

【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21年2月26日(2009.2.26)

【公表番号】特表2008-527041(P2008-527041A)

【公表日】平成20年7月24日(2008.7.24)

【年通号数】公開・登録公報2008-029

【出願番号】特願2007-552198(P2007-552198)

【国際特許分類】

C 07 D 239/91 (2006.01)

A 61 K 31/517 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 45/06 (2006.01)

A 61 K 39/395 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 239/91 C S P

A 61 K 31/517

A 61 P 35/00

A 61 P 43/00 1 0 5

A 61 K 45/06

A 61 K 39/395 N

A 61 K 45/00

A 61 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成21年1月9日(2009.1.9)

【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

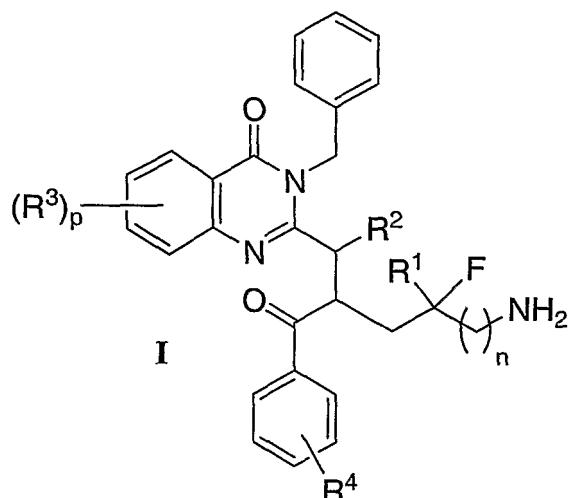
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物、またはこの医薬的に許容される塩もしくは立体異性体：

【化1】



[式中、

- aは0または1であり；
- bは0または1であり；
- nは0～2であり；
- pは0～3であり；
- rは0または1であり；
- sは0または1であり；
- R<sup>1</sup>は水素およびフルオロから選択され；
- R<sup>2</sup>は、

- 1) 水素、
- 2) C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、
- 3) アリール、
- 4) C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル、
- 5) C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、
- 6) C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル、および
- 7) ヘテロシクリル

から選択され、但し、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、R<sup>5</sup>から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

R<sup>3</sup>は独立して、

- 1) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、
- 2) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>アリール、
- 3) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル、
- 4) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル、
- 5) CO<sub>2</sub>H、
- 6) ハロ、
- 7) OH、
- 8) O<sub>b</sub>C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ペルフルオロアルキル、
- 9) (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、
- 10) CN、
- 11) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、
- 12) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>ヘテロシクリル、
- 13) SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、および
- 14) SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル

から選択され、但し、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキ

ルおよびヘテロシクリルは、R<sup>5</sup>から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

R<sup>4</sup>は独立して、

- 1) H、
- 2) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、
- 3) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>アリール、
- 4) C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、
- 5) C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル、
- 6) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>ヘテロシクリル、
- 7) CO<sub>2</sub>H、
- 8) ハロ、
- 9) CN、
- 10) OH、
- 11) O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ペルフルオロアルキル、
- 12) O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、
- 13) オキソ、
- 14) CHO、
- 15) (N=O)R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、
- 16) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、
- 17) SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、および
- 18) SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>

から選択され、但し、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、R<sup>5</sup>から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され；

R<sup>5</sup>は、

- 1) (C=O)<sub>r</sub>O<sub>s</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)アルキル、
- 2) O<sub>r</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ペルフルオロアルキル、
- 3) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレン-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>、
- 4) オキソ、
- 5) OH、
- 6) ハロ、
- 7) CN、
- 8) (C=O)<sub>r</sub>O<sub>s</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)アルケニル、
- 9) (C=O)<sub>r</sub>O<sub>s</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)アルキニル、
- 10) (C=O)<sub>r</sub>O<sub>s</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、
- 11) (C=O)<sub>r</sub>O<sub>s</sub>(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレン-アリール、
- 12) (C=O)<sub>r</sub>O<sub>s</sub>(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレン-ヘテロシクリル、
- 13) (C=O)<sub>r</sub>O<sub>s</sub>(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレン-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、
- 14) C(O)R<sup>a</sup>、
- 15) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレン-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、
- 16) C(O)H、
- 17) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレン-CO<sub>2</sub>H、および
- 18) C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>

