

【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3年4月30日(2021.4.30)

【公表番号】特表2020-503363(P2020-503363A)

【公表日】令和2年1月30日(2020.1.30)

【年通号数】公開・登録公報2020-004

【出願番号】特願2019-536967(P2019-536967)

【国際特許分類】

C 0 7 D	403/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/497	(2006.01)
C 0 7 D	285/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/41	(2006.01)
A 6 1 K	31/17	(2006.01)
C 0 7 D	307/52	(2006.01)
A 6 1 K	31/341	(2006.01)
C 0 7 D	417/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/427	(2006.01)
C 0 7 D	277/44	(2006.01)
A 6 1 K	31/426	(2006.01)
C 0 7 D	403/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/4178	(2006.01)
C 0 7 D	409/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/4196	(2006.01)
A 6 1 K	31/443	(2006.01)
C 0 7 D	261/14	(2006.01)
A 6 1 K	31/42	(2006.01)
A 6 1 K	31/167	(2006.01)
C 0 7 D	213/82	(2006.01)
A 6 1 K	31/4406	(2006.01)
C 0 7 D	233/66	(2006.01)
A 6 1 K	31/4164	(2006.01)
C 0 7 D	487/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/55	(2006.01)
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)
C 0 7 D	249/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/4192	(2006.01)
C 0 7 D	311/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/352	(2006.01)
C 0 7 D	317/68	(2006.01)
A 6 1 K	31/36	(2006.01)
A 6 1 K	31/404	(2006.01)
C 0 7 D	231/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/415	(2006.01)
C 0 7 D	285/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/433	(2006.01)
C 0 7 D	277/56	(2006.01)

C 0 7 D 261/08 (2006.01)  
 C 0 7 D 307/82 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/343 (2006.01)  
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)  
 C 0 7 D 207/34 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)  
 C 0 7 D 241/44 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/498 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)  
 C 0 7 D 495/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 209/18 (2006.01)  
 C 0 7 D 319/18 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/335 (2006.01)  
 C 0 7 D 241/18 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/495 (2006.01)  
 C 0 7 D 513/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/429 (2006.01)  
 C 0 7 D 411/06 (2006.01)  
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)  
 C 0 7 D 257/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/395 (2006.01)  
 C 0 7 D 403/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)  
 C 0 7 D 407/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/382 (2006.01)  
 C 0 7 D 239/36 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)  
 C 0 7 D 209/48 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4035 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4375 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)  
 C 0 7 D 295/215 (2006.01)  
 C 0 7 D 215/54 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)  
 C 0 7 D 221/02 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/435 (2006.01)  
 C 0 7 D 317/66 (2006.01)

## 【 F I 】

C 0 7 D 403/06 C S P  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 K 31/497  
 C 0 7 D 285/00  
 A 6 1 K 31/41  
 A 6 1 K 31/17

C 0 7 D	307/52	
A 6 1 K	31/341	
C 0 7 D	417/12	
A 6 1 K	31/427	
C 0 7 D	277/44	
A 6 1 K	31/426	
C 0 7 D	403/12	
A 6 1 K	31/4178	
C 0 7 D	409/12	
A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/443	
C 0 7 D	261/14	
A 6 1 K	31/42	
A 6 1 K	31/167	
C 0 7 D	213/82	
A 6 1 K	31/4406	
C 0 7 D	233/66	
A 6 1 K	31/4164	
C 0 7 D	487/04	1 5 0
A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/4155	
C 0 7 D	249/04	5 0 6
A 6 1 K	31/4192	
C 0 7 D	311/12	
A 6 1 K	31/352	
C 0 7 D	317/68	
A 6 1 K	31/36	
A 6 1 K	31/404	
C 0 7 D	231/12	B
A 6 1 K	31/415	
C 0 7 D	285/12	
A 6 1 K	31/433	
C 0 7 D	277/56	
C 0 7 D	261/08	
C 0 7 D	307/82	
A 6 1 K	31/343	
C 0 7 D	413/12	
A 6 1 K	31/422	
C 0 7 D	207/34	
A 6 1 K	31/40	
C 0 7 D	241/44	
A 6 1 K	31/498	
A 6 1 K	31/381	
C 0 7 D	495/04	1 0 1
C 0 7 D	209/18	
C 0 7 D	319/18	
A 6 1 K	31/335	
C 0 7 D	241/18	
A 6 1 K	31/495	
C 0 7 D	513/04	3 2 5

A 6 1 K 31/429  
 C 0 7 D 411/06  
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 C  
 A 6 1 K 31/437  
 C 0 7 D 257/04 H  
 A 6 1 K 31/395  
 C 0 7 D 487/04 1 4 1  
 C 0 7 D 403/14  
 A 6 1 K 31/4439  
 C 0 7 D 407/12  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/382  
 C 0 7 D 239/36  
 A 6 1 K 31/505  
 C 0 7 D 209/48  
 A 6 1 K 31/4035  
 C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z  
 A 6 1 K 31/519  
 C 0 7 D 471/04 1 1 4 A  
 A 6 1 K 31/4375  
 C 0 7 D 487/04 1 4 6  
 A 6 1 K 31/5377  
 C 0 7 D 295/215  
 C 0 7 D 215/54  
 A 6 1 K 31/47  
 C 0 7 D 221/02  
 A 6 1 K 31/435  
 C 0 7 D 317/66  
 C 0 7 D 513/04 3 0 1

## 【手続補正書】

【提出日】令和3年3月12日(2021.3.12)

## 【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】

チューブリン重合を阻害するための医薬組成物であって、

前記医薬組成物は、 $L_A$ 、 $L_B$ 、 $L_C$ 、 $L_D$ および $L_E$ から選択される少なくとも4個の部分を含む化合物または薬学的に許容可能なその塩、プロドラッグもしくはエステルを含み、

$L_A$ は、 $T239$ 、 $L242$ 、 $L252$ 、 $I4$ 、 $Y52$ 、 $F169$ 、 $Y202$ および $V238$ からなるリストより選択される1つ以上の第1のチューブリン残基と相互作用するよう配置された、任意に置換された $C_{6-10}$ アリールまたは任意に置換された5～10員環のヘテロアリールであり、前記第1のチューブリン残基の少なくとも1つの原子と前記 $L_A$ 部分の前記アリールまたはヘテロアリールの少なくとも1つの原子との間の距離は、5より小さく、

$L_B$ は、 $L255$ 、 $M259$ 、 $A316$ 、 $T179$ 、 $I318$ からなるリス

トより選択される 1 つ以上の第 2 のチュープリン残基と相互作用するよう配置された、任意に置換された  $C_{6-10}$  アリールまたは任意に置換された 5 ~ 10 員環のヘテロアリールであり、前記第 2 のチュープリン残基の少なくとも 1 つの原子と前記  $L_B$  部分の前記アリールまたはヘテロアリールの少なくとも 1 つの原子との間の距離は、5 より小さく、  
 $L_C$  は、G 2 3 7、C 2 4 1、S 2 4 1、V 2 3 8、E 2 0 0 および Y 2 0 2 から選択される 1 つ以上の第 3 のチュープリン残基と水素結合するよう構成された部分であり、前記第 3 のチュープリン残基の少なくとも 1 つの原子と前記  $L_C$  部分の前記水素結合原子の少なくとも 1 つの原子との間の距離は、5 より小さく、  
 $L_D$  は、G 2 3 7、C 2 4 1、S 2 4 1、V 2 3 8、E 2 0 0 および Y 2 0 2 から選択される 1 つ以上の第 4 のチュープリン残基と水素結合するよう構成された部分であり、前記第 4 のチュープリン残基の少なくとも 1 つの原子と前記  $L_D$  部分の前記水素結合原子の少なくとも 1 つの原子との間の距離は、5 より小さく、  
 $L_E$  は、T 1 7 9、T 3 5 3、L 2 4 8、L 2 5 5、A 3 5 4、A 3 1 6、A 3 1 7 および I 3 1 8 から選択される 1 つ以上の第 5 のチュープリン残基と疎水性相互作用を形成するよう構成された部分であり、前記第 5 のチュープリン残基の少なくとも 1 つの原子と前記  $L_E$  部分の少なくとも 1 つの原子との間の距離は、5 より小さい、

医薬組成物。

【請求項 2】

前記化合物が、前記  $L_C$  部分または前記  $L_D$  部分の 1 つのみを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記第 1 のチュープリン残基の少なくとも 1 つの原子と前記  $L_A$  部分の前記アリールまたはヘテロアリールの少なくとも 1 つの原子との間の前記距離は、4 より小さい、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記第 1 のチュープリン残基の少なくとも 1 つの原子と前記  $L_A$  部分の前記アリールまたはヘテロアリールの少なくとも 1 つの原子との間の前記距離は、3 より小さい、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記第 2 のチュープリン残基の少なくとも 1 つの原子と前記  $L_B$  部分の前記アリールまたはヘテロアリールの少なくとも 1 つの原子との間の前記距離は、4 より小さい、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記第 2 のチュープリン残基の少なくとも 1 つの原子と前記  $L_B$  部分の前記アリールまたはヘテロアリールの少なくとも 1 つの原子との間の前記距離は、3 より小さい、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記第 3 のチュープリン残基の少なくとも 1 つの原子と前記  $L_C$  部分の前記水素結合原子の少なくとも 1 つの原子との間の前記距離は、4 より小さい、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記第 3 のチュープリン残基の少なくとも 1 つの原子と前記  $L_C$  部分の前記水素結合原子の少なくとも 1 つの原子との間の前記距離は、3 より小さい、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記第 3 のチュープリン残基の少なくとも 1 つの原子と前記  $L_D$  部分の前記水素結合原子の少なくとも 1 つの原子との間の前記距離は、4 より小さい、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記第3のチューブリン残基の少なくとも1つの原子と前記L<sub>D</sub>部分の前記水素結合原子の少なくとも1つの原子との間の前記距離は、3より小さい、請求項1～9のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記第5のチューブリン残基の少なくとも1つの原子と前記L<sub>F</sub>部分の少なくとも1つの原子との間の前記距離は、4より小さい、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記第5のチューブリン残基の少なくとも1つの原子と前記L<sub>F</sub>部分の少なくとも1つの原子との間の前記距離は、3より小さい、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記L<sub>A</sub>部分の少なくとも1つの原子は、N167、Q136およびE200から選択される一つ以上のチューブリン残基の少なくとも1つの原子から4内に配置される、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記L<sub>B</sub>部分の少なくとも1つの原子は、N258とK352から選択される一つ以上のチューブリン残基の少なくとも1つの原子から4内に配置される、請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記L<sub>C</sub>部分の少なくとも1つの原子は、I318、L255、L242、M259、F268、A316およびI378から選択される一つ以上のチューブリン残基の少なくとも1つの原子から4内に配置される、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記L<sub>D</sub>部分の少なくとも1つの原子は、I318、L255、L242、M259、F268、A316およびI378から選択される一つ以上のチューブリン残基の少なくとも1つの原子から4内に配置される、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記L<sub>E</sub>部分の少なくとも1つの原子は、S241、I376、T239およびK352から選択される一つ以上のチューブリン残基の少なくとも1つの原子から4内に配置される、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記L<sub>A</sub>の部分と前記第1の残基との間の相互作用は、結合相互作用である、請求項1～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記L<sub>B</sub>の部分と前記第2の残基との間の相互作用は、結合相互作用である、請求項1～18のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項20】

