

【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30年5月17日 (2018.5.17)

【公表番号】特表2017-511340(P2017-511340A)

【公表日】平成29年4月20日 (2017.4.20)

【年通号数】公開・登録公報2017-016

【出願番号】特願2016-560750(P2016-560750)

【国際特許分類】

C 0 7 C 235/64 (2006.01)

C 0 7 D 209/46 (2006.01)

A 6 1 K 31/4035 (2006.01)

A 6 1 K 31/167 (2006.01)

C 0 7 D 209/48 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 C 233/66 (2006.01)

C 0 7 C 237/40 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 235/64

C 0 7 D 209/46 C S P

A 6 1 K 31/4035

A 6 1 K 31/167

C 0 7 D 209/48

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 C 233/66

C 0 7 C 237/40

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月27日 (2018.3.27)

【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

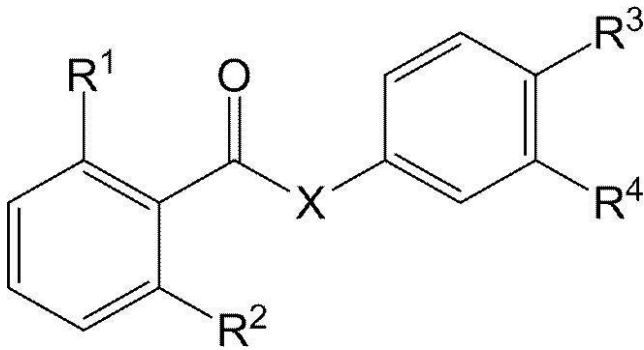
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 1】



(I)

または、薬学的に許容されるその塩または溶媒和物

(式中

X は、NH または - N (C H ₃) - であり、

R ¹ は OH、ハロゲン、C ₁ ~ C ₆ - アルキル、C ₁ ~ C ₆ - ハロアルキル、- O - (C ₁ ~ C ₆ - アルキル)、または - O - (C ₁ ~ C ₆ - ハロアルキル) であり、

R ² は OH、ハロゲン、- O - (C ₂ ~ C ₆ - アルキル) - N (R ⁵) ₂、- O - (C ₂ ~ C ₆ - アルキル) - N (R ⁵) ₃ ⁺ ハロゲン ⁻、- N (R ⁵) - (C ₂ ~ C ₆ - アルキル) - N (R ⁵) ₂、または - O - (C ₁ ~ C ₆ - アルキル) - フェニルであり、

式中

R ¹ が OH の場合、R ² は OH、- O - (C ₁ ~ C ₆ - アルキル) - フェニル、または - O - (C ₂ ~ C ₆ - アルキル) - N (R ⁵) ₃ ⁺ ハロゲン ⁻ であり、

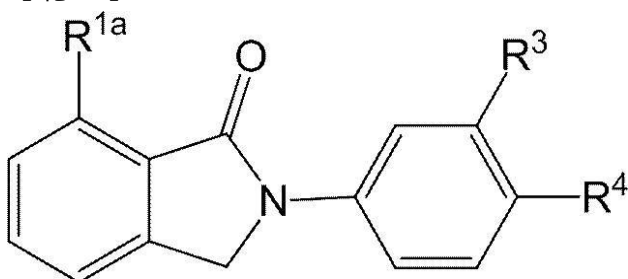
R ¹ が C ₁ ~ C ₆ - アルキルの場合、R ² は - O - (C ₁ ~ C ₆ - アルキル) - フェニル、または - O - (C ₂ ~ C ₆ - アルキル) - N (R ⁵) ₃ ⁺ ハロゲン ⁻ であり、

R ¹ が - O - (C ₁ ~ C ₆ - アルキル) の場合、R ² はハロゲン、- O - (C ₂ ~ C ₆ - アルキル) - N (R ⁵) ₃ ⁺ ハロゲン ⁻、または - O - (C ₁ ~ C ₆ - アルキル) - フェニルであり、

R ¹ と R ² が両方とも H になることはなく、または

R ² と X は、お互いが結合する原子と共に、下記式 (2) に示す化合物を形成する、または

【化 2】

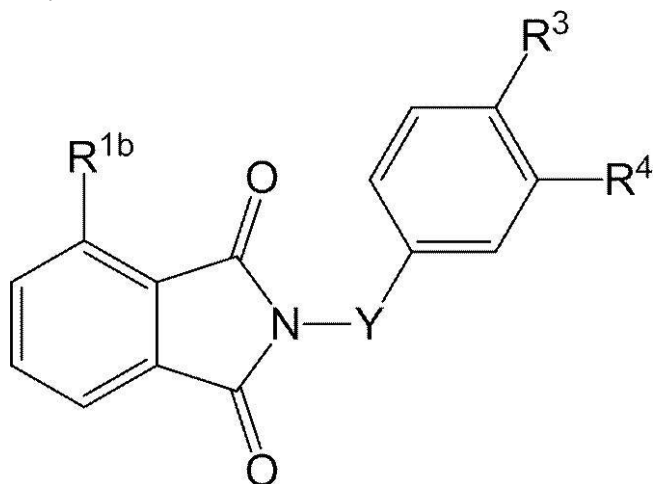


(2)

