

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年7月9日(2020.7.9)

【公開番号】特開2020-79307(P2020-79307A)

【公開日】令和2年5月28日(2020.5.28)

【年通号数】公開・登録公報2020-021

【出願番号】特願2020-29699(P2020-29699)

【国際特許分類】

C 0 7 C	235/32	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/341	(2006.01)
C 0 7 D	307/52	(2006.01)
A 6 1 K	31/36	(2006.01)
C 0 7 D	407/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/40	(2006.01)
C 0 7 D	207/335	(2006.01)
C 0 7 D	307/54	(2006.01)
C 0 7 D	207/14	(2006.01)
A 6 1 K	31/445	(2006.01)
C 0 7 D	211/56	(2006.01)
A 6 1 K	31/435	(2006.01)
C 0 7 D	213/75	(2006.01)
C 0 7 D	213/40	(2006.01)
A 6 1 K	31/443	(2006.01)
C 0 7 D	405/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	31/4409	(2006.01)
C 0 7 D	213/54	(2006.01)
A 6 1 K	31/505	(2006.01)
C 0 7 D	239/42	(2006.01)
A 6 1 K	31/495	(2006.01)
C 0 7 D	295/185	(2006.01)
A 6 1 K	31/4178	(2006.01)
A 6 1 K	31/4025	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
C 0 7 D	401/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/421	(2006.01)
C 0 7 D	263/32	(2006.01)
A 6 1 K	31/4406	(2006.01)
C 0 7 D	213/38	(2006.01)
A 6 1 K	31/422	(2006.01)
C 0 7 D	413/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)
A 6 1 K	31/444	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)

A 6 1 K 31/4525 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/665 (2006.01)
 C 0 7 D 213/80 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5375 (2006.01)
 C 0 7 D 295/205 (2006.01)
 C 0 7 D 211/58 (2006.01)
 A 6 1 K 31/661 (2006.01)
 A 6 1 K 31/675 (2006.01)
 A 6 1 K 31/165 (2006.01)
 A 6 1 K 31/16 (2006.01)
 A 6 1 K 31/167 (2006.01)
 A 6 1 K 31/655 (2006.01)
 A 6 1 K 31/216 (2006.01)
 A 6 1 K 31/265 (2006.01)
 A 6 1 K 31/27 (2006.01)
 C 0 7 C 237/20 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 235/32
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/341
 C 0 7 D 307/52
 A 6 1 K 31/36
 C 0 7 D 407/12 C S P
 A 6 1 K 31/40
 C 0 7 D 207/335
 C 0 7 D 307/54
 C 0 7 D 207/14
 A 6 1 K 31/445
 C 0 7 D 211/56
 A 6 1 K 31/435
 C 0 7 D 213/75
 C 0 7 D 213/40
 A 6 1 K 31/443
 C 0 7 D 405/12
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/4409
 C 0 7 D 213/54
 A 6 1 K 31/505
 C 0 7 D 239/42
 A 6 1 K 31/495
 C 0 7 D 295/185
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/4025
 A 6 1 K 31/4439
 C 0 7 D 401/12

A 6 1 K 31/421
 C 0 7 D 263/32
 A 6 1 K 31/4406
 C 0 7 D 213/38
 A 6 1 K 31/422
 C 0 7 D 413/12
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/4525
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/665
 C 0 7 D 213/80
 A 6 1 K 31/5375
 C 0 7 D 295/205
 C 0 7 D 211/58
 A 6 1 K 31/661
 A 6 1 K 31/675
 A 6 1 K 31/165
 A 6 1 K 31/16
 A 6 1 K 31/167
 A 6 1 K 31/655
 A 6 1 K 31/216
 A 6 1 K 31/265
 A 6 1 K 31/27
 C 0 7 C 237/20

【手続補正書】

【提出日】令和2年5月12日(2020.5.12)

【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

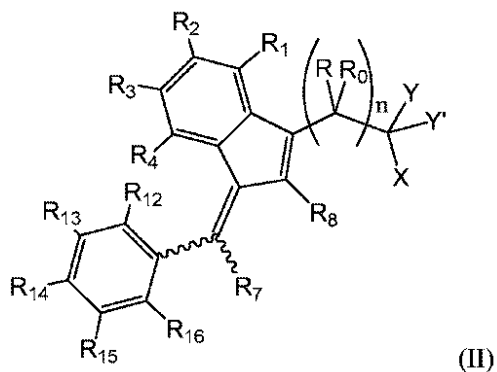
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(II)を有する化合物：

【化 1】



[式中、

R および R₀ は、独立して、水素、ヒドロキシルおよびアルキルであり、

n は、1 または 2 であり、

R₁、R₂、R₃ および R₄ は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびシアノから選択され、

R₇ および R₈ は、独立して、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され、

Y および Y' は一緒になって、二重結合酸素であり、

X は、NR'R'' (式中、R' は、フェニル、アリーールアルキル、アリーールオキシ、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル (前記ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの複素環は、アゼパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゼピニル、オキセピニル、チエパニル、ホモピペラジニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ピペリジニル、オキサニル、チアニル、ピリジニル、ピラニル、チオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ジアジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジニル、テトラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアフェニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサラニル、ジチオラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリルおよびテトラゾリルから選択される) からなる群から選択され、前記フェニル、ならびに、前記アリーールアルキルおよびアリーールオキシのアリーール、ならびに、前記ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの複素環は、アルキル、メルカプト、アルキルメルカプト、カルボキサミド、アルデヒド、シアノ、オキソ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよびスルホンアミドのうちの1つもしくは複数で任意選択で置換されており；R'' は、水素、アルキルおよびハロアルキルから選択される) であり、

