

【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 17 年 8 月 11 日 (2005.8.11)

【公表番号】特表 2001-507029(P2001-507029A)

【公表日】平成 13 年 5 月 29 日 (2001.5.29)

【出願番号】特願平 10-528770

【国際特許分類第 7 版】

C 07 D 305/14

A 61 K 31/337

A 61 P 35/00

【F I】

C 07 D 305/14

A 61 K 31/337

A 61 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成 16 年 11 月 26 日 (2004.11.26)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手 続 補 正 書

平成 年 16.11.26 月 日

特許庁長官 小 川 洋 殿



1. 事件の表示 平成 10 年特許願第 5 2 8 7 7 0 号

2. 補正をする者

事件との関係 出 願 人

名 称 ブリストル - マイヤーズ スクイブ カンパニー



3. 代 理 人

住 所 東京都千代田区丸の内 3 丁目 3 番 1 号
電話 (代) 3211-8741

氏 名 (5995) 弁理士 中 村 稔



4. 補正命令の日付 自 発

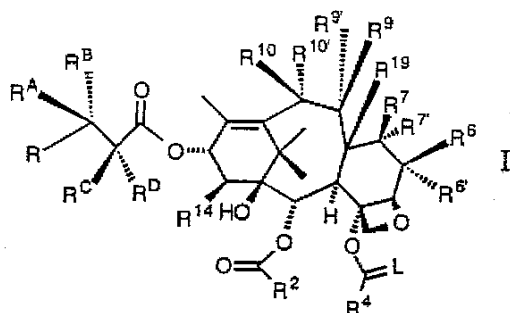
5. 補正対象書類名 明細書

6. 補正対象項目名 請求の範囲

7. 補正の内容 別紙記載の通り

請求の範囲

1. 式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩：



式中、

R はアリール、置換アリール、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₃₋₆ シクロアルキル、又はヘテロアリール；

R^A は水素；

R^B は-NHC(O)-アリール、-NHC(O)-置換アリール、-NHC(O)-ヘテロアリール、-NHC(O)OCH₂Ph、-NHC(O)O-(C₁₋₆ アルキル)又は-NHC(O)O-(C₃₋₆ シクロアルキル)；

R^C は水素；

R^D はヒドロキシ、-OC(O)R^X、-OC(O)OR^X、OP(O)(OH)₂、OCH₂OP(O)(OH)₂、-OCH₂OCH₂OP(=O)(OH)₂、OP(O)(OH)₂ ベース、OCH₂OP(O)(OH)₂ ベース、-OCH₂OCH₂OP(=O)(OH)₂ ベース、
-(OCH₂)_mOC=OCH₂NHR^X、-(OCH₂)_mOC(=O)CH(R'')NR'₆R'₇、
-OCOCH₂CH₂NH₃⁺HCOO⁻、-OCOCH₂CH₂COOH、-OCO(CH₂)₃COOH、
-OC(O)(CH₂)_aNR^FR^G(式中、a は 0-3)、-OC(O)CH₂CH₂C(O)OCH₂CH₂OH 又は
-OC(O)-Z-C(O)-R'；

Z は-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、1,2-シクロヘキサン又は 1,2-フェニレン；

R' は-OH、-OH ベース、-NR'₂R'₃、-OR'₃、-SR'₃、又は-OCH₂C(O)NR'₄R'₅；

R'₂ は-H 又は-CH₃；

R'₃ は-(CH₂)_jNR'₆R'₇ 又は(CH₂)_nN⁺R'₆R'₇R'₈X⁻ (式中、j は 1-3)；

R'_4 は-H 又は $-C_1-C_4$ アルキル;

R'_5 は-H、 $-C_1-C_4$ アルキル、ベンジル、ヒドロキシエチル、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 又はジメチルアミノエチル;

R'_6 及び R'_7 はそれぞれ独立に-H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、ベンジル又は R'_6 及び R'_7 は $\text{NR}'_6\text{R}'_7$ の窒素と一緒にピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ又は N-メチルピペリジノ基を形成する;

R'_8 は $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又はベンジル;

X^- はハライド;

ベースは NH_3 、 $(\text{HOC}_2\text{H}_4)_3\text{N}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{NH}$ 、 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$ 、N-メチルグルカミン、 NaOH 又は KOH ;

