

【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 18 年 8 月 24 日 (2006.8.24)

【公表番号】特表 2006-502161 (P2006-502161A)

【公表日】平成 18 年 1 月 19 日 (2006.1.19)

【年通号数】公開・登録公報 2006-003

【出願番号】特願 2004-534459 (P2004-534459)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 487/04 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/519 (2006.01)**

**A 6 1 K 45/00 (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 487/04 1 4 2

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【誤訳訂正書】

【提出日】平成 18 年 7 月 3 日 (2006.7.3)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式：

【化 1】



式 III

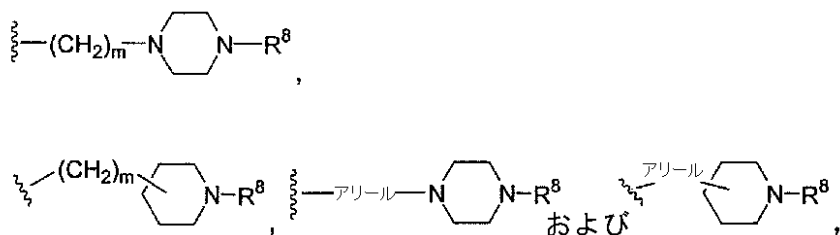
によって表される化合物であって、ここで、

Q は、 $-S(O_2)-$  または  $-C(O)-$  であり；

R は、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、置換されていなくても、または一つ以上の部分で必要に応じて独立して置換されていてもよく、該部分は、同じであっても、または異なってもよく、該各部分は、ハロゲン、CN、 $-OR^5$ 、 $SR^5$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $\underline{CF_3}$ 、アルキル、アリールおよび  $OCF_3$  からなる群より独立して選択され；

$R^2$  は、 $CN$ 、 $NR^5R^6$ 、 $-C(O_2)R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 、および  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ ；同じであっても異なっているいてもよい 1 ~ 6 個の  $R^9$  基で置換された、アルキニル、ヘテロアリール、 $CF_3$ 、ヘテロシクリル、アルキニルアルキル、シクロアルキル、アルキルからなる群より選択され、 $R^9$  は、以下：

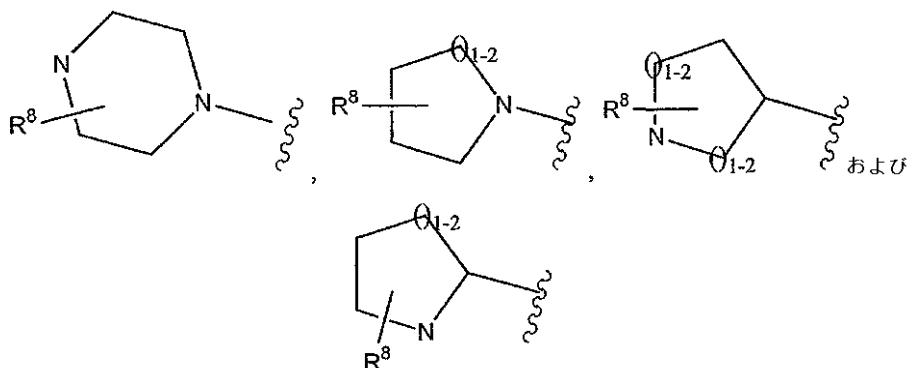
## 【化 2】



に示す  $R^9$  の列挙から独立して選択され；

$R^3$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル、

## 【化 3】



からなる群より選択され、ここで、 $R^3$  についての該アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル、ならびに構造を  $R^3$  について直前に示すヘテロシクリル部分の各々は、置換されていなくても、または一つ以上の部分で必要に応じて独立して置換されていてもよく、該部分は、同じであっても、または異なっているいてもよく、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CR^4R^5)_nOR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-(CR^4R^5)_nNR^5R^6$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$  および  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$  からなる群より独立して選択され；

$R^4$  は、 $H$ 、ハロまたはアルキルであり；

$R^5$  は、 $H$ またはアルキルであり；

$R^6$  は、 $H$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、ここで、該アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルのそれぞれは、置換されていなくても、または一つ以上の部分で必要に応じて独立して置換されていてもよく、該部分は、同じであっても、または異なっているいてもよく、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)Boc$ 、 $-(CR^4R^5$

$\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  および  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$  からなる群より独立して選択され；

$\text{R}^{10}$  は、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、ここで、該アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルのそれぞれは、置換されていなくても、または一つ以上の部分で必要に応じて独立して置換されていてもよく、該部分は、同じであっても、または異なってもよく、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  および  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$  からなる群より独立して選択されるか；

または、必要に応じて、(i) 該部分  $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$  中の  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^{10}$ 、もしくは、(ii) 該部分  $-\text{NR}^5\text{R}^6$  中の  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は、一緒に結合して、シクロアルキル部分またはヘテロシクリル部分を形成してもよく、該シクロアルキル部分またはヘテロシクリル部分のそれぞれは、置換されていないか、または、必要に応じて独立して一つ以上の  $\text{R}^9$  基で置換されており；

$\text{R}^7$  は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびアリールアルキルのそれぞれは、置換されていなくても、または一つ以上の部分で必要に応じて独立して置換されていてもよく、該部分は、同じであっても、または異なってもよく、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$  および  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$  からなる群より独立して選択され；

$\text{R}^8$  は、 $\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  および  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$  からなる群より選択され；

$\text{R}^9$  は、ハロゲン、 $\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  および  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$  からなる群より選択され；

