

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2004-522779(P2004-522779A)

【公表日】平成16年7月29日(2004.7.29)

【年通号数】公開・登録公報2004-029

【出願番号】特願2002-567297(P2002-567297)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/473 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 D 209/60 (2006.01)

C 0 7 D 221/10 (2006.01)

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/473

A 6 1 P 35/00

C 0 7 D 209/60

C 0 7 D 221/10

C 0 7 D 401/06

【手続補正書】

【提出日】平成17年2月9日(2005.2.9)

【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

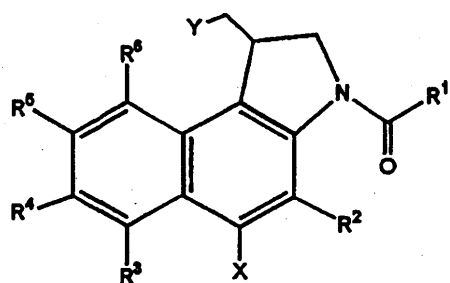
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

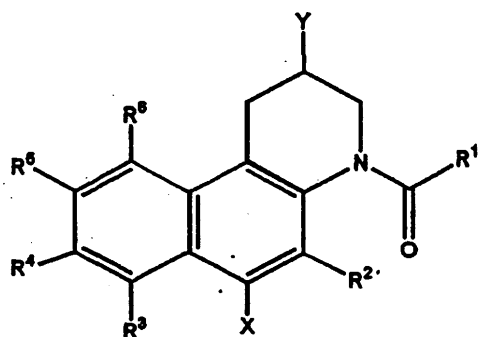
【請求項1】

動物の治療による腫瘍の処置の方法において使用するための組成物の製造における一般式
IまたはI Aの化合物あるいはその塩の使用：

【化1】



I



IA

(ここで、XはHであり；

Yは、脱離基であり；

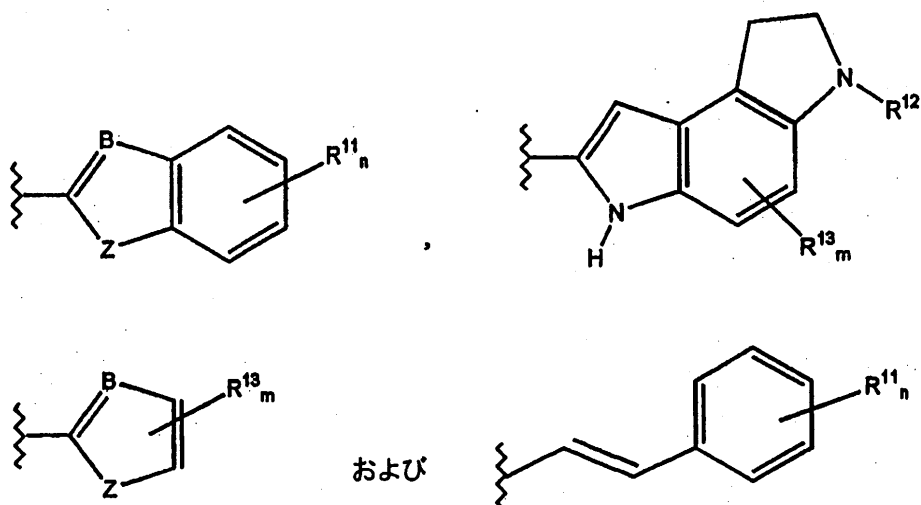
R¹は、-Ar、-NH₂、R⁷または-OR⁷であり；

R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、各々独立して、H、C₁-₄アルキル、-OH、C₁-₄アルコキシ、-CN、Cl、Br、I、-NO₂、-NH₂、-NHR¹⁶、-NR¹⁶₂、-N⁺R¹⁶₃、-NHCOR⁸、-COOH、-CONHR⁹、-NHCOOR⁹および-COOR⁹から選択され；

R⁷、R⁸およびR⁹は、独立して、C₁-₄アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、C₇-₁₂-アラルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールおよびリガンドから選択され；

