

【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5月20日(2010.5.20)

【公表番号】特表2009-532497(P2009-532497A)
 【公表日】平成21年9月10日(2009.9.10)
 【年通号数】公開・登録公報2009-036
 【出願番号】特願2009-504434(P2009-504434)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7076 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7048 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7072 (2006.01)
 A 6 1 K 31/553 (2006.01)
 A 6 1 K 31/136 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/06
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 K 31/7076
 A 6 1 K 31/7048
 A 6 1 K 31/7072
 A 6 1 K 31/553
 A 6 1 K 31/136

【手続補正書】
 【提出日】平成22年3月30日(2010.3.30)

【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】

増殖性疾患の予防または処置における、同時、併用、個別または逐次使用のための、
 (a) Erb - B および VEGF 受容体阻害化合物；ならびに
 (b) i . アポトーシスタンパク質の阻害剤；
 ii . ステロイド；
 iii . アデノシンキナーゼ阻害剤；
 iv . アジュバント；
 v . 副腎皮質アンタゴニスト；
 vi . AKT 経路阻害剤；
 vii . アルキル化剤；
 viii . 血管形成阻害剤；
 ix . 抗アンドロゲン；

- x . 抗エストロゲン ;
- x i . 抗高カルシウム血症剤 ;
- x i i . 代謝拮抗剤 ;
- x i i i . アポトーシス誘導剤 ;
- x i v . オーロラキナーゼ阻害剤 ;
- x v . ブルトンチロシンキナーゼ (B T K) 阻害剤 ;
- x v i . カルシニューリン阻害剤 ;
- x v i i . C a M キナーゼ I I 阻害剤 ;
- x v i i i . C D 4 5 チロシンホスファターゼ阻害剤 ;
- x i x . C D C 2 5 ホスファターゼ阻害剤 ;
- x x . C H K キナーゼ阻害剤 ;
- x x i . ゲニステイン、オロモウシン (olomucine) および / またはチルホスチンを調節するための制御剤 ;
- x x i i . シクロオキシゲナーゼ阻害剤 ;
- x x i i i . c R A F キナーゼ阻害剤 ;
- x x i v . サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 ;
- x x v . システインプロテアーゼ阻害剤 ;
- x x v i . D N A 挿入剤 ;
- x x v i i . D N A 鎖破壊剤 ;
- x x v i i i . E 3 リガーゼ阻害剤 ;
- x x i x . 内分泌ホルモン ;
- x x x . 上皮細胞増殖因子ファミリーの活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物 ;
- x x x i . E G F R 、 P D G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ;
- x x x i i . ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 ;
- x x x i i i . F l k - 1 キナーゼ阻害剤 ;
- x x x i v . グリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3 (G S K 3) 阻害剤 ;
- x x x v . ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 阻害剤 ;
- x x x v i . H S P 9 0 阻害剤 ;
- x x x v i i . I - B - キナーゼ阻害剤 (I K K) ;
- x x x v i i i . インスリン受容体チロシンキナーゼ阻害剤 ;
- x x x i x . c - J u n N 末端キナーゼ (J N K) キナーゼ阻害剤 ;
- x l . 微小管結合剤 ;
- x l i . マイトージェン活性化タンパク質 (M A P) キナーゼ - 阻害剤 ;
- x l i i . M D M 2 阻害剤 ;
- x l i i i . M E K 阻害剤 ;
- x l i v . マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤 (M M P) 阻害剤 ;
- x l v . N G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ;
- x l v i . S A P K 2 / p 3 8 キナーゼ阻害剤を含む、 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 ;
- x l v i i . p 5 6 チロシンキナーゼ阻害剤 ;
- x l v i i i . P D G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ;
- x l i x . ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤 ;
- l . ホスファターゼ阻害剤 ;
- l i . 白金物質 ;
- l i i . P P 1 および P P 2 阻害剤を含むタンパク質ホスファターゼ阻害剤、ならびにチロシンホスファターゼ阻害剤 ;
- l i i i . P K C 阻害剤および P K C キナーゼ阻害剤 ;
- l i v . ポリアミン合成阻害剤 ;
- l v . プロテオソーム阻害剤 ;
- l v i . P T P 1 B 阻害剤 ;

l v i i . S R Cファミリーチロシンキナーゼ阻害剤； S y kチロシンキナーゼ阻害剤；
 および、 J A K - 2および/または J A K - 3チロシンキナーゼ阻害剤を含む、タンパク
 質チロシンキナーゼ阻害剤；

