

【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19年9月6日(2007.9.6)

【公表番号】特表2003-508527(P2003-508527A)

【公表日】平成15年3月4日(2003.3.4)

【出願番号】特願2001-522211(P2001-522211)

【国際特許分類】

C 07 D 311/30	(2006.01)
A 61 K 31/337	(2006.01)
A 61 K 31/352	(2006.01)
A 61 P 15/12	(2006.01)
A 61 P 19/10	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
C 07 D 311/84	(2006.01)
C 07 D 409/06	(2006.01)

【F I】

C 07 D 311/30
A 61 K 31/337
A 61 K 31/352
A 61 P 15/12
A 61 P 19/10
A 61 P 35/00
C 07 D 311/84
C 07 D 409/06

【手続補正書】

【提出日】平成19年7月12日(2007.7.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

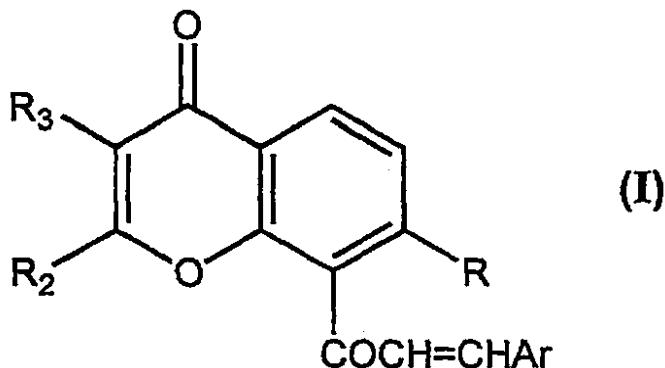
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】式(I):

【化1】



の化合物またはその薬学的に許容できる塩またはその溶媒和物。式中、Arは置換または未置換の、(好ましくは、芳香族の)、5~10個の環原子を含有する炭素環式もしくは複素環式基を表し、当該環原子は1または2個の環を形成し、ここで、その1個の環または2個の環の各環は5または6個の環原子を含み、任意のヘテロ原子はN、OおよびSから

選択され、Ar基上の任意の置換基は独立して(a) Cl、(b) Br、(c) F、(d) OH、(e) NO₂、(f) CF₃、(g) C₁₋₄低級アルキル(特に、CH₃)、(h) SCH₃、(i) NHCOCH₃、(j) N(R⁶)(R⁸)(R⁶およびR⁸は同じかまたは異なり、各々はHまたは低級C₁₋₄アルキルを表す)、(k) OR¹⁰(R¹⁰は飽和または不飽和の低級C₁₋₆直鎖状または分枝状ヒドロカルビル基であつて未置換もしくはCl、Br、F、OMe、NO₂およびCF₃から選択される1、2もしくは3個の置換基により置換されていてもよい)ならびに(l) -OCOR¹¹(R¹¹は飽和または不飽和の低級C₁₋₆直鎖状または分枝状ヒドロカルビル基またはフェニル基を表す)からなる群から選択され;

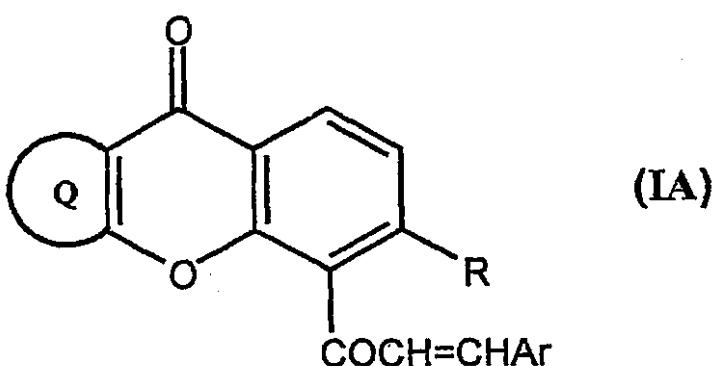
RはOH、OR¹⁰またはOCOR¹¹(R¹⁰およびR¹¹は上記の定義の通りである)であり;そして

