

【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21年7月16日 (2009.7.16)

【公表番号】特表2008-542428(P2008-542428A)

【公表日】平成20年11月27日 (2008.11.27)

【年通号数】公開・登録公報2008-047

【出願番号】特願2008-515199(P2008-515199)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

C 0 7 D 209/18 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/203 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 209/20 C S P

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/5377

C 0 7 D 209/18

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/203

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成21年5月29日 (2009.5.29)

【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

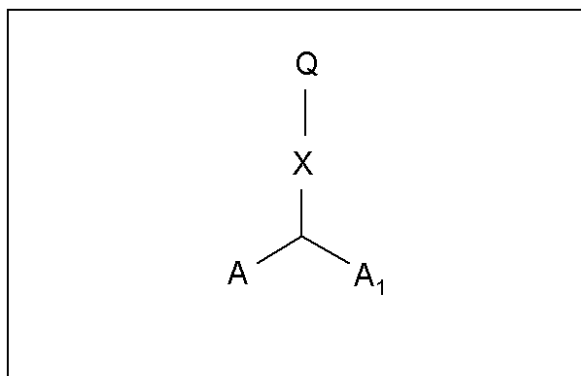
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物；

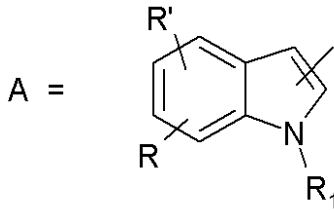
【化 1】



(I)

[ 式中、

## 【化 2】



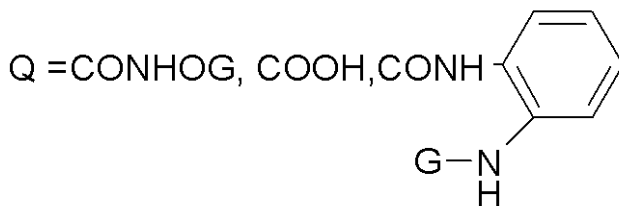
・A<sub>1</sub> は、HまたはA、ここでR、R'およびR<sub>1</sub>は両方のインドール環について同一である；  
 ・Xは、OHにより置換されていてもよい、飽和または不飽和（アルケニレンまたはアルキニレン）、直鎖状または分枝状（C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>）アルキレン、または（C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>）アリール、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む（C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>）ヘテロアリール、ここで環状基における-CH-の少なくとも1つはC-ハロゲンまたはC-（C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>）アルキルにより置換されていてもよい；

## 【化 3】

Q = SH, COCONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, COCF<sub>3</sub>,

または、

## 【化 4】



ここで、

\*G は、Hまたはグリコシル；

\*R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub> は同じであるかまたは異なっており、Hまたは（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルキル；

\*R<sub>1</sub> は、以下からなる群から選択される： H、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルキル、（C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>）アリール、（C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>）アリール-（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルキレン、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルカノイルおよび（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）-アルキル-（C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>）-アリーレン；

\*RおよびR' は同じであるかまたは異なっており、以下からなる群から選択される：

・H

・（C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>）ヘテロアリールまたは（C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>）ヘテロシクリル-（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルキレンまたは基 -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>により置換されていてもよい飽和または不飽和、直鎖状または分枝状（C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>）アルキル、ここで、ヘテロ環はN、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含み、ここで、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub> は同じであるかまたは異なっており、H、直鎖状または分枝状（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルキル、または（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）-アルカノイル；

・OR<sub>4</sub>、ここで、R<sub>4</sub> = H、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルキル、メシル、トシル、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルカノイル、またはグリコシル；

・ハロゲン、アジド、ニトロ、ニトリルおよびNR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> ]。

## 【請求項 2】

AがA<sub>1</sub>である、請求項 1の化合物。

## 【請求項 3】

Xが飽和または不飽和 直鎖状 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> アルキレンである、請求項 1の化合物。

## 【請求項 4】

QがCONHOGである、請求項 1の化合物。

## 【請求項 5】

G、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub> が同一であって Hである、請求項1または4の化合物。

