

【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2015-500801(P2015-500801A)

【公表日】平成27年1月8日(2015.1.8)

【年通号数】公開・登録公報2015-002

【出願番号】特願2014-543762(P2014-543762)

【国際特許分類】

C 07 D 307/77 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 K 31/343 (2006.01)

C 07 D 405/12 (2006.01)

A 61 K 31/4525 (2006.01)

【F I】

C 07 D 307/77 C S P

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 K 31/343

C 07 D 405/12

A 61 K 31/4525

【手続補正書】

【提出日】平成27年11月13日(2015.11.13)

【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-アミノ化メチレン又は2-エステル化メチレンタンシノンI誘導体

【化1】



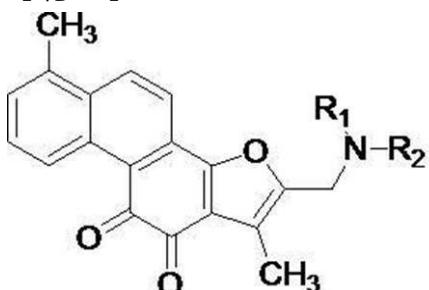
■

(式中、Xは窒素又は酸素であり；

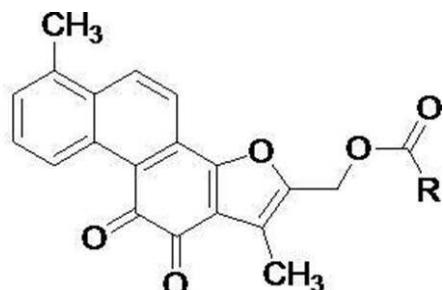
Xが窒素であり、Yが(R<sub>1</sub> R<sub>2</sub>)である場合、式(I)の化合物は式I-1の2-ア

ミノ化メチレンタンシノン I であり； X が酸素であり、 Y が - ( C O ) R である場合、式 ( I ) の化合物は式 I - 2 の 2 - エステル化メチレンタンシノン I であり、

## 【化 2】



I-1



I-2

式中、 R 、 R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、 H 、置換若しくは非置換の C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> アルキル、置換若しくは非置換の C<sub>2</sub> - C<sub>18</sub> アルケニル又はアルキニル、置換若しくは非置換の C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル又はシクロアルケニル、置換若しくは非置換のアリール及び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なる群から選択される；又は R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって非芳香族窒素含有ヘテロシクリル又は窒素含有ヘテロアリールを形成する；上記置換基のそれぞれは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、チオール、カルボキシル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 置換アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルチオからなる群から選択される 1 つ又は 2 つ以上の置換基で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】

X が窒素である、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 3】

R<sub>1</sub> が H 、メチル又はエチルであり； R<sub>2</sub> が、ヒドロキシル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アミノ - 酸エステル基（アミノは、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシカルボニルで置換されていてもよい）、及び、炭素 - 炭素二重結合を含有していてもよい C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ジカルボン酸エステル基（その中の 1 つのカルボキシルが C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルでエステル化されていてもよい）からなる群から選択される置換基で置換された C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルである、

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 4】

R<sub>1</sub> が H 又はメチルであり； R<sub>2</sub> が置換基で置換されたエチルである、請求項 3 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】

置換基が、ヒドロキシル、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、tert - バレリルオキシ、ピペリジルカルボニルオキシ、ピペラジニルカルボニルオキシ、モルホリニルカルボニルオキシ、ピロリジルカルボニルオキシ、イミダゾリジニルカルボニルオキシ、グリシンエステル基、N - tert - プトキシカルボニルグリシンエステル基、バリンエステル基、グルタミン酸エステル基、リシンエステル基、マロン酸モノエステル基、コハク酸モノエステル基、マレイン酸モノエステル基、メチルマレイン酸エステル基、グルタル酸モノエステル基、アジピン酸モノエステル基及びピメリン酸モノエステル基からなる群から選択される、請求項 3 又は 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】

フェニル環上でハロゲンで置換されていてもよいベンジルによって四級化されている、請求項 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。