$m$  は 0 ~ 4 であって；そして、

$n$  は 1 ~ 4 である、

化合物。

#### 【請求項 2】

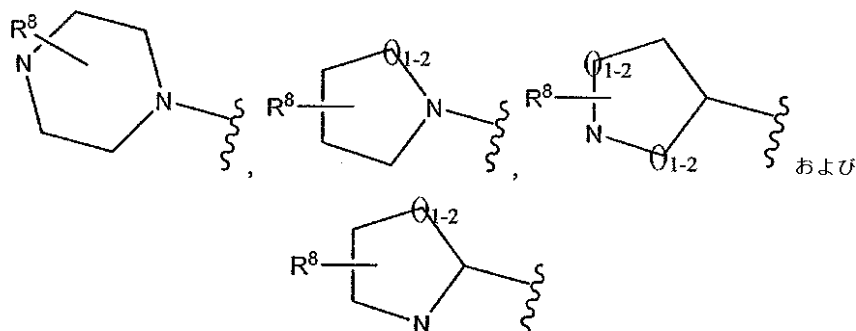
請求項 1 に記載の化合物であって、 $\text{R}$  が、フェニル、ナフチル、2 - ピリジル、4 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル - N - オキシド、3 - ピリジル - N - オキシド、1, 3 - チアゾール - 2 - イル、ピリミジン - 5 - イル、ピラジン - 3 - イルおよびピリダジン - 3 - イルからなる群より独立して選択され、

$\text{R}^2$  が、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、シクロアルキル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^6$  またはヘテロアリールであり；

$\text{R}^3$  が、H、非置換のアリール、非置換のヘテロアリール、またはハロゲン、 $\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、低級アルキルおよびシクロアルキルからなる群より選択される一つ以上の部分で置換されたアリール、ヘテロシクリル、またはハロゲン、 $\text{CN}$ 、-

$OR^5$ 、 $CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルキルおよびシクロアルキルからなる群より選択される一つ以上の部分で置換されたヘテロアリール、

【化 4】



であり；

$R^4$  が、H、ハロまたは低級アルキルであり；

$R^5$  が、Hまたは低級アルキルであり；

mが、0～2であり；そして、

nが、1または2である、

化合物。

【請求項 3】

Rが、フェニル、2 - ピリジル、4 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル - N - オキシド、3 - ピリジル - N - オキシド、1, 3 - チアゾール - 2 - イルおよびピリミジン - 5 - イルからなる群より選択される、請求項 2 に記載の化合物。

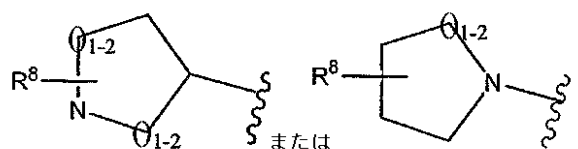
【請求項 4】

$R^2$  が、 $CF_3$ 、CN、シクロアルキル、 $-OR^6$ 、 $-CH_2OR^6$  またはヘテロアリールである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 2 に記載の化合物であって、 $R^3$  が、H、低級アルキル、シクロアルキル、 $C(O)OR^4$  もしくはアリールまたは

【化 5】



であり、該アルキルおよびアリールが、置換されていないか、または一つ以上の部分で必要に応じて独立して置換されており、該部分は、同じであっても、または異なってもよく、各部分は、F、Cl、Br、 $CF_3$ 、低級アルキル、メトキシおよびCNからなる群より独立して選択される、化合物。

【請求項 6】

$R^4$  がHである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^5$  がHである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

mが0である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

Rが2 - ピリジルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

R が 3 - ピリジルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R が 4 - ピリジルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R が、4 - ピリジルの N - オキシドまたは 3 - ピリジルの N - オキシドである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

前記  $R^2$  が  $CF_3$  である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

前記  $R^2$  が CN である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

$R^2$  がシクロアルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

$R^2$  が  $-CH_2OH$  または  $-CH_2OCH_3$  である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

$R^2$  が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

$R^2$  がヘテロアリールである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

$R^3$  が低級アルキルまたは低級アリールである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

前記低級アルキルが、メチル、エチル、イソプロピルまたは *tert* - ブチルである、請求項 1 9 に記載の化合物。

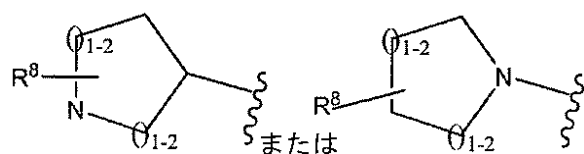
【請求項 2 1】

$R^3$  が、*t* - ブチルである、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

$R^3$  が、Cl、置換されていないフェニル、または F、Br、Cl、OMe、 $CH_3$  および  $CF_3$  からなる群より選択される 1 以上の部分で置換されたフェニル、ヘテロアリール、

