

【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】令和 2 年 11 月 26 日 (2020.11.26)

【公表番号】特表 2019-530724 (P2019-530724A)

【公表日】令和 1 年 10 月 24 日 (2019.10.24)

【年通号数】公開・登録公報 2019-043

【出願番号】特願 2019-520406 (P2019-520406)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/5513 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/554 (2006.01)

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/5513

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/04

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/554

A 6 1 K 31/553

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 10 月 13 日 (2020.10.13)

【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

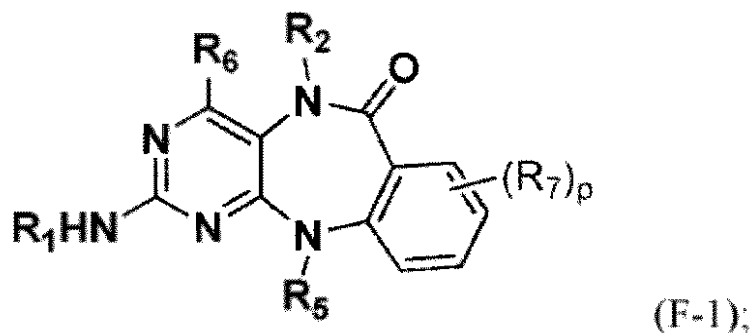
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 F - 1 :

## 【化 1】



(式中、

$R_1$  は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環式部または炭素環式部であり、ここで、 $R_1$  は任意選択的に置換されていてもよく；

$R_2$  は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり；

$R_5$  は、水素、任意選択的に置換されているアルキル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されている炭素環式部であり；

$R_6$  は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり；

各  $R_7$  は独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部、炭素環式部、アルコキシ、NH (アルキル)、NH (アリール)、N (アルキル) (アルキル) もしくは N (アルキル) (アリール) (これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよい)；ハロ、ニトロまたはシアノであり；

$p$  は 0 ~ 4 である)

の化合物；またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグを含んでなる医薬組成物であって、

該医薬組成物が、対象のダブルコルチン様キナーゼ (DCLK1) および / または DCLK2 によって媒介される疾患の治療に用いるため；DCLK1 / 2 依存性細胞増殖の低減に用いるため；または、DCLK1 / 2 の阻害を、かかる治療を必要とすると認定された対象において行うため；に用いられ、

前記対象が、好ましくはヒトである、  
医薬組成物。

## 【請求項 2】

$R_2$  が、

(i) 非置換のアルキル；

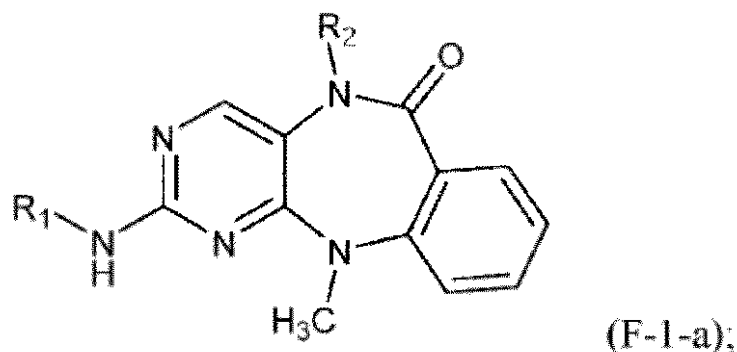
(ii) メチル、エチル、プロピルまたはイソ - プロピルであり、これらの各々が 1 種類以上のハロゲンと任意選択的に置換されていてもよい；または

(iii)  $-CH_2-CH_2F$ 、 $-CH_2-CHF_2$  または  $-CH_2-CF_3$  である；  
ことを特徴とする、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

前記化合物が式 F - 1 - a：

## 【化 2】



のもの；またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

$R_1$  が、

(i) メチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、ブチル、s - ブチル、t - ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジノ、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、キノリニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、フラニル、イソキノリニル、イミアゾリルまたはトリアゾリルであり、これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよい；

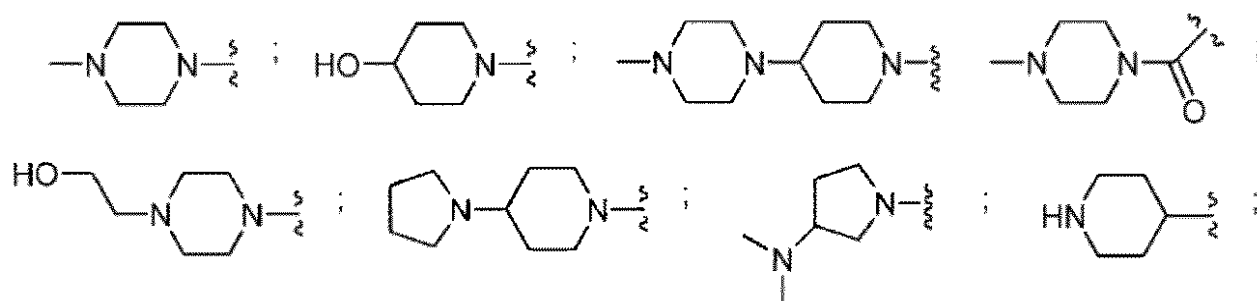
(ii) フェニルまたはピリジルであり、これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよい；

(iii) ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $NH(R_A)$ 、 $N(R_A)$  ( $R_A$ )、 $CO_2H$ 、 $C(O)R_A$ 、 $C(O)OR_A$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(R_A)$ 、 $C(O)N(R_A)(R_A)$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、アルコキシ、ヘテロアリール、複素環式部および炭素環式部（これらの各々は、さらに置換されていてもよい）から選択される 0 ~ 4 個の置換基で置換されており、

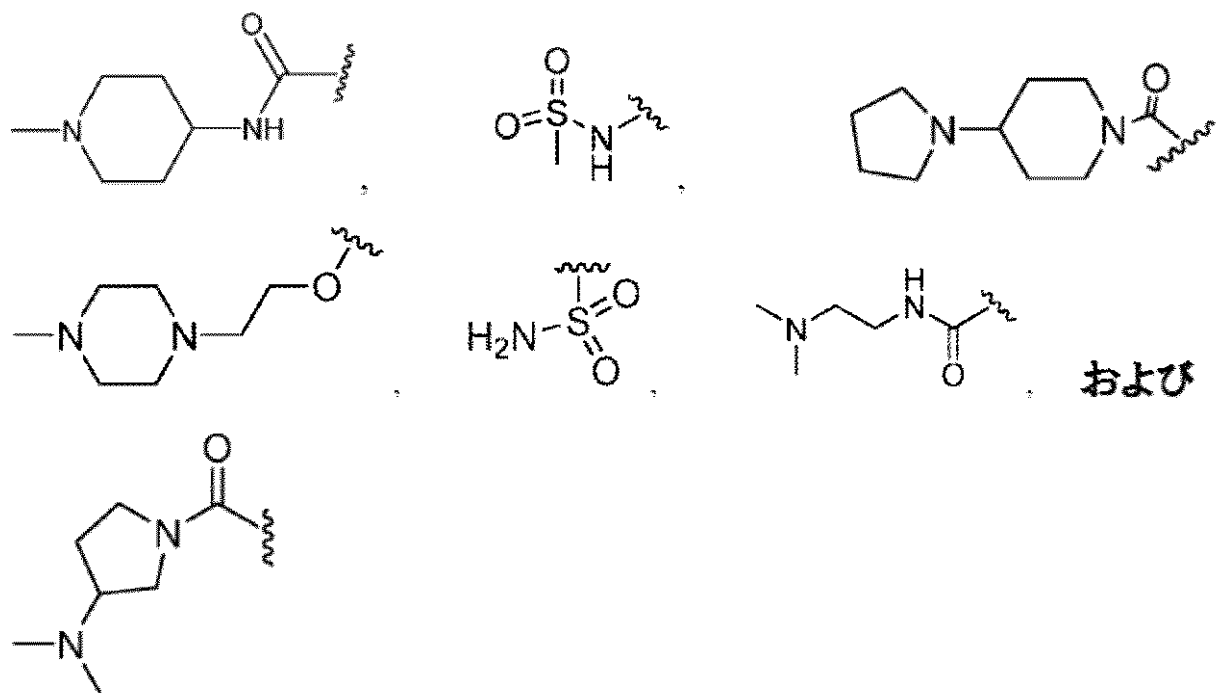
ここで、各  $R_A$  は、アルキル、アルケニル、炭素環式部、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式部から独立して選択されるか、または同じ原子上の 2 つの  $R_A$  が一体となって複素環式を形成しており、各々、さらに置換されていてもよい；

