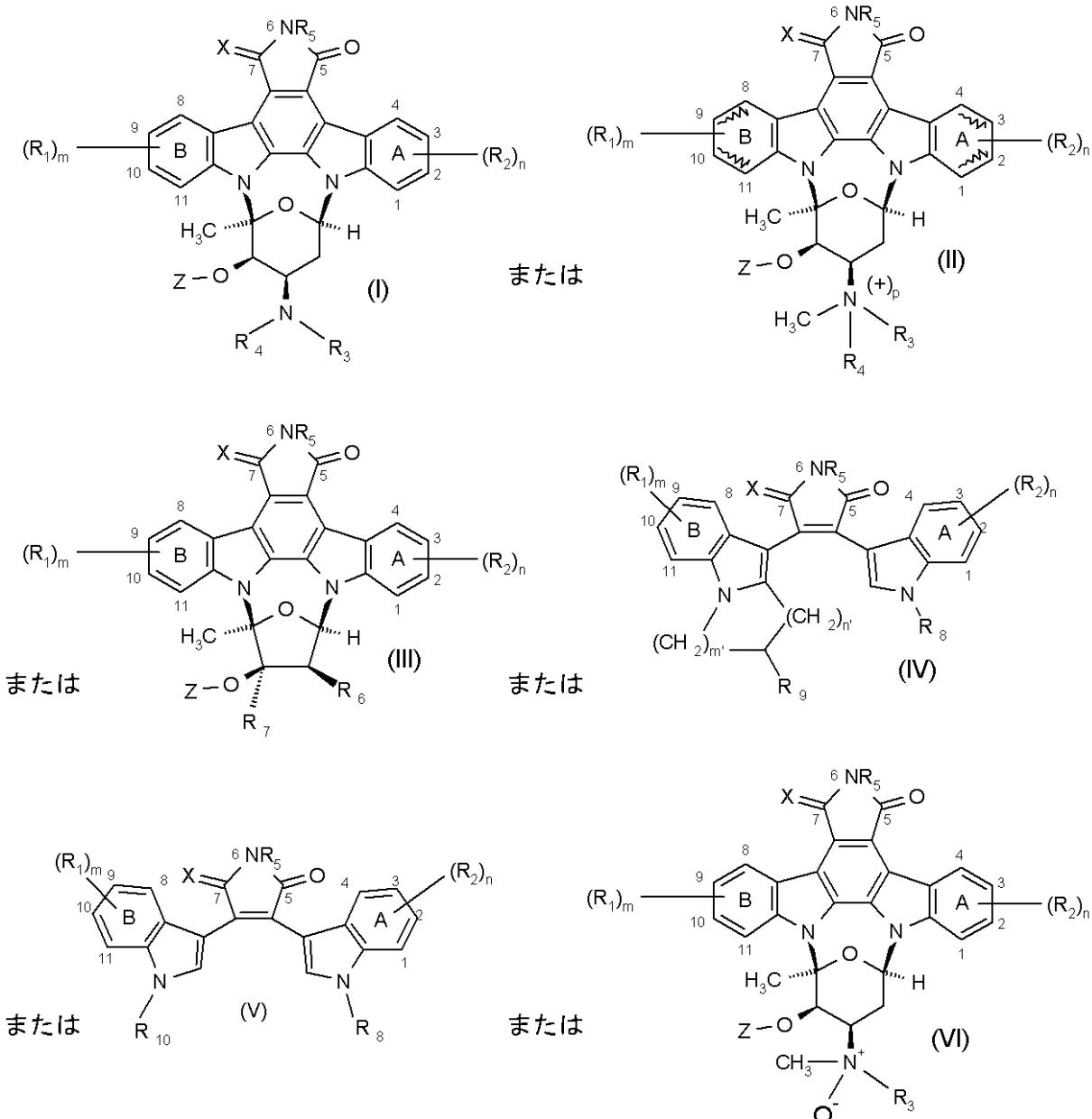
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