【化 6】

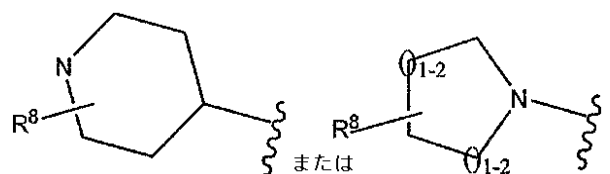


である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

$R^3$  が、

【化 7】



である、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

$R^8$  が  $(CH_2)_nOH$  または  $(CH_2)_nOCH_3$  であって、 $n$  が 1 または 2 である

、請求項 17 に記載の化合物。

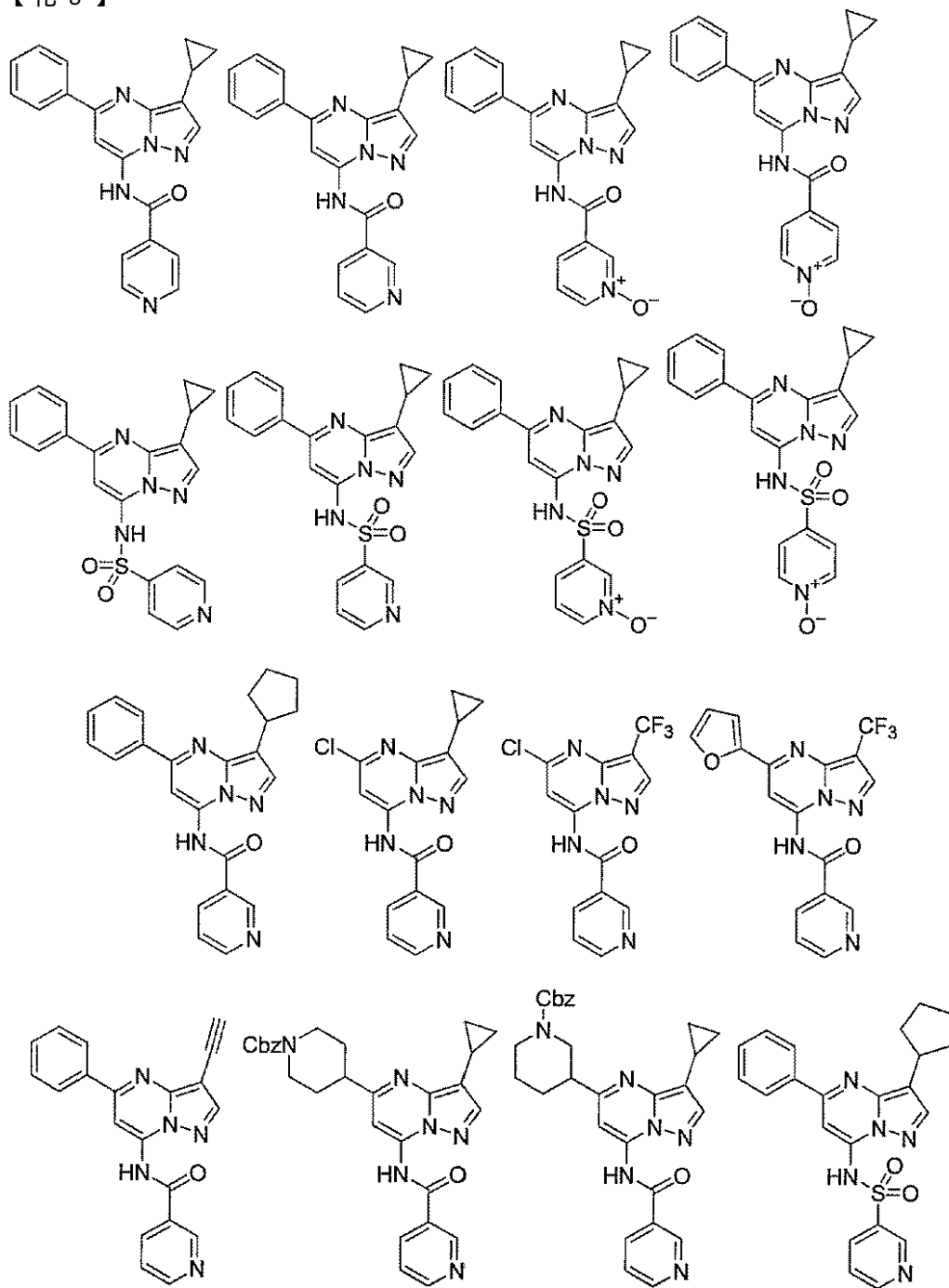
【請求項 25】

前記ヘテロアリールが、フラニルである、請求項 22 に記載の化合物。

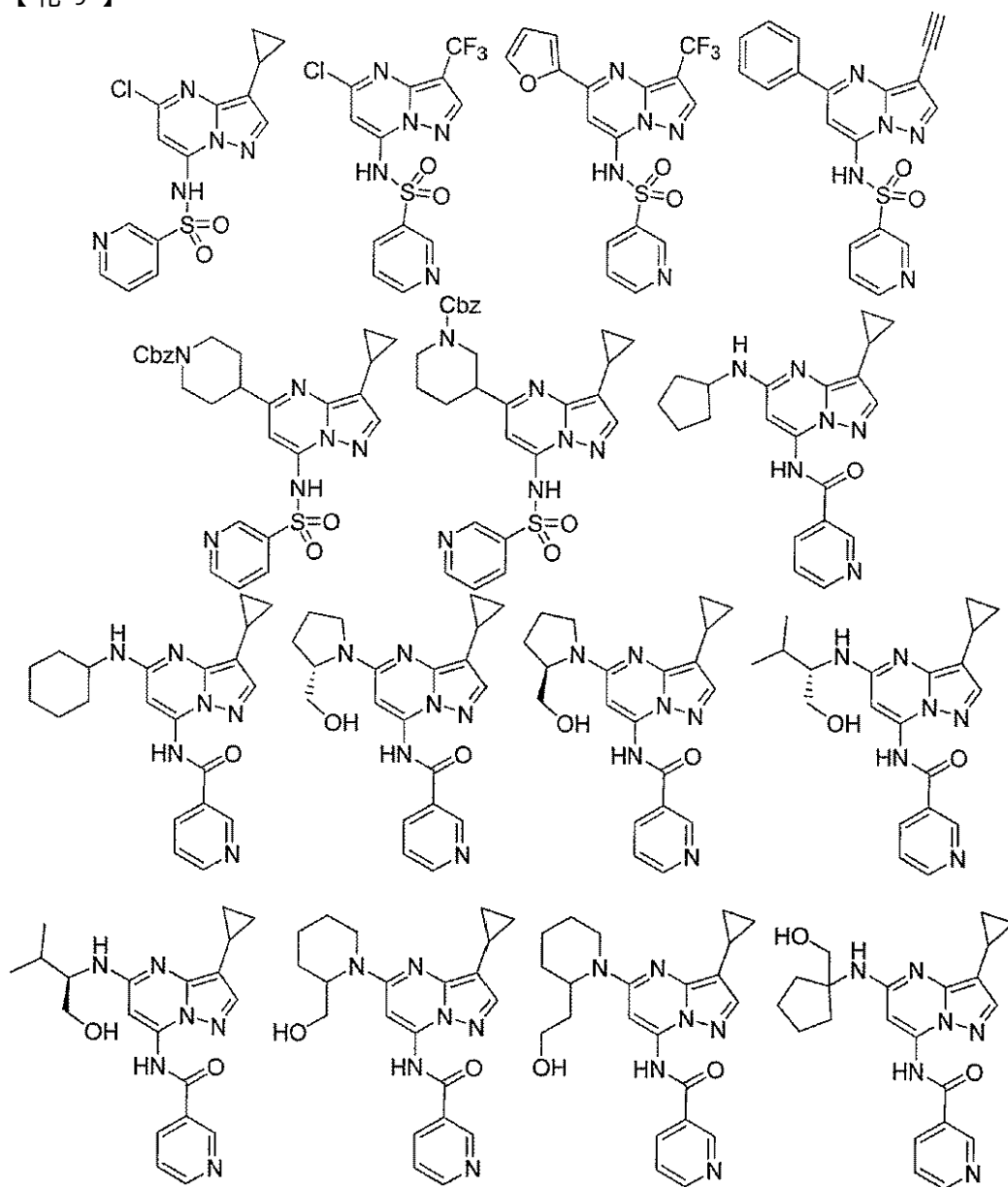
【請求項 26】

化合物または薬学的に受容可能なこれらの塩もしくはこれらの溶媒和物であって、該化合物は、以下：

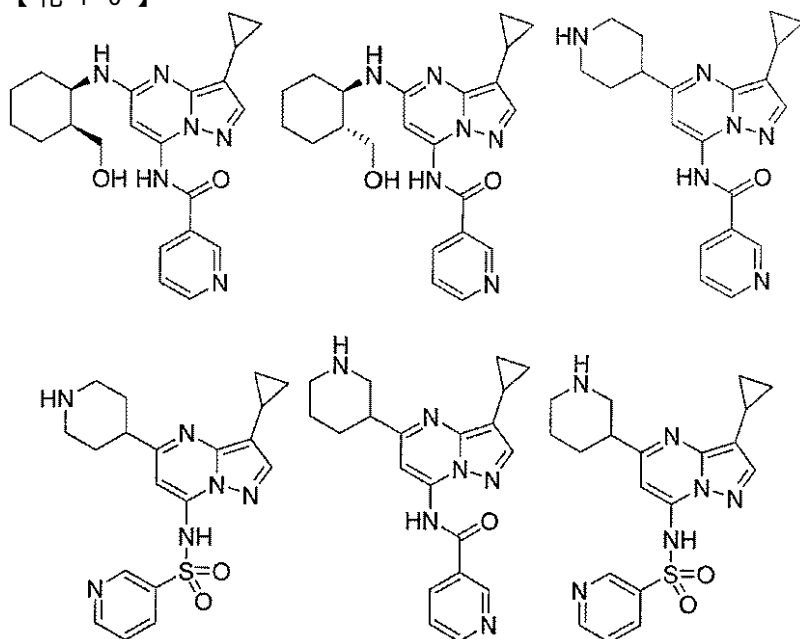
【化 8】



## 【化 9】



## 【化 1 0】

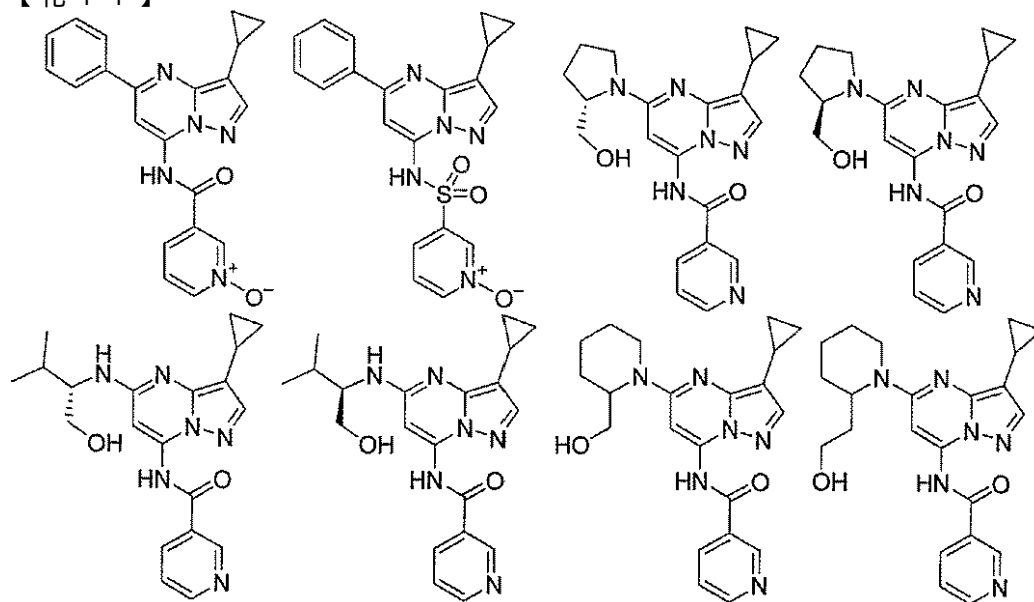


からなる群より選択される、化合物または薬学的に受容可能なこれらの塩もしくはこれらの溶媒和物。

## 【請求項 2 7】

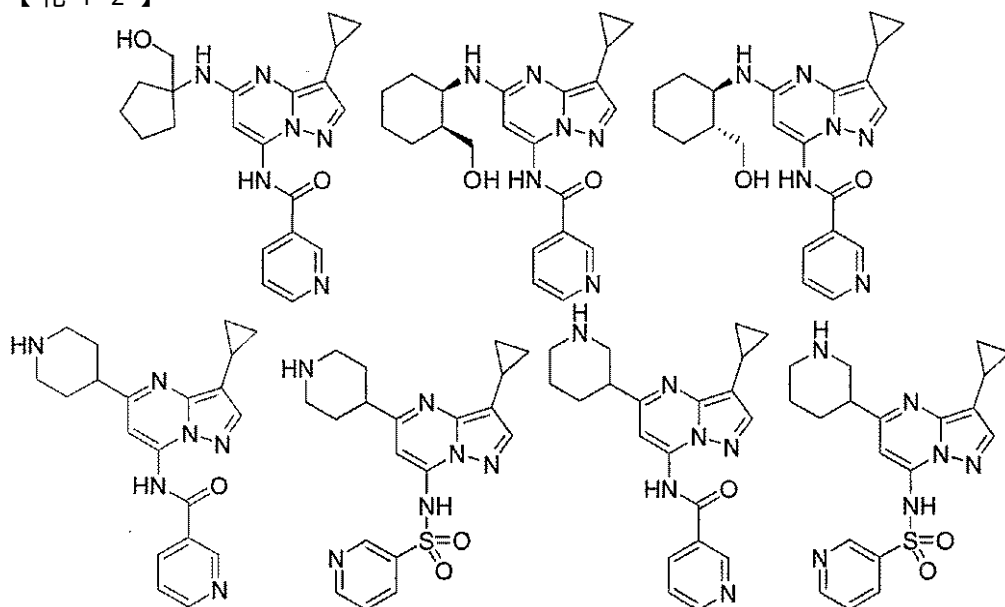
化合物または薬学的に受容可能なこれらの塩もしくはこれらの溶媒和物であって、式：

## 【化 1 1】





## 【化 1 2】



の化合物または薬学的に受容可能なこれらの塩もしくはこれらの溶媒和物。

## 【請求項 2 8】

一つ以上のサイクリン依存性キナーゼを阻害するための組成物であって、請求項 1 に記載の少なくとも一つの化合物の治療有効量を含む、組成物。

## 【請求項 2 9】

サイクリン依存性キナーゼと関連する一つ以上の疾患を処置するための組成物であって、請求項 1 に記載の少なくとも一つの化合物の治療有効量を含む、組成物。

## 【請求項 3 0】

前記サイクリン依存性キナーゼが CDK 2 である、請求項 2 9 に記載の組成物。

## 【請求項 3 1】

前記疾患が、以下：

膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、小細胞肺癌、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、子宮頸部癌、甲状腺癌、前立腺癌、および扁平上皮癌を含めた皮膚癌；  
白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫およびバーキットリンパ腫；

