

【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7月27日(2006.7.27)

【公表番号】特表2005-538062(P2005-538062A)

【公表日】平成17年12月15日(2005.12.15)

【年通号数】公開・登録公報2005-049

【出願番号】特願2004-513259(P2004-513259)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 217/24 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/472 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4725 (2006.01)**

**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/00 (2006.01)**

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

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

**A 6 1 P 37/00 (2006.01)**

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

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

【F I】

C 0 7 D 217/24 C S P

A 6 1 K 31/472

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 401/06

【手続補正書】

【提出日】平成18年6月7日(2006.6.7)

【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

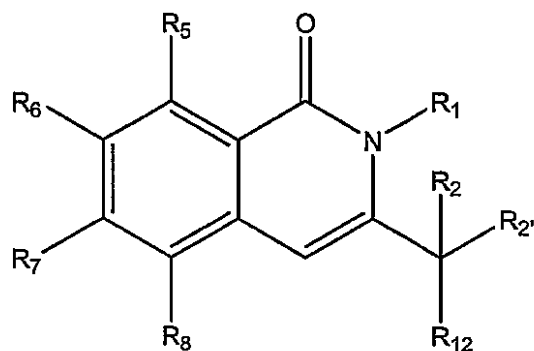
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の式 I により表わされる構造をもつ化合物

## 【化1】



(I)

[ 式中、

R<sub>1</sub>は、水素、置換されていてもよいアルキル-、置換されていてもよいアリール-、置換されていてもよいアラルキル-、置換されていてもよいヘテロアリール-、および置換されていてもよいヘテロアラルキル-から選ばれ、

R<sub>2</sub>およびR<sub>2'</sub>は、水素、置換されていてもよいアルキル-、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリール-、置換されていてもよいアラルキル-、置換されていてもよいヘテロアリール-、および置換されていてもよいヘテロアラルキル-から独立に選ばれるか、あるいはR<sub>2</sub>およびR<sub>2'</sub>は一緒になって置換されていてもよい3~7員環を形成しており、

R<sub>12</sub>は、置換されていてもよいイミダゾリル-、置換されていてもよいイミダゾリニル-、-NHR<sub>4</sub>； -N(R<sub>4</sub>)(COR<sub>3</sub>)； -N(R<sub>4</sub>)(SO<sub>2</sub>R<sub>3a</sub>)； および -N(R<sub>4</sub>)(CH<sub>2</sub>R<sub>3b</sub>)からなる群から選択され、

R<sub>3</sub>は、水素、置換されていてもよいアルキル-、置換されていてもよいアリール-、置換されていてもよいアラルキル-、置換されていてもよいヘテロアリール-、置換されていてもよいヘテロアラルキル-、R<sub>15</sub>O-およびR<sub>17</sub>-NH-から選ばれ、

R<sub>3a</sub>は、置換されていてもよいアルキル-、置換されていてもよいアリール-、置換されていてもよいアラルキル-、置換されていてもよいヘテロアリール-、置換されていてもよいヘテロアラルキル-、およびR<sub>17</sub>-NH-から選ばれ、

R<sub>3b</sub>は、水素、置換されていてもよいアルキル-、置換されていてもよいアリール-、置換されていてもよいアラルキル-、置換されていてもよいヘテロアリール-、および置換されていてもよいヘテロアラルキル-から選ばれ、

R<sub>4</sub>は、水素、置換されていてもよいアルキル-、置換されていてもよいアリール-、置換されていてもよいアラルキル-、置換されていてもよいヘテロシクリル-、および置換されていてもよいヘテロアラルキル-から選ばれ、

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、アルキルチオ、カルボキシアルキル、カルボキサミド、アミノカルボニル、置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールから独立に選ばれ、

R<sub>15</sub>は、置換されていてもよいアルキル-、置換されていてもよいアリール-、置換されていてもよいアラルキル-、置換されていてもよいヘテロアリール-、または置換されていてもよいヘテロアラルキル-であり、

R<sub>17</sub>は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロアラルキルから選ばれる ]、

式Iの化合物の医薬的に許容される塩、

式 I の化合物の医薬的に許容される溶媒和物、または、  
式 I の化合物の医薬的に許容される塩の医薬的に許容される溶媒和物。

【請求項 2】

$R_1$  が、水素、置換されていてもよい  $C_1 \sim C_8$  アルキル-、置換されていてもよいアリール-、置換されていてもよいヘテロアリール-、置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、および置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