(式中、R ^{1 a} は OH)

R ² と X は、お互いが結合する原子と共に、下記式 (3) に示す化合物を形成し、

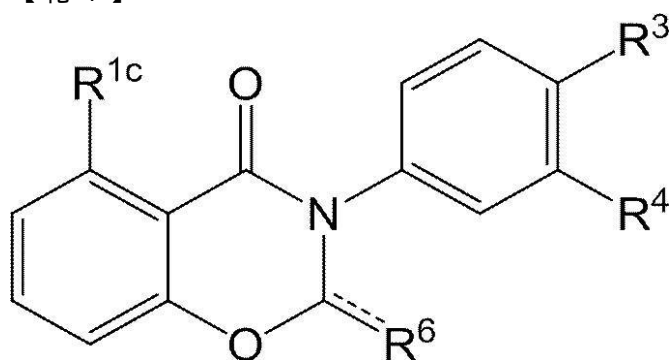
【化 3】



(3)

(式中、Y は - (C₁ ~ C₆ - アルキル)、R^{1b} は OH、O - (C₁ ~ C₆ - アルキル)、- O - (C₂ ~ C₆ - アルキル) - N (R⁵)₂、または - O - (C₂ ~ C₆ - アルキル) - N (R⁵)₃⁺ ハロゲン⁻ であり、R³ はハロゲンまたは C₁ ~ C₂ - ハロアルキルであり、R⁴ はハロゲンまたは C₁ ~ C₂ - ハロアルキルである、または、R² と X は、お互いが結合する原子と共に、下記式 (4) に示す化合物を形成し、

【化 4】



(4)

(式中、R^{1c} は OH、O - (C₁ ~ C₆ - アルキル)、- O - (C₂ ~ C₆ - アルキル) - N (R⁵)₂、または - O - (C₂ ~ C₆ - アルキル) - N (R⁵)₃⁺ ハロゲン⁻)R³ はハロゲンまたは C₁ ~ C₂ - ハロアルキルであり、R⁴ はハロゲンまたは C₁ ~ C₂ - ハロアルキルであり、

【化 5】

は二重結合であり、R⁶ は O である、または

【化 6】

は単結合であり、R⁶ は - (C₁ ~ C₆ - アルキル)、- (C₁ ~ C₆ - アルキル) - N (R⁵)₂、または - (C₁ ~ C₆ - アルキル) - N (R⁵)₃⁺ ハロゲン⁻ であり、R⁵ は、それぞれ独立して H もしくは C₁ ~ C₄ - アルキル、または薬学的に許容されるその塩である)。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、

Xは、NHまたは $-N(CH_3)-$ であり、

R^1 は、OH、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、または $-O-(C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル)であり、

R^2 はOH、ハロゲン、 $-O-(C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^5)_2$ 、 $-O-(C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^5)_3$ ⁺ハロゲン⁻、 $-N(R^5)-(C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^5)_2$ 、または $-O-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)-フェニルであり、

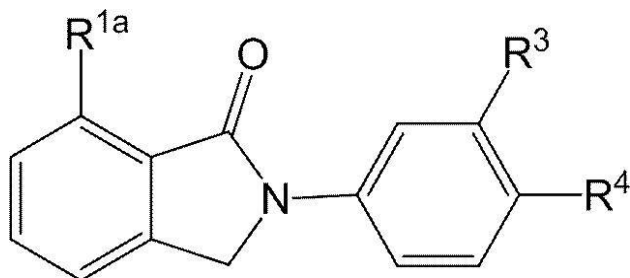
R^1 がOHの場合、 R^2 はOH、 $-O-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)-フェニル、または $-O-(C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^5)_3$ ⁺ハロゲン⁻であり、

R^1 が $C_1 \sim C_6$ -アルキルの場合、 R^2 は $-O-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)-フェニルまたは $-O-(C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^5)_3$ ⁺ハロゲン⁻であり、 R^1 が $-O-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)の場合は、 R^2 はハロゲン、 $-O-(C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^5)_3$ ⁺ハロゲン⁻、または $-O-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)-フェニルであり、

R^1 と R^2 が両方ともがHになることはなく、または

R^2 とXは、お互いが結合する原子と共に、下記式(7)に示す化合物を形成する、または

【化7】

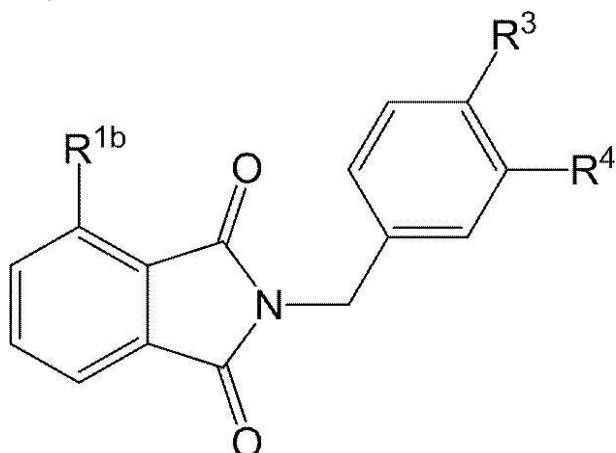


(7)