急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、ならびに前骨髄球性白血病；

線維肉腫、横紋筋肉腫；

星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン腫；

黒色腫、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、ケラトアカントーマ、甲状腺濾胞癌およびカボジ肉腫からなる群より選択される、請求項 2 9 に記載の組成物。

## 【請求項 3 2】

サイクリン依存性キナーゼと関連する一つ以上の疾患を処置するための組成物であって、該組成物は、

一定量の第一化合物であって、該第一化合物が、請求項 1 に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩もしくはこれらの溶媒和物である、化合物；および

一定量の少なくとも一つの第二化合物であって、該第二化合物が抗癌剤である、化合物；

を含み、

該第一化合物の量および該第二化合物の量は、治療効果を生じる量である、組成物。

## 【請求項 3 3】

前記組成物が、放射線療法とともに投与されるのに適切である、請求項 3 2 に記載の組

成物。

【請求項 3 4】

前記抗癌剤が、細胞増殖抑制剤、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソテール、タキソール、エトポシド、CPT-11、イリノテカン、カンプトスター、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、5FU、テモゾロミド、シクロホスファミド、SCH66336、R115777、L778,123、BMS 214662、イレッサ、タルセバ、EGFRに対する抗体、グリーベク、イントロン、ara-C、アドリアマイシン、サイトキサン、ゲムシタビン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビンホスフェート、オキサリプラチン、ロイコボリン(leucovorin)、ELOXATIN<sup>TM</sup>、ペントスタチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド、17-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトーテン、ミトキサントロン、レバミゾール、ナベルペン、CPT-11、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキサフィン、または、ヘキサメチルメラミンからなる群より選択される、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