(iv) アルコキシ、 $CO_2Me$ 、

【化 3 - 1】



## 【化 3 - 2】



から選択される 0 ～ 4 個の置換基で置換されている；

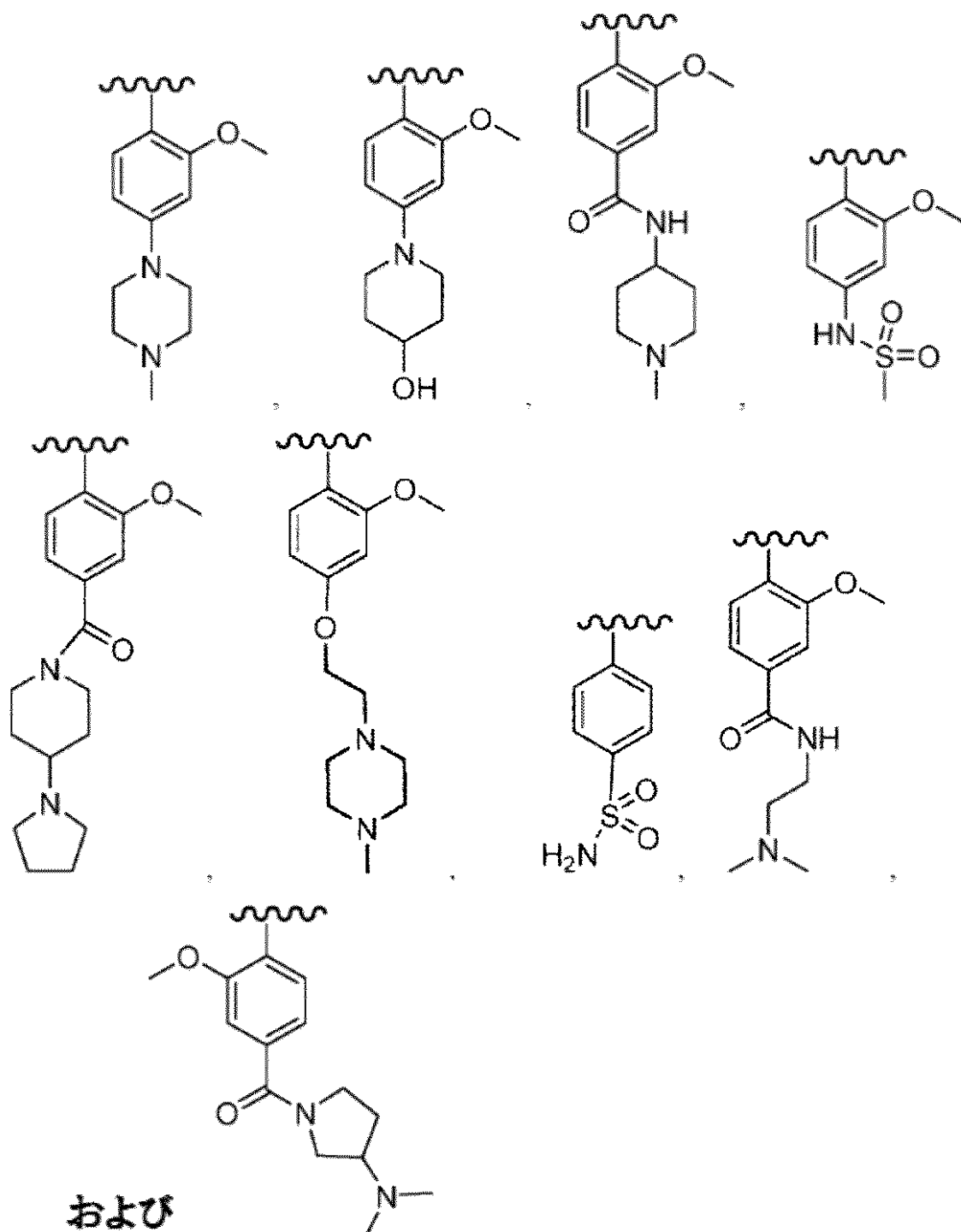
(v) フェニル、ピリジル、ピリミジニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニルまたはビシクロ[1.1.1]ペント-1-イルであり、これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよい；

(vi) ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $\text{NH}(\text{R}_\text{A})$ 、 $\text{N}(\text{R}_\text{A})(\text{R}_\text{A})$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_\text{A}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{A}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}_\text{A})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})(\text{R}_\text{A})$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、アルコキシ、ヘテロアリール、複素環式、炭素環式部、 $\text{SO}_2(\text{R}_\text{A})$ 、 $\text{SO}_3(\text{R}_\text{A})$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A})(\text{R}_\text{A})$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{R}_\text{A})$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{PO}(\text{OR}_\text{A})(\text{OR}_\text{A})$  または  $\text{PO}(\text{OR}_\text{A})(\text{R}_\text{A})$  (これらの各々は、さらに置換されていてもよい) から選択される 0 ～ 4 個の置換基で置換されており、

ここで、各  $\text{R}_\text{A}$  は、アルキル、アルケニル、炭素環式部、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式部から独立して選択されるか、または同じ原子上の 2 つの  $\text{R}_\text{A}$  が一体となって複素環式を形成しており、各々、さらに置換されていてもよい；または、

(vii)

## 【化 4】



からなる群より選択される；

ことを特徴とする、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

前記化合物が DCLK 1 および / または DCLK 2 を阻害する、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 6】

前記疾患が、

( i ) がんまたは増殖性疾患であり、好ましくは、バレット食道、食道癌、唾液腺悪性腫瘍、結腸癌および結腸直腸癌、胃癌、膵癌、皮膚癌および神経芽細胞腫である、または  
( i i ) 肝疾患であり、好ましくは脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D )、非アルコール性脂肪肝炎 ( N A S H )、肝炎に起因する脂肪性肝疾患、肥満に

起因する脂肪性肝疾患、糖尿病に起因する脂肪性肝疾患、インスリン抵抗性に起因する脂肪性肝疾患、高トリグリセリド血症に起因する脂肪性肝疾患、無リポタンパク血症、糖原病、ウェーバー・クリスチャン病、ウォルマン病、急性妊娠脂肪肝またはリポジストロフィーである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記対象に、さらなる治療用薬剤、好ましくは抗炎症剤または化学療法剤が、同時投与または逐次投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

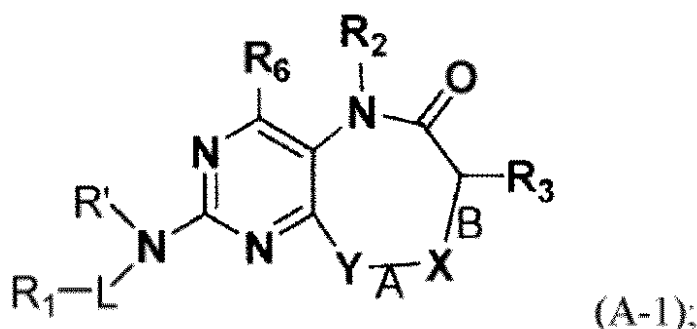
【請求項 8】

前記化合物が、前記 D C L K 1 / 2 の阻害に対して約 15 n M 濃度未満の  $K_i$  を有するものである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