R^F 及び R^G はそれぞれ独立に-H 又は $-C_1-C_3$ アルキル、又は R^F 及び R^G は NR^FR^G の窒素と共に、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ又は N-メチルピペリジノ基を形成する;

R'' は-H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ フェニル、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、アミノ酸プロリンの残基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-\text{Y}^+$ 又は $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-\text{Y}^+$;

Y^+ は Na^+ 又は $\text{N}^+(\text{Bu})_4$;

R_2 はフェニル又は置換フェニル;

R_4 は C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル又は $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$;

L は O 又は S;

R^6 及び $R^{6'}$ は独立に水素、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-[\text{C}_{1-6} \text{ アルキル}(\text{OH})_m]$ 、 $-\text{S}-\text{エテニル}$ 、 $-\text{S}-\text{置換エテニル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Q}$ 、 $-\text{SCH}_2$ ハロゲン、 $-\text{SC}(\text{O})-[\text{C}_{1-6} \text{ アルキル}(\text{OH})_m]$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{N}(\text{W})_2$ 、 $-\text{SC}(\text{S})-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{N}(\text{W})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-[\text{C}_{1-6} \text{ アルキル}(\text{OH})_m]$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})_2^+\text{K}^-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}[\text{C}_{1-6} \text{ アルキル}(\text{OH})_m]$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}[\text{C}_{1-6} \text{ アルキル}(\text{OH})_m]_2$ 、 $-\text{S}-\text{S}-[\text{C}_{1-6} \text{ アルキル}(\text{OH})_m]$ 、 $-\text{S}-\text{S}-\text{置換フェニル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CN}$ 、

-SCH₂O[C₁₋₆ アルキル(OH)_m], -SCH(C₁₋₆ アルキル)O[C₁₋₆ アルキル(OH)_m],
 -SCH₂OCH₂OCH₃, -SCH₂S[C₁₋₆ アルキル(OH)_m],
 -SCH₂S(O)[C₁₋₆ アルキル(OH)_m], -SCH₂S(O)₂[C₁₋₆ アルキル(OH)_m],
 -S-ヘテロアリール又は-SCN;

m は 0、1、2 又は 3;

n は 0、1 又は 2;

S-置換エテニルは-S-C(R^H)=C(R^J)(R^K)、(式中、R^H、R^J及びR^Kの二つはそれぞれ H であり、かつ R^H、R^J及びR^Kの他の一つは C₁₋₃アルキル、CN、COOC₁₋₃アルキル、S(O)₂CH₃又はC(O)CH₃);

W は H 又は C₁₋₆アルキル;

Q は-[C₁₋₆ アルキル(OH)_m], -O(C₁₋₆ アルキル), -OCH₂CCl₃, -N(W)₂ 又は-C(O)OH;

R⁷は水素;

R⁷は水素、ヒドロキシ又はR¹⁹と一緒にシクロプロパン環を形成する;

R⁹及びR^{9'}は独立に水素又はヒドロキシ又はR⁹及びR^{9'}と一緒にオキソ(ケト)基を形成する;

R¹⁰は水素、ヒドロキシ又は-OC(O)-(C₁₋₆アルキル);

R^{10'}は水素;

R¹⁴は水素又はヒドロキシ;及び

R¹⁹はメチル又はR⁷と共にシクロプロパン環を形成する。

2. 下記を満たす、請求項1の化合物又はその薬学的に許容される塩:

式中、

R はフェニル、p-フルオロフェニル、p-クロロフェニル、p-ヒドロキシフェニル、p-トリル、イソプロピル、イソプロペニル、イソブテニル、イソブチル、シクロプロピル、フリル又はチエニル;

R²はフェニル;

L は O;

R^{6'} は水素;

R⁶ は -SH、-S-[C₁₋₆ アルキル(OH)_m], -S-エテニル、-S-置換エテニル、

-S(O)_nCH₂CN、-S(O)_nCH₂C(O)Q、-SCH₂ハロゲン、-SC(O)-[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、
 -SC(O)O(C₁₋₆アルキル)、-SC(O)N(W)₂、-SC(S)-(C₁₋₆アルキル)、-SC(S)O(C₁₋₆アルキル)、
 -SC(S)N(W)₂、-S(O)_n-[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、-S(C₁₋₆アルキル)₂⁺K⁻、
 -S(O)₂OH、-S(O)₂NH[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、-S(O)₂N[C₁₋₆アルキル(OH)_m]₂、
 -S-S-[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、-S-S-置換フェニル、-S(O)-CN、-S(O)₂-CN、
 -SCH₂O[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、-SCH(C₁₋₆アルキル)O[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、
 -SCH₂OCH₂OCH₃、
 -SCH₂S[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、-SCH₂S(O)[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、
 -SCH₂S(O)₂[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、-S-ヘテロアリアル又は-SCN;

m は 0、1、2 又は 3;

n は 0、1 又は 2;