L<sub>E</sub>は、任意に置換された-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>カルボシクリル、3～10員環のヘテロシクリル、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-C(O)H、-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはシアノを含む、請求項1～19のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記化合物は、L<sub>C</sub>、L<sub>D</sub>、L<sub>F</sub>またはL<sub>G</sub>から選択される少なくとも3個の部分を含み、

L<sub>C</sub>は、チューブリンE200の酸素原子と水素結合するよう構成された部分であり、前記チューブリンE200の酸素原子と前記L<sub>C</sub>部分の前記水素結合原子との間の距

離は、4 より小さく、

$L_D$  は、チューブリン V 2 3 8 の酸素原子と水素結合するよう構成された部分であり、前記チューブリン V 2 3 8 の酸素原子と前記  $L_D$  部分の前記水素結合原子との間の距離は、4 より小さく、

$L_E$  は、チューブリン T 1 7 9 の酸素原子と水素結合するよう構成された部分であり、前記チューブリン T 1 7 9 の酸素原子と前記  $L_E$  の前記水素結合原子との間の距離は、8 より小さく、

$L_G$  は、チューブリン G 2 3 7 の酸素原子と水素結合するよう構成された部分であり、前記チューブリン G 2 3 7 の酸素原子と前記  $L_G$  の前記水素結合原子との間の距離は、8 より小さい、

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

$L_A$  は、任意に置換された  $C_{5-10}$  アリールまたはピリミジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン、シクロヘキセン、ピペリジノ、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロピロール、フェニル、ナチフル、フラン、ピロール、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、ビリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、およびベンゾオキサゾールからなる群より選択される任意に置換された 5 ~ 10 員環のヘテロアリールである、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

$L_B$  は、任意に置換された  $C_{5-10}$  アリールまたはピリミジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン、シクロヘキセン、ピペリジノ、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロピロール、フェニル、ナチフル、フラン、ピロール、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、ビリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、イソインドリン、1, 3 - ジヒドロイソベンゾフランおよびベンゾオキサゾールからなる群より選択される任意に置換された 5 ~ 10 員環のヘテロアリールである、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

$L_A$  と  $L_B$  の少なくとも 1 つは、 $-C_1-C_6$  アルキル、 $-C_2-C_6$  アルケニル、 $-C_2-C_6$  アルキニル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、 $C_6-C_{10}$  アリール、5 ~ 10 員環のヘテロアリール、ハロゲン化  $C_1-C_6$  アルキル、 $C_3-C_{10}$  カルボシクリル、3 ~ 10 員環のヘテロシクリル、 $-O-C_1-C_6$  アルキル、 $-O$  - ハロゲン化  $C_1-C_6$  アルキル、 $-C_1-C_6$  アルキル -  $O-C_1-C_6$  アルキル、 $-S-C_1-C_6$  アルキル、アミノ、 $-C_1-C_6$  アルキレン - アミノ、 $-C(O)H$ 、 $-CO-C_1-C_6$  アルキル、 $-C(O)-アミノ$ 、 $-S(O)_2-アミノ$ 、 $-COO-C_1-C_6$  アルキル、 $-C_1-C_6$  アルキレン - アミド、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(CO-C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(CO-C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、ヒドロキシ、シアノ、アジド、ニトロ、 $-CH_2CH(CH_3)_2OCH_2-$ 、 $-OCH_2O-$ 、 $-O(CH_2)_2O-$ 、およびハロゲンからなる群より選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

$L_A$  と  $L_B$  の少なくとも 1 つは、1 つ以上の置換基で任意に置換され、前記 1 つ以上の置換基は、 $L_A$  または  $L_B$  の原子と共に  $C_{3-10}$  シクロアルキル環または 3 ~ 10 員環のヘテロシクリル環を形成する、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

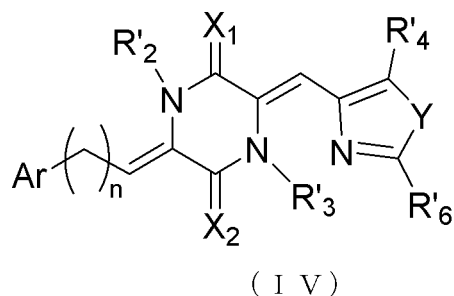
【請求項 2 6】

前記チューブリンは、前記化合物と結合するとき、GEF - H 1 を活性化する、請求項 1 ~ 2 5 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 27】

前記化合物が、式 (IV)

## 【化 1】



式中：

$R'_{2}$  および  $R'_{3}$  は、水素原子、ハロゲン原子、以下の残基： $C_{1} - C_{12}$  アルキル、 $C_{2} - C_{12}$  アルケニルおよびアルコキシのモノ置換、ポリ置換または非置換の、直鎖または分岐鎖の変異体、ならびに以下の残基：シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アミノ、およびニトロのモノ置換、ポリ置換または非置換の変異体から各々個別に選択され、

$R'_{4}$  および  $R'_{6}$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、以下の残基： $C_{1} - C_{24}$  アルキル、 $C_{2} - C_{24}$  アルケニル、 $C_{2} - C_{24}$  アルキニル、アルコキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキル、アリールカルボニルオキシアルキル、アリールアルコキシ、アルコキシ、およびアルキルチオのモノ置換、ポリ置換または非置換の、直鎖または分岐鎖の変異体、以下の残基：アリールオキシカルボニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アリールカルボニル、ヘテロシクロアルキル、アミノ、アミノカルボニル、アミド、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、アジド、フェニル、ヒドロキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、チオフェニル、カルボキシ、およびシアノのモノ置換、ポリ置換または非置換の変異体から各々個別に選択され、

$X_{1}$  および  $X_{2}$  は、酸素原子、硫黄原子、および  $R'_{5}$  で置換された窒素原子からなる群より個別に選択され、

$R'_{5}$  は、水素原子、ハロゲン原子、および飽和  $C_{1} - C_{12}$  アルキル、不飽和  $C_{2} - C_{12}$  アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、置換ニトロ基からなる群より選択され、

Y は、酸素原子、硫黄原子、酸化された硫黄原子、および  $R'_{5}$  基で置換された窒素原子からなる群より選択され、

n は、0、1、2、3または4であり、および

Ar は、単環式または多環式のアリールまたは1と3の間の環を含むヘテロアリール環系であり、式中、

前記系内の各環は、個別に5、6、7または8員環であり、

前記系内の各環は、酸素、硫黄および窒素からなる群より選択される0、1、2、3または4個のヘテロ原子を個別に含み、ならびに

前記系内の各環は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、以下の残基： $C_{1} - C_{24}$  アルキル、 $C_{2} - C_{24}$  アルケニル、 $C_{2} - C_{24}$  アルキニル、アルコキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキル、アリールカルボニルオキシアルキル、アリールアルコキシ、アルコキシ、およびアルキルチオのモノ置換、ポリ置換または非置換の、直鎖または分岐鎖の変異体、以下の残基：アリールオキシカルボニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロ



アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アリールカルボニル、ヘテロシクロアルキル、アミノ、アミノカルボニル、アミド、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、アジド、フェニル、ヒドロキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、チオフェニル、カルボキシ、およびシアノのモノ置換、ポリ置換または非置換の変異体からなる群より選択される１つ以上の置換基で任意に置換され、さらに、ジオキソール、ジチオール、オキサチオール、ダイオキシン、ジチインおよびオキサチインからなる群より選択される任意に置換された縮合環である、

の構造を有する化合物ではないことを条件とする、請求項１～２６のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項２８】**

前記化合物は、プリナブリン、フェニルアヒスチン、デヒドロフェニルアヒスチンまたはｔ-ブチルフェニルアヒスチンではない、請求項１～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項２９】**

L<sub>E</sub>と前記チューブリン T 179 の間の前記水素結合は、水架橋を含む、請求項１～２８のいずれか一項に記載の医薬組成物。

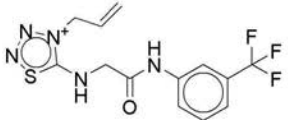
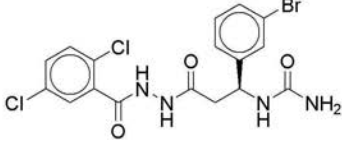
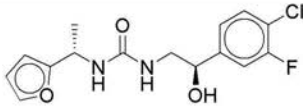
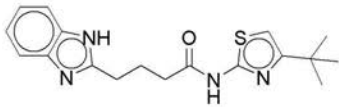
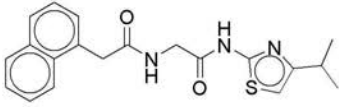
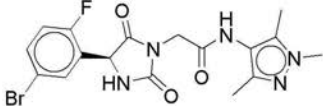
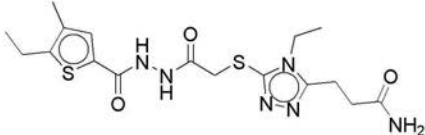
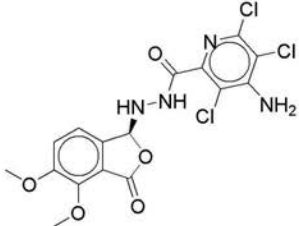
**【請求項３０】**