l v i i i . レチノイド；

l i x . R N Aポリメラーゼ I I伸張阻害剤；

l x . セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤；

l x i . ステロール生合成阻害剤；

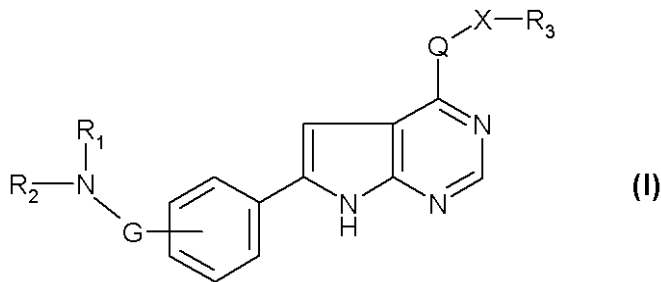
l x i i . トポイソメラーゼ阻害剤；および

i . V E G F Rチロシンキナーゼ阻害剤；ならびに、それらの混合物；
 からなる群から選択される1種以上の薬学的活性剤の、組合せ剤。

【請求項2】

該 E r b - B および V E G F 受容体阻害化合物が、式 (I) ；

【化1】



[式中、

R₁ および R₂ は、それぞれ独立して、水素、非置換もしくは置換アルキルもしくはシク
 ロアルキル、環炭素原子により結合したヘテロ環式ラジカル、または式 R₄ - Y - (C =
 Z) - のラジカル〔式中、R₄ は、非置換か、一置換または二置換アミノ、またはヘテロ
 環式ラジカルであり、Y は、存在しないか、または低級アルキルであり、Z は、酸素、硫
 黄またはイミノである。ただし、R₁ および R₂ が、両方とも水素でない。〕であるか、
 または

R₁ および R₂ は、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロ環式ラジカルを形
 成し；

R₃ は、ヘテロ環式ラジカルまたは非置換もしくは置換芳香族性ラジカルであり；

G は、C₁ - C₇ - アルキレン、- C (= O) -、または C₁ - C₆ - アルキレン - C (=
 O) - 〔式中、カルボニル基は、N R₁ R₂ 部分に結合する。〕であり；

Q は、- N H - または - O - であり（ただし、G が - C (= O) - または C₁ - C₆ - ア
 ルキレン - C (= O) - であるとき、Q は - O - である。）；

X は、存在しないか、または C₁ - C₇ - アルキレンである。ただし、X が存在しないと
 き、ヘテロ環式ラジカル R₃ は、環炭素原子により結合する。〕

で示される化合物またはその塩である、請求項1記載の組合せ剤。

【請求項3】

該1種以上の薬学的活性剤が、アポトーシスタンパク質の阻害剤；ステロイド；代謝拮
 抗剤；M E K阻害剤；P K C阻害剤；タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；および、トポ
 イソメラーゼ阻害剤ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1記載の
 組合せ剤。

【請求項4】

請求項1記載の組合せ剤を含む、増殖性疾患の予防法または処置法。

【請求項5】

該増殖性疾患が、卵巣癌、肺癌腫および黒色腫から選択される、請求項4記載の方法。

【請求項6】

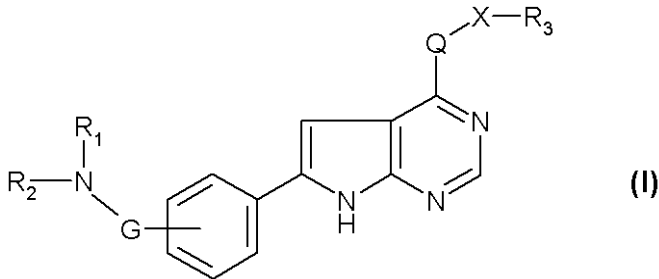
増殖性疾患の予防または処置における、同時、併用、個別または逐次使用のための、

(a) Erb-BおよびVEGF受容体阻害化合物；ならびに
 (b) N-[1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-(6-フェネチル-オクタヒドロ-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル-エチル)]-2-メチルアミノ-プロピオンアミド、フロクスウリジン、クラドリピン、ブタンジニトリル、スタウロスポリン；テニボシド；エトボシドからなる群から選択される1種以上の薬学的活性剤、の組合せ剤。

【請求項7】

該Erb-BおよびVEGF受容体阻害化合物が、式(I)：

【化2】



[式中、

R₁およびR₂は、それぞれ独立して、水素、非置換もしくは置換アルキルもしくはクロアルキル、環炭素原子により結合したヘテロ環式ラジカル、または式R₄-Y-(C=Z)-のラジカル〔式中、R₄は、非置換か、一置換または二置換アミノ、またはヘテロ環式ラジカルであり、Yは、存在しないか、または低級アルキルであり、Zは酸素、硫黄またはイミノである。ただし、R₁およびR₂は両方とも水素ではない。〕であるか、または

R₁およびR₂は、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロ環式ラジカルを形成し；

R₃は、ヘテロ環式ラジカルまたは非置換もしくは置換芳香族性ラジカルであり；

Gは、C₁-C₇-アルキレン、-C(=O)-、またはC₁-C₆-アルキレン-C(=O)-〔式中、カルボニル基は、NR₁R₂部分に結合する。〕であり；

Qは、-NH-または-O-であり(ただし、Gが-C(=O)-またはC₁-C₆-アルキレン-C(=O)-であるとき、Qは-O-である。)；

Xは、存在しないか、またはC₁-C₇-アルキレンである。ただし、Xが存在しないとき、ヘテロ環式ラジカルR₃は、環炭素原子により結合する。]

