

【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22年10月21日 (2010.10.21)

【公開番号】特開2010-6831(P2010-6831A)

【公開日】平成22年1月14日 (2010.1.14)

【年通号数】公開・登録公報2010-002

【出願番号】特願2009-197462(P2009-197462)

【国際特許分類】

C 0 7 D 221/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/435 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 221/14 C S P

A 6 1 K 31/435

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成22年8月27日 (2010.8.27)

【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

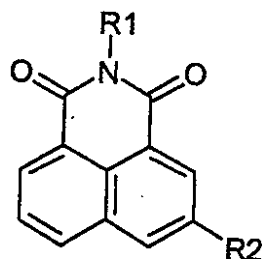
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式により表わされる化合物であって：

【化 1】



(I)

ここで、

R 1 は、 $-(CH_2)_n N^+ H R 3 R 4 X^-$ であるか、または R 2 が $-N^+ H R 6 R 7$ である場合、R 1 は、 $-(CH_2)_n N^+ H R 3 R 4 X^-$ もしくは $-(CH_2)_n N R 3 R 4$ であり；

R 2 は、 $-OR 5$ 、ハロゲン、 $-NR 6 R 7$ 、 $-N^+ H R 6 R 7 X^-$ 、スルホン酸、ニトロ、 $-NR 5 COOR 5$ 、 $-NR 5 COR 5$ または $-OCOR 5$ であり；

R 3 および R 4 は、独立して、H、C 1 ~ C 4 アルキル基、またはそれらが結合する窒素原子と一緒に、非芳香族窒素含有複素環式基であり；

各 R 5 は、独立して、 $-H$ または C 1 ~ C 4 アルキル基であり；

R 6 および R 7 は、独立して、H、C 1 ~ C 4 アルキル基、またはそれらが結合する窒素原子と一緒に、非芳香族窒素含有複素環式基であり；

n は、0 ~ 3 の整数であり；そして

X⁻ は、有機カルボン酸化合物のカルボキシレートアニオンである、

ただし、該化合物は、アモナフィドリリング酸塩でもなく、一価アモナフィドリリング酸塩

でもない、
化合物。

【請求項 2】

n が、2 であり、

R_2 が、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ または $-NH_3^+ X^-$ であり、そして

R_3 および R_4 が、同一であり、そして $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_3 および R_4 が、 $-CH_3$ である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X^- が、 $C_1 \sim C_4$ 脂肪族モノカルボン酸、ヒドロキシ $C_2 \sim C_6$ 脂肪族モノカルボン酸、ケト $C_2 \sim C_6$ 脂肪族モノカルボン酸、アミノ $C_2 \sim C_6$ 脂肪族モノカルボン酸、 $C_2 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、ヒドロキシ $C_3 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、ケト $C_3 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、アミノ $C_3 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、 $C_3 \sim C_8$ 脂肪族トリカルボン酸、ヒドロキシ $C_4 \sim C_{10}$ トリカルボン酸、ケト $C_4 \sim C_{10}$ トリカルボン酸、アミノ $C_4 \sim C_{10}$ トリカルボン酸、アリールカルボン酸、 $C_1 \sim C_5$ ヘテロアルキルモノカルボン酸または $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルジカルボン酸のカルボキシレートアニオンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

X^- が、 $C_1 \sim C_4$ 脂肪族モノカルボン酸、ヒドロキシ $C_2 \sim C_6$ 脂肪族モノカルボン酸、ケト $C_2 \sim C_6$ 脂肪族モノカルボン酸、アミノ $C_2 \sim C_6$ 脂肪族モノカルボン酸、 $C_2 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、ヒドロキシ $C_3 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、ケト $C_3 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、アミノ $C_3 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、 $C_3 \sim C_8$ 脂肪族トリカルボン酸、ヒドロキシ $C_4 \sim C_{10}$ トリカルボン酸、ケト $C_4 \sim C_{10}$ トリカルボン酸、アミノ $C_4 \sim C_{10}$ トリカルボン酸、アリールカルボン酸、 $C_1 \sim C_5$ ヘテロアルキルモノカルボン酸または $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルジカルボン酸のカルボキシレートアニオンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

X^- が、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、2 - ペンテン酸、3 - ペンテン酸、3 - メチル - 2 - ブテン酸、4 - メチル - 3 - ペンテン酸、乳酸、グリコール酸、マンデル酸、オキサロ酢酸、 α - ケトグルタル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、マロン酸、コハク酸、アジピン酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸またはグルコン酸のカルボキシレートアニオンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