増殖性疾患を処置するための組成物であって、該組成物が、式(I)~(VI)：

【化1】



[式中、

R_1 および R_2 は、互いに独立して、非置換または置換アルキル、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、アミノ、一置換または二置換アミノ、シアノ、ニトロ、メルカプト、置換メルカプト、カルボキシ、エステル化カルボキシ、カルバモイル、N-一置換またはN,N-二置換カルバモイル、スルホ、置換スルホニル、アミノスルホニルまたはN-一置換またはN,N-二置換アミノスルホニルであり；

n および m は、互いに独立して、0から4の数(0および4を含む)であり；

n' および m' は、互いに独立して、1から4の数(1および4を含む)であり；

R_3 、 R_4 、 R_8 および R_{10} は、互いに独立して、水素、それぞれ29個までの炭素原子を有する脂肪族、炭素環または炭素環-脂肪族基、それぞれ20個までの炭素原子およびそれぞれ9個までのヘテロ原子を有するヘテロ環またはヘテロ環-脂肪族基、30個までの炭素原子を有するアシルであり、この場合、 R_4 は存在しなくてもよく；

あるいは、 R_3 は30個までの炭素原子を有するアシルであり、そして R_4 はアシルではなく；

R_4 が存在しないならば p は0であり、あるいは R_3 および R_4 が両方とも存在し、それぞれ上記の基であるならば p は1であり；

R_5 は、水素、それぞれ 29 個までの炭素原子を有する脂肪族、炭素環または炭素環 - 脂肪族基、またはそれぞれ 20 個までの炭素原子およびそれぞれ 9 個までのヘテロ原子を有するヘテロ環またはヘテロ環 - 脂肪族基、または 30 個までの炭素原子を有するアシルであり；

R_7 、 R_6 および R_9 は、アシルまたは - (低級アルキル) - アシル、非置換または置換アルキル、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、エーテル化またはエステル化ヒドロキシ、アミノ、一置換または二置換アミノ、シアノ、ニトロ、メルカプト、置換メルカプト、カルボキシ、カルボニル、カルボニルジオキシ、エステル化カルボキシ、カルバモイル、N - 一置換または N,N - 二置換カルバモイル、スルホ、置換スルホニル、アミノスルホニルまたは N - 一置換または N,N - 二置換アミノスルホニルであり；

X は、2 個の水素原子を表すか、1 個の水素原子およびヒドロキシを表すか、O を表すか、あるいは水素および低級アルコキシを表し；

Z は、水素または低級アルキルを表し；

波線によって示された 2 個の結合は環 A 中では存在せず、4 個の水素原子によって置き換えられ、そして環 B 中の 2 本の波線はそれぞれ、各々と平行な結合と一体となって二重結合を表すか、

あるいは、波線によって示された 2 個の結合は環 B 中では存在せず、総計 4 個の水素原子によって置き換えられ、そして環 A 中の 2 本の波線はそれぞれ、各々と平行な結合と一体となって二重結合を表すか、

あるいは、環 A 中および環 B の両方で、4 本の波線全てが存在せず、総計 8 個の水素原子によって置き換えられている。]

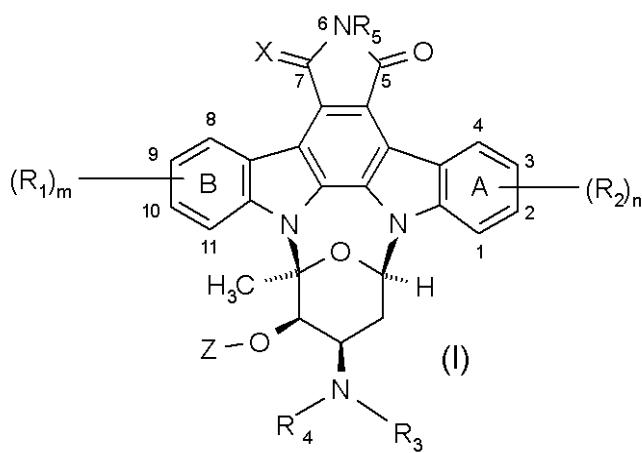
の化合物、または少なくとも 1 個の塩形成基が存在するならばその塩から選択される化合物を含み、そして

該増殖性疾患が、PAX/FKHR 転座と関連している組成物。

【請求項 2】

式 I :

【化 2】



[式中、

m および n は、それぞれ 0 であり；

R_3 および R_4 は、互いに独立して水素であるか、非置換であるか、またはカルボキシ、低級アルコキシカルボニルおよびシアノから互いに独立して選択される基によって一置換または二置換されている低級アルキルであるか、