で示される化合物またはその塩である、請求項6記載の組合せ剤。

【請求項8】

請求項6記載の組合せ剤を含む、増殖性疾患の予防法または処置法。

【請求項9】

該増殖性疾患が、卵巣癌、肺癌腫および黒色腫から選択される、請求項8記載の方法。

【請求項10】

(a) Erb-BおよびVEGF受容体阻害化合物；ならびに

(b) i. アポトーシスタンパク質の阻害剤；

ii. ステロイド；

iii. アデノシンキナーゼ阻害剤；

lxiii. アジュバント；

lxiv. 副腎皮質アンタゴニスト；

lxv. AKT経路阻害剤；

lxvi. アルキル化剤；

lxvii. 血管形成阻害剤；

lxviii. 抗アンドロゲン；

lxix. 抗エストロゲン；

l x x . 抗高カルシウム血症剤 ;
l x x i . 代謝拮抗剤 ;
l x x i i . アポトーシス誘導剤 ;
l x x i i i . オーロラキナーゼ阻害剤 ;
l x x i v . ブルトンチロシンキナーゼ (B T K) 阻害剤 ;
l x x v . カルシニューリン阻害剤 ;
l x x v i . C a M キナーゼ I I 阻害剤 ;
l x x v i i . C D 4 5 チロシンホスファターゼ阻害剤 ;
l x x v i i i . C D C 2 5 ホスファターゼ阻害剤 ;
l x x i x . C H K キナーゼ阻害剤 ;
l x x x . ゲニステイン、オロモウシン (olomucine) および / またはチルホスチンを調節するための制御剤 ;
l x x x i . シクロオキシゲナーゼ阻害剤 ;
l x x x i i . c R A F キナーゼ阻害剤 ;
l x x x i i i . サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 ;
l x x x i v . システインプロテアーゼ阻害剤 ;
l x x x v . D N A 挿入剤 ;
l x x x v i . D N A 鎖破壊剤 ;
l x x x v i i . E 3 リガーゼ阻害剤 ;
l x x x v i i i . 内分泌ホルモン ;
l x x x i x . 上皮細胞増殖因子ファミリーの活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物 ;
x c . E G F R 、 P D G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ;
x c i . ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 ;
x c i i . F l k - 1 キナーゼ阻害剤 ;
x c i i i . グリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3 (G S K 3) 阻害剤 ;
x c i v . ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 阻害剤 ;
x c v . H S P 9 0 阻害剤 ;
x c v i . I - B - キナーゼ阻害剤 (I K K) ;
x c v i i . インスリン受容体チロシンキナーゼ阻害剤 ;
x c v i i i . c - J u n N 末端キナーゼ (J N K) キナーゼ阻害剤 ;
x c i x . 微小管結合剤 ;
c . マイトージェン活性化タンパク質 (M A P) キナーゼ - 阻害剤 ;
c i . M D M 2 阻害剤 ;
c i i . M E K 阻害剤 ;
c i i i . マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤 (M M P) 阻害剤 ;
c i v . N G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ;
c v . S A P K 2 / p 3 8 キナーゼ阻害剤を含む、 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 ;
c v i . p 5 6 チロシンキナーゼ阻害剤 ;
c v i i . P D G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ;
c v i i i . ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤 ;
c i x . ホスファターゼ阻害剤 ;
c x . 白金物質 ;
c x i . P P 1 および P P 2 阻害剤を含むタンパク質ホスファターゼ阻害剤、ならびにチロシンホスファターゼ阻害剤 ;
c x i i . P K C 阻害剤および P K C キナーゼ阻害剤 ;
c x i i i . ポリアミン合成阻害剤 ;
c x i v . プロテオソーム阻害剤 ;
c x v . P T P 1 B 阻害剤 ;
c x v i . S R C ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤 ; S y k チロシンキナーゼ阻害剤 ;

および、JAK-2および/またはJAK-3チロシンキナーゼ阻害剤を含む、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；

c x v i i . レチノイド；

c x v i i i . RNAポリメラーゼII伸張阻害剤；

c x i x . セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤；

c x x . ステロール生合成阻害剤；

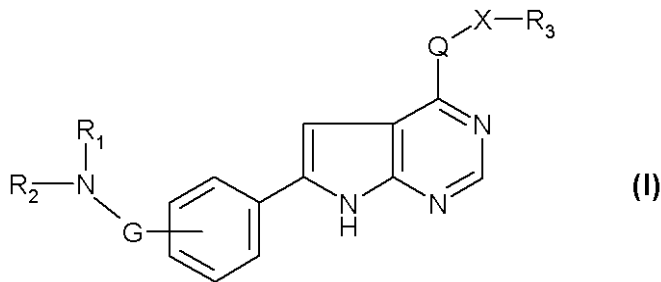
c x x i . トポイソメラーゼ阻害剤；および

c x x i i . VEGFRチロシンキナーゼ阻害剤、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される1種以上の薬学的活性剤、を含む医薬組成物。

【請求項11】

該Erb-BおよびVEGF受容体阻害化合物が、式(I)：

【化3】



[式中、

R₁およびR₂は、それぞれ独立して、水素、非置換もしくは置換アルキルもしくはクロアルキル、環炭素原子により結合したヘテロ環式ラジカル、または式R₄-Y-(C=Z)-のラジカル〔式中、R₄は、非置換か、一置換または二置換アミノ、またはヘテロ環式ラジカルであり、Yは、存在しないか、または低級アルキルであり、Zは酸素、硫黄またはイミノである。ただし、R₁およびR₂は両方とも水素ではない。〕であるか、または

