

【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1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2004-532241(P2004-532241A)

【公表日】平成16年10月21日(2004.10.21)

【年通号数】公開・登録公報2004-041

【出願番号】特願2002-587426(P2002-587426)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 401/06 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/502 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/5355 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 27/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 29/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**C 0 7 D 401/14 (2006.01)**

**C 0 7 D 405/14 (2006.01)**

**C 0 7 D 409/14 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 401/06

A 6 1 K 31/502

A 6 1 K 31/5355

A 6 1 P 25/02 1 0 1

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 409/14

【誤訳訂正書】

【提出日】平成17年4月26日(2005.4.26)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0022

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0022】

不斉炭素原子(式Iの化合物[またはそのN-オキシド]、なおここで  $n = 1$ 、かつ、Rは低級アルキルである)はいずれも、(R)-、(S)-または(R,S)-配置で存在してもよく、(R)-または(S)-配置が好ましい。二重結合または環における置換基はシス-(=Z-)またはトランス(=E-)型で存在し得る。したがって、これらの化合物は異性体混合物として存在してもよいし、あるいは純粋な異性体として存在してもよいが、鏡像異性体として純粋なジアステレオマーが好ましい。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 3 9

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 3 9 】

ヘテロアリアルは、好ましくは、結合環 (bonding ring) において不飽和のヘテロ環基であり、そして、好ましくは単環性またはより広い意味において二環性もしくは三環性であり；少なくとも式 I の分子の基に結合している環において、1 またはそれ以上、好ましくは、1 ~ 4、とりわけ 1 または 2 個の対応するアリアル基の炭素原子が、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子により置換され、結合環は、好ましくは、4 ~ 12、とりわけ 5 ~ 7 個の環原子を有するか；または、このような不飽和ヘテロアリアルの飽和アナログであり；ヘテロアリアルは、非置換、あるいはアリアルの置換基として上記した置換基からなる群から独立して選択される、1 またはそれ以上、とりわけ 1 ~ 3 の置換基により置換され；そして、とりわけ、イミダゾリル、チエニル、フリル、ピラニル、チアントレニル (thianthrenyl)、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル (chromenyl)、2 H - ピロリル、ピロリル、低級アルキル - 置換イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3 H - インドリル、インドリル、インダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、プリニル、4 H - キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル (perimidinyl)、フェナントロリニルおよびフラザニル、またはその飽和アナログ、とりわけジオキサニル、好ましくは、[ 1, 3 ] ジオキサン - 5 - イルからなる群から選択されるヘテロアリアル基であり；これらの基は、それぞれ、少なくとも 1 つのヘテロ原子および環を介して式 I で示される分子の基に結合し、そしてこれらの基は、それぞれ、非置換であるか、あるいは低級アルキル、とりわけメチル、プロピル、イソプロピルまたは tert - ブチル、低級アルコキシ、とりわけメトキシ、およびハロ、とりわけ臭素または塩素からなる群から選択される 1 または 2 の基により置換されており；ピリジルが、とりわけ好適であり；また、とりわけ好適なものは、キノリル、とりわけキノリン - 6 - イル；低級アルキル - ピリジル、とりわけ 5 - メチル - ピリジン - 2 - イルまたは 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル；低級アルキルピリミジニル、とりわけ 4 - メチルピリミジン - 2 - イルまたは 6 - tert - ブチル - ピリミジン - 4 - イル；ハロ - 低級アルキルピリジル、とりわけ 5 - トリフルオロメチル - ピリジン 2 - イル；低級アルコキシ - ピリジル、とりわけ 5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル；ジ - 低級アルキル - ピリジル、とりわけ 2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イルまたは 4, 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - イル；ジ - 低級アルキルピリミジニル、とりわけ 2, 6 - ジメチル - ピリミジン - 4 - イル；またはハロ - ピリジル、とりわけ 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルまたは 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル；または低級アルキル - [ 1, 3 ] ジオキサン - 5 - イル、例えばシス, トランス -、シス - または好ましくは、トランス - 2 - イソプロピル - [ 1, 3 ] ジオキサン - 5 - イルである。ピリジル Y は、好ましくは、3 - または 4 - ピリジルである。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 4 5

