

【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24年3月1日(2012.3.1)

【公表番号】特表2011-509994(P2011-509994A)

【公表日】平成23年3月31日(2011.3.31)

【年通号数】公開・登録公報2011-013

【出願番号】特願2010-542727(P2010-542727)

【国際特許分類】

C 0 7 F 7/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/473 (2006.01)

C 0 7 D 219/06 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 F 7/10 C S P S

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 31/473

C 0 7 D 219/06

【手続補正書】

【提出日】平成24年1月13日(2012.1.13)

【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

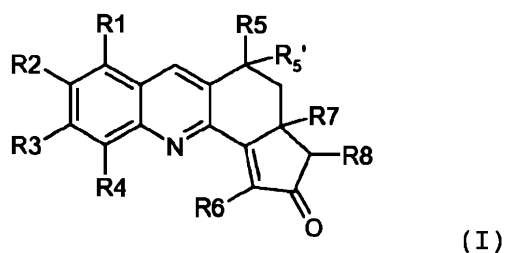
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(式中：

- $R_1 \sim R_4$ は、同一であっても異なってもよく、H；エーテルまたはポリエーテル基
 - (OR') - OR (R および R' は、同一または異なってもよく、置換されてもよい、
 線状または分枝 C_{1-12} アルキル基を示す)；アミノ基 NH_2 または $N(R_9, R_{10})$ ； NO_2 ； $-NH-CO-OM$ タイプの NH -カルバマート (M は、上記定義の通り
 の R (または R') を示す) または塩； $NH-CO-R$ (R は上記定義の通りである)；
 N_3 および 1, 2, 3-チアゾールタイプのその誘導体を示し；

- R_5 は、 $-OH$ 基；ハロゲン； $-OR$ (R は上記定義の通りである)； $-O-CONH$
 M タイプの OH -カルバマート (M は、上記定義の R (または R') を示す) であり、
 $-O-CO-OM$ タイプの OH -カルバマート (M は上記定義の R (または R') を示す
)； NH_2 、 $-NH-CO-OM$ タイプの NH -カルバマート (M は上記定義の R (また
 は R') を示す) または塩； $NH-CO-R$ (R は上記の定義の通りである)； N_3 およ
 び 1, 2, 3-トリアゾールタイプのその誘導体； $N(R_9, R_{10})$ (M および R は上
 記定義の通りである)；を示し；

- $R_{5'}$ は、H または上記定義の通りの C_{1-12} アルキル基を示し、
 または $R_5 / R_{5'}$ は一緒になって $=O$ 基を示し；

- R_6 は、H； R 基；(R または R') $_3-Si$ 基 (R は上記定義の通りである)；置
 換されてもよいアリール基；ヘテロアリール基；ハロゲン (ヨウ素)；またはアルキニル
 基 - $C \equiv C - R$ (R は上記定義の通りである) を示し；

- R_7 および R_8 は同一であっても異なってもよく、H または上記定義の通りの C_{1-12}
 C_{1-12} アルキル基を示し；

- R_9 および R_{10} は、同一であっても異なってもよく、H または上記定義の通りの R
 (または R') 基を示すが、

ただし、 $R_1 \sim R_4$ 、 R_7 および $R_8 = H$ ； R_5 および $R_{5'}$ が $-C=O$ 基を形成する
 か、または $R_5 = OH$ および $R_{5'} = H$ であり (またはその逆)； $R_6 = -(CH_3)_3$
 $-Si$ 、 $-C_6H_5$ 、または C_1 もしくは C_4 アルキルである化合物；ならびに $R_1 \sim R$
 $_4$ 、 R_7 および $R_8 = H$ 、 $R_5 = -OCH_3$ および $R_{5'} = H$ であり (またはその逆)、
 および $R_6 = C_4$ アルキルである化合物を除く)

に対応するテトラヒドロシクロペンタ [c] アクリジン誘導体である点で特徴付けられる
 キナーゼ阻害剤。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の阻害剤のラセミ体およびまた個々に採取されるエナンチマー体。