から選択され、但し、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、R<sup>b</sup>、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、ハロゲン、CO<sub>2</sub>H、CN、O(C=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、オキソおよびN(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>から選択される3つまでの置換基で場合により置換され；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は独立して、

- 1) H、
- 2) (C=O)O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、

- 3 ) ( C = O ) O <sub>b</sub> C <sub>3</sub> - C <sub>8</sub> シクロアルキル、  
 4 ) ( C = O ) O <sub>b</sub> アリール、  
 5 ) ( C = O ) O <sub>b</sub> ヘテロシクリル、  
 6 ) C <sub>1</sub> - C <sub>10</sub> アルキル、  
 7 ) アリール、  
 8 ) C <sub>2</sub> - C <sub>10</sub> アルケニル、  
 9 ) C <sub>2</sub> - C <sub>10</sub> アルキニル、  
 10 ) ヘテロシクリル、  
 11 ) C <sub>3</sub> - C <sub>8</sub> シクロアルキル、  
 12 ) SO <sub>2</sub> R <sup>a</sup> 、および  
 13 ) ( C = O ) N R <sup>b</sup> <sub>2</sub>

から選択され、但し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、R <sup>5</sup> から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されるか、または

R <sup>6</sup> およびR <sup>7</sup> は、これらが結合している窒素と一緒にになって、4~7個の環構成原子をそれぞれの環に有し、および、前記窒素に加えて、N、OおよびSから選択される1つまたは2つのさらなるヘテロ原子を場合により含有し、および、R <sup>5</sup> から選択される1つ以上の置換基で場合により置換される単環式または二環式の複素環を形成することができ；

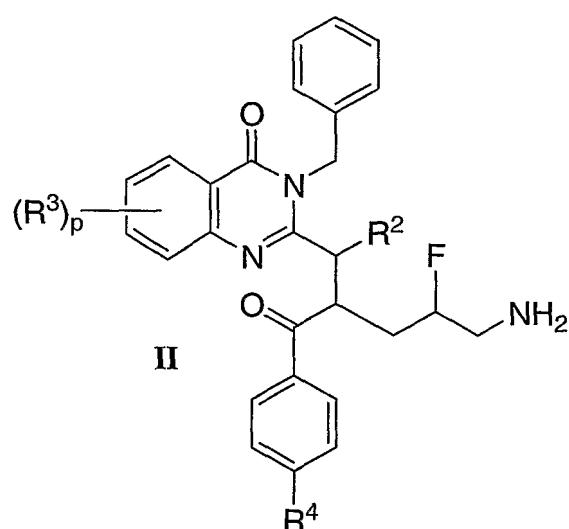
R <sup>a</sup> は、(C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub>) アルキル、(C <sub>3</sub> - C <sub>6</sub>) シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；および

R <sup>b</sup> は、H、(C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub>) アルキル、(C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub>) アルキル-NR <sup>a</sup> <sub>2</sub> 、(C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub>) アルキル-NH <sub>2</sub> 、(C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub>) アルキル-NHR <sup>a</sup> 、アリール、ヘテロシクリル、(C <sub>3</sub> - C <sub>6</sub>) シクロアルキル、(C = O) OC <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、(C = O) C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキルまたはS(O) <sub>2</sub> R <sup>a</sup> である]。

#### 【請求項2】

式IIを有する請求項1に記載の化合物、またはこの医薬的に許容される塩もしくは立体異性体：

#### 【化2】



[式中、

- a は 0 または 1 であり；  
 b は 0 または 1 であり；  
 p は 0 ~ 3 であり；  
 r は 0 または 1 であり；  
 s は 0 または 1 であり；

$R^2$  は、

- 1 ) 水素、
- 2 )  $C_1 - C_{10}$  アルキル、

から選択され、但し、前記アルキルは、 $R^5$  から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；

