

【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1年12月26日(2019.12.26)

【公開番号】特開2018-108937(P2018-108937A)

【公開日】平成30年7月12日(2018.7.12)

【年通号数】公開・登録公報2018-026

【出願番号】特願2016-221064(P2016-221064)

【国際特許分類】

C 07 D 493/22	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 35/04	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 K 31/357	(2006.01)
A 61 K 31/695	(2006.01)
C 07 D 317/26	(2006.01)
C 07 D 321/00	(2006.01)
C 07 D 407/06	(2006.01)
C 07 F 7/18	(2006.01)
C 07 B 61/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 493/22	C S P
A 61 P 35/00	
A 61 P 35/04	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 K 31/357	
A 61 K 31/695	
C 07 D 317/26	
C 07 D 321/00	
C 07 D 407/06	
C 07 F 7/18	S
C 07 B 61/00	3 0 0

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月11日(2019.11.11)

【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

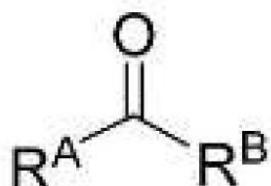
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(C)：

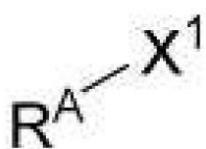
【化1】



(C)

で表される化合物またはその塩を調製するための方法であって、方法が、パラジウム、亜鉛、および一電子移動開始剤の存在下、式(A)：

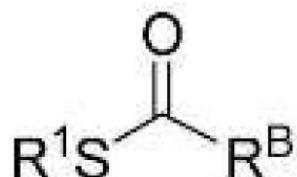
【化2】



(A)

で表される化合物またはその塩を、式(B)：

【化3】



(B)

で表される化合物またはその塩と反応させることを含み、式中：

R^{A} は、任意置換アルキルである；

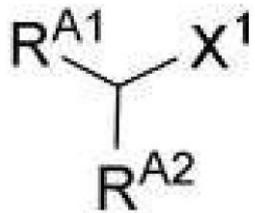
R^{B} は、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換アリール、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロアリール、または任意置換ヘテロシクリルである；任意に、ここで R^{A} および R^{B} は、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換アリーレン、任意置換ヘテロアリーレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アシレン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択されるリンクを介して、連結される；

X^1 は、ハロゲンまたは脱離基である；および

R^1 は、任意置換アルキルである、前記方法。

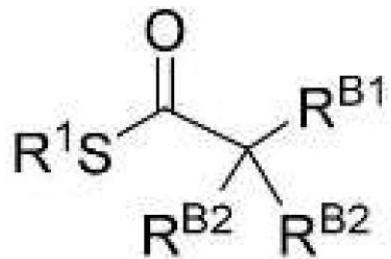
【請求項2】

式 (A) で表される化合物が、式 (A - 1) ；
【化 4】



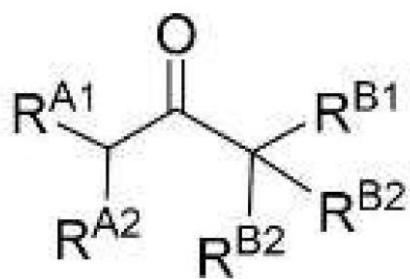
(A-1)

で表されるか、またはその塩である；式 (B) で表される化合物が、式 (B - 1) ；
【化 5】



(B-1)

で表されるか、またはその塩である；および式 (C) で表される化合物が、式 (C - 1) ；
【化 6】



(C-1)

で表されるか、またはその塩であり、式中：

X^1 は、ハロゲンまたは脱離基である；
 R^1 は、任意置換アルキルである；および
 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{B1} 、および R^{B2} は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換アリール、任意置換カルボシクリル、任

意置換ヘテロアリール、または任意置換ヘテロシクリルである；

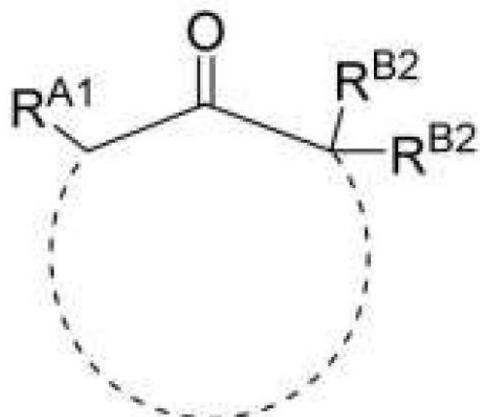
任意に、ここで R^{A1} および R^{B1} は、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換アリーレン、任意置換ヘテロアリーレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アシレン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択されるリンカーを介して、連結される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

方法が、

式 (C-2) :

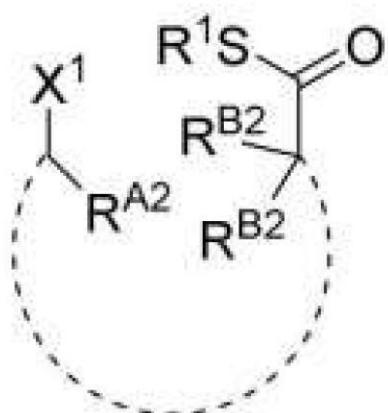
【化 7】



(C-2)

で表される化合物またはその塩の調製用であって、方法が、パラジウム、亜鉛、および一電子移動開始剤の存在下、式 (A-B) :

【化 8】

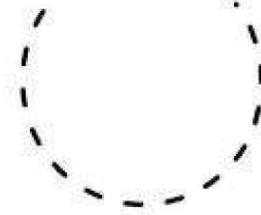


(A-B)

で表される化合物またはその塩を反応させることを含む；式中：

R^{A2} および R^{B2} の各々は、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換アリール、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロアリール、または任意置換ヘテロシクリルである；

X^1 は、ハロゲンまたは脱離基である；
 R^1 は、任意置換アルキルである；および
【化 9】

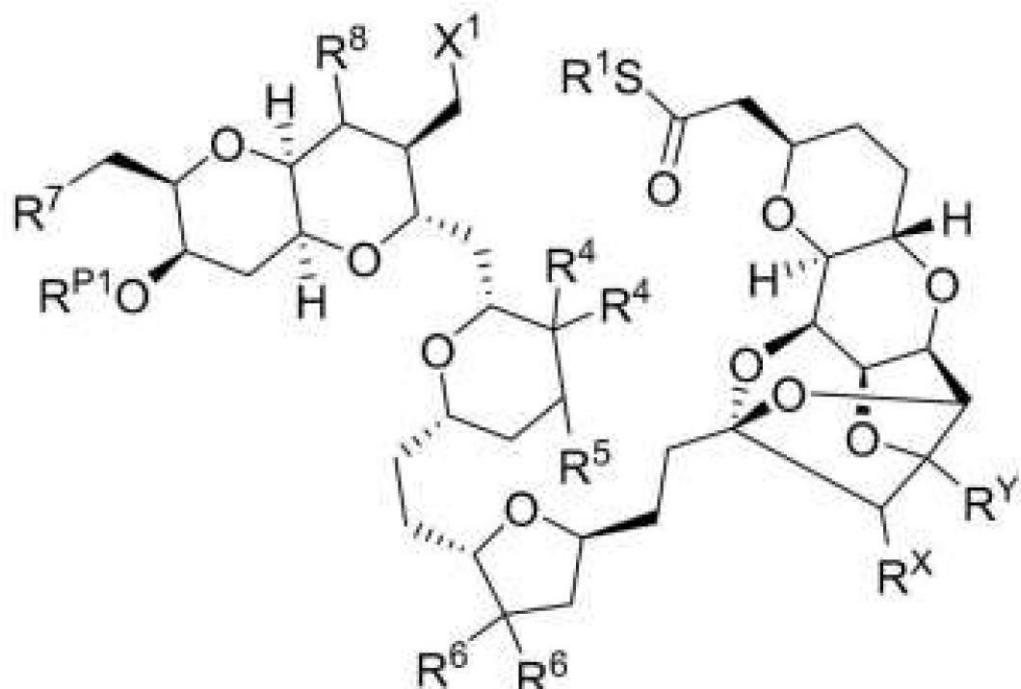


は、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換アリーレン、任意置換ヘテロアリーレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アシレン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択されるリンカーを表す、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

式 (H - 3) :

