

【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18年7月13日(2006.7.13)

【公表番号】特表2005-531602(P2005-531602A)

【公表日】平成17年10月20日(2005.10.20)

【年通号数】公開・登録公報2005-041

【出願番号】特願2004-509686(P2004-509686)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 491/22 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4745 (2006.01)**

**A 6 1 P 31/12 (2006.01)**

**A 6 1 P 33/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 491/22 C S P

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 33/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成18年5月26日(2006.5.26)

【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

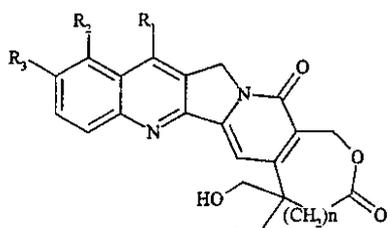
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

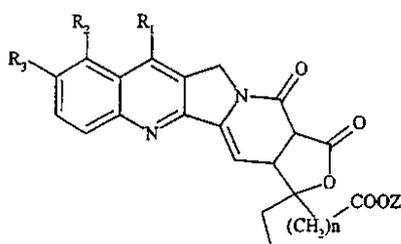
【請求項1】

式(I)または式(II)の化合物：

【化1】



(I)



(II)

[式中、

R<sub>1</sub>は水素または-C(R<sub>5</sub>)=N-O-R<sub>4</sub>基である、

ここで、R<sub>4</sub>は水素、または直鎖状または分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルケニル基、またはC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル基、または直鎖状または分枝状の(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、またはC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>アリール基、または直鎖状または分枝状の(

$C_6-C_{14}$ )アリール-( $C_1-C_5$ )アルキル基、または複素環基または直鎖状または分枝状のヘテロシクロ-( $C_1-C_5$ )アルキル基である、

該複素環基は窒素原子( $C_1-C_5$ )アルキル基で置換されていてもよい)、および/または酸素原子および/または硫黄原子から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む、

該アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アリール-アルキル、複素環またはヘテロシクロ-アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1-C_5$ アルキル、 $C_1-C_5$ アルコキシ、フェニル、シアノ、ニトロ、 $-NR_6R_7$ 基( $R_6$ および $R_7$ は同一であっても異なってもよく、水素、直鎖状または分枝状の( $C_1-C_5$ )アルキル、 $-COOH$ 基またはその医薬的に許容されるエステルの中の1つである)、または $-CONR_8R_9$ 基( $R_8$ および $R_9$ は同一でも、異なってもよく、水素、直鎖状または分枝状の( $C_1-C_5$ )アルキルである)からなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい、または、

$R_4$ は( $C_6-C_{10}$ )アロイルまたは( $C_6-C_{10}$ )アリールスルホニル残基であり、該残基はハロゲン、ヒドロキシ、直鎖状または分枝状の $C_1-C_5$ アルキル、直鎖状または分枝状の $C_1-C_5$ アルコキシ、フェニル、シアノ、ニトロ、 $-NR_{10}R_{11}$ ( $R_{10}$ および $R_{11}$ は同一でも、異なってもよく、水素、直鎖状または分枝状の $C_1-C_5$ アルキルである)から選択される1以上の基で置換されていてもよい、または

$R_4$ はポリアミノアルキル残基である、または

$R_4$ はグリコシル残基である、

$R_5$ は水素、直鎖状または分枝状の $C_1-C_5$ アルキル、直鎖状または分枝状の $C_1-C_5$ アルケニル、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル、直鎖状または分枝状の( $C_3-C_{10}$ )シクロアルキル-( $C_1-C_5$ )アルキル、 $C_6-C_{14}$ アリール、直鎖状または分枝状の( $C_6-C_{14}$ )アリール-( $C_1-C_5$ )アルキルである、

$R_2$ および $R_3$ は同一でも、異なってもよく、水素、ヒドロキシ、直鎖状または分枝状の $C_1-C_5$ アルコキシである、

$n = 1$  または  $2$ 、

Zは水素、直鎖状または分枝状の $C_1-C_4$ アルキルから選択される]、その $N_1$ -オキシド、ラセミ混合物、各エナンチオマー、各ジアステレオマー、それらの混合物、またはそれらの医薬的に許容される塩、

但し、式(1)において、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は同時に水素にはなり得ない。

【請求項2】

式(1)において $n$ が1である、請求項1の化合物。

【請求項3】

式(11)において $n$ が1である、請求項1の化合物。

【請求項4】

- R,S-7-メトキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-エトキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-イソプロポキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(2-メチルプトキシ)イミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(1-t-プトキシ)イミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(4-ヒドロキシプトキシ)イミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-トリフェニルメトキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-カルボキシメトキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-アミノエトキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(N,N-ジメチルアミノエトキシ)イミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-アリルオキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-シクロヘキシルオキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-シクロヘキシルメトキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-シクロオクチルオキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-シクロオクチルメトキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；

- R,S-7-ベンジルオキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(ベンジルオキシ)イミノフェニルメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(1-ベンジルオキシ)イミノエチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(1-t-プトキシ)イミノエチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-p-ニトロベンジルオキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-p-メチルベンジルオキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-ペンタフルオロベンジルオキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-p-フェニルベンジルオキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(2,4-ジフルオロベンジルメトキシ)イミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(4-t-プチルフェニルメトキシ)イミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(1-アダマンチルオキシ)イミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(1-アダマンチルメトキシ)イミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(2-ナフタレニルオキシ)イミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(9-アントラセニルメトキシ)イミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(6-ウラシル)メトキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(4-ピリジル)メトキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-(2-チエニル)メトキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-[(N-メチル)-3-ピペリジニル]メトキシイミノメチル-ホモカンプトテシン；
- R,S-7-ヒドロキシイミノフェニルメチル-ホモカンプトテシン

