

【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20年6月5日(2008.6.5)

【公表番号】特表2003-530402(P2003-530402A)

【公表日】平成15年10月14日(2003.10.14)

【出願番号】特願2001-575588(P2001-575588)

【国際特許分類】

C 0 7 D 491/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 491/22

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成20年4月14日(2008.4.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

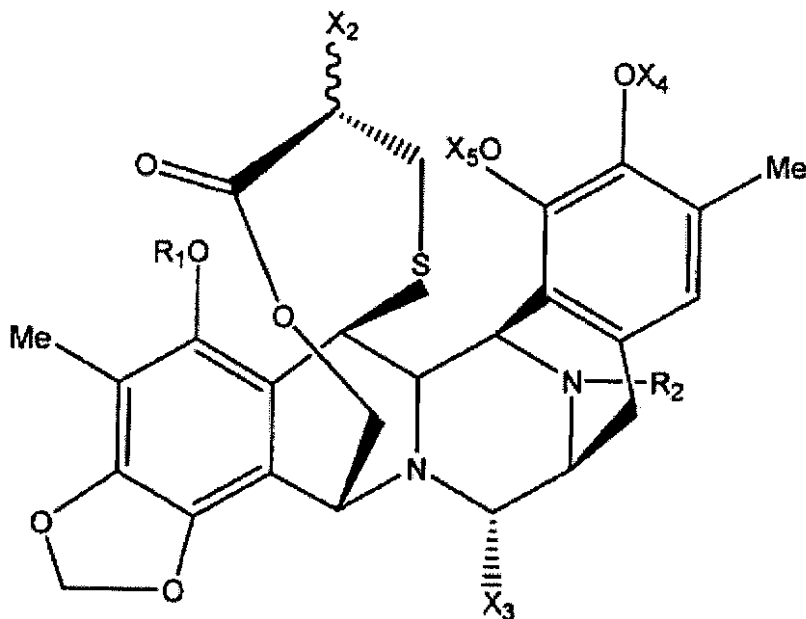
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下式：

【化 1】



[式中、 R_1 、 R_2 によって定義される置換基は、個別に H、 $C(=O)R'$ 、置換又は無置換の C_1-C_{18} アルキル、置換又は無置換の C_2-C_{18} アルケニル、置換又は無置換の C_2-C_{18} アルキニル、あるいは置換又は無置換のアリールから選択され； X_2 は OX_1 又は $N(X_1)_2$ であり、ここで各 X_1 は個別に H、 $C(=O)R'$ 、無置換の C_1-C_{18} アルキル、置換又は無置換の C_2-C_{18} アルケニル、置換又は無置換の C_2-

C_{1-8} アルキニル、置換又は無置換のアリールであるか、あるいは2つの X_1 基が共に窒素原子上に環状置換基を形成してもよく、あるいは X_2 が OX_1 である場合には X_1 が SO_2CH_3 であり；あるいは $N(X_1)_2$ は $NHCO$ アルキル $COOH$ 、 NH ピオチン、 $NH(aa)_y$ において aa が無置換のアミノ酸アシルであって y が1、2、3であるもの、保護 $NHCOCH(NH_2)CH_2SH$ 、 CF_3 又は m -メトキシカルボニルベンゾイル NH で置換された $NHCO$ アルケニルアリールであり；ここで $N(X_1)_2$ は NH_2 ではなく；

各 R' 基は個別に H 、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 SH 、 CN 、ハロゲン、 $=O$ 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 CO_2H 、 C_1-C_{18} アルキル、 C_2-C_{18} アルケニル、 C_2-C_{18} アルキニル、複素環基からなる群より選択され、そのそれぞれが独立にハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、 C_1-C_6 アルカノイル、カルボキサミド、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_{12} アルケニル、 C_2-C_{12} アルキニル、 C_1-C_{12} アルコキシ、アリールオキシ、 C_1-C_{12} アルキルチオ、 C_1-C_{12} アルキルスルフィニル、 C_1-C_{12} アルキルスルホニル、6つ以上の炭素環原子を有する炭素環式アリール、及びアラルキル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；あるいは R' は無置換アリールであり；

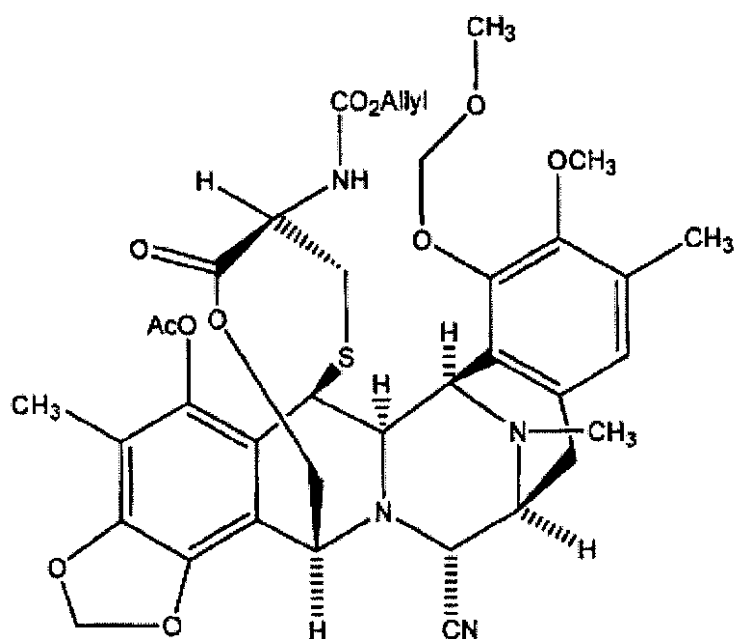
X_3 は OR_1 、 CN 、 $(=O)$ 又は H から選択され、ここで R_1 は以上に定義される通りであり；

X_4 は $-H$ 又は C_1-C_{18} アルキルであり；

X_5 は H 又は R_1 から選択され、ここで R_1 は以上に定義される通りであって；

下式：

【化2】



14

の化合物を除く、化合物。

【請求項2】

R_1 は $C(=O)R'$ であり、ここで R' は H 、無置換 C_1-C_{18} アルキル、又はハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、 C_1-C_6 アルカノイル、カルボキサミド、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_{12} アルケニル、 C_2-C_{12} アルキニル、 C_1-C_{12} アルコキシ、アリールオキシ、 C_1-C_{12} アルキルチオ、 C_1-C_{12} アルキルスルフィニル、 C_1-C_{12} アルキルスルホニル、6つ以上の炭素環原子を有する炭素環式アリール、及びアラルキルからなる群より選択される1つ以上の置換基を有する C_1-C_1

8 アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 基がアセチルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_2 が H 又はメチルである、請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R_2 がメチルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

X_3 が OH 又は CN である、請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

X_4 が H 又は Me である、請求項 1 乃至 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

X_5 が H 又は C_{1-18} アルキルである、請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載の化合物。

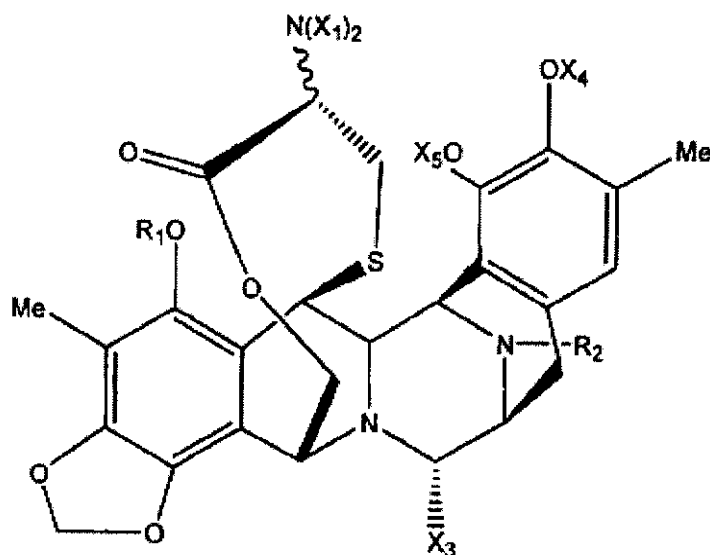
【請求項 9】

X_5 が H である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

下式：

【化 3】



[式中、置換基 R_1 、 R_2 、 X_1 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 は請求項 1 に定義される通りである]

の、請求項 1 乃至 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

一つの X_1 が水素である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

$N(X_1)_2$ が $-NHCO$ アルキルであってハロ置換されていてよく； $-NHCO$ アルキル $COOH$ ；保護 $-NHCOCH(NH_2)CH_2SH$ において NH_2 及び / 又は SH が保護されたもの； $-NH$ ビオチン、 $-NH$ アリール； $NH(aa)_y$ において aa が無置換のアミノ酸アシルであって y が 1、2、もしくは 3 であるもの；隣接窒素を有する基である二つの X_1 から形成されるフタルイミド； $-NH$ 無置換アルキル； $-NHCO$ アルケニルアリールであって 3-トリフルオロメチルで置換されていてよい、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 13】