L<sub>G</sub>と前記チューブリン G 237 の間の前記水素結合は、水架橋を含む、請求項１～２９のいずれか一項に記載の医薬組成物。


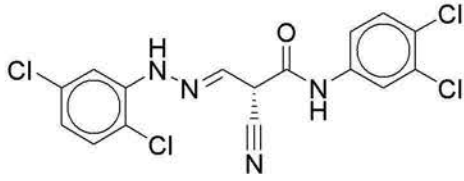
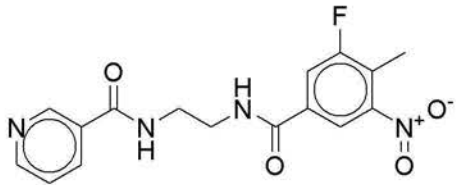
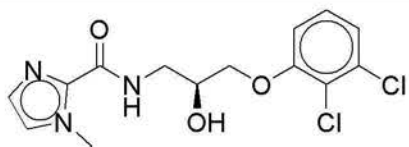
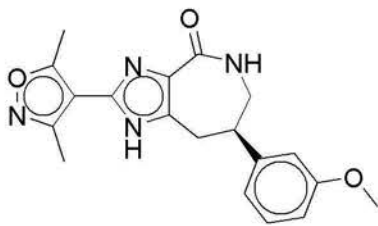
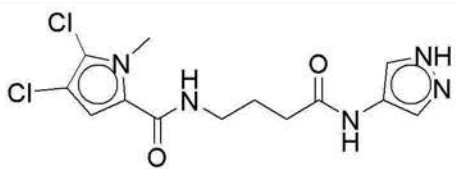
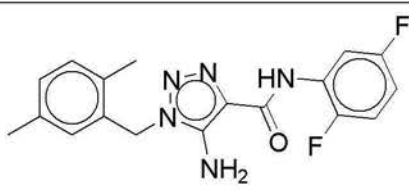
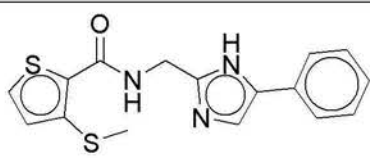
**【請求項３１】**

前記化合物が、表１：

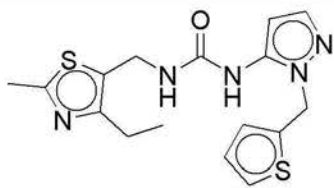
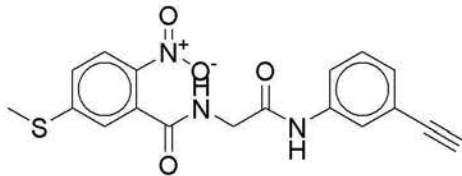
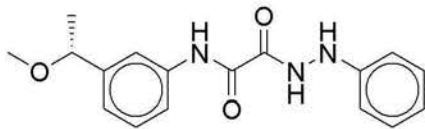
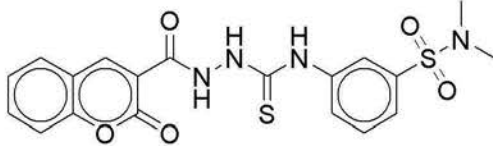
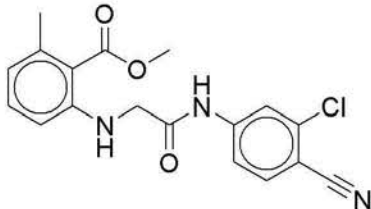

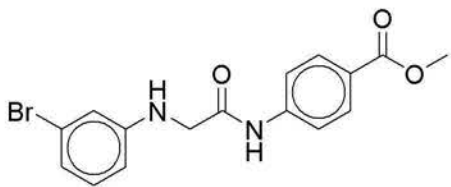
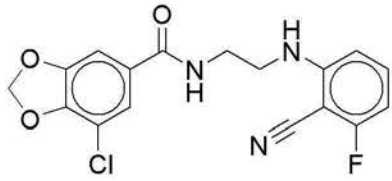
【表 1 - 1】

化合物 #	化学構造
A-1	
A-2	
A-3	
A-4	
A-5	
A-6	
A-7	
A-8	

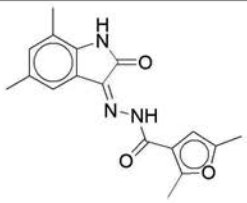
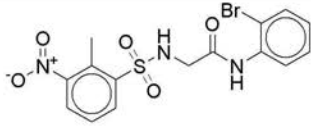
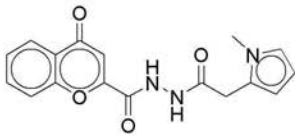
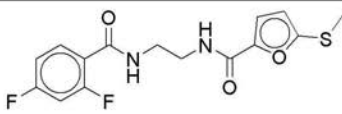
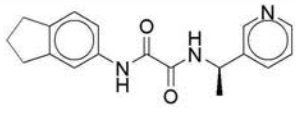
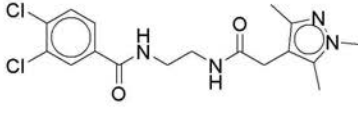
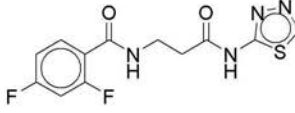
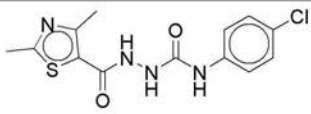
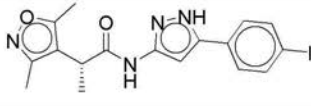
【表 1 - 2】

化合物 #	化学構造
A-9	
A-10	
A-11	
A-12	
A-13	
A-14	
A-15	
A-16	

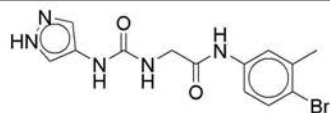
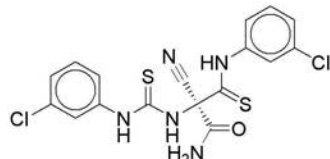
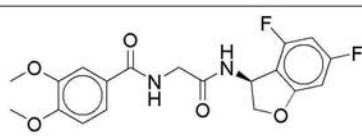
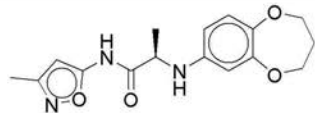
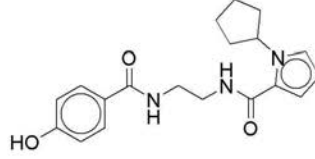
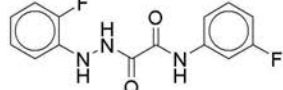
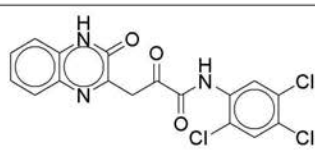
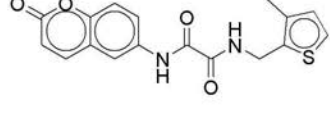
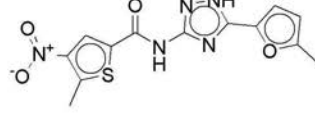
【表 1 - 3】

化合物 #	化学構造
A-17	
A-18	
A-19	
A-20	
A-21	
A-22	
A-23	
A-24	

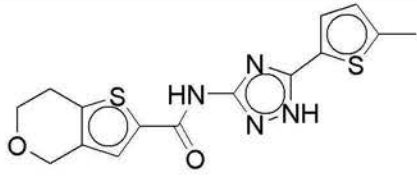
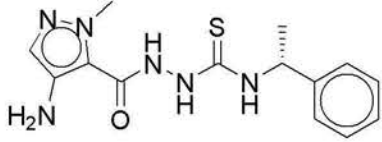
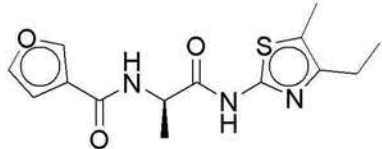
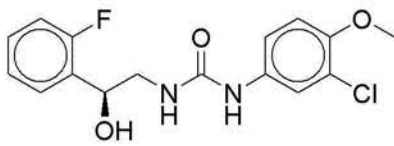
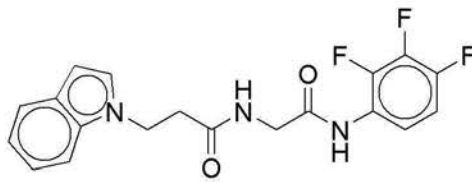
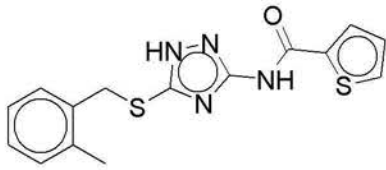

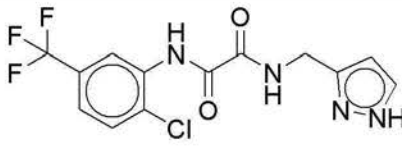
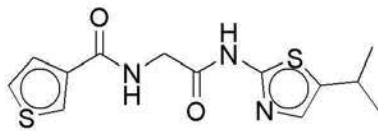
【表 1 - 4】

化合物 #	化学構造
A-25	
A-26	
A-27	
A-28	
A-29	
A-30	
A-31	
A-32	
A-33	

【表 1 - 5】

化合物 #	化学構造
A-34	
A-35	
A-36	
A-37	
A-38	
A-39	
A-40	
A-41	
A-42	

【表 1 - 6】

化合物 #	化学構造
A-43	
A-44	
A-45	
A-46	
A-47	
A-48	
A-49	
A-50	
A-51	

の化合物 A - 1 ~ A - 5 1 から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

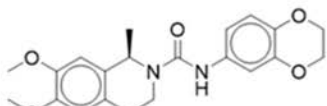
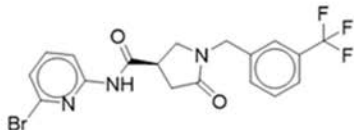
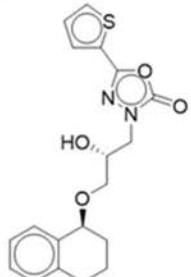
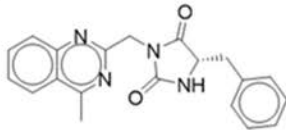
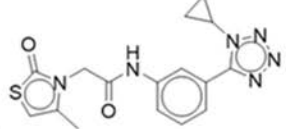
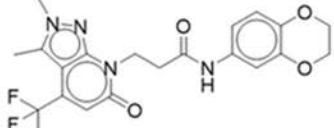
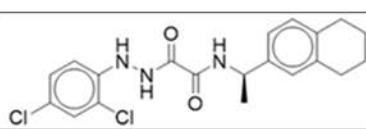
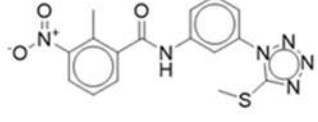
前記化合物が、表 2：