(A)R₂およびR₃は各々独立して:(i)置換または未置換、好ましくは芳香族の5~10個の環原子を有する炭素環式もしくは複素環式基であり、前記環原子は1または2個の環を形成し、ここで、その1個の環または2個の環の各環は5もしくは6個の環原子を含有し、任意のヘテロ原子はN、OおよびSから選択され、任意の置換基は独立してCl、Br、F、OH、NO₂、CF₃、C₁₋₄低級アルキル(特に、CH₃)、SCH₃、NHCOCH₃、N(R⁶)(R⁸)、OR¹⁰ならびにOCOR¹¹(R⁶、R⁸、R¹⁰およびR¹¹は上記の定義の通りである)からなる群から選択される前記炭素環式もしくは複素環式基、(ii)Cl、(iii)Br、(iv)F、(v)OH、(vi)NO₂、(vii)飽和もしくは不飽和の低級C₁₋₆直鎖状または分枝状ヒドロカルビル基であり未置換もしくはCl、Br、F、OMe、NO₂およびCF₃から選択される1、2もしくは3個の置換基により置換されていてもよい基、(viii)NHCOCH₃、(ix)N(R⁶)(R⁸)、(x)SR¹⁰、(xi)OR¹⁰および(xii)OCOR¹¹(R⁶、R⁸、R¹⁰およびR¹¹は上記の定義の通りである)から選択されるか;または

(B)R₂およびR₃それらに結合する炭素原子と一緒にになって5または6個の環原子を有する炭素環式もしくは複素環式基を形成し、ヘテロ原子はN、OおよびSから選択され、前記炭素環式または複素環式環は飽和または不飽和であり、未置換またはCl、Br、F、OH、NO₂、CF₃、C₁₋₄低級アルキル、SCH₃、NHCOCH₃、N(R⁶)(R⁸)、OR¹⁰ならびに-OCOR¹¹(R⁶、R⁸、R¹⁰およびR¹¹は上記の定義の通りである)から選択される1以上の置換基で置換されている、ただし、当該化合物について、RがOHであり、R²およびR³が双方ともメチルである場合、Arはフェニル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、2-クロロフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-(N,N-ジメチルフェニル)、2-ヒドロキシフェニルまたは2-ヒドロキシ-1-ナフチルを表さない。

【請求項2】構造(IA):

【化2】



を有する請求項1に記載の式(I)の化合物。式中、置換基RおよびArは請求項1で定義した通りであり、R²とR³とは一緒にになって環Qを表し、当該環Qは5~6個の環原子を有する炭素環式または複素環式環であり、ヘテロ原子はN、OまたはSから選択され、前記炭素環式または複素環式環は飽和または不飽和であり、未置換かまたはCl、Br、F、OH、NO₂、CF₃、C₁₋₄低級アルキル、SCH₃、NHCOCH₃、N(R⁶)(R⁸)、OR¹⁰およびOCOR¹¹(R⁶、R⁸、R¹⁰およびR¹¹は請求項1について定義した通りである)から選択される1以上の置換基で置換される。