(式中、 R^{1a} はOH)

R^2 とXは、お互いに結合している原子と共に、下記式(8)に示す化合物を形成し、

【化8】



(8)

式中 R^{1b} は、OH、 $O-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、または $-O-(C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^5)_2$ であり、

R^3 はハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ -ハロアルキルであり、

R^4 はハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ -ハロアルキルであり、

R^5 はそれぞれ独立してHまたは $C_1 \sim C_4$ -アルキルである、前記化合物。

【請求項3】

請求項1に記載の化合物であって、

R^1 は、OH、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-(C_1 \sim C$

C_6 - アルキル)、または - O - ($C_1 \sim C_6$ - ハロアルキル) であり、
 R^2 は OH、ハロゲン、- O - ($C_2 \sim C_6$ - アルキル) - N (R^5)₂、- O - ($C_2 \sim C_6$ - アルキル) - N (R^5)₃ + ハロゲン、- N (R^5) - ($C_2 \sim C_6$ - アルキル) - N (R^5)₂、または - O - ($C_1 \sim C_6$ - アルキル) - フェニルであり、
 R^1 が OH の場合、 R^2 は OH、- O - ($C_1 \sim C_6$ - アルキル) - フェニル、または - O - ($C_2 \sim C_6$ - アルキル) - N (R^5)₃ + ハロゲン であり、
 R^1 が $C_1 \sim C_6$ - アルキルの場合、 R^2 は - O - ($C_1 \sim C_6$ アルキル) - フェニル、または - O - ($C_2 \sim C_6$ - アルキル) - N (R^5)₃ + ハロゲン であり、
 R^1 が - O - ($C_1 \sim C_6$ - アルキル) の場合、 R^2 はハロゲン、- O - ($C_2 \sim C_6$ - アルキル) - N (R^5)₃ + ハロゲン、または - O - ($C_1 \sim C_6$ - アルキル) - フェニルであり、
 R^1 と R^2 が両方とも H になることはない、前記化合物。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の化合物であって、
 R^1 は OH、または $C_1 \sim C_6$ - アルキルであり、
 R^2 は OH、- O - ($C_2 \sim C_6$ - アルキル) - N (R^5)₃ + ハロゲン、または - O - ($C_1 \sim C_6$ - アルキル) - フェニル、
 R^1 が OH の場合、 R^2 は OH、- O - ($C_1 \sim C_6$ - アルキル) - フェニル、または - O - ($C_2 \sim C_6$ - アルキル) - N (R^5)₃ + ハロゲン であり、
 R^1 が $C_1 \sim C_6$ - アルキルの場合、 R^2 は OH、- O - ($C_1 \sim C_6$ - アルキル) - フェニル、または - O - ($C_2 \sim C_6$ - アルキル) - N (R^5)₃ + ハロゲン である、
前記化合物。

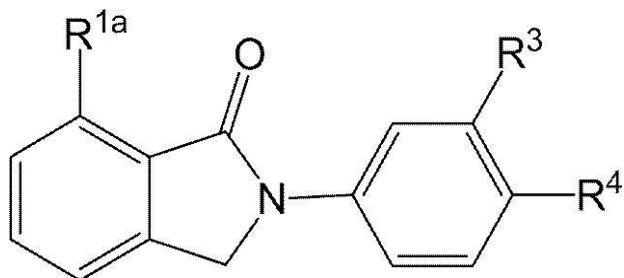
【請求項 5】

請求項 4 に記載の化合物であって、
 R^1 は OH、または $C_1 \sim C_2$ - アルキルであり、
 R^2 は OH、または - O - ($C_1 \sim C_3$ - アルキル) - フェニルであり、
 R^1 が OH の場合、 R^2 は OH または - O - ($C_1 \sim C_3$ - アルキル) - フェニルであり、
 R^1 が $C_1 \sim C_2$ - アルキルの場合、 R^2 は - O - ($C_1 \sim C_3$ - アルキル) - フェニルである。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物であって、
 R^2 と X は、お互いが結合する原子と共に、下記式 (9) に示す化合物を形成する、または

【化 9】

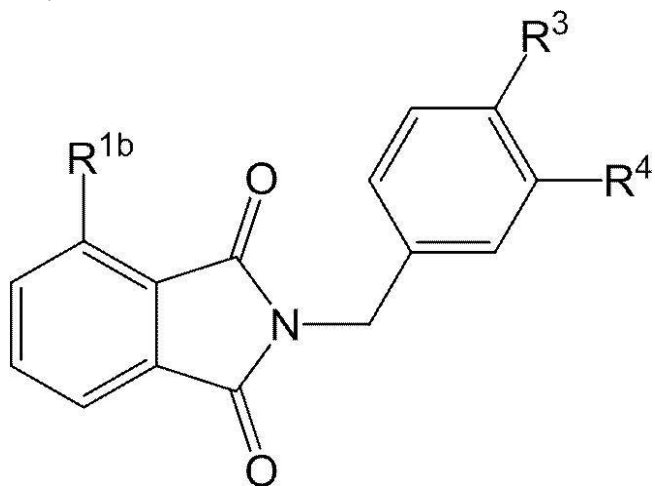


(9)