式 A - 1 :

【化 10】



(式中、

X は、 $\text{CHR}_4$ 、 $\text{CR}_4$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{NR}_4$  または  $\text{N}$  であり；

Y は、 $\text{NR}_5$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{CHR}_5$  または  $\text{CR}_5$  であり；ここで、X と Y のうち少なくとも一方は  $\text{NH}$ 、 $\text{NR}_4$ 、 $\text{NR}_5$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$  または  $\text{O}$  であり；

A は、単結合または二重結合であり；

B は、単結合または二重結合であり、ここで、A と B の両方が二重結合であることはなく；

$\text{R}'$  は、 $\text{H}$  またはアルキルであり；

L は、非存在、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$  または  $\text{CO}$  であり；

$\text{R}_1$  は、 $\text{H}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル（各々は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$  もしくは  $\text{N}$  から選択される 0、1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を含有している）であるか；または  $\text{R}_1$  はアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部もしくは炭素環式部であり；ここで、 $\text{R}_1$  は任意選択的に置換されていてもよく；

$\text{R}_2$  は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり；

$\text{R}_3$  は、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部または炭素環式部であり、これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよく；

$\text{R}_4$  は、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部または炭素環式部であり、これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよく；

$\text{R}_5$  は、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部または炭素環式部であり、これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは  $\text{R}_3$  と X が、これらが結合している原子と一緒に 3 ~ 8 員の炭素環式部、アリール、複素環式部またはヘテロアリールを形成しており；これらの各々は任意選択的に置換されているか；

あるいはXとYが、これらが結合している原子と一緒に3～8員の炭素環式部、アリール、複素環式部またはヘテロアリールを形成しており；これらの各々は任意選択的に置換されており；

R<sub>6</sub>は、水素または任意選択的に置換されているアルキルである）  
の化合物；またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグを含む医薬組成物であって、

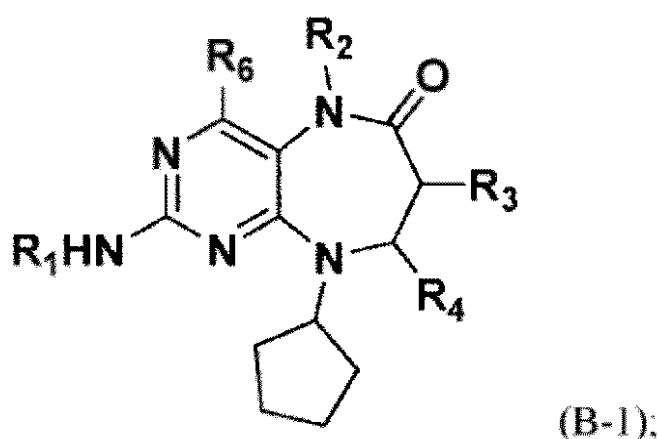
該医薬組成物が、対象のダブルコルチン様キナーゼ（DCLK1）および／またはDCLK2によって媒介される疾患の治療に用いるため；DCLK1／2依存性細胞増殖の低減に用いるため；または、DCLK1／2の阻害を、かかる治療を必要とすると認定された対象において行うため；に用いられる、

医薬組成物。

【請求項10】

前記式A-1の化合物が、式B-1：

【化11】



（式中、

R<sub>1</sub>は、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、R<sub>1</sub>は任意選択的に置換されていてもよく；

R<sub>2</sub>は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり；

R<sub>3</sub>は、水素またはメチルであり；

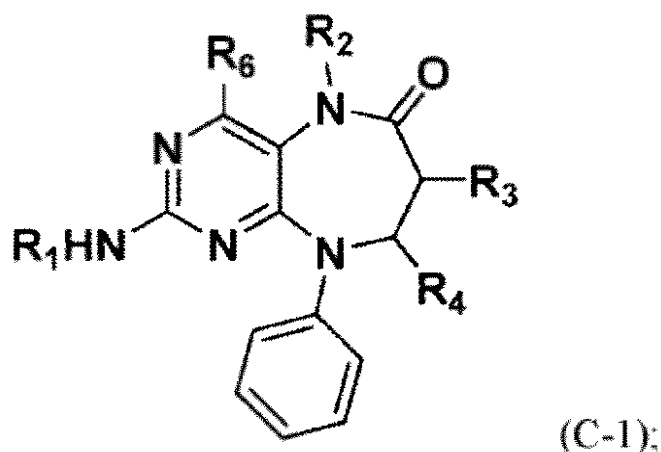
R<sub>4</sub>は、水素またはメチルであり；

R<sub>6</sub>は水素である）

による構造を有するもの；またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグである；または

前記式A-1の化合物が、式C-1：

【化12】



(式中、

$R_1$  は、アリール、ヘテロアリールであり、これは任意選択的に置換されていてもよく

;

$R_2$  は、水素またはメチルであり;

$R_3$  は水素であり;

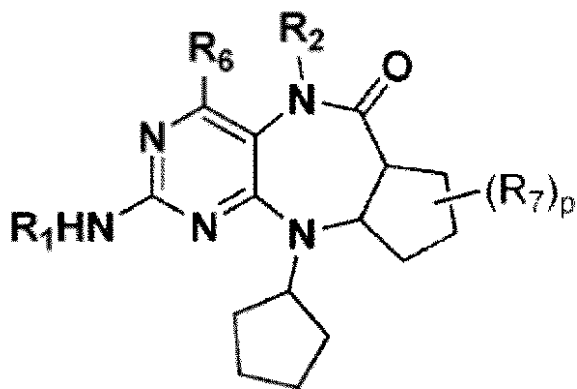
$R_4$  は水素であり;

$R_6$  は水素である)

による構造を有するもの; またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグである; または

前記式 A - 1 の化合物が、式 D - 1 :

【化 1 3】



(D-1);

(式中、

$R_1$  は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環式部または炭素環式部であり、ここで、 $R_1$  は任意選択的に置換されていてもよく;

$R_2$  は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり;

$R_6$  は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり;

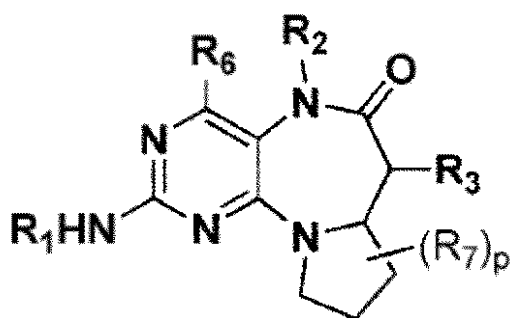
各  $R_7$  は独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部、炭素環式部、アルコキシ、NH (アルキル)、NH (アリール)、N (アルキル) (アルキル) もしくは N (アルキル) (アリール) (これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよい); ハロ、ニトロまたはシアノであり;

p は 0 ~ 6 である)

による構造を有するもの; またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグである; または

前記式 A - 1 の化合物が、式 E - 1 :

【化 1 4】



(E-1);

(式中、

$R_1$  は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環式部または炭素環式部であり、ここで、 $R_1$  は任意選択的に置換されていてもよく;

$R_2$  は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり;



$R_3$  は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり；

$R_6$  は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり；

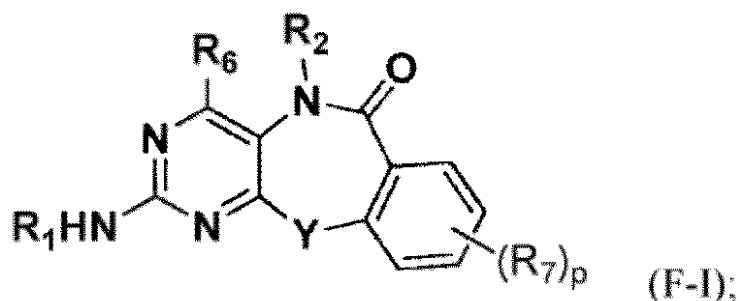
各  $R_7$  は独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部、炭素環式部、アルコキシ、NH（アルキル）、NH（アリール）、N（アルキル）（アルキル）もしくはN（アルキル）（アリール）（これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよい）；ハロ、ニトロまたはシアノであり；