R₁およびR₂は、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロ環式ラジカルを形成し；

R₃は、ヘテロ環式ラジカルまたは非置換もしくは置換芳香族性ラジカルであり；

Gは、C₁-C₇-アルキレン、-C(=O)-、またはC₁-C₆-アルキレン-C(=O)-〔式中、カルボニル基は、NR₁R₂部分に結合する。〕であり；

Qは、-NH-または-O-であり(ただし、Gが-C(=O)-またはC₁-C₆-アルキレン-C(=O)-であるとき、Qは-O-である。)；

Xは、存在しないか、またはC₁-C₇-アルキレンである。ただし、Xが存在しないとき、ヘテロ環式ラジカルR₃は、環炭素原子により結合する。]

で示される化合物、またはその塩である、請求項10記載の医薬組成物。

【請求項12】

該1種以上の薬学的活性剤が、アポトーシスタンパク質の阻害剤；ステロイド；代謝拮抗剤；MEK阻害剤；PKC阻害剤；タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；および、トポイソメラーゼ阻害剤ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、請求項10記載の医薬組成物。

【請求項13】

請求項10記載の医薬組成物を含む、増殖性疾患の予防法または処置法。

【請求項14】

該増殖性疾患が、卵巣癌、肺癌腫および黒色腫から選択される、請求項13記載の方法。

【請求項15】

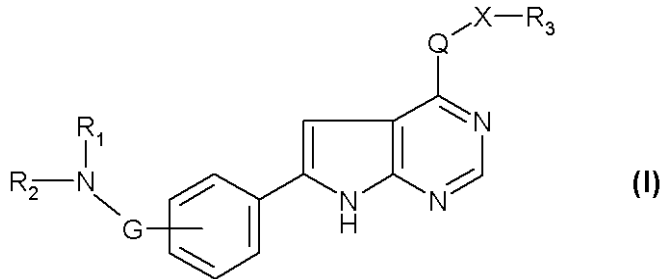
(a) Erb-BおよびVEGF受容体阻害化合物；ならびに

(b) N - [1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - (6 - フェネチル - オクタヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド、フロクスウリジン、クラドリピン、ブタンジニトリル、スタウロスポリン；テニボシド；エトポシド、およびそれらの混合物からなる群から選択される 1 種以上の薬学的活性剤、を含む、医薬組成物。

【請求項 16】

該 Erb - B および VEGF 受容体阻害化合物が、式 (I) :

【化 4】



[式中、

R₁ および R₂ は、それぞれ独立して、水素、非置換もしくは置換アルキルもしくはクロアルキル、環炭素原子により結合したヘテロ環式ラジカル、または式 R₄ - Y - (C = Z) - のラジカル〔式中、R₄ は、非置換か、一置換または二置換アミノ、またはヘテロ環式ラジカルであり、Y は、存在しないか、または低級アルキルであり、Z は酸素、硫黄またはイミノである。ただし、R₁ および R₂ は両方とも水素ではない。〕であるか、または

R₁ および R₂ は、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロ環式ラジカルを形成し；

R₃ は、ヘテロ環式ラジカルまたは非置換もしくは置換芳香族性ラジカルであり；

G は、C₁ - C₇ - アルキレン、- C (= O) -、または C₁ - C₆ - アルキレン - C (= O) - 〔式中、カルボニル基は、NR₁R₂ 部分に結合する。〕であり；

Q は、- NH - または - O - であり（ただし、G が - C (= O) - または C₁ - C₆ - アルキレン - C (= O) - であるとき、Q は - O - である。）；

X は、存在しないか、または C₁ - C₇ - アルキレンである。ただし、X が存在しないとき、ヘテロ環式ラジカル R₃ は、環炭素原子により結合する。〕

で示される化合物、またはその塩である、請求項 15 記載の医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 15 記載の医薬組成物を含む、増殖性疾患の予防法または処置法。

【請求項 18】

該増殖性疾患が、卵巣癌、肺癌腫および黒色腫から選択される、請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