$R_1$  が、水素、置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキル-、置換されていてもよいフェニル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、置換されていてもよいナフタレニルメチル-、置換されていてもよいフェニル-、およびナフチル-から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

$R_1$  が、置換されていてもよいフェニル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、またはナフタレニルメチル-である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

$R_1$  が、ナフチル-、フェニル-、プロモフェニル-、クロロフェニル-、メトキシフェニル-、エトキシフェニル-、トリル-、ジメチルフェニル-、クロロフルオロフェニル-、メチルクロロフェニル-、エチルフェニル-、フェネチル-、ベンジル-、クロロベンジル-、メチルベンジル-、メトキシベンジル-、シアノベンジル-、ヒドロキシベンジル-、ジクロロベンジル-、ジメトキシベンジル-、またはナフタレニルメチル-である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

$R_1$  が、ベンジルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R_2$  および  $R_{2'}$  が、水素、置換されていてもよいアルキル-、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリール-、置換されていてもよいアラルキル-、置換されていてもよいヘテロアリール-、および置換されていてもよいヘテロアラルキル-から独立に選ばれるか、または  $R_2$  および  $R_{2'}$  が一緒になって置換されていてもよい 3~7 員環を形成している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

$R_2$  が置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキル-であり、 $R_{2'}$  が水素または置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキル-である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

$R_{2'}$  が水素であり、 $R_2$  が置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキル-である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

$R_{2'}$  が水素であり、 $R_2$  がエチルまたはプロピルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

$R_2$  が *i*-プロピルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

$R_2$  または  $R_{2'}$  のどちらかが水素である場合、もう一方が水素ではない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

$R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、および  $R_8$  が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキル-、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、シアノ、アミノ、置換アミノ、またはカルバミル-から独立に選ばれる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

$R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、および  $R_8$  が独立にメトキシ、メチル、トリフルオロメチル、シアノ、水素またはハロである、請求項 13 に記載の化合物。

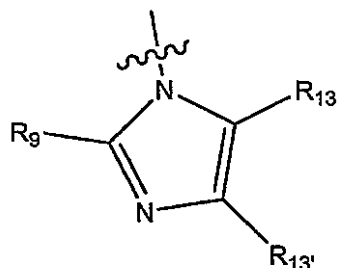
## 【請求項 15】

$R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、および $R_8$ の内の1つだけが水素ではない、請求項14に記載の化合物。

## 【請求項 16】

$R_{12}$ が、次の式

## 【化2】



[ 式中、

$R_9$ は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル-、置換されていてもよいアリール-、置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、および置換されていてもよいヘテロアリール-から選ばれ、

$R_{13}$ および $R_{13}'$ は独立に水素、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル-、置換されていてもよいアリール-、または置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-である ]  
をもつ置換されていてもよいイミダゾリル-である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 17】

$R_9$ が、低級アルキル；フェニル-；または、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、もしくはハロの群の1つ以上で置換されたフェニル-である、請求項16に記載の化合物

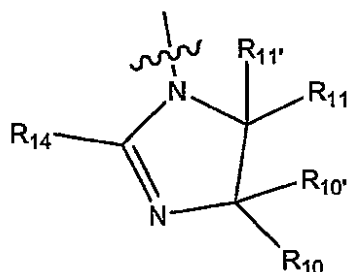
## 【請求項 18】

$R_{13}$ が水素であり、 $R_{13}'$ が置換されていてもよい置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル-である、請求項16に記載の化合物。

## 【請求項 19】

$R_{12}$ が次の式

## 【化3】



[ 式中、

$R_{14}$ は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル-、置換されていてもよいアリール-、置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、置換されていてもよいヘテロアリール-、置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-から選ばれ、

$R_{10}$ 、 $R_{10}'$ 、 $R_{11}$ および $R_{11}'$ は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル-、置換されていてもよいアリール-、および置換されていてもよいアリール $C_1 \sim C_4$ -アルキル-から独立に選ばれる ]

