

【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24年7月19日 (2012.7.19)

【公表番号】特表2010-530885(P2010-530885A)

【公表日】平成22年9月16日 (2010.9.16)

【年通号数】公開・登録公報2010-037

【出願番号】特願2010-513424(P2010-513424)

【国際特許分類】

C 0 7 D 239/92 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 409/06 (2006.01)

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 239/92 C S P

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/517

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 409/06

C 0 7 D 409/12

【手続補正書】

【提出日】平成23年5月13日 (2011.5.13)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 2 0 】

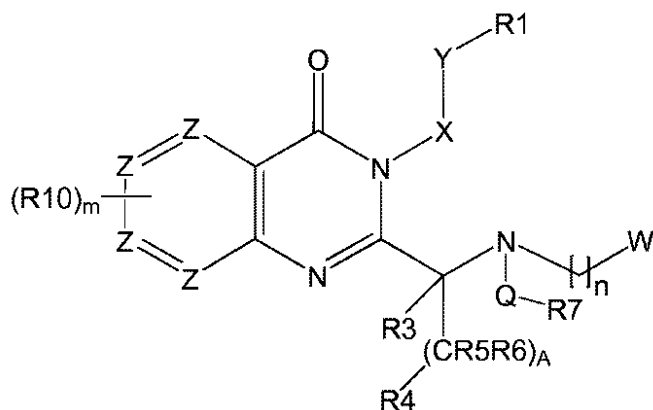
一実施形態では、式 I の化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグもしくは代謝産物を、第 2 の化学療法剤と合わせて投与する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

( 項目 1 )

式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩：

## 【化 1 0 6】



(I)

(式中、

m、n および A は、0、1、2、3 および 4 からなる群から独立に選択され、

R 1 は、H、アルキル、アリール、置換アリール、ハロアリール、フルオロアリール、ピ  
アリールまたはビスアリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、シクロアルキ  
ル、ヘテロシクリル、ハロアルキルおよびペルフルオロアルキルからなる群から選択され

、  
Y は、結合、-C=O、-S=O および -S(O)<sub>2</sub> からなる群から選択され、

X は NR 2、O、S および CHR 2 からなる群から選択され、R 1 と R 2 は一緒になって  
環を形成することができ、X が CHR 2 である場合、R 4 はアルキニルまたはアルケニル  
であり、

R 2 は、水素、低級アルキルを含むアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテ  
ロアリール、アルキルヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルおよびペルフル  
オロアルキルからなる群から選択され、

R 3 は、H、アルキル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、  
ペルフルオロアルキル、アルケニルおよびアルキニルから選択され、

R 4 は、H、アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキ  
ニルおよび S-アルキルから選択され、

各 R 5 および各 R 6 は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、窒素、アミノ、シアノ、アルコキ  
シ、アルキルチオ、メチレンジオキシもしくはハロアルキルオキシ；またはアルキル、ア  
ルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ  
、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、カルボキシアミノ、  
カルボキシアミド、アミノカルボニルおよびアルキルスルホンアミドからなる群から独立  
に選択され、

Q は存在しないか、または -CO、-COO、-CONR 1 1、-C(=S)、-CH 2  
、-SO および -SO 2 からなる群から選択され、

R 7 は、水素、アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、複素環で置換  
されたアリールからなる群から選択され、

W は H または NR 8 R 9 から選択され、ここで、R 8 および R 9 は、水素、アルキル、ア  
リール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、COR 1 3、-CO 2 R 1 3、-C  
ONR 1 4 R 1 4、-SOR 1 3、-SO 2 R 1 3、-C(=S)R 1 4、-C(=NH)  
R 1 4、および -C(=S)NR 1 4 R 1 5 からなる群から独立に選択されるか、R 8  
と R 9 は、それらが結合している N と一緒になって任意選択で複素環または置換複素環を  
形成しており、

各 Z は N および C からなる群から独立に選択され、すべての Z が N である場合、m は 0 で  
あり、

各 R 1 0 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、メチレンジオキシまたはハロアルキルオキシ；アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、カルボキシアミノ、カルボキシアミド、アミノカルボニルおよびアルキルスルホンアミドからなる群から独立に選択され、

R 1 1、R 1 2、R 1 3、R 1 4 および R 1 5 は、水素、アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、オキサアルキル、オキサアルキルアリールおよび置換オキサアルキルアリールからなる群から独立に選択される）。

( 項目 2 )