## 【請求項 6】

RおよびR' が同一であって、H、（C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>）アルキルアミンおよび（C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>）アルキルモル

ホリンからなる群から選択される、請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

以下からなる群から選択される請求項 1 の式 (I) の化合物：

3-{4-[ビス-(1H-インドール-3-イル)-メチル]-フェニル}-N-ヒドロキシ-アクリルアミド、  
5,5-ビス-(1H-インドール-3-イル)-ペンタン酸 ヒドロキシアミド、  
6,6-ビス-(1H-インドール-3-イル)-ヘキサン酸 ヒドロキシアミド、  
7,7-ビス-(1H-インドール-3-イル)-ヘプタン酸 ヒドロキシアミド、  
7,7-ビス-(4-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-ヘプタン酸 ヒドロキシアミド、  
7,7-ビス-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-ヘプタン酸 ヒドロキシアミド、  
7,7-ビス-(7-エチル-1H-インドール-3-イル)-ヘプタン酸 ヒドロキシアミド、  
7,7-ビス-(7-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ヘプタン酸 ヒドロキシアミド、  
7,7-ビス-(5-モルホリン-4-イルメチル-3H-インドール-3-イル)-ヘプタン酸 ヒドロキシアミド、  
7-(1H-インドール-3-イル)-7-(1H-インドール-2-イル)-ヘプタン酸 ヒドロキシアミド、  
7,7-ビス-(1H-インドール-3-イル)-ヘプタン酸、  
8,8-ビス-(1H-インドール-3-イル)-オクタン酸 ヒドロキシアミド、  
N-ヒドロキシ-4,4-ビス-(1H-インドール-3-イル)-ブチルアミド、および、  
N-ヒドロキシ-6-(1H-インドール-3-イル)ヘキサンアミド。

【請求項 8】

出発インドール誘導体をアルデヒドまたはアセタールの存在下で二量体化させることを含む、AがA<sub>1</sub>である請求項 1 ~ 7 いずれかの化合物の調製方法。

【請求項 9】

活性成分として請求項 1 ~ 7 のいずれかの式 (I) の化合物を含み、少なくとも 1 つの医薬上許容される賦形剤 および/または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 10】

抗腫瘍活性を有する、請求項 1 ~ 7 いずれかの化合物を含む医薬組成物。

【請求項 11】

腫瘍症状の治療のための、請求項 1 ~ 7 いずれかの化合物を含む医薬組成物であって、該腫瘍がその治療に以前に用いられていた抗腫瘍薬に対して薬剤耐性を示すものであり、該式 (I) の化合物が該薬剤耐性腫瘍に対する化学増感作用を発揮する、医薬組成物。

【請求項 12】

腫瘍が、以下からなる群から選択される請求項10または11の医薬組成物：肉腫、癌腫、カルチノイド、骨腫瘍、神経内分泌腫瘍、リンパ系白血病、急性前骨髄球性白血病、骨髄性白血病、単球性白血病、巨核球性白血病およびホジキン病。

【請求項 13】

式 (I) の化合物を 1 以上の既知の抗腫瘍薬と組み合わせて含む、請求項10または11の医薬組成物。

【請求項 14】

既知の抗腫瘍薬がオールトランスレチノイン酸である請求項 13の医薬組成物。

【請求項 15】

腫瘍症状の治療のための請求項 9の組成物。

【請求項 16】

既知の抗腫瘍薬が、以下からなる群から選択される請求項13の組成物：アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、抗チューブリン剤、インターカレート化合物、代謝拮抗薬、ピンカアルカロイド、エピポドフィロトキシン、抗生物質、酵素を含む天然物、タキサンおよび細胞分化促進化合物。

【請求項 17】

細胞分化促進抗腫瘍化合物がオールトランスレチノイン酸である、請求項16の組成物。

【請求項 18】

請求項1～7のいずれかの化合物と好適な賦形剤および/または希釈剤を混合することを  
含む請求項9～17のいずれかの組成物の調製方法。