(式中、 R^{1a} は OH)

R^2 と X は、お互いに結合している原子と共に、下記式 (10) に示す化合物を形成し

【化 1 0】



(1 0)

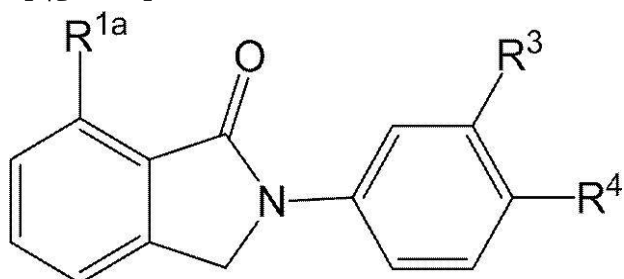
式中 R^{1b} は、OH、O - (C₁ ~ C₆ - アルキル)、または - O - (C₂ ~ C₆ - アルキル) - N(R⁵)₂ である、前記化合物。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の化合物であって、

R^2 と X は、お互いが結合する原子と共に、下記式 (1 1) に示す化合物を形成する、前記化合物。

【化 1 1】



(1 1)

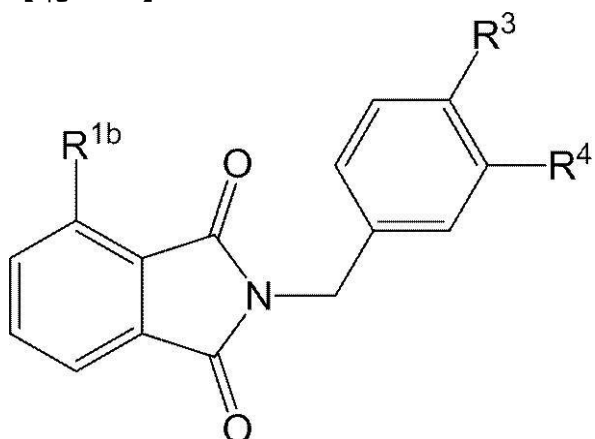
(式中、 R^{1a} は OH)

【請求項 8】

請求項 6 に記載の化合物であって、

R^2 と X は、お互いに結合している原子と共に、下記式 (1 2) に示す化合物を形成し、

【化 1 2】



(1 2)

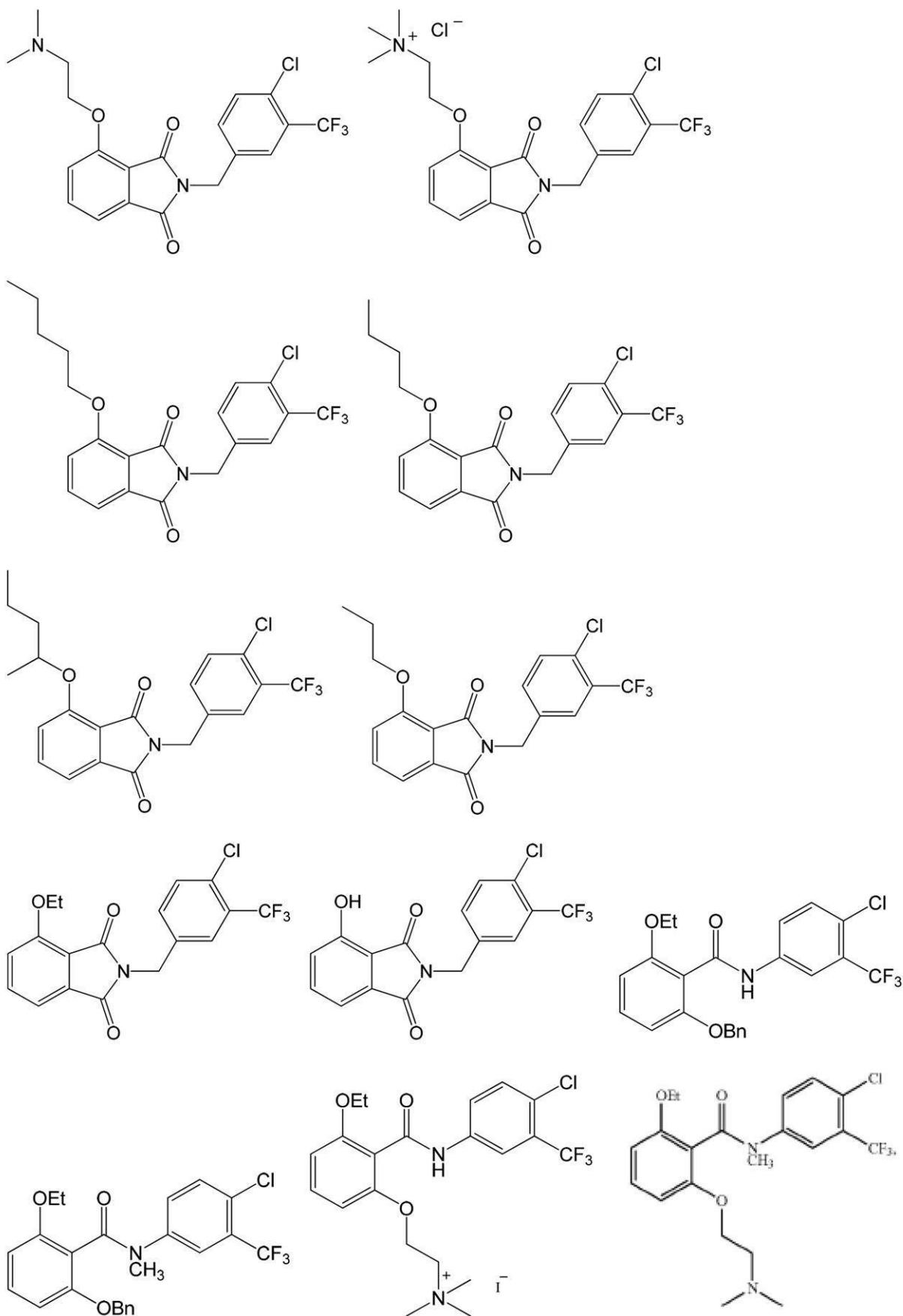
式中 R^{1b} は、OH、O - (C₁ ~ C₆ - アルキル)、または - O - (C₂ ~ C₆ - アルキル) - N(R⁵)₂ である、前記化合物。