Arは、

【化2】



および

から選択され(ここで、Bは、NまたはCR¹⁰であり；

R¹⁰は、OH、C₁-₄アルコキシ、C₁-₄アルキル、-NO₂、-NH₂、-CN、Cl、Br、I、-NHCOR¹⁴、-COOH、-CONHR¹⁵、-NHCOOR¹⁵、-COOR¹⁵およびHから選択され；

Zは、O、S、-CH=CH-またはNHであり；

各 R^{11} は、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{16}$ 、 $-NR^{16}_2$ 、 $-N^+R^{16}_3$ 、 $-CN$ 、Cl、Br、I、 $-NHCOR^{14}$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHR^{15}$ 、 $-NHCOOR^{15}$ および $COOR^{15}$ から選択され；

n は、0 ~ 4 の範囲の整数であり；

R^{12} は、H、 $-COAr^1$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COR^{15}$ または $-COOR^{15}$ であり；

各 R^{13} は、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{16}$ 、 $-NR^{16}_2$ 、 $-N^+R^{16}_3$ 、 $-CN$ 、Cl、Br、I、 $-NHCOR^{14}$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHR^{15}$ 、 $-NHCOOR^{15}$ および $-COOR^{15}$ から選択され；

m は、0、1 または 2 であり；

R^{14} は、 C_{1-4} アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換されたヘテロアリール、 C_{7-12} アラルキル、 Ar^1 およびリガンドから選択され；

R^{15} は、 C_{1-4} アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、 C_{7-12} - アラルキルおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールおよびリガンドから選択され；

各 R^{16} は、独立して、 C_{1-4} アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、 C_{7-12} - アラルキルおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され；そして

Ar^1 は、Ar と同じ基から選択される（但し、任意の 1 つの環における多くとも 1 つの基 R^{11} または R^{13} が基 Ar^1 を含む））

【請求項 2】

動物がヒトである、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

Y が、 $-OCOOR^{17}$ 、 $-OCONHR^{18}$ 、Cl、Br、I および $-OSOOR^{19}$ （ここで、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、 C_{1-4} アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、 C_{7-12} - アラルキルおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択される）から選択される、先の請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項 4】

治療による動物の処置における使用のための請求項 1 および 3 のいずれかにおいて定義されるような一般式 I の化合物。

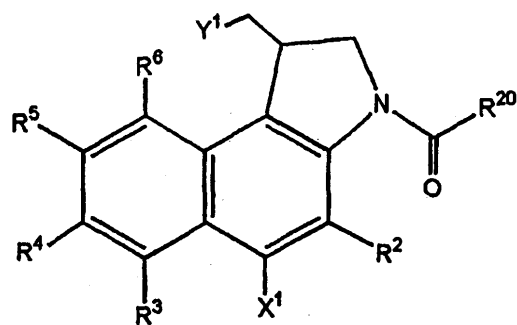
【請求項 5】

請求項 1 および 3 のいずれかに定義されるような一般式 I の化合物ならびに薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物。