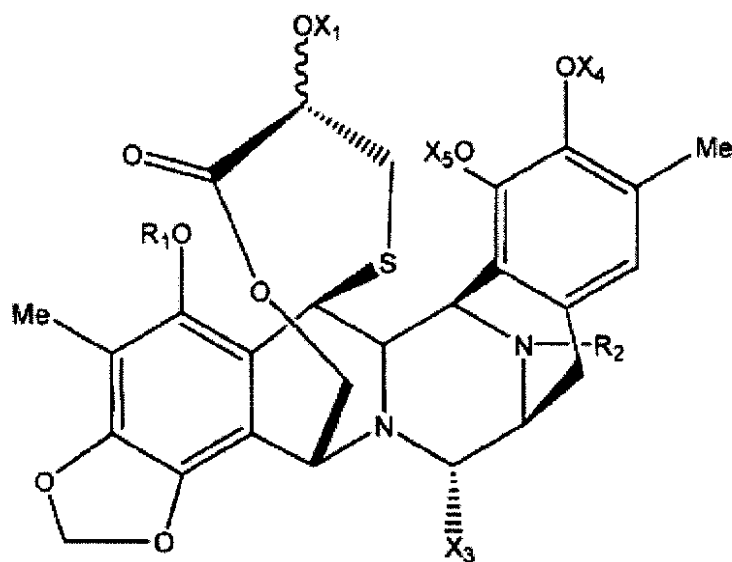
$N(X_1)_2$ が、 $NHAc$ 、 $NHCO(CH_2)_2COOH$ 、 $NHCOCH(NHAl$

loc) CH_2SFm 、 $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ 、 NHTFA 、 $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ 、 NH ピオチン、 NHBz 、 NHCOCinn 、 $\text{NHCO}-(p\text{-F}_3\text{C})\text{-Cinn}$ 、 NHVal-NH_2 、 NHVal-N-Ac 、 NHVal-N-COCinn 、 NHVal-Ala-NH_2 、 NHVal-Ala-N-Ac 、 NHAla-NH_2 、 $\text{NHCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{SFm}$ 、 NPth 、 $\text{NH}-(m\text{-CO}_2\text{Me})\text{-Bz}$ 、 NMe_2 、 $\text{NHVal-Ala-N-COCinn}$ 、 NHAla-N-Ac 、又は NHAla-N-COCinn である、請求項10に記載の化合物。

【請求項14】

下式：

【化4】



[式中、置換基 R_1 、 R_2 、 X_1 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 は請求項1に定義される通りである]

の、請求項1乃至9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

X_1 がHである、請求項14に記載の化合物。

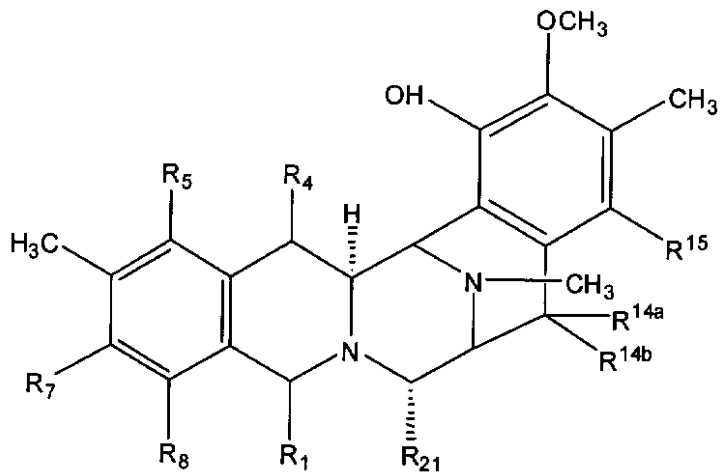
【請求項16】

OX_1 が、 OH 、 OAc 、 OCOCF_3 、 $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ 、 $\text{OCO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ 、 OCOCH=CHPh 、又は OSO_2CH_3 である、請求項14に記載の化合物。

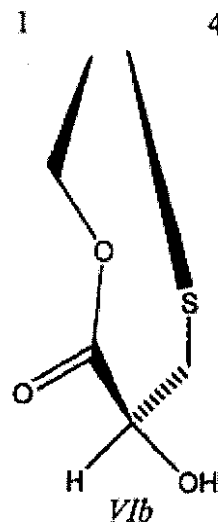
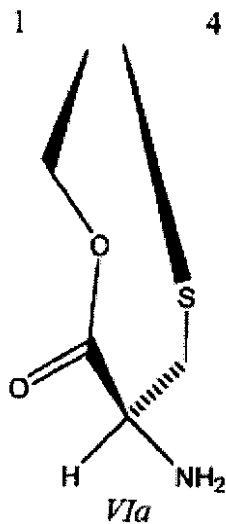
【請求項17】

下式(XVIIb)：

【化5】



[式中、 R_1 及び R_4 が共に下式 (VI a) 又は (VI b) :
【化 6】



の基を形成し、

R^5 は、 $-H$ 、 $-OH$ 、又はアシルオキシであり；

R^7 が $-OCH_3$ 、 R^8 が $-OH$ であるか、又は R^7 及び R^8 が共に $-O-CH_2-O$ -基を形成し；

R^{14a} 及び R^{14b} はいずれも $-H$ であるか、又は一方が $-H$ で他方が $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-OCH_2CH_3$ であるか、 R^{14a} 及び R^{14b} が共にケト基を形成し；

R^{15} は、 $-H$ 又は $-OH$ であり；

R^{21} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、又は $-CN$ である]

の化合物及び下記：

アシル誘導体であって、アルカノイル、ハロアルカノイル、アリールアルカノイル、アルケノイル、複素環アシル、アロイル、アリールアロイル、ハロアロイル、及びニトロアロイルを含む環状アミドから選択されるもの；又はアシル基が式 $-CO-R^a$ のものであり、ここで R^a が、アルキル、アルケニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、又は複素環から選択され、それぞれがハロ、シアノ、ニトロ、カルボキシアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、複素環、複素環オキシ、アルキル、又は NH_2 で任意に置換されているか；又は R^a が無置換アミノ酸であるもの；

12位の $-NCH_3$ -が $-NH$ -又は $-NCH_2CH_3$ -で置換されている誘導体；及び

式 (VI a) の化合物中の $-NH_2$ 基又は式 (VI b) の化合物中の $-OH$ 基が誘導化され、VI a の $-CHNH_2$ 基が $-CHNHX_1$ 基もしくは $-CHN(X_1)_2$ 基によって置換

された誘導体、又はV I bの-CHOH基がCHOX₁によって置換され、ここでX₁が請求項1乃至16のいずれか一項に定義される通りである誘導体化合物を供する誘導体；
からなる群より選択される誘導体（N-アセチルエクチナサイジン597を除く）。

【請求項18】

R₅が、その炭素原子が上限4つのアシルオキシである、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

R₅が、アセチルオキシである、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

R₇及びR₈が共に-O-CH₂-O-基を形成する、請求項17乃至19のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

アシル誘導体が、N-アシル又はそのN-チオアシル誘導体、あるいは環状アミドである、請求項17乃至20のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項22】

アシル基が、アルカノイル、ハロアルカノイル、アリールアルカノイル、アルケノイル、複素環アシル、アロイル、アリールアロイル、ハロアロイル、又はニトロアロイルである、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

アシル基が、式-CO-R^aのものであり、ここでR^aが、アルキル、アルケニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、又は複素環であり、それぞれがハロ、シアノ、ニトロ、カルボキシアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、複素環、複素環オキシ、アルキル、又はNH₂で任意に置換されているか；又はR^aが無置換アミノ酸である、請求項21又は22に記載の化合物。

【請求項24】

R^a基が、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールアルケニル、ハロアルキルアリールアルケニル、アシル、アリールアルキル、アルケニル、又は無置換アミノ酸である、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

R^a-CO-が、アセチル、トリフルオロアセチル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、イソバレリル、トランス-3-(トリフルオロメチル)シンナモイル、ヘプタフルオロブチリル、デカノイル、トランス-シンナモイル、ブチリル、3-クロロプロピオニル、シンナモイル、4-メチルシンナモイル、ヒドロシンナモイル、トランスヘキセノイル、アラニル、アルギニル、アスパルチル、アスパラギル、シスチル、グルタミル、グルタミニル、グリシル、ヒスチジル、ヒドロキシプロリル、イソロイシル、ロイシル、リシル、メチオニル、フェニルアラニル、プロリル、セリル、スレオニル、チロニル、トリプトフィル、チロシル、バリル、又はフタルイミドである、請求項23又は24に記載の化合物。