【請求項 3】

$CD S$ 選択性阻害剤である点で特徴付けられる請求項 1 に記載の阻害剤。

【請求項 4】

$CD K 1$ に対しておよび $CD K 5$ に対して、 $20 \mu M$ 未満、特に $10 \mu M$ 未満の IC_{50}
 $_0$ 値を呈するという点で特徴付けられ、特に有利な誘導体は、 $2 \mu M$ 満の IC_{50} 値を有
 する、請求項 3 に記載の阻害剤。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の阻害剤であって：

- 5 - ヒドロキシ - 1 - トリメチルシラニル - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
- 5 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - トリメチルシラニル - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
- 5 - ヒドロキシ - 8 , 9 - ジメトキシ - 1 - トリメチルシラニル - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
- 5 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1 - トリメチルシラニル - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
- 5 - ヒドロキシ - 1 - t e r t - ブチル - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
- 5 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - t e r t - ブチル - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
- 5 - ヒドロキシ - 1 - トリメチルシラニル - 3 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
- 5 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1 - トリメチルシラニル - 3 - メチル - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
- 5 - クロロ - 1 - トリメチルシラニル - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
- 5 - ケト - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
- 5 - ヒドロキシ - 1 - ブタニル - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
- 5 - ケト - 1 - トリメチルシラニル - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
- 5 - ヒドロキシ - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン

を含む群より選択される点で特徴付けられる阻害剤。

【請求項 6】

医薬としての使用のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載のキナーゼ阻害剤であって、 $R_1 \sim R_4$ 、 R_7 および $R_8 = H$ であり； R_5 および R_5' が $-C=O$ 基を形成するか、または $R_5 = OH$ および $R_5' = H$ であり（またはその逆）； $R_6 = -(CH_3)_3-Si$ 、 $-C_6H_5$ 、または C_1 もしくは C_4 アルキルである化合物；ならびに $R_1 \sim R_4$ 、 R_7 および $R_8 = H$ であり、 $R_5 = -OCH_3$ および $R_5' = H$ であり（またはその逆）、ならびに $R_6 = C_4$ アルキルである化合物を含む、キナーゼ阻害剤。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つにおいて規定されたような少なくとも 1 種のテトラヒドロシクロペンタ [c] アクリジン誘導体、並びにまた、 $R_1 \sim R_4$ 、 R_7 および $R_8 = H$ であり； R_5 および R_5' が $-C=O$ 基を形成するか、または $R_5 = OH$ および $R_5' = H$ であり（またはその逆）； $R_6 = -(CH_3)_3-Si$ 、 $-C_6H_5$ 、または C_1 もしくは C_4 アルキルである化合物；ならびに $R_1 \sim R_4$ 、 R_7 および $R_8 = H$ 、 $R_5 = -OCH_3$ および $R_5' = H$ であり（またはその逆）、かつ $R_6 = C_4$ アルキルである化合物の治療上有効な量を、薬学的に許容される担体と組み合わせて含む点で特徴付けられる医薬組成物。

【請求項 8】

経口投与、非経口投与または注射可能な投与のための形態である点で特徴付けられる請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

経口投与のために、医薬組成物は錠剤、ゲルカプセル、カプセル、丸剤、糖衣錠、ドロップなどの形態である点で特徴付けられる請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

注射による静脈内投与、皮下投与または筋肉内投与のために、医薬組成物は、無菌または滅菌可能な溶液の形態である点で特徴付けられる請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 1 1】

癌、神経変性疾患、糖尿病、特に II 型糖尿病、炎症性疾患、抑うつおよび双極性障害を治療するための、請求項 7 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の式 (I) のテトラヒドロシクロペンタ [c] アクリジン誘導体であって：

- $R_1 \sim R_9$ は、請求項 1 に定義された通りであり、ただし、5 - ヒドロキシ - 1 - トリメチルシラニル - 3, 3a, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、5 - ヒドロキシ - 1 - ブタニル - 3, 3a, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オンおよび 5 - ケト - 1 - トリメチルシラニル - 3, 3a, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オンを除く、テトラヒドロシクロペンタ [c] アクリジン誘導体。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の誘導体であって：