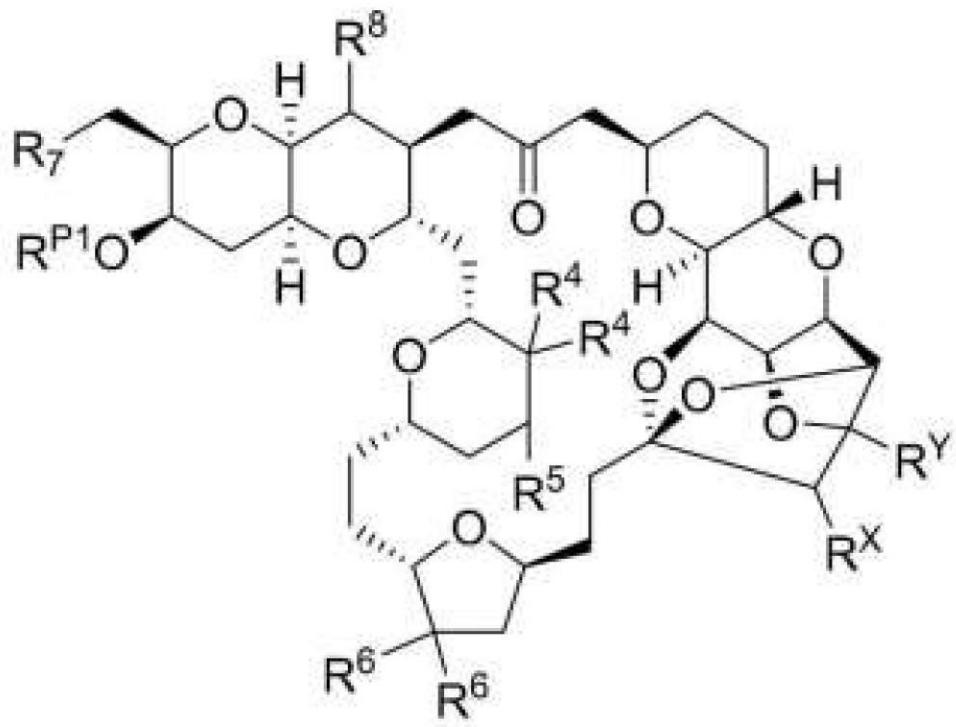
【化 10】



(H-3)

で表される化合物またはその塩を、パラジウム、亜鉛、および一電子移動開始剤の存在下で、反応させて、式 (H - 2) :

【化11】



(H-2)

で表される化合物またはその塩を産出することを含み、式中：

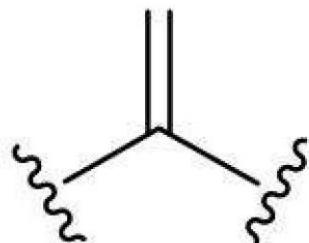
X^1 は、ハロゲンまたは脱離基である；

R^1 は、任意置換アルキルである；

R^{P1} は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；

R^4 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキルであるか、または2個の R^4 基は、一緒になって：

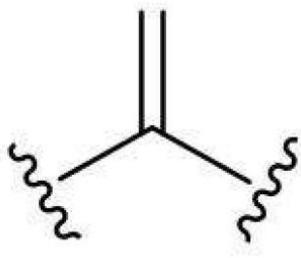
【化12】



形成する；

R^6 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキルであるか、または2個の R^6 基は、一緒になって：

【化13】



を形成する；

R^5 は、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである；

R^7 は、 $-CH_2OR^{7a}$ 、 $-CO_2R^{7a}$ 、または $-C(O)H$ である；

R^8 は、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである；

R^X は、水素または $-OR^{Xa}$ であり、ここで R^{Xa} は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；および

R^Y は、水素または $-OR^{Ya}$ であり、ここで R^{Ya} は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；

任意に、 R^Xa および R^Ya は、それらの介在原子とともに連結されて、任意置換ヘテロシクリルを形成する；および

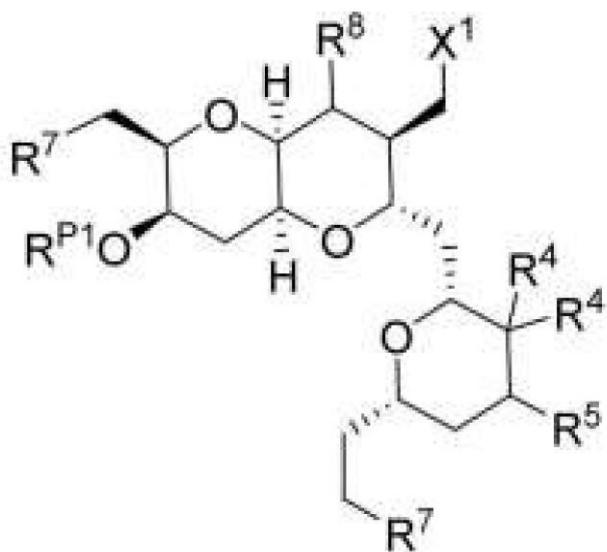
任意に、 R^{P1} および R^7a は、介在原子とともに一緒になって、任意置換ヘテロシクリルを形成する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

以下のステップ：

(a) 式 (H-A-1) :

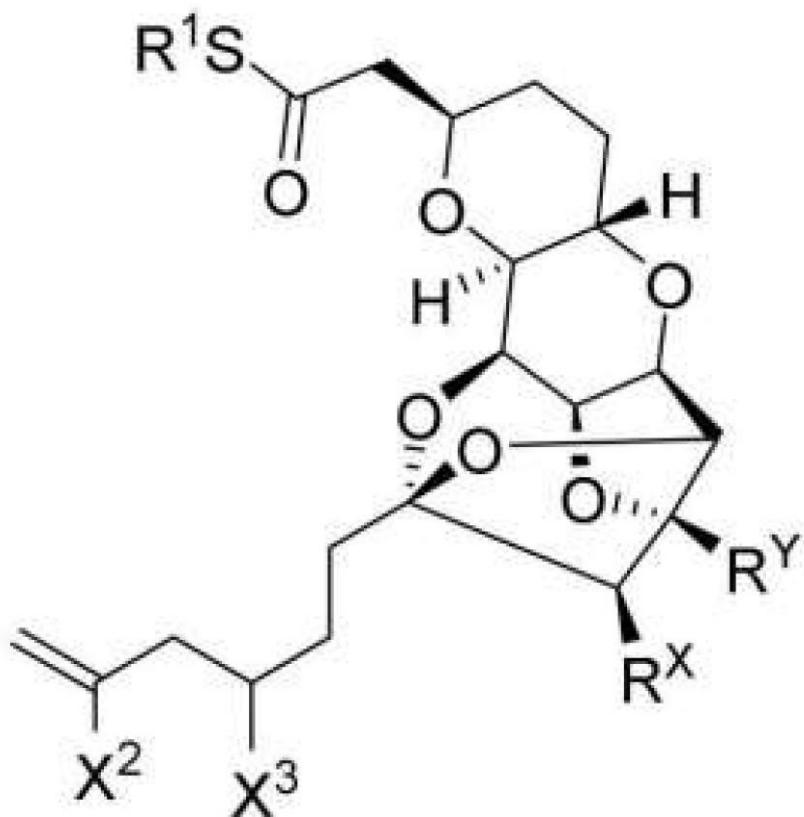
【化14】



(H-A-1)

で表される化合物またはその塩を、ニッケルおよびクロムの存在下で、式 (E-4) :