$p$  は 0 ~ 6 である

による構造を有するもの；またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグである；または

前記式 A - 1 の化合物が、式 F - I：

【化 1 5】



（式中、

$Y$  は、S、SO、SO<sub>2</sub> または O であり；

$R_1$  は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環式部または炭素環式部であり、ここで、 $R_1$  は任意選択的に置換されていてもよく；

$R_2$  は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり；

$R_6$  は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり；

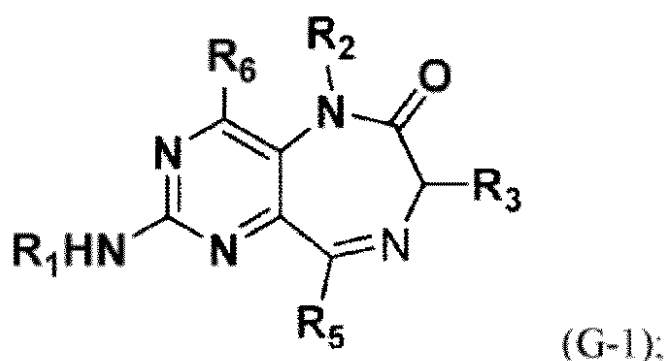
各  $R_7$  は独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部、炭素環式部、アルコキシ、NH（アルキル）、NH（アリール）、N（アルキル）（アルキル）もしくはN（アルキル）（アリール）（これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよい）；ハロ、ニトロまたはシアノであり；

$p$  は 0 ~ 4 である

による構造を有するもの；またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグである；または

前記式 A - 1 の化合物が、式 G - 1：

【化 1 6】



（式中、

$R_1$  は、アルキル、アルケニル、アルキニル（各々は、O、SもしくはNから選択される0、1、2もしくは3個のヘテロ原子を含有している）であるか；または $R_1$ はアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部もしくは炭素環式部であり、ここで、 $R_1$ は任意選択的に置換されていてもよく；

$R_2$  は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり；

$R_3$  は、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部または炭素環式部であり、これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよく；

$R_5$  は、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部または炭素環式部であり、これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよく；

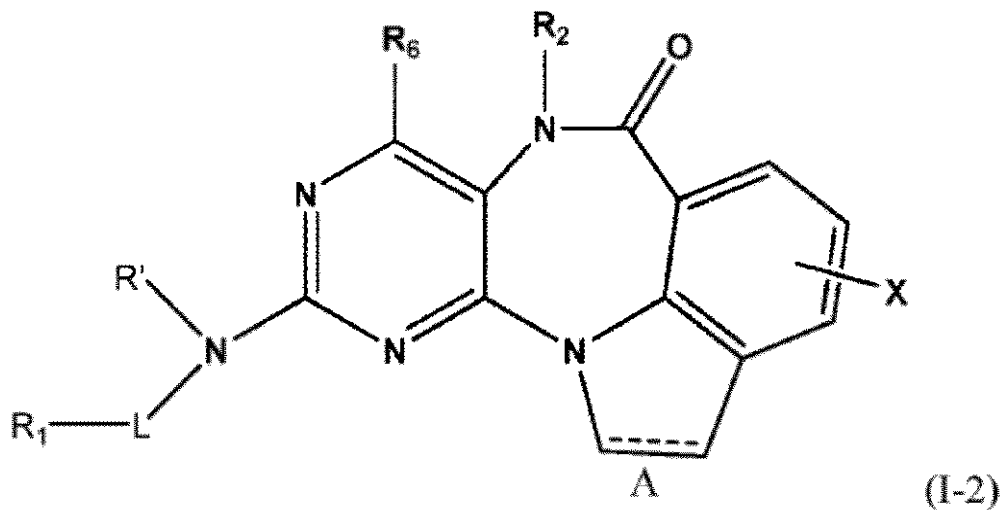
$R_6$  は、水素または任意選択的に置換されているアルキルである）  
による構造を有するもの；またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグである、

請求項 9 に記載の 医薬組成物。

【請求項 11】

式 I - 2：

【化 17】



（式中、

A は、単結合または二重結合であり；

$R'$  は、H またはアルキルであり；

L は、非存在、S、SO、SO<sub>2</sub> または CO であり；

X は任意選択の置換基であり；

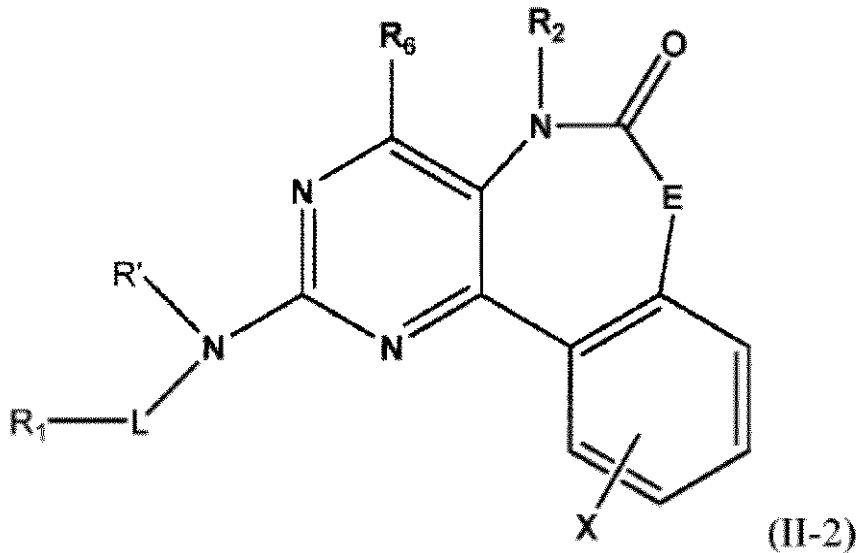
$R_1$  は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル（各々は、O、S もしくは N から選択される 0、1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を含有している）であるか；または  $R_1$  はアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部もしくは炭素環式部であり；ここで、 $R_1$  は任意選択的に置換されていてもよく；

$R_2$  は、水素、任意選択的に置換されているアルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキルおよび任意選択的に置換されているヘテロシクリルであり；

$R_6$  は、水素または任意選択的に置換されているアルキルである）  
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグを 含んでなる医薬組成物、または

式 II - 2：

【化 18】



(式中、

R' は、H またはアルキルであり；

L は、非存在、S、SO、SO<sub>2</sub> またはCO であり；

X は、式 I について規定した任意選択の置換基であり；

E は、NR<sub>2</sub> またはCHR<sub>2</sub> であり；

R<sub>1</sub> は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル（各々は、O、S もしくは N から選択される 0、1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を含有している）であるか；または R<sub>1</sub> はアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部もしくは炭素環式部であり；ここで、R<sub>1</sub> は任意選択的に置換されていてもよく；