【請求項26】

-CO-R^aが、無置換アミノ酸から誘導化される、請求項23乃至25のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項27】

O-アシル誘導体が脂肪族O-アシル誘導体である、請求項17乃至20のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項28】

R^{14a}及びR^{14b}が水素である、請求項17乃至27のいずれか一項に記載の化合物。

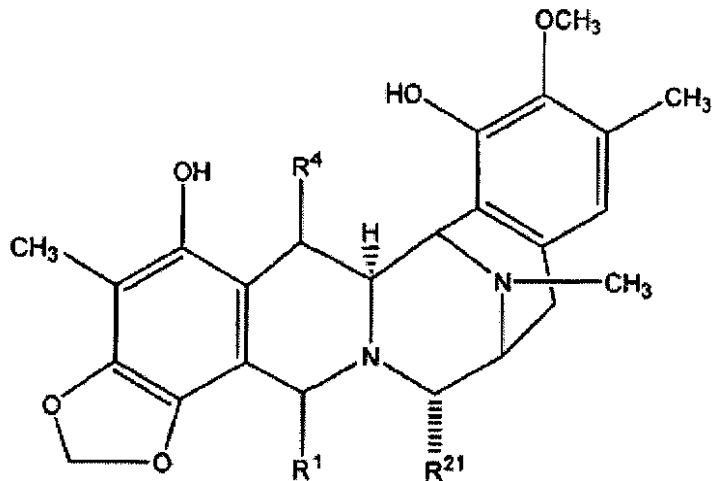
【請求項29】

R¹⁵が、水素である、請求項17乃至28のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項30】

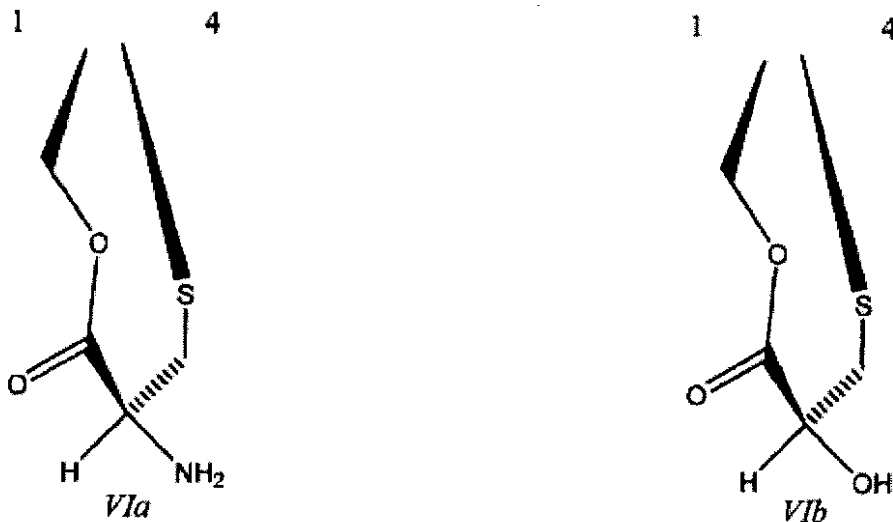
式(XVII)：

【化 7】



[式中、 R_1 及び R_4 が式 (VI a 又は VI b) の基 :

【化 8】



を形成し、

R^{21} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、又は $-CN$ である]

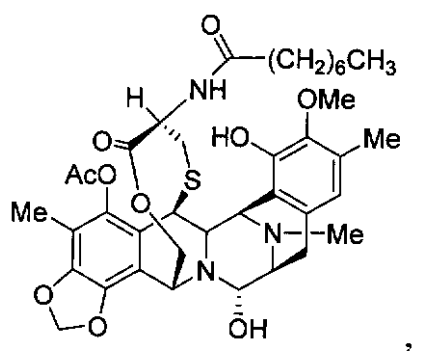
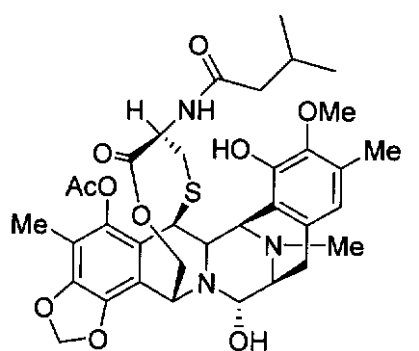
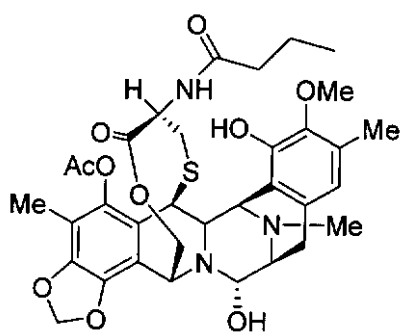
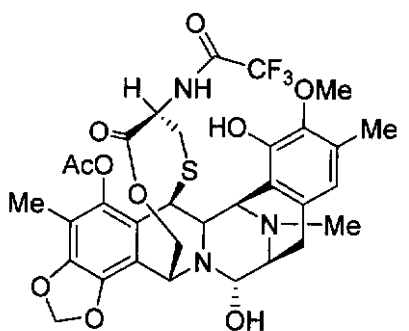
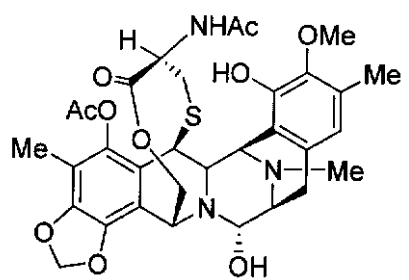
に表される、請求項 17 乃至 29 のいずれか一項に記載の化合物；並びに、

アルカノイル、ハロアルカノイル、アリールアルカノイル、アルケノイル、複素環アシル、アロイル、アリールアロイル、ハロアロイル、及びニトロアロイルを含む環状アミドから選択されるか；又はそのアシル基が式 $-CO-R^a$ であって、ここで R^a が、アルキル、アルケニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、又は複素環から選択され、それぞれがハロ、シアノ、ニトロ、カルボキシアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、複素環、複素環オキシ、アルキル、又は NH_2 で任意に置換されているか；又は R^a が無置換アミノ酸である、前記化合物のアシル誘導体。

