

【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30年5月17日 (2018.5.17)

【公表番号】特表2017-518987(P2017-518987A)

【公表日】平成29年7月13日 (2017.7.13)

【年通号数】公開・登録公報2017-026

【出願番号】特願2016-569059(P2016-569059)

【国際特許分類】

C 0 7 D 455/03 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 455/03 C S P

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/4745

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月29日 (2018.3.29)

【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

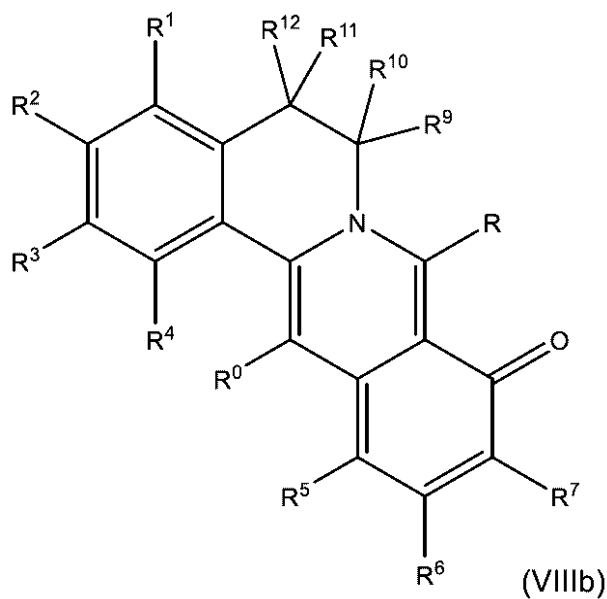
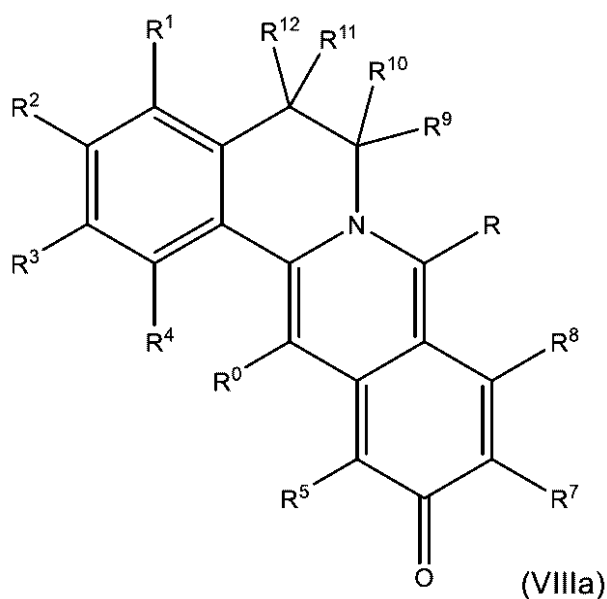
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( V I I I a )、式 ( V I I I b ) :

【化 2 2】



式中：

R は、水素、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及び R<sup>4</sup> は、独立して、水素、ハロゲン、OR<sup>15</sup>、NO<sub>2</sub>、NR<sup>16</sup>、シアノ、チオール、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビルであるか、または R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は一緒になって { - } O ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> O { - } を形成し；

$R^5$ 、 $R^6$  は、存在するとき、 $R^7$ 、及び  $R^8$  は、存在するとき、独立して、水素、ハロゲン、 $OR^{15}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、シアノ、チオール、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり；

$R^0$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び  $R^{12}$  は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり；

$R^{15}$  及び  $R^{16}$  は、独立して、水素、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり；

$n$  は、1 ~ 3 の整数である、

の化合物、またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項 2】

$R$  は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、または置換アリールであり； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び  $R^4$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $OR^{15}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{15}R^{16}$  であるか、または  $R^2$  及び  $R^3$  は一緒になって  $\{-\}O(CH_2)_nO\{-\}$  を形成し； $R^0$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び  $R^{12}$  は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、または置換アリールであり； $R^5$ 、 $R^6$  は、存在するとき、 $R^7$ 、及び  $R^8$  は、存在するとき、独立して、水素、ハロゲン、 $OR^{15}$ 、 $NO_2$ 、または  $NR^{15}R^{16}$  であり； $R^{15}$  及び  $R^{16}$  は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、または置換アリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

