

【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

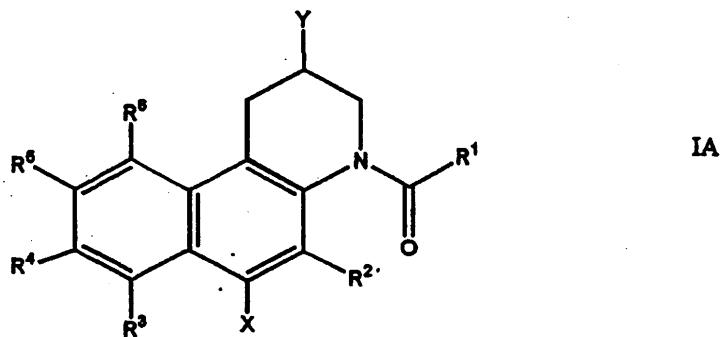
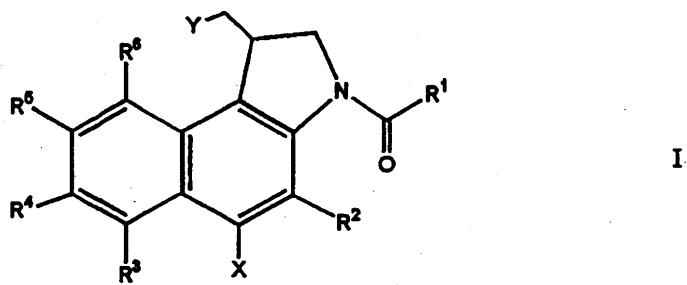
【補正の内容】

【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IAの化合物あるいはその塩の使用：

【化1】



(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；

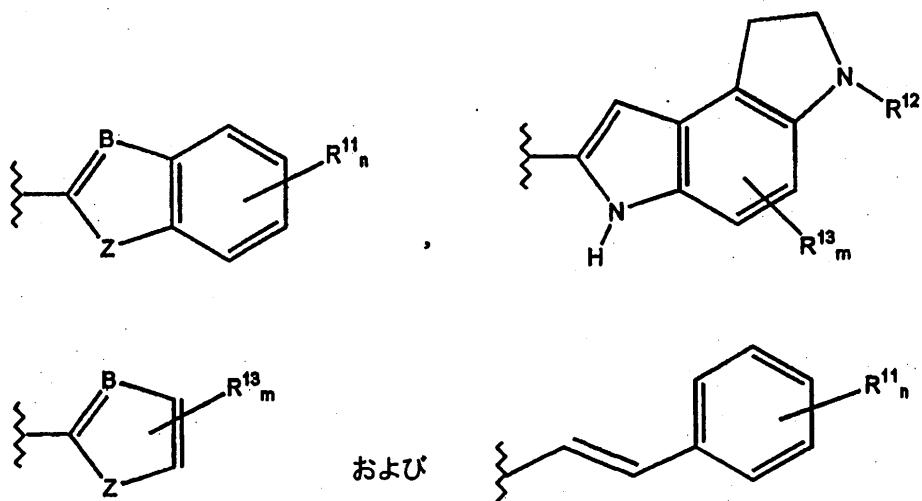
R²、R³、R⁴ R⁵およびR⁶は、各々独立して、H、C₁₋₄アルキル、-OH、C₁₋₄アルコキシ、-CN、Cl、Br、I、-NO₂、-NH₂、-NHR¹⁶、-NR¹⁶₂、-N⁺R¹⁶₃；-NHCOR⁸、-COOH、-CONHR⁹、-NHCOOR⁹および-COOR⁹

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】



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 R¹¹は、O H、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル、-N O₂、-N H₂、-N H R¹⁶、-N R¹⁶₂、-N⁺R¹⁶₃、-C N、C l、Br、I、-N H C O R¹⁴、-C O O H、-C O N H R¹⁵、-N H C O O R¹⁵およびC O O R¹⁵から選択され；

nは、0～4の範囲の整数であり；

R¹²は、H、-C O A r¹、-C O N H₂、-C O O H、-C O R¹⁵または-C O O R¹⁵であり；

各 R¹³は、O H、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル、-N O₂、-N H₂、-N H R¹⁶、-N R¹⁶₂、-N⁺R¹⁶₃、-C N、C l、Br、I、-N H C O R¹⁴、-C O O H、-C O N H R¹⁵、-N H C O O R¹⁵および-C O O R¹⁵から選択され；

mは、0、1または2であり；

R¹⁴は、C₁₋₄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、C₇₋₁₂-アラルキル、A r¹およびリガンドから選択され；

