

【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 28 年 1 月 14 日 (2016.1.14)

【公表番号】特表 2014-534267 (P2014-534267A)

【公表日】平成 26 年 12 月 18 日 (2014.12.18)

【年通号数】公開・登録公報 2014-070

【出願番号】特願 2014-543760 (P2014-543760)

【国際特許分類】

C 0 7 D 307/77 (2006.01)

C 0 7 D 405/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/343 (2006.01)

A 6 1 K 31/443 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 307/77 C S P

C 0 7 D 405/04

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 31/443

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】平成 27 年 11 月 16 日 (2015.11.16)

【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

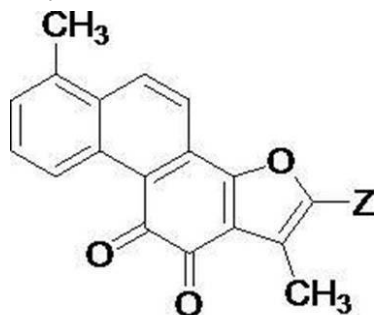
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の 2 - アルキル - 若しくは 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体

【化 1】

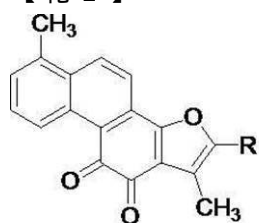


I

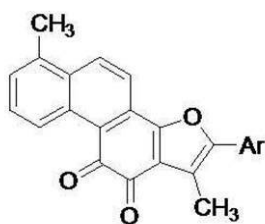
(式中、Z = R である場合、式 I - 1 の 2 - アルキル - 置換タンシノン I を表し、
Z = Ar である場合、式 I - 2 の 2 - アリール - 置換タンシノン I を表し、

Z = H e tである場合、式 I - 3 の 2 - ヘテロアリール - 又は 2 - ヘテロシクリル - 置換タンシノン I を表し、

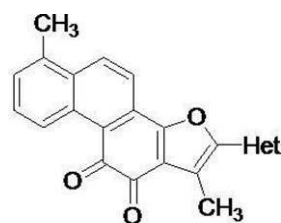
【化 2】



I-1



I-2



I-3

式中、

R は、置換若しくは非置換の $C_1 - C_{18}$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2 - C_{18}$ アルケニル又はアルキニル及び置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキル又はシクロアルケニルから選択され、

Ar は置換又は非置換のアリールから選択され、

Het は置換若しくは非置換のヘテロアリール又はヘテロシクリルから選択され、

上記置換基のそれぞれは、ハロゲン、アミノ、 $C_1 - C_6$ 置換アミノ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、チオール、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ又は水溶性官能基からなる群から選択される 1 又は 2 以上の置換基で置換されており、

Ar は $C_1 - C_6$ アルキルでさらに置換されていてもよい)

又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

R がカルボキシル置換 $C_1 - C_{18}$ アルキル又はカルボキシル置換 $C_2 - C_{18}$ アルケニルではなく、R がアミノ又は置換アミノで置換されたメチルではない、請求項 1 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

水溶性官能基が、ヒドロキシル、ポリヒドロキシアルコキシ、サッカリド残基、カルボキシル、スルホン酸基、ホスフェート基、ポリヒドロキシアルコキシカルボニル、カルボキシルアルコキシ及びカルボキシルアルキルホルミルオキシから選択され、上記基中のアルコキシ及びアルキルはそれぞれ 1 ~ 8 個の炭素原子を有する、請求項 1 又は 2 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

Z がアリール又はヘテロアリールを表す、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

Z がフェニルを表す、請求項 4 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

R が $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

$C_1 - C_6$ アルキルがメチルである、請求項 6 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

Ar がハロゲン置換フェニルである、請求項 1 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

ハロゲン置換フェニルが塩素置換フェニルである、請求項 8 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

Ar が C₁ - C₆ アルコキシ置換フェニルである、請求項 1 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 11】

C₁ - C₆ アルコキシ置換フェニルがメトキシフェニルである、請求項 10 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 12】

Ar がポリヒドロキシアлкоキシ - 又はサッカリド残基 - 置換フェニルである、請求項 1 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 13】