$R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び  $R^{12}$  のそれぞれは、水素であり； $R^2$  及び  $R^3$  は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、アリーロキシ、アミン、アミノ、ニトロであるか、または  $R^2$  及び  $R^3$  は一緒になって  $\{-\}O(CH_2)_nO\{-\}$  を形成し； $R^5$ 、 $R^6$  は、存在するとき、 $R^7$ 、及び  $R^8$  は、存在するとき、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、アリーロキシ、アミン、アミノ、またはニトロである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

$R$  は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、または置換アリールであり； $R^2$  は、ヒドロキシもしくは  $C_1 - C_6$  アルコキシであり、 $R^3$  は、水素であるか、または  $R^2$  及び  $R^3$  は一緒になって  $\{-\}O(CH_2)_nO\{-\}$  を形成し； $R^5$  は、水素またはハロゲンであり； $R^6$  は、存在するとき、水素であり、 $R^7$  は、ヒドロキシまたは  $C_1 - C_6$  アルコキシであり； $R^8$  は、存在するとき、水素である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

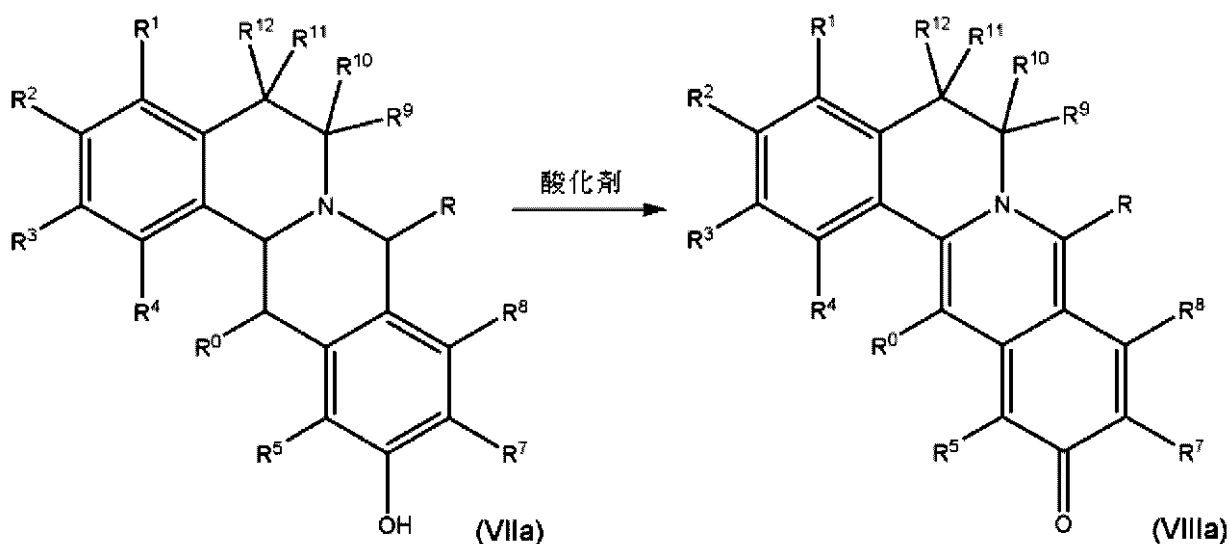
請求項 1 ~ 4 のいずれかの化合物及び少なくとも 1 つの医薬的に許容され得る賦形剤を含む組成物。