治療有効量の請求項 1 に記載の少なくとも一つの化合物を、少なくとも一つの薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて含有する、薬学的組成物。

【請求項 3 6】

請求項 3 5 に記載の薬学的組成物であって、細胞増殖抑制剤、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソテール、タキソール、エトポシド、CPT-11、イリノテカン、カンプトスター、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、5FU、テモゾロミド、シクロホスファミド、SCH66336、R115777、L778,123、BMS 214662、イレッサ、タルセバ、EGFRに対する抗体、グリーベク、イントロン、ara-C、アドリアマイシン、サイトキサン、ゲムシタビン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビンホスフェート、ペントスタチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド、17-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトーテン、ミト

キサントロン、レバミゾール、ナベルベン、CPT-11、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキサフィン、または、ヘキサメチルメラミンからなる群より選択される一種以上の抗癌剤をさらに含有する、薬学的組成物。

【請求項37】

単離され、そして精製された形態である、請求項1に記載の化合物。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0008

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0008】

ピラゾロピリミジンは、公知である。例えば、WO92/18504、WO02/50079、WO95/35298、WO02/40485、EP94304104.6、EP0628559（米国特許第5,602,136号、同第5,602,137号および同第5,571,813号に相当）、米国特許第6,383,790号、Chem. Pharm. Bull., (1999) 47 928、J. Med. Chem., (1977) 20, 296、J. Med. Chem., (1976) 19 517およびChem. Pharm. Bull., (1962) 10 620は、種々のピラゾロピリミジンを開示する。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0013