【表 2 - 1】

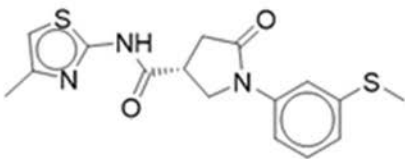
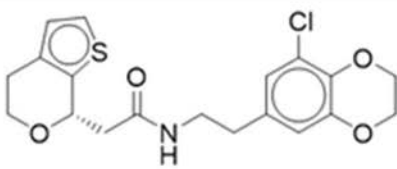
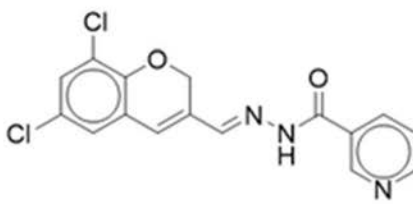
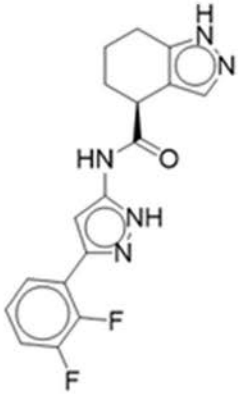
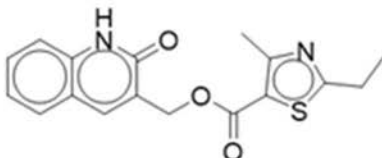
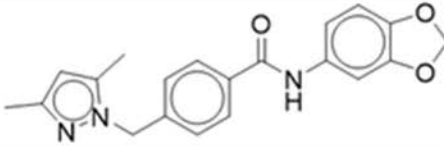
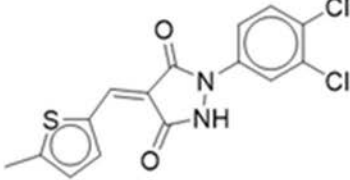
化合物 #	化学構造
B-1	
B-2	
B-3	
B-4	
B-5	
B-6	
B-7	
B-8	



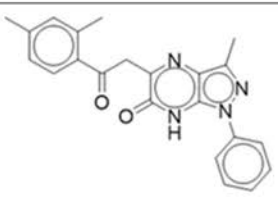
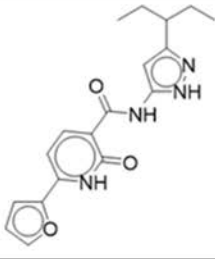
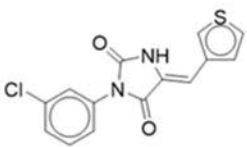
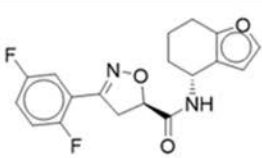
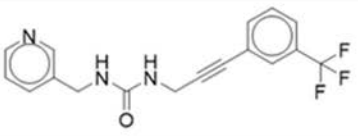
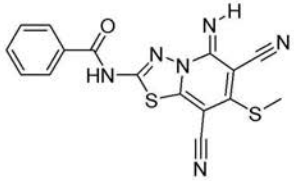
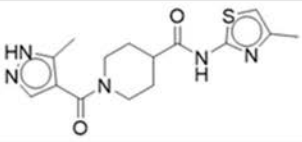
【表 2 - 2】

化合物 #	化学構造
B-9	
B-10	
B-11	
B-12	
B-13	
B-14	
B-15	
B-16	

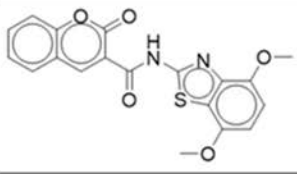
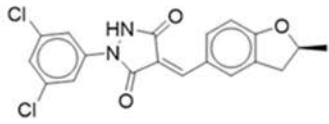
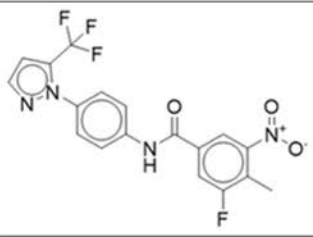
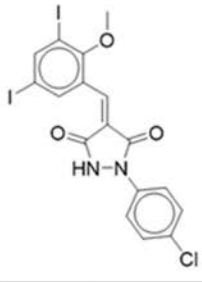
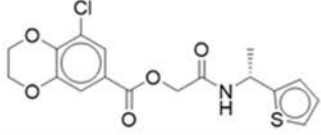
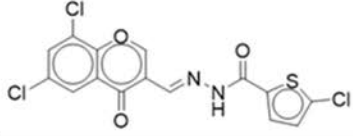
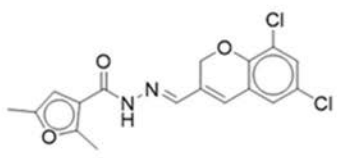
【表 2 - 3】

化合物 #	化学構造
B-17	
B-18	
B-19	
B-20	
B-21	
B-22	
B-23	

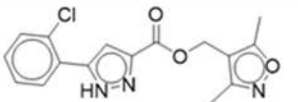
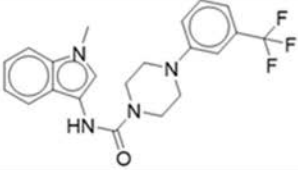
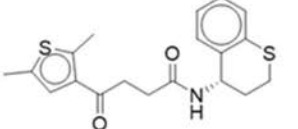
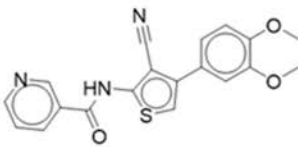
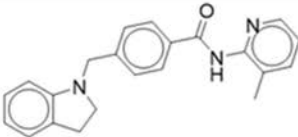
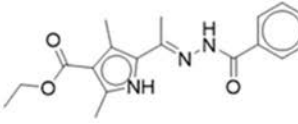
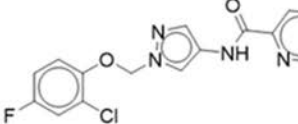
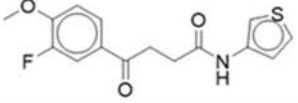
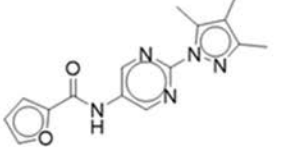
【表 2 - 4】

化合物 #	化学構造
B-24	
B-25	
B-26	
B-27	
B-28	
B-29	
B-30	

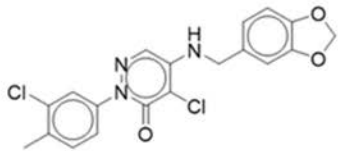
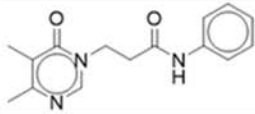
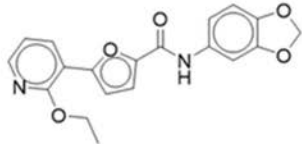
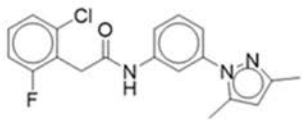
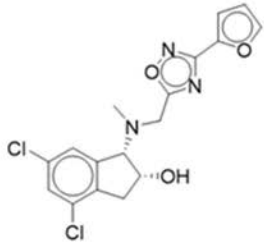
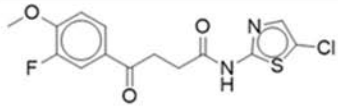
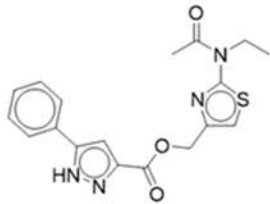
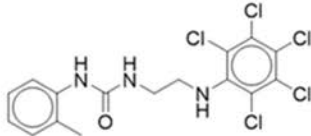
【表 2 - 5】

化合物 #	化学構造
B-31	
B-32	
B-33	
B-34	
B-35	
B-36	
B-37	

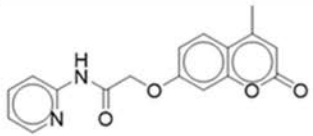
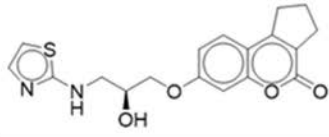
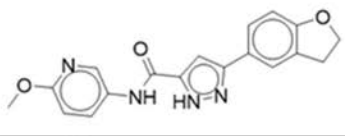
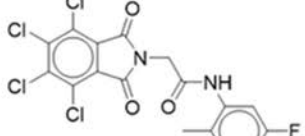
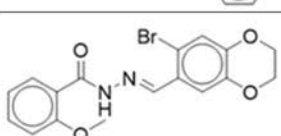
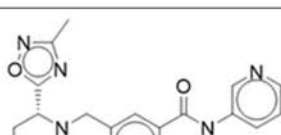
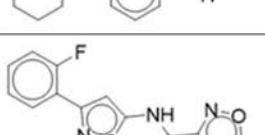
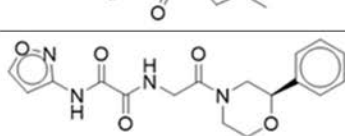
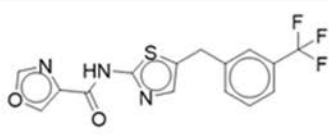
【表 2 - 6】

化合物 #	化学構造
B-38	
B-39	
B-40	
B-41	
B-42	
B-43	
B-44	
B-45	
B-46	

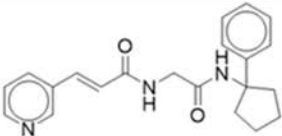
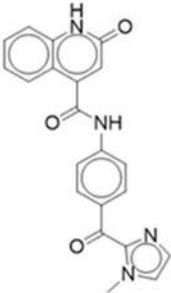
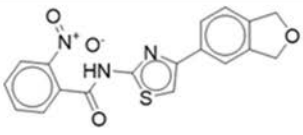
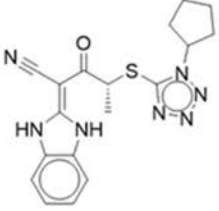
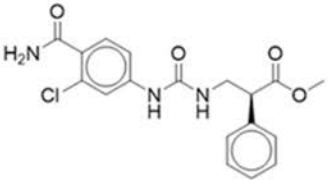
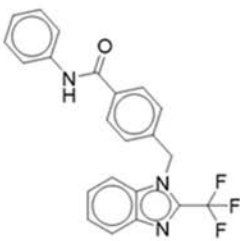
【表 2 - 7】