【請求項 6】

式 (VII a) または式 (VII b) の化合物を調製するためのプロセスであって、ステップ a) またはステップ b)：

a) 式 (VII a) の化合物を酸化剤と接触させて、式 (VII a) の化合物を以下の反応スキーム：

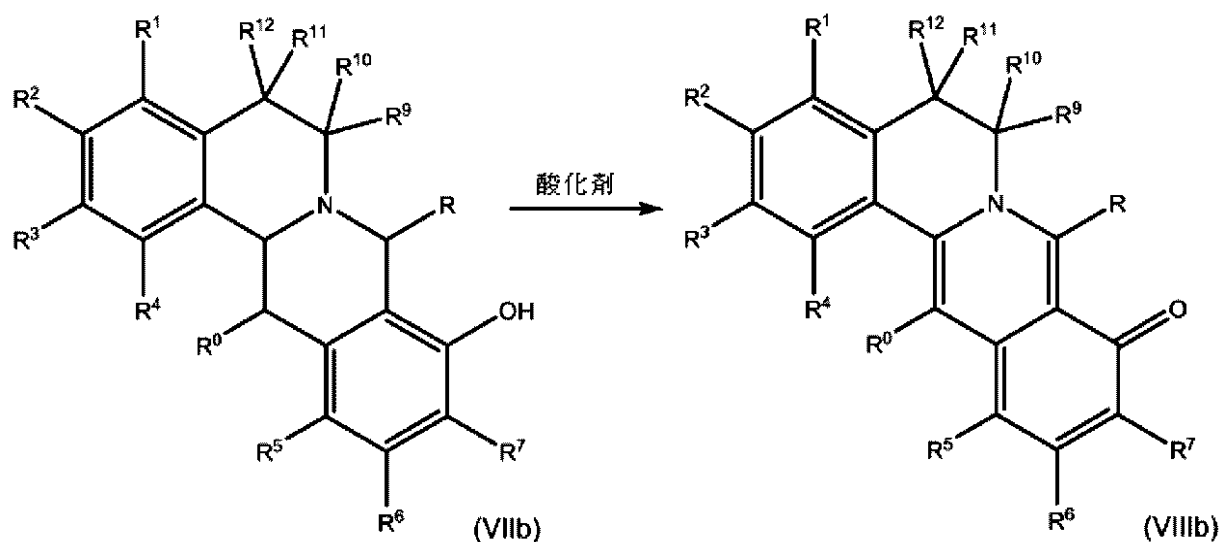
## 【化 2 3】



に従って形成すること、または

b) 式 (VIIb) の化合物を酸化剤と接触させて、式 (VIIIb) の化合物を以下の反応スキーム：

## 【化 2 4】



に従って形成すること、のいずれかを含み：

式中、

R は、水素、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及び R<sup>4</sup> は、独立して、水素、ハロゲン、OR<sup>15</sup>、NO<sub>2</sub>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、シアノ、チオール、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビルであるか、または R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は一緒になって { - } O (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> O { - } を形成し；

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> は、存在するとき、R<sup>7</sup>、及び R<sup>8</sup> は、存在するとき、独立して、水素、ハロゲン、OR<sup>15</sup>、NO<sub>2</sub>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、シアノ、チオール、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり；

R<sup>0</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、及び R<sup>12</sup> は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり；

R<sup>15</sup> 及び R<sup>16</sup> は、独立して、水素、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり；

$n$  は、1 ~ 3 の整数であり；

ここで  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  のそれぞれは、存在するとき、 $R^7$ 、及び  $R^8$  は、存在するとき、ヒドロキシ以外である、

前記プロセス。

【請求項 7】

$R$  は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、または置換アリールであり； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び  $R^4$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $OR^{15}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{15}R^{16}$  であるか、または  $R^2$  及び  $R^3$  は一緒になって  $\{-\}O(CH_2)_nO\{-\}$  を形成し； $R^0$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び  $R^{12}$  は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、または置換アリールであり； $R^5$ 、 $R^6$  は、存在するとき、 $R^7$ 、及び  $R^8$  は、存在するとき、独立して、水素、ハロゲン、 $OR^{15}$ 、 $NO_2$ 、または  $NR^{15}R^{16}$  であり； $R^{15}$  及び  $R^{16}$  は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、または置換アリールである、請求項 6 に記載のプロセス。

【請求項 8】

$R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び  $R^{12}$  のそれぞれは、水素であり； $R^2$  及び  $R^3$  は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、アリーロキシ、アミン、アミノ、ニトロであるか、または  $R^2$  及び  $R^3$  は一緒になって  $\{-\}O(CH_2)_nO\{-\}$  を形成し； $R^5$ 、 $R^6$  は、存在するとき、 $R^7$ 、及び  $R^8$  は、存在するとき、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、アリーロキシ、アミン、アミノ、またはニトロである、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 9】

$R$  は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、または置換アリールであり； $R^2$  は、ヒドロキシもしくは  $C_1 - C_6$  アルコキシであり、 $R^3$  は、水素であるか、または  $R^2$  及び  $R^3$  は一緒になって  $\{-\}O(CH_2)_nO\{-\}$  を形成し； $R^5$  は、水素またはハロゲンであり； $R^6$  は、存在するとき、水素であり、 $R^7$  は、ヒドロキシまたは  $C_1 - C_6$  アルコキシであり； $R^8$  は、存在するとき、水素である、請求項 8 に記載のプロセス。