R¹⁵は、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 R¹⁶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

A r¹は、A r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R¹¹またはR¹³が基A r¹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、-O C O O R¹⁷、-O C O N H R¹⁸、C l、Br、Iおよび-O S O O R¹⁹（ここで、R¹⁷、R¹⁸およびR¹⁹は、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。

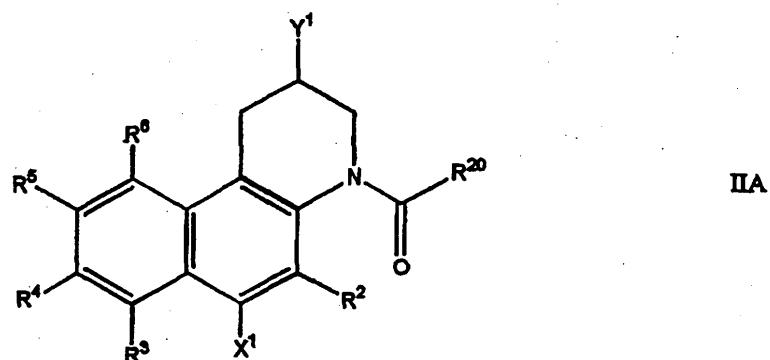
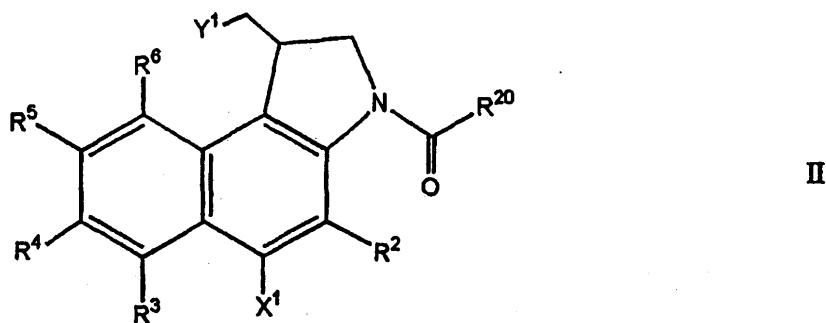
【請求項5】

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IIAの化合物あるいはその塩

【化3】



(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；

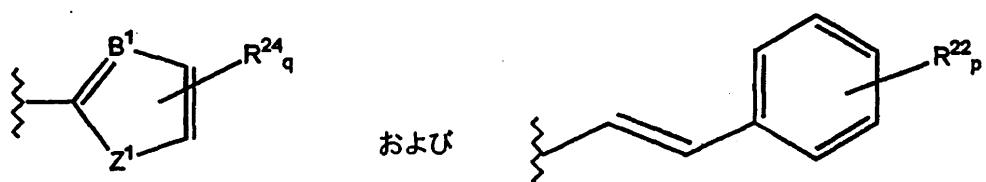
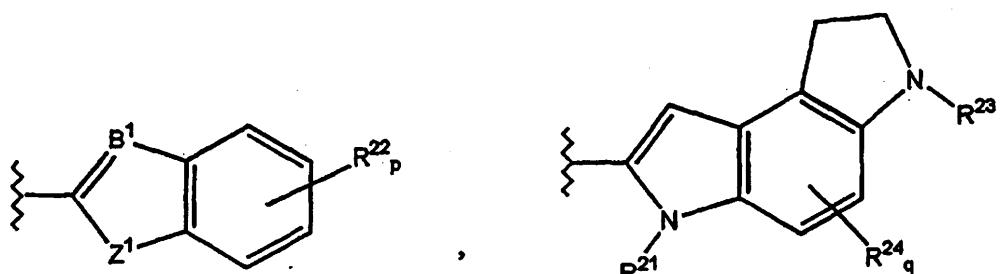
Y^1 は、脱離基であり；