化合物 #	化学構造
B-47	
B-48	
B-49	
B-50	
B-51	
B-52	
B-53	
B-54	

【表 2 - 8】

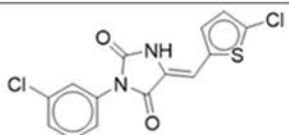
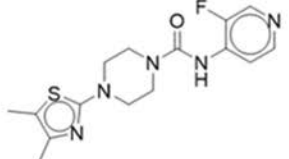
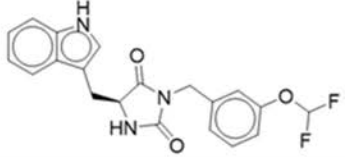
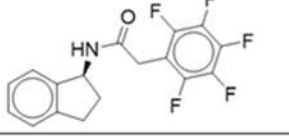
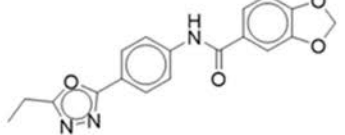
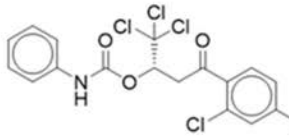
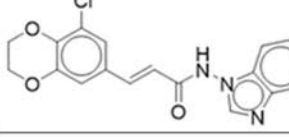
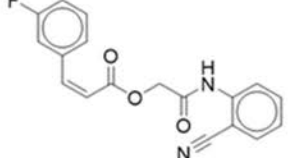
化合物 #	化学構造
B-55	
B-56	
B-57	
B-58	
B-59	
B-60	
B-61	
B-62	
B-63	

【表 2 - 9】

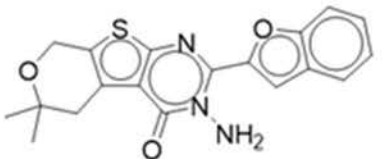
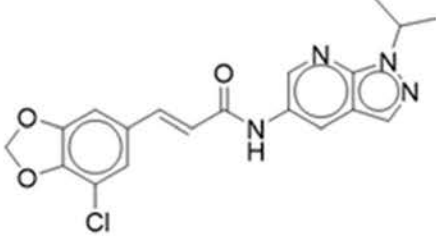
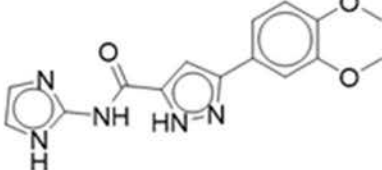
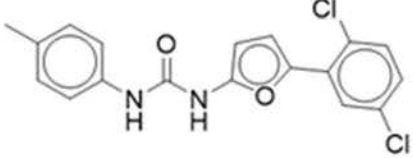
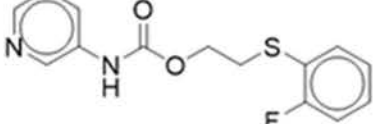
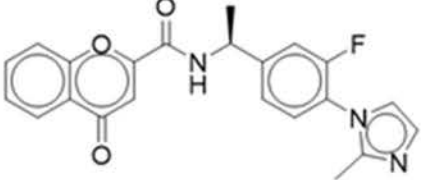
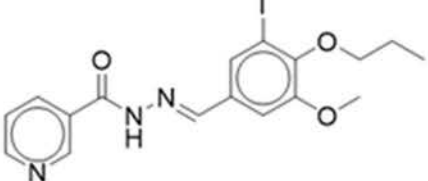
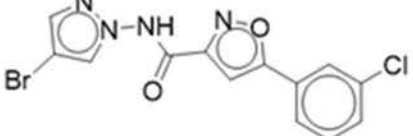
化合物 #	化学構造
B-64	
B-65	
B-66	
B-67	
B-68	
B-69	



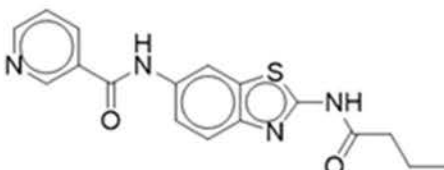
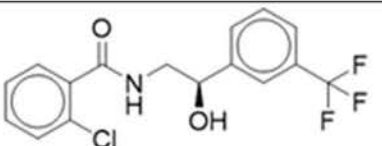
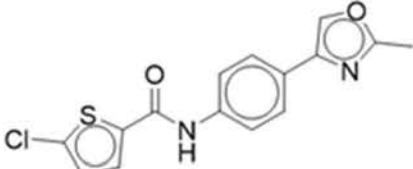
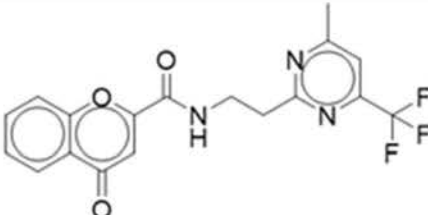
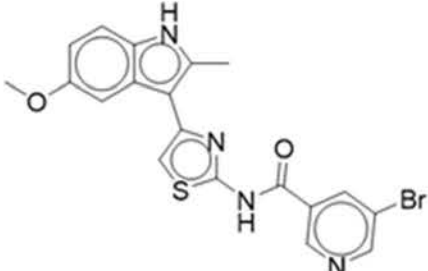
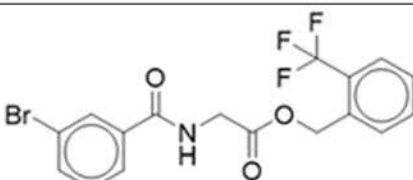
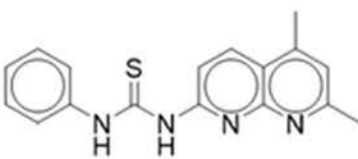
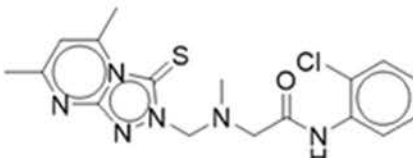
【表 2 - 1 0】

化合物 #	化学構造
B-70	
B-71	
B-72	
B-73	
B-74	
B-75	
B-76	
B-77	

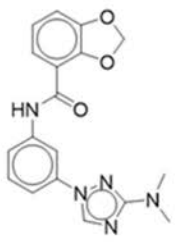
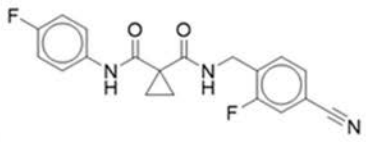
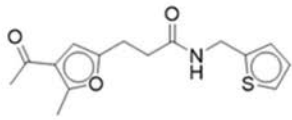
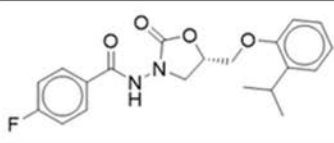
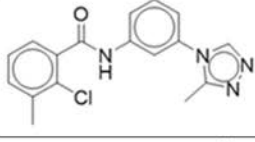
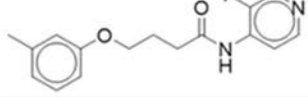
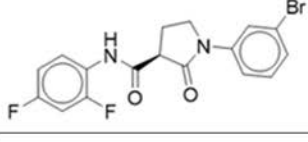
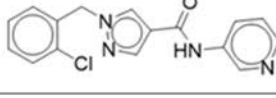
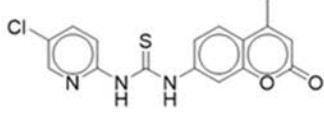
【表 2 - 1 1】

化合物 #	化学構造
B-78	
B-79	
B-80	
B-81	
B-82	
B-83	
B-84	
B-85	

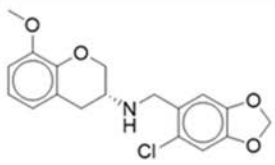
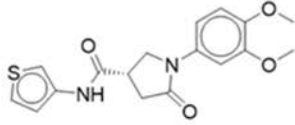
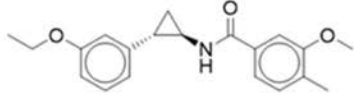
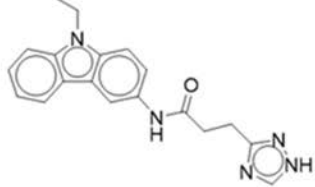
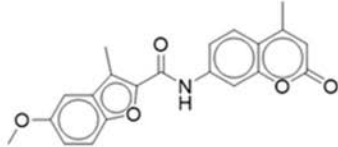
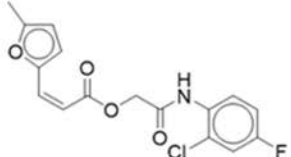
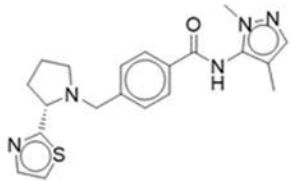
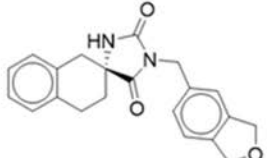
【表 2 - 1 2】

化合物 #	化学構造
B-86	
B-87	
B-88	
B-89	
B-90	
B-91	
B-92	
B-93	

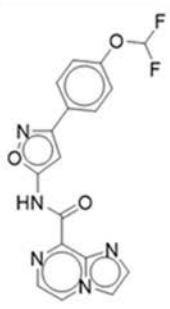
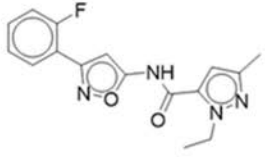
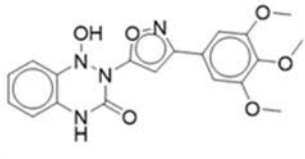
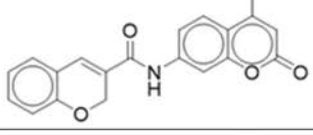
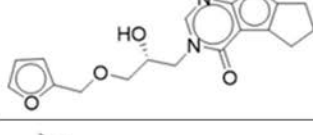
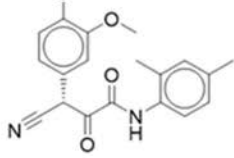
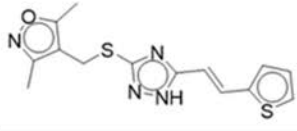
【表 2 - 1 3】