【請求項 10】

前記酸化剤が、ハロゲンまたはキノンであり；式 (V I I a) または式 (V I I b) の前記化合物の前記酸化剤に対するモル対モル比は、約 1 : 1 ~ 約 1 : 10 であり；前記接触が、約 - 50 ~ 約 200 の温度で実施される、請求項 6 ~ 9 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 11】

前記接触が、非酸化性溶媒の存在下で実行され；前記溶媒の式 (V I I a) または式 (V I I b) の前記化合物に対する体積対質量比は、約 10 : 1 ~ 約 300 : 1 である、請求項 6 ~ 10 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 12】

前記接触が、酢酸塩類、重炭酸塩類；ホウ酸塩類、炭酸塩類、水酸化物塩、リン酸塩、ブトキシド、有機塩基、またはそれらの組み合わせ；から選択されたプロトン受容体の存在下で実行され；式 (V I I a) または式 (V I I b) の前記化合物の前記プロトン受容体に対する、モル対モル比は、約 1 : 1 ~ 約 1 : 10 である、請求項 6 ~ 11 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 13】

前記接触が、アルコールまたはアセトニトリルから選択された溶媒の存在下で実行され；前記溶媒の式 (V I I a) または式 (V I I b) の前記化合物に対する体積対質量比は、約 50 : 1 ~ 約 250 : 1 であり；前記接触は、任意選択で酢酸塩類の存在下で実行され；式 (V I I a) または式 (V I I b) の前記化合物の前記酢酸塩類に対するモル対モル比は、約 1 : 3 ~ 約 1 : 7 である、請求項 10 に記載のプロセス。

【請求項 14】

癌細胞の増殖を阻害するための、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物を含む組成物または請求項 5 に記載の組成物であって、前記癌細胞が有効量の前記組成物と接触されることを特徴とする、組成物。

【請求項 15】

前記癌細胞は、インビトロである、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

インビトロで癌細胞の増殖を阻害するための方法であって、前記癌細胞を有効量の請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物を含む組成物または請求項 5 に記載の組成物と接触させることを含む、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

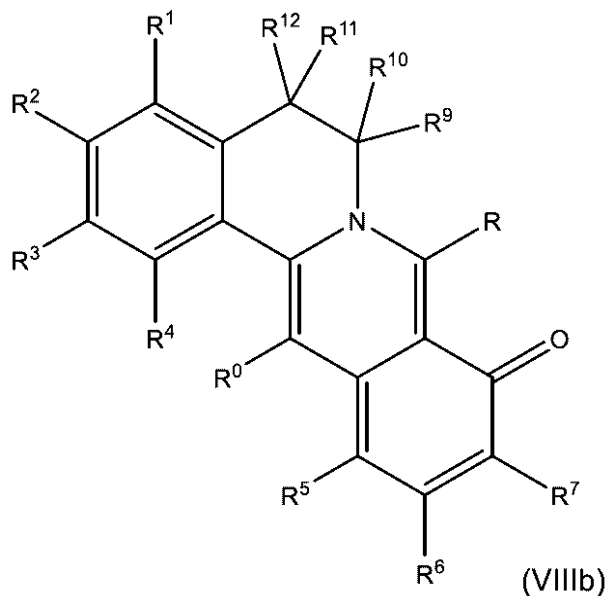
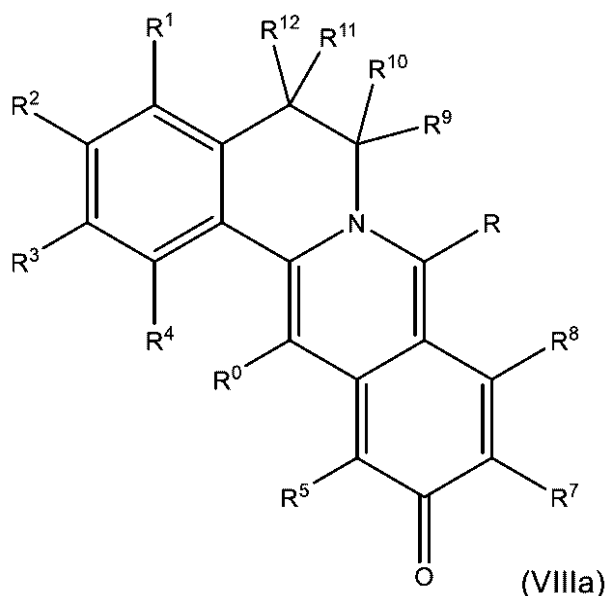
本開示のなおも別の態様は、癌細胞の増殖を阻害するための方法を包含する。本方法は、癌細胞を、有効量の、上記に詳述したような、式(VIIIa)、式(VIIIb)の化合物、もしくはその医薬的に許容され得る塩と、または式(VIIIa)、式(VIIIb)の化合物もしくはその医薬的に許容され得る塩を含む組成物と接触させることを含む。