【請求項 9】

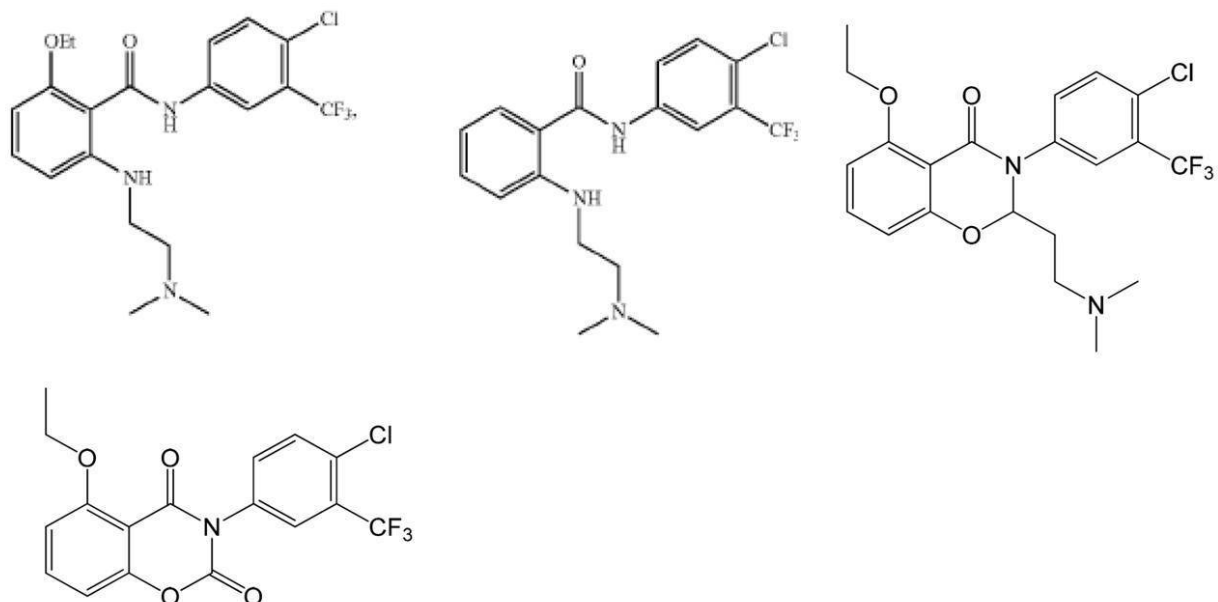
請求項 1 に記載の化合物であって、以下に示す化合物群から選択されるものである前記化合物。

Compound	Structure Description
1	Indole-1-carboxamide, N-(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-hydroxy-1H-indol-3-yl
2	Indole-1-carboxamide, N-(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(diethylaminoethoxy)-1H-indol-3-yl
3	Indole-1-carboxamide, N-(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(dimethylaminoethoxy)-1H-indol-3-yl
4	Indole-1-carboxamide, N-(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(triethylammoniumethoxy)-1H-indol-3-yl chloride
5	Indole-1-carboxamide, N-(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(butyloxy)-1H-indol-3-yl
6	Indole-1-carboxamide, N-(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(propyloxy)-1H-indol-3-yl
7	Indole-1-carboxamide, N-(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(isobutoxy)-1H-indol-3-yl
8	Indole-1-carboxamide, N-(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(ethoxy)-1H-indol-3-yl
9	Indole-1-carboxamide, N-(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(ethoxy)-1H-indol-3-yl
10	Indole-1-carboxamide, N-(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(ethoxy)-1H-indol-3-yl
11	Indole-1-carboxamide, N-(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(diethylaminoethoxy)-1H-indol-3-yl