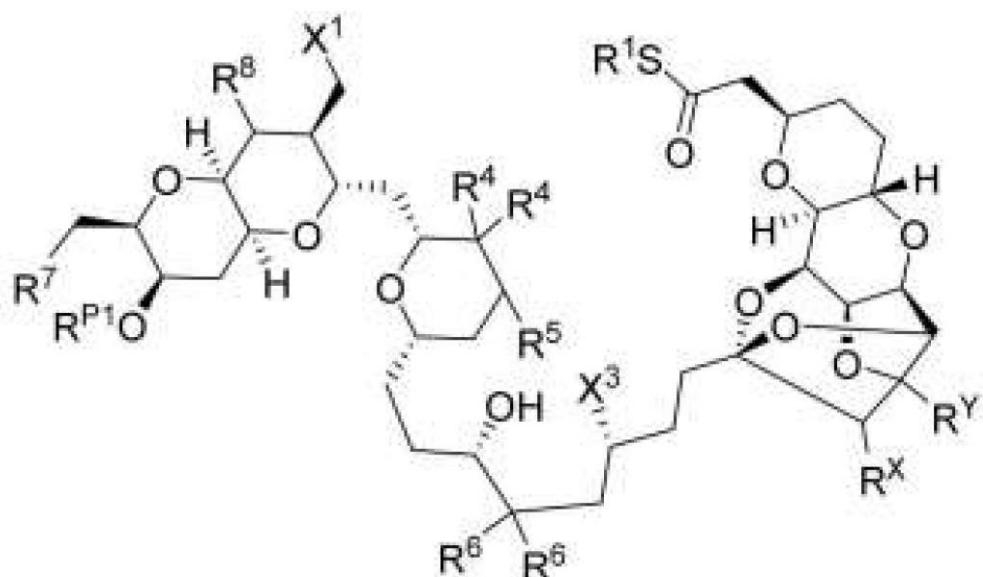
【化15】



(E-4)

で表される化合物またはその塩と反応させて、式 (H-4) :

【化16】

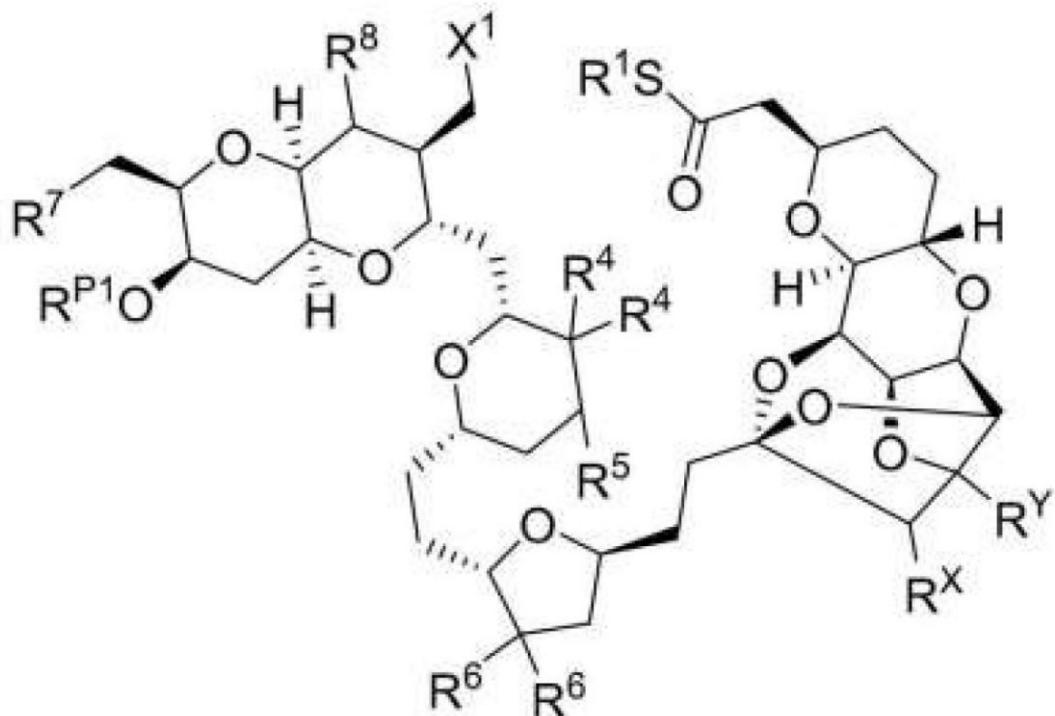


(H-4)

で表される化合物またはその塩を産出すること、および

(b) ステップ (a) で形成された式 (H-4) で表される化合物を、酸の存在下で反応させて、式 (H-3) :

【化17】



(H-3)

で表される化合物またはその塩を産出すること

をさらに含み、式中：

X^1 、 X^2 、および X^3 は、独立して、ハロゲンまたは脱離基である；

R^1 は、任意置換アルキルである；

R^2 は、 $-OR^{P1}$ ^aまたは $-N(R^N)_2$ である；

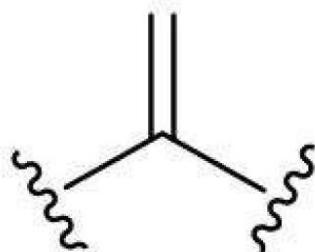
R^N の各々は、水素、任意置換アルキル、または窒素保護基であるか、または任意に2個の R^N は、介在原子とともに連結されて、任意置換ヘテロシクリルまたは任意置換ヘテロアリールを形成する；

R^{P1} は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；

R^3 は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；

R^4 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキルであるか、または2個の R^4 基は、一緒になって：

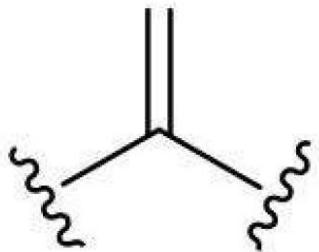
【化18】



を形成する；

R^6 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキルであるか、または 2 個の R^6 基は、一緒になって：

【化 19】



を形成する；

R^5 は、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである；

R^7 は、 $-CH_2OR^{7a}$ 、 $-CO_2R^{7a}$ 、または $-C(O)H$ である；

R^X は、水素または $-OR^{Xa}$ であり、ここで R^Xa は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；および

R^Y は、水素または $-OR^{Ya}$ であり、ここで R^Ya は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；

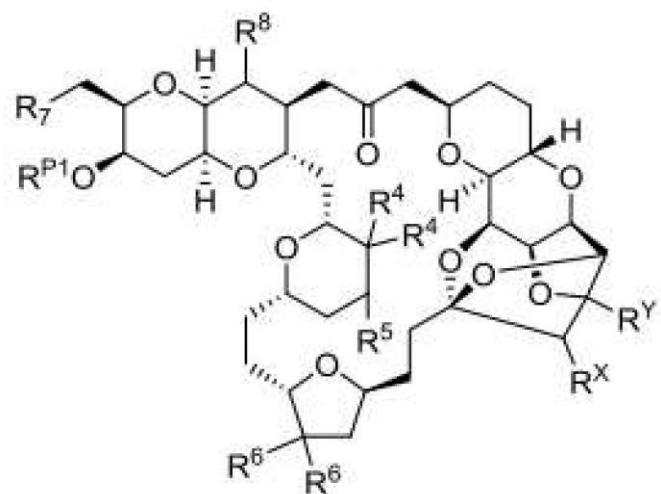
任意に、 R^Xa および R^Ya は、それらの介在原子とともに連結されて、任意置換ヘテロシクリルを形成する；および

