

【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11月26日(2009.11.26)

【公表番号】特表2008-546706(P2008-546706A)

【公表日】平成20年12月25日(2008.12.25)

【年通号数】公開・登録公報2008-051

【出願番号】特願2008-517095(P2008-517095)

【国際特許分類】

C 0 7 C 43/215 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/09 (2006.01)

A 6 1 K 31/12 (2006.01)

C 0 7 C 43/23 (2006.01)

C 0 7 C 49/84 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 43/215 C S P

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 K 31/09

A 6 1 K 31/12

C 0 7 C 43/23 C

C 0 7 C 43/23 D

C 0 7 C 49/84 C

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 9/10 1 0 1

【手続補正書】

【提出日】平成21年6月4日(2009.6.4)

【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

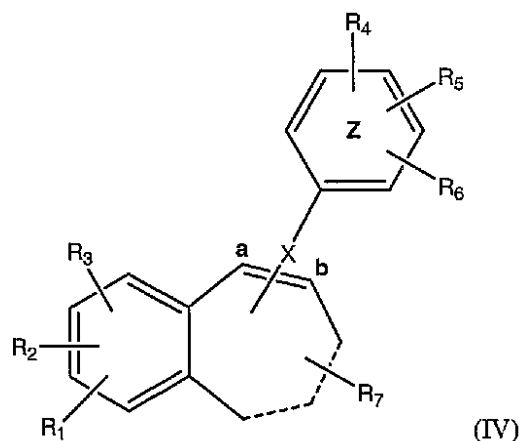
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I V :

【化 1】



の化合物または医薬上許容されるそれらの塩であって、ここで、

破線は、独立して一重もしくは二重結合を示す；

X は、一重結合、 CH_2 、O、S、N(H)、および C(O) からなる群から選択される；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は各々、独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、アミン、ホスフェート、ホスホルアミデート、およびアミノ酸アシル基からなる群から選択される；および

フェニル環「Z」はいずれかの炭素「a」もしくは「b」へ結合している、
化合物または医薬上許容されるそれらの塩。

【請求項 2】

前記式 IV の化合物は、

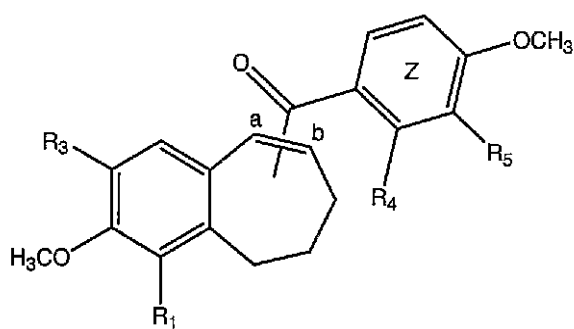
(1) 3 - メトキシ - 8 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ベンゾシクロヘプテネル；(2) 3 - メトキシ - 9 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ベンゾシクロヘプテン；(3) 2 - メトキシ - 6 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - ベンゾシクロヘプテン - 1 - オール；(4) 2 - メトキシ - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - ベンゾシクロヘプテン - 1 - オール；(5) 2 - メトキシ - 6 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - ベンゾシクロヘプテン - 1 - オール；(6) 2 - メトキシ - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - ベンゾシクロオクテン - 1 - オール；(9) 3 - メトキシ - 6 - (1, 2, 3 - トリメトキシ - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - ベンゾシクロヘプテン - 5 - イル) - ベンゼン - 1, 2 - ジオール；(11) 3 - メトキシ - 6 - (1, 2, 3 - トリメトキシ - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - ベンゾシクロヘプテン - 5 - イル) - ベンゼン - 1, 2 - ジオール；(12) 2 - メトキシ - 5 - (1, 2, 3 - トリメトキシ - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - ベンゾシクロヘプテン - 5 - イル) - フェノール；(13) 3 - メトキシ - 6 - (1, 2, 3 - トリメトキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - ベンゾシクロオクテン - 5 - イル) - ベンゼン - 1, 2 - ジオール；(14) 2 - メトキシ - 5 - (1, 2, 3 - トリメトキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - ベンゾシクロオクテン - 5 - イル) - フェノール；(31) 2 - メトキシ - 5 - (1, 2, 3 - トリメトキシ - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - ベンゾシクロヘプテン - 6 - イル) - フェノール；(32) 3 - メトキシ - 6 - (1, 2, 3 - トリメトキシ - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - ベンゾシクロヘプテン - 6 - イル) - ベンゼン - 1, 2 - ジオール；(15) (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - ベンゾシクロヘプテン - 6 - イル) - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - メタノン；(16) (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - ベンゾシクロヘプテン - 5 - イル) - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - メタノン；(17) (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - ベンゾシクロオクテン - 6 - イル) - (3, 4, 5 -