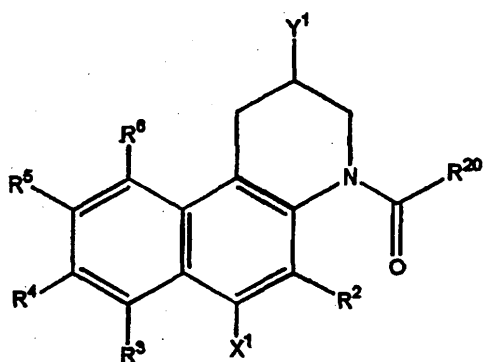
【請求項 6】

一般式 II または II A の化合物あるいはその塩

【化 3】



II



IIA

(ここで、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 は、請求項1に定義されるとおりであり；

X^1 は、Hであり；

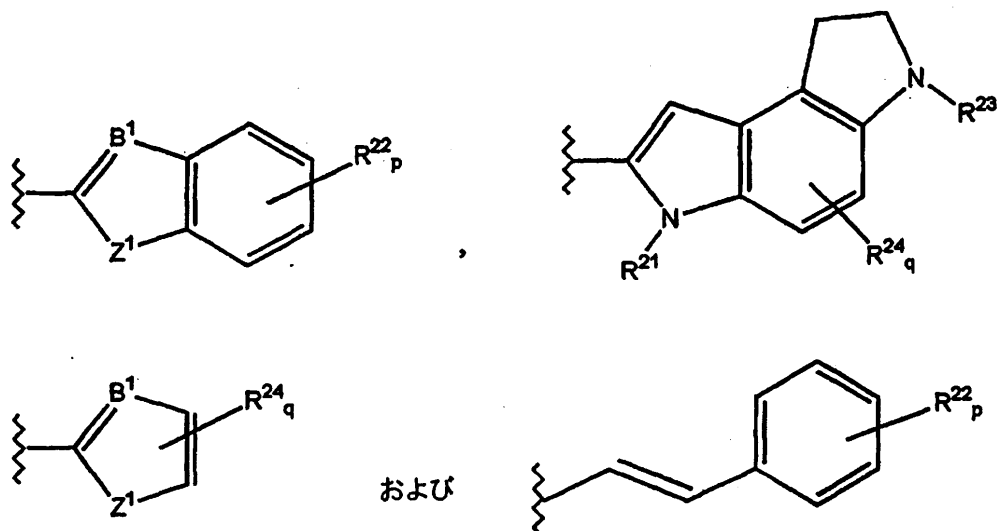
Y^1 は、脱離基であり；

R^{20} は、 R^7 、 $-OR^7$ 、 NH_2 または Ar^2 であり；

R^7 は、 C_{1-4} アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリーールおよびリガンドから選択され；

Ar^2 は、

【化4】



から選択され(ここで、 B^1 は、Nまたは CR^{22} であり；

Z^1 は、O、S、 $-CH=CH-$ 、または NR^{21} であり；

R^{21} は、アミン保護基であり；

各 R^{22} は、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 NO_2 、 $-NHR^{21}$ 、 $-NHR^{26}$ 、 $-NR^{26}_2$ 、 $-N^+R^{26}_3$ 、 $-CN$ 、Cl、Br、I、 $-NHCOR^{25}$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHR^7$ および $-COOR^7$ から選択され；

pは、0～4の範囲の整数であり；

R^{23} は、H、 $COAr^3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOH$ または $-COR^7$ であるか、あるいはアミン保護基であり；

各 R^{24} は、OH、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 NO_2 、 $-NHR^{21}$ 、 $-NHR^{26}$ 、 $-NR^{26}_2$ 、 $-N^+R^{26}_3$ 、 $-CN$ 、Cl、Br、I、 $-NHCO R^{25}$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHR^7$ 、および $-COOR^7$ から選択され；

q は 0、1 または 2 であり；

R^{25} は、 C_{1-4} アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換されたヘテロアルキル、 C_{7-12} - アラルキル、 Ar^3 およびリガンドから選択され；

R^{26} は、 C_{1-4} アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、 C_{7-12} - アラルキルおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され；そして

Ar^3 は、 Ar^2 と同じ基から選択される（但し、任意の 1 つの環における多くとも 1 つの基 R^{22} または R^{24} が基 Ar^3 を含む。））

【請求項 7】

Y^1 が、 $-OCOOR^{17}$ 、 $-OCONHR^{18}$ 、Cl、Br、I および $-OSOOR^{19}$ （ここで、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、 C_{1-4} アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、 C_{7-12} - アラルキル、および必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択される）から選択される、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

以下から選択される、請求項 6 に記載の化合物：

3 - (tert - ブチルオキシカルボニル) - 1 - (クロロメチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ベンズ[e]インドール；

1 - (クロロメチル) - 3 - [(5 - メトキシインドール - 2 - イル)カルボニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H ベンズ[e]インドール；

4 - クロロ - 1 - ((tert - ブチルオキシ)カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5, 6 - ベンゾキノリン；および

4 - クロロ - 1 - ((5 - メトキシインドール - 2 - イル)カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5, 6 - ベンゾキノリン。