(a) Erb - B および VEGF 受容体阻害化合物；ならびに

(b) i . アポトーシスタンパク質の阻害剤；

ii . ステロイド；

iii . アデノシンキナーゼ阻害剤；

iv . アジュバント；

v . 副腎皮質アンタゴニスト；

vi . AKT 経路阻害剤；

vii . アルキル化剤；

viii . 血管形成阻害剤；

ix . 抗アンドロゲン；

- x . 抗エストロゲン ;
- x i . 抗高カルシウム血症剤 ;
- x i i . 代謝拮抗剤 ;
- x i i i . アポトーシス誘導剤 ;
- x i v . オーロラキナーゼ阻害剤 ;
- x v . ブルトンチロシンキナーゼ (B T K) 阻害剤 ;
- x v i . カルシニューリン阻害剤 ;
- x v i i . C a M キナーゼ I I 阻害剤 ;
- x v i i i . C D 4 5 チロシンホスファターゼ阻害剤 ;
- x i x . C D C 2 5 ホスファターゼ阻害剤 ;
- x x . C H K キナーゼ阻害剤 ;
- x x i . ゲニステイン、オロモウシン (olomucine) および / またはチルホスチンを調節するための制御剤 ;
- x x i i . シクロオキシゲナーゼ阻害剤 ;
- x x i i i . c R A F キナーゼ阻害剤 ;
- x x i v . サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 ;
- x x v . システインプロテアーゼ阻害剤 ;
- x x v i . D N A 挿入剤 ;
- x x v i i . D N A 鎖破壊剤 ;
- x x v i i i . E 3 リガーゼ阻害剤 ;
- x x i x . 内分泌ホルモン ;
- x x x . 上皮細胞増殖因子ファミリーの活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物 ;
- x x x i . E G F R 、 P D G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ;
- x x x i i . ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 ;
- x x x i i i . F l k - 1 キナーゼ阻害剤 ;
- x x x i v . グリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3 (G S K 3) 阻害剤 ;
- x x x v . ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 阻害剤 ;
- x x x v i . H S P 9 0 阻害剤 ;
- x x x v i i . I - B - キナーゼ阻害剤 (I K K) ;
- x x x v i i i . インスリン受容体チロシンキナーゼ阻害剤 ;
- x x x i x . c - J u n N 末端キナーゼ (J N K) キナーゼ阻害剤 ;
- x l . 微小管結合剤 ;
- x l i . マイトージェン活性化タンパク質 (M A P) キナーゼ - 阻害剤 ;
- x l i i . M D M 2 阻害剤 ;
- x l i i i . M E K 阻害剤 ;
- x l i v . マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤 (M M P) 阻害剤 ;
- x l v . N G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ;
- x l v i . S A P K 2 / p 3 8 キナーゼ阻害剤を含む、 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤 ;
- x l v i i . p 5 6 チロシンキナーゼ阻害剤 ;
- x l v i i i . P D G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ;
- x l i x . ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤 ;
- l . ホスファターゼ阻害剤 ;
- l i . 白金物質 ;
- l i i . P P 1 および P P 2 阻害剤を含むタンパク質ホスファターゼ阻害剤、ならびにチロシンホスファターゼ阻害剤 ;
- l i i i . P K C 阻害剤および P K C キナーゼ阻害剤 ;
- l i v . ポリアミン合成阻害剤 ;
- l v . プロテオソーム阻害剤 ;
- l v i . P T P 1 B 阻害剤 ;

l v i i . S R Cファミリーチロシンキナーゼ阻害剤； S y kチロシンキナーゼ阻害剤；
 および、 J A K - 2および/または J A K - 3チロシンキナーゼ阻害剤を含む、タンパク
 質チロシンキナーゼ阻害剤；

l v i i i . レチノイド；

l i x . R N Aポリメラーゼ I I伸張阻害剤；

l x . セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤；

l x i . ステロール生合成阻害剤；

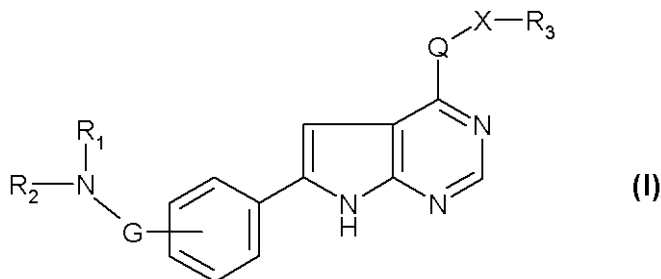
l x i i . トポイソメラーゼ阻害剤；および

i . V E G F Rチロシンキナーゼ阻害剤；および、それらの混合物
 からなる群から選択される1種以上の薬学的活性剤
 の組合せ剤を含む、増殖性疾患の予防法または処置法。

【請求項20】

該 E r b - B および V E G F 受容体阻害化合物が、式 (I) ；

【化5】



[式中、

R₁ および R₂ は、それぞれ独立して、水素、非置換もしくは置換アルキルもしくはクロ
 アルキル、環炭素原子により結合したヘテロ環式ラジカル、または式 R₄ - Y - (C = Z) -
 のラジカル〔式中、R₄ は、非置換か、一置換または二置換アミノ、またはヘテロ環
 式ラジカルであり、Y は、存在しないか、または低級アルキルであり、Z は酸素、硫黄ま
 たはイミノである。ただし、R₁ および R₂ は両方とも水素ではない。〕であるか、また
 は

R₁ および R₂ は、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロ環式ラジカルを形
 成し；

R₃ は、ヘテロ環式ラジカルまたは非置換もしくは置換芳香族性ラジカルであり；

G は、C₁ - C₇ - アルキレン、- C (= O) -、または C₁ - C₆ - アルキレン - C (=
 O) -〔式中、カルボニル基は、N R₁ R₂ 部分に結合する。〕であり；

Q は、- N H - または - O - であり (ただし、G が - C (= O) - または C₁ - C₆ - ア
 ルキレン - C (= O) - であるとき、Q は - O - である。)；そして

X は、存在しないか、または C₁ - C₇ - アルキレンである。ただし、X が存在しない
 と、ヘテロ環式ラジカル R₃ は、環炭素原子により結合する。]

で示される化合物、またはその塩である、請求項19記載の方法。

【請求項21】

該1種以上の薬学的活性剤が、アポトーシスタンパク質の阻害剤；ステロイド；代謝拮
 抗剤；M E K阻害剤；P K C阻害剤；タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；および、トポ
 イソメラーゼ阻害剤ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、請求項19記載
 の方法。