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0013】

ここで：

Qは、-S(O<sub>2</sub>)-または-C(O)-であり；

Rは、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、このアリールまたはヘテロアリールは、置換されていなくても、または一つ以上の部分で必要に応じて独立して置換されていてもよく、この部分は、同じであっても、または異なってもよく、各部分は、ハロゲン、CN、-OR<sup>5</sup>、SR<sup>5</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、CF<sub>3</sub>、アルキル、アリールおよびOCF<sub>3</sub>からなる群より独立して選択され；

R<sup>2</sup>は、CN、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-OR<sup>6</sup>、SR<sup>6</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-N(R<sup>5</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>、および-N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>；同じであっても異なってもよい1～6個のR<sup>9</sup>基で置換された、アルキニル、ヘテロアリール、CF<sub>3</sub>、ヘテロシクリル、アルキニルアルキル、シクロアルキル、アルキルからなる群より選択され、R<sup>9</sup>は、以下：

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0019

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0019】

（詳細な説明）

1つの実施形態において、本発明は、構造式IIIによって表されるピラゾロ[1,5-a]ピリミジン化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を開示し、ここで、種々の部分は、上に定義されたとおりである。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0030

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0030】

さらなる実施形態において、 $R^2$ は、 $CF_3$ 、 $CN$ またはシクロアルキルである。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0033

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0033】

であり、このアルキルおよびアリールは、置換されていないか、または一つ以上の部分で必要に応じて独立して置換されており、この部分は、同じであっても、または異なってもよく、各部分は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CF_3$ 、低級アルキル、メトキシおよび $CN$ からなる群より独立して選択される。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0055

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0055】

「ヘテロアリール」とは、約5～約14個の環原子、好ましくは、約5～約10個の環原子を含み、ここで、これらの環原子のうちの1つ以上が、単独でかまたは組み合わせで、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素または硫黄）である、芳香族単環式環系または芳香族多環式環系を意味する。好ましいヘテロアリールは、約5～約6個の環原子を含む。

「ヘテロアリール」は、必要に応じて、1つ以上の「環系置換基」によって置換され得、これらの置換基は、同じであっても異なってもよく、そして本明細書中に定義されるとおりである。ヘテロアリールの語根の前の接頭語アザ、オキサまたはチアは、それぞれ、少なくとも1つの窒素原子、酸素原子または硫黄原子が、環原子として存在することを意味する。ヘテロアリールの窒素原子は、必要に応じて、対応する $N$ -オキシドに酸化され得る。適切なヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、キナゾリニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1,2,4-トリアジニル、ベンゾチアゾリルなどが挙げられる。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0061

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0061】

「ヘテロシクリル」は、約3～約10個の環原子、好ましくは約5～約10個の環原子を含み、ここで、環系中の1つ以上の原子が、単独でかまたは組み合わせて、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素または硫黄）である、非芳香族の飽和単環式環系または飽和多環式環系を意味する。この環系中には、隣接する酸素原子および/または硫黄原子は存在

しない。好ましいヘテロシクリルは、約 5 ～ 約 6 個の環原子を含む。ヘテロシクリルの語根の前の接頭語である、アザ、オキサまたはチアは、それぞれ、少なくとも 1 つの窒素原子、酸素原子または硫黄原子が環原子として存在することを意味する。ヘテロシクリル環中のあらゆる - NH は、例えば、- N ( B o c ) 基、- N ( C B z ) 基、- N ( T o s ) 基などのように保護されて存在し得；このような保護された部分はまた、本発明の一部とみなされる。ヘテロシクリルは、必要に応じて、同じであっても異なってもよい、本明細書中で定義された通りの 1 以上の「環系置換基」で置換され得る。このヘテロシクリルの窒素原子または硫黄原子は、必要に応じて、対応する N - オキシド、S - オキシドまたは S , S - ジオキシドへと酸化され得る。適切な単環式ヘテロシクリル環の非限定的な例としては、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホニル、チアゾリジニル、1 , 4 - ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニルなどが挙げられる。

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0084

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0084】

化合物中の官能基が「保護された」と称される場合、これは、この基が、修飾された形態にあって、化合物が反応に供される場合に、保護された部位において所望でない副反応を防止することを意味する。適切な保護基は、当業者によって、ならびに、例えば、T . W . G r e e n e ら、P r o t e c t i v e G r o u p s i n o r g a n i c S y n t h e s i s ( 1 9 9 1 ) , W i l e y , N e w Y o r k のような標準的な教科書を参照して認識される。

【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0085

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0085】

任意の可変基（例えば、アリール、複素環、 $R^2$  など）が、任意の構成または式 I I I 中に 1 回より多く 生じる場合、各出現箇所におけるその定義は、他の出現箇所毎にその定義が独立している。

【誤訳訂正 11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0086

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0086】

本明細書中で使用する場合、用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む製品、ならびに特定の量での特定の成分の組合せから直接的もしくは間接的に生じる任意の製品を包含することが意図される。

【誤訳訂正 12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0090

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0090】

式 I I I の化合物は、これもまた本発明の範囲内にある塩を形成し得る。本明細書中の式 I I I の化合物に対する言及は、他に示さない限り、その塩に対する言及を含むと理解

される。用語「塩」は、本明細書中で使用する場合、無機酸および／または有機酸を用いて形成された酸性塩、ならびに無機塩基および／または有機塩基を用いて形成された塩基性塩を示す。さらに、式ⅠⅠⅠの化合物が塩基性部分（例えば、ピリジンまたはイミダゾールであるが、これらに限定されない）および酸性部分（例えば、カルボン酸であるが、これらに限定されない）の両方を含む場合、双性イオン（「内部の塩」）が形成され得、これは、本明細書中で使用する場合の用語「塩」の範囲に含まれる。薬学的に受容可能な（すなわち、非毒性の生理学的に受容可能な）塩が好ましいが、他の塩もまた有用である。式ⅠⅠⅠの化合物の塩は、例えば、媒体中（例えば、塩が沈殿する媒体中、または水性媒体中）で、式ⅠⅠⅠの化合物をある量（例えば、当量）の酸または塩基と反応させることによって形成され得、その後、凍結乾燥され得る。