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 4 5 】

ヘテロアリアル - 低級アルキルは、上で定義された ヘテロアリアル により (好ましくは末端に) 置換された 低級アルキル である。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 6 3

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 6 3 】

フェニルの形態のアリールは、隣接する2個のC原子と結合した低級アルキレンジオキシ(メチレンジオキシなど)により置換されていてもよく、好ましくは3,4-メチレンジオキシフェニルである。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 6 4

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 6 4 】

QがO(オキシ)である場合、Qの結合を表す波線は二重結合であり、そしてそれぞれのQ=Oについて、環内の1つの二重結合(すなわち、そうでなければ、Qに結合している環炭素原子から出発したものは、単結合に変わる;好ましくは、A、B、D、EおよびTは、Qに結合する任意の炭素A、B、D、EまたはTが、Nまたは(Qがオキシである場合には)NHに直接結合するように選択される。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 8 0

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 8 0 】

細胞株A-431の代わりに、他の細胞株、例えばMCF-7乳癌細胞株、MDA-MB 468乳癌細胞株、MDA-MB 231乳癌細胞株、Colo 205結腸癌細胞株、HCT 116結腸癌細胞株、DU145前立腺癌細胞株DU 145またはPC-3前立腺癌細胞株PC-3も同様の方法で使用され得る。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 8 2

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 8 2 】

サンドイッチELISA法を行って、KDRレセプターリン酸化を測定する。すなわち、KDRに対するモノクローナル抗体(例えばMab 1495.12.14; H.Towbinにより調製)を、ブラックELISAプレート(OptiPlate(商標)HTRF-96、Packard製)に固定化する。次いで、このプレートを洗浄し、残留する遊離のタンパク質結合部分をPBS中1%のBSAで飽和させる。次ぎに細胞溶解物(20µgタンパク質/ウェル)を4で一夜、アルカリ性ホスファターゼと結合した抗ホスホチロシン抗体(PY20:AP、Transduction Laboratory製)とともにインキュベートする。その後、発光AP基質(CDP-Star、既成品、Emerald IIを含む、TROPICX)を用いて、抗ホスホチロシン抗体の結合を証明する。発光はパックード・トップ・カウント・マイクロプレート・シンチレーション・カウンター(Top Count)にて測定する。陽性対照(VEGF刺激あり)と陰性対照(VEGF刺激なし)のシグナルとの間の差は、VEGF誘導性KDRレセプターリン酸化(=100%)に相当する。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 8 5

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0085】

c - e r b B 2 チロシンキナーゼ (H E R - 2) の阻害は、例えば、E G F - R プロテインキナーゼの阻害と同様の方法で (House et al., Europ. J. Biochem. 140, 363-7 [1984] 参照) 測定することができる。e r b B 2 キナーゼは、それ自体公知の方法 (Akiyama et al., Science 232, 1644 [1986] 参照) を用いて単離され、そしてその活性を測定することができる。特に、阻害効果はまた、P D G F - レセプターキナーゼに見られる。それは、Trinksにより記載された方法 (J. Med. Chem. 37(7): 1015-27 [1994] 参照) により決定される。

## 【誤訳訂正9】

## 【訂正対象書類名】明細書

## 【訂正対象項目名】0091

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0091】

可能性のある組合せ剤の治療剤は、とりわけ1またはそれ以上の、抗増殖性、細胞増殖抑制性または細胞毒性化合物、例えば化学療法剤、あるいはポリアミン生合成のインヒビター、プロテインキナーゼのインヒビター、とりわけセリン/トレオニンプロテインキナーゼ、例えばプロテインキナーゼCのインヒビター、またはチロシンプロテインキナーゼ、例えばE G F レセプターチロシンキナーゼのインヒビター、例えばP K I 1 6 6、V E G F レセプターチロシンキナーゼのインヒビター、例えばP T K 7 8 7、もしくはP D G F レセプターチロシンキナーゼのインヒビター、例えばS T I 5 7 1、サイトカイン、負の増殖レギュレーター、例えばT G F - またはI F N - 、アロマターゼインヒビター、例えばレトロゾールまたはアナストロゾール、リン酸化されたタンパク質を有するS H 2 ドメインの相互作用のインヒビター、抗エストロゲン剤、トポイソメラーゼIインヒビター、例えばイリノテカン、トポイソメラーゼIIインヒビター、微小管活性化剤、例えばバクリタキセル、ディスコデルモライドまたはエポチロン、アルキル化剤、抗新生物代謝拮抗剤、例えばゲムシタピンまたはカベシタピン、白金化合物、例えばカルボプラチンまたはシスプラチン、抗脈管形成化合物、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン剤、ビスホスホネート、例えばA R E D I A (登録商標)またはZ O M E T A (登録商標)、およびトラツツマブを含む(ただし、これらに限定されるわけではない)群から選択されるいくつかの剤である。コード番号、一般名または商品名により同定される活性剤の構造は、標準的要約書「The Merck Index」の現行版から、またはデータベース、例えば、Patents International (例えば、IMS World Publications)から得られ得る。その対応する内容を、参照により本明細書の一部とする。