【請求項 9】

治療による動物の処置における使用のための請求項 6 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

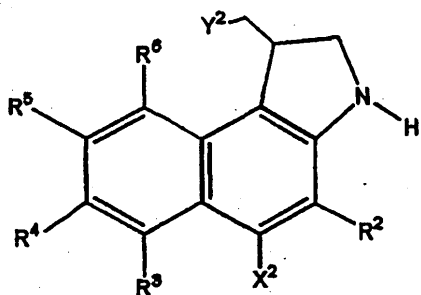
【請求項 10】

請求項 6 ~ 8 のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

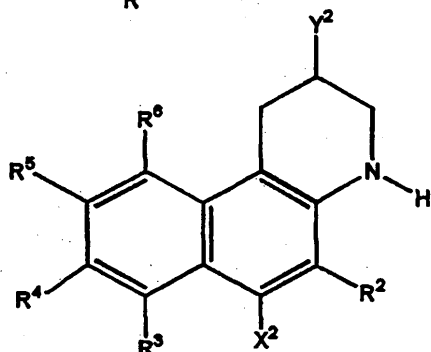
【請求項 11】

式 III または III A の化合物

【化 5】



III



IIIA

(ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は請求項1に定義されるとおりであり；
 X^2 は、Hであり；そして
 Y^2 は、脱離基あるいはヒドロキシルまたは保護ヒドロキシル基である)

が一般式IV

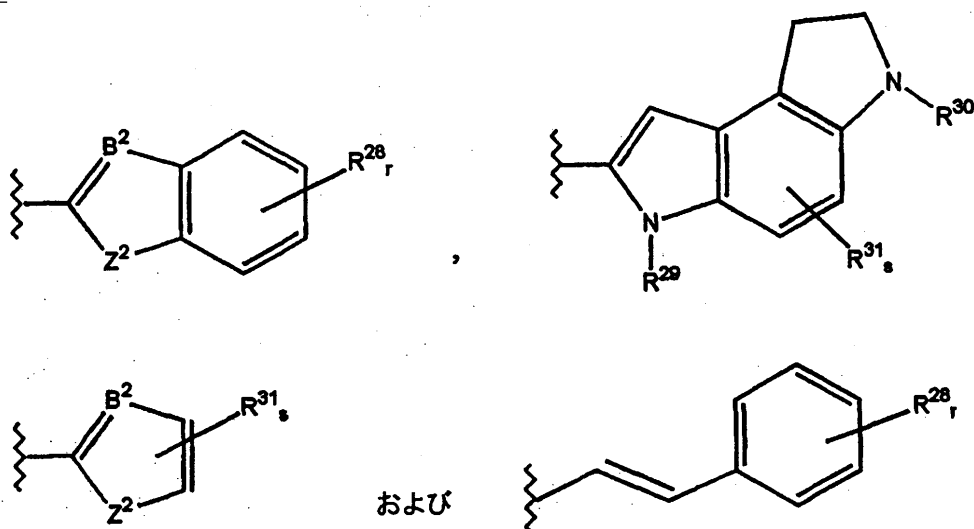


IV

(ここで、 R^{27} は、 C_{1-4} アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールおよび Ar^4 から選択され；

Ar^4 は

【化6】



および

から選択され(ここで、 B^2 は、Nまたは CR^{32} であり；

Z^2 はO、S、 $-CH=CH-$ または NR^{33} であり；

各 R^{28} は、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキル、 NO_2 、CN、Cl、Br、 $-NHR^3$ 、 $-NHR^{35}$ 、 $-NR^{35}_2$ 、 $-N^+R^{35}_3-$ 、 $-NHCOR^{34}$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHR^{36}$ および $-COOR^{36}$ から選択され；

rは0~4の範囲の整数であり；

R^{29} は、アミン保護基であり；

R^{30} は、アミン保護基、 $-CONH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COR^{36}$ または $-COAr^5$ であり

;