あるいは R_4 は水素または $-CH_3$ であり、そして

R_3 は、式 : $R^{\circ} - CO$ {ここで、 R° は低級アルキルである}のアシル；アミノ - 低級アルキル {ここで、該アミノ基は非保護形態で存在するか、または低級アルコキシカルボニルによって保護されている}；テトラヒドロピラニルオキシ - 低級アルキル；フェニル；イミダゾリル - 低級アルコキシフェニル；カルボキシフェニル；低級アルコキシカルボ

ニルフェニル；ハロゲン - 低級アルキルフェニル；イミダゾール - 1 - イルフェニル；ピロリジノ - 低級アルキルフェニル；ピペラジノ - 低級アルキルフェニル；(4 - 低級アルキルピペラジノメチル)フェニル；モルホリノ - 低級アルキルフェニル；ピペラジノカルボニルフェニル；または(4 - 低級アルキルピペラジノ)フェニルであるか、または式：R° - O - CO - {ここで、R°は低級アルキルである}のアシルであるか、または式：R°HN - C(=W) - {ここで、Wは酸素であり、そしてR°は、モルホリノ - 低級アルキル、フェニル、低級アルコキシフェニル、カルボキシフェニル、または低級アルコキシカルボニルフェニルの意味を有する}のアシルであるか、またはR₃は、低級アルキルフェニルスルホニル、典型的に4 - トルエンスルホニルであり；

R₅は、水素または低級アルキルであり：

Xは、2個の水素原子またはOを表し；

Zは、メチルまたは水素である。】

の化合物、または少なくとも1個の塩形成基が存在するならばその塩を含み、そして該増殖性疾患がPAX/FKHR転座と関連している、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

N - [(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13 - ヘキサヒドロ-10 - メトキシ-9 - メチル-1 - オキソ-9,13 - エポキシ-1H,9H - ジインドロ[1,2,3 - gh:3',2',1' - 1m]ビロロ[3,4 - j][1,7]ベンゾジアゾニン-11 - イル] - N - メチルベンズアミドを含む、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

投与対象が増殖性疾患を有する温血動物である請求項1、2または3に記載の組成物。

【請求項5】

増殖性疾患に対して治療上有効な量の式Iの化合物および少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む、請求項1から4の何れか1項に記載の組成物。

【請求項6】

増殖性疾患の進行を遅らせるための、請求項1、2、3、4または5に記載の組成物。

【請求項7】

PAX/FKHR転座が、PAX3/FKHR転座およびPAX7/FKHR転座から選択される、PAX/FKHR転座と関連する増殖性疾患の処置のための、請求項1、2、3、4または5に記載の組成物。

【請求項8】

該増殖性疾患が肉腫である、請求項6または7に記載の組成物。

【請求項9】

該増殖性疾患が胞巣状横紋筋肉腫である、請求項6または7に記載の組成物。

【請求項10】

増殖性疾患の進行の遅延または処置に使用する医薬の製造における、請求項1、2または3に記載の式Iの化合物の使用。

【請求項11】

該増殖性疾患がPAX3/FKHR転座と関連している、請求項10に記載の使用。

【請求項12】

AがOまたはNRNを表し、ここでRNが水素または低級アルキルであり、Rが水素または低級アルキルであり、そしてZがOまたは結合である式Iの化合物(またはその薬学的に許容される塩またはプロドラッグエステル)を、増殖性疾患の処置に使用するための指示書と共に含むパッケージ。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

我々は、特定の FLT-3 阻害剤、特にスタウロスポリン誘導体が、PAX/FKHR 転座と関連する疾患、特に PAX/FKHR 発現と関連する疾患、最も特定的には小児肉腫胞巣状横紋筋肉腫(“aRMS”)の処置に用いられた時に有効であることを見出した。一つの態様において、aRMS は、染色体転座イベント t(2;13)によるキメラ融合タンパク質 PAX3/FKHR を発現する。別の態様において、aRMS は、染色体転座イベント t(1;13)によるキメラ融合タンパク質 PAX7/FKHR を発現する。Mendelian Inheritance in Man accno. #268220 を参照のこと。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

29個までの炭素原子を有する脂環式環基 R₃、R₄、R₈ または R₁₀ は、特に置換されている、または好ましくは非置換の、単環式、二環式または多環式シクロアルキル-、シクロアルケニル-、またはシクロアルカジエニル基である。好ましくは、最大 14 個の、特に 12 個の環炭素原子を有する基であり、3員から 8 員の、好ましくは 5 員から 7 員の、最も特定的には 6 員環であって、かつ置換基として 1 個以上の、例えば 2 個の脂肪族炭化水素基、例えば上で挙げた基、特に低級アルキル基、または他の脂環式環を有し得る。望ましい置換基は、R°について下記で挙げた非環式置換基である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