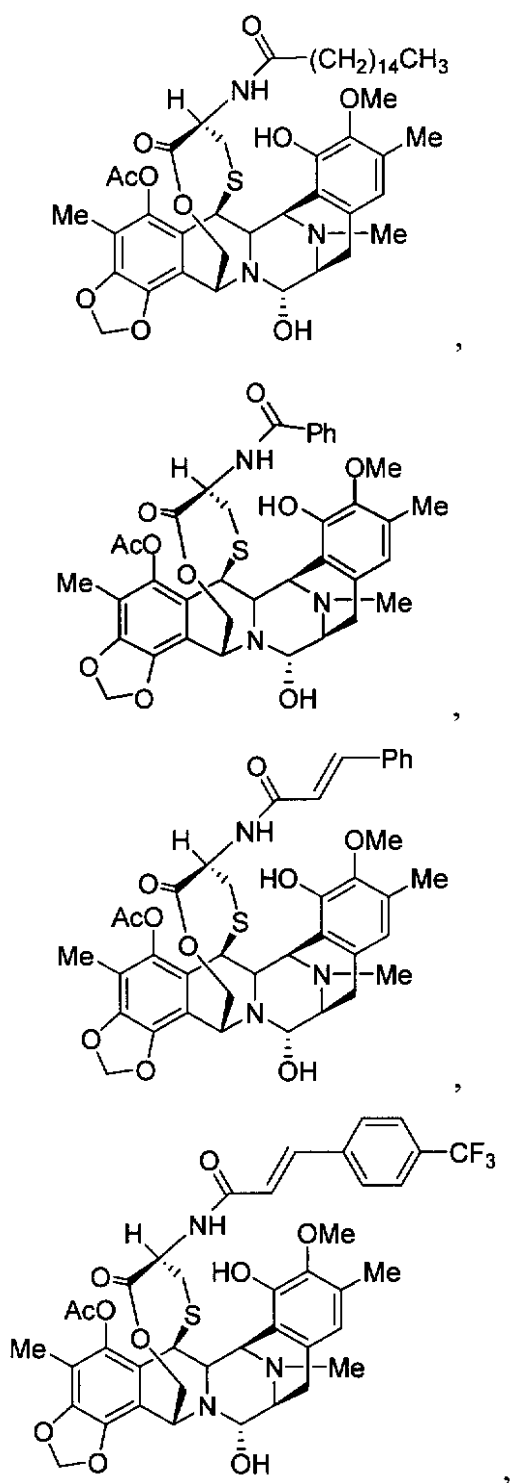
【請求項 31】

下式：

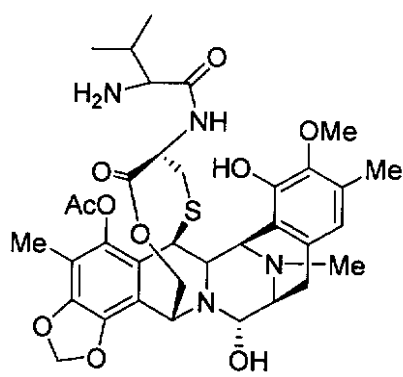
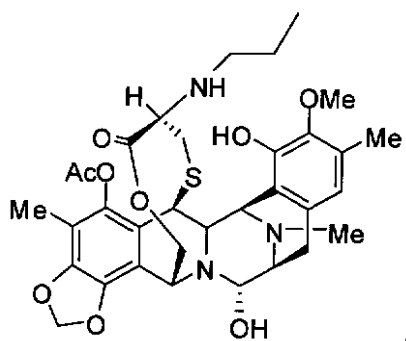
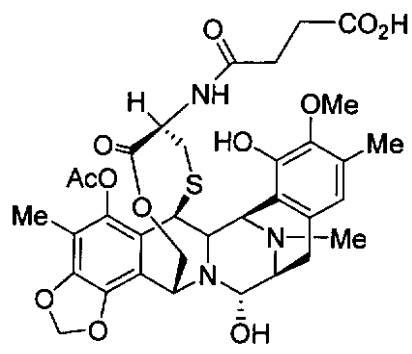
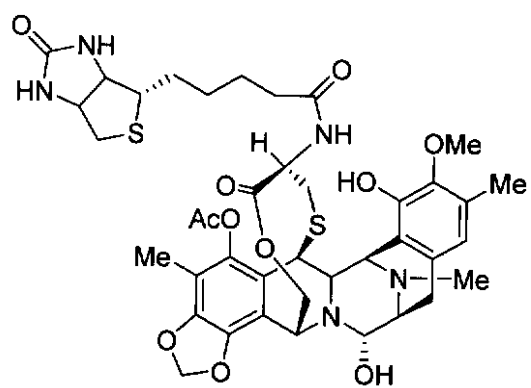
【化 9 a】



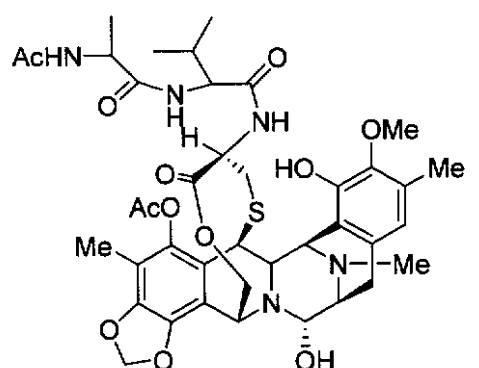
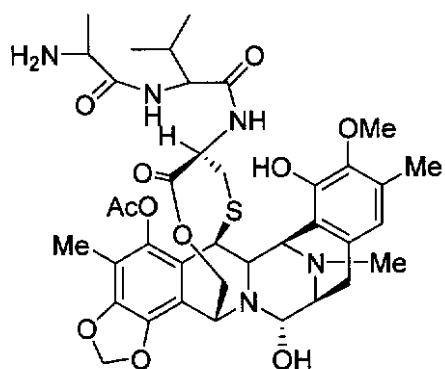
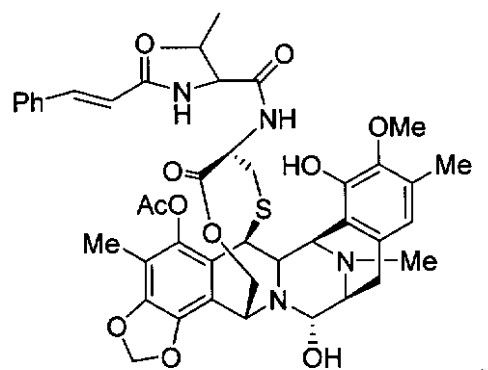
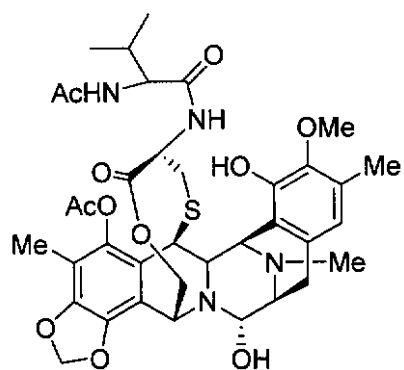
【化 9 b】



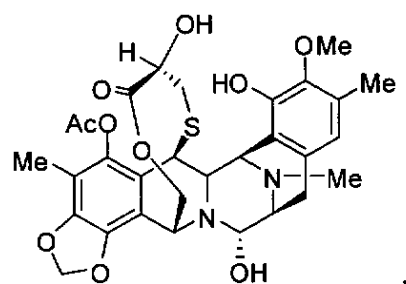
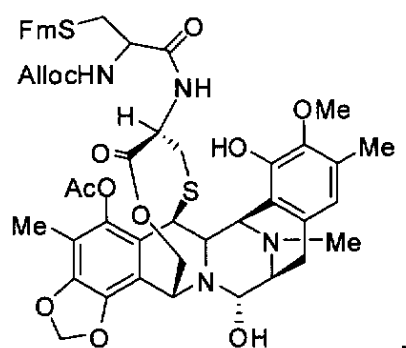
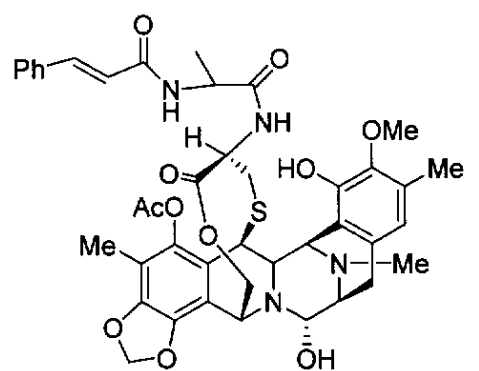
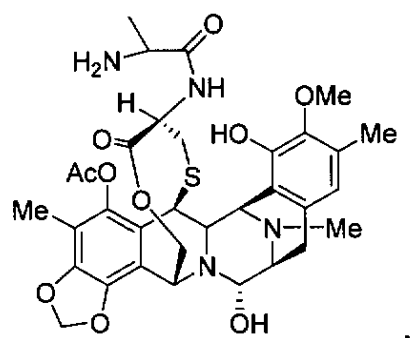
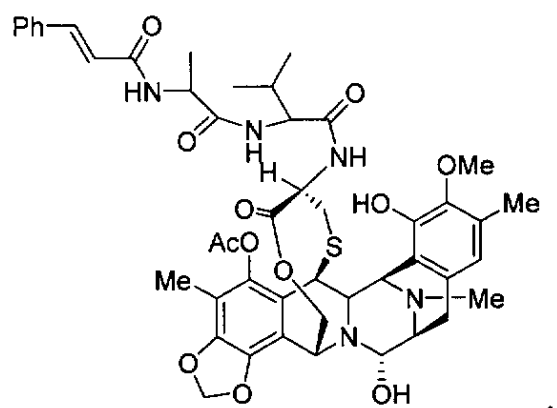
【化 9 c】

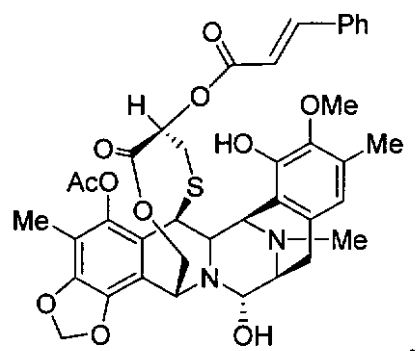
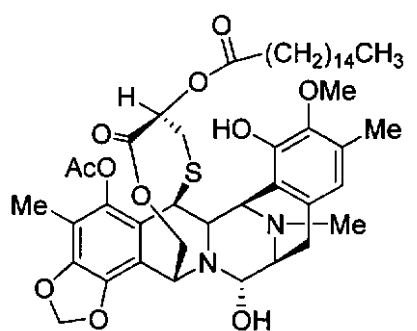
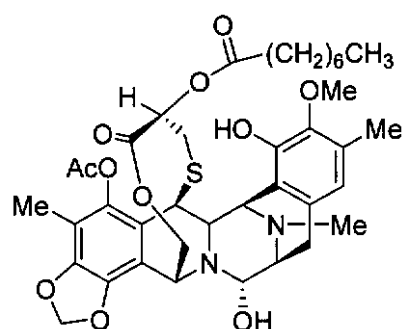
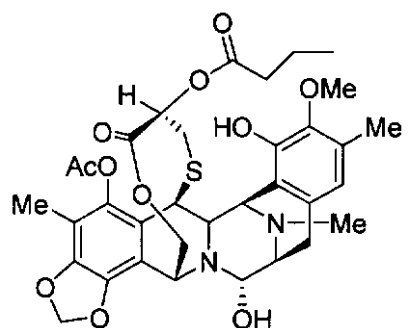
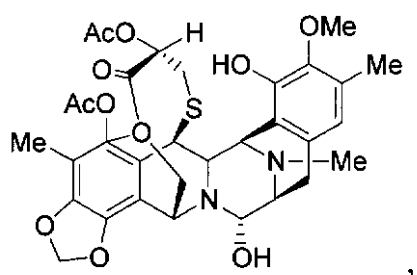