$R^3$  は独立して、

- 1 ) ( $C = O$ )<sub>a</sub>  $O_b C_1 - C_{10}$  アルキル、
- 2 ) ( $C = O$ )<sub>a</sub>  $O_b$  アリール、
- 3 ) ハロ、
- 4 ) OH、
- 5 )  $O_b C_1 - C_6$  ペルフルオロアルキル、
- 6 ) ( $C = O$ )<sub>a</sub> NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、
- 7 ) CN、
- 8 ) ( $C = O$ )<sub>a</sub>  $O_b C_3 - C_8$  シクロアルキル、
- 9 ) ( $C = O$ )<sub>a</sub>  $O_b$  ヘテロシクリル、
- 10 ) SO<sub>2</sub> NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、および
- 11 ) SO<sub>2</sub> C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル

から選択され、但し、前記アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、 $R^5$  から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；

$R^4$  は独立して、

- 1 ) H、
- 2 ) ( $C = O$ )<sub>a</sub>  $O_b C_1 - C_{10}$  アルキル、
- 3 ) ( $C = O$ )<sub>a</sub>  $O_b$  アリール、
- 4 ) ハロ、
- 5 ) OH、
- 6 )  $O_b C_1 - C_6$  ペルフルオロアルキル、
- 7 ) O<sub>a</sub> ( $C = O$ )<sub>b</sub> NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、
- 8 ) ( $C = O$ )<sub>a</sub>  $O_b C_3 - C_8$  シクロアルキル、
- 9 ) SO<sub>2</sub> C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、および
- 10 ) SO<sub>2</sub> NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>

から選択され、但し、前記アルキル、アリールおよびシクロアルキルは、 $R^5$  から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され；

$R^5$  は、

- 1 ) ( $C = O$ )<sub>r</sub> O<sub>s</sub> ( $C_1 - C_{10}$ ) アルキル、
- 2 ) O<sub>r</sub> ( $C_1 - C_3$ ) ペルフルオロアルキル、
- 3 ) ( $C_0 - C_6$ ) アルキレン - S(O)<sub>m</sub> R<sup>a</sup>、
- 4 ) オキソ、
- 5 ) OH、
- 6 ) ハロ、
- 7 ) CN、
- 8 ) ( $C = O$ )<sub>r</sub> O<sub>s</sub> ( $C_2 - C_{10}$ ) アルケニル、
- 9 ) ( $C = O$ )<sub>r</sub> O<sub>s</sub> ( $C_2 - C_{10}$ ) アルキニル、
- 10 ) ( $C = O$ )<sub>r</sub> O<sub>s</sub> ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、
- 11 ) ( $C = O$ )<sub>r</sub> O<sub>s</sub> ( $C_0 - C_6$ ) アルキレン - アリール、
- 12 ) ( $C = O$ )<sub>r</sub> O<sub>s</sub> ( $C_0 - C_6$ ) アルキレン - ヘテロシクリル、
- 13 ) ( $C = O$ )<sub>r</sub> O<sub>s</sub> ( $C_0 - C_6$ ) アルキレン - N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、
- 14 ) C(O)R<sup>a</sup>、
- 15 ) ( $C_0 - C_6$ ) アルキレン - CO<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、
- 16 ) C(O)H、
- 17 ) ( $C_0 - C_6$ ) アルキレン - CO<sub>2</sub>H、および

18) C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>

から選択され、但し、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、R<sup>b</sup>、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、ハロゲン、CO<sub>2</sub>H、CN、O(C=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、オキソおよびN(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>から選択される3つまでの置換基で場合により置換され；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は独立して、

1) H、

2) (C=O)O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、

3) (C=O)O<sub>b</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、

4) (C=O)O<sub>b</sub>アリール、

5) (C=O)O<sub>b</sub>ヘテロシクリル、

6) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、

7) アリール、

8) C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、

9) C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル、

10) ヘテロシクリル、

11) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、

12) SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、および

13) (C=O)NR<sup>b</sup><sub>2</sub>

から選択され、但し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、R<sup>5</sup>から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されるか、または