ポリヒドロキシアлкоキシが 3 ~ 7 個の炭素原子のものである、請求項 12 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 14】

3 ~ 7 個の炭素原子のものがグリセリン残基である、請求項 13 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 15】

サッカリド残基が 3 ~ 7 個の炭素原子のものである、請求項 12 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 16】

3 ~ 7 個の炭素原子のものがグルコース残基である、請求項 15 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

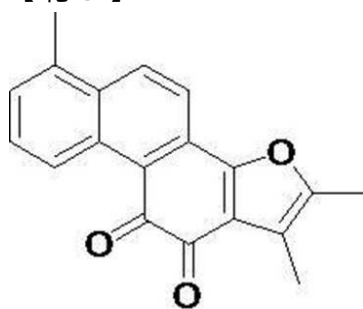
【請求項 17】

Ar が、カルボキシル、スルホ又はホスフェート基で置換されたフェニルである、請求項 1 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

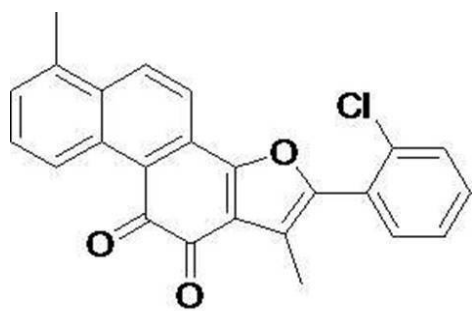
【請求項 18】

以下の化合物

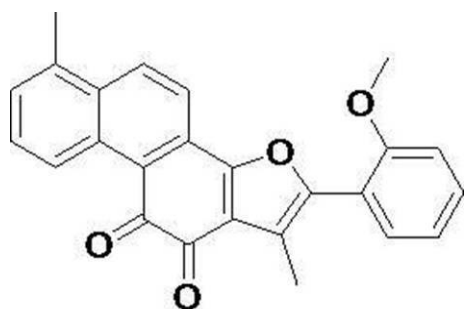
【化 3】



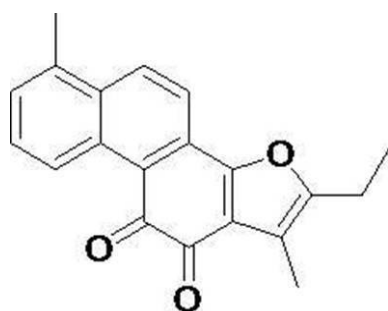
BS-TA-03

**BS-TA-04**

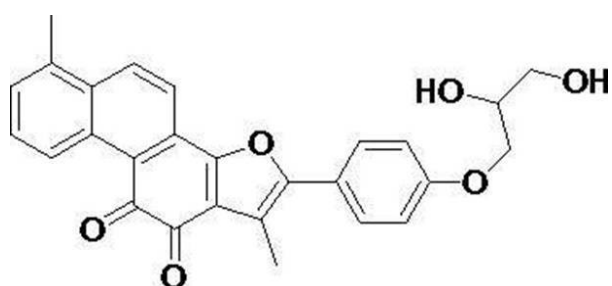
2 - o - クロロフェニル - タンシノン I

**BS-TA-07**

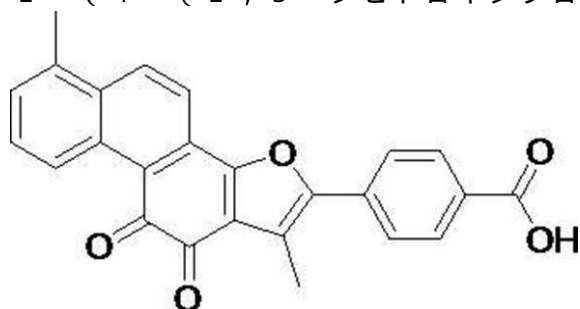
2 - o - メトキシフェニル - タンシノン I

**BS-TA-14**

2 - エチル - タンシノン I

**BS-TA-301**

2 - (4 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ)) フェニル - タンシノン I

**BS-TA-302**

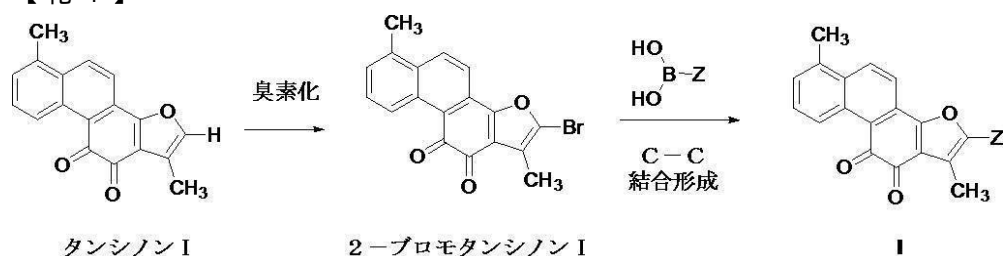
p - カルボキシルフェニル - タンシノン I

からなる群から選択される、請求項 1 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 19】

式 (I) の化合物を調製する方法であって、

【化 4】



最初にタンシノン I (TA) に臭素化を施して 2 - ブロモタンシノン I 中間体を生成するステップ；次いで前記中間体に、触媒の存在下で、対応する有機ホウ酸又はボレートを用いて C - C 結合形成反応を施して式 (I) の 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体 (Z は請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の式 (I) において定義される通りである) を生成するステップ；及び、任意で、得られた化合物に誘導体化をさらに施して他の式 (I) の化合物を生成するステップ、を含む方法。