任意に、 R^{P1} および R^{7a} は、介在原子とともに一緒になって、任意置換ヘテロシクリルを形成する、請求項 4 に記載の方法。

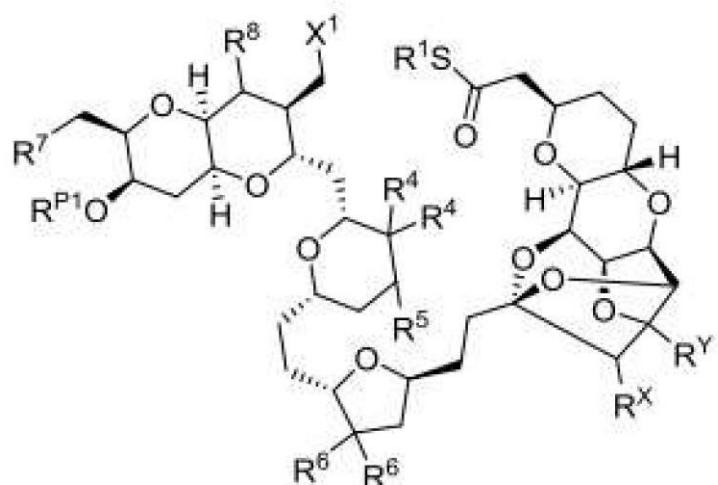
【請求項 6】

式 (H-2)、(H-3)、(H-4)、(E-4)、(H-A-1)、(E-B-2)
）、または (E-B-1)；

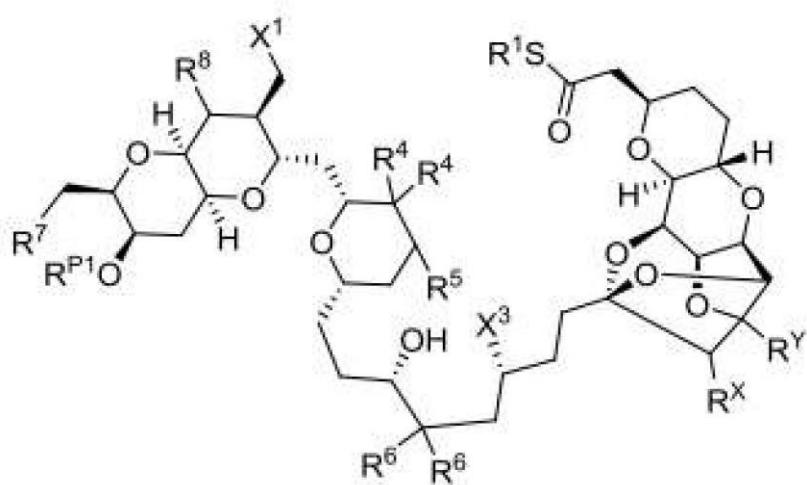
【化 2 0】



(H-2)、

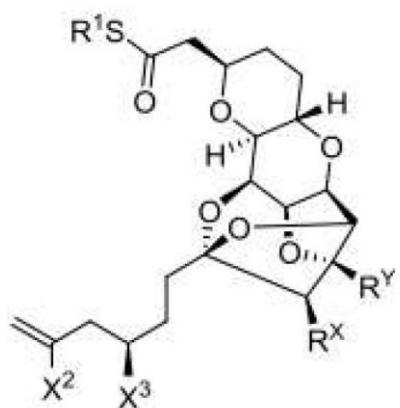


(H-3)、

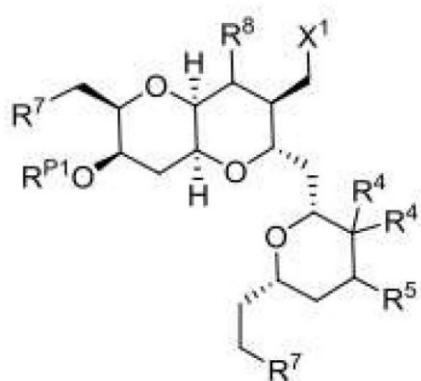


(H-4)、

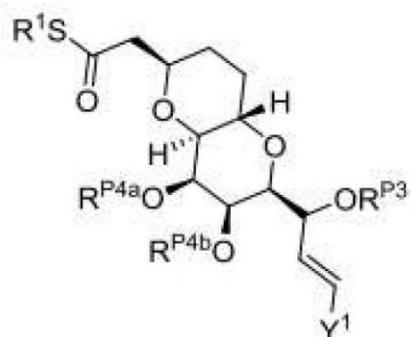
【化 2 1】



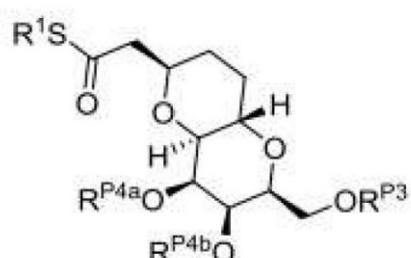
(E-4)、



(H-A-1)、



(E-B-2)、または

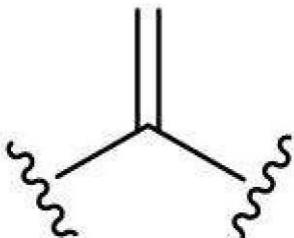


(E-B-1)、

で表される化合物またはその塩であつて、式中：

R^{P-1} は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；
 R^4 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキルであるか、または 2 個の R^4 基は、一緒になって：

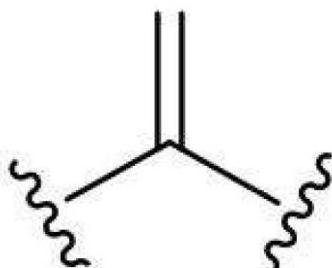
【化 2 2】



を形成する；

R^6 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキルであるか、または 2 個の R^6 基は、一緒になって：

【化 2 3】



を形成する；

R^5 は、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである；

R^7 は、 $-CH_2OR^{7a}$ 、 $-CO_2R^{7a}$ 、または $-C(O)H$ である；

R^8 は、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである；

R^1 は、任意置換アルキルである；および

R^{P-3} 、 R^{P-4a} 、および R^{P-4b} は、独立して、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；

任意に、 R^{P-4a} および R^{P-4b} は、介在原子とともに連結されて、任意置換ヘテロシクリルを形成する；

Y^1 は、ハロゲン、脱離基、またはシリルである；

X^1 は、ハロゲンまたは脱離基である；

X^2 および X^3 は、独立して、ハロゲンまたは脱離基である；

R^X は、水素または $-OR^{Xa}$ であり、ここで R^{Xa} は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；および

R^Y は、水素または $-OR^{Ya}$ であり、ここで R^{Ya} は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；

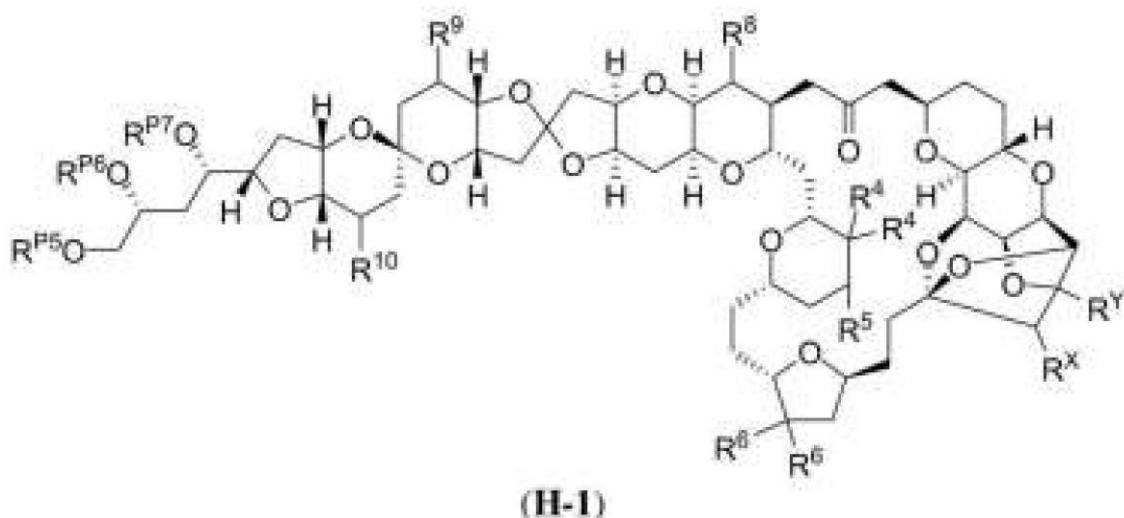
任意に、 R^{Xa} および R^{Ya} は、それらの介在原子とともに連結されて、任意置換ヘテロシクリルを形成する；および

任意に、 R^{7a} および R^{P-1} は、介在原子とともに連結されて、任意置換ヘテロシクリルを形成する、前記化合物またはその塩。

【請求項 7】

式 (H-1) :

【化24】

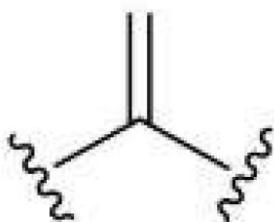


で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中：

R^{P5} 、 R^{P6} 、および R^{P7} は、独立して、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；

R^4 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルであるか、または2個の R^4 基は、一緒になって：

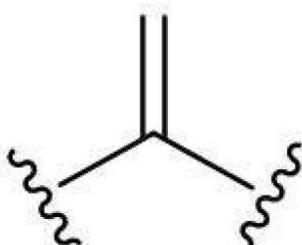
【化25】



を形成する；

R^6 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルであるか、または2個の R^6 基は、一緒になって：

【化26】



を形成する；

R^5 、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、独立して、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである；

R^X は、水素または $-OR^{Xa}$ であり、ここで R^{Xa} は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；および

R^Y は、水素または $-OR^{Ya}$ であり、ここで R^{Ya} は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；