化合物 #	化学構造
B-94	
B-95	
B-96	
B-97	
B-98	
B-99	
B-100	
B-101	
B-102	

【表 2 - 1 4】

化合物 #	化学構造
B-103	
B-104	
B-105	
B-106	
B-107	
B-108	
B-109	
B-110	

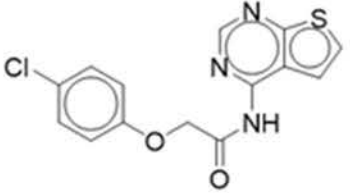
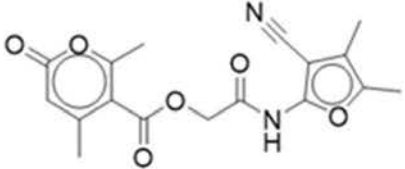
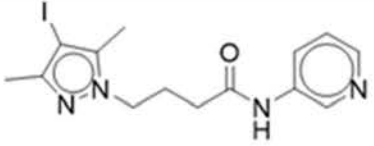
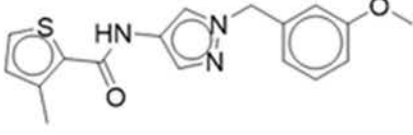
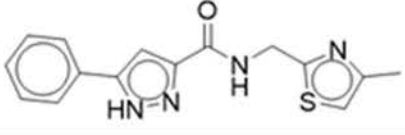
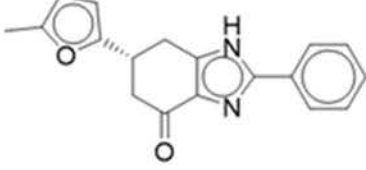
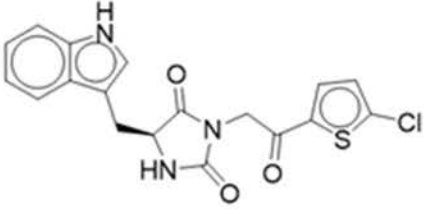
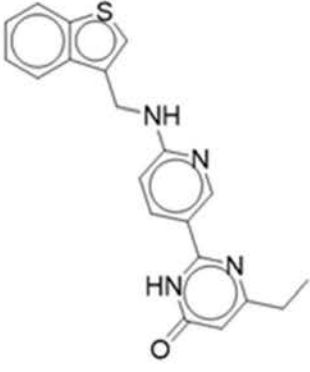
【表 2 - 1 5】

化合物 #	化学構造
B-111	
B-112	
B-113	
B-114	
B-115	
B-116	
B-117	

【表 2 - 1 6】

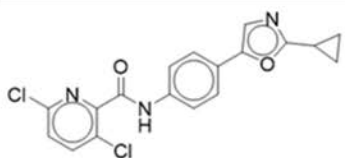
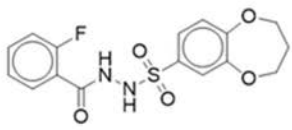
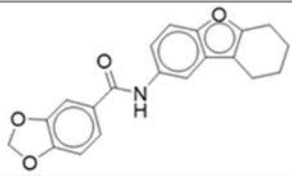
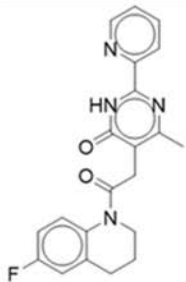
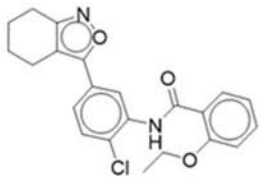
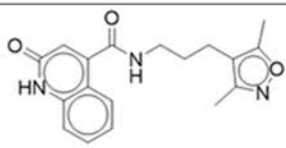
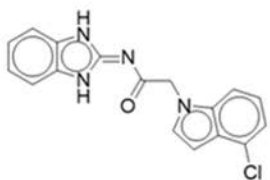
化合物 #	化学構造
B-118	
B-119	
B-120	
B-121	
B-122	
B-123	
B-124	

【表 2 - 1 7】

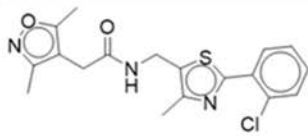
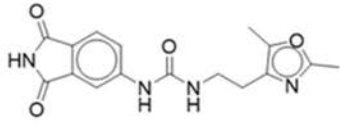
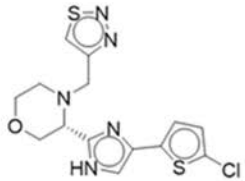
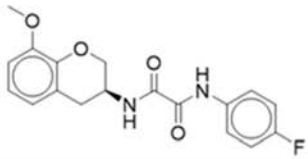
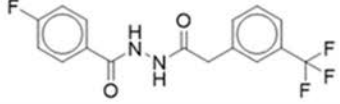
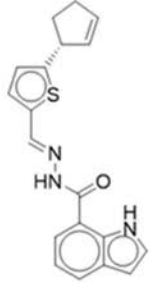
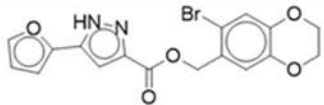
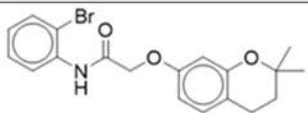
化合物 #	化学構造
B-125	
B-126	
B-127	
B-128	
B-129	
B-130	
B-131	
B-132	



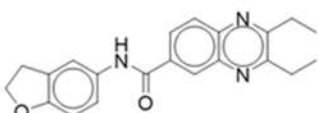
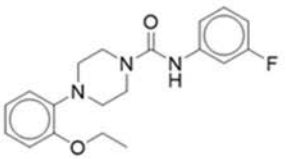
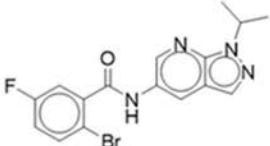
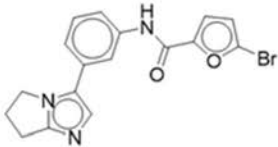
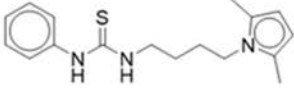
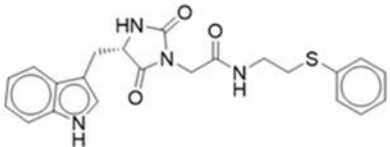
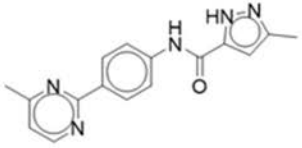
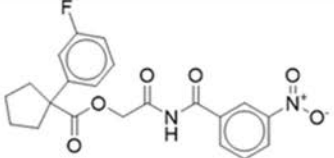
【表 2 - 1 8】

化合物 #	化学構造
B-133	
B-134	
B-135	
B-136	
B-137	
B-138	
B-139	

【表 2 - 1 9】

化合物 #	化学構造
B-140	
B-141	
B-142	
B-143	
B-144	
B-145	
B-146	
B-147	

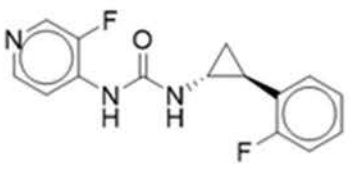
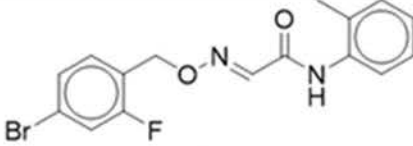
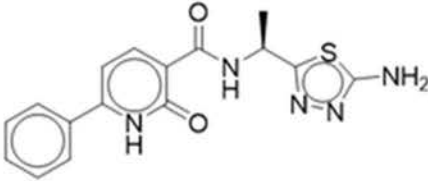
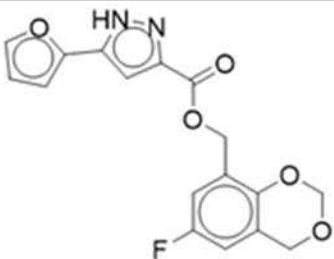
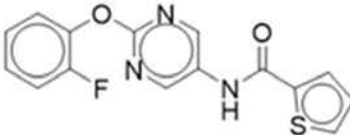
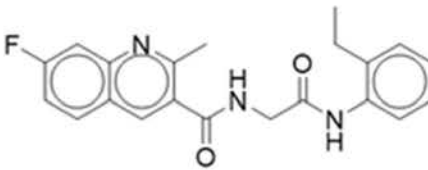
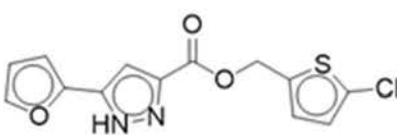
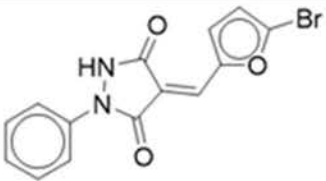
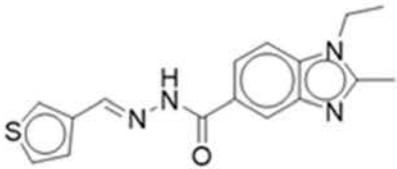
【表 2 - 2 0】

化合物 #	化学構造
B-148	
B-149	
B-150	
B-151	
B-152	
B-153	
B-154	
B-155	

【表 2 - 2 1】

化合物 #	化学構造
B-156	
B-157	
B-158	
B-159	
B-160	
B-161	
B-162	
B-163	

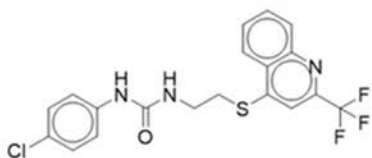
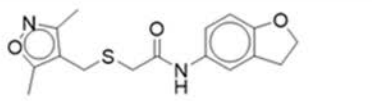
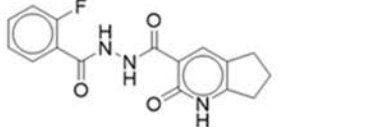
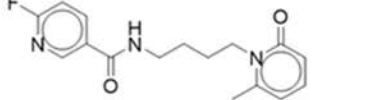
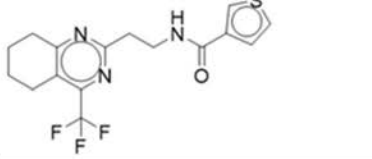
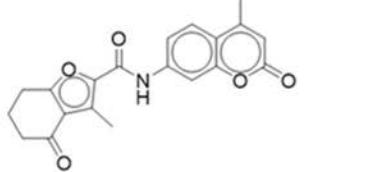
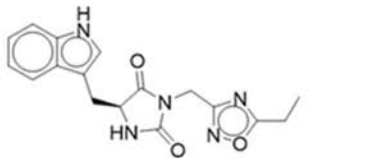
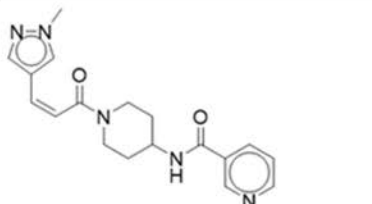
【表 2 - 2 2】