それぞれ 20 個までの炭素原子およびそれぞれ 9 個までのヘテロ原子を有するヘテロ環基 R₃、R₄、R₈ または R₁₀ は、特に単環式であるが、さらに二環式または多環式である、芳香族性のアザ-、チア-、オキサ-、チアザ-、オキサアザ-、ジアザ-、トリアザ-、またはテトラアザ環式基、ならびに部分的または最も特定的には完全に飽和である対応するこのタイプのヘテロ環基{これらの基は、必要であれば、場合によりさらに非環式基、炭素環基、またはヘテロ環基を有し、そして/または場合により官能基、好ましくは脂肪族炭化水素基の置換基として上で挙げた基によって一置換、二置換、または多置換されている}である。最も特定的には、それらは、窒素、酸素、または硫黄原子を有する非置換または置換単環式基、例えば 2 - アジリジニルであり、特にこのタイプの芳香環、例えばピリル(pyrryl)(例えば 2 - ピリルまたは 3 - ピリル)、ピリジル(例えば 2 - 、3 - 、または 4 - ピリジル)、さらにチエニル(例えば 2 - または 3 - チエニル)、またはフリル(例えば 2 - フリル)であり；酸素、硫黄、または窒素原子を有する類似の二環式基は、例えば、インドリル(典型的に 2 - または 3 - インドリル)、キノリル(典型的に 2 - または 4 - キノリル)、イソキノリル(典型的に 3 - または 5 - イソキノリル)、ベンゾフラニル(典型的に 2 - ベンゾフラニル)、クロメニル(典型的に 3 - クロメニル)、またはベンゾチエニル(典型的に 2 - または 3 - ベンゾチエニル)であり；幾つかのヘテロ原子を有する望ましい単環式および二環式基は、例えば、イミダゾリル(典型的に 2 - または 4 - イミダゾリル)、ピリミジニル(典型的に 2 - または 4 - ピリミジニル)、オキサゾリル(典型的に 2 - オキサゾリル)、イソオキサゾリル(典型的に 3 - イソオキサゾリル)、またはチアゾリル(典型的に 2 - チアゾリル)、およびベンゾイミダゾリル(典型的に 2 - ベンゾイミダゾリル)、ベンゾオキサゾリル(典型的に 2 - ベンゾオキサゾリル)、またはキナゾリル(典型的に 2 - キナゾリニル)である。適切な部分的または特に完全に飽和の類似の基はまた、例えば 2 - テトラヒドロフリル、2 - または 3 - ピロリジニル、2 - 、3 - 、ま

たは4-ピペリジル、さらに2-または3-モルホリニル、2-または3-チオモルホリニル、2-ピペラジニルおよびN-モノ-またはN,N'-ビス-低級アルキル-2-ピペラジニル基が考えられる。これらの基はまた、1個以上の非環式基、炭素環基、またはヘテロ環基を有し、特に上で記載した基を有する。ヘテロ環基R₃またはR₄の自由原子価は、その炭素原子の1個から生じる。ヘテロ環は、非置換であっても、1個以上の、好ましくは1個または2個の、R°について下記で挙げた置換基によって置換されていてよい。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0037】