【請求項22】

該増殖性疾患が、卵巣癌、肺癌腫および黒色腫から選択される、請求項19記載の方法

【請求項23】

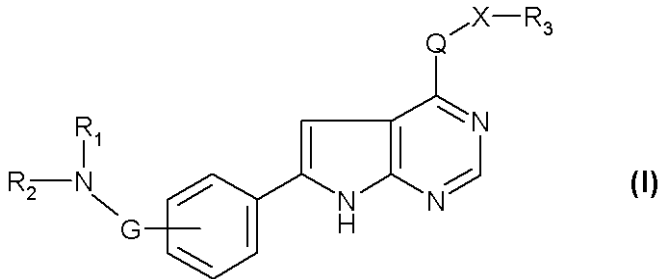
(a) E r b - B および V E G F 受容体阻害化合物；ならびに

(b) N - [1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - (6 - フェネチル - オクタヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド、フロクスウリジン、クラドリピン、ブタンジニトリル、スタウロスポリン；テニボシド；エトポシド、およびそれらの混合物からなる群から選択される 1 種以上の薬学的活性剤、の組合せ剤を含む、増殖性疾患の予防法または処置法。

【請求項 2 4】

該 E r b - B および V E G F 受容体阻害化合物が、式 (I) :

【化 6】



[式中、

R₁ および R₂ は、それぞれ独立して、水素、非置換もしくは置換アルキルもしくはクロアルキル、環炭素原子により結合したヘテロ環式ラジカル、または式 R₄ - Y - (C = Z) - のラジカル〔式中、R₄ は、非置換か、一置換または二置換アミノ、またはヘテロ環式ラジカルであり、Y は、存在しないか、または低級アルキルであり、Z は酸素、硫黄またはイミノである。ただし、R₁ および R₂ は両方とも水素ではない。〕であるか、または

R₁ および R₂ は、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロ環式ラジカルを形成し；

R₃ は、ヘテロ環式ラジカルまたは非置換もしくは置換芳香族性ラジカルであり；

G は、C₁ - C₇ - アルキレン、- C (= O) -、または C₁ - C₆ - アルキレン - C (= O) - 〔式中、カルボニル基は、NR₁R₂ 部分に結合する。〕であり；

Q は、- NH - または - O - であり（ただし、G が - C (= O) - または C₁ - C₆ - アルキレン - C (= O) - であるとき、Q は - O - である。）；

X は、存在しないか、または C₁ - C₇ - アルキレンである。ただし、X が存在しないとき、ヘテロ環式ラジカル R₃ は、環炭素原子により結合する。〕

で示される化合物、またはその塩である、請求項 2 3 記載の方法。

【請求項 2 5】

該増殖性疾患が、卵巣癌、肺癌腫および黒色腫から選択される、請求項 2 3 記載の方法。

【請求項 2 6】

(a) E r b - B および V E G F 受容体阻害化合物の医薬組成物；ならびに

(b) i . アポトーシスタンパク質の阻害剤；

i i . ステロイド；

i i i . アデノシンキナーゼ阻害剤；

i v . アジュバント；

v . 副腎皮質アンタゴニスト；

v i . A K T 経路阻害剤；

v i i . アルキル化剤；

v i i i . 血管形成阻害剤；

i x . 抗アンドロゲン；

x . 抗エストロゲン；

x i . 抗高カルシウム血症剤；

- x i i . 代謝拮抗剤；
- x i i i . アポトーシス誘導剤；
- x i v . オーロラキナーゼ阻害剤；
- x v . ブルトンチロシンキナーゼ (B T K) 阻害剤；
- x v i . カルシニューリン阻害剤；
- x v i i . C a M キナーゼ I I 阻害剤；
- x v i i i . C D 4 5 チロシンホスファターゼ阻害剤；
- x i x . C D C 2 5 ホスファターゼ阻害剤；
- x x . C H K キナーゼ阻害剤；
- x x i . ゲニステイン、オロモウシン (olomucine) および / またはチルホスチンを調節するための制御剤；
- x x i i . シクロオキシゲナーゼ阻害剤；
- x x i i i . c R A F キナーゼ阻害剤；
- x x i v . サイクリン依存性キナーゼ阻害剤；
- x x v . システインプロテアーゼ阻害剤；
- x x v i . D N A 挿入剤；
- x x v i i . D N A 鎖破壊剤；
- x x v i i i . E 3 リガーゼ阻害剤；
- x x i x . 内分泌ホルモン；
- x x x . 上皮細胞増殖因子ファミリーの活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物；
- x x x i . E G F R 、 P D G F R チロシンキナーゼ阻害剤；
- x x x i i . ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；
- x x x i i i . F l k - 1 キナーゼ阻害剤；
- x x x i v . グリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3 (G S K 3) 阻害剤；
- x x x v . ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 阻害剤；
- x x x v i . H S P 9 0 阻害剤；
- x x x v i i . I - B - キナーゼ阻害剤 (I K K) ；
- x x x v i i i . インスリン受容体チロシンキナーゼ阻害剤；
- x x x i x . c - J u n N 末端キナーゼ (J N K) キナーゼ阻害剤；
- x l . 微小管結合剤；
- x l i . マイトージェン活性化タンパク質 (M A P) キナーゼ - 阻害剤；
- x l i i . M D M 2 阻害剤；
- x l i i i . M E K 阻害剤；
- x l i v . マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤 (M M P) 阻害剤；
- x l v . N G F R チロシンキナーゼ阻害剤；
- x l v i . S A P K 2 / p 3 8 キナーゼ阻害剤を含む、 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤；
- x l v i i . p 5 6 チロシンキナーゼ阻害剤；
- x l v i i i . P D G F R チロシンキナーゼ阻害剤；
- x l i x . ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤；
- l . ホスファターゼ阻害剤；
- l i . 白金物質；
- l i i . P P 1 および P P 2 阻害剤を含むタンパク質ホスファターゼ阻害剤、ならびにチロシンホスファターゼ阻害剤；
- l i i i . P K C 阻害剤および P K C キナーゼ阻害剤；
- l i v . ポリアミン合成阻害剤；
- l v . プロテオソーム阻害剤；
- l v i . P T P 1 B 阻害剤；
- l v i i . S R C ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤； S y k チロシンキナーゼ阻害剤；
および、 J A K - 2 および / または J A K - 3 チロシンキナーゼ阻害剤を含む、タンパク