【化 9 d】

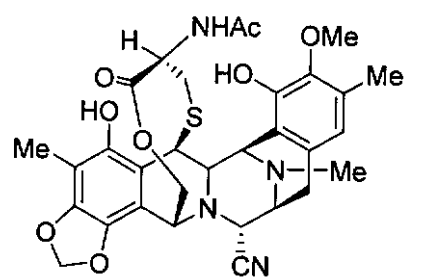
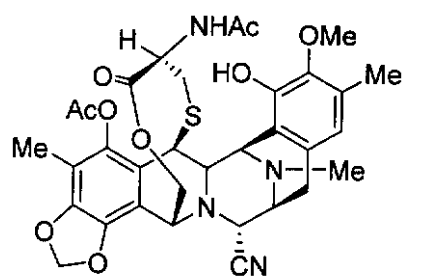
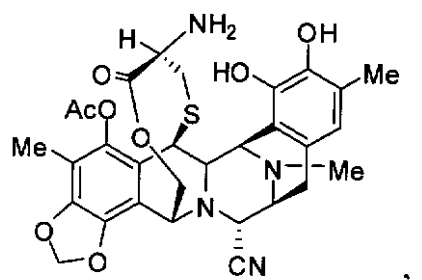
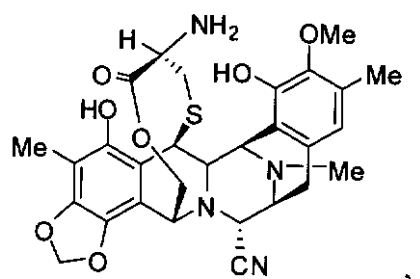
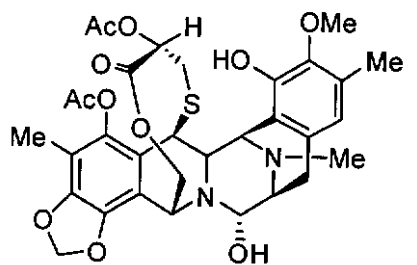
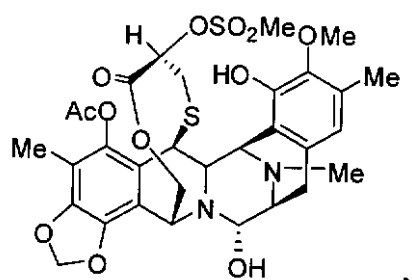


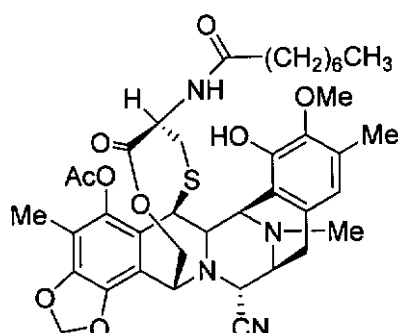
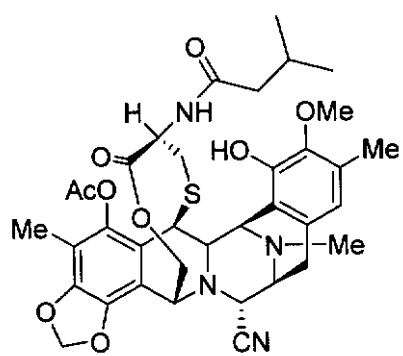
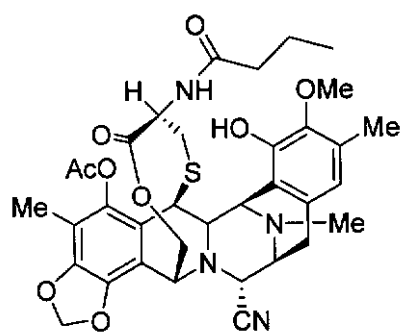
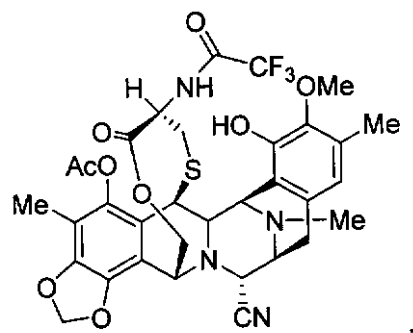
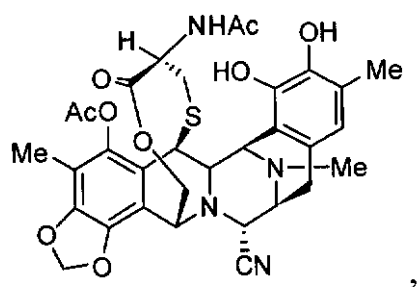
【化 9 e】

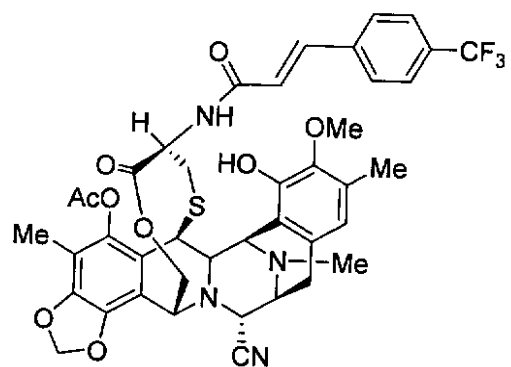
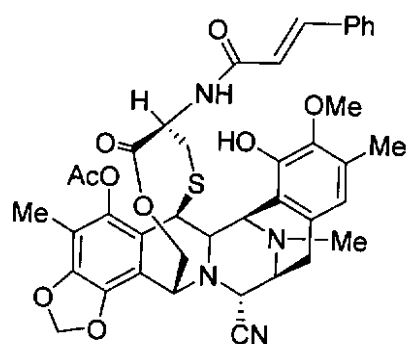
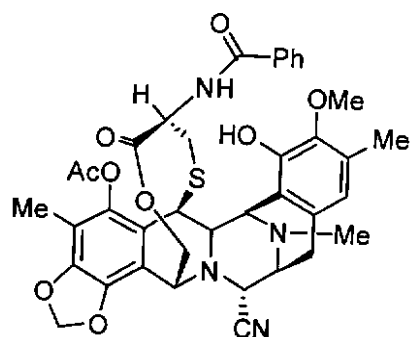
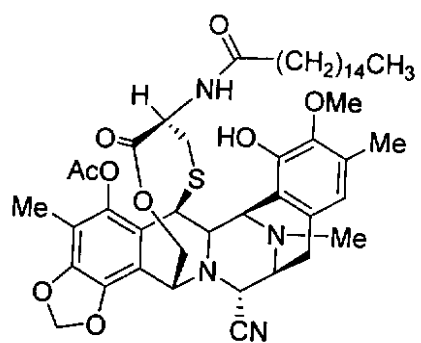