## 【誤訳訂正10】

## 【訂正対象書類名】明細書

## 【訂正対象項目名】0094

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0094】

蛍光マーカー基質を、それらのミカエリス - メンテン親和性定数  $K_m$  に近い濃度でインキュベートする。インヒビターを、 $1 \sim 10 \mu M$  の濃度の範囲で試験する。50% 阻害濃度 (I C 5 0 値) は、データの下限が0であり、すなわちそのデータが補正されたバックグラウンドであり、そしてデータの上限が100であり、すなわちデータが補正された範囲である、2つのパラメーターモデルの等式  $y = \frac{V_{max}}{1 + \frac{K_m}{x}}$  の非直線的減少により見積られる。該等式は、 $x$  の増加にしたがって  $y$  が減少することを仮定している。I C 5 0 値に伴う比較的高い標準誤差は、該減少がデータにあまり適合しないことを示している。試験された濃度範囲を超える I C 5 0 値の外挿または内挿は提供されていない。可能性のある薬物相互作用を、下

記の基準にしたがって予想する：使用され、見積られた見かけのIC50が $1\ \mu\text{mol}/\text{l}$ 未満であるならば、その試験化合物は可能性のある薬物の相互作用を有し、そしてさらに詳細に調べられるべきである。他方、見積られたIC50が $1\ \mu\text{mol}/\text{l}$ 以上であるならば、ヒト治療上のインビボ濃度がIC50範囲内にある可能性が高い場合にのみ、薬物相互作用の可能性を有する。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0102

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0102】

式I〔式中、

rは、1または2、好ましくは1であり、

tは、0、1または2であり、

nは、0であり、

$R_1$  および  $R_2$  は、

一体となって、部分式I\*

[式中、結合は2つの末端C原子を介して達成され、そしてmは0である。]

の架橋を形成し、

Gは、低級アルキレン、とりわけメチレンであり；

A、B、D、EおよびTは、独立して、NまたはCHであり、ただし、これらの基のうち1個以上3個以下がNであり；

Qは、Oであり、ただし、Qの結合を表す波線は二重結合であり、そしてそれぞれのQ=Oについて、環内の二重結合の1つが単結合に変わり；そしてただし、任意のQは環のC原子に結合し；

Q'は、ハロゲン、 $\text{NHR}^Q$ 、 $\text{NR}^Q_2$ 、 $\text{OR}^Q$ 、 $\text{SR}^Q$ 、アルキル、アリール-アルキル、シクロヘキシル-アルキル、パーフルオロアルキル、アシル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、 $\text{R}^Q$ は、アシル、アルキル、あるいはヒドロキシ、ハロゲンまたはヘテロシクリルにより置換されたアルキルを表し；Xは、イミノ、オキサ、またはチア、好ましくはイミノであり；

Yは、(i)水素；(ii)非置換、あるいは互いに独立して、ハロゲン、とりわけフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素；低級アルキル、とりわけメチルまたは好ましくはエチル、さらにプロピルまたはtert-ブチル；ハロゲン-低級アルキル、とりわけトリフルオロメチル；低級アルキニル、(iii)低級アルキル-[1,3]-ジオキサン-5-イル、例えばシス,トランス-、シス-もしくは好ましくはトランス-2-イソプロピル-[1,3]-ジオキサン-5-イル、ヘテロアリール、または非置換もしくは置換シクロアルキル；またはシス,トランス-シス-もしくは好ましくはトランス型の、低級アルキル-シクロヘキシル、好ましくは、とりわけトランス型の、4-イソプロピル-シクロヘキシルからなる群から選択された1、2または3の置換基により置換されたフェニルであり；