質チロシンキナーゼ阻害剤；

l v i i i . レチノイド；

l i x . R N A ポリメラーゼ I I 伸張阻害剤；

l x . セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤；

l x i . ステロール生合成阻害剤；

l x i i . トポイソメラーゼ阻害剤；および

l x i i i . V E G F R チロシンキナーゼ阻害剤；および、それらの混合物

からなる群から選択される薬学的活性剤化合物の医薬組成物（ここで、（ a ）および（ b ）を、1個の合した単位投与量形態または2個の個別単位投与量形態で、共に、逐次に、または個別に投与する。）

を含む、販売用パッケージ。

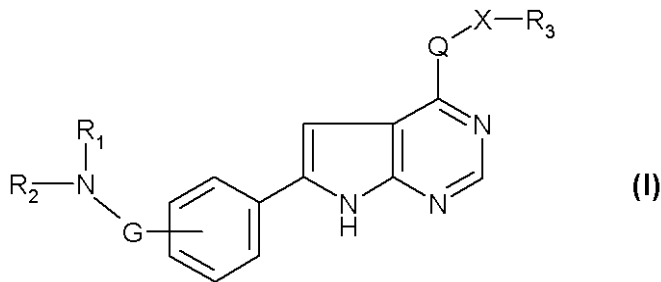
【請求項 27】

該単位投与量形態が固定した組合せ剤である、請求項 26 記載の販売用パッケージ。

【請求項 28】

該 E r b - B および V E G F 受容体阻害化合物が、式（ I ）：

【化 7】



[式中、

R₁ および R₂ は、それぞれ独立して、水素、非置換もしくは置換アルキルもしくはクロアルキル、環炭素原子により結合したヘテロ環式ラジカル、または式 R₄ - Y - (C = Z) - のラジカル〔式中、R₄ は、非置換か、一置換または二置換アミノ、またはヘテロ環式ラジカルであり、Y は、存在しないか、または低級アルキルであり、Z は酸素、硫黄またはイミノである。ただし、R₁ および R₂ は両方とも水素ではない。〕であるか、または

R₁ および R₂ は、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロ環式ラジカルを形成し；

R₃ は、ヘテロ環式ラジカルまたは非置換もしくは置換芳香族性ラジカルであり；

G は、C₁ - C₇ - アルキレン、- C (= O) -、または C₁ - C₆ - アルキレン - C (= O) - 〔式中、カルボニル基は、N R₁ R₂ 部分に結合する。〕であり；

Q は、- N H - または - O - であり（ただし、G が - C (= O) - または C₁ - C₆ - アルキレン - C (= O) - であるとき、Q は - O - である。）；

X は、存在しないか、または C₁ - C₇ - アルキレンである。ただし、X が存在しないとき、ヘテロ環式ラジカル R₃ は、環炭素原子により結合する。〕

で示される化合物、またはその塩である、請求項 26 記載の販売用パッケージ。

【請求項 29】

該 1 種以上の薬学的活性剤が、アポトーシスタンパク質の阻害剤；ステロイド；代謝拮抗剤；M E K 阻害剤；P K C 阻害剤；タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；および、トポイソメラーゼ阻害剤ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 26 記載の販売用パッケージ。

【請求項 30】

請求項 28 記載の販売用パッケージを含む、増殖性疾患の予防法または処置法。

【請求項 31】

該増殖性疾患が、卵巣癌、肺癌腫および黒色腫から選択される、請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 3 2】

(a) E r b - B および V E G F 受容体阻害化合物の医薬組成物；ならびに
(b) N - [1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - (6 - フェネチル - オクタヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド、フロクスウリジン、クラドリピン、ブタンジニトリル、スタウロスポリン；テニボシド；エトボシド、およびそれらの混合物からなる群から選択される薬学的活性剤化合物の医薬組成物（ここで、(a) および (b) を、1 個の合した単位投与量形態または 2 個の個別単位投与量形態で、共に、逐次に、または個別に投与する。）を含む、販売用パッケージ。

【請求項 3 3】

該単位投与量形態が固定した組合せ剤である、請求項 3 2 記載の販売用パッケージ。

【請求項 3 4】

請求項 3 2 記載の販売用パッケージを含む、増殖性疾患の予防法または処置法。

【請求項 3 5】

該増殖性疾患が、卵巣癌、肺癌腫および黒色腫から選択される、請求項 3 4 記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 9】