トリメトキシ - フェニル) - メタノン; (18) (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - ベンゾシクロオクテン - 5 - イル) - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - メタノン; (23) (2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - (1, 2, 3 - トリメトキシ - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - ベンゾシクロヘプテン - 5 - イル) - メタノン; (24) (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - (1, 2, 3 - トリメトキシ - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - ベンゾシクロヘプテン - 5 - イル) - メタノン; (25) (2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - (1, 2, 3 - トリメトキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - ベンゾシクロオクテン - 5 - イル) - メタノンおよび (26) (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - (1, 2, 3 - トリメトキシ - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - ベンゾシクロオクテン - 5 - イル) - メタノンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 I V a :

【化 2】



(IVa)

の化合物または医薬上許容されるそれらの塩であって、ここで、

フェニル環「Z」はいずれかの炭素「a」もしくは「b」へ結合している; および

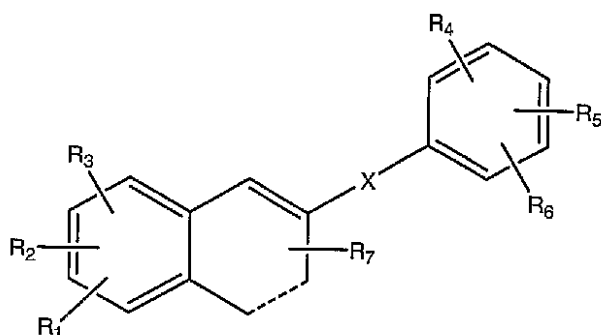
R₁、R₃、R₄、および R₅ は各々、独立して、H、低級アルコキシ、およびヒドロキシルからなる群から選択される、

化合物または医薬上許容されるそれらの塩。

【請求項 4】

式 I I I :

【化 3】



(III)

の化合物または医薬上許容されるそれらの塩であって、ここで、

破線は、一重もしくは二重結合を示す;

X は、一重結合、CH₂、O、S、N(H)、および C(O) からなる群から選択される; および

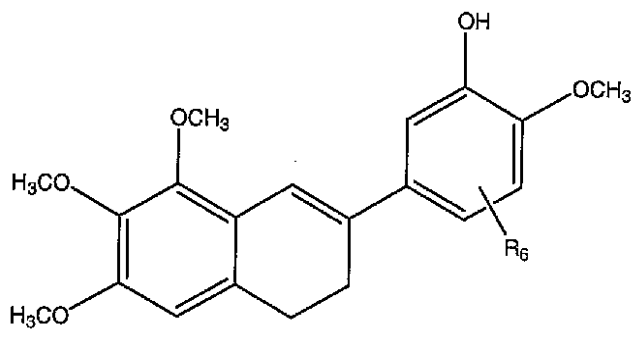
R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ および R₇ は各々、独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、アミン、ホスフェート、ホスホルアミデート、およびアミノ酸アシル基からなる群から選択される、

化合物または医薬上許容されるそれらの塩。

【請求項 5】

式 V :

【化 4】



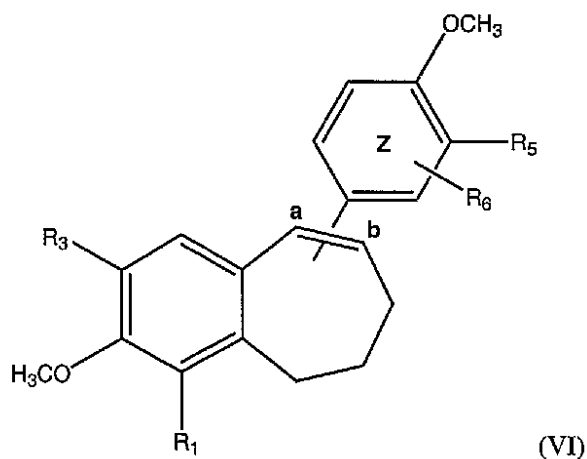
の化合物または医薬上許容されるそれらの塩であって、ここで、

R_6 は、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、アミン、ホスフェート、ホスホルアミデート、およびアミノ酸アシル基からなる群から選択される、化合物または医薬上許容されるそれらの塩。

【請求項 6】

式 V I :