【誤訳訂正 13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0097

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0097】

より具体的には、式ⅠⅠⅠの化合物は、以下を含む（しかし、これらに限定されない）、種々の癌の処置において有効なものであり得る：膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、小細胞肺癌を含む肺癌、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、子宮頸部癌、甲状腺癌、前立腺癌、および扁平上皮細胞癌を含む皮膚癌、を含む癌腫；

白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽性白血病、B細胞性リンパ腫、T細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫、およびパーキットリンパ腫を含むリンパ系の造血性腫瘍；

急性および慢性の骨髄性白血病、骨髄異型性症候群、ならびに前骨髄球性白血病を含む、骨髄系の造血性腫瘍；

繊維肉腫および横紋筋肉腫を含む、間葉起源の腫瘍；

星状細胞腫、神経芽腫、神経膠腫および神経鞘腫を含む、中枢神経系および末梢神経系の腫瘍；ならびに

黒色腫、精上皮腫、奇形腫、骨肉腫、色素性乾皮症（*xenoderoma pigmentosum*）、ケラトアカントーマ（*keratoacanthoma*）、甲状腺濾胞癌、およびカボジ肉腫を含む、他の腫瘍。

【誤訳訂正 14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0125

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0125】

本発明のさらに別の局面は、一定量の少なくとも一つの式ⅠⅠⅠの化合物、またはこの化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、ならびに一定量の上記の少なくとも一つの抗癌治療および／または抗癌剤を含むキットであり、ここで二以上の成分の量は、所望される治療効果を生じる。

【誤訳訂正 15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0136

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0136】

N7-アミノ官能性の取り込みは、アンモニアを用いた反応による、9型化合物の塩化物の置換により達成され得る（スキーム3）。適切に置換された酸塩化物またはスルホン塩化物を用いたアシル化は、所望の10型化合物を生じる。

## 【誤訳訂正 16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0144

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0144】

独国特許 DE 19834047 A1 の第 19 頁の手順に従った。無水 THF (40 mL) 中の KOtBu (6.17 g、0.055 mol) 溶液に、無水 THF (4 mL) 中のシクロプロピルアセトニトリル (2.0 g、0.025 mol) およびギ酸エチル (4.07 g、0.055 mol) の溶液を滴下した。沈殿物がすぐに形成された。この混合物を 12 時間攪拌した。これを減圧下で濃縮し、Et<sub>2</sub>O (50 mL) を用いて、残渣を攪拌した。得られた残渣をデカントし、そして Et<sub>2</sub>O (2 × 50 mL) で洗浄し、そして減圧下で、残渣から Et<sub>2</sub>O を除去した。冷 H<sub>2</sub>O (20 mL) に残渣を溶解し、12 N HCl を用いて pH を 4 ~ 5 に調節した。この混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 50 mL) を用いて抽出した。有機層を合わせ、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して黄褐色の液体としてアルデヒドを得た。

## 【誤訳訂正 17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0147

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0147】

調製実施例 1 の工程 A 由来の生成物 (2.12 g、0.0195 mol)、NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (1.95 g、0.039 mol) および氷 CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (1.8 g、0.029 mol) の 1.8 g (0.029 mol) を、EtOH (10 mL) に溶解させた。この混合物を 6 時間還流させ、そして真空下で、濃縮させた。この残渣を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) でスラリーにし、そして pH を、1 N NaOH を用いて調整した。有機層を、ブラインを用いて洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、ろう状の橙色固体としての生成物を得た。

## 【誤訳訂正 18】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0178

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0178】

POCl<sub>3</sub> (5 mL) およびピリジン (0.25 mL) 中の調製実施例 15 で調製される化合物 (1.0 g、4.73 mmol) の溶液を室温にて 3 日間攪拌した。得られるスラリーを Et<sub>2</sub>O で希釈して、濾過して、そしてこの固体残渣を Et<sub>2</sub>O で洗浄した。合わせた Et<sub>2</sub>O 洗浄物を 0 °C まで冷却し、氷で処理した。激しい反応が終了したら、得られた混合物を H<sub>2</sub>O で希釈し、分離し、そして水層を Et<sub>2</sub>O で抽出した。合わせた有機物を水および飽和 NaCl で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、淡黄色固体 (0.86 g、79% 収率) を得た。LCMS: MH<sup>+</sup> = 230。

## 【誤訳訂正 19】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0186

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0186】

DMF (6 mL) 中の調製実施例 42 からの化合物 (1.0 g、4.35 mmol) の溶液に、POCl<sub>3</sub> (1.24 mL、3.05 当量) を添加し、そして得られた混合物を

室温で一晩攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、そして過剰の $\text{POCl}_3$ を、氷の添加によってクエンチした。得られた溶液を1N  $\text{NaOH}$ で中和し、 $\text{H}_2\text{O}$ で希釈し、そして $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。合わせた有機物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製生成物を、溶離液として $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の5%  $\text{MeOH}$ 溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した(0.95 g、85%の収率)。LCMS:  $\text{MH}^+ = 258$ 。

【誤訳訂正20】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0189

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0189】

0の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (75 mL)中の $\text{PPh}_3$ (4.07 g、4.0当量)および $\text{CBr}_4$ (2.57 g、2.0当量)の溶液に、調製実施例168において調製した化合物(1.0 g、3.88 mmol)を添加した。得られた溶液を0℃で1時間攪拌し、そして減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液としてヘキサン中の20%  $\text{EtOAc}$ 溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した(1.07 g、67%の収率)。