【請求項3】RおよびArは請求項1について定義した通りであり、R²およびR³は

各々独立して：(i)置換または未置換、好ましくは芳香族の5~10個の環原子を有する炭素環式もしくは複素環式基であり、前記環原子は1または2個の環を形成し、ここで、その1個の環または2個の環の各環は5もしくは6個の環原子を含有し、ヘテロ原子はN、OおよびSから選択され、置換基は独立してCl、Br、F、OH、NO₂、CF₃、C_{1~4}低級アルキル（特に、CH₃）、SCH₃、NHCOCH₃、N(R⁶)(R⁸)、OR¹⁰ならびにOCOR¹¹(R⁶、R⁸、R¹⁰およびR¹¹は上記の定義の通りである）からなる群から選択される前記炭素環式もしくは複素環式基、(ii)Cl、(iii)Br、(iv)F、(v)OH、(vi)NO₂、(vii)飽和もしくは不飽和の低級C_{1~6}直鎖状または分枝状ヒドロカルビル基であり未置換もしくはCl、Br、F、OMe、NO₂およびCF₃から選択される1、2もしくは3個の置換基により置換されていてもよい基、(viii)NHCOCH₃、(ix)N(R⁶)(R⁸)、(x)SR¹⁰、(xi)OR¹⁰および(xii)OCOR¹¹(R⁶、R⁸、R¹⁰およびR¹¹は請求項1の定義の通りである）から選択される請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項4】R₂は置換または未置換、好ましくは芳香族の5~10個の環原子を有する炭素環式もしくは複素環式基を表し、前記環原子は1または2個の環を形成し、ここで、その1個の環または2個の環の各環は5もしくは6個の環原子を含有し、任意のヘテロ原子はN、OおよびSから選択され、置換基は独立してCl、Br、F、OH、NO₂、CF₃、C_{1~4}低級アルキル（特に、CH₃）、SCH₃、NHCOCH₃、N(R⁶)(R⁸)、OR¹⁰ならびにOCOR¹¹(R⁶、R⁸、R¹⁰およびR¹¹は請求項1の定義の通りである）からなる群から選択される、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】R³はCl、Br、F、OH、NO₂、飽和もしくは不飽和の低級C_{1~6}直鎖状または分枝状ヒドロカルビル基であり未置換もしくはCl、Br、F、OMe、NO₂およびCF₃から選択される1、2もしくは3個の置換基により置換されていてもよい基、NHCOCH₃、N(R⁶)(R⁸)、SR¹⁰、OR¹⁰ならびにOCOR¹¹(R⁶、R⁸、R¹⁰およびR¹¹は請求項1の定義の通りである）からなる群から選択される請求項3に記載の化合物。

【請求項6】R²は置換または未置換、好ましくは芳香族の5~10個の環原子を有する炭素環式もしくは複素環式基を表し、前記環原子は1または2個の環を形成し、ここで、その1個の環または2個の環の各環は5もしくは6個の環原子を含有し、ヘテロ原子はN、OおよびSから選択され、置換基は独立してCl、Br、F、OH、NO₂、CF₃、C_{1~4}低級アルキル（特に、CH₃）、SCH₃、NHCOCH₃、N(R⁶)(R⁸)、OR¹⁰ならびにOCOR¹¹(R⁶、R⁸、R¹⁰およびR¹¹は請求項1の定義の通りである）から選択され、そしてR³はCl、Br、F、OH、NO₂、飽和もしくは不飽和の低級C_{1~6}直鎖状または分枝状ヒドロカルビル基であり未置換もしくはCl、Br、F、OMe、NO₂およびCF₃から選択される1、2もしくは3個の置換基により置換されていてもよい基、NHCOCH₃、N(R⁶)(R⁸)、SR¹⁰、OR¹⁰ならびにOCOR¹¹(R⁶、R⁸、R¹⁰およびR¹¹は請求項1の定義の通りである）からなる群から選択される請求項3に記載の化合物。

【請求項7】R³はCl、Br、F、OH、NO₂、C_{1~4}低級アルキル、SCH₃、NHCOCH₃、N(R⁶)(R⁸)、OR¹⁰、およびOCOR¹¹(R⁶、R⁸、R¹⁰およびR¹¹は請求項1の定義の通りである）から選択される請求項1~6のいずれかに記載の化合物。

【請求項8】R³がC_{1~4}低級アルキル基である請求項7に記載の化合物。

【請求項9】R³がメチルである請求項8に記載の化合物。

【請求項10】R²は置換または未置換、好ましくは芳香族の5~10個の環原子を有する炭素環式基を表し、前記環原子は1または2個の環を形成し、ここで、その1個の環または2個の環の各環は5もしくは6個の環原子を含有し、そして置換基は独立してCl、Br、F、OH、NO₂、CF₃、C_{1~4}低級アルキル（特に、CH₃）、SCH₃、NHCOCH₃、N(R⁶)(R⁸)、OR¹⁰およびOCOR¹¹(R⁶、R⁸、R¹⁰およびR¹¹は請求項1の定義の通りである）からなる群から選択される請求項1~9のいずれかに記載の化合物。