- 5 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - トリメチルシラニル - 3, 3a, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
 - 5 - ヒドロキシ - 8, 9 - ジメトキシ - 1 - トリメチルシラニル - 3, 3a, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
 - 5 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1 - トリメチルシラニル - 3, 3a, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
 - 5 - ヒドロキシ - 1 - tert - ブチル - 3, 3a, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
 - 5 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 - tert - ブチル - 3, 3a, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
 - 5 - ヒドロキシ - 1 - トリメチルシラニル - 3 - メチル - 3, 3a, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
 - 5 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1 - トリメチルシラニル - 3 - メチル - 3, 3a, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
 - 5 - クロロ - 1 - トリメチルシラニル - 3, 3a, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン、
 - 5 - ヒドロキシ - 3, 3a, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - シクロペンタ [c] アクリジン - 2 - オン

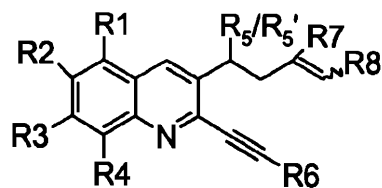
を含む群より選択される、誘導体。

【請求項 1 4】

請求項 1 2 または 1 3 に記載の誘導体を得るための方法であって：

- 式 (II)：

【化 2】



(II)

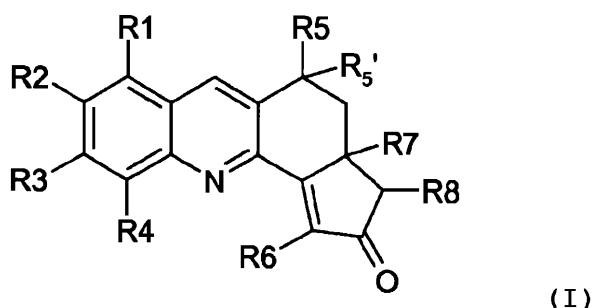
(式中、

- $R_{\underline{1}} \sim R_{\underline{7}}$ は、請求項 1 において定義された通りであり、請求項 1 において定義された $R_{\underline{8}}$ は、アリルからの交差メタセシス反応によって誘導体化されてよく、または、 $R_{\underline{8}}$

は、Hを示す)

の誘導体を、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 、ロジウムまたはモリブデン錯体等の触媒の存在下に、ポーソン・カンド反応(1)(PKRと略す)に従って、式(I):

【化3】



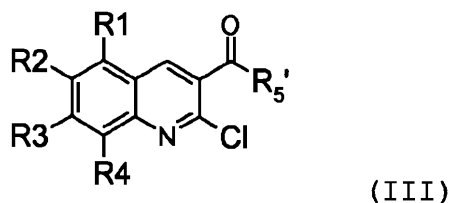
の誘導体を与えることを可能にする条件下に反応させる工程を含み、

R_5 が-OHを示す誘導体は、場合によっては、 R_5 がケトン基を示す式(I)の誘導体を得るように酸化工程に付される点で特徴付けられる方法。

【請求項15】

請求項14に記載の方法であって、式(II)の化合物は、式(III):

【化4】

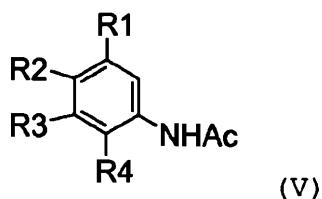


の2-クロロ-3-キノリンカルボキシアルデヒド誘導体(R_5' は、Hまたは上記定義の $C_{11}-C_{12}$ アルキル基を示す)と式(IV): $R_6-C\equiv CH$ のアルキンを用いるソノガシラ反応またはネギシ反応と、その後の、アリルマグネシウムブロミドまたはアリル基(R_8)上で置換された他のグリニャール試薬の添加によるグリニャール反応とによって得られる点で特徴付けられる方法。

【請求項16】

誘導体(III)自体は、式(V):

【化5】



(式中、 $\text{Ac} = \text{CH}_3\text{CO}-$)