単離または精製目的で、薬学的に許容されない塩、例えばピクリン酸塩または過塩素酸塩の使用も可能である。治療的使用のために、（適用可能であれば医薬製剤に包含されて）薬学的に許容される塩または遊離化合物のみを使用し、故にこれらが好ましい。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 0 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 0 8】

本明細書で用いる用語“H S P 9 0 阻害剤”は、H S P 9 0 の内因性 A T P a s e 活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物；ユビキチンプロテオソーム経路により H S P 9 0 クライアントタンパク質を分解する、標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。H S P 9 0 阻害剤の可能性のある間接的標的には、F L T 3、B C R - A B L、C H K 1、C Y P 3 A 5 * 3 および / または N Q 0 1 * 2 が含まれる。H S P 9 0 の内因性 A T P a s e 活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物は、とりわけ、H S P 9 0 の A T P a s e 活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば 1 7 - アリルアミノ、1 7 - デメトキシゲルダナマイシン (1 7 A A G)、ゲルダナマイシン誘導体；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラディシコールおよび H D A C 阻害剤である。H S P 9 0 阻害剤の他の例には、ゲルダナマイシン、1 7 - デメトキシ - 1 7 - (2 - プロベニルアミノ) - (9 C 1)；および、ゲルダナマイシンが含まれる。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 4】

本明細書で用いる用語“タンパク質ホスファターゼ阻害剤”は、タンパク質ホスファターゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。本明細書で用いる用語“PP1またはPP2阻害剤”は、Ser/Thrタンパク質ホスファターゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。PP1を含むタイプIホスファターゼを、インヒビター-1(I-1)およびインヒビター-2(I-2)として公知の2種の熱安定性タンパク質により阻害することができる。それらは、ホスホリラーゼキナーゼの__サブユニットを優先的に脱リン酸化する。タイプIIホスファターゼは、ホスファターゼの自発的に活性なクラス(PP2A)、 Ca^{2+} 依存性クラス(PP2B)、および Mg^{2+} 依存性クラス(PP2C)に分類される。PP1およびPP2A阻害剤の例には、カンタリド酸、および/またはカンタリジンが含まれるが、これらに限定されない。本明細書で用いる用語“チロシンホスファターゼ阻害剤”は、チロシンホスファターゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。タンパク質チロシンホスファターゼ(PTP)は、比較的最近、ホスファターゼファミリーに加えられる。それらは、タンパク質のリン酸化チロシン残基からリン酸基を除去する。PTPは、異なる構造的特徴を示し、細胞増殖、分化、細胞接着および運動性、および細胞骨格機能の制御に重要な役割を果たす。チロシンホスファターゼ阻害剤の標的の例には、アルカリホスファターゼ(ALP)、ヘパラナーゼ、PTPase、および/または前立腺酸性ホスファターゼが含まれるが、これらに限定されない。チロシンホスファターゼ阻害剤の例には、シュウ酸L-P-プロモテトラミゾール; 2(5H)-フラノン、4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-(1-オキソヘキサデシル)-、(5R)-(9C1); および、ベンジルホスホン酸が含まれるが、これらに限定されない。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0144

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0144】

III. 組合せ剤

本発明は、

(a) Erb-BおよびVEGF受容体阻害化合物; ならびに

(b) 薬学的活性剤、の組合せ剤に関する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0145

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0145】

好ましい態様において、本発明は、

(a) Erb-BおよびVEGF受容体阻害化合物; ならびに

(b) アポトーシスタンパク質の阻害剤、ステロイド、代謝拮抗剤; MEK阻害剤; PKC阻害剤; タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤、およびトポイソメラーゼ阻害剤からなる群から選択される1種以上の薬学的活性剤、を含む組合せ剤を提供する。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0146

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0146】

別の好ましい態様において、本発明は、

(a) Erb-BおよびVEGF受容体阻害化合物; ならびに

(b) N - [1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - (6 - フェネチル - オクタヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド、フロクスウリジン、プレドニゾン、シタラピン；クラドリピン、ブタンジニトリル、スタウロスポリン；テニポシド；塩酸ミトキサントロン；エトポシド、からなる群から選択される 1 種以上の薬学的活性剤、を含む組合せ剤を提供する。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 7】

好ましい態様において、本発明は、

(a) 式 (I) の Erb - B および VEGF 受容体阻害化合物；ならびに

(b) アポトーシスタンパク質の阻害剤、ステロイド、代謝拮抗剤；MEK 阻害剤；PKC 阻害剤；タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤およびトポイソメラーゼ阻害剤、からなる群から選択される 1 種以上の薬学的活性剤、を含む組合せ剤を提供する。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 8】

別の好ましい態様において、本発明は、

(a) 式 (I) の Erb - B および VEGF 受容体阻害化合物；ならびに

(b) N - [1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - (6 - フェネチル - オクタヒドロ - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド、フロクスウリジン、プレドニゾン、シタラピン；クラドリピン、ブタンジニトリル、スタウロスポリン；テニポシド；塩酸ミトキサントロン；エトポシド、からなる群から選択される 1 種以上の薬学的活性剤、を含む組合せ剤を提供する。