【化 1 3 - 2】



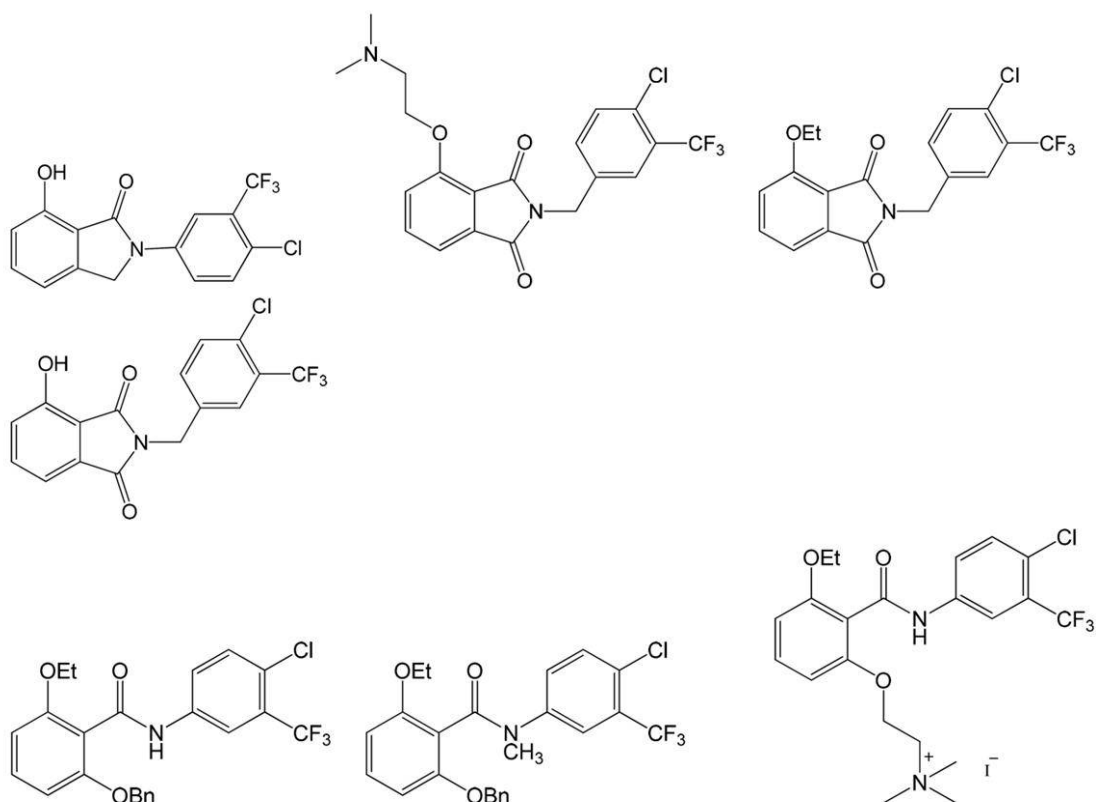
【化 1 3 - 3】



【請求項 1 0】

請求項 9 に記載の化合物であって、以下に示す化合物群から選択されるものである前記化合物。

【化 1 4】



【請求項 1 1】

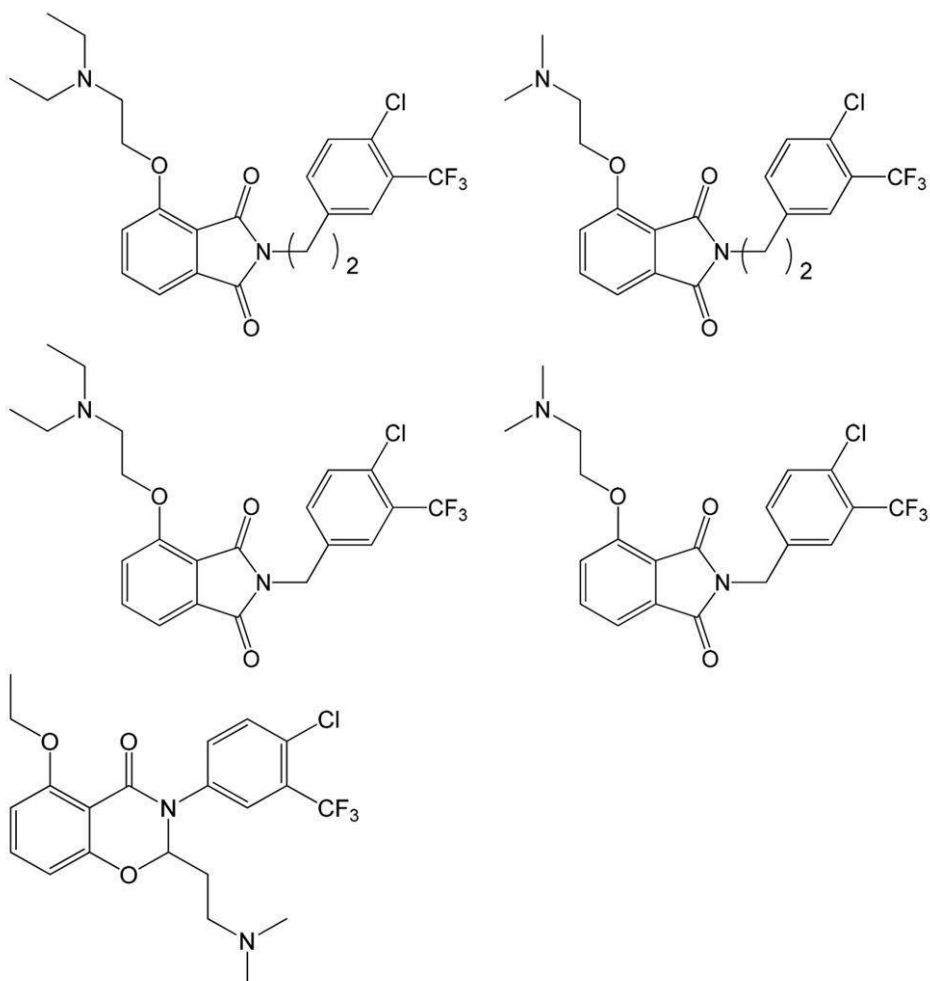
請求項 9 に記載の化合物であって、以下に示す化合物群から選択されるものである前記化合物。