X^- が、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、2 - ペンテン酸、3 - ペンテン酸、3 - メチル - 2 - ブテン酸、4 - メチル - 3 - ペンテン酸、乳酸、グリコール酸、マンデル酸、オキサロ酢酸、 α - ケトグルタル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、マロン酸、コハク酸、アジピン酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸またはグルコン酸のカルボキシレートアニオンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

X^- が、リンゴ酸イオンである、請求項 1 に記載の化合物。

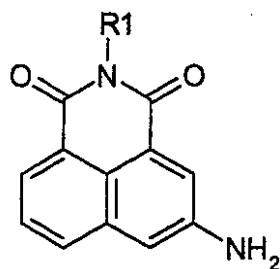
【請求項 9】

前記化合物が、一価である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

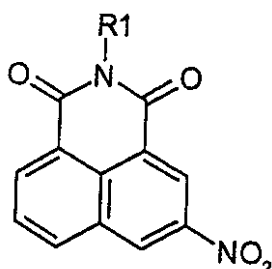
以下の構造式により表わされる生成化合物を調製する方法であって：

【化 2】



該生成化合物は、以下の構造式により表わされる出発化合物から調製され、

【化 3】



ここで、

R 1 は、 $-(CH_2)_n N^+ H R_3 R_4 X^-$ であり；

R 3 および R 4 は、独立して、H、C 1 ~ C 4 アルキル基、またはそれらが結合する窒素原子と一緒に、非芳香族窒素含有複素環式基であり；

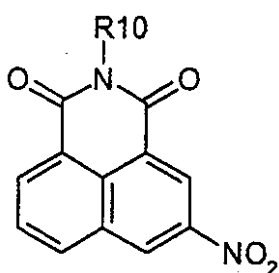
n は、0 ~ 3 の整数であり；そして

X⁻ は、有機カルボン酸化合物のカルボキシレートアニオンであり；

該方法は、該出発化合物を水中で水素化して、それにより、該生成化合物を形成する工程を包含し、

ここで、該出発化合物が、H X と以下の構造式で表わされる前駆化合物とを反応させることにより調製され：

【化 4】



ここで、R 10 が、 $-(CH_2)_n N R_3 R_4$ であり、

ここで、H X が、C 1 ~ C 4 脂肪族モノカルボン酸、ヒドロキシ C 2 ~ C 6 脂肪族モノカルボン酸、ケト C 2 ~ C 6 脂肪族モノカルボン酸、アミノ C 2 ~ C 6 脂肪族モノカルボン酸、C 2 ~ C 8 脂肪族ジカルボン酸、ヒドロキシ C 3 ~ C 8 脂肪族ジカルボン酸、ケト C 3 ~ C 8 脂肪族ジカルボン酸、アミノ C 3 ~ C 8 脂肪族ジカルボン酸、C 3 ~ C 8 脂肪族トリカルボン酸、ヒドロキシ C 4 ~ C 10 トリカルボン酸、ケト C 4 ~ C 10 トリカルボン酸、アミノ C 4 ~ C 10 トリカルボン酸、アリールカルボン酸、C 1 ~ C 5 ヘテロアルキルモノカルボン酸または C 3 ~ C 8 ヘテロアルキルジカルボン酸である、

ただし、該化合物は、アモナフィドリリング酸塩でもなく、一価アモナフィドリリング酸塩

でもない、
方法。

【請求項 11】

X^- が、2 であり、そして

R_3 および R_4 が、同一であり、そして $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である、
請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

R_3 および R_4 が、 $-CH_3$ である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

X^- が、 $C_1 \sim C_4$ 脂肪族モノカルボン酸、ヒドロキシ $C_2 \sim C_6$ 脂肪族モノカルボン酸、
ケト $C_2 \sim C_6$ 脂肪族モノカルボン酸、アミノ $C_2 \sim C_6$ 脂肪族モノカルボン酸、 $C_2 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、ヒドロキシ $C_3 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、ケト $C_3 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、アミノ $C_3 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、 $C_3 \sim C_8$ 脂肪族トリカルボン酸、ヒドロキシ $C_4 \sim C_{10}$ トリカルボン酸、ケト $C_4 \sim C_{10}$ トリカルボン酸、アミノ $C_4 \sim C_{10}$ トリカルボン酸、アリアルカルボン酸、 $C_1 \sim C_5$ ヘテロアルキルモノカルボン酸または $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルジカルボン酸のカルボキシレートアニオンである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