任意に、 R^{Xa} および R^{Ya} は、介在原子とともに連結されて、任意置換ヘテロシクリ

ルを形成する；

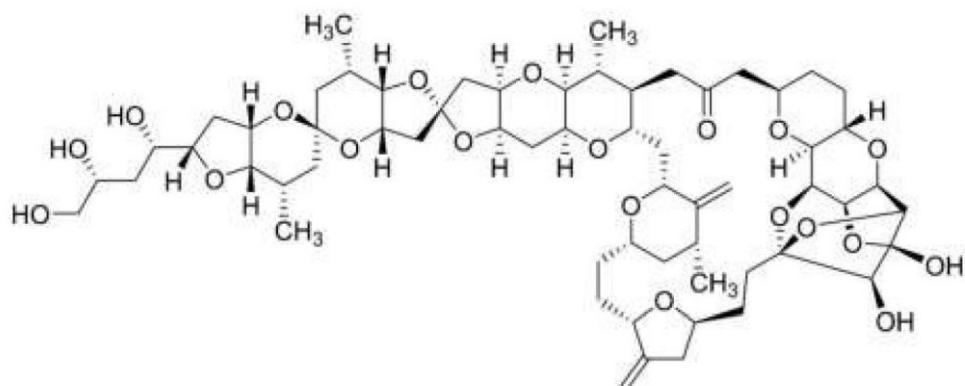
任意に、 R^P_5 および R^P_6 は、介在原子とともに連結されて、任意置換ヘテロシクリルを形成する； or

任意に、 R^P_6 および R^P_7 は、介在原子とともに連結されて、任意置換ヘテロシクリルを形成する、前記化合物。

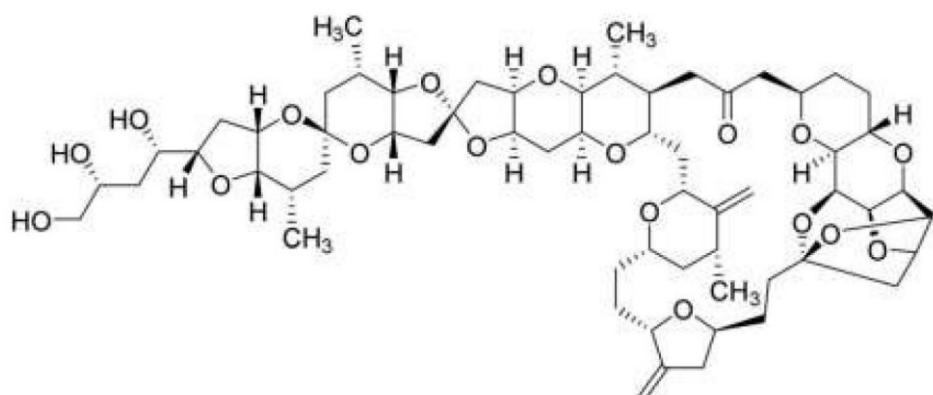
【請求項 8】

化合物が、以下：

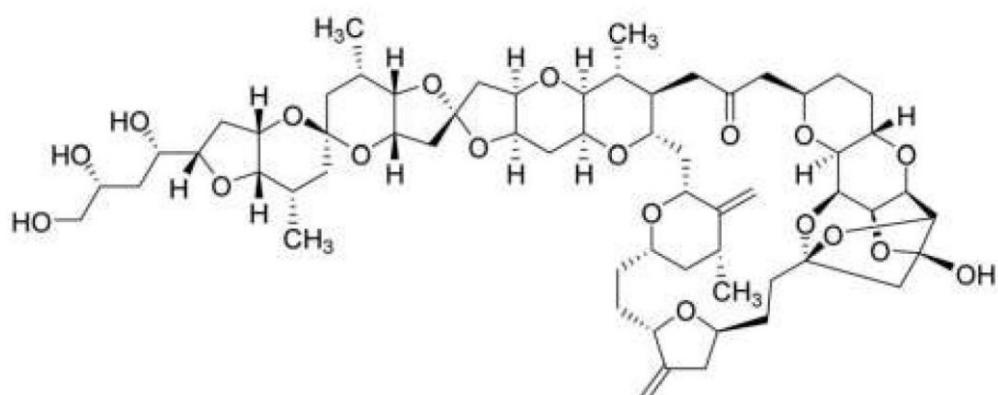
【化 2 7】



(ケトーハリコンドリン A),



(ケトーハリコンドリン B),



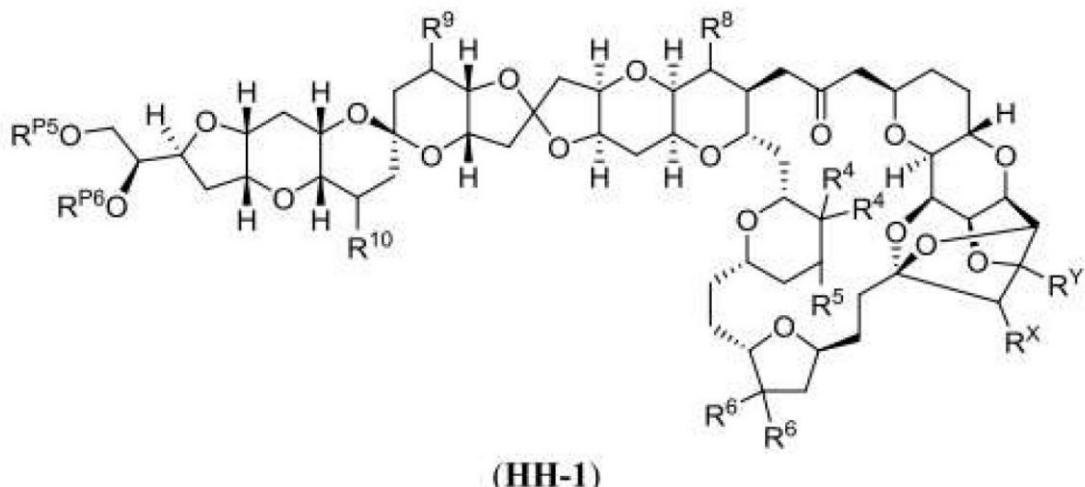
(ケトーハリコンドリン C),

およびそれらの薬学的に許容し得る塩からなる群から選択される、請求項7に記載の化合物。

【請求項 9】

式 (HH-1) :

【化 2 8】



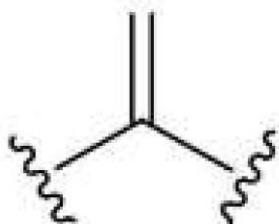
で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中：

R^{P5} および R^{P6} は、独立して、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である

;

R^4 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルであるか、または 2 個の R^4 基は、一緒になって：

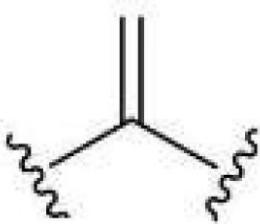
【化 2 9】



を形成する；

R^6 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルであるか、または 2 個の R^6 基は、一緒になって：

【化 3 0】



を形成する；

R^5 、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである；

R^X は、水素または $-OR^{Xa}$ であり、ここで R^{Xa} は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；および

R^Y は、水素または $-OR^{Ya}$ であり、ここで R^{Ya} は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；

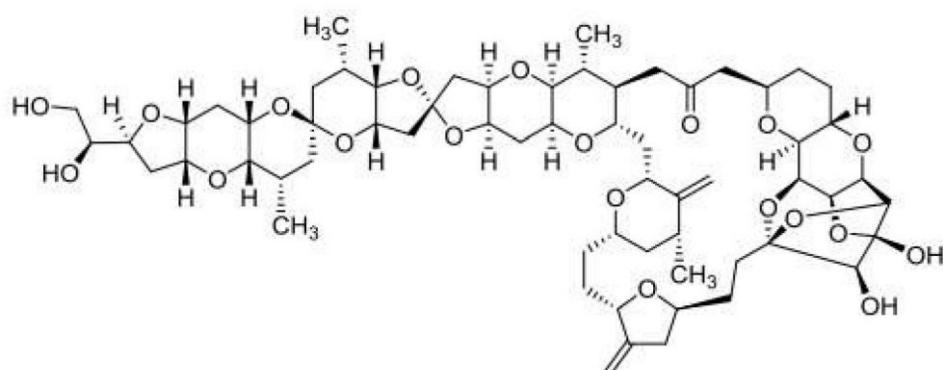
任意に、 R^{Xa} および R^{Ya} は、それらの介在原子とともに連結されて、任意置換ヘテロシクリルを形成する；および