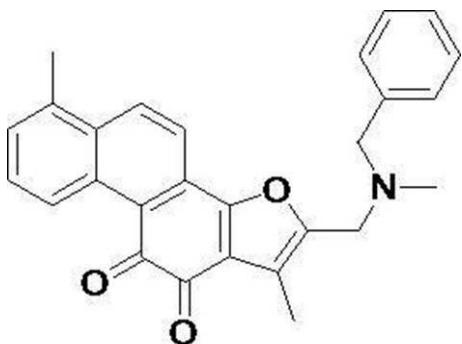
## 【請求項 7】

X が酸素又は硫黄であり、R が、ヒドロキシル若しくはハロゲンで置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、又はヒドロキシル若しくはハロゲンで置換されていてもよいアリール若しくはヘテロアリールである、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 8】

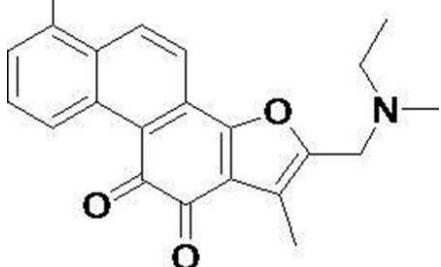
以下の化合物

## 【化 3】



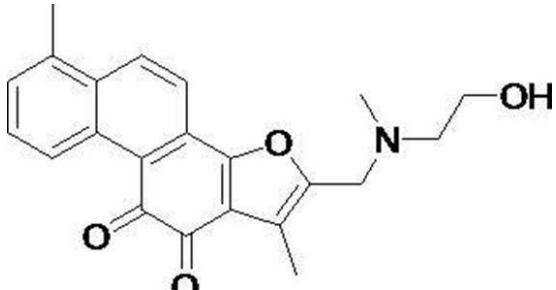
BS-TA-B01

## 2 - (N - メチルベンジルアミノ) メチル - タンシノン I



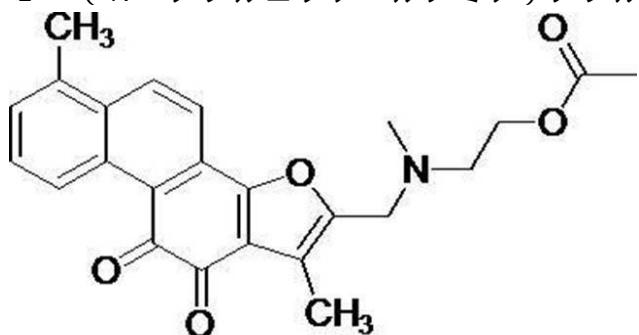
BS-TA-B03