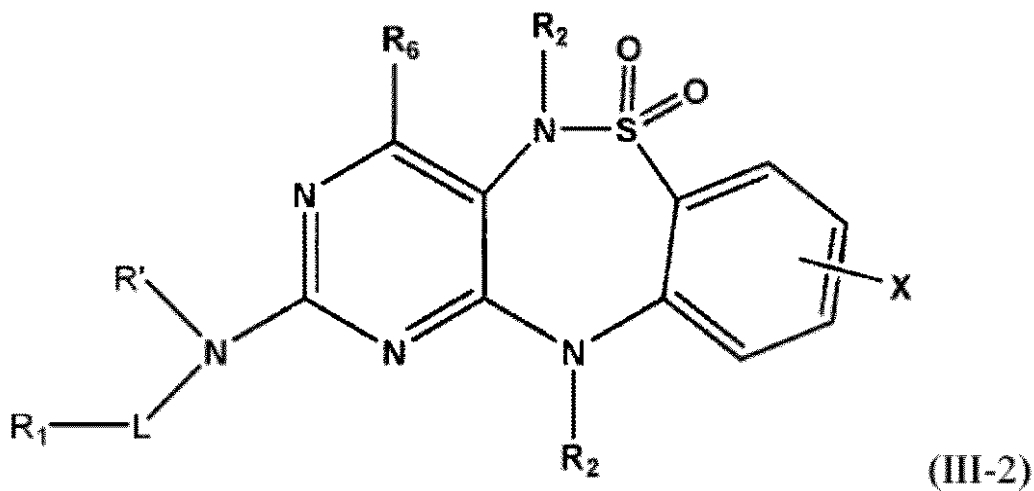
R<sub>2</sub> は、独立して各存在の場合で、水素、任意選択的に置換されているアルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキルおよび任意選択的に置換されているヘテロシクリルであり；

R<sub>6</sub> は、水素または任意選択的に置換されているアルキルである )

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグを 含んでなる医薬組成物、または

式 III - 2 ；

【化 19】



(式中、

R' は、H またはアルキルであり；

L は、非存在、S、SO、SO<sub>2</sub> または CO であり；

X は、式 I について規定した任意選択の置換基であり；

R<sub>1</sub> は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル（各々は、O、S もしくは N から選択される 0、1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を含有している）であるか；または R<sub>1</sub> はアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部もしくは炭素環式部であり；ここで、R<sub>1</sub> は任意選択的に置換されていてもよく；

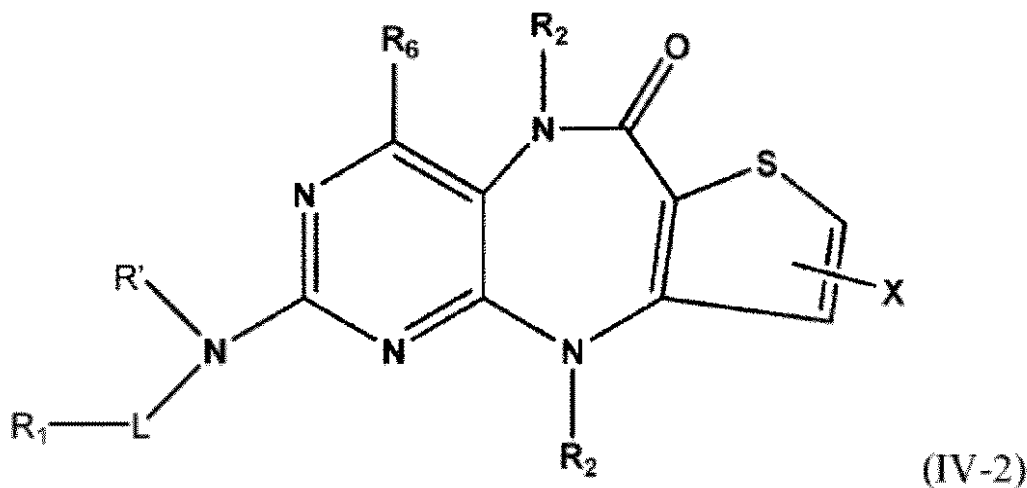
R<sub>2</sub> は、独立して各存在の場合で、水素、任意選択的に置換されているアルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキルおよび任意選択的に置換されているヘテロシクリルであり；

R<sub>6</sub> は、水素または任意選択的に置換されているアルキルである）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグを含んでなる医薬組成物、または

式 IV - 2：

【化 20】



（式中、

R' は、H またはアルキルであり；

L は、非存在、S、SO、SO<sub>2</sub> または CO であり；

X は、式 I について規定した任意選択の置換基であり；

R<sub>1</sub> は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル（各々は、O、S もしくは N から選択される 0、1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を含有している）であるか；または R<sub>1</sub> はアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部もしくは炭素環式部であり；ここで、R<sub>1</sub> は任意選択的に置換されていてもよく；

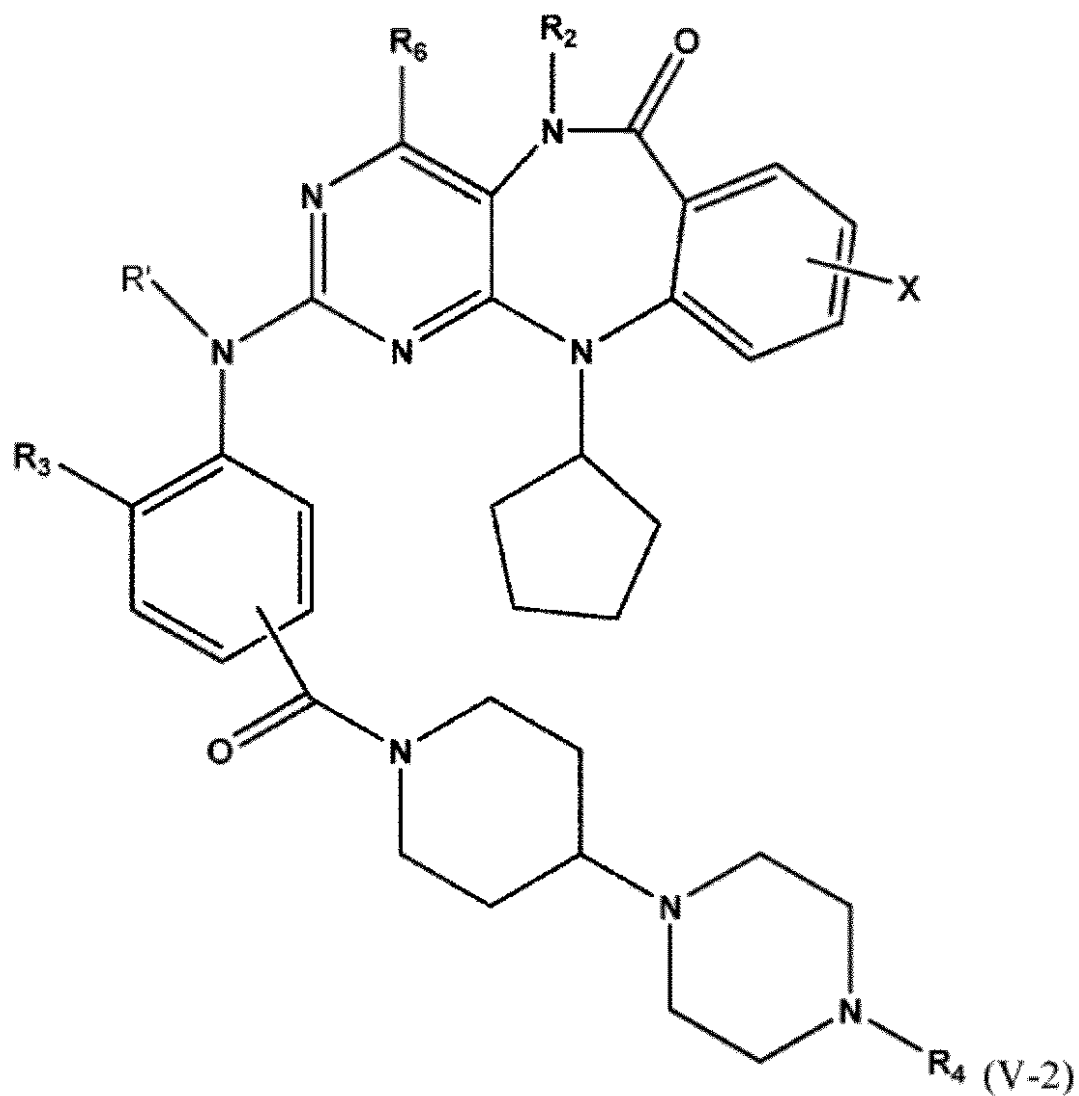
R<sub>2</sub> は、独立して各存在の場合で、水素、任意選択的に置換されているアルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキルおよび任意選択的に置換されているヘテロシクリルであり；