A は 0、1、または 2 である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 3 )

A が 1 または 2 であり、そして各 R 5 および各 R 6 は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、窒素、アミノ、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、メチレンジオキシもしくはハロアルキルオキシ；またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、カルボキシアミノ、カルボキシアミド、アミノカルボニルおよびアルキルスルホンアミドからなる群から独立に選択される、項目 2 に記載の化合物。

( 項目 4 )

A が 1 であり、R 5 および R 6 が H である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 5 )

m は 1 である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 6 )

n は 4 である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 7 )

n は 2 である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 8 )

R 8 および R 9 は H である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 9 )

X は N R 2 である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 1 0 )

X は N H 2 である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 1 1 )

X は O または S である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 1 2 )

X は C H R 2 である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 1 3 )

X はエチニルである、項目 1 2 に記載の化合物。

( 項目 1 4 )

Y は結合である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 1 5 )

R 1 はフェニルである、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 1 6 )

R 2 は H である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 1 7 )

R 3 は H である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 1 8 )

R 4 はエチニル、メチル、エチル、プロピルまたは t e r t - ブチルである、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 1 9 )

R 5 および R 6 は H である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 2 0 )

Q は C O<sub>2</sub>、C H<sub>2</sub>、C H R 1 2 または S O<sub>2</sub> である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 2 1 )

R 7 は非置換または置換フェニルである、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 2 2 )

W は H である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 2 3 )

R 8 および R 9 は H である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 2 4 )

N - ( 3 - アミノ - プロピル ) - 3 - クロロ - N - [ ( R ) - 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル ) - ブト - 3 - イニル ] - 2 - フルオロ - ベンズアミド、N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - [ 1 - ( 3 - アニリノ - 6 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) プロピル ] - 4 - メチルベンズアミド、2 - { ( R ) - 1 - [ ( 3 - アミノ - プロピル ) - ベンジル - アミノ ] - プロピル } - 7 - クロロ - 3 - フェニルアミノ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、2 - { ( R ) - 1 - [ ( 3 - アミノ - プロピル ) - ( 4 - メチル - ベンジル ) - アミノ ] - ブト - 3 - イニル } - 7 - クロロ - 3 - フェニルアミノ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、N - ( 2 - アミノエチル ) - N - [ 1 - ( 3 - アニリノ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) プロピル ] - 3 - クロロ - 2 - フルオロベンズアミド、N - ( 3 - アミノ - プロピル ) - N - [ 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル ) - 3 - メチルスルファニル - プロピル ] - 4 - ピラゾール - 1 - イル - ベンズアミド、N - ( 3 - アミノ - プロピル ) - N - [ ( R ) - 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル ) - ブト - 3 - イニル ] - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド、N - ( 3 - アミノ - プロピル ) - N - [ ( R ) - 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル ) - プロピル ] - 3 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド、N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - [ 1 - ( 3 - アニリノ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) ベンチル ] - 4 - メチルベンズアミド、N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - [ 1 - ( 3 - アニリノ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 3 , 3 - ジメチルブチル ] - 4 - プロモベンズアミド、N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - [ 1 - ( 3 - アニリノ - 6 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) プロピル ] - 4 - メチルベンズアミド、N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - [ 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェノキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) プロピル ] - 4 - メチルベンズアミド、および N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - アニリノ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) プロピル ] - 1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホンアミド、N - ( 3 - アミノ - プロピル ) - N - [ ( R ) - 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル - ブト - 3 - イニル ] - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ - ベンズアミド、( R ) - N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - ( 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - ( フェニルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) ブト - 3 - イニル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロベンズアミド、N - ( 3 - アミノプロピル ) - 3 - クロロ - N - ( 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - ( フェニルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) ペント - 3 - イニル ) - 2 - フルオロベンズアミド、N - ( 3 - アミノ - プロピル ) - N - [ ( R ) - 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル ) - ブト - 3 - イニル ] - 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - メチル - ベンズアミド、( R ) - N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - ( 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) ブト - 3 - イニル ) - 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンズ

アミド、(R)-N-(3-アミノプロピル)-N-(1-(7-クロロ-4-オキソ-3-フェニルアミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プト-3-イニル)-2,3-ジフルオロ-4-メトキシベンズアミド、(R)-N-(3-アミノプロピル)-4-クロロ-N-(1-(7-クロロ-4-オキソ-3-フェニルアミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プト-3-イニル)-2,6-ジフルオロ-ベンズアミド、(R)-N-(3-アミノプロピル)-N-(1-(7-クロロ-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プト-3-イニル)-3,5-ジフルオロベンズアミド、(R)-N-(3-アミノプロピル)-N-(1-(7-クロロ-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プト-3-イニル)-2,3,5-トリフルオロベンズアミド、(R)-N-(3-アミノプロピル)-N-(1-(7-クロロ-4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プト-3-イニル)-2,3-ジフルオロベンズアミドからなる群から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目25)

項目1に記載の化合物を、薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物。

(項目26)

第2の化学療法剤をさらに含む、項目25に記載の医薬組成物。

(項目27)

前記第2の化学療法剤が、タモキシフェン、ラロキシフェン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、シクロホスファミド、ロバスタチン、ミノシン、ゲムシタビン、araC、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、ドセタキセル、ゴセレリン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ノコダゾール、テニボシド、エトボシド、エボチロン、ナベルピン、カンプトテシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、ミトキサントロン、アムサクリン、ドキシソルビシン、エビルビシン、イダルビシンイマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ソラフェニブ、スニチニブリンゴ酸塩、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブおよびベバシズマブからなる群から選択される、項目26に記載の医薬組成物。

(項目28)

細胞増殖性障害を治療する方法であって、該治療を必要とする対象に項目1に記載の治療有効量の式Iの化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグもしくは代謝産物を、薬学的に許容される担体と組み合わせて投与することを含み、該細胞増殖性障害が治療される方法。

(項目29)

前記細胞増殖性障害が前癌状態である、項目28に記載の方法。

(項目30)

前記細胞増殖性障害が癌である、項目28に記載の方法。

(項目31)

前記癌が、腺癌、扁平上皮癌、肉腫、リンパ腫、多発性骨髄腫または白血病である、項目28に記載の方法。

(項目32)

前記癌が、肺癌、結腸癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、急性白血病、慢性白血病、多重黒色腫、卵巣癌、悪性神経膠腫、平滑筋肉腫、肝細胞癌、または頭部癌および頸部癌である、項目28に記載の方法。

(項目33)

前記式Iの化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグもしくは代謝産物を、第2の化学療法剤と合わせて投与する、項目28に記載の方法。

(項目34)

前記第2の化学療法剤が、タモキシフェン、ラロキシフェン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、シクロホ

スファミド、ロバスタチン、ミノシン、ゲムシタピン、a r a C、5 - フルオロウラシル、メトトレキサート、ドセタキセル、ゴセレリン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ノコダゾール、テニボシド、エトボシド、エボチロン、ナベルピン、カンプトテシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、ミトキサントロン、アムサクリン、ドキシソルピシン、エビルピシン、イダルビシンイマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ソラフェニブ、スニチニブリンゴ酸塩、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブおよびベバシズマブからなる群から選択される、項目 3 3 に記載の方法。

( 項目 3 5 )

前記癌治療が、腫瘍サイズの縮小、腫瘍増殖の遅延、患者の生存率の向上、または患者の生活の質の向上を含む、項目 2 8 に記載の方法。

( 項目 3 6 )

前記癌が、原発性癌または転移性癌である、項目 2 8 に記載の方法。

( 項目 3 7 )

立体配置が「 R 」配置である、項目 1 に記載の化合物。

【 手続補正 2 】

【 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

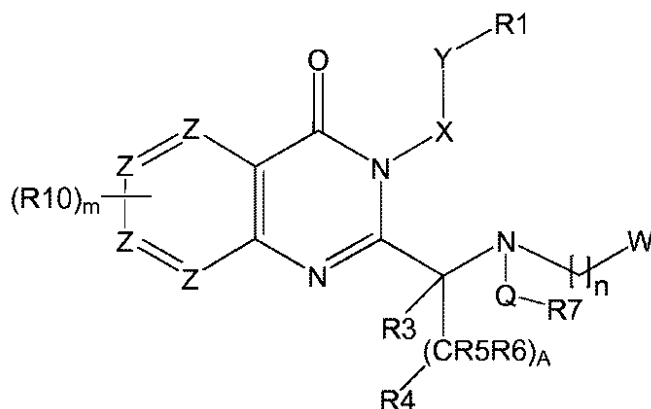
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩：

【 化 1 0 6 】



(I)