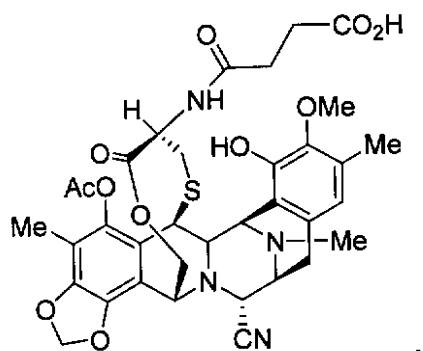
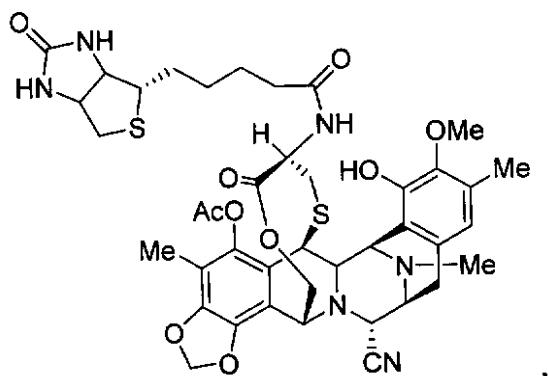
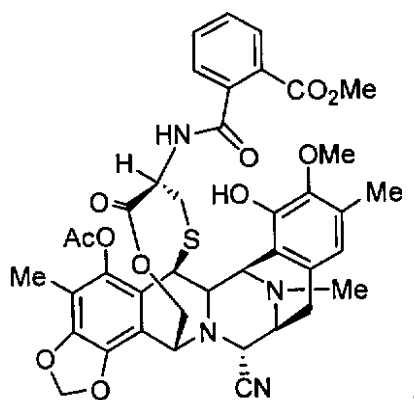
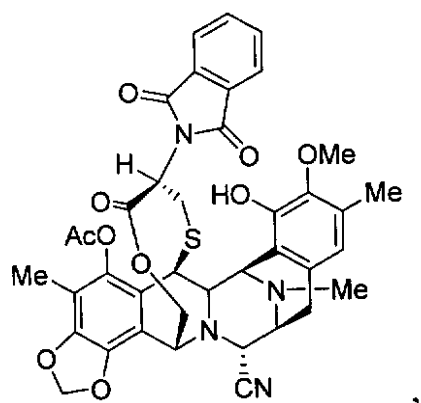
【化 9 g】



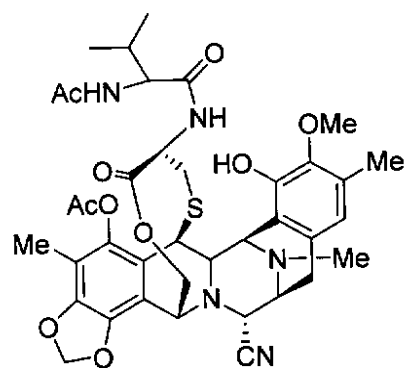
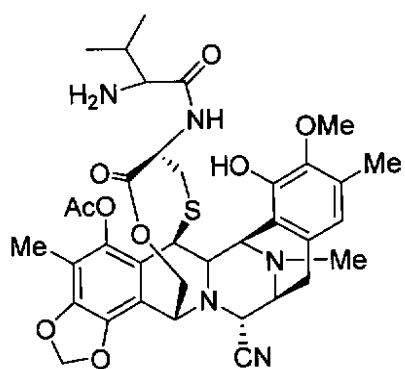
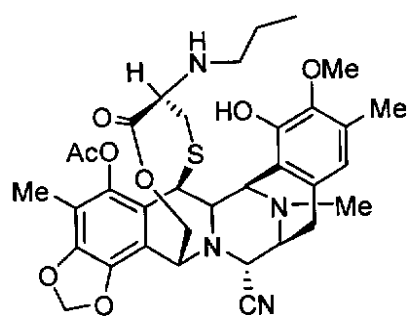
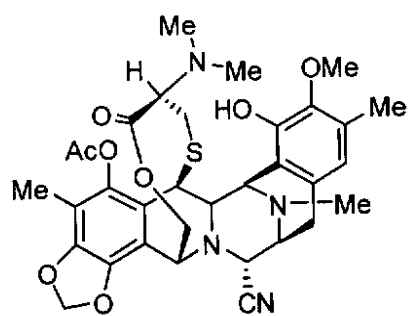




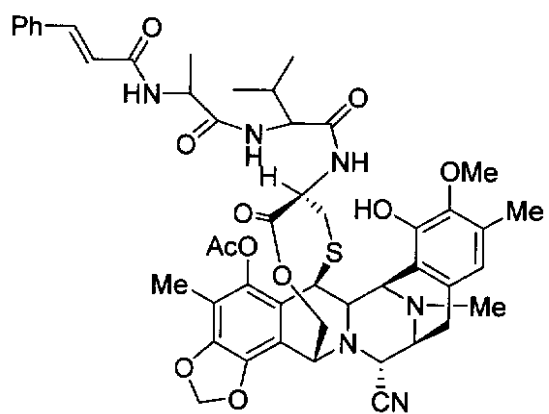
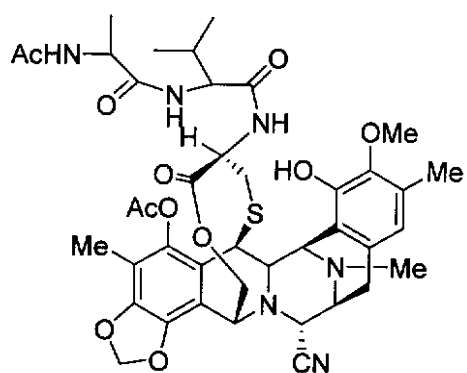
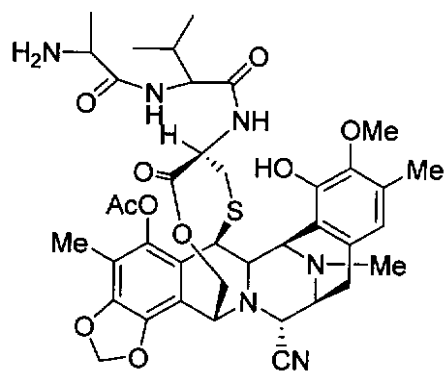
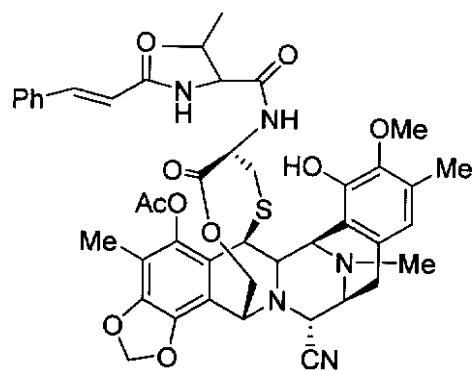
【化 9 j】



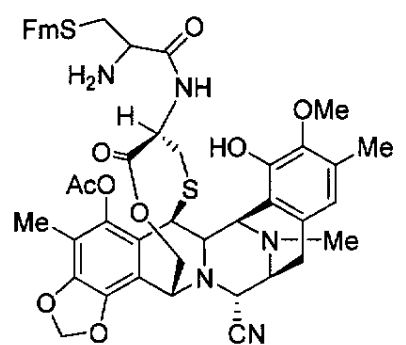
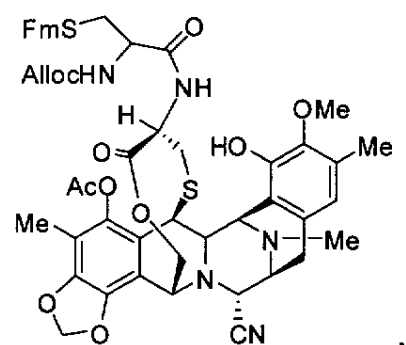
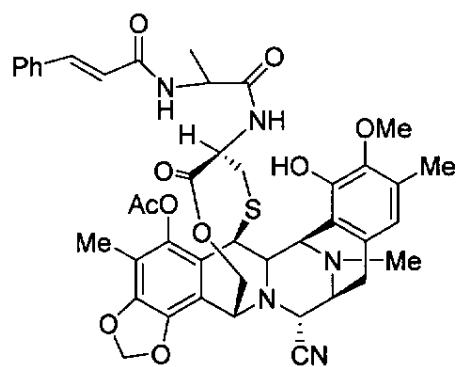
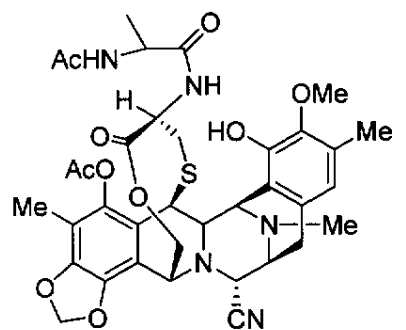
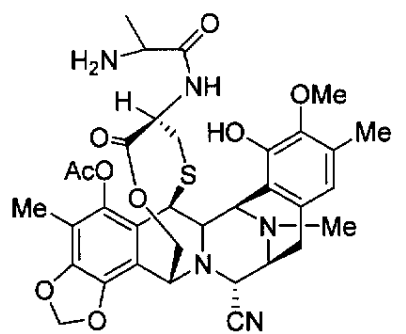
【化 9 k】