をもつ置換されていてもよいイミダゾリンである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 20】

$R_{10}$ 、 $R_{10'}$ 、 $R_{11}$ 、および $R_{11'}$ が独立に水素または置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル-である、請求項 19 に記載の化合物。

## 【請求項 21】

$R_{12}$ が $-NHR_4$ 、 $-NR_4(COR_3)$ 、 $NR_4(SO_2R_{3a})$ 、または $-NR_4(CH_2R_{3b})$ であり、 $R_4$ が $R_{16}$ -アルキレン-であり、 $R_{16}$ がアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、グアニジン、ヒドロキシル-、およびN-ヘテロシクリル-から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 22】

$R_{12}$ が $-NR_4(COR_3)$ であり、 $R_3$ が、水素、置換されていてもよいアルキル-、置換されていてもよいアラルキル-、置換されていてもよいヘテロアラルキル-、置換されていてもよいヘテロアリール-、置換されていてもよいアリール-、 $R_{15}O$ -および $R_{17}NH$ - [ 式中、 $R_{15}$ は置換されていてもよいアルキルおよび置換されていてもよいアリールから選ばれ、 $R_{17}$ は水素、置換されていてもよいアルキルおよび置換されていてもよいアリール-から選ばれる ] から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 23】

$R_{12}$ が $-NR_4(COR_3)$ であり、 $R_3$ がトリル-、ハロフェニル-、ハロメチルフェニル-、ヒドロキシメチルフェニル-、メチレンジオキシフェニル-、ホルミルフェニルまたはシアノフェニル-である、請求項 22 に記載の化合物。

## 【請求項 24】

$R_{3a}$ が、 $C_1 \sim C_{13}$ アルキル-；フェニル-；ナフチル-；シアノ、ハロ、低級アルキル-、低級アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、またはトリフルオロメチル-で置換されたフェニル；ピフェニルおよびヘテロアリール-から選ばれる、請求項 21 に記載の化合物。

## 【請求項 25】

$R_{3b}$ が、 $C_1 \sim C_{13}$ アルキル-；置換低級アルキル-；フェニル-；ナフチル-；シアノ、ハロ、低級アルキル-、低級アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、またはトリフルオロメチル-で置換されたフェニル；ピフェニル-、ベンジルおよびヘテロシクリル-；から選ばれる、請求項 21 に記載の化合物。

## 【請求項 26】

$R_1$ が、置換されていてもよいアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、置換されていてもよいヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-、またはナフタレニルメチルであり、

$R_2$ が、置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ -アルキル-であり、

$R_{2'}$ が、水素であり、

$R_7$ が、水素、メチル、またはシアノであり、

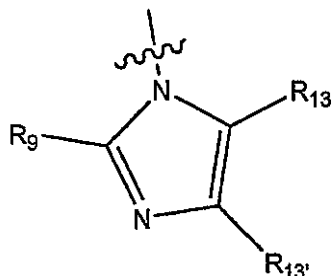
$R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_8$ が、水素であり、

$R_{12}$ が、置換されていてもよいイミダゾリル-、置換されていてもよいイミダゾリニル-、 $-NHR_4$ ； $-N(R_4)(COR_3)$ ； $-N(R_4)(SO_2R_{3a})$ ；または $-N(R_4)(CH_2R_{3b})$ である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 27】

$R_{12}$ が、次の式

## 【化 4】



[ 式中、

$R_9$  は、低級アルキル；フェニル-；または、次の基：メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、またはハロの1つ以上で置換されたフェニル-であり、

$R_{13}$  は、水素であり、

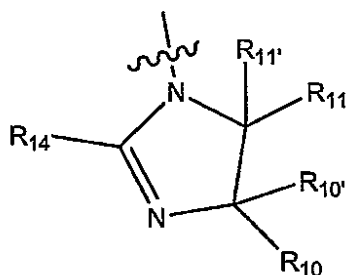
$R_{13}$  は、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル-である ]

をもつ置換されていてもよいイミダゾリル-である、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

$R_{12}$  が、次の式

【化 5】



「 式中、

$R_{14}$  は、低級アルキル；フェニル-；または、次の基：メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、またはハロの1つ以上で置換されたフェニル-であり、

$R_{10}$ 、 $R_{10}'$ 、 $R_{11}'$ 、および $R_{11}$ は独立に水素または置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル-である ]

