

【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4月16日(2009.4.16)

【公表番号】特表2008-535803(P2008-535803A)

【公表日】平成20年9月4日(2008.9.4)

【年通号数】公開・登録公報2008-035

【出願番号】特願2008-501920(P2008-501920)

【国際特許分類】

C 0 7 D 231/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/695 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

C 0 7 F 7/18 (2006.01)

C 0 7 F 7/08 (2006.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 231/06 C S P A

A 6 1 K 31/695 Z N A

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 29/00

C 0 7 F 7/18 T

C 0 7 F 7/08 R

C 1 2 N 9/99

【手続補正書】

【提出日】平成21年2月27日(2009.2.27)

【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

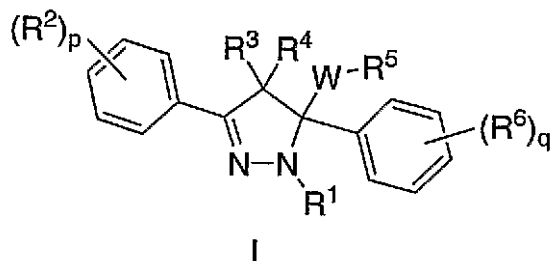
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(式中、

a は 0 または 1 である；

b は 0 または 1 である；

m は 0、1、または 2 である；

n は 0 または 1 である；

p は 0、1、2 または 3 である；

q は 0、1、または 2 である；

u は 1、2、3、4 または 5 である；

R¹ は、

- 1) (C₁ - C₆ アルキレン) n (C = X) O_b C₁ - C₁₀ アルキル、
- 2) (C₁ - C₆ アルキレン) n (C = X) O_b アリール、
- 3) (C₁ - C₆ アルキレン) n (C = X) O_b C₂ - C₁₀ アルケニル、
- 4) (C₁ - C₆ アルキレン) n (C = X) O_b C₂ - C₁₀ アルキニル、
- 5) (C₁ - C₆ アルキレン) n (C = X) O_b C₃ - C₈ シクロアルキル、
- 6) (C₁ - C₆ アルキレン) n (C = X) O_b ヘテロシクリル、
- 7) (C₁ - C₆ アルキレン) n (C = X) NR^c R^{c'}、
- 8) (C₁ - C₆ アルキレン) n SO₂ NR^c R^{c'}、
- 9) (C₁ - C₆ アルキレン) n SO₂ C₁ - C₁₀ アルキル、
- 10) (C₁ - C₆ アルキレン) n SO₂ C₂ - C₁₀ アルケニル、
- 11) (C₁ - C₆ アルキレン) n SO₂ C₂ - C₁₀ アルキニル、
- 12) (C₁ - C₆ アルキレン) n SO₂ - アリール、
- 13) (C₁ - C₆ アルキレン) n SO₂ - ヘテロシクリル、
- 14) (C₁ - C₆ アルキレン) n SO₂ - C₃ - C₈ シクロアルキル、
- 15) アリール；
- 16) ヘテロシクリル；および
- 17) C₁ - C₁₀ アルキルから選択される；

当該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、R⁷ から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよい；

R² は、独立して、

- 1) (C = O)_a O_b C₁ - C₁₀ アルキル、
- 2) (C = O)_a O_b アリール、
- 3) CO₂H、
- 4) ハロ、
- 5) CN、
- 6) OH、
- 7) O_b C₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、
- 8) O_a (C = O)_b NR⁹ R¹⁰、
- 9) S(O)_m R^a、
- 10) S(O)₂ NR⁹ R¹⁰、および
- 11) S_i (R^c)₃ から選択される；

当該アルキル、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^7 から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されてもよい；

R^3 および R^4 は、独立して、

- 1) H、
- 2) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) アリール、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 5) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 6) $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 7) $C_1 - C_6$ アラルキル、
- 8) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、および
- 9) ヘテロシクリル、および
- 10) $Si(R^c)_3$ から選択される；

当該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、 R^7 から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよい；または同一の炭素原子に結合した R^3 および R^4 は一緒になって $-(CH_2)_u-$ を形成し、ここで、炭素原子の 1 個が O、 $S(O)_m$ 、 $-N(R^9)C(O)-$ 、および $-N(COR^{10})-$ から選択される部分で置換されてもよい；

R^5 は、

- 1) H、
- 2) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) アリール、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 5) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 6) $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 7) $C_1 - C_6$ アラルキル、
- 8) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 9) ヘテロシクリル、および
- 10) $Si(R^c)_3$ から選択される；

当該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、 R^7 から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよい；

R^6 は、

- 1) 水素、
- 2) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 4) CO_2H 、
- 5) ハロ、
- 6) CN、
- 7) OH、
- 8) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 9) $O_a (C=O)_b NR^9 R^{10}$ 、
- 10) $S(O)_m R^a$ 、
- 11) $S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、および
- 12) $Si(R^c)_3$ から選択される；

当該アルキル、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^7 から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されてもよい；

R^7 は、

- 1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 2) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 3) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、