特定の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式(VIIIa)、式(VIIIb)：

【化 22】



式中：

R は、水素、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及び R<sup>4</sup> は、独立して、水素、ハロゲン、OR<sup>15</sup>、NO<sub>2</sub>、NR<sup>16</sup>、シアノ、チオール、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビルであるか、または R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は一緒になって { - } O (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> O { - } を形成し；

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> は、存在するとき、R<sup>7</sup>、及び R<sup>8</sup> は、存在するとき、独立して、水素、ハロゲン、OR<sup>15</sup>、NO<sub>2</sub>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、シアノ、チオール、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり；

$R^0$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び $R^{12}$ は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり；

$R^{15}$ 及び $R^{16}$ は、独立して、水素、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり；

$n$ は、1～3の整数である、

の化合物、またはその医薬的に許容され得る塩。

(項目2)

$R$ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、または置換アリールであり； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $OR^{15}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{15}R^{16}$ であるか、または $R^2$ 及び $R^3$ は一緒になって $\{-\}O(CH_2)_nO\{-\}$ を形成し； $R^0$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び $R^{12}$ は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、または置換アリールであり； $R^5$ 、 $R^6$ は、存在するとき、 $R^7$ 、及び $R^8$ は、存在するとき、独立して、水素、ハロゲン、 $OR^{15}$ 、 $NO_2$ 、または $NR^{15}R^{16}$ であり； $R^{15}$ 及び $R^{16}$ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、または置換アリールである、項目1に記載の化合物。

(項目3)

$R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び $R^{12}$ のそれぞれは、水素であり； $R^2$ 及び $R^3$ は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アリールオキシ、アミン、アミノ、ニトロであるか、または $R^2$ 及び $R^3$ は一緒になって $\{-\}O(CH_2)_nO\{-\}$ を形成し； $R^5$ 、 $R^6$ は、存在するとき、 $R^7$ 、及び $R^8$ は、存在するとき、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アリールオキシ、アミン、アミノ、またはニトロである、項目2に記載の化合物。

(項目4)

$R$ は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、または置換アリールであり； $R^2$ は、ヒドロキシもしくは $C_1 - C_6$ アルコキシであり、 $R^3$ は、水素であるか、または $R^2$ 及び $R^3$ は一緒になって $\{-\}O(CH_2)_nO\{-\}$ を形成し； $R^5$ は、水素またはハロゲンであり； $R^6$ は、存在するとき、水素であり、 $R^7$ は、ヒドロキシまたは $C_1 - C_6$ アルコキシであり； $R^8$ は、存在するとき、水素である、項目3に記載の化合物。

(項目5)

