

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 18 年 4 月 6 日 (2006.4.6)

【公表番号】特表 2005-529079(P2005-529079A)

【公表日】平成 17 年 9 月 29 日 (2005.9.29)

【年通号数】公開・登録公報 2005-038

【出願番号】特願 2003-572976(P2003-572976)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 309/40 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/351 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/381 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/404 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/437 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4433 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/52 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/10 (2006.01)**

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

**C 0 7 D 405/12 (2006.01)**

**C 0 7 D 405/14 (2006.01)**

**C 0 7 D 407/12 (2006.01)**

**C 0 7 D 409/14 (2006.01)**

**C 0 7 D 471/04 (2006.01)**

**C 0 7 D 473/40 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 309/40 C S P

A 6 1 K 31/351

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4433

A 6 1 K 31/52

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 35/00

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 407/12

C 0 7 D 409/14

C 0 7 D 471/04 1 0 3 Z

C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z

C 0 7 D 473/40

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 2 月 14 日 (2006.2.14)

【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】請求項 1

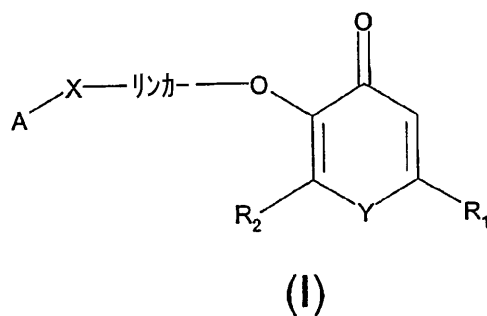
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 1】

一般式 ( I ) :

【化 1】



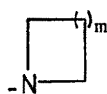
[ 式中 :

$R_1$  は  $CH_2R_3$  または  $COR_3$  であり ;

$R_2$  は水素原子または 3 ~ 6 個の炭素原子を含有するアルケニル基を表し ;

$R_3$  は  $-OH$ 、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 、 $-NR_5R_6$  または

【化 2】



であり ;

$R_4$  は 1 ~ 6 個の炭素原子を含有するアルキル、シクロアルキル基、ラジカル -  $CONR_5$ 、 $R_6$ 、アリール、1 ~ 3 個のヘテロ原子 (酸素、イオウおよび窒素より選択される) を有する 5 ~ 12 員の複素環、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、炭素原子数が 2 ~ 6 個であるアルカノイルまたはシクロアルカノイル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールアルカノイル、ならびにヘテロアリールアルカノイルより選択される基を表し ;

$R_5$  および  $R_6$  はそれぞれ独立に、水素原子、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルより選択され ;

$m$  は 2 または 3 であり ;

「リンカー」は  $(CH_2)_n$  (ここで  $n$  は 1 ~ 10 の間の整数である) またはキシレニル基を表し ;

$Y$  は酸素原子、イオウ原子またはラジカル -  $NR_7$  - を表し ;

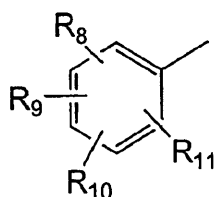
$R_7$  は、同一または異なり、水素原子、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルより成る群から選択され ;

- そして ;

$X$  は酸素原子、イオウ原子またはラジカル -  $NR_7$  - を表し ;

$A$  は式 :

【化 3】



( 式中、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子 (好ましく

はF、ClまたはBr)、ヒドロキシル基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル基、アルケニル基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルカノイル基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルコキシ基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルコシカルボニル基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、単 - または多 - 環式炭化水素基、 $-NHCO(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 基またはトリフルオロ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル基より選択し；好ましくは、同時には水素原子でない $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ および $R_{11}$ が、もしくは2つの置換基 $R_8$ および $R_9$ が、それらが結合しているフェニル基の炭素原子とともに、単 - または多 - 環式炭化水素基を形成し、そして残る2つの置換基 $R_{10}$ および $R_{11}$ が上記に同じであってもよい)

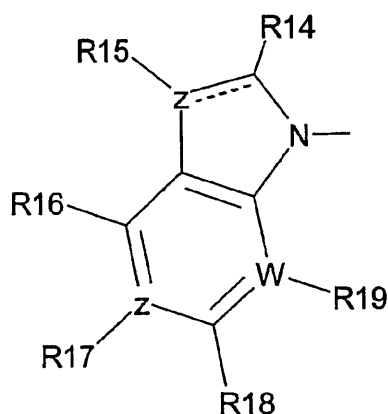
の置換フェニル基であるか

またはAは酸素、イオウおよび窒素から選択する1～3個のヘテロ原子を有する5～12員の複素環式環を表し、上記環はXに直接結合し；

$R_{12}$ および $R_{13}$ は、相互に独立に、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルから成る群より選択される；