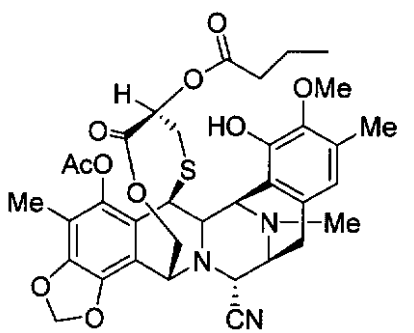
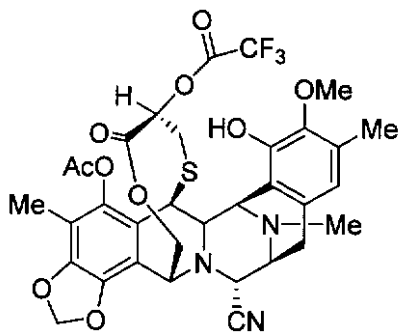
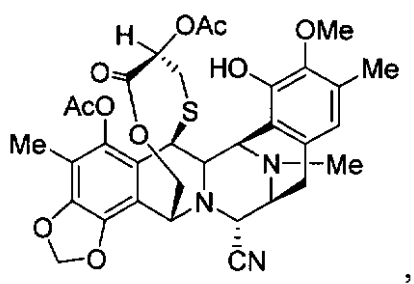
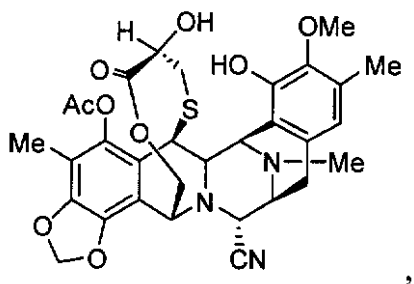
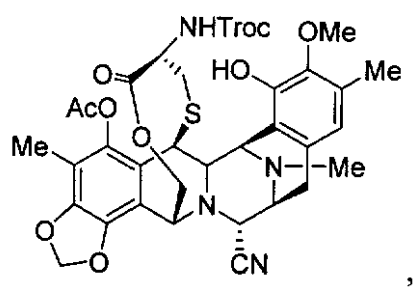


【化 9 1】

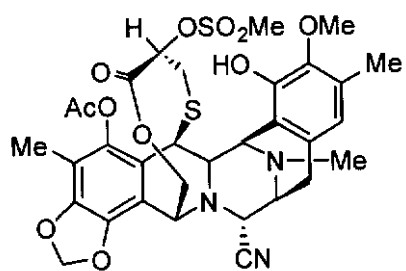
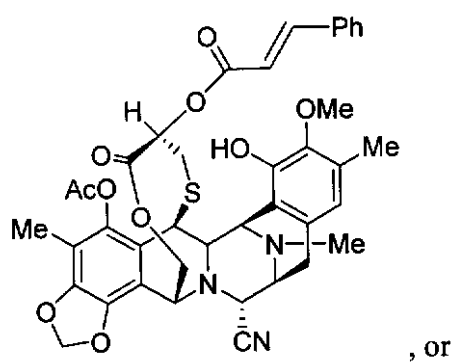
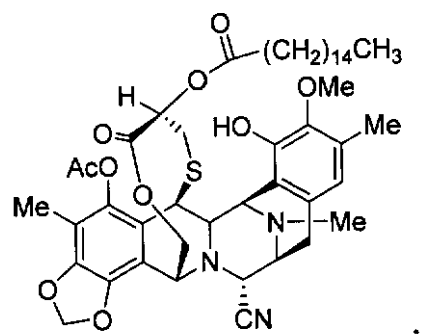
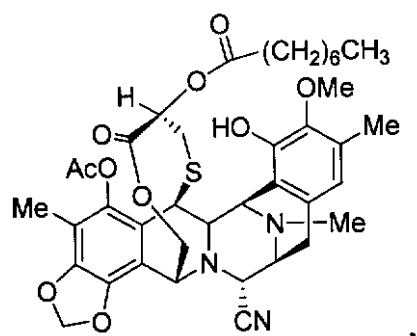


【化 9 m】





【化 9 0】

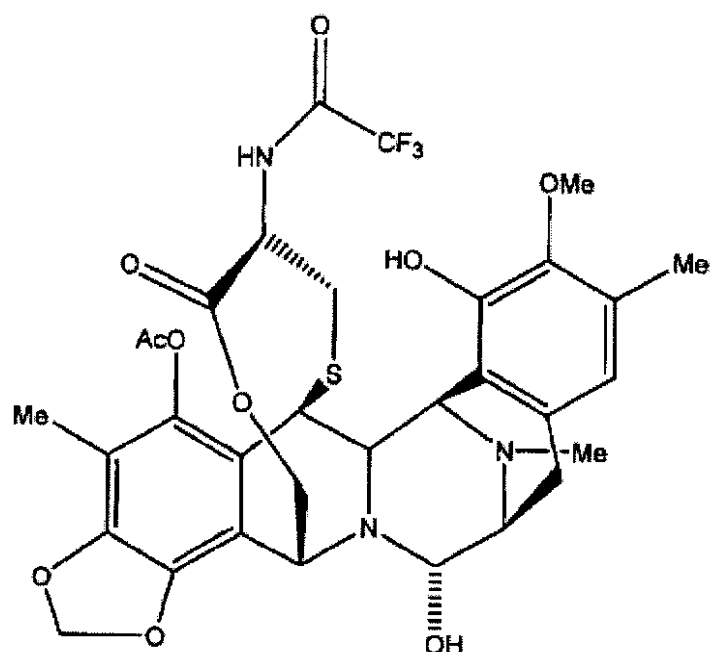


の化合物。

【請求項 3 2】

式 (4 b) :

【化 1 0】

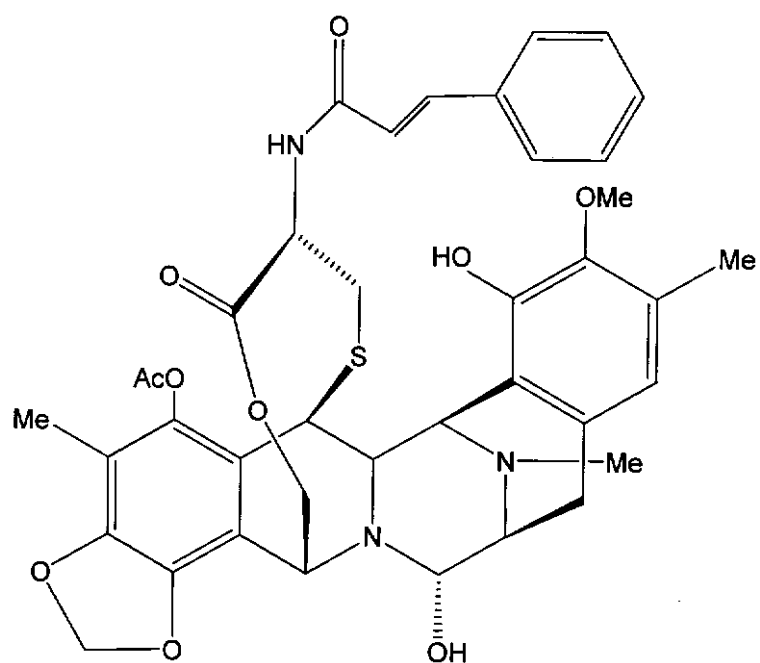


の化合物。

【請求項 3 3】

式 (4 h) :

【化 1 1】

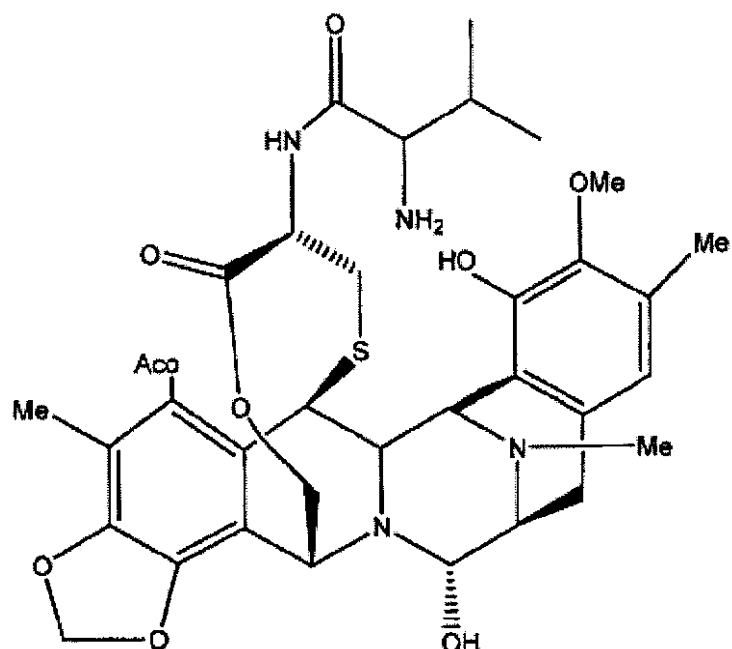


の化合物。

【請求項 3 4】

式 (4 p) :