【化 5】



の化合物または医薬上許容されるそれらの塩であって、ここで、

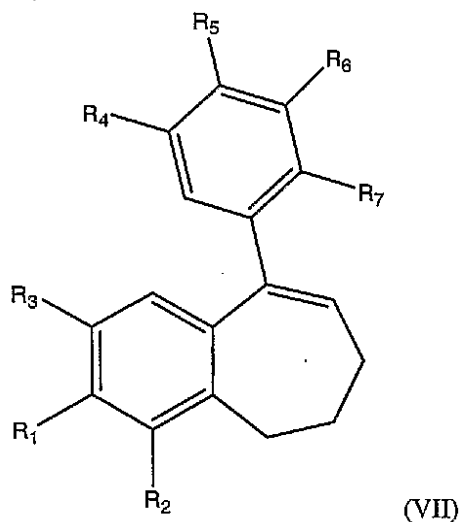
R_1 、 R_3 、 R_5 、および R_6 は各々、独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、アミン、ホスフェート、ホスホルアミデート、およびアミノ酸アシル基からなる群から選択される；および

フェニル環「Z」はいずれかの炭素「a」もしくは「b」へ結合している、化合物または医薬上許容されるそれらの塩。

【請求項 7】

式 V I I :

【化 6】



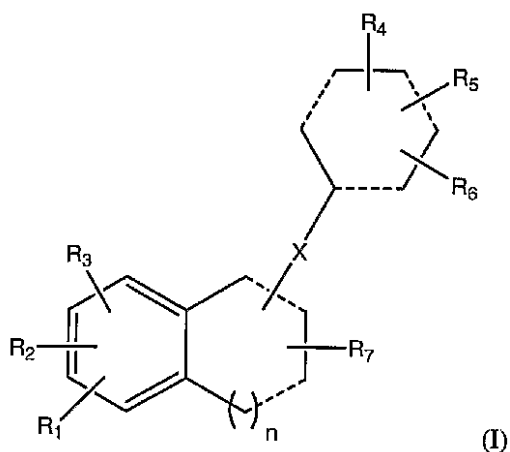
の化合物または医薬上許容されるそれらの塩であって、ここで、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は各々、独立して、 OH および OC_3H_7 からなる群から選択される、
化合物または医薬上許容されるそれらの塩。

【請求項 8】

式 I :

【化 7】



の化合物または医薬上許容されるそれらの塩であって、ここで、

破線は、一重もしくは二重結合を示す；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は各々、独立して、 H 、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、アミン、ホスフェート、ホスホルアミデート、およびアミノ酸アシル基からなる群から選択される；

X は、一重結合、 CH_2 、 O 、 S 、 $N(H)$ 、および $C(O)$ からなる群から選択される；および

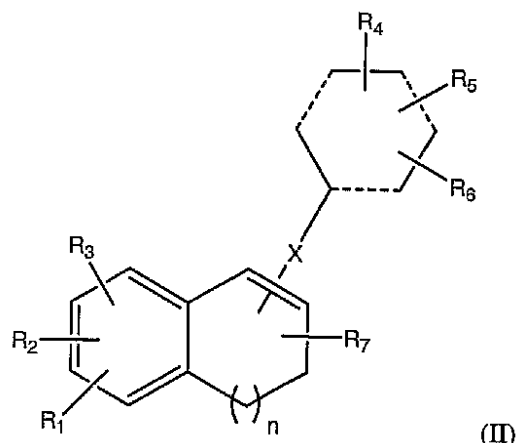
n は 0、1、2 もしくは 3 である、

化合物または医薬上許容されるそれらの塩。

【請求項 9】

前記環置換二環式縮合環系は、式 II :

【化 8】



の化合物または医薬上許容されるそれらの塩によって表され、ここで

破線は、一重もしくは二重結合を示す；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は各々、独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、アミン、ホスフェート、ホスホルアミデート、およびアミノ酸アシル基からなる群から選択される；