【誤訳訂正21】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0197

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0197】

調製実施例42で調製される化合物(0.10 g、0.435 mmol)の $\text{CH}_3\text{CN}$ (3 mL)溶液を、 $\text{NBS}$ (0.085 g、1.1当量)で処理した。この反応混合物を室温で1時間攪拌して、減圧下で濃縮した。この粗生成物を、溶離液として20%  $\text{EtOAc}$ のヘキサン溶液を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(0.13 g、100%収率)。LCMS:  $\text{MH}^+ = 308$ 。

【誤訳訂正22】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0205

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0205】

調製実施例71において調製した化合物(3.08 g、10.0 mmol)、2-プロパノール(50 mL、100.0 mmol)中の2.0M  $\text{NH}_3$ 、および37%水性 $\text{NH}_3$ (10.0 mL)を、閉じた圧力容器中で50℃にて1日間攪拌した。溶媒をエバポレートし、そして粗製生成物を、3:1の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $\text{EtOAc}$ を溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。淡黄色固体(2.30 g、80%)が得られた。LCMS:  $\text{M}^+ = 289$ 。

(調製実施例92~101)

表10のカラム2に示す化合物に置換する以外は、調製実施例91に示した手順と本質的に同一の手順により、表10のカラム3に示す化合物を調製する。

【誤訳訂正23】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0216

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0216】

無水DMF(4 mL)中の調製実施例102で調製した化合物(1.00 mmol)、



トリエチル(トリフルオロメチル)シラン(3.60 mmol)、フッ化カリウム(3.60 mmol)、およびCuI(4.46 mmol)の混合物を、閉じた圧力容器中で80℃にて72時間攪拌する。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (80 mL)を添加し、そして混合物をCeliteを通して濾過する。溶媒をエバポレートし、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得る。

【誤訳訂正24】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0221

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0221】

-78℃のTHF(4.0 mL)中の調製実施例106で調製した化合物(0.21 mmol)の溶液に、-78℃のnBuLi(ヘキサン中2.16 M、5.0当量)を添加する。反応混合物を-78℃にて2時間攪拌し、 $\text{H}_2\text{O}$ でクエンチし、室温まで温め、そしてEtOAcで抽出する。合わせた有機物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮する。粗製生成物を分取TLCによって精製して、所望の生成物を得る。

【誤訳訂正25】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0256

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0256】

(酵素産生)：サイクリンEおよびCDK2を発現する組換えバキュロウイルスを、等しい感染多重度(MOI=5)で48時間、SF9細胞に共感染させる。細胞を、1000 RPMで10分間の遠心分離により集めて、次いで、このペレットを、30分間、ペレット容積の5倍量の溶解緩衝液(50 mM Tris pH 8.0、150 mM NaCl、1% NP 40、1 mM DTTおよびプロテアーゼインヒビター(Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)を含む)に、氷上で溶解させる。溶解産物を15000 RPMで10分間遠沈させて、この上清を保持する。(1リットルのSF9細胞につき)5 mLのニッケルビーズを、溶解緩衝液(Qiagen GmbH, Germany)中で3回洗浄する。バキュロウイルス上清にイミダゾールを加えて20 mMの最終濃度にして、次いで、ニッケルビーズを用いて45分間4℃にてインキュベートする。タンパク質を、250 mMイミダゾールを含む溶解緩衝液で溶出させる。溶出物を、50 mM Tris pH 8.0、1 mM DTT、10 mM  $\text{MgCl}_2$ 、100  $\mu\text{M}$  オルトパナジン酸ナトリウムおよび20%グリセロールを含む2 Lのキナーゼ緩衝液中で一晩透析する。酵素を、アリコートに分けて-70℃で保存する。

【誤訳訂正26】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0257

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0257】

(インビトロでのキナーゼアッセイ)：サイクリンE/CDK2キナーゼアッセイを、低タンパク質結合96-ウェルプレート(Corning Inc, Corning, New York)において行なう。酵素を、50 mM Tris pH 8.0、10 mM  $\text{MgCl}_2$ 、1 mM DTTおよび0.1 mM オルトパナジン酸ナトリウムを含むキナーゼ緩衝液中に希釈して50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最終濃度にする。これらの反応で使用する基質は、ヒストンH1由来のピオチン化ペプチド(Amersham, UK製)である。この基質を氷上で解凍して、キナーゼ緩衝液中で2  $\mu\text{M}$ になるように希釈する。化合物を1

0 % D M S O に希釈して、所望の濃度にする。各キナーゼ反応について、20  $\mu$  l の 50  $\mu$  g / m l 酵素溶液 ( 1  $\mu$  g の酵素 ) および 20  $\mu$  l の 2  $\mu$  M 基質溶液を混合して、次いで、試験するために、各ウェルにおいて、10  $\mu$  l の希釈された化合物と混ぜ合わせる。このキナーゼ反応を、50  $\mu$  l の 2  $\mu$  M A T P および 0 . 1  $\mu$  C i の 33 P - A T P ( A m e r s h a m , U K 製 ) の添加によって開始する。この反応を、1時間室温にて行なう。反応を、0 . 1 % T r i t o n X - 100、1 m M A T P、5 m M E D T A および 5 m g / m l ストレプトアビジンコーティング S P A ビーズ ( A m e r s h a m , U K 製 ) を含む 200  $\mu$  l の停止緩衝液を、15分間にわたって加えることにより停止させる。次いで、この S P A ビーズを、F i l t e r m a t e u n i v e r s a l h a r v e s t e r ( P a c k a r d / P e r k i n E l m e r L i f e S c i e n c e s ) を使用して、96ウェル G F / B フィルタプレート ( P a c k a r d / P e r k i n E l m e r L i f e S c i e n c e s ) 上に捕獲する。このビーズを 2 M N a C l を用いて 2 回、次いで、1 % リン酸を含む 2 M N a C l で 2 回洗浄することによって、非特異的シグナルを除去する。次いで、放射性シグナルを、トップカウント 96ウェル液体シンチレーション計数器 ( P a c k a r d / P e r k i n E l m e r L i f e S c i e n c e s 製 ) を用いて測定する。