各 R^{31} は、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキル、 NO_2 、 $-CN$ 、 Cl 、 Br 、 $-NH$
 R^{33} 、 $-NHR^{35}$ 、 $-NR^{35}_2$ 、 $-N^+R^{35}_3$ 、 I 、 $-NHCOOR^{34}$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH$
 R^{36} 、および $-COOR^{35}$ から選択され；

s は、0、1 または 2 であり；

R^{32} は、 H 、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキル、 NO_2 、 CN 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-NH$
 R^{33} 、 $-NHR^{35}$ 、 $-NR^{35}_2$ 、 $-N^+R^{35}_3$ 、 $-NHCOOR^{34}$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH$
 R^{36} および $-COOR^{36}$ から選択され；

R^{33} は、アミン保護基であり；

R^{34} は、 Ar^5 、 C_{1-4} -アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキ
 ル、必要に応じて置換されたヘテロアリールおよびリガンドから選択され；

R^{35} は、 C_{1-4} -アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキルおよ
 び必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され；

R^{36} は、 C_{1-4} -アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキル、必要
 に応じて置換されたヘテロアリールおよびリガンドから選択され；

Ar^5 は、 Ar^4 と同じ基から選択され、そして

Y^3 は脱離基である（但し、任意の 1 つの環における多くとも 1 つの R^{28} または R^{31} が $NHCOAr^5$ である。））

の化合物と反応される、合成方法。

【請求項 1 2】

アミドカップリング剤の存在下において行われる請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

生成物が、引き続き、任意または全ての基 R^{29} （もしあるならば）および / または任意ま
 たは全ての基 R^{33} （もしあるならば）が H により置換されるアミン脱保護工程にかけられ
 る、請求項 1 1 または 1 2 に記載の方法。

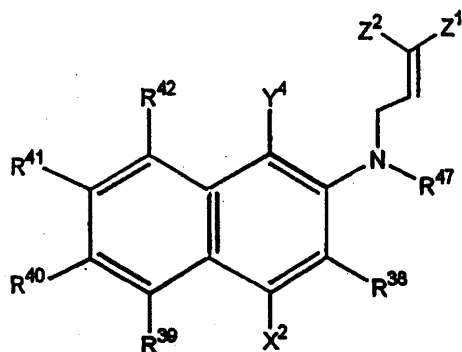
【請求項 1 4】

Y^2 が、 $-OCOOR^{17}$ 、 $-OCONHR^{18}$ 、 Cl 、 Br 、 I および $-OSOOR^{19}$ （こ
 こで、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、 C_{1-4} -アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキル、および必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択される）から
 選択される、請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 5】

一般式 VI

【化 7】



VI

の化合物（ここで、 $R^{38} \sim R^{42}$ 、 X^2 および Y^2 は、式 III の化合物における場合と同じ
 であり；

R^{47} は、アミン保護基であり；

Z^1 および Z^2 のうち一方が Y^5 であり且つ他方が H であり；

Y^5 は、 Y^2 と異なるまたは同じである脱離基であり；そして

Y^4 がラジカル脱離基である）

が触媒の存在下においてアリールラジカル-アルケン環化工程を経て環化される環化工程

を含む一連の予備工程において、式 I I I または I I I A の化合物が生産される、請求項 1 1 ~ 1 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 6】

Z¹ が Y² であり、且つ環化工程がフリーラジカルの存在下において行われ、ジヒドロピロール環が形成される、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

フリーラジカルがアゾイソブチロニトリルから生成されるか、または 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジニルオキシフリーラジカルである、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 8】

触媒がトリブチルスズハイドライドである、請求項 1 6 または 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

Z² が Y⁵ であり、Y⁵ がトリアルキルスズラジカルであり、且つ環化工程がパラジウム錯体の存在下において行われ、テトラヒドロキノリン（これが酸化され、エポキシドを形成し、次いでこのエポキシドが還元され、アルコール化合物を形成する）を形成し、Y² がヒドロキシル以外であるならば、そのヒドロキシル基が引き続き Y² へ転換される（c o n v e i t e d）、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 0】

Y⁴ がハロゲンである、請求項 1 5 ~ 1 9 のいずれかに記載の方法。