R^{20} は、 R^7 、-OR⁷、NH₂またはAr²であり；

R^7 は、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；

Ar²は、

【化4】



から選択され（ここで、B¹は、NまたはCR²²であり；

Z¹は、O、S、-CH=CH-、またはNR²¹であり；

R²¹は、アミン保護基であり；

各R²²は、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル、NO₂、-NHR²¹、-NHR²⁶、-NR²⁶₂、-N⁺R²⁶₃、-CN、Cl、Br、I、-NHCOOR²⁵、-COOH、-CONHR⁷および-COOOR⁷から選択され；

pは、0~4の範囲の整数であり；

R^{23} は、 H 、 $C O A r^3$ 、 $-C O N H_2$ 、 $-C O O H$ または $-C O R^7$ であるか、あるいはアミン保護基であり；

各 R^{24} は、 $O H$ 、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 $N O_2$ 、 $-N H R^{21}$ 、 $-N H R^{26}$ 、 $-N R^{26}_2$ 、 $-N^+R^{26}3$ 、 $-C N$ 、 $C l$ 、 $B r$ 、 I 、 $-N H C O R^{25}$ 、 $-C O O H$ 、 $-C O N H R^7$ 、および $-C O O R^7$ 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、 $A r^3$ 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

$A r^3$ は、 $A r^2$ 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 $A r^3$ を含む。）））

【請求項7】

Y^1 が、 $-O C O O R^{17}$ 、 $-O C O N H R^{18}$ 、 $C l$ 、 $B r$ 、 I および $-O S O O R^{19}$ （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-3H-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-3H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。

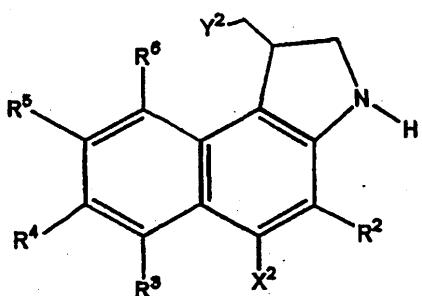
【請求項10】

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。

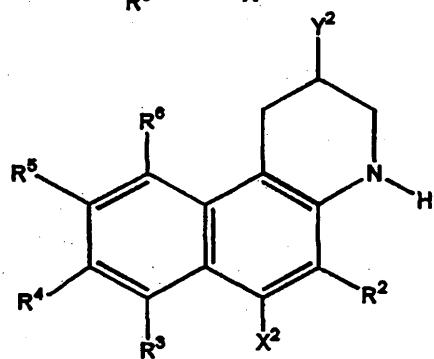
【請求項11】

式IIまたはIIAの化合物

【化5】



III



IIIA

(ここで、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は請求項1に定義されるとおりであり；X²は、Hであり；そして

Y²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)

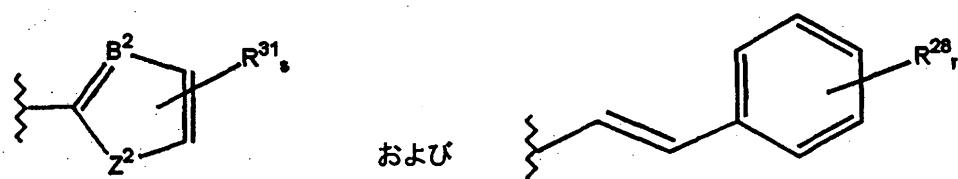
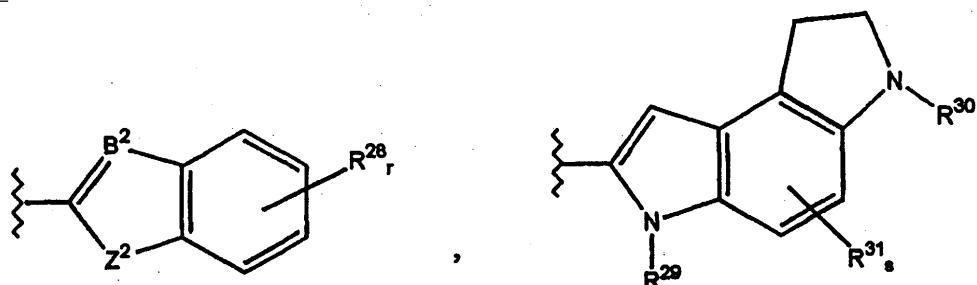
が一般式IV