任意に、 R^P5 および R^P6 は、介在原子とともに連結されて、任意置換ヘテロシクリルを形成する、前記化合物。

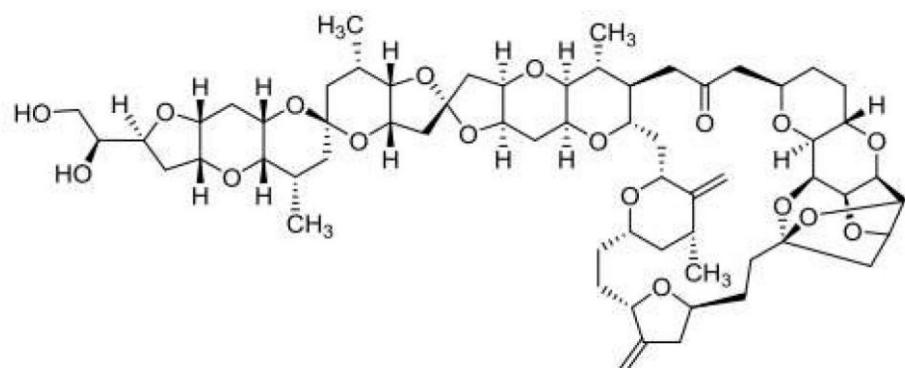
【請求項10】

化合物が、以下：

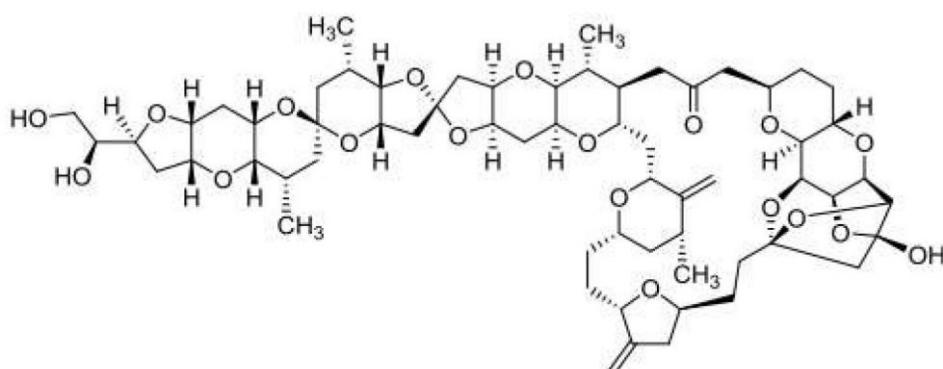
【化 3 1】



(ケト-ホモハリコンドリン A)、



(ケト-ホモハリコンドリン B)、



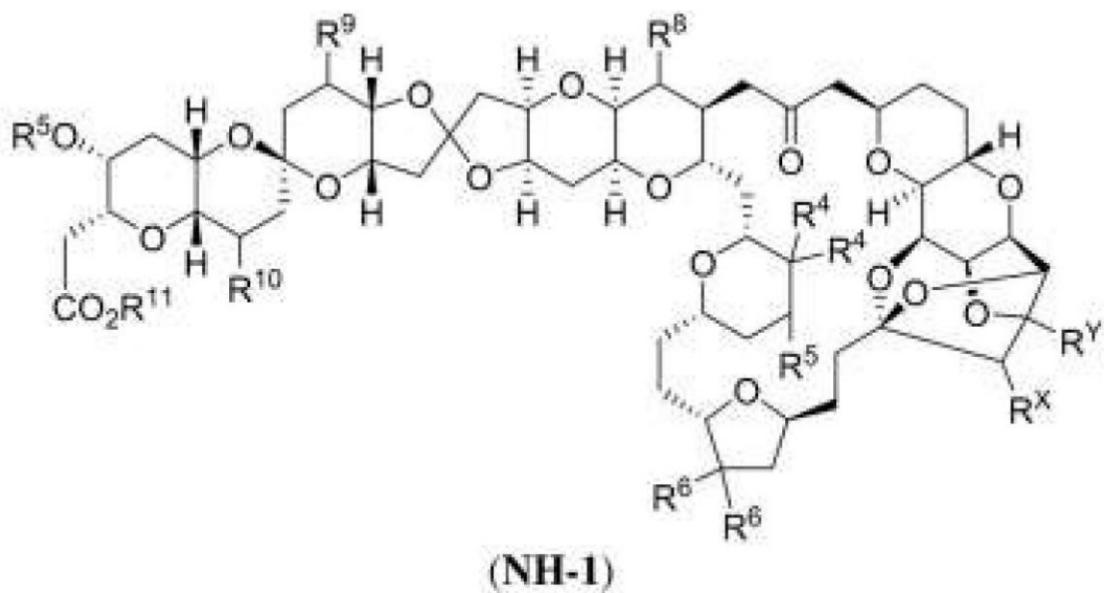
(ケト-ホモハリコンドリン C)、

およびそれらの薬学的に許容し得る塩からなる群から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

式 (N H - 1) :

【化 3 2】

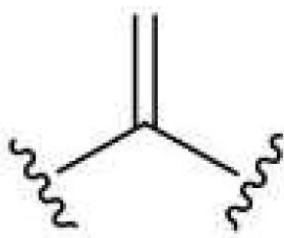


で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中：

R⁵ および R¹ は、独立して、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である：

R^4 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルであるか、または 2 個の R^4 基は、一緒になって：

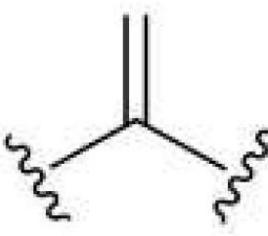
【化 3 3】



を形成する；

R^6 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルであるか、または 2 個の R^6 基は、一緒になって：

【化 3 4】



を形成する；

R^8 および R^9 は、独立して、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである；

R^X は、水素または $-OR^{X-a}$ であり、ここで R^{X-a} は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；および

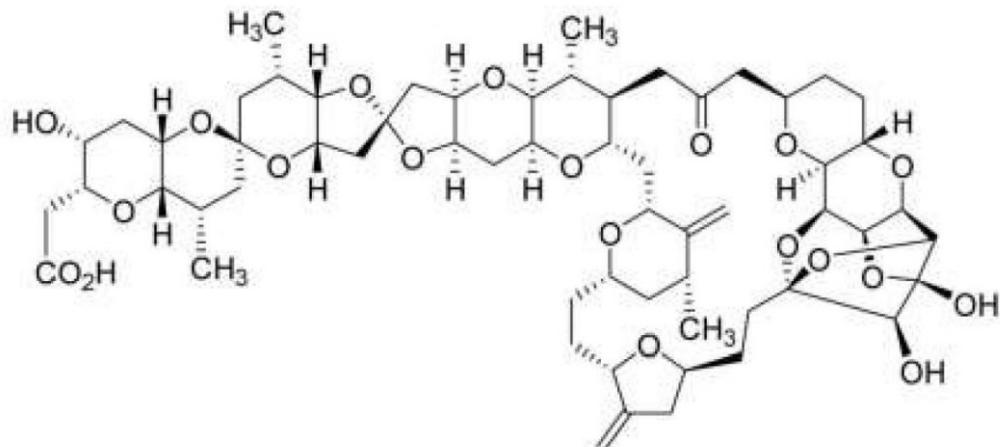
R^Y は、水素または $-OR^{Y,a}$ であり、ここで $R^{Y,a}$ は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；