ヘテロ環-非環式基を含むヘテロ環基は、芳香族性を有する、特に単環式の、さらに二環式または多環式の、アザ-、チア-、オキサ-、チアザ-、オキサアザ-、ジアザ-、トリアザ-、またはテトラアザ環式基、あるいは部分的に、または最も特定的には完全に飽和である対応するこのタイプのヘテロ環基であり；必要であれば、例えば上記の炭素環またはアリール基の場合では、これらの基は、さらに、非環式、炭素環またはヘテロ環基を有していてもよく、かつ/または官能基によって一置換、二置換または多置換されてもよい。ヘテロ環-非環式基中の非環式部分は、例えば対応する炭素環-非環式基について示した意味を有する。最も特定的には、それらは、窒素、酸素、または硫黄原子を有する非置換または置換单環式基、例えば2-アジリジニル、特にこのタイプの芳香環基、例えばピロリル(例えば2-ピロリルまたは3-ピロリル)、ピリジル(例えば2-、3-または4-ピリジル)、さらにチエニル(例えば2-または3-チエニル)、またはフリル(例えば2-フリル)であり；酸素、硫黄または窒素原子を有する類似の二環式基は、例えば、インドリル(典型的に2-または3-インドリル)、キノリル(典型的に2-または4-キノリル)、イソキノリル(典型的に3-または5-イソキノリル)、ベンゾフラニル(典型的に2-ベンゾフラニル)、クロメニル(典型的に3-クロメニル)、またはベンゾチエニル(典型的に2-または3-ベンゾチエニル)であり；望ましい幾つかのヘテロ原子を有する単環式および二環式基は、例えば、イミダゾリル(典型的に2-イミダゾリル)、ピリミジニル(典型的に2-または4-ピリミジニル)、オキサゾリル(典型的に2-オキサゾリル)、イソオキサゾリル(典型的に3-イソオキサゾリル)、またはチアゾリル(典型的に2-チアゾリル)、およびベンゾイミダゾリル(典型的に2-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾオキサゾリル(典型的に2-ベンゾオキサゾリル)、またはキナゾリル(典型的に2-キナゾリニル)である。適切な部分的に、または特に完全に飽和の類似の基はまた、例えば2-テトラヒドロフリル、4-テトラヒドロフリル、2-または3-ピロリジル、2-、3-、または4-ピペリジル、さらに、2-または3-モルホリニル、2-または3-チオモルホリニル、2-ピペラジニル、およびN,N'-ビス-低級アルキル-2-ピペラジニル基が考えられ得る。これらの基はまた、1個以上の非環式、炭素環、またはヘテロ環基、特に上記の基を有していてもよい。ヘテロ環-非環式基は、特に、最大7個の、好ましくは最大4個の炭素原子を有する非環式基、例えば上で挙げた基から誘導され、また1個、2個またはそれ以上のヘテロ環基、例えば上で挙げた基を有していてもよく、該環は、場合により脂肪族鎖にその窒素原子の一つで結合している。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

すでに記載されたように、ヒドロカルビル(ヘテロ環を含む)は、1個、2個またはそれ

以上の同一または異なる置換基(官能基)によって置換され得る；1個以上の次に掲げる置換基が考えられ得る：低級アルキル；遊離、エーテル化およびエステル化ヒドロキシル基；カルボキシ基およびエステル化カルボキシ基；メルカプト基および低級アルキルチオ基およびフェニルチオ基(これらは必要であれば置換されている)；ハロゲン原子、典型的に塩素およびフッ素、さらに臭素およびヨウ素；ハロゲン-低級アルキル基；ホルミル(すなわちアルデヒド)およびケト基、さらに対応するアセタールまたはケタールの形態で存在するオキソ基；アジド基；ニトロ基；シアノ基；第1級、第2級および好ましくは第3級アミノ基、アミノ-低級アルキル、一置換または二置換アミノ-低級アルキル、慣用の保護基(特に低級アルコキシカルボニル、典型的にtert-ブトキシカルボニル)によって保護された第1級または第2級アミノ基；低級アルキレンジオキシ、さらに遊離または官能基で修飾されたスルホ基、典型的に遊離基または塩として存在するスルファモイルまたはスルホ基。該ヒドロカルビル基はまた、カルバモイル、ウレイド、またはグアニジノ基(遊離であるか、または1個または2個の置換基を有する)、およびシアノ基を有し得る。“基”という語の上記の使用はまた、個別の基を意味する。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

ヒドロカルビルの置換基としての第1級アミノ基-NH₂はまた、慣用の保護基によって保護された形態で存在してもよい。第2級アミノ基は、2個の水素原子のうちの1個に代わって、ヒドロカルビル基、好ましくは非置換の基、典型的に上に挙げた基の一つ、特に低級アルキルを有し、また保護された形態で存在してもよい。