W は H 又は C₁₋₆アルキル;

R⁹ 及び R^{9'}は一緒にオキソ(ケト)基を表わし;

R¹⁰ はヒドロキシ又は-OC(O)CH₃; 及び

R¹⁴ は水素である。

3. 下記を満たす、請求項 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩:

式中、

R⁶ は-SH、-S-[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、-S(O)_n[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、
 -S-エテニル、-S-置換エテニル、-SCH₂CN、-S(O)CH₂CN、-SCH₂C(O)Q、
 -SC(O)-[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、-SCH₂O[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、
 -SCH(C₁₋₆アルキル)O[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、-SCH₂OCH₂OCH₃、
 -SCH₂S[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、-SCH₂S(O)[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、
 -SCH₂S(O)₂[C₁₋₆アルキル(OH)_m]又は-SCN である。

4. 下記を満たす、請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩:

式中、

R^B は-NHC(O)-Ph 又は-NHC(O)O-(C₁₋₆アルキル);

R^D はヒドロキシ;

R⁴はメチル;

R⁶は-S-[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、-S-エテニル、-S-置換エテニル、-SCH₂CN、
-S(O)CH₂CN、-SCH₂C(O)Q、-S(O)(C₁₋₆アルキル)、-SC(O)-[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、
-SCH₂OCH₃、-SCH₂OCH₂OCH₃、-SCH₂S(C₁₋₆アルキル)、-SCH₂S(O)(C₁₋₆アル
キル)又は-SCN; 及び

R⁷は水素又はR¹⁹と共にシクロプロパン環を形成する。

5. 下記を満たす、請求項4に記載の化合物又は薬学的に許容される塩:

式中、

R⁷は水素; 及び

R¹⁹はメチルである。

6. 請求項5に記載の化合物又は薬学的に許容される塩:

式中、

Rはフェニル;

R⁶は-S-メチル、-S-エチル、-S-エテニル、-SCH₂CN、-S(O)CH₂CN、
-SCH₂C(O)-(C₁₋₆アルキル)、-S(O)-(C₁₋₆アルキル)、-SC(O)-[C₁₋₆アルキル(OH)_m]、
-SCH₂OCH₃、-SCH₂OCH₂OCH₃、-SCH₂SCH₃、
-SCH₂S(O)(CH₃)又は-SCN; 及び

R¹⁰は-OC(O)CH₃である。

7. 下記を満たす、請求項1に記載の化合物:

式中、

Rはフェニル又は置換フェニル;

R^Aは水素;

R^Bは-NHC(O)Ph 又は-NHC(O)O(C₁₋₆アルキル);

R^Cは水素;

R^Dはヒドロキシ;

R²はフェニル;

R⁴はメチル;

LはO;

R^{6'}は水素;

R⁶は-SH、-S(C₁₋₃ アルキル)、-SCN、-S-エテニル、-SCH₂CN、
-SCH₂CH₂OH、-SCH₂(O)-[C₁₋₆ アルキル(OH)_m]又は-S-(2-チエニル);

R^{7'} 及び R⁷はそれぞれ水素を表わし;

R⁹ 及び R^{9'} は一緒にオキソ(ケト) 基を形成し;

R¹⁰は-OC(O)CH₃又はOH;

R^{10'}は水素;

R¹⁴は水素; 及び

R¹⁹はメチルである。

8. 下記を満たす、請求項7に記載の化合物:

式中、

R はフェニル、p-クロロフェニル、p-メチルフェニル、p-フルオロフェニル又は
p-ヒドロキシフェニルである。

9. 抗ガン性有効量の請求項1～8のいずれか一項に記載の式Iの化合物を含む
薬学的組成物。

10. ガン生育阻害量の請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物を含む、ガン
治療用医薬組成物。