化合物 #	化学構造
B-164	
B-165	
B-166	
B-167	
B-168	
B-169	
B-170	
B-171	
B-172	

【表 2 - 2 3】

化合物 #	化学構造
B-173	
B-174	
B-175	
B-176	
B-177	
B-178	
B-179	
B-180	

【表 2 - 2 4】

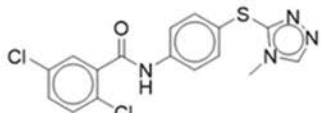
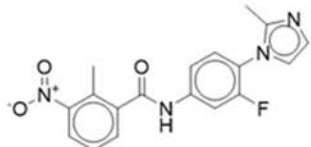
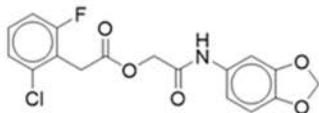
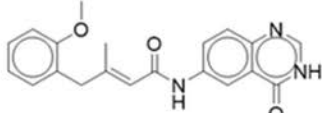
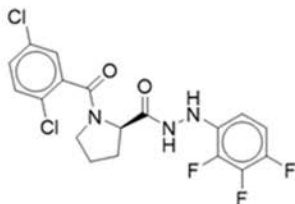
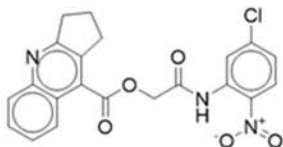
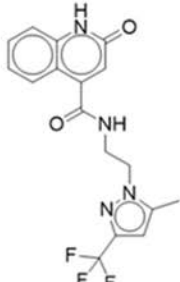
化合物 #	化学構造
B-181	
B-182	
B-183	
B-184	
B-185	
B-186	
B-187	
B-188	

【表 2 - 2 5】

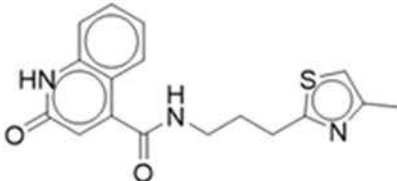
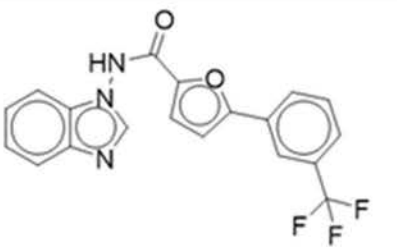
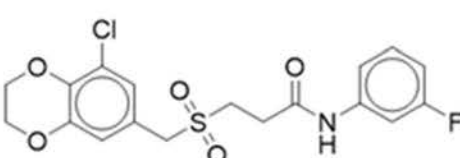
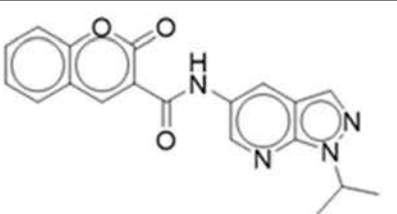
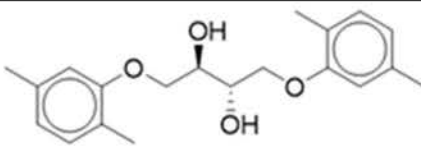
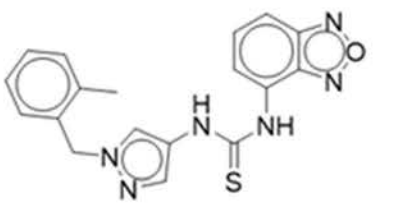
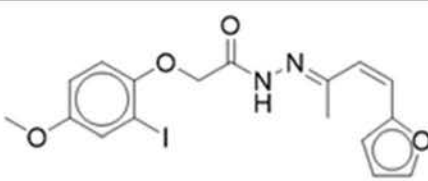
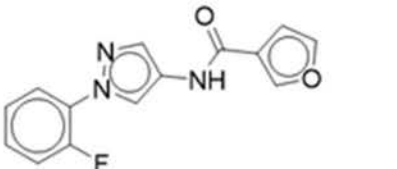
化合物 #	化学構造
B-189	
B-190	
B-191	
B-192	
B-193	
B-194	
B-195	
B-196	
B-197	



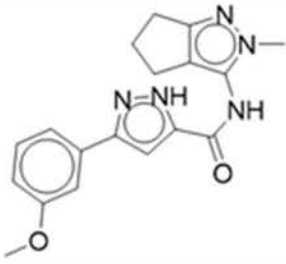
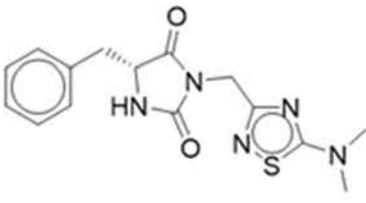
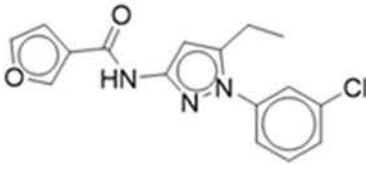
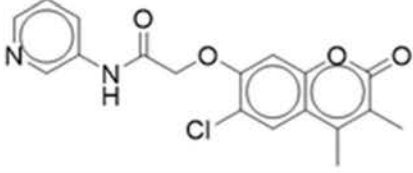
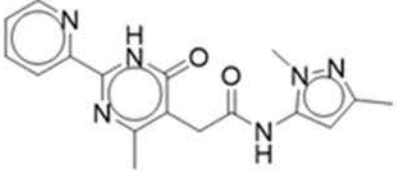
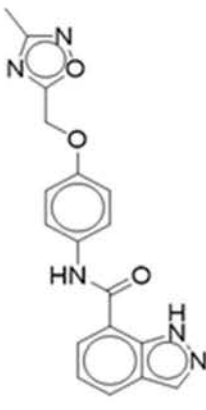
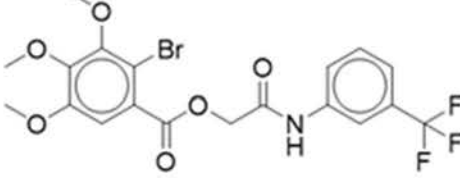
【表 2 - 2 6】

化合物 #	化学構造
B-198	
B-199	
B-200	
B-201	
B-202	
B-203	
B-204	

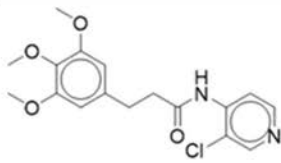
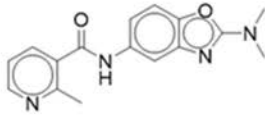
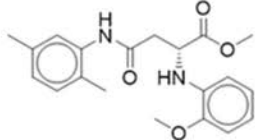
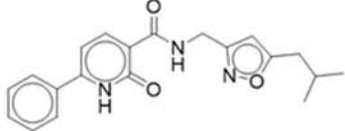
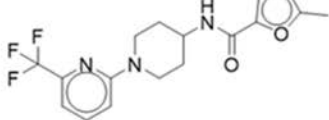
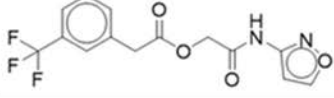
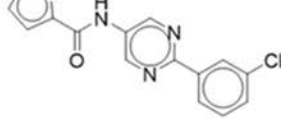
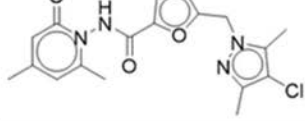
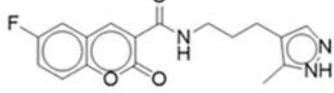
【表 2 - 2 7】

化合物 #	化学構造
B-205	
B-206	
B-207	
B-208	
B-209	
B-210	
B-211	
B-212	

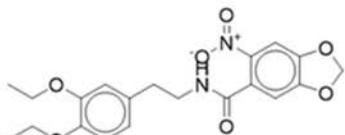
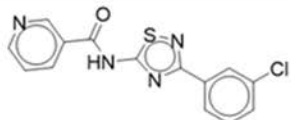
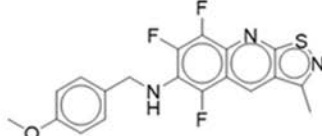
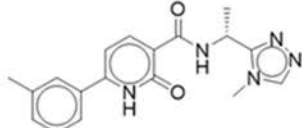
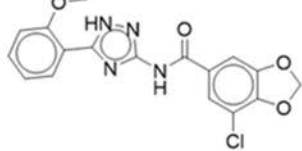
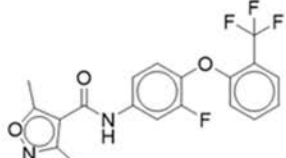
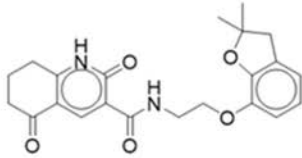
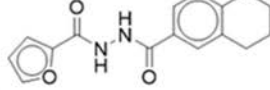
【表 2 - 2 8】

化合物 #	化学構造
B-213	
B-214	
B-215	
B-216	
B-217	
B-218	
B-219	

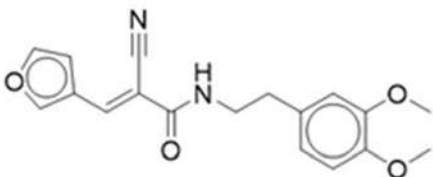
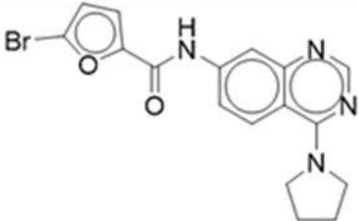
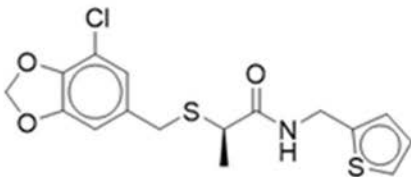
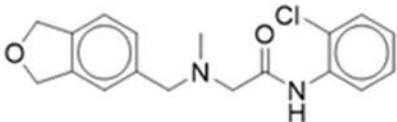
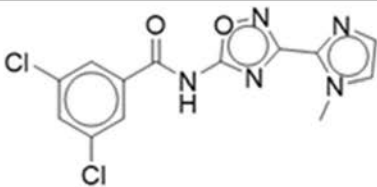
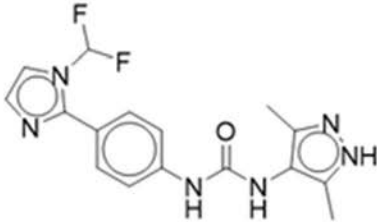
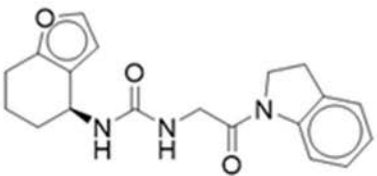
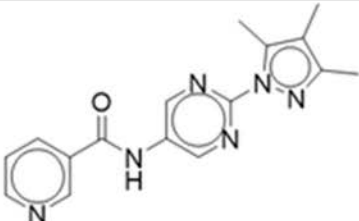
【表 2 - 2 9】