の誘導体から、DMF等の有機溶媒中 POCl_3 の存在下に方法を行うことによって得られる点で特徴付けられる請求項15に記載の方法。

【請求項17】

新規な生成物としての、構造式(II)の合成中間体。

【請求項18】

1 - (2 - (トリメチルシラニルエチニル) キノリン - 3 - イル) ブタ - 3 - エン - 1 - オール、1 - (6 - メトキシ - 2 - (トリメチルシラニルエチニル) キノリン - 3 - イル) ブタ - 3 - エン - 1 - オール、1 - (6 , 7 - ジメトキシ - 2 - (トリメチルシラニルエチニル) キノリン - 3 - イル) ブタ - 3 - エン - 1 - オールまたは 1 - (7 - メトキシ - 2 - (トリメチルシラニルエチニル) キノリン - 3 - イル) ブタ - 3 - エン - 1 - オールである点で特徴付けられる請求項 17 に記載の合成中間体。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

(式中：

- $R_1 \sim R_4$ は、同一であっても異なってもよく、H；エーテルまたはポリエーテル基 - (OR')_n - OR (R および R' は、同一であっても異なってもよく、置換されてもよい、線状 (linear) または分枝の C₁ - C₁₂ アルキル基を示す)；アミノ基 NH₂ または N (R₉, R₁₀)；NO₂；-NH-CO-OM 型の NH-カルバマート (M は、上記に規定された R (または R') を示す) または塩；NH-CO-R (R は上記の規定の通り)；N₃ および 1, 2, 3 - チアゾールタイプのその誘導体を示し；

- R₅ は、-OH 基；ハロゲン；-OR (R は上記の定義の通りである)；-O-CO-NHM タイプの OH-カルバマート (M は、上記定義通りの R (または R') を示す)；NH₂、-NH-CO-OM タイプの NH-カルバマート (M は上記定義通りの R (または R') を示す) または塩；NH-CO-R (R は上記の定義の通りである)；N₃ および 1, 2, 3 - トリアゾールタイプのその誘導体；N (R₉, R₁₀) (M は上記の定義の通りである) を示し；

- R₅' は、H または上記で規定される C₁ - C₁₂ アルキル基を示すか、または R₅ / R₅' は一緒になって =O 基を示し；

- R₆ は、H；R 基；(R または R')₃ - Si 基 (R は、上記で定義の通りである)；適切に置換されてもよいアリール基；ヘテロアリール基；ハロゲン (ヨウ素)；またはアルキニル基 - C≡C-R (R は上記の定義の通りである) を示し；

- R₇ および R₈ は同一であっても異なってもよく、H または上記に定義された通りの C₁ - C₁₂ アルキル基を示し；

- R₉ および R₁₀ は、同一であっても異なってもよく、H または上記に定義された通りの R (または R') 基を示し、

ただし、R₁ ~ R₄、R₇ および R₈ = H；R₅ および R₅' が -C=O 基を形成するかまたは R₅ = OH および R₅' = H (またはその逆)；R₆ = -(CH₃)₃-Si、C₆H₅ または C₁ または C₄ アルキルである化合物および R₁ ~ R₄、R₇ および R₈ = H、R₅ = -OCH₃ および R₅' = H (またはその逆) および R₆ = C₄ アルキルである化合物を除く)

に対応するテトラヒドロシクロペンタ [c] アクリジン誘導体のために行われる。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

本明細書および特許請求の範囲において、

- 「アルキル」は、線状または分枝の、必要に応じて置換された、炭化水素ベースの鎖であって、1 ~ 12 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 5 個の炭素原子を含んでいる鎖に関し；

- 「ハロゲン」は、F、Cl、Br、IおよびCF₃基を示し；
- 「アリール」は、1つ以上の芳香族環であって、必要に応じて置換されており、好ましくはフェニル基を示し；
- 「ヘテロアリール」は、ヘテロ原子としてN、OまたはSを有するヘテロ環であって、必要に応じて置換されており、好ましくはピリジルまたはピリジニル基を示す。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

キナーゼ阻害剤としてのこの適用において、上記定義の誘導体類によって、細胞モデルにおけるキナーゼの機能を研究すること、ならびに癌、神経変性疾患、糖尿病、特にII型糖尿病、炎症性疾患、抑うつおよび双極性障害またはウイルス感染のような病理学的状態においてこのようなキナーゼの調節不全（過剰発現または異常な活性化）から生じる作用を研究することが可能になる。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

癌治療に加えて、これらの医薬組成物はまた、神経変性疾患、糖尿病、特にII型糖尿病、炎症性疾患、抑うつおよび双極性障害を治療するために有効である。