任意に、 R^X および R^Y は、それらの介在原子とともに連結されて、任意置換ヘテロシクリルを形成する、前記化合物。

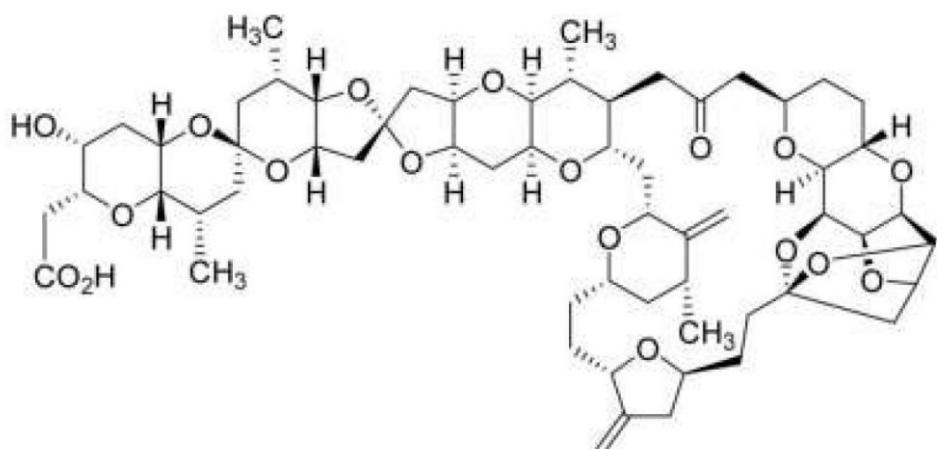
【請求項 1 2】

化合物が、以下：

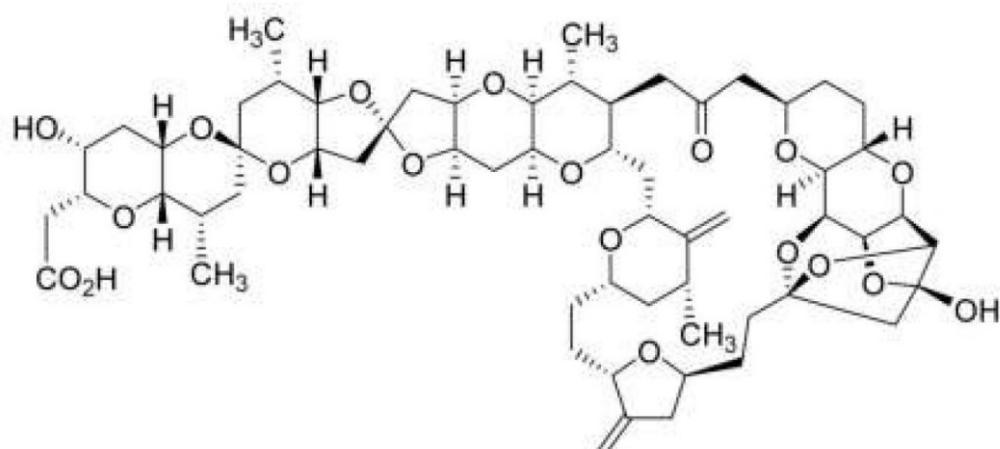
【化 3 5】



(ケトノルハリコンドリン A),



(ケトノルハリコンドリン B),



(ケトノルハリコンドリン C),

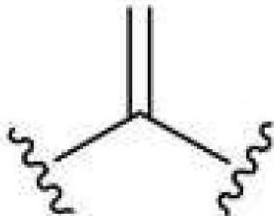
およびそれらの薬学的に許容し得る塩からなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の化

合物。

【請求項 1 3】

2 個の R^4 が、一緒になって：

【化 3 6】



を形成する、請求項 7、9、および 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^5 が、任意置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；任意に

R^5 が、非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；任意に

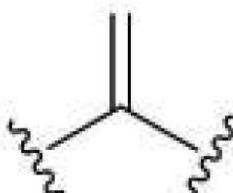
R^5 が、メチルである、請求項 7、9、11 および 13 のいずれか一項に記載の化合物

。

【請求項 1 5】

2 個の R^6 が、一緒になって：

【化 3 7】



を形成する、請求項 7、9、11、13 および 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^X が、水素であり、および R^Y が、水素である、請求項 7、9、11 および 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

R^P_5 および R^P_6 が、水素である、請求項 7、9、および 13 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R^P_7 が、水素である、請求項 7、および 13 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R^8 、 R^9 、および R^{10} が、任意置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；任意に

R^8 、 R^9 、および R^{10} が、非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；任意に

R^8 、 R^9 、および R^{10} が、メチルである、請求項 7、9、11 および 13 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 0】

R^{11} が、水素である、請求項 11 および 13 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R^X が $-OR^{X^a}$ 、および R^Y が $-OR^{Y^a}$ であり；任意に、 R^X および R^Y が $-OH$ である、請求項 7、9、11、13 ~ 15 および 17 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合

物。

【請求項 2 2】

R^X が水素、および R^Y が -OR^Y^a であり；任意に、R^X が水素および R^Y が -OH である、請求項 7、9、11、13～15 および 17～20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

請求項 7～22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、および任意に薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 2 4】

有糸分裂の阻害を、これを必要とする対象において行うことにおける使用のための、請求項 7～22 のいずれか一項に記載の化合物または、その薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2 5】

対象の細胞におけるアポトーシスを始動させることにおける使用のための、請求項 7～22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2 6】

異常な細胞増殖に関連する状態の処置を、これを必要とする対象において行うことにおける使用のための、請求項 7～22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩であって；任意に

状態はがんであり；任意に

がんは、転移性乳がん、非小細胞肺がん、前立腺がん、または肉腫である、前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2 7】

化合物が、微小管に結合し；任意に

化合物が、既存の微小管のプラス末端の高親和性部位へ結合し；任意に

化合物が、微小管動態の阻害剤である、

請求項 7～22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

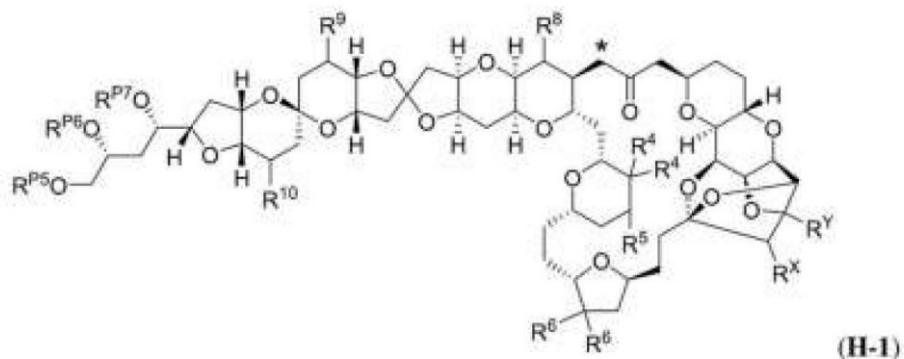
【補正の内容】

【0007】

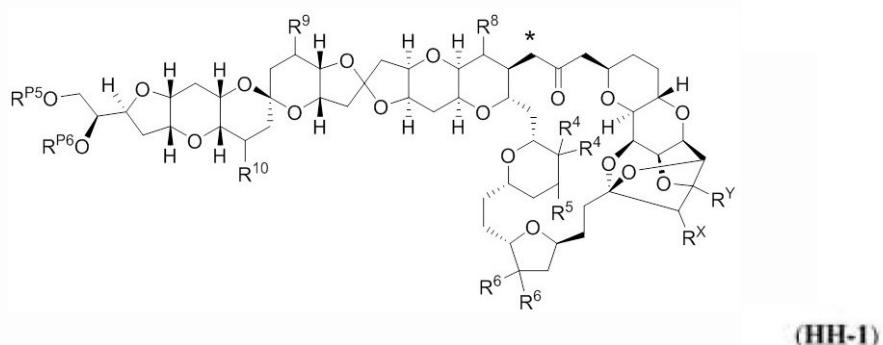
本明細書に提供される方法はまた、式 (H-1)、(HH-1)、および (NH-1) で表される化合物を包含する、ハリコンドリンのケト類似体（例として、ハリコンドリン A、B、C；ホモハリコンドリン A、C、B、ノルハリコンドリン A、B、C）の調製にも有用である。これらのケト類似体は、ハリコンドリンが典型的にはラクトンエステル（下の式において、* によって表示される）を包含するケトンを包含する。

【化6】

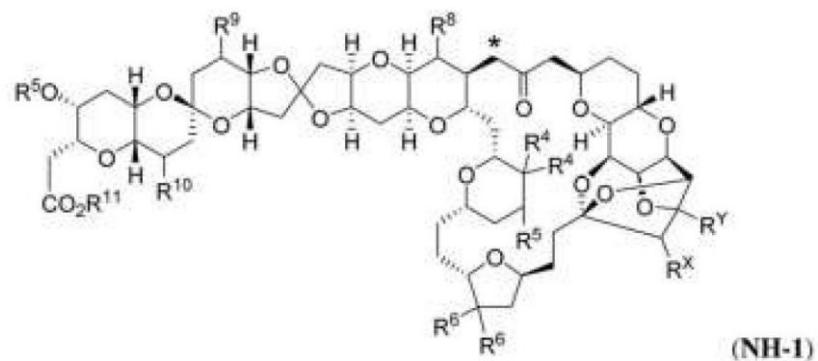
ハリコンドリンA、B、Cのケト類似体



ホモハリコンドリンA、B、Cのケト類似体



ノルハリコンドリンA、B、Cのケト類似体



【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 0 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