- あるいはX-Aが式(II)：

【化4】



(式中：

$R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ および $R_{19}$ は相互に独立に水素原子、ハロゲン原子(好ましくはF、ClもしくはBr)、ヒドロキシル基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルカノイル基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルコキシ基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、単 - もしくは多 - 環式炭化水素基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 基またはトリフルオロ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル基を表し、

$R_{12}$ および $R_{13}$ は上記に同じであるか；あるいは $R_{14}$ および $R_{15}$ はそれらに結合する結合とともにシクロアルキル基(好ましくはシクロヘキシル基)またはアリール基(好ましくはフェニル基)を形成してもよく；

Wは炭素もしくは窒素原子を表し；

Zは炭素もしくは窒素原子を表す)

の基を表すかのいずれかである]

を有する化合物、その互変位性体、光学および幾何学異性体、ラセミ体、塩、水和物およびそれらの混合物

(ただし：

- XおよびYが酸素原子であり、Aがフェニル基であり、 $R_2$ が水素原子であり、リンカーが $(CH_2)_n$ であり、この時nは5であり、そしてXに対向するフェニル基上のオルト位置にある $R_8$ がn-プロピル基である場合には、少なくとも $R_9$ 、 $R_{10}$ および $R_{11}$ の一つは水素ではなく；

- XおよびYが酸素原子であり、Aがフェニル基であり、 $R_2$ が水素原子であり、リンカーが $(CH_2)_n$ であり、この時nは3又は5であり、そしてXに対向してフェニル基上のオルト位置にある $R_8$ がn-プロピル基であり、Xに対向してメタ位置にある $R_9$ がヒド

ロキシル基であり、そしてXに対向してパラ位置にある $R_{10}$ がアセチル基の場合には、 $R_{11}$ は水素原子ではなく；

- XおよびYが酸素原子であり、 $R_2$ が水素原子であり、リンカーが $(CH_2)_n$ であり、この時nが2もしくは3である場合には、Aは非置換型ナフタレン基ではない）。

【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項5】

Aは置換されており、フェニル基の置換基の少なくとも1つがハロゲン原子、アルキル基（好ましくはプロピル）またはアルケニル（好ましくはプロペニル）、トリフルオロアルキル基（トリフルオロメチル基）、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、アルコキシ基（好ましくはメトキシもしくはブトキシであり、場合によりシクロアルキル基（好ましくはシクロプロピル）で置換されている）、アルコキシカルボニル基（好ましくは $-COOC_2H_5$ ）、アルカノイル基（好ましくはアセチル）、 $-NR_{12}R_{13}$ 基であり（このとき $R_{12}$ はHであり、 $R_{13}$ は水素もしくはアルキル基（より好ましくはエチル基）であることが好ましく）、または $-NHCO(C_1 \sim C_6)$ アルキル基（好ましくは $-NHCOCH_3$ ）である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【手続補正3】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項19

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項19】

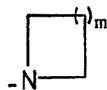
異常細胞増殖に関連する疾患の処置を目的とする医薬組成物の調製への請求項1～16のいずれか1項に記載の式(I)の化合物の少なくとも1つの有効量の使用であって、式中：

$R_1$ は $CH_2R_3$ または $COR_3$ であり；

$R_2$ は水素原子または3～6個の炭素原子を含有するアルケニル基を表し；

$R_3$ は $-OH$ 、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 、 $-NR_5R_6$ または

【化5】



であり；

$R_4$ は1～6個の炭素原子を含有するアルキル、シクロアルキル基、ラジカル $-CONR_5$ 、 $R_6$ 、アリール、1～3個のヘテロ原子（酸素、イオウおよび窒素より選択される）を有する5員～12員の複素環、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、炭素原子数が2～6個であるアルカノイルまたはシクロアルカノイル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールアルカノイル、ならびにヘテロアリールアルカノイルより選択される基を表し；

$R_5$ および $R_6$ はそれぞれ独立に、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルより選択され；

mは2または3であり；

「リンカー」は $(CH_2)_n$ （式中のnが1～10の間の整数である）、またはキシレニル基（メタ、パラ、オルト）を表し；

Yは酸素原子、イオウ原子またはラジカル $-NR_7-$ を表し；

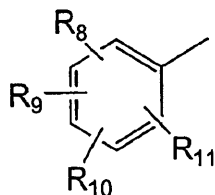
$R_7$ は、同一または異なり、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルより成る群から選択され；