## 2 - (N - メチルエチルアミノ) メチル - タンシノン I



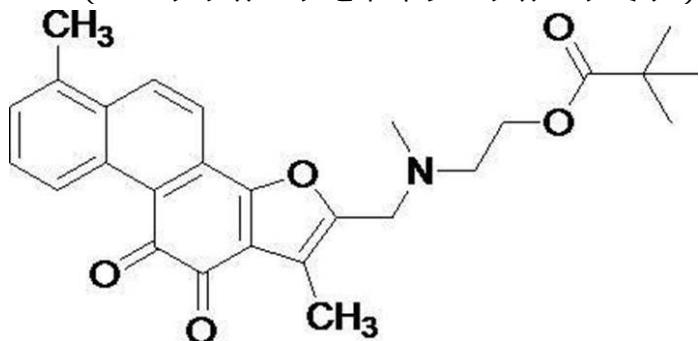
BS-TA-B17

2 - ( N - メチルエタノールアミノ ) メチル - タンシノン I



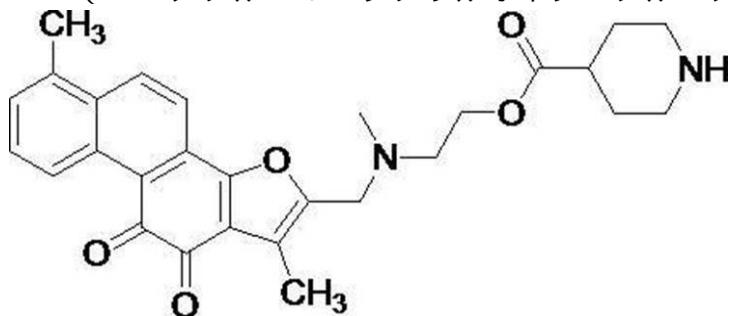
**BS-TA-61**

2 - ( N - メチル - アセトキシエチル - アミノ ) メチル - タンシノン I



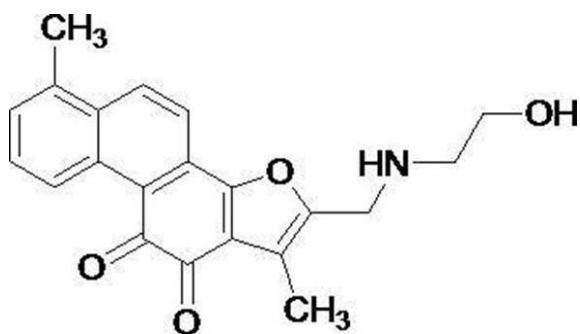
**BS-TA-62**

2 - ( N - メチル - t - プチリルオキシエチル - アミノ ) メチル - タンシノン I

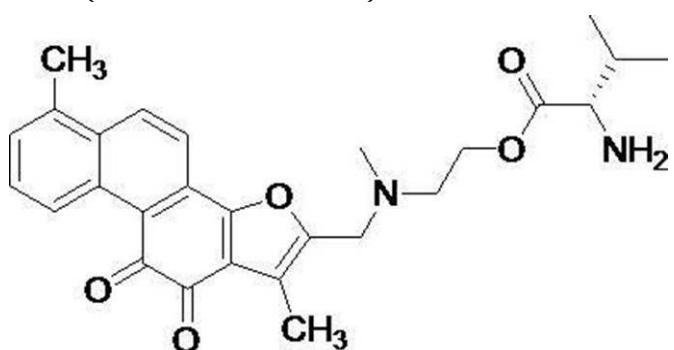


**BS-TA-64**

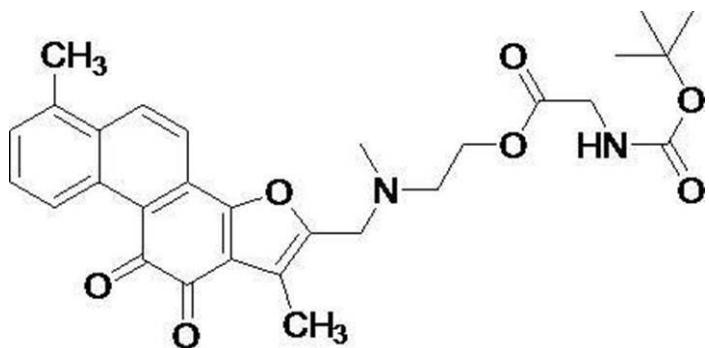
2 - ( ( N - メチル - ( 4 - ピペリジルカルボニル ) オキシエチル - アミノ ) ) メチル - タンシノン I