からなる群から選択される、請求項2の化合物。

【請求項5】

- {10-[(E)-(ter-プトキシイミノ)メチル]-3-エチル-1,13-ジオキソ-11,13-ジヒドロ-1H,3H-フロ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3-イル}酢酸
- (10-{(E)-[(ベンジルオキシ)イミノ]メチル}-3-エチル-1,13-ジオキソ-11,13-ジヒドロ-1H,3H-フロ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3-イル)酢酸
- (3-エチル-1,13-ジオキソ-11,13-ジヒドロ-1H,3H-フロ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3-イル)酢酸
- (3-エチル-1,13-ジオキソ-11,13-ジヒドロ-1H,3H-フロ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3-イル)酢酸 ter-プチルエステル

からなる群から選択される、請求項3の化合物。

【請求項6】

$R_1$ が水素であり、 $R_2$  および  $R_3$  が上記定義の通りである、請求項1の式(1)の化合物の作成方法であって、

- a) 目的とされる  $R_2$  および  $R_3$  で置換されていてもよいカンプトテシンの19位のケト基を還元し、19,20-ジヒドロキシ-誘導体を得る、
- b) ステップa)で得られた該誘導体を過ヨウ素酸および酢酸により処理し、E環を開環させる、
- c) ステップb)で得られた該誘導体をReformatsky反応に供する、
- d) E環を形成させる、ここでnは1または2である、  
ステップを含む該方法。

【請求項7】

$R_1$ が  $-C(R_5)=N-O-R_4$  基であり、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  が上記定義の通りである、請求項1の式(1)の化合物の作成方法であって、

- a) 目的とされる  $R_2$  および  $R_3$  で置換されていてもよいカンプトテシンを、7-(ジ-メトキシメチル)カンプトテシンへ変換する、
- b) 7-(ジ-メトキシメチル)カンプトテシンの19位のケト基を還元し、19,20-ジヒドロキシ誘導体を得る、
- c) ステップb)で得られた該誘導体を過ヨウ素酸および酢酸により処理し、E環を開環させる、
- d) ステップc)で得られた該誘導体をReformatsky反応に供する、

e) ステップd)で得られた該化合物を式 $R_4ONH_2$ のオキシムにより処理し、同時にE環を形成させる、ここでnは1または2である、  
ステップを含む該方法。

【請求項8】

$R_1$ が水素であり、 $R_2$  および  $R_3$  が上記定義の通りである、請求項1の式(II)の化合物の作成方法であって、

a) 目的とされる $R_2$ および $R_3$ で置換されていてもよいカンプトテシンの19位のケト基を還元し、19,20-ジヒドロキシ誘導体を得る、

b) ステップa)で得られた該誘導体を過ヨウ素酸および酢酸により処理し、E環を開環させる、

c) ステップb)で得られた該誘導体をReformatsky反応に供する、

d) ステップc)で得られた該誘導体をPDCにより処理し、E環を形成させる、  
ステップを含む方法であり、さらに、

e) Z基を水素へ変換する、

ステップを含んでもよい該方法。

【請求項9】

$R_1$ が $-C(R_5)=N-O-R_4$ 基であり、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  が上記定義の通りである、請求項1の式(II)の化合物の作成方法であって、

a) 目的とされる $R_2$ および $R_3$ で置換されていてもよいカンプトテシンを、7-(ジ-メトキシメチル)カンプトテシンへ変換する、

b) 目的とされる $R_2$ および $R_3$ で置換されていてもよい7-(ジ-メトキシメチル)カンプトテシンの19位のケト基を還元し、19,20-ジヒドロキシ誘導体を得る、

c) ステップb)で得られた該誘導体を過ヨウ素酸および酢酸により処理し、E環を開環させる、

c') ステップc)で得られた該誘導体をReformatsky反応に供する、

d) ステップc')で得られた該誘導体をPDCにより処理し、E環を形成させる、

e) ステップd)で得られた該化合物を式 $R_4ONH_2$ のオキシムにより処理する、  
ステップを含む方法であり、さらに、

f) Z基を水素へ変換する、

ステップを含んでもよい該方法。

【請求項10】

7-(ジメトキシメチル)カンプトテシン。

【請求項11】

請求項7および9の方法における、中間生成物としての7-(ジメトキシメチル)カンプトテシンの使用。

【請求項12】

請求項1-5の何れかの化合物を含む医薬組成物。

【請求項13】

請求項1-5のうちの少なくとも1つの化合物の治療有効量を医薬的に許容されるビヒクルおよび賦形剤との混合物として含む医薬組成物。

【請求項14】

他の有効成分と組合せて、請求項1-5のうちの少なくとも1つの化合物の治療有効量を医薬的に許容されるビヒクルおよび賦形剤との混合物として含む医薬組成物。

【請求項15】

該他の有効成分が抗癌剤である、請求項14の医薬組成物。

【請求項16】

トポイソメラーゼIを阻害するための、請求項1-5のいずれかの化合物を含む医薬組成物。

【請求項17】

腫瘍の治療に用いる、請求項16の医薬組成物。

【請求項 18】

寄生虫性またはウイルス性感染の治療に用いる、請求項 16 の医薬組成物。