【請求項11】R²は未置換であり、好ましくは芳香族の5~10個の環原子を有する炭素環式基であり、前記環原子は1または2個の環を形成し、ここで、その1個の環または2個の環の各環は5もしくは6個の環原子を含有する請求項10に記載の化合物。

【請求項12】R²がフェニルである請求項11に記載の化合物。

【請求項 13】 R^{10} および R^{11} は飽和または不飽和の C_{1-6} 直鎖状または分枝状ヒドロカルビル基である請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 14】 R^{10} および R^{11} がメチル、エチル、n-プロピルおよびイソ-プロピルから選択される請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】 R が $-OCH_2CH=CMe_2$ 、 $-OCH_2CMe=CH_2$ 、 $-OCH_2CH=CH_2$ または $-OCH_2C\text{---}CH$ である請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 16】 Ar 基は、未置換または Cl 、 Br 、 F 、 OH 、 NO_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 低級アルキル（特に、 CH_3 ）、 SCH_3 、 $NHCOCH_3$ 、 $N(R^6)(R^8)$ 、 OR^{10} および $OCOR^{11}$ (R^6 、 R^8 、 R^{10} および R^1 は請求項 1 の定義の通りである）からなる群から選択される 1 以上の置換基により置換されることができるフェニルを表す請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 17】 Ar はフェニルまたは 1、2 または 3 個のメトキシ基で置換されたフェニルを表す請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 18】 Ar はトリメトキシフェニル、3-ピリジル、4-ピリジルおよび 3-インドリルから選択され、R は $OCH_2CH=CMe_2$ 、 $OCH_2CMe=CH_2$ 、 $OCH_2CH=CH_2$ および $OCH_2C\text{---}CH$ から選択される請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 19】 Ar が、未置換または Cl 、 Br 、 F 、 OMe 、 NO_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 低級アルキル（特に、 CH_3 ）、 NMe_2 、 NEt_2 、 SCH_3 および $NHCOCH_3$ から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換することができるフェニル、チエニル、2-フリル、3-ピリジル、4-ピリジルまたはインドリルを表し； R は OH または OCH_2R^1 (式中、 R^1 は $-CH=CMe_2$ 、 $-CMe=CH_2$ 、 $-CH=CH_2$ および $-C\text{---}CH$ から選択される。) を表す請求項 1 ~ 18 項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 20】 Ar 基は置換または未置換の好ましくは芳香族複素環式基であり、当該複素環式基は 5 ~ 10 個の環原子を含み、その少なくとも 1 個は窒素原子であり、前記環原子は 1 または 2 個の環を形成し、その 1 個の環または 2 個の環の各環は 5 または 6 個の環原子を含有し、環状の置換基は請求項 1 について定義した通りである請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 21】 Ar 基は $NHCOCH_3$ または $N(R^6)(R^8)$ (式中、 R^6 および R^8 は同じかまたは異なり、各々は H または低級 C_{1-4} アルキルである) から選択される少なくとも 1 個の置換基で置換されている請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 22】 Ar は 3-ピリジル、4-ピリジル、3-インドリル、4-ジメチルアミノフェニルおよび 4-アセトアミドフェニルからなる群から選択される請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 23】 下記：

1-[3-(3-メチルブテ-2-エニルオキシ)キサンテン-9-オン-4-イル]-3-フェニル-プロペン-1-オン (VIB 176)、

1-[3-(3-メチルブテ-2-エニルオキシ)キサンテン-9-オン-4-イル]-3-(3-メトキシ-フェニル)-プロパン-1-オン (VIB 177)、

1-[3-(3-メチルブテ-2-エニルオキシ)キサンテン-9-オン-4-イル]-3-(3,4,5-トリ-メトキシフェニル)-プロパン-1-オン (VIB 178)、