【手続補正8】

【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】

望ましいアシル基Ac¹は、カルボン酸のアシル基であり、式：R°-CO-(ここで、R°は、ヒドロカルビル基R°の上記の一般的および望ましい意味の一つを有する。)によって特徴付けられる。特に望ましい基R°は、低級アルキル(特にメチルまたはエチル)、アミノ-低級アルキル{ここで、該アミノ基は、保護されていないか、または、慣用のアミノ保護基、特に低級アルコキシカルボニル(典型的にtert-低級アルコキシカルボニル、例えばtert-ブトキシカルボニル)によって保護される。}(例えばアミノメチル、R,S-、R-、または好ましくはS-1-アミノエチル、tert-ブトキシカルボニルアミノメチルまたはR,S-、R-、または好ましくはS-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)、カルボキシ-低級アルキル(典型的に2-カルボキシエチル)、低級アルコキシカルボニル-低級アルキル(典型的に2-(tert-ブトキシカルボニル)エチル)、テトラヒドロピラニルオキシ-低級アルキル(典型的に4-(テトラヒドロピラニル)オキシメチル)、フェニル、イミダゾリル-低級アルコキシフェニル(典型的に4-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]オキシフェニル)、カルボキシフェニル(典型的に4-カルボキシフェニル)、低級アルコキシカルボニルフェニル(典型的に4-エトキシカルボニルフェニル)、ハロゲン-低級アルキルフェニル(典型的に4-クロロメチルフェニル)、イミダゾール-1-イルフェニル(典型的に4-(イミダゾール-1-イル)フェニル)、ピロリジノ-低級アルキルフェニル(典型的に4-ピロリジノメチルフェニル)、ピペラジノ-低級アルキルフェニル(典型的に4-ピペラジノメチルフェニル)、(4-低級アルキルピペラジノメチル)フェニル(典型的に4-(4-メチルピペラジノメチル)フェニル)、モルホリノ-低級アルキルフェニル(典型的に4-モルホリノメチルフ

エニル)、ピペラジノカルボニルフェニル(典型的に4-ピペラジノカルボニルフェニル)、または(4-低級アルキルピペラジノ)フェニル(典型的に4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)である。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0073

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0073】

R_4 が存在しないならば p は 0 であり、あるいは、 R_3 および R_4 が共に存在するならば p は 1 であり、それぞれの場合で上記の基(式IIの化合物について記載)の一つであり；
 R_5 が水素または低級アルキルであり、特に水素であり、

X が 2 個の水素原子を表すか、O を表すか、または 1 個の水素原子およびヒドロキシを表すか；または 1 個の水素原子および低級アルコキシを表し；

Z が水素であるか、または特に低級アルキルであり、最も特定的にはメチルであり；
 そして式IIの化合物について、波線によって示された 2 個の結合が、好ましくは環 A 中で存在せず、4 個の水素原子によって置き換えられ、そして環 B 中の 2 本の波線がそれぞれ、各々と平行な結合と一体となって二重結合を表すか；

あるいは、環 B 中の波線によって示された二個の結合が存在せず、総計 4 個の水素原子によって置き換えられ、そして環 A 中の 2 本の波線はそれぞれ、各々と平行な結合と一体となって二重結合を表し；

あるいは、環 A および環 B 中の両方で、4 本の波線の結合全てが存在せず、総計 8 個の水素原子によって置き換えられている；

式I、II、III、IV、V、VIの化合物または少なくとも 1 個の塩形成基が存在するならばそれらの塩である。

【手続補正10】

【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】

特に望ましいのは、

m および n が、それぞれ 0 であり；

R_3 および R_4 が、互いに独立して、水素、非置換であるか、またはカルボキシ、低級アルコキシカルボニルおよびシアノから互いに独立して選択される基によって一置換または二置換されている、特に一置換されている低級アルキルであるか、

あるいは

R_4 が、水素または $-CH_3$ であり、そして

R_3 が上で定義した通りであるか、または好ましくは R_3 が、式： $R^\circ - CO$ [ここで、 R° は低級アルキル、アミノ-低級アルキル{ここで、該アミノ基は保護されていない形態で存在するか、あるいは低級アルコキシカルボニルによって保護されている。}、テトラヒドロピラニルオキシ-低級アルキル、フェニル、イミダゾリル-低級アルコキシフェニル、カルボキシフェニル、低級アルコキシカルボニルフェニル、ハロゲン-低級アルキルフェニル、イミダゾール-1-イルフェニル、ピロリジノ-低級アルキルフェニル、ピペラジノ-低級アルキルフェニル、(4-低級アルキルピペラジノメチル)フェニル、モルホリノ-低級アルキルフェニル、ピペラジノカルボニルフェニルまたは(4-低級アルキルピペラジノ)フェニルである。]のアシルであるか、