そして、部分式I\*において波線により特徴付けられる結合は、単結合または二重結合、好ましくはともに二重結合である。]

で示される化合物、

あるいは1またはそれ以上のN原子が酸素原子を担持する式Iで示される化合物のN-オキシド；

あるいは式Iで示される化合物もしくはそのN-オキシドの互変異性体または互変異性体の混合物；

あるいは式Iで示される化合物、そのN-オキシドまたは互変異性体または互変異性体の混合物の、薬学的に許容される塩がより好ましい。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 1 1 5

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 1 1 5 】

Q がオキソである式 I で示される化合物は、Q が低級アルコキシである化合物 (上に示した方法あるいは WO 98 / 35958、WO 00 / 59509 または WO 01 / 10859 において記載されたのと同様の方法により入手可能である。) から、トリ - 低級アルキルシリルハロゲン化物、とりわけ - アイオダイド、最も好ましくは、ヨウ化トリメチルシリルを、適当な溶媒、とりわけ ハロゲン化炭化水素、例えばトリクロロメタンまたは塩化メチレン中で、上昇した温度で、例えば 30 ~ 還流温度の間の温度で、とりわけ 55 ~ 65 で、好ましくは、塩基、例えば窒素塩基またはとりわけ金属炭酸塩または金属重炭酸塩、例えばアルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩のその後の添加とともに、水、アルコール、とりわけメタノール、およびエステル、とりわけ低級アルキル - アルカノエート、好ましくは、酢酸エチルの混合液中で、好ましくは、0 ~ 50 の間の温度で、例えば環境温度で反応させることにより製造される。エーテル開裂の他の方法は、ルイス酸、例えば  $\text{BF}_3$ 、 $\text{BCl}_3$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{B} - \text{Br}$ 、 $\text{BBr}_3$  または  $\text{AlCl}_3$  (例えば、Jerry March, "Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure", 4<sup>th</sup> edition, Wiley-Interscience 1992, page 434、およびその中の引用文献を参照のこと。) の使用により行われ得る。

【誤訳訂正 1 3】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 1 1 6

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 1 1 6 】

式 I で示される化合物、N - オキシド、互変異性体またはこれらの任意の互変異性体の混合物、あるいは、それぞれ、これらの任意の塩の他の変換は、WO 98 / 35958、WO 00 / 59509 または WO 01 / 10859 (参照により、これらを本明細書の一部とする。) において記載された追加的工と同様に成され得る。

【誤訳訂正 1 4】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 1 3 1

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 1 3 1 】

錠剤核に、適当なコーティングを施してもよい。経口投与可能な医薬組成物としては、また、ゼラチンからなる硬カプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤、例えばグリセロールまたはソルビトールからなる軟、密封カプセルが挙げられる。軟カプセルにおいて、活性成分は、好ましくは、適当な液体の賦形剤、例えば脂肪油中に溶解または懸濁している。

【誤訳訂正 1 5】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 1 4 8

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 1 4 8 】

1 b) 4 - [2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル)メチル]フタラジン - 1 (2 H) - オン：  
60 ml の THF および 60 ml のヒドラジン水和物中の 4.4 g (17 mmol) の 3 - [1 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - メチリデン] - 3 . H . - イソベンゾフラン - 1 - オンを、加熱還流下で、75 分間攪拌する。室温まで冷却した後に、混合物を水お

よびEtOAcで希釈し、水相を分離し、そしてEtOAcで2回抽出する。有機相を、それぞれ26mlの1N HClで3回抽出し、酸性の水相を1N NaOHで塩基性にし、EtOAcで3回抽出する。EtOAc抽出液を、水および飽和食塩水で2回洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、そしてロータリーエバポレーターで部分的に蒸発させる。撹拌下で、標題の化合物は残渣から結晶化し、そして濾取される：FAB-MS： $(\text{M} + \text{H})^+ = 268$ ；HPLC(グラジエント20-100)  $t_{\text{Ret}} = 7.9$ 。