- そして；

Xは酸素原子、イオウ原子またはラジカル -  $NR_7$  - を表し；

Aは、式：

【化6】



(式中 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ および $R_{11}$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子(好ましくはF、ClまたはBr)、ヒドロキシル基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル基、アルケニル基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルカノイル基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルコキシ基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルコキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、単-または多-環式炭化水素基、-NHCO( $C_1 \sim C_6$ )アルキル基、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>基またはトリフルオロ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル基より選択し；好ましくは、同時には水素原子でない $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ および $R_{11}$ が、もしくは2つの置換基 $R_8$ および $R_9$ が、それらが結合しているフェニル基の炭素原子とともに、単-または多-環式炭化水素基を形成し、そして残る2つの置換基 $R_{10}$ および $R_{11}$ が上記に同じであってもよい)

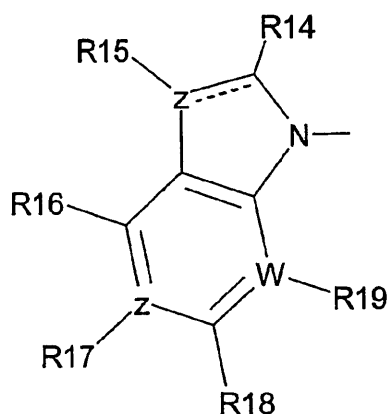
の置換フェニル基であるか

または、Aは酸素、イオウおよび窒素から選択する1～3個のヘテロ原子を有する5～12員の複素環式環を表し、上記環はXに直接結合し；

$R_{12}$ および $R_{13}$ は、相互に独立に、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリールおよびアラルキルから成る群より選択される；

- あるいはX-Aが式(II)：

【化7】



(式中：

$R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ および $R_{19}$ は相互に独立に水素原子、ハロゲン原子(好ましくはF、ClもしくはBr)、ヒドロキシル基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルカノイル基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルコキシ基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、単-もしくは多-環式炭化水素基、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>基またはトリフルオロ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル基を表し、

$R_{12}$ および $R_{13}$ は上記に同じであるか；あるいは $R_{14}$ および $R_{15}$ はそれらに結合する結合とともにシクロアルキル基(好ましくはシクロヘキシル基)またはアリール基(好ましく

はフェニル基)を形成してもよく;

Wは炭素もしくは窒素原子を表し;

Zは炭素もしくは窒素原子を表す)の基を表すのいずれかである使用。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

(式中:

$R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ および $R_{19}$ は相互に独立して水素原子、ハロゲン原子(好ましくはF、ClもしくはBr)、ヒドロキシ基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルカノイル基、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルコキシ基、アリール基、アラルキル基、アリールカルボニル基、単-もしくは多-環式炭化水素基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 基またはトリフルオロ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル基を表し、 $R_{12}$ および $R_{13}$ は上記におなじであるか;あるいは $R_{14}$ および $R_{15}$ はそれらに結合するとともにシクロアルキル基(好ましくはシクロヘキシル基)またはアリール基(好ましくはフェニル基)を形成してもよく;

Wは炭素もしくは窒素原子を表し;

Zは炭素もしくは窒素原子を表す)

の群を表すかのいずれかである]

を有する化合物、その互変異性体、光学および幾何学異性体、ラセミ体、塩、水和物およびそれらの混合物を提供することである。

ただし、

- XおよびYは酸素原子であり、Aはフェニル基であり、 $R_2$ は水素原子であり、リンカーは $(CH_2)_n$ であり、ここでnは5であり、そしてXに対向してフェニル基上のオルト位置にある $R_8$ がn-プロピル基である場合には、少なくとも $R_9$ 、 $R_{10}$ および $R_{11}$ の一つは水素ではなく;

- XおよびYは酸素原子であり、Aはフェニル基であり、 $R_2$ は水素原子であり、リンカーは $(CH_2)_n$ であり、ここでnは5であり、そしてXに対向するフェニル基上のオルト位置にある $R_8$ がn-プロピル基であり、Xに対向してメタ位置にある $R_9$ がヒドロキシ基であり、そしてXに対向してパラ位置にある $R_{10}$ がアセチル基の場合には、 $R_{11}$ は水素原子ではなく;

- XおよびYは酸素原子であり、 $R_2$ は水素原子であり、リンカーは $(CH_2)_n$ であり、ここでnが2もしくは3である場合には、Aは非置換型ナフタレン基ではない。