X^- が、 $C_1 \sim C_4$ 脂肪族モノカルボン酸、ヒドロキシ $C_2 \sim C_6$ 脂肪族モノカルボン酸、
ケト $C_2 \sim C_6$ 脂肪族モノカルボン酸、アミノ $C_2 \sim C_6$ 脂肪族モノカルボン酸、 $C_2 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、ヒドロキシ $C_3 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、ケト $C_3 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、アミノ $C_3 \sim C_8$ 脂肪族ジカルボン酸、 $C_3 \sim C_8$ 脂肪族トリカルボン酸、ヒドロキシ $C_4 \sim C_{10}$ トリカルボン酸、ケト $C_4 \sim C_{10}$ トリカルボン酸、アミノ $C_4 \sim C_{10}$ トリカルボン酸、アリアルカルボン酸、 $C_1 \sim C_5$ ヘテロアルキルモノカルボン酸または $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルジカルボン酸のカルボキシレートアニオンである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

X^- が、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、2 - ペンテン酸、3 - ペンテン酸、3 - メチル - 2 -
ブテン酸、4 - メチル - 3 - ペンテン酸、乳酸、グリコール酸、マンデル酸、オキサロ酢酸、 α - ケトグルタル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、マロン酸、コハク酸、アジピン酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸またはグルコン酸のカルボキシレートアニオンである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 16】

X^- が、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、2 - ペンテン酸、3 - ペンテン酸、3 - メチル - 2 -
ブテン酸、4 - メチル - 3 - ペンテン酸、乳酸、グリコール酸、マンデル酸、オキサロ酢酸、 α - ケトグルタル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、マロン酸、コハク酸、アジピン酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸またはグルコン酸のカルボキシレートアニオンである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 17】

X^- が、リンゴ酸イオンである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 18】

X^- が、リンゴ酸イオンである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 19】

HX が、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、2 - ペンテン酸、3 - ペンテン酸、3 - メチル - 2 -
ブテン酸、4 - メチル - 3 - ペンテン酸、乳酸、グリコール酸、マンデル酸、オキサロ酢酸、 α - ケトグルタル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、マロン酸、コハク酸、アジピン酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸またはグルコン酸である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 20】

HX が、リンゴ酸である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記出発化合物が、水素化前に結晶化される、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記出発化合物が、水素化前に結晶化される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記前駆化合物が、無水 3 - ニトロ - 1 , 8 - ニトロフタル酸と $H_2N - (CH_2)_2N$ R 3 R 4 とを反応させることにより調製される、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記前駆化合物が、無水 3 - ニトロ - 1 , 8 - ニトロフタル酸と $H_2N - (CH_2)_2N$ (CH_3) ₂ とを反応させることにより調製される、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 2 5】

アモナフィドの有機カルボン酸塩を調製する方法であって、該方法は、以下の工程：

a) 無水 3 - ニトロ - 1 , 8 - ニトロフタル酸と $H_2N - (CH_2)_2N(CH_3)_2$ とを反応させて、ミトナフィドを形成する工程；

b) ミトナフィドを有機カルボン酸化合物と反応させて、ミトナフィドの有機カルボン酸塩を形成する工程；

c) 該ミトナフィドの有機カルボン酸塩を結晶化する工程；および

d) 該ミトナフィドの結晶化有機カルボン酸塩を水中で水素化して、該アモナフィドの有機カルボン酸塩を形成する工程、を包含し、

ただし、該アモナフィドの有機カルボン酸塩は、アモナフィドリンゴ酸塩でもなく、一価アモナフィドリンゴ酸塩でもない、
方法。

【請求項 2 6】

前記有機カルボン酸が、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、2 - ペンテン酸、3 - ペンテン酸、3 - メチル - 2 - ブテン酸、4 - メチル - 3 - ペンテン酸、乳酸、グリコール酸、マンデル酸、オキサロ酢酸、 α - ケトグルタル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、マロン酸、コハク酸、アジピン酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸またはグルコン酸である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤および請求項 1 に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

【請求項 2 8】

薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤および請求項 5 に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

【請求項 2 9】

薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤および請求項 8 に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

【請求項 3 0】

癌に罹っている被験体を治療するための組成物であって、有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 3 1】

癌に罹っている被験体を治療するための組成物であって、有効量の請求項 5 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 3 2】

癌に罹っている被験体を治療するための組成物であって、有効量の請求項 8 に記載の化合物を含む、組成物。