- 5) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) CO_2H 、
- 7) ハロ、
- 8) CN 、
- 9) OH 、
- 10) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 11) $O_a (C=O)_b NR^9 R^{10}$ 、
- 12) $S(O)_m R^a$ 、
- 13) $S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、
- 14) オキソ、
- 15) CHO 、
- 16) $(N=O) R^9 R^{10}$ 、
- 17) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、または
- 18) $Si(R^c)_3$ である；

当該アルキル、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^8 から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよい；

R^8 は、

- 1) $(C=O)_r O_s (C_1 - C_{10})$ アルキル（ここで、 r および s は独立して 0 または 1 である）、
- 2) $O_r (C_1 - C_3)$ ペルフルオロアルキル（ここで、 r は 0 または 1 である）、
- 3) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $S(O)_m R^a$ （ここで、 m は 0、1、または 2 である）、
- 4) オキソ、
- 5) OH 、
- 6) ハロ、
- 7) CN 、
- 8) $(C=O)_r O_s (C_2 - C_{10})$ アルケニル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_2 - C_{10})$ アルキニル、
- 10) $(C=O)_r O_s (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、
- 11) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - アリール、
- 12) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - ヘテロシクリル、
- 13) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - $N(R^b)_2$ 、
- 14) $C(O)R^a$ 、
- 15) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $CO_2 R^a$ 、
- 16) $C(O)H$ 、
- 17) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $CO_2 H$ 、
- 18) $C(O)NR^9 R^{10}$ 、
- 19) $S(O)_m R^a$ 、
- 20) $S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、
- 21) $C(NH)NH_2$ ；および
- 22) $Si(R^c)_3$ から選択される；

当該アルキル、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^b 、 OH 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 $CO_2 H$ 、 CN 、 $O(C=O)C_1 - C_6$ アルキル、オキソ、および $N(R^b)_2$ から選択される 3 個までの置換基で置換されてもよい；

R^9 および R^{10} は、独立して、

- 1) H 、
- 2) $(C=O)O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 4) $(C=O)O_b$ アリール、

- 5) $(C=O)O_b$ ヘテロシクリル、
 6) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
 7) アリール、
 8) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
 9) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
 10) ヘテロシクリル、
 11) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、
 12) SO_2R^a 、および
 13) $(C=O)NR^b_2$ から選択される；

当該アルキル、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^8 から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよい；または

R^9 および R^{10} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、単環式または二環式ヘテロ環（各環が 3 ～ 7 員であり、また該窒素に加えて、N、O および S から選択される 1 個または 2 個のさらなるヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよく、当該単環式または二環式ヘテロ環は、 R^8 から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよい；

R^a は $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルである；

R^b は H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロシクリル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O)OC_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1 - C_6$ アルキルまたは $S(O)_2R^a$ である；当該アルキル、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^7 から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよい；

R^c は $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、OH または OR^a である；当該アルキル、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^7 から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよい；

X は O、 NR^e および S から選択される；また

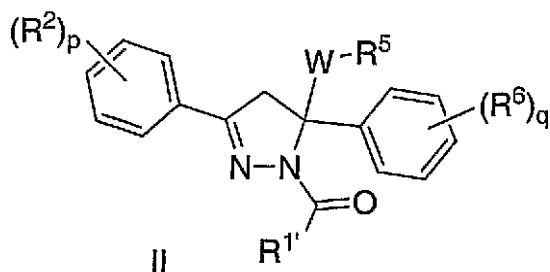
W は結合、 $C=O$ 、 $C=S$ および $CH(OH)$ から選択される；

ただし、該化合物には少なくとも 1 個のケイ素原子が存在し、さらに $-W-R^5$ は $-(C_1 - C_6)$ アルキル $-O-Si[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_3$ ではないものとする。)で示される化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 2】

式 II：

【化 2】



(式中、

a は 0 または 1 である；

b は 0 または 1 である；

m は 0、1、または 2 である；

n は 0 または 1 である；

p は 0、1、2 または 3 である；

q は 0 または 1 である；

$R^{1'}$ は、 CF_3 、 NH_2 、 $O_b(C_1 - C_{10})$ アルキル、 $O_b(C_2 - C_{10})$ ア

ルケニル、 $O_b(C_2 - C_{10})$ アルキニル、 $O_b(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $O_b(C_0 - C_6)$ アルキレン - アリール、 $O_b(C_0 - C_6)$ アルキレン - ヘテロシクリル、 $O_b(C_0 - C_6)$ アルキレン - NR^9R^{10} 、 $O_b(C_1 - C_3)$ ペルフルオロアルキル、 $(C_0 - C_6)$ アルキレン - CO_2R^a および $(C_0 - C_6)$ アルキレン - CO_2H から選択される；

当該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、 R^7 から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されてもよい；
または

R^2 は、独立して、

- 1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 2) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 3) CO_2H 、
- 4) ハロ、
- 5) CN 、
- 6) OH 、
- 7) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 8) $O_a(C=O)_b NR^9R^{10}$ 、
- 9) $S(O)_m R^a$ 、
- 10) $S(O)_2 NR^9R^{10}$ 、および
- 11) $Si(R^c)_3$ から選択される；

当該アルキル、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^7 から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されてもよい；