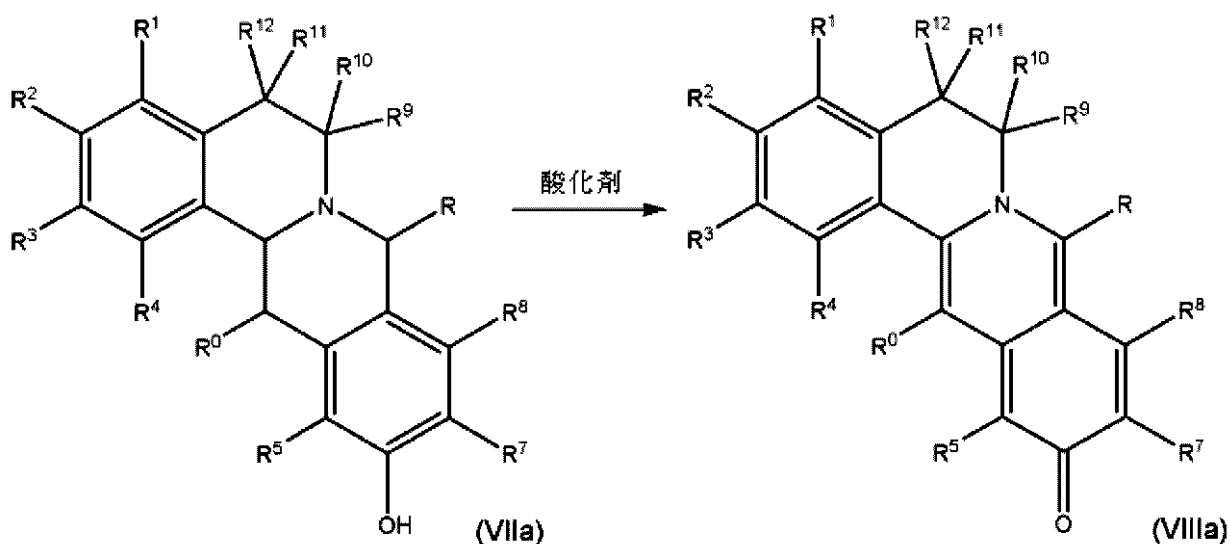
項目1～4のいずれかの化合物及び少なくとも1つの医薬的に許容され得る賦形剤を含む組成物。

(項目6)

式(VIII a)または式(VIII b)の化合物を調製するためのプロセスであって、ステップa)またはステップb)：

a)式(VIII a)の化合物を酸化剤と接触させて、式(VIII a)の化合物を以下の反応スキーム：

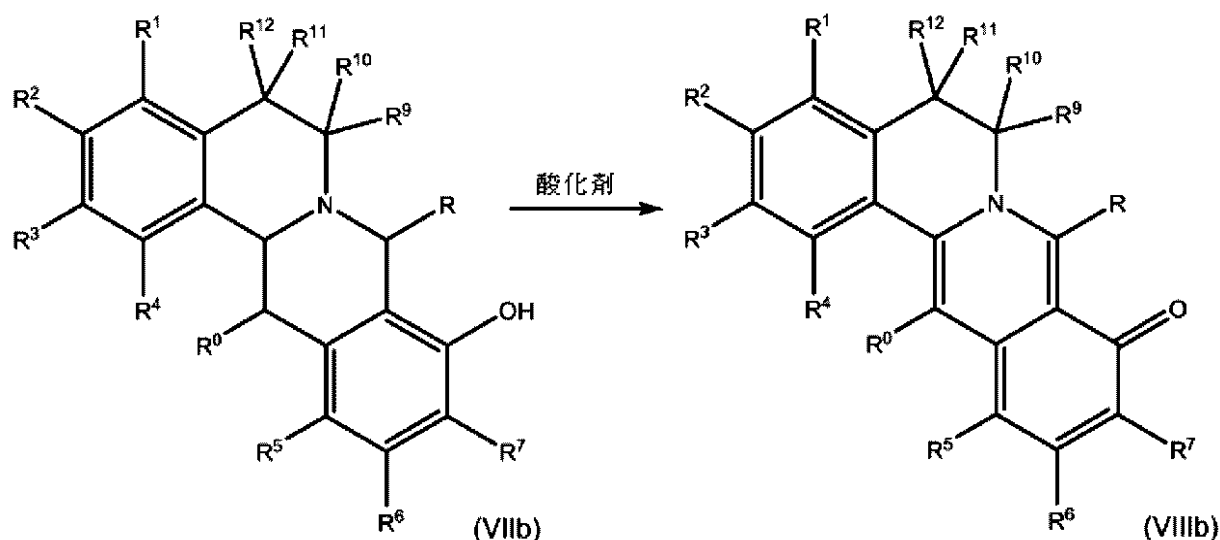
## 【化 2 3】



に従って形成すること、または

b) 式 (VIIb) の化合物を酸化剤と接触させて、式 (VIIIb) の化合物を以下の反応スキーム：

## 【化 2 4】



に従って形成すること、のいずれかを含み：

式中、

R は、水素、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及び R<sup>4</sup> は、独立して、水素、ハロゲン、OR<sup>15</sup>、NO<sub>2</sub>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、シアノ、チオール、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビルであるか、または R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は一緒になって { - } O (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> O { - } を形成し；