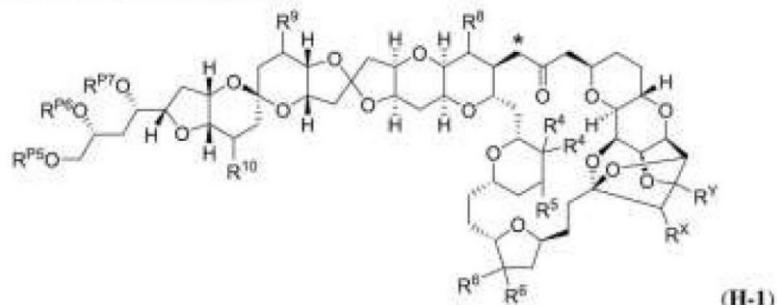
【0 1 0 6】

エリブリン、およびそれらの類似体の調製に有用な方法に加えて、本発明はまた、ハリコンドリン類似体（例として、ハリコンドリンA、B、Cの類似体；ホモハリコンドリンA、B、Cの類似体；およびノルハリコンドリンA、B、およびCの類似体）の調製に有用な方法も提供する。とりわけ、本明細書に提供されるパラジウム媒介ケトール化反応は

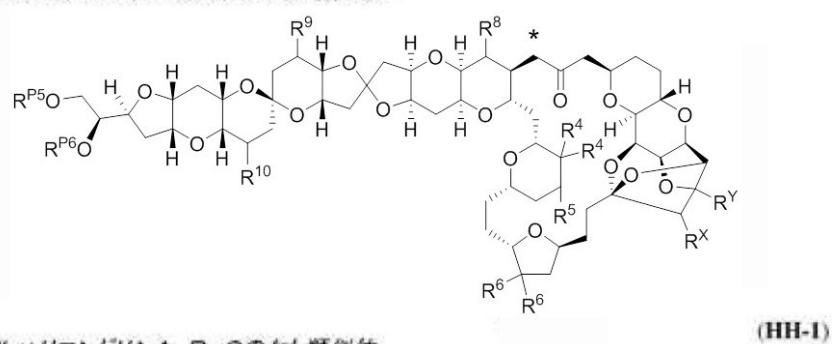
、ハリコンドリンのケト類似体の調製に使用され得る。ハリコンドリンのケト類似体は、天然に存在するハリコンドリンが、ラクトンエステル（式（H-1）、（HH-1）、および（NH-1）で表される化合物上、* によって表示される）を包含するところのケトンを含む。

【化 4 7】

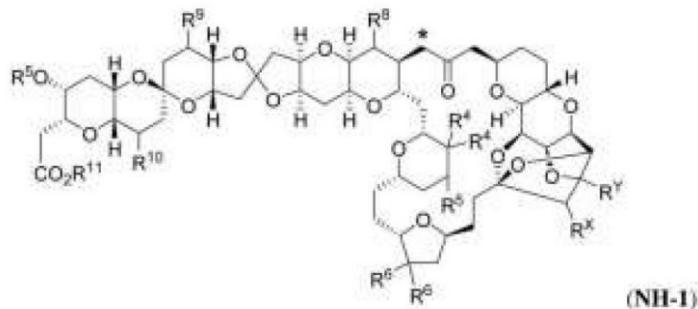
ハリコンドリンA, B, Cのケト類似体



ホモハリコンドリンA、B、Cのケト類似体



ノルハリコンドリンA, B, Cのケト類似体



【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 1 3 8

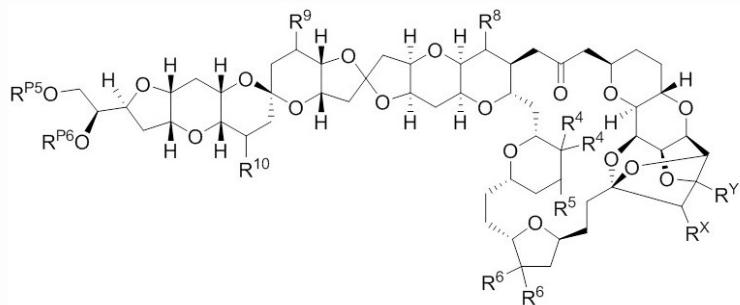
【補正方法】変更

【補正の内容】

〔 0 1 3 8 〕

本明細書に

【化 8 9】



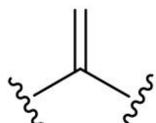
(HH-1)

で表される化合物およびそれらの塩であって、式中：

R^{P5} および R^{P6} は、独立して、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；

R^4 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキルであるか、または 2 個の R^4 基は、一緒になって：

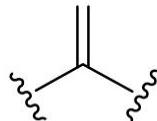
【化 9 0】



を形成する；

R^6 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキルであるか、または 2 個の R^6 基は、一緒になって：

【化 9 1】



を形成する；

R^5 、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである；

R^X は、水素または $-OR^{Xa}$ であり、ここで R^{Xa} は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；および

R^Y は、水素または $-OR^{Ya}$ であり、ここで R^{Ya} は、水素、任意置換アルキル、または酸素保護基である；

任意に、 R^{Xa} および R^{Ya} は、それらの介在原子とともに連結されて、任意置換ヘテロシクリルを形成する；または

任意に、 R^{P5} および R^{P6} は、介在原子とともに連結されて、任意置換ヘテロシクリルを形成する。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 3 9

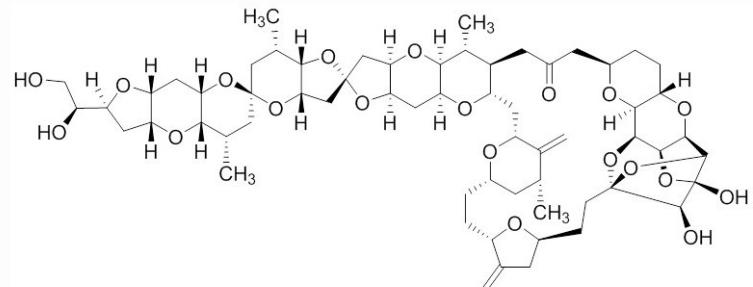
【補正方法】変更

【補正の内容】

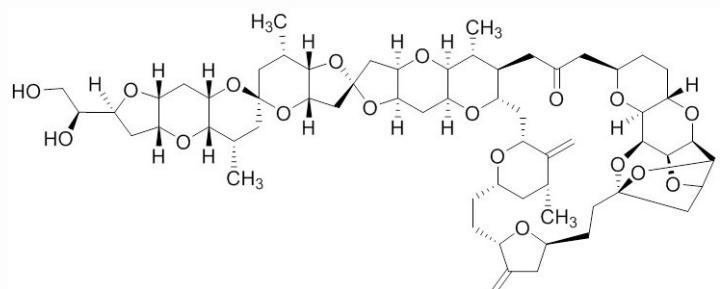
【0139】

ある態様において、式(HH-1)で表される化合物は、以下：

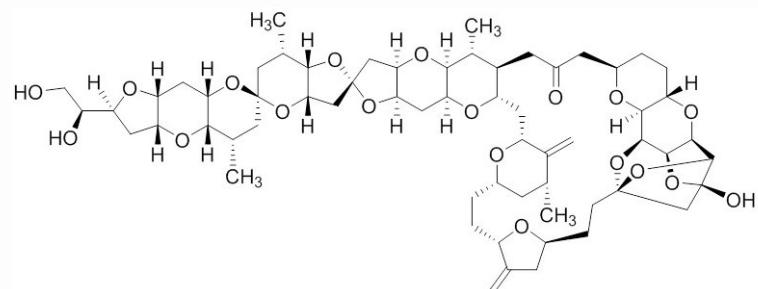
【化92】



(ケト-ホモハリコンドリンA)。



(ケト-ホモハリコンドリンB)。



(ケト-ホモハリコンドリンC)。

およびそれらの薬学的に許容し得る塩からなる群から選択される。