**BS-TA-65**

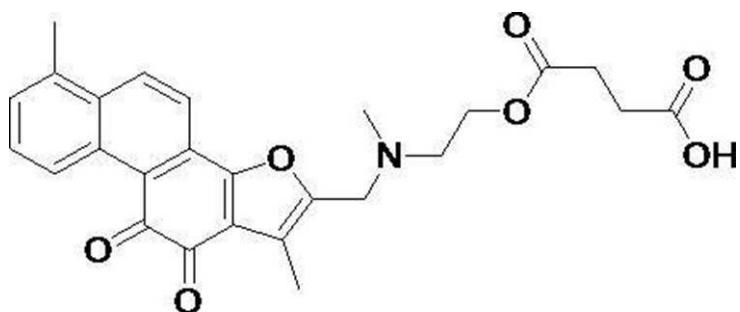
2 - (エタノールアミノ)メチル - タンシノン I

**BS-TA-71**

2 - (N - メチル - L - バリルオキシエチル - アミノ)メチル - タンシノン I

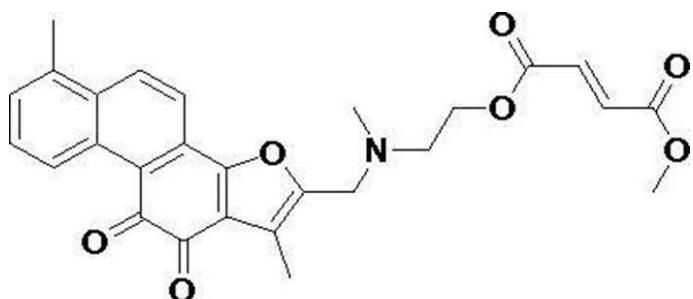
**BS-TA-72**

2 - (N - メチル - B o c - グリシルオキシエチル - アミノ)メチル - タンシノン I



BS-TA-73

2 - ( N - メチル - モノスクシニルオキシエチル - アミノ ) メチル - タンシノン I



BS-TA-74

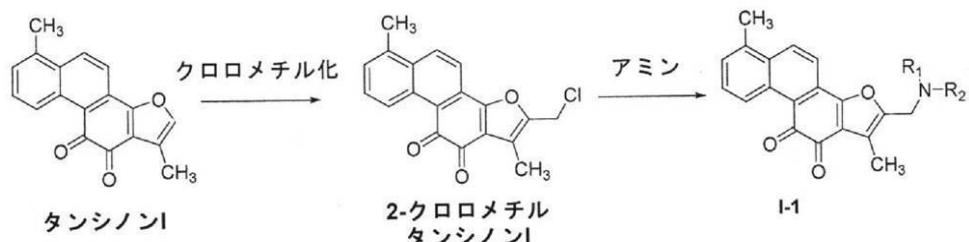
2 - ( N - メチル N - ( メトキシカルボニルアクリロキシエチル ) - アミノ ) メチル - タンシノン I

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 9】

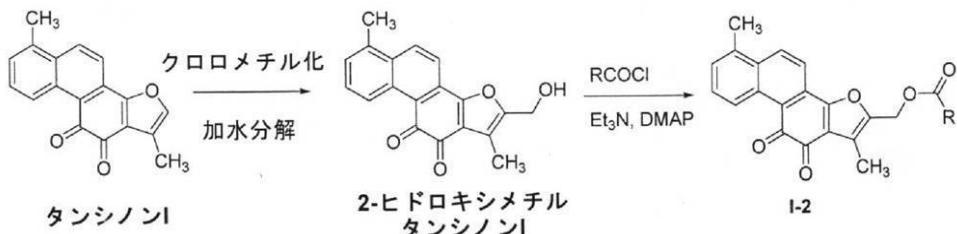
式 ( I ) の化合物を調製する方法であつて、

【化 4】



最初にタンシノン I (TA) にクロロメチル化を施して 2 - クロロメチルタンシノン I 中間体を生成するステップ；次いで得られた 2 - クロロメチルタンシノン I をアルカリの存在下で対応する有機アミンと反応させて式 (I-1) の 2 - アミノ化メチレンタンシノン I (R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の式 (I-1) 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、又は

## 【化5】



最初にタンシノンⅠ( T A )にヒドロキシメチル化を施して2 - ヒドロキシメチルタンシノンⅠ中間体を生成するステップ; 次いで得られた2 - ヒドロキシメチルタンシノンⅠをアルカリの存在下で対応する有機アシルクロリド又は酸無水物と反応させて式( I - 2 )の2 - エステル化メチレンタンシノンⅠ( R は請求項1 ~ 8 のいずれかに記載の式( I - 2 )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10】

請求項1 ~ 8 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11】

抗腫瘍性医薬の製造における、請求項1 ~ 8 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の使用。

## 【請求項12】

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、膵臓がん、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11に記載の使用。

## 【請求項13】

請求項1 ~ 8 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を含む、腫瘍に罹患している対象の治療剤。

## 【請求項14】

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、膵臓がん、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13に記載の治療剤。

## 【請求項15】

抗腫瘍剤として使用するための、請求項1 ~ 8 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16】

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、膵臓がん、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。