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> は、存在するとき、R<sup>7</sup>、及び R<sup>8</sup> は、存在するとき、独立して、水素、ハロゲン、OR<sup>15</sup>、NO<sub>2</sub>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、シアノ、チオール、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり；

R<sup>0</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、及び R<sup>12</sup> は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり；

R<sup>15</sup> 及び R<sup>16</sup> は、独立して、水素、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり；

n は、1 ~ 3 の整数であり；

ここで  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  のそれぞれは、存在するとき、 $R^7$ 、及び  $R^8$  は、存在するとき、ヒドロキシ以外である、

前記プロセス。

(項目7)

R は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、または置換アリールであり； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び  $R^4$  は、独立して、水素、ハロゲン、 $OR^{15}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^{15}R^{16}$  であるか、または  $R^2$  及び  $R^3$  は一緒になって  $\{-\}O(CH_2)_nO\{-\}$  を形成し； $R^0$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び  $R^{12}$  は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、または置換アリールであり； $R^5$ 、 $R^6$  は、存在するとき、 $R^7$ 、及び  $R^8$  は、存在するとき、独立して、水素、ハロゲン、 $OR^{15}$ 、 $NO_2$ 、または  $NR^{15}R^{16}$  であり； $R^{15}$  及び  $R^{16}$  は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、または置換アリールである、項目6に記載のプロセス。

(項目8)

$R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、及び  $R^{12}$  のそれぞれは、水素であり； $R^2$  及び  $R^3$  は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、アリーロキシ、アミン、アミノ、ニトロであるか、または  $R^2$  及び  $R^3$  は一緒になって  $\{-\}O(CH_2)_nO\{-\}$  を形成し； $R^5$ 、 $R^6$  は、存在するとき、 $R^7$ 、及び  $R^8$  は、存在するとき、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、アリーロキシ、アミン、アミノ、またはニトロである、項目7に記載のプロセス。

(項目9)

R は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、または置換アリールであり； $R^2$  は、ヒドロキシもしくは  $C_1 - C_6$  アルコキシであり、 $R^3$  は、水素であるか、または  $R^2$  及び  $R^3$  は一緒になって  $\{-\}O(CH_2)_nO\{-\}$  を形成し； $R^5$  は、水素またはハロゲンであり； $R^6$  は、存在するとき、水素であり、 $R^7$  は、ヒドロキシまたは  $C_1 - C_6$  アルコキシであり； $R^8$  は、存在するとき、水素である、項目8に記載のプロセス。

(項目10)

前記酸化剤が、ハロゲンまたはキノンであり；式(VIIa)または式(VIIb)の前記化合物の前記酸化剤に対するモル対モル比は、約1：1～約1：10であり；前記接触が、約-50～約200の温度で実施される、項目6～9のいずれかに記載のプロセス。

(項目11)

前記接触が、非酸化性溶媒の存在下で実行され；前記溶媒の式(VIIa)または式(VIIb)の前記化合物に対する体積対質量比は、約10：1～約300：1である、項目6～10のいずれかに記載のプロセス。

(項目12)

前記接触が、酢酸塩類、重炭酸塩類；ホウ酸塩類、炭酸塩類、水酸化物塩、リン酸塩、ブトキシド、有機塩基、またはそれらの組み合わせ；から選択されたプロトン受容体の存在下で実行され；式(VIIa)または式(VIIb)の前記化合物の前記プロトン受容体に対する、モル対モル比は、約1：1～約1：10である、項目6～11のいずれかに記載のプロセス。

(項目13)

前記接触が、アルコールまたはアセトニトリルから選択された溶媒の存在下で実行され；前記溶媒の式(VIIa)または式(VIIb)の前記化合物に対する体積対質量比は、約50：1～約250：1であり；前記接触は、任意選択で酢酸塩類の存在下で実行され；式(VIIa)または式(VIIb)の前記化合物の前記酢酸塩類に対するモル対モル比は、約1：3～約1：7である、項目10に記載のプロセス。

(項目14)



癌細胞の増殖を阻害するための方法であって、前記癌細胞を有効量の項目 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物または項目 5 に記載の組成物と接触させることを含む、前記方法。

( 項目 1 5 )

前記癌細胞は、インビトロである、項目 1 4 に記載の方法。