( 式中、

m、n および A は、0、1、2、3 および 4 からなる群から独立に選択され、

R 1 は、H、アルキル、アリール、置換アリール、ハロアリール、フルオロアリール、ピアリールまたはビスアリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロアルキルおよびペルフルオロアルキルからなる群から選択され、

Y は、結合、- C = O、- S = O および - S ( O ) 2 からなる群から選択され、

X は N R 2、O、S および C H R 2 からなる群から選択され、R 1 と R 2 は一緒になって環を形成することができ、X が C H R 2 である場合、R 4 はアルキニルまたはアルケニルであり、

R 2 は、水素、低級アルキルを含むアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルおよびペルフル

オロアルキルからなる群から選択され、

R 3 は、H、アルキル、アリール、置換アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、ペルフルオロアルキル、アルケニルおよびアルキニルから選択され、

R 4 は、H、アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニルおよび S - アルキルから選択され、

各 R 5 および各 R 6 は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、窒素、アミノ、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、メチレンジオキシもしくはハロアルキルオキシ；またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、カルボキシアミノ、カルボキシアミド、アミノカルボニルおよびアルキルスルホンアミドからなる群から独立に選択され、

Q は存在しないか、または - CO、- COO、- CONR 1 1、- C(=S)、- CH 2、- SO および - SO 2 からなる群から選択され、

R 7 は、水素、アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、複素環で置換されたアリールからなる群から選択され、

W は H または NR 8 R 9 から選択され、ここで、R 8 および R 9 は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、COR 1 3、- CO 2 R 1 3、- CONR 1 4 R 1 4、- SOR 1 3、- SO 2 R 1 3、- C(=S)R 1 4、- C(=NH)R 1 4、および - C(=S)NR 1 4 R 1 5 からなる群から独立に選択されるか、R 8 と R 9 は、それらが結合している N と一緒になって任意選択で複素環または置換複素環を形成しており、

各 Z は N および C からなる群から独立に選択され、すべての Z が N である場合、m は 0 であり、

各 R 1 0 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、メチレンジオキシまたはハロアルキルオキシ；アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、カルボキシアミノ、カルボキシアミド、アミノカルボニルおよびアルキルスルホンアミドからなる群から独立に選択され、

R 1 1、R 1 2、R 1 3、R 1 4 および R 1 5 は、水素、アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、オキサアルキル、オキサアルキルアリールおよび置換オキサアルキルアリールからなる群から独立に選択される)。

【請求項 2】

A は 0、1、または 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A が 1 または 2 であり、そして各 R 5 および各 R 6 は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、窒素、アミノ、シアノ、アルコキシ、アルキルチオ、メチレンジオキシもしくはハロアルキルオキシ；またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルカルボキシ、カルボキシアミノ、カルボキシアミド、アミノカルボニルおよびアルキルスルホンアミドからなる群から独立に選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

A が 1 であり、R 5 および R 6 が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

m は 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

n は 4 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

n は 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R 8 および R 9 は H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

X は N R 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

X は N H 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

X は O または S である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

X は C H R 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

X はエチニルである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

Y は結合である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

R 1 はフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R 2 は H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

R 3 は H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

R 4 はエチニル、メチル、エチル、プロピルまたは t e r t - ブチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

R 5 および R 6 は H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

Q は C O、C H<sub>2</sub>、C H R 1 2 または S O<sub>2</sub> である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

R 7 は非置換または置換フェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

W は H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 23】

R 8 および R 9 は H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

N - ( 3 - アミノ - プロピル ) - 3 - クロロ - N - [ ( R ) - 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル ) - ブト - 3 - イニル ] - 2 - フルオロ - ベンズアミド、N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - [ 1 - ( 3 - アニリノ - 6 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) プロピル ] - 4 - メチルベンズアミド、2 - { ( R ) - 1 - [ ( 3 - アミノ - プロピル ) - ベンジル - アミノ ] - プロピル } - 7 - クロロ - 3 - フェニルアミノ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、2 - { ( R ) - 1 - [ ( 3 - アミノ - プロピル ) - ( 4 - メチル - ベンジル ) - アミノ ] - ブト - 3 - イニル } - 7 - クロロ - 3 - フェニルアミノ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、N - ( 2 - アミノエチル ) - N - [ 1 - ( 3 - アニリノ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) プロピル ] - 3 - クロロ - 2 - フルオロベンズアミド、N - ( 3 - アミノ - プロピル ) - N - [ 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル ) - 3 - メチルスルファニル - プロピル ] - 4 - ピラゾール - 1 - イル - ベンズアミド、N - ( 3 - アミノ - プロピル ) - N - [ ( R ) - 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル ) - ブト - 3 - イニル ] - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド、N - ( 3 - アミノ - プロピル ) - N - [ ( R ) - 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル ) - プロピル ] - 3 -