R<sub>6</sub> は、水素または任意選択的に置換されているアルキルである）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグを含んでなる医薬組成物、または

式 V - 2：

【化 2 1】



( 式中、

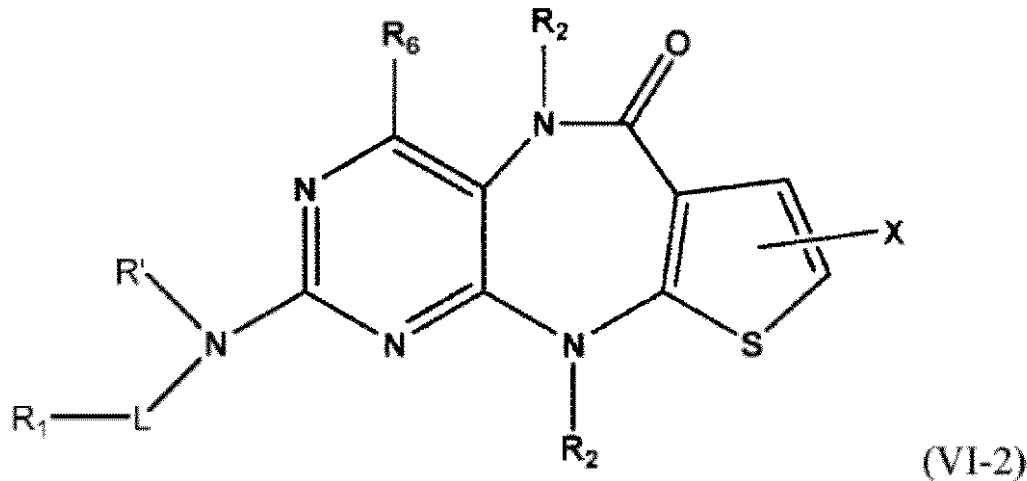
X は、式 I について規定した任意選択の置換基であり；

R<sub>2</sub> は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり；R<sub>3</sub> は、-OH または -O-（任意選択的に置換されているアルキル）であり；R<sub>4</sub> は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり；R<sub>6</sub> は、水素または任意選択的に置換されているアルキルである )

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグを 含んでなる医薬組成物、または

式 V I - 2 ；

## 【化 2 2】



(式中、

R' は、Hまたはアルキルであり；

L は、非存在、S、SO、SO<sub>2</sub>またはCOであり；

X は、式 I について規定した任意選択の置換基であり；

R<sub>1</sub> は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル（各々は、O、SもしくはNから選択される0、1、2もしくは3個のヘテロ原子を含有している）であるか；またはR<sub>1</sub>はアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部もしくは炭素環式部であり；ここで、R<sub>1</sub>は任意選択的に置換されていてもよく；

R<sub>2</sub> は、独立して各存在の場合で、水素、任意選択的に置換されているアルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキルおよび任意選択的に置換されているヘテロシクリルであるか；あるいは

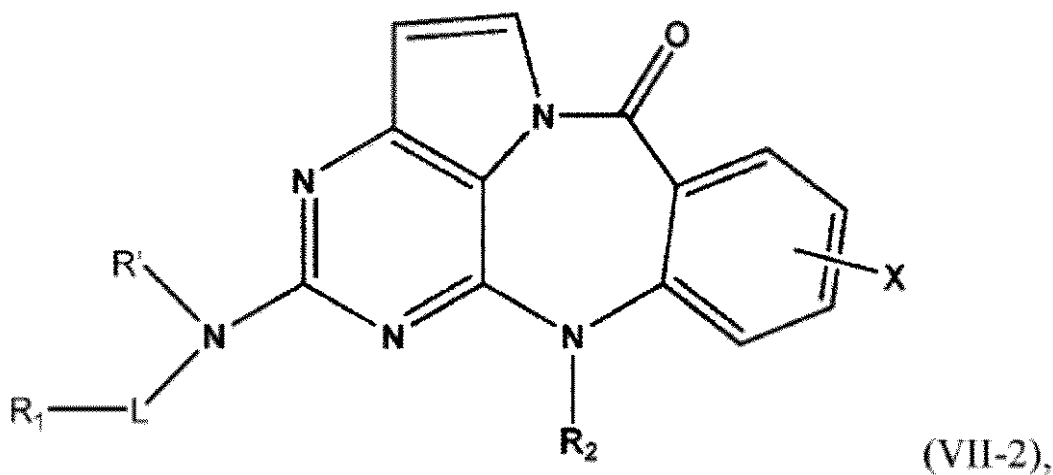
前記チオフェン環の隣接している原子上の2つのX部分が、これらが結合している原子と一緒にフェニル環を形成していてもよく；

R<sub>6</sub> は、水素または任意選択的に置換されているアルキルである

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグを含んでなる医薬組成物、または

式VII-2：

## 【化 2 3】



(式中、

R' は、Hまたはアルキルであり；

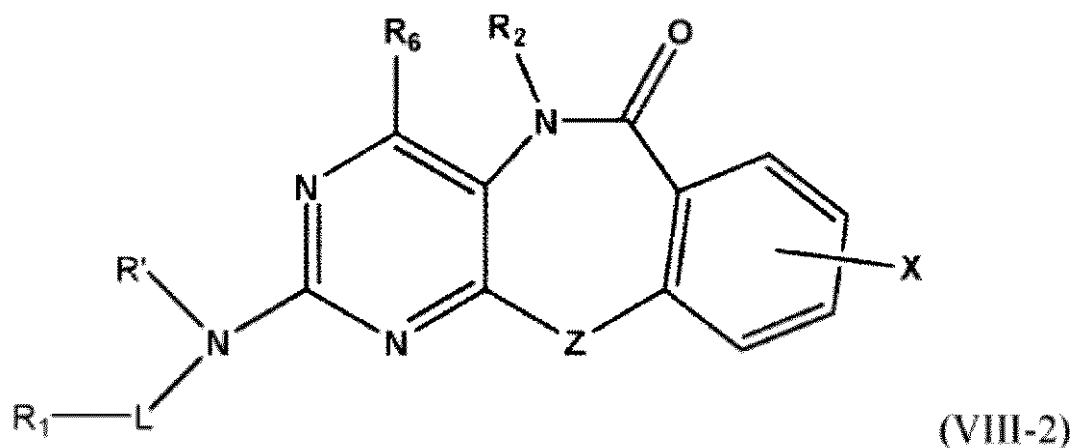
L は、非存在、S、SO、SO<sub>2</sub>またはCOであり；

X は、式 I について規定した任意選択の置換基であり；

R<sub>1</sub> は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル（各々は、O、SもしくはNから選択

R<sub>6</sub> は、水素または任意選択的に置換されているアルキルである )  
 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグを 含んでな  
 る医薬組成物、または