1-[3-(アリルオキシ)キサンテン-9-オン-4-イル]-3-フェニル-プロパン-1-オン (VIB 175)、

、

1-[3-メチル-7-(3-メチルブテ-2-ニルオキシ)フラボン-8-イル]-3-フェニル-プロパン-1-オン (VIB 166)、

1-[3-メチル-7-(3-メチルブテ-2-ニルオキシ)フラボン-8-イル]-3-(3-メトキシ)フェニル-プロパン-1-オン (VIB 170)、

1-[3-メチル-7-(3-メチルブテ-2-ニルオキシ)フラボン-8-イル]-3-(3,4,5-トリ-メトキシ)フェニル-プロパン-1-オン (VIB 173)、

1-[3-メチル-7-(アリルオキシ)フラボン-8-イル]-3-フェニル-プロパン-1-オン (VIB 164)、

、

1-[3-メチル-7-(アリルオキシ)フラボン-8-イル]-3-(3-メトキシフェニル)-プロパン-1-

オン(VIB 168)、

1-[3-メチル-7-(アリルオキシ)フラボン-8-イル]-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロペン-1-オン(VIB 171)、

1-[3-メチル-7-(2-メチルアリルオキシ)フラボン-8-イル]-3-フェニルプロパン-1-オン(VIB 165)、

1-[3-メチル-7-(2-メチルアリルオキシ)フラボン-8-イル]-3-(3-メトキシフェニル)-プロペン-1-オン(VIB 169)、

1-[3-メチル-7-(2-メチルアリルオキシ)フラボン-8-イル]-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-プロパン-1-オン(VIB 172)、

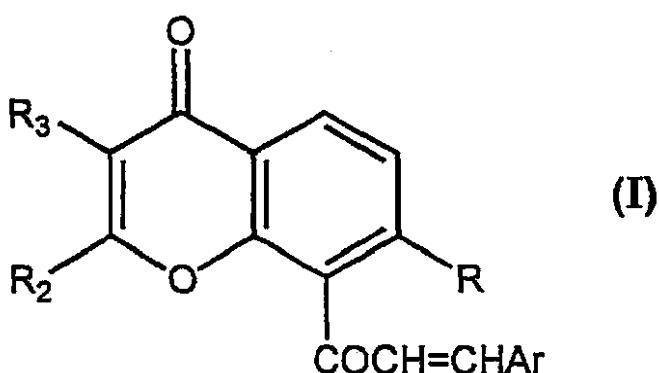
1-[3-メチル-7-(プロ-2-イニルオキシ)フラボン-8-イル]-3-フェニル-プロパン-1-オン(VIB 167)および

1-[3-メチル-7-(プロ-2-イニルオキシ)フラボン-8-イル]-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-プロパン-1-オン(VIB 174)から選択される式(I)の化合物。

【請求項24】抗増殖性薬剤として使用するための請求項1～23に記載の式(I)の化合物。

【請求項25】新生物の治療または予防のための薬剤を製造するための式(I)：

【化20】



の化合物またはその薬学的に許容できる塩またはその溶媒和物の使用。式中、Arは置換または未置換の、(好ましくは、芳香族の)、5～10個の環原子を含有する炭素環式もしくは複素環式基を表し、当該環原子は1または2個の環を形成し、ここで、その1個の環または2個の環の各環は5または6個の環原子を含み、任意のヘテロ原子はN、OおよびSから選択され、Ar基上の任意の置換基は独立して(a) Cl、(b) Br、(c) F、(d) OH、(e) NO₂、(f) CF₃、(g) C₁₋₄低級アルキル(特に、CH₃)、(h) SCH₃、(i) NHCOCH₃、(j) N(R⁶)(R⁸)(R⁶およびR⁸は同じかまたは異なり、各々はHまたは低級C₁₋₄アルキルを表す)、(k) OR¹⁰(R¹⁰は飽和または不飽和の低級C₁₋₆直鎖状または分枝状ヒドロカルビル基であって未置換もしくはCl、Br、F、OMe、NO₂およびCF₃から選択される1、2もしくは3個の置換基により置換されていてもよい)ならびに(l) -OCOR¹¹(R¹¹は飽和または不飽和の低級C₁₋₆直鎖状または分枝状ヒドロカルビル基またはフェニル基を表す)からなる群から選択され；