フルオロ - ベンゼンスルホンアミド、N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - [ 1 - ( 3 - アニリノ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) ペンチル ] - 4 - メチルベンズアミド、N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - [ 1 - ( 3 - アニリノ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 3 , 3 - ジメチルブチル ] - 4 - プロモベンズアミド、N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - [ 1 - ( 3 - アニリノ - 6 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) プロピル ] - 4 - メチルベンズアミド、N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - [ 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェノキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) プロピル ] - 4 - メチルベンズアミド、および N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - アニリノ - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) プロピル ] - 1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホンアミド、N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - [ ( R ) - 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル - ブト - 3 - イニル ) - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロ - ベンズアミド、( R ) - N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - ( 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - ( フェニルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) ブト - 3 - イニル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラフルオロベンズアミド、N - ( 3 - アミノプロピル ) - 3 - クロロ - N - ( 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - ( フェニルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) ペント - 3 - イニル ) - 2 - フルオロベンズアミド、N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - [ ( R ) - 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - ブト - 3 - イニル ] - 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - メチル - ベンズアミド、( R ) - N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - ( 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) ブト - 3 - イニル ) - 2 , 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシベンズアミド、( R ) - N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - ( 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) ブト - 3 - イニル ) - 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - メトキシベンズアミド、( R ) - N - ( 3 - アミノプロピル ) - 4 - クロロ - N - ( 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) ブト - 3 - イニル ) - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンズアミド、( R ) - N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - ( 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - ( フェニルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) ブト - 3 - イニル ) - 3 , 5 - ジフルオロベンズアミド、( R ) - N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - ( 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - ( フェニルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) ブト - 3 - イニル ) - 2 , 3 , 5 - トリフルオロベンズアミド、( R ) - N - ( 3 - アミノプロピル ) - N - ( 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - ( フェニルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) ブト - 3 - イニル ) - 2 , 3 - ジフルオロベンズアミドからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

請求項 1 に記載の化合物を、薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項 2 6】

第 2 の化学療法剤をさらに含む、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記第 2 の化学療法剤が、タモキシフェン、ラロキシフェン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、シクロホスファミド、ロバスタチン、ミノシン、ゲムシタビン、a r a C、5 - フルオロウラシル、メトトレキサート、ドセタキセル、ゴセレリン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ノコダゾール、テニポシド、エトポシド、エポチロン、ナベルピン、カンプトテシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、ミトキサントロン、アムサクリン、ドキシソルビシン、エピルビシン、イダルビシンイマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ソラフェニブ、スニチニブリンゴ酸塩、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブおよびベバシズマブ

からなる群から選択される、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

細胞増殖性障害を治療するための組成物であって、請求項 1 に記載の治療有効量の式 I の化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグもしくは代謝産物を、薬学的に許容される担体と組み合わせて含む、組成物。

【請求項 29】

前記細胞増殖性障害が前癌状態である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記細胞増殖性障害が癌である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記癌が、腺癌、扁平上皮癌、肉腫、リンパ腫、多発性骨髄腫または白血病である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記癌が、肺癌、結腸癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、急性白血病、慢性白血病、多重黒色腫、卵巣癌、悪性神経膠腫、平滑筋肉腫、肝細胞癌、または頭部癌および頸部癌である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 33】

第 2 の化学療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記第 2 の化学療法剤が、タモキシフェン、ラロキシフェン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、シクロホスファミド、ロバスタチン、ミノシン、ゲムシタピン、*ara C*、5 - フルオロウラシル、メトトレキサート、ドセタキセル、ゴセレリン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ノコダゾール、テニポシド、エトポシド、エポチロン、ナベルピン、カンプトテシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、ミトキサントロン、アムサクリン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシンイマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ソラフェニブ、スニチニブリンゴ酸塩、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブおよびベバシズマブからなる群から選択される、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記癌治療が、腫瘍サイズの縮小、腫瘍増殖の遅延、患者の生存率の向上、または患者の生活の質の向上を含む、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記癌が、原発性癌または転移性癌である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 37】

立体配置が「R」配置である、請求項 1 に記載の化合物。