R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ および R₁₆ は、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシル、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルデヒド、メルカプト、アジド、スルホンアミド、2つの置換基位置にまたがるアルキレンジオキシ、ならびに、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシ、ホルミルオキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキルオキシ、アミノカルボニルオキシアルキルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、カルバメート、カルバミド、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アリーールカルボニルオキシ、アリーールアルキルカルボニルオキシ、アリーールオキシカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシおよびヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシおよび Q-U- (式中、U は酸素、硫黄、OCH₂、SCH₂ および NHCH₂ からなる群より選択され、Q は、水素、アルキル、PEG-CO、HCO、アセチル、アミノ酸、置換安息香酸およびリン酸からなる群より選択される) から選択される置換もしくは非置換の基、から選択される]
その Z- もしくは E- 異性体、または、その薬学的に許容される塩、のプロドラッグ、であって、

前記化合物中のヒドロキシル基が、切断可能なアルコールプロドラッグ部分で置き換えられ、前記切断可能なアルコールプロドラッグ部分が *in vivo* で切断されてヒドロキシル基を形成し；

ただし、前記切断可能なアルコールプロドラッグ部分が、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシ、ホルミルオキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキルオキシ、アミノカルボニルオキシアルキルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、カルバメート、アリーールカルボニルオキシ、アリーールアルキルカルボニルオキシ、アリーールオキシカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシおよび Q-U- (式中

、Uは酸素および OCH_2 からなる群より選択され、Qは、水素、アルキル、PEG-CO、HCO、アセチル、アミノ酸、置換安息香酸およびリン酸からなる群より選択される)から選択される置換もしくは非置換の基ではない、
プロドラッグ。

【請求項2】

(Z)-N-(フラン-2-イルメチル)-2-(1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンジリデン)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インデン-3-イル)アセトアミド(001)、

(Z)-N-(フラン-2-イルメチル)-2-(1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インデン-3-イル)アセトアミド(006)、

(Z)-2-(5-フルオロ-1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-メチル-1H-インデン-3-イル)-N-(フラン-2-イルメチル)アセトアミド(007)、

(Z)-N-(フラン-2-イルメチル)-2-(1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-5,6-ジメトキシ-2-メチル-1H-インデン-3-イル)アセトアミド(008)、

(Z)-2-(5-フルオロ-1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-メチル-1H-インデン-3-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)アセトアミド(010)、

(Z)-2-(5-フルオロ-1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-メチル-1H-インデン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)アセトアミド(011)、

(Z)-N-(フラン-2-イルメチル)-2-(1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インデン-3-イル)アセトアミド(012)、

(Z)-2-(1-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンジリデン)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インデン-3-イル)-N-(フラン-2-イルメチル)アセトアミド(013)、

(Z)-2-(1-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンジリデン)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インデン-3-イル)-N-(フラン-2-イルメチル)アセトアミド(014)、

(Z)-N-ベンジル-2-(5-フルオロ-1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-メチル-1H-インデン-3-イル)アセトアミド(015)、

(Z)-2-(1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンジリデン)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インデン-3-イル)-N-(フラン-2-イルメチル)アセトアミド(016)、

(Z)-N-(1H-ピロール-2-イル)メチル)-2-(5-フルオロ-1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-メチル-1H-インデン-3-イル)アセトアミド(018)、

(Z)-2-(5-フルオロ-1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-メチル-1H-インデン-3-イル)-N-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル)アセトアミド(019)、

(Z)-N-(1H-ピロール-2-イル)メチル)-2-(1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インデン-3-イル)アセトアミド(022)、

(Z)-2-(5-フルオロ-1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-メチル-1H-インデン-3-イル)-N-フェノキシアセトアミド(151)

、
(Z)-2-(5-フルオロ-1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン

) - 2 - メチル - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - (フラン - 2 - イルメチル) - N - (トリフルオロメチル)アセトアミド(152)、

(Z) - 2 - (5 - シアノ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - メチル - 1 H - インデン - 3 - イル) - N - (フラン - 2 - イルメチル)アセトアミド(154)、および

(Z) - N - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメトキシベンジリデン) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インデン - 3 - イル)アセトアミド(155)

から選択される、化合物のプロドラッグであって、

前記ヒドロキシ基が、切断可能なアルコールプロドラッグ部分で置き換えられ、前記切断可能なアルコールプロドラッグ部分が *in vivo* で切断されてヒドロキシ基を形成し；

ただし、前記切断可能なアルコールプロドラッグ部分が、ホスホノオキシ、ホスホノアルキルオキシ、ホルミルオキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキルオキシ、アミノカルボニルオキシアルキルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、カルバメート、アリールカルボニルオキシ、アリールアルキルカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルアルキルカルボニルオキシおよび Q - U - (式中、Uは酸素および OCH_2 からなる群より選択され、Qは、水素、アルキル、PEG - CO、HCO、アセチル、アミノ酸、置換安息香酸およびリン酸からなる群より選択される)から選択される置換もしくは非置換の基ではない、プロドラッグ。

【請求項3】

がんを有する予め選択されたがん患者の処置における使用のための、請求項1から2のいずれか一項に記載の化合物または塩を含む医薬製剤であって、前記患者のがんが、過活性 R a s タンパク質、または、過活性 R a s タンパク質をコードする変異型 r a s 遺伝子を含有すると決定されている、医薬製剤。