RはOH、OR¹⁰またはOCOR¹¹(R¹⁰およびR¹¹は上記の定義の通りである)であり；そして

(A)R₂およびR₃は各々独立して：(i)置換または未置換、好ましくは芳香族の5～10個の環原子を有する炭素環式もしくは複素環式基であり、前記環原子は1または2個の環を形成し、ここで、その1個の環または2個の環の各環は5もしくは6個の環原子を含有し、任意のヘテロ原子はN、OおよびSから選択され、任意の置換基は独立してCl、Br、F、OH、NO₂、CF₃、C₁₋₄低級アルキル(特に、CH₃)、SCH₃、NHCOCH₃、N(R⁶)(R⁸)、OR¹⁰ならびにOCOR¹¹(R⁶、R⁸、R¹⁰およびR¹¹は上記の定義の通りである)からなる群から選択される前記炭素環式もしくは複素環式基、(ii)Cl、(iii)Br、(iv)F、(v)OH、(vi)NO₂、(vii)飽和もしくは不飽和の低級C₁₋₆直鎖状または分枝状ヒドロカルビル基であり未置換もしくはCl、Br、F、OMe、NO₂およびCF₃から選択される1、2もしくは3個の置換基により置換されていてもよい基、(viii)NHCOCH₃、(ix)N(R⁶)(R⁸)、(x)SR¹⁰、(xi)OR¹⁰

および (xii)OCOR¹¹ (R⁶、R⁸、R¹⁰ および R¹¹は上記の定義の通りである)から選択されるか;または

(B)R₂ および R₃ それらに結合する炭素原子と一緒にになって 5 または 6 個の環原子を有する炭素環式もしくは複素環式基を形成し、ヘテロ原子はN、O および Sから選択され、前記炭素環式または複素環式環は飽和または不飽和であり、未置換またはCl、Br、F、OH、NO₂、CF₃、C_{1~4} 低級アルキル、SCH₃、NHCOCH₃、N(R⁶)(R⁸)、OR¹⁰ならびに-OCOR¹¹ (R⁶、R⁸、R¹⁰ および R¹¹は上記の定義の通りである)から選択される 1 以上の置換基で置換される。

【請求項 26】 式(I)の化合物が請求項 1 ~ 23 のいずれかで定義した通りである、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 27】 新生物が子宮、卵巣または乳房に存在する請求項 26 に記載の使用。

【請求項 28】 パクリタクセル耐性癌細胞およびドセタクセル耐性癌細胞の治療のための薬物を製造するための式(I)の化合物の請求項 25 ~ 27 のいずれかに記載の使用。

【請求項 29】 組合せ療法のための抗増殖性薬剤の製造における式(I)の化合物の請求項 25 ~ 28 のいずれかに記載の使用。

【請求項 30】 1種以上の抗新生物剤と組み合わせた抗増殖性薬剤の製造における式(I)の化合物の請求項 25 ~ 29 のいずれかに記載の使用。

【請求項 31】 抗新生物剤がパクリタクセルまたはドセタクセルを含む請求項 30 に記載の使用。

【請求項 32】 閉経期障害および骨粗鬆症の治療または予防のための薬剤の製造における請求項 25 または請求項 26 に記載の使用。

【請求項 33】 請求項 1 ~ 23 のいずれかで定義した通りの式(I)の化合物 1種以上と薬学的に許容できる賦形剤の 1種以上とを組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項 34】 1種以上の抗新生物剤をさらに含む請求項 1 ~ 25 のいずれかで定義した通りの 1種以上の式(I)の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 35】 抗新生物剤がパクリタクセルまたはドセタクセルから選択される請求項 34 に記載の医薬組成物。