あるいは、式： $R^\circ - O - CO$ - (ここで、 R° は低級アルキルである。)のアシルであるか、

あるいは、式： $R^\circ - HN - C(=W) -$ (ここで、W は酸素であり、そして R° はモルホリ

ノ - 低級アルキル、フェニル、低級アルコキシフェニル、カルボキシフェニル、または低級アルコキカルボニルフェニルの意味を有する。)のアシルであるか、

あるいは、R₃が、低級アルキルフェニルスルホニル(典型的に4-トルエンスルホニル)であり、ここで、望ましいR₃基のさらに特定の例は、望ましい式IIの化合物について下に記載した基であり、

R₅が、水素または低級アルキルであり、特に水素であり；

Xが、2個の水素原子を表すか、またはOを表し；

Zが、メチルまたは水素である；

式Iの化合物または少なくとも1個の塩形成基が存在するならばその塩である。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0077】

波線によって示された二個の結合が、好ましくは環A中で存在せず、4個の水素原子によって置き換えられ、環B中の2本の波線がそれぞれ、各々と平行な結合と一体となって二重結合を表すか、

あるいは、波線によって示された二個の結合が、環B中で存在せず、総計4個の水素原子によって置き換えられ、そして環A中の2本の波線がそれぞれ、各々と平行な結合と一体となって二重結合を表すか、

あるいは、環Aおよび環Bの両方で、4本の波線全てが存在せず、総計8個の水素原子によって置き換えられている、

式IIの化合物、または少なくとも1個の塩形成基が存在するならばその塩である。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0107

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0107】

一つの態様において、本発明の組成物は、放射線と組み合わせて投与される。組み合わせとは、ある量の電離放射線の投与と組み合せたある量の式Iの化合物の投与であって、それにより、電離放射線を別個に、同時にまたは連続して投与せずに式Iの化合物を投与したならば得られない相乗効果があるものを言う。ここで、電離放射線の投与は、継続的、連続的または散発的であり得る。あるいは、別個に、同時にまたは連続して、式Iの化合物を投与せずに、電離放射線を投与(該投与は継続的、連続的または散発的であり得る)したならば、その効果は得られない。

【手続補正13】

【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】

FLT-3阻害剤は、1種以上の薬学的に許容される担体、および1種以上の他の慣用の医薬アジュvantと組み合わされてもよく、また経腸で、例えば経口で、錠剤、カプセル剤などの形態で、あるいは、非経腸で、例えば腹腔内または静脈内で、滅菌処理された注射用溶液または懸濁液の形態で投与されてもよい。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0132

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0132】

電離放射線の用量は、種々の因子、例えば電離放射線の有効性および持続時間、投与方法、投与される場所、式Iの化合物の作用の有効性および持続時間、および／または処置される対象の性別、年齢、体重および個別の条件に依存し得る。電離放射線の用量は、一般的に放射吸収量、時間およびフラクションによって定義され、担当医によって注意深く定義されなければならない。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0134

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0134】

さらに、本発明は、増殖性疾患を有する温血動物を処置する方法であって、増殖性疾患に対して併用治療上有効である方法で本発明の組成物を該動物に投与することを含む方法で、かつ該組み合わせパートナーがその薬学的に許容される塩の形態で存在し得る方法に関する。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0136

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0136】

本発明の一つの態様において、式Iの化合物の投与に際して、時に見られる下痢を防ぎ、制御し、または止めるために、止瀉薬が本発明の組成物と共に投与される。従って、本発明はまた、式Iの化合物の投与に関連する下痢を防ぐまたは制御する方法であって、本発明の組成物での処置を受けた患者に有効量の止瀉薬を投与することを含む方法に関する。止瀉薬とその投与のためのプロトコルは、当業者に既知である。本方法および本組成物における使用に適当な止瀉薬は、天然オピオイド類、例えばアヘンチンキ、パレゴリックおよびコデイン、合成オピオイド類、例えばジフェノキシラート、ジフェノキシンおよびロペラミド、次サリチル酸ビスマス、オクトレチド(例えばSANDOSTATINTMとして市販されている)、モチリン・アンタゴニストおよび伝統的な抗下痢治療薬、例えばカオリン、ペクチン、ベルベリンおよびムスカリントン作用薬を含み、これらに限定されない。