R^5 は、

- 1) H 、
- 2) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) アリール、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 5) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 6) $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 7) $C_1 - C_6$ アラルキル、
- 8) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 9) ヘテロシクリル、および
- 10) $Si(R^c)_3$ から選択される；

当該アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、 R^7 から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されてもよい；

R^6 は、

- 1) 水素、
- 2) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 4) CO_2H 、
- 5) ハロ、
- 6) CN 、
- 7) OH 、
- 8) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 9) $O_a(C=O)_b NR^8R^9$ 、
- 10) $S(O)_m R^a$ 、
- 11) $S(O)_2 NR^8R^9$ 、および
- 12) $Si(R^c)_3$ から選択される；

当該アルキル、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^7 から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されてもよい；

R^7 は、

- 1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 2) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 3) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 5) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) CO_2H 、
- 7) ハロ、
- 8) CN 、
- 9) OH 、
- 10) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 11) $O_a (C=O)_b NR^9 R^{10}$ 、
- 12) $S(O)_m R^a$ 、
- 13) $S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、
- 14) オキソ、
- 15) CHO 、
- 16) $(N=O) R^9 R^{10}$ 、
- 17) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、または
- 18) $Si(R^c)_3$ である；

当該アルキル、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^8 から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されてもよい；

R^8 は、

- 1) $(C=O)_r O_s (C_1 - C_{10})$ アルキル（ここで、 r および s は、独立して、0 または 1 である）、
- 2) $O_r (C_1 - C_3)$ ペルフルオロアルキル（ここで、 r は 0 または 1 である）、
- 3) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - $S(O)_m R^a$ （ここで、 m は 0、1、または 2 である）、
- 4) オキソ、
- 5) OH 、
- 6) ハロ、
- 7) CN 、
- 8) $(C=O)_r O_s (C_2 - C_{10})$ アルケニル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_2 - C_{10})$ アルキニル、
- 10) $(C=O)_r O_s (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、
- 11) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - アリール、
- 12) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - ヘテロシクリル、
- 13) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン - $N(R^b)_2$ 、
- 14) $C(O)R^a$ 、
- 15) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - CO_2R^a 、
- 16) $C(O)H$ 、
- 17) $(C_0 - C_6)$ アルキレン - CO_2H 、
- 18) $C(O)N(R^b)_2$ 、
- 19) $S(O)_m R^a$ 、
- 20) $S(O)_2 NR^9 R^{10}$ 、
- 21) $C(NH)NH_2$ ；および
- 22) $Si(R^c)_3$ から選択される；

当該アルキル、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^b 、 OH 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 CO_2H 、 CN 、 $O(C=O)C_1 - C_6$ アルキル、オキソ、および $N(R^b)_2$ から選択される 3 個までの置換基で置換されてもよい；

R^9 および R^{10} は、独立して、

- 1) H、
- 2) $(C=O)O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 4) $(C=O)O_b$ アリール、
- 5) $(C=O)O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 7) アリール、
- 8) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 9) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、
- 11) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 12) $SO_2 R^a$ 、および
- 13) $(C=O)NR^b_2$ から選択される；

当該アルキル、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^8 から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されてもよい；または

R^9 および R^{10} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、単環式または二環式ヘテロ環（各環が 3～7 員であり、また該窒素に加えて、N、O および S から選択される 1 個または 2 個のさらなるヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよく、当該単環式または二環式ヘテロ環は、 R^8 から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されてもよい；

R^a は $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルである；

R^b は H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロシクリル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O)OC_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1 - C_6$ アルキルまたは $S(O)_2 R^a$ である；当該アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、 R^7 から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されてもよい；

R^c は $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、OH または OR^a である；当該アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、 R^7 から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換されてもよい；

W は結合および CH(OH) から選択される；

ただし、該化合物には少なくとも 1 個のケイ素原子が存在し、さらに $-W-R^5$ は $-(C_1 - C_6)$ アルキル $-O-Si[(C_1 - C_6)$ アルキル] $_3$ ではないものとする。) で示される請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 3】

{ 2 - [1 - アセチル - 3 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] エチル } (ジメチル) シラノール；

{ 4 - [1 - アセチル - 3 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ブチル } (ジメチル) シラノール；

1 - アセチル - 4 - (3 - { (5 S) - 1 - アセチル - 3 - [2 - フルオロ - 5 - (トリメチルシリル) フェニル] - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } プロピル) ピペラジン；

から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 4】

請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の化合物および医薬的に許容される担体を含有してなる医薬組成物。

【請求項 5】

治療有効量の請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の化合物および医薬的に許容される担体を含有してなる、癌の治療または予防のための医薬組成物。

【請求項 6】

該癌が、脳、尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭および肺の各癌から選択されるものである

、請求項 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

該癌が、組織球リンパ腫、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、グリア芽細胞腫、および乳癌から選択されるものである、請求項 5 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

癌の治療を必要とする哺乳動物における癌の治療または予防に有用な医薬の調製のための、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 9】

有糸分裂キネシン K S P の阻害治療を必要とする哺乳動物においてかかる阻害治療に有用な医薬の調製のための、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。