Chemical structures of 11 compounds (1-11) used in the study. The structures are arranged in a grid. Compounds 1-4 are indolin-3-ones with various side chains and a 2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl group. Compounds 5-7 are benzamide derivatives with a 2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl group. Compounds 8-11 are benzamide derivatives with a 2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl group and a dimethylaminoethoxy group.

【請求項 1 2】

請求項 1 1 に記載の化合物であって、以下に示す化合物群から選択されるものである前記化合物。

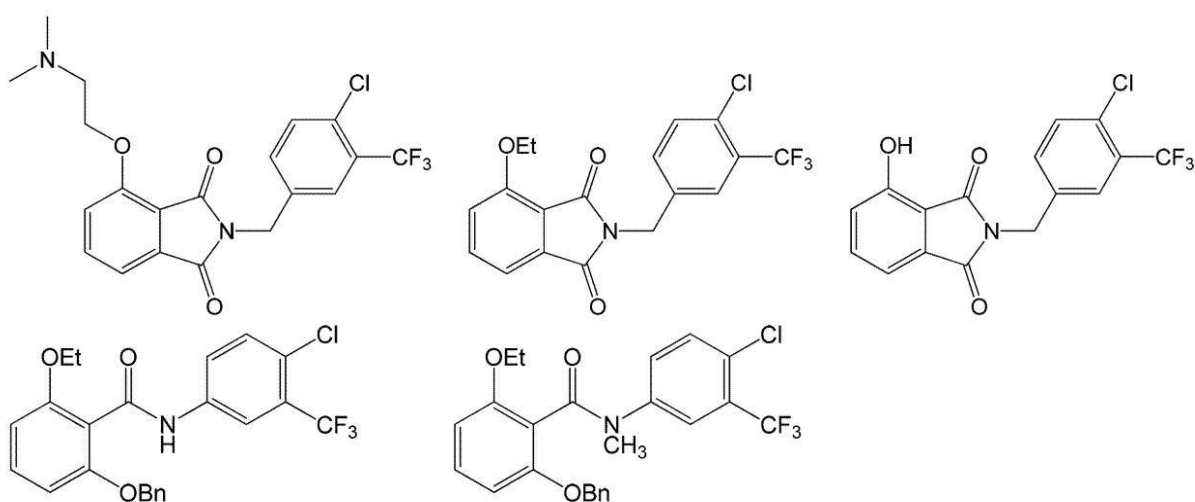
【化 1 6】



【請求項 1 3】

請求項 9 に記載の化合物であって、以下に示す化合物群から選択されるものである前記化合物。

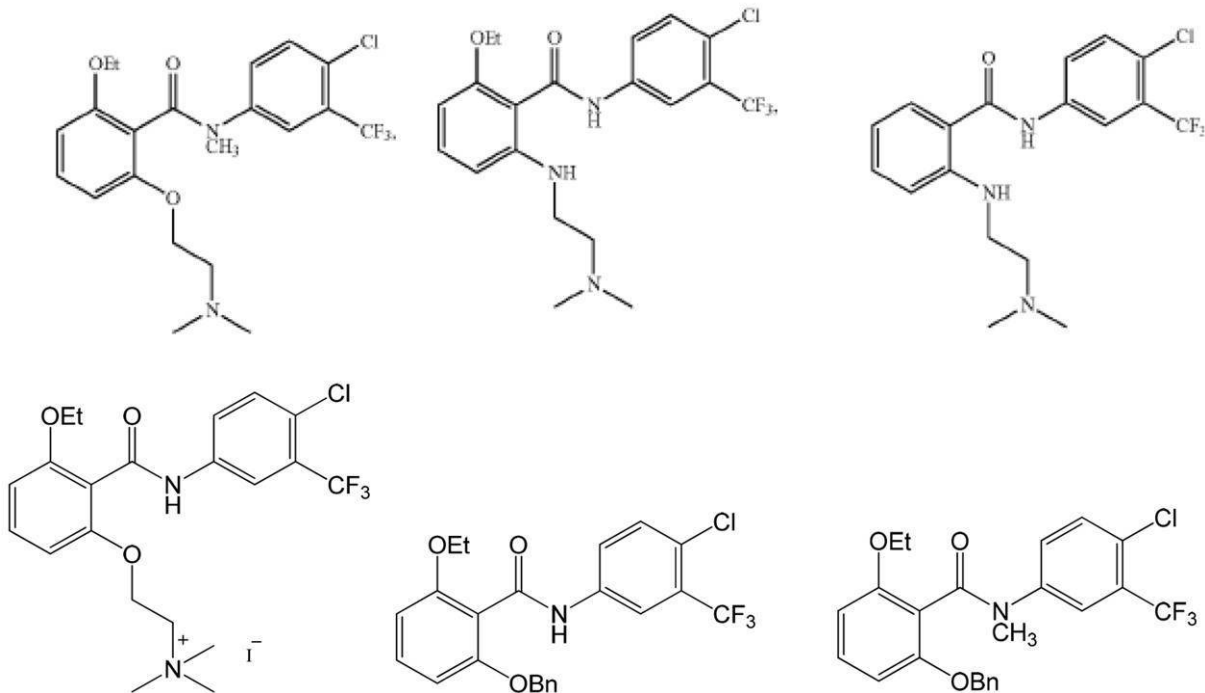
【化 1 7】



【請求項 14】

請求項 9 に記載の化合物であって、以下に示す化合物群から選択されるものである前記化合物。

【化 18】



【請求項 15】

請求項 1 ないし 14 の何れか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬的組成物。

【請求項 16】

対象者のガンの治療方法であって、請求項 1 ないし 14 の何れか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物、または請求項 15 に記載の医薬的組成物を有効量、前記対象者に投与することを含む前記治療方法。

【請求項 17】

請求項 16 に記載の方法であって、前記ガンには B 細胞リンパ腫、大腸ガン (colon cancer)、肺ガン (lung cancer)、腎ガン、膀胱ガン (bladder cancer)、T 細胞リンパ腫、骨髄腫、白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病、造血器腫瘍、胸腺腫、リンパ腫、肉腫、肺ガン (lung cancer)、肝ガン、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、子宮ガン、腎細胞ガン、肝細胞ガン、腺ガン、乳ガン、膵ガン、肝ガン、前立腺ガン、頭頸部のガン、甲状腺ガン、軟部組織肉腫、卵巣ガン、原発性または転移性黒色腫、扁平上皮ガン、基底細胞ガン、脳腫瘍、血管肉腫 (angiosarcoma)、血管肉腫 (hemangiosarcoma)、骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫 (angiosarcoma)、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、精巣ガン (testicular cancer)、子宮ガン、子宮頸ガン、胃腸ガン、中皮腫、ユ-イング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸ガン (colon carcinoma)、膵ガン、乳ガン、卵巣ガン、前立腺ガン、扁平上皮ガン、基底細胞ガン、腺ガン、汗腺ガン、脂腺ガン、乳頭ガン、ワルデンシュトレ-ムマクログロブリン血症、乳頭腺ガン、嚢胞腺ガン、気管支原性肺ガン、胆管ガン、絨毛ガン、精上皮腫、胎生期ガン、ウィルムス腫瘍、肺ガン (lung carcinoma)、上皮ガン、子宮頸ガン、精巣腫瘍 (testinulcar tumor)、膠腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、希突起神経膠腫、髄膜腫、網膜芽細胞腫、白血病、黒色腫、神経芽細胞腫、小細胞

肺ガン、膀胱ガン (b l a d d e r c a r c i n o m a) 、リンパ腫、多発性骨髄腫、濾胞性リンパ腫、または髄様ガンが含まれる前記治療方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 6 に記載の治療方法であって、前記ガンは大腸ガン、肺ガン、腎ガン、白血病、C N S ガン、黒色腫、卵巣ガン、乳ガン、または前立腺ガンである前記治療方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 7 に記載の治療方法であって、ガンは、大腸ガン、腎臓ガン、T細胞白血病、骨髄腫、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、腎細胞ガン、腺ガン線維腫、グリア芽腫、乳ガン、前立腺ガン、または肺ガンである前記治療方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 7 に記載の治療方法であって、ガンはホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、または濾胞性リンパ腫である前記治療方法。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の治療方法であって、前記B細胞リンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である前記治療方法。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載の治療方法であって、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は胚中心型びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、活性型B細胞 (A B C) 型びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、または非胚中心型びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である前記治療方法。

【請求項 2 3】

請求項 1 6 に記載の治療方法であって、前記化合物は、p 5 3 アセチル化を増加する前記治療方法。

【請求項 2 4】

請求項 1 6 に記載の治療方法であって、前記化合物は、B c l 6 アセチル化を増加する前記治療方法。