をもつ置換されていてもよいイミダゾリニル-である、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

$R_{12}$  が $-NHR_4$ であり； $R_4$ が、水素、置換されていてもよいアルキル-、置換されていてもよいアリール-、置換されていてもよいアララルキル-、置換されていてもよいヘテロアララルキル-、および置換されていてもよいヘテロシクリル-から選ばれる；請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

$R_3$  が、水素、置換されていてもよいアルキル-、置換されていてもよいアララルキル-、置換されていてもよいヘテロアララルキル-、置換されていてもよいヘテロアリール-、置換されていてもよいアリール-、 $R_{15}O$ -および $R_{17}-NH$ - [ 式中、 $R_{15}$ は置換されていてもよいアルキルおよび置換されていてもよいアリールから選ばれ、 $R_{17}$ は、水素、置換されていてもよいアルキルおよび置換されていてもよいアリールから選ばれる ] から選ばれる、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

$R_4$  が $R_{16}$ -アルキレン-であり、 $R_{16}$ が、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、ヒドロキシル-、およびN-ヘテロシクリル-から選ばれる、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

$R_4$  が、水素、置換されていてもよいアルキル-、置換されていてもよいアリール-、置換されていてもよいアララルキル-、置換されていてもよいヘテロアララルキル-、および置換されていてもよいヘテロシクリル-から選ばれ、

$R_3$  が、置換されていてもよいアルキル-；アリール-；置換アリール-；ベンジル-；および、置換されていてもよいヘテロアリール-から選択される、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

$R_3$  が、トリル-、ハロフェニル-、ハロメチルフェニル-、ヒドロキシメチルフェニル-、メチレンジオキシフェニル-、ホルミルフェニルまたはシアノフェニル-である、請求項 3

2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

$R_{12}$  が  $-N(R_4)(CH_2R_{3b})$  であり、

$R_4$  が、水素、置換されていてもよいアルキル-、置換されていてもよいアリール-、置換されていてもよいアラルキル-、置換されていてもよいヘテロアラルキル-、および置換されていてもよいヘテロシクリル-から選ばれ、

$R_{3b}$  が、1 つ以上のハロ、メチル-、シアノ、トリフルオロメチル-、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、またはメトキシカルボニル基で置換されたフェニル；ピペリジニル-；およびナフチル-から選ばれる、

請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

$R_{12}$  が、 $-NR_4(SO_2R_{3a})$  であり、

$R_4$  が、水素、置換されていてもよいアルキル-、置換されていてもよいアリール-、置換されていてもよいアラルキル-、置換されていてもよいヘテロアラルキル-、および置換されていてもよいヘテロシクリル-から選ばれ、

$R_{3a}$  が、ハロ、低級アルキル-、低級アルコキシ、シアノ、ニトロ、メチレンジオキシ、またはトリフルオロメチル-で置換されたフェニル；および、ナフチル-から選ばれる、  
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

$R_2$  および  $R_2'$  が、それぞれ R-配置をもつ立体中心に結合している、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 7】

請求項 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、塩、またはその溶媒和物と、医薬賦形剤を含む組成物。

【請求項 3 8】

前記組成物がさらに、式 I の化合物もしくはその塩、溶媒和物、またはその塩の溶媒和物以外の化学療法薬を含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記組成物がさらにタキサンを含む、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

前記組成物がさらにピンカアルカロイドを含む、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記組成物がさらにトポイソメラーゼ I 阻害薬を含む、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

K S P キネシンに、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を接触させることを含んでなる、in vitroにおける K S P キネシン活性の変調方法。

【請求項 4 3】

K S P キネシンに、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を接触させることを含んでなる、in vitroにおける K S P の阻害方法。

【請求項 4 4】

請求項 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含んでなる、細胞増殖性疾患の治療のための医薬組成物。

【請求項 4 5】

請求項 3 7 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の組成物を含んでなる、細胞増殖性疾患の治療のための医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記疾患が、癌、過形成、再狭窄、心臓肥大、免疫障害、および炎症からなる群から選択される、請求項 4 4 または 4 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

細胞増殖性疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項

に記載の化合物の使用。

【請求項 48】

KSPキネシン活性が関連する疾患を治療するための医薬の製造のための、請求項 47  
に記載の化合物の使用。