【化 1 2】

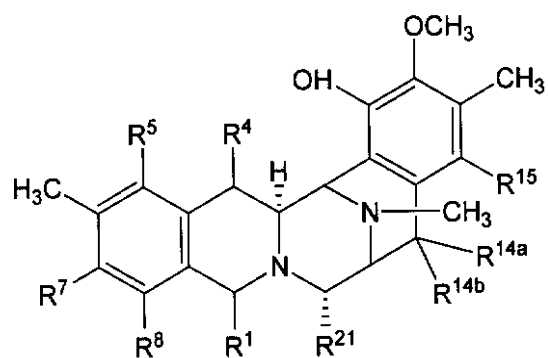


の化合物。

【請求項 35】

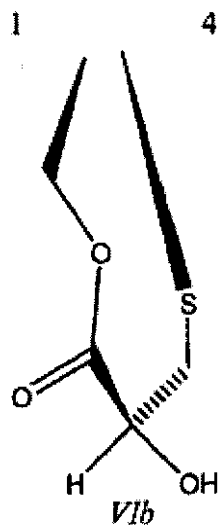
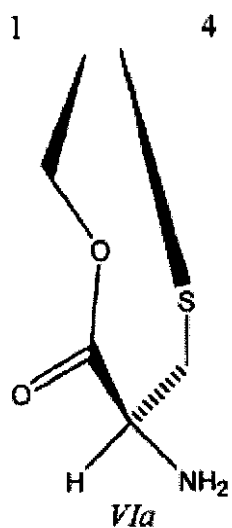
式 (XVII b) :

【化 13】



[式中、 R^1 及び R^4 が共に式 (VI a) 又は (VI b) :

【化 14】



の基を形成し、

式 (VI a) 及び (VI b) 中の $-\text{CHNH}_2$ 基又は $-\text{CHOH}$ 基が $-\text{CHNHX}_1$ 基、 $-\text{CHN}(\text{X}_1)_2$ 基、又は CHOX_1 基によって置換され；各 X_1 が個別に無置換のアリールアシルであるか又は置換もしくは無置換の複素環アシルであり；

R^5 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、又は O -アシルであって、アシル基が式 $-\text{CO}-\text{R}_a$ のものであって、ここで R_a はアルキル、アルコキシ、アルケニル、アリールアルキル、アリール、アリールアルケニル、アミノ酸、芳香族複素環、又は部分的もしくは完全に飽和した複素環であって、それぞれがハロ、シアノ、ニトロ、カルボキシアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、複素環、複素環オキシ、アルキル、アミノ、又は置換アミノで任意に置換されており；

R^7 が $-\text{OCH}_3$ 、 R^8 が $-\text{OH}$ であるか、又は R^7 及び R^8 が共に $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基を形成し；

R^{14a} 及び R^{14b} はいずれも $-\text{H}$ であるか、又は一方が $-\text{H}$ で他方が $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、又は $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ であるか、 R^{14a} 及び R^{14b} が共にケト基を形成し；

R^{15} は、 $-\text{H}$ 又は $-\text{OH}$ であり；

R^{21} は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、又は $-\text{CN}$ である]

の化合物、並びに 12 位の $-\text{NCH}_3$ - が $-\text{NH}-$ 又は $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$ - で置換されている誘導体。

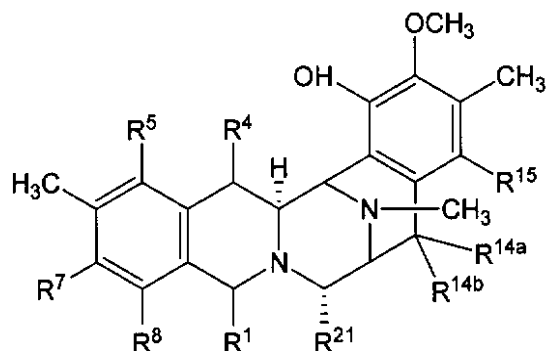
【請求項 36】

R^7 及び R^8 が共に $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基を形成する、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

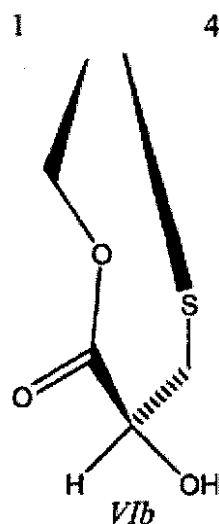
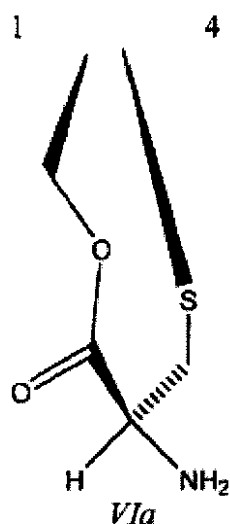
下式 (XVII b)：

【化 15】



[式中、 R_1 及び R_4 が共に下式 (VI a) 又は (VI b)：

【化 16】



の基を形成し、

R_1 及び R_4 が式 (VI a) 又は (VI b) 中に存在する $-CHNH_2-$ 又は $-CHOH-$ 基上でアシル化されており、

アシル誘導体がアルカノイル、ハロアルカノイル、アリールアルカノイル、アルケノイル、複素環アシル、アロイル、アリールアロイル、ハロアロイル、及びニトロアロイルを含む環状アミドから選択されるもの；又はそのアシル基が式 $-CO-R^a$ のものであり、ここで R^a がアルキル、アルケニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、又は複素環から選択され、それぞれがハロ、シアノ、ニトロ、カルボキシアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、複素環、複素環オキシ、アルキル、又は NH_2 で任意に置換されているか；又は R^a が無置換アミノ酸であるものであり；

R^5 は、 $-H$ 、 $-OH$ 、アセチルオキシ、又はアシルオキシであり、ここでアシル基は式 $-CO-R^a$ のものであってよく、ここで R^a はアルキル、アルコキシ、アルケニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アミノ酸アシル、又は複素環であって、それぞれがハロ、シアノ、ニトロ、カルボキシアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、複素環、複素環オキシ、アルキル、アミノ、又は置換アミノで任意に置換されており；

R^7 が $-OCH_3$ 、 R^8 が $-OH$ であるか、又は R^7 及び R^8 が共に $-O-CH_2-O-$ 基を形成し；

R^{14a} 及び R^{14b} はいずれも $-H$ であるか、又は一方が $-H$ で他方が $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-OCH_2CH_3$ であるか、 R^{14a} 及び R^{14b} が共にケト基を形成し；

R^{15} は、 $-H$ 又は $-OH$ であり；

R^{21} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、又は $-CN$ である]

の化合物、及びその 12 位の $-NCH_3-$ 基が $-NH-$ 又は $-NCH_2CH_3-$ で置換されている誘導体 (N-アセチルエクチナサイジン 597 を除く)。

【請求項 38】

R^7 及び R^8 が共に $-O-CH_2-O-$ 基を形成している、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 39】

複素環アシルが、芳香族複素環アシルである、請求項 36 乃至 38 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

置換又は無置換の複素環アシルの複素環基が、芳香族複素環基、部分的に飽和した複素環基、又は完全に飽和した複素環基である、請求項 36 乃至 38 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

製薬品として許容される担体又は希釈剤と共に請求項 1 乃至 40 のいずれか一項に記載

の化合物を含む製薬組成物。

【請求項 4 2】

腫瘍の治療のための製薬組成物の調製における、請求項 1 乃至 4 0 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 4 3】

請求項 1 乃至 4 0 のいずれか一項に記載の化合物の使用であって、前記化合物の有効量のこれを必要とする患者への投与を含む腫瘍の治療のための医薬品の製造における使用。

【請求項 4 4】

前記治療対象が白血病、肺ガン、大腸癌、又は黒色腫から選択される、請求項 4 3 に記載の使用。

【請求項 4 5】

前記腫瘍の治療が、別の薬剤との組み合わせである、請求項 4 2 乃至 4 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4 6】

前記別の薬剤が、タキソール、パクリタキセル、タキソテール、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、5-フルオロウラシル、シタラビン、ゲムシタビン、ペントスタチン、メトトレキサート、シクロホスファミド、イホスファミド、アドリアマイシン、ドキソルビシン、ファーモルビシン、エピルビシン、エトポシド、タモキシフェン、フルタミド、ロイプロレリン、ゴセレリン、サイプロトロン、オクトレオチド、ハーセプチン、cis-プラチン、カーボンプラチン、オキサリプラチン、パラプラチン、アブリジン、又はデキサメタゾンからなる群より選択される、請求項 4 5 に記載の使用。