(ここで、R²⁷は、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Ar⁴から選択され；

Ar⁴は

【化6】



から選択され(ここで、B²は、NまたはCR³²であり；

Z²はO、S、-CH=CH-またはNR³³であり；

各R²⁸は、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキル、NO₂、CN、Cl、Br、-NHR³₃、-NHR³⁵₅、-NR³⁵₂、-NR³⁵₃-、-NHCOR³⁴、-COOH、-CONHR

³⁶および-COOOR³⁶から選択され；

rは0~4の範囲の整数であり；

R²⁹は、アミン保護基であり；

R³⁰は、アミン保護基、-CONH₂、-COOH、-COR³⁶または-COAr⁵であり

;

各 R³¹は、 C₁₋₄-アルコキシ、 C₁₋₄-アルキル、 NO₂、 -CN、 Cl、 Br、 -NH R³³、 -NHR³⁵、 -NR³⁵₂、 -N⁺R³⁵₃、 I、 -NHCOR³⁴、 -COOH、 -CO NH R³⁶、 および -COOR³⁵から選択され；

sは、0、1または2であり；

R³²は、 H C₁₋₄-アルコキシ、 C₁₋₄アルキル、 NO₂、 CN、 Cl、 Br、 I、 -NH R³³、 -NHR³⁵、 -NR³⁵₂、 -N⁺R³⁵₃、 -NHCOR³⁴、 -COOH、 -CONH R³⁶ および COOR³⁵から選択され；

R³³は、アミン保護基であり；

R³⁴は、 Ar⁵、 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；

R³⁵は、 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；

R³⁶は、 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；

Ar⁵は、 Ar⁴と同じ基から選択され、そして

Y³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R²⁸またはR³¹がNHC OA r⁵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 R²⁹（もしあるならば）および / または任意または全ての基 R³³（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。

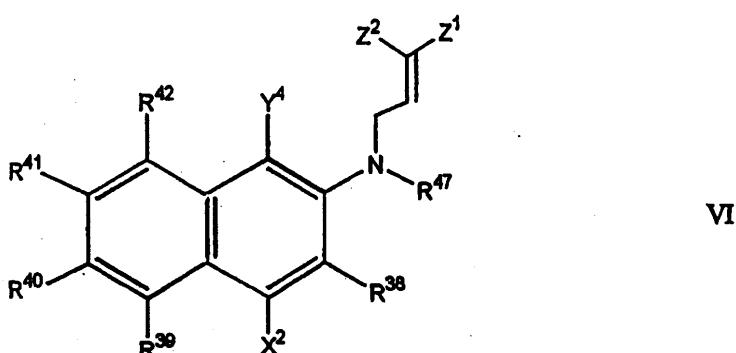
【請求項 1 4】

Y²が、 -OCOOR¹⁷、 -OCO NH R¹⁸、 Cl、 Br、 I および -OSOOR¹⁹（ここで、 R¹⁷、 R¹⁸ および R¹⁹ は、 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、 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、 R³⁸ ~ R⁴²、 X² および Y² は、式 III の化合物における場合と同じであり；

R⁴⁷ は、アミン保護基であり；

Z¹ および Z² のうち一方が Y⁵ であり且つ他方が H であり；

Y⁵ は、 Y² と異なるまたは同じである脱離基であり；そして

Y⁴ 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 II または I I IA 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】

Z^1 が Y^2 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】

触媒がトリプ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】

Z^2 が Y^5 であり、 Y^5 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、テトラハイドロキノリン（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、 Y^2 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 Y^2 へ転換される（convited）、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 0】

Y^4 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。