化合物 #	化学構造
B-220	
B-221	
B-222	
B-223	
B-224	
B-225	
B-226	
B-227	
B-228	

【表 2 - 3 0】

化合物 #	化学構造
B-229	
B-230	
B-231	
B-232	
B-233	
B-234	
B-235	
B-236	

【表 2 - 3 1】

化合物 #	化学構造
B-237	
B-238	
B-239	
B-240	
B-241	
B-242	
B-243	
B-244	

【表 2 - 3 2】

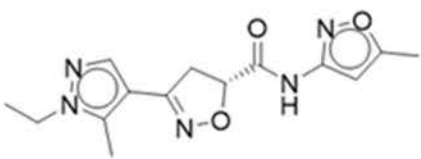
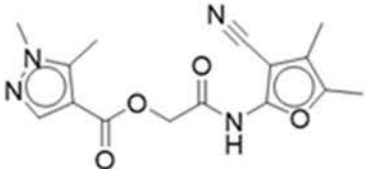
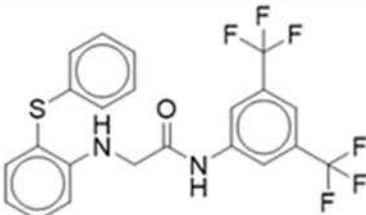
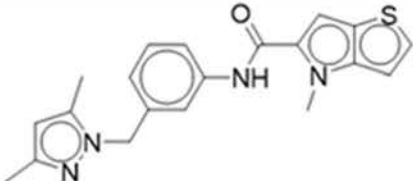
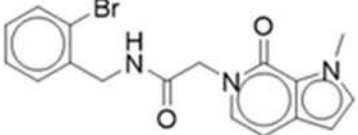
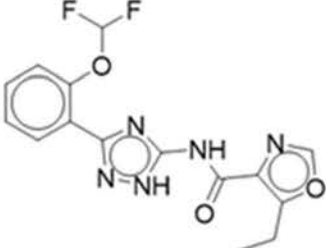
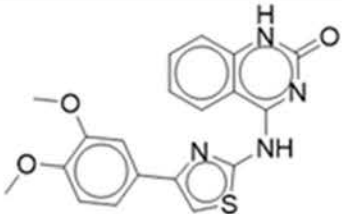
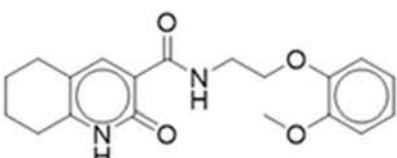
化合物 #	化学構造
B-245	
B-246	
B-247	
B-248	
B-249	
B-250	
B-251	
B-252	

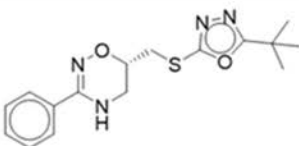
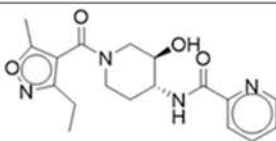
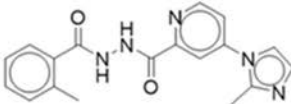
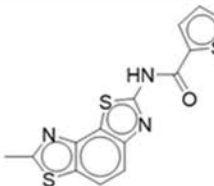
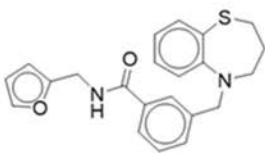
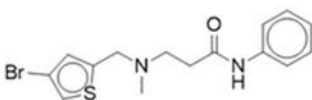
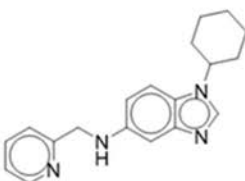
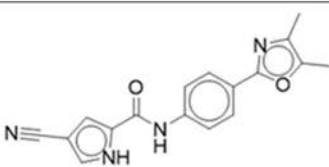
【表 2 - 3 3】

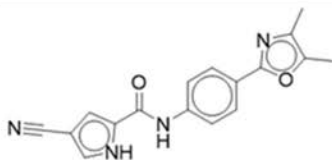
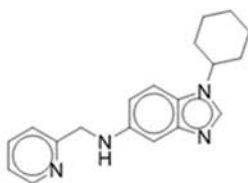
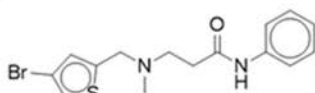
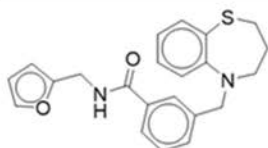
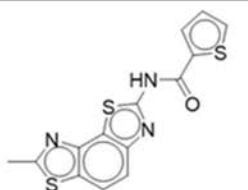
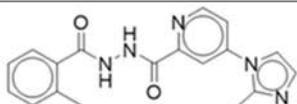
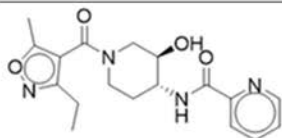
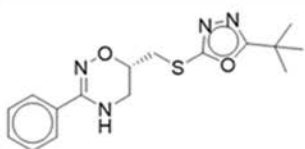
化合物 #	化学構造
B-253	
B-254	
B-255	
B-256	
B-257	
B-258	
B-259	
B-260	



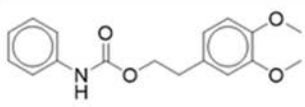
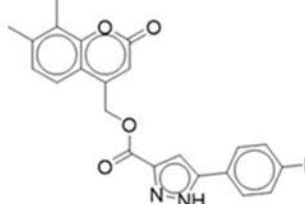
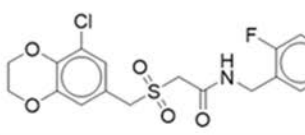
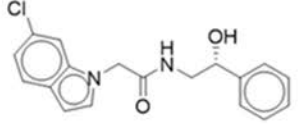
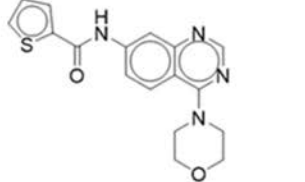
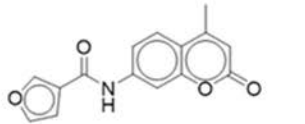
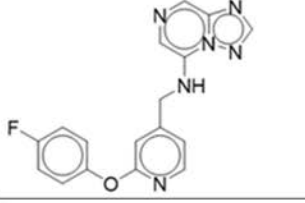
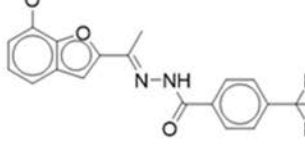
【表 2 - 3 4】

化合物 #	化学構造
B-261	
B-262	
B-263	
B-264	
B-265	
B-266	
B-267	
B-268	

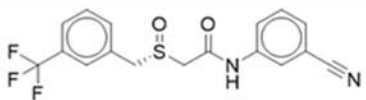
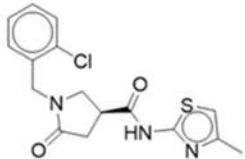
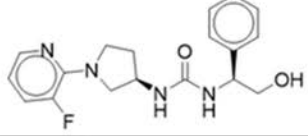
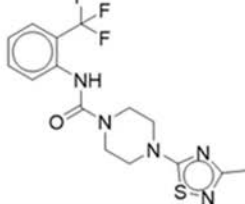
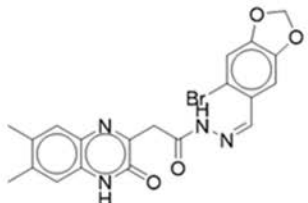
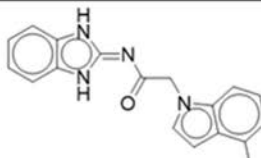
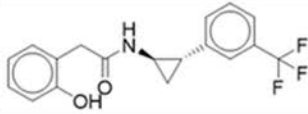
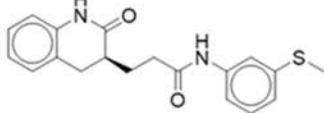
化合物 #	化学構造
B-269	
B-270	
B-271	
B-272	
B-273	
B-274	
B-275	
B-276	



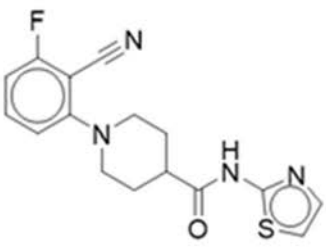
【表 2 - 3 6】

化合物 #	化学構造
B-277	
B-278	
B-279	
B-280	
B-281	
B-282	
B-283	
B-284	

【表 2 - 3 7】

化合物 #	化学構造
B-285	
B-286	
B-287	
B-288	
B-289	
B-290	
B-291	
B-292	

【表 2 - 3 8】

化合物 #	化学構造
B-293	

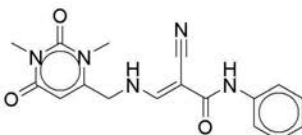
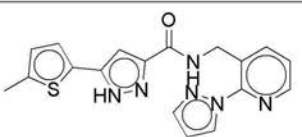
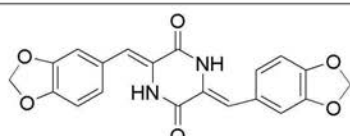
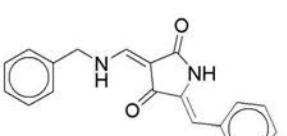
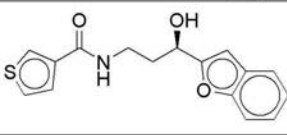
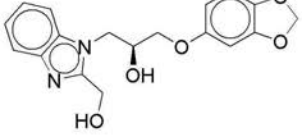
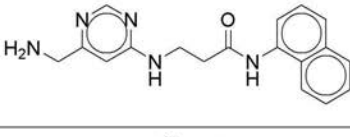
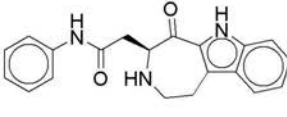
の化合物 B - 1 ~ B - 2 9 3 から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物

。

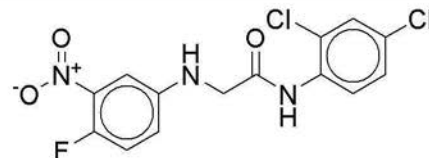
【請求項 3 3】

前記化合物が、表 3：

【表 3 - 1】

化合物 #	化学構造
C-1	
C-2	
C-3	
C-4	
C-5	
C-6	
C-7	
C-8	

【表 3 - 2】

化合物 #	化学構造
C-9	

の化合物 C - 1 ~ C - 9 から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

増殖性疾患、障害または病状を治療するための、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

がんを治療する又はがんの進行を抑制するための、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記がんが、結腸がん、乳がん、肺がん、膵がん、前立腺がん、結腸直腸腺癌、非小細胞肺癌、メラノーマ、白血病、卵巣がん、胃がん、腎細胞がん、肝がん、リンパ腫および骨髄腫から選択されるがんである、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

G E F - H 1 を活性化させるための、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。