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の 2 - アルキル - 若しくは 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩を含み、任意で薬学的に許容される賦形剤を含

む医薬組成物。

【請求項 2 1】

抗腫瘍性医薬の製造における、請求項 1 ～ 1 8 のいずれかに記載の 2 - アルキル - 若しくは 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 2 2】

腫瘍が、白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肝臓がん、胃がん、乳がん、胆管細胞癌、脾臓がん、肺がん、結腸直腸がん、骨肉腫、ヒト子宮頸がん、神経膠腫、鼻咽腔癌、喉頭癌、食道がん、中耳腫瘍、黒色腫及び前立腺がんから選択される、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

請求項 1 ～ 1 8 のいずれかに記載の 2 - アルキル - 若しくは 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩を含む抗腫瘍剤。

【請求項 2 4】

腫瘍が、白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肝臓がん、胃がん、乳がん、胆管細胞癌、脾臓がん、肺がん、結腸直腸がん、骨肉腫、ヒト子宮頸がん、神経膠腫、鼻咽腔癌、喉頭癌、食道がん、中耳腫瘍、黒色腫及び前立腺がんから選択される、請求項 2 3 に記載の抗腫瘍剤。

【請求項 2 5】

抗腫瘍剤として使用するための、請求項 1 ～ 1 8 のいずれかに記載の 2 - アルキル - 若しくは 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

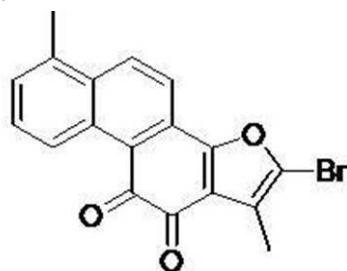
【請求項 2 6】

腫瘍が、白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肝臓がん、胃がん、乳がん、胆管細胞癌、脾臓がん、肺がん、結腸直腸がん、骨肉腫、ヒト子宮頸がん、神経膠腫、鼻咽腔癌、喉頭癌、食道がん、中耳腫瘍、黒色腫及び前立腺がんから選択される、請求項 2 5 に記載の 2 - アルキル - 若しくは 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 7】

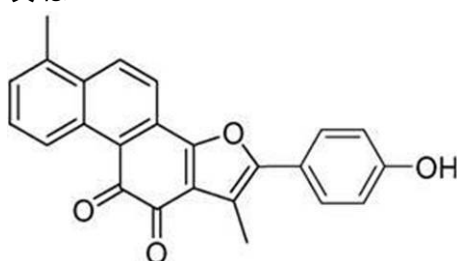
以下の式の中 intermediate 化合物。

【化 5】



2-ブロモタンシノン

又は



BS-TA-31