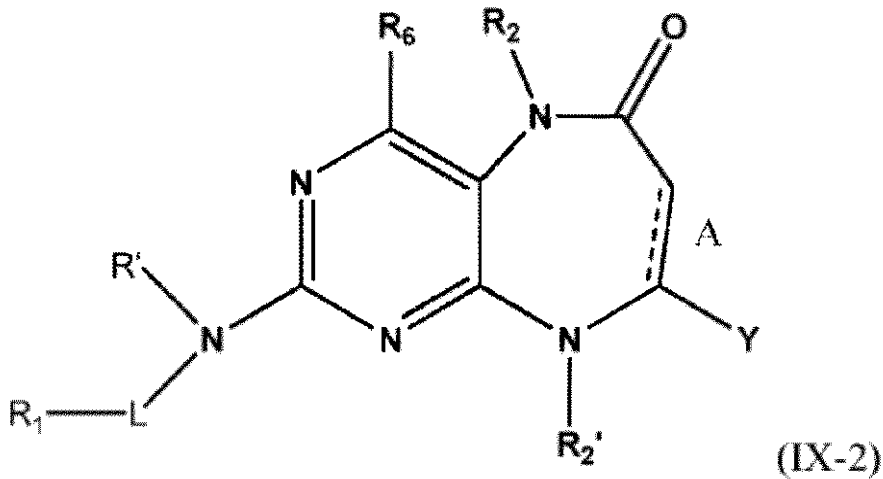
【化 2 4】



R<sub>6</sub> は、水素または任意選択的に置換されているアルキルである ）  
 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグを 含んでな  
 る医薬組成物、または

式 I X - 2 :

【化 2 5】



(式中、

A は、単結合または二重結合であり；

R' は、H またはアルキルであり；

L は、非存在、S、SO、SO<sub>2</sub> またはCO であり；

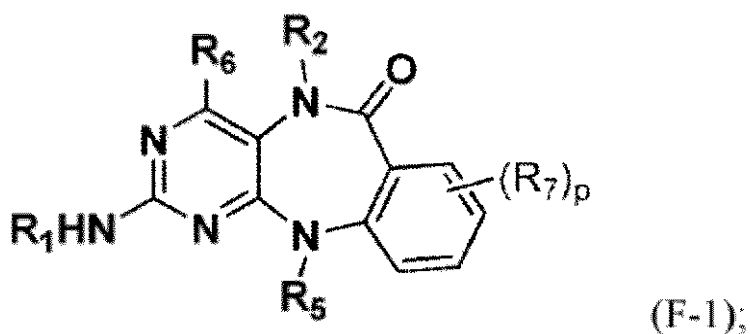
Y は、水素、任意選択的に置換されているアルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキルおよび任意選択的に置換されているヘテロシクリルであり；

R<sub>1</sub> は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル（各々は、O、S もしくは N から選択される 0、1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を含有している）であるか；または R<sub>1</sub> はアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部もしくは炭素環式部であり；ここで、R<sub>1</sub> は任意選択的に置換されていてもよく；R<sub>2</sub> および R<sub>2</sub>' は各々、独立して、水素、任意選択的に置換されているアルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキルおよび任意選択的に置換されているヘテロシクリルであるか；あるいは Y と R<sub>2</sub>' が、これらが結合している原子と一緒に 5 員環を形成していてもよく；R<sub>6</sub> は、水素または任意選択的に置換されているアルキルである )の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグを 含んでなる医薬組成物であって、該医薬組成物が、対象のダブルコルチン様キナーゼ (DCLK1) および / または DCLK2 によって媒介される疾患の治療に用いるため；DCLK1 / 2 依存性細胞増殖の低減に用いるため；または、DCLK1 / 2 の阻害を、かかる治療を必要とすると認定された対象において行うため；に用いられる、医薬組成物。

【請求項 12】

式 F - 1：

【化 2 6】





(式中、

$R_1$  は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環式部または炭素環式部であり、ここで、 $R_1$  は任意選択的に置換されていてもよく；

$R_2$  は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり；

$R_5$  は、水素、任意選択的に置換されているアルキル、任意選択的に置換されているアルキルまたは任意選択的に置換されている炭素環式部であり；

$R_6$  は、水素または任意選択的に置換されているアルキルであり；

各  $R_7$  は独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環式部、炭素環式部、アルコキシ、NH (アルキル)、NH (アリール)、N (アルキル) (アルキル) もしくは N (アルキル) (アリール) (これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよい)；ハロ、ニトロまたはシアノであり；

p は 0 ~ 4 である)

の化合物；またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグであって

好ましくは、化合物が D C L K 1 および / または D C L K 2 を阻害する、化合物。

【請求項 1 3】

$R_2$  が

(i) 非置換のアルキルである；

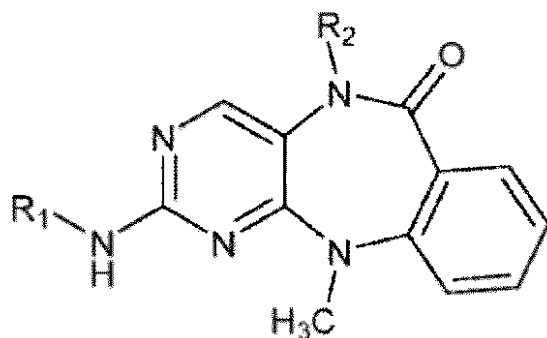
(i i) メチル、エチル、プロピルまたはイソ - プロピルであり、これらの各々が 1 種類以上のハロゲンと任意選択的に置換されていてもよい；または

(i i i)  $-CH_2-CH_2F$ 、 $-CH_2-CHF_2$  または  $-CH_2-CF_3$  である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

前記式 F - 1 の化合物が式 F - 1 - a：

【化 2 7】



(F-1-a);

のもの；またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはプロドラッグである、請求項 1 2 または 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

$R_1$  が

(i) メチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、ブチル、s - ブチル、t - ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピロリジノ、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、キノリニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、フラニル、イソキノリニル、イミダゾリルまたはトリアゾリルであり、これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよい；

(i i) フェニルまたはピリジルであり、これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよい；

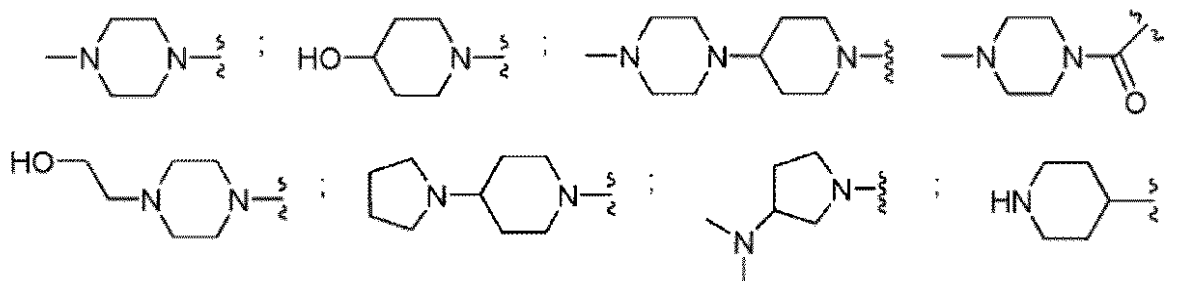
(i i i) ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、NH ( $R_A$ )、N ( $R_A$ ) ( $R_A$ )、 $CO_2H$ 、 $C(O)R_A$ 、 $C(O)OR_A$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH$  (

$R_A$ )、 $C(O)N(R_A)(R_A)$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、アルコキシ、ヘテロアリール、複素環式部および炭素環式部（これらの各々は、さらに置換されていてもよい）から選択される0～4個の置換基で置換されており、