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、これらが結合している窒素と一緒にになって、4~7個の環構成原子をそれぞれの環に有し、および、前記窒素に加えて、N、OおよびSから選択される1つまたは2つのさらなるヘテロ原子を場合により含有し、および、R<sup>5</sup>から選択される1つ以上の置換基で場合により置換される単環式または二環式の複素環を形成することができ；

R<sup>a</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；および

R<sup>b</sup>は、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-NR<sup>a</sup><sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-NH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-NHR<sup>a</sup>、アリール、ヘテロシクリル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、(C=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>である]。

### 【請求項3】

N-(3-アミノ-2-フルオロプロピル)-N-[1-(3-ベンジル-7-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド；

(R)-N-(3-アミノ-2R-フルオロプロピル)-N-[1-(3-ベンジル-7-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド；

(S)-N-(3-アミノ-2R-フルオロプロピル)-N-[1-(3-ベンジル-7-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド；

(S)-N-(3-アミノ-2S-フルオロプロピル)-N-[1-(3-ベンジル-7-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド；

(R)-N-(3-アミノ-2S-フルオロプロピル)-N-[1-(3-ベンジル-7-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルプロピル]-4-メチルベンズアミド

から選択される化合物、またはこの医薬的に許容される塩。

**【請求項 4】**

請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量と、医薬的に許容される担体と、を含む医薬組成物。

**【請求項 5】**

請求項 3 に記載の化合物の治療的有効量と、医薬的に許容される担体と、を含む医薬組成物。

**【請求項 6】**

癌の治療または防止を必要とする哺乳動物における癌を治療または防止するのに有用な医薬品を調製するための請求項 1 に記載の化合物を使用する方法。

**【請求項 7】**

癌の治療または防止を必要とする哺乳動物における癌を治療または防止するのに有用な医薬品を調製するための請求項 1 に記載の化合物を使用する方法であって、癌が、組織球性リンパ腫、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽細胞腫および乳癌から選択される、方法。

**【請求項 8】**

有糸分裂紡錘体形成の調節を必要とする哺乳動物における有糸分裂紡錘体形成を調節するのに有用な医薬品を調製するための請求項 1 に記載の化合物を使用する方法。

**【請求項 9】**

哺乳動物における癌を治療または防止するための、請求項 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 10】**

癌が脳、尿生殖路、リンパ系、胃、咽頭および肺の癌から選択される請求項 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 11】**

癌が組織球性リンパ腫、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽細胞腫および乳癌から選択される請求項 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 12】**

放射線治療との組合せて使用される、癌を治療するための請求項 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 13】**

さらに、エストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞毒性剤／細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、血管形成阻害剤、PPAR-α アゴニスト、PPAR-α アゴニスト、生来的な多剤抵抗性の阻害剤、制吐剤、貧血の治療において有用な薬剤、好中球減少症の治療において有用な薬剤、免疫学的強化薬、細胞増殖および細胞生存のシグナル伝達の阻害剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤ならびにアポトーシス誘導剤から選択される化合物を含む、癌を治療または防止するための請求項 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 14】**

放射線治療、およびエストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞毒性剤／細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、血管形成阻害剤、PPAR-α アゴニスト、PPAR-α アゴニスト、生来的な多剤抵抗性の阻害剤、制吐剤、貧血の治療において有用な薬剤、好中球減少症の治療において有用な薬剤、免疫学的強化薬、細胞増殖および細胞生存のシグナル伝達の阻害剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤ならびにアポトーシス誘導剤から選択される化合物と組合せて使用される、癌を治療するための請求項 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 15】**

さらにパクリタキセルまたはトラスツズマブを含む、癌を治療または防止するための請求項 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

さらにオーロラキナーゼ阻害剤を含む、癌を治療または防止するための請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項17】

さらにセリン／トレオニンキナーゼ阻害剤を含む、癌を治療または防止するための請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項18】

有糸分裂紡錘体形成を調節するための請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項19】

有糸分裂キネシンKSPを阻害するための請求項4に記載の医薬組成物。