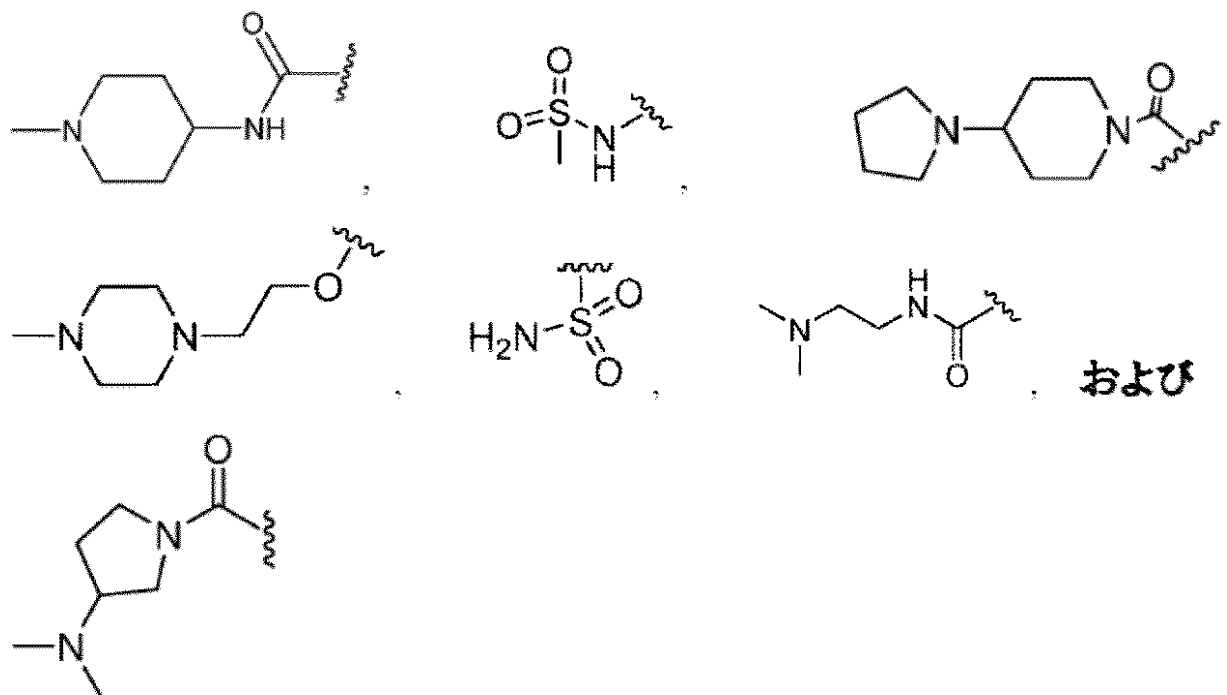
ここで、各  $R_A$  は、アルキル、アルケニル、炭素環式部、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式部から独立して選択されるか、または同じ原子上の2つの  $R_A$  が一体となって複素環式を形成しており、各々、さらに置換されていてもよい；

(iv) アルコキシ、 $CO_2Me$ 、

【化28-1】



【化28-2】



から選択される0～4個の置換基で置換されている；

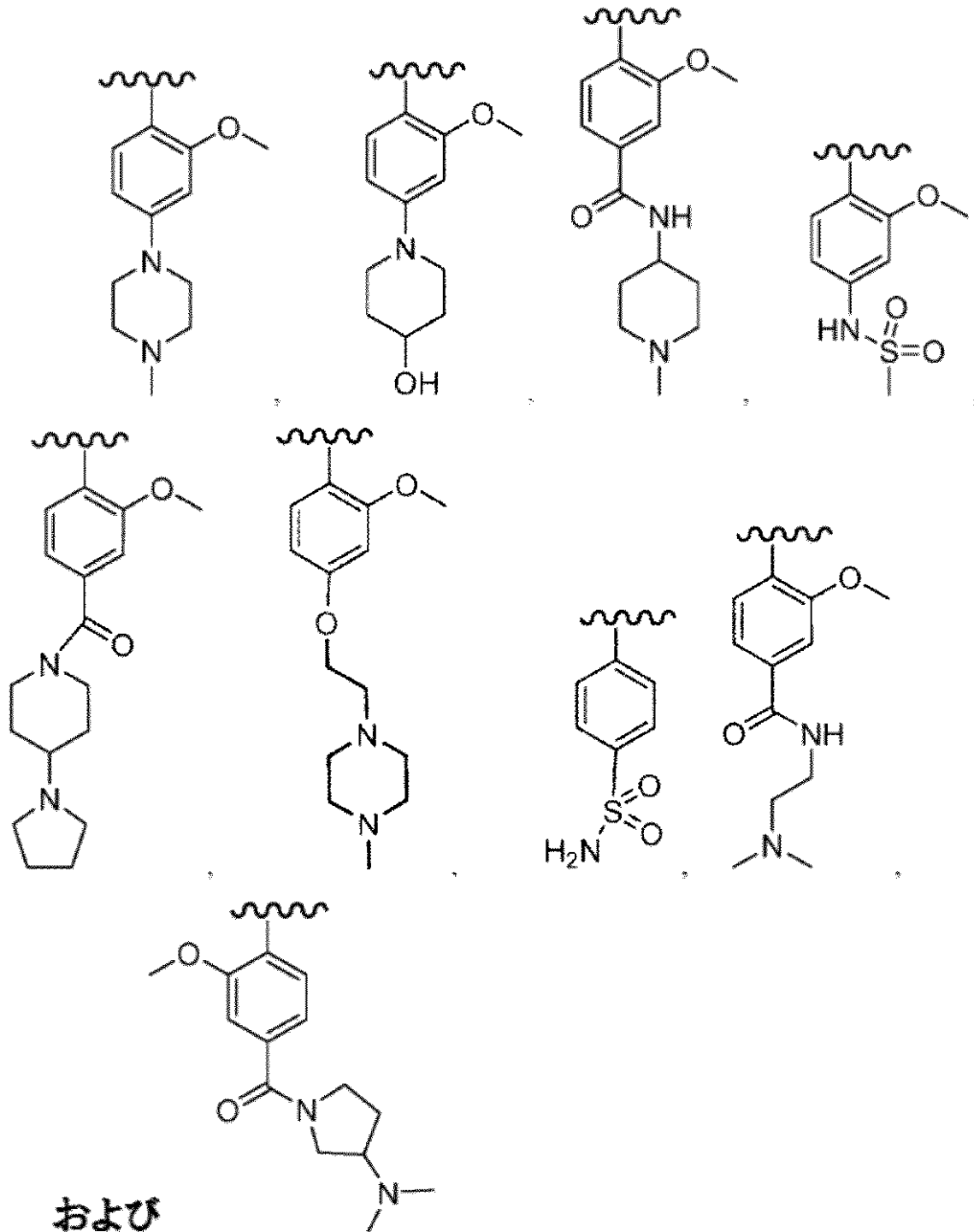
(v) フェニル、ピリジル、ピリミジニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニルまたはピシクロ[1.1.1]ペント-1-イルであり、これらの各々は、任意選択的に置換されていてもよい；

(vi) ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $NH(R_A)$ 、 $N(R_A)(R_A)$ 、 $CO_2H$ 、 $C(O)R_A$ 、 $C(O)OR_A$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(R_A)$ 、 $C(O)N(R_A)(R_A)$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、アルコキシ、ヘテロアリール、複素環式、炭素環式部、 $SO_2(R_A)$ 、 $SO_3(R_A)$ 、 $SO_2N(R_A)(R_A)$ 、 $SO_2NH(R_A)$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $PO(OR_A)(OR_A)$ または $PO(OR_A)(R_A)$ （これらの各々は、さらに置換されていてもよい）から選択される0～4個の置換基で置換されており、

ここで、各  $R_A$  は、アルキル、アルケニル、炭素環式部、アリール、ヘテロアリールおよび複素環式部から独立して選択されるか、または同じ原子上の2つの  $R_A$  が一体となっ

て複素環式を形成しており、各々、さらに置換されていてもよい；または、  
(vii)

【化 2 9】



および

からなる群より選択される；

であることを特徴とする、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 3 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 3 1】

図 2 はこのように得られた化合物 2，化合物 1 2、化合物 8，化合物 6、化合物 1 3 お

よび化合物9の $IC_{50}$ の値を示す。特に、化合物2および化合物8の $IC_{50}$ の値は陽性対照の $IC_{50}$ の値から実質的に減少した。