X は、一重結合、 CH_2 、O、S、N(H)、および $C(O)$ からなる群から選択される；および

n は 0、1、2 もしくは 3 である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

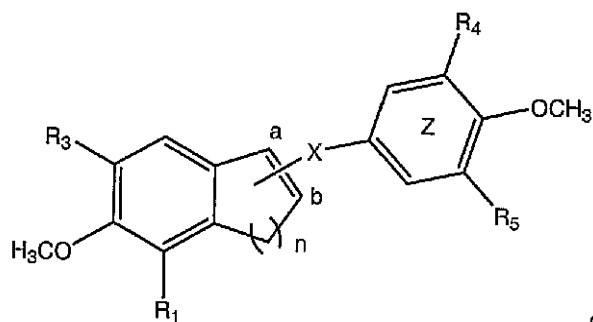
前記式 I I の化合物は：

(7) 3 - メトキシ - 6 - (4, 5, 6 - トリメトキシ - 3 H - インデン - 1 - イル) - ベンゼン - 1, 2 - ジオール；(8) 2 - メトキシ - 5 - (4, 5, 6 - トリメトキシ - 3 H - インデン - 1 - イル) - フェノール；(10) 2 - メトキシ - 5 - (5, 6, 7 - トリメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 1 - イル) - フェノール；(27) 2 - メトキシ - 5 - (6, 7, 8 - トリメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 1 - イル) - フェノール；(28) 2 - メトキシ - 5 - (6, 7, 8 - トリメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - フェノール；(29) 3 - メトキシ - 6 - (6, 7, 8 - トリメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 1 - イル) - ベンゼン - 1, 2 - ジオール；(30) 3 - メトキシ - 6 - (6, 7, 8 - トリメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - ベンゼン - 1, 2 - ジオール；(19) (2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - (4, 5, 6 - トリメトキシ - 3 H - インデン - 1 - イル) - メタノン；(20) (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - (4, 5, 6 - トリメトキシ - 3 H - インデン - 1 - イル) - メタノン；(21) (2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - (5, 6, 7 - トリメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 1 - イル) - メタノンおよび(22) (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - (5, 6, 7 - トリメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - ナフタレン - 1 - イル) - メタノンからなる群から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

式 I I a：

【化 9】



(IIa)

の化合物または医薬上許容されるそれらの塩であって、ここで、

フェニル環「Z」はいずれかの炭素「a」もしくは「b」へ結合している、

R_1 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は各々、独立して、H、低級アルコキシ、およびヒドロキシルからなる群から選択される；

X は、一重結合および $C(O)$ からなる群から選択される；および

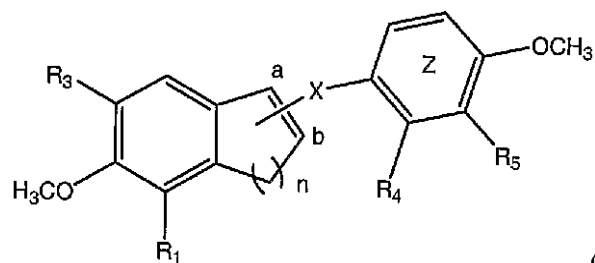
n は 1、2、3 もしくは 4 である、

化合物または医薬上許容されるそれらの塩。

【請求項 12】

式 I I b：

【化 10】



(IIb)

の化合物または医薬上許容されるそれらの塩であって、ここで、

フェニル環「Z」はいずれかの炭素「a」もしくは「b」へ結合している、

R_1 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は各々、独立して、H、低級アルコキシ、およびヒドロキシルからなる群から選択される；

X は、一重結合および $C(O)$ からなる群から選択される；および

n は 1、2、3 もしくは 4 である、

化合物または医薬上許容されるそれらの塩。

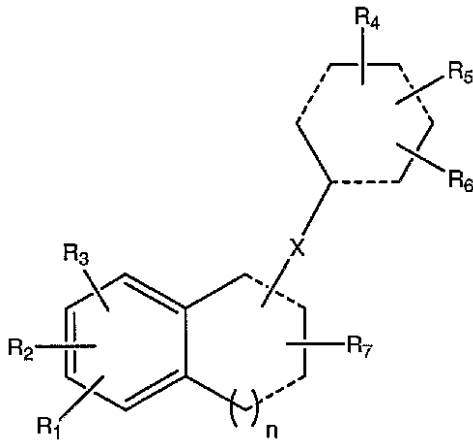
【請求項 13】

動物における血管増殖性疾患を治療するための組成物であって、有効量の環置換二環式縮合環系を含み、該二環式縮合環系の環置換基と外環との中心間距離は 4 ~ 7 である、組成物。

【請求項 14】

前記環置換二環式縮合環系は、式 I：

【化 1 1】



の化合物または医薬上許容されるそれらの塩によって表され、ここで、破線は、一重もしくは二重結合を示す；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は各々、独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、アミン、ホスフェート、ホスホルアミデート、およびアミノ酸アシル基からなる群から選択される；

X は、一重結合、 CH_2 、O、S、N(H)、および $C(O)$ からなる群から選択される；および

n は 0、1、2 もしくは 3 である、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

動物における血管増殖性疾患を治療するための組成物であって、有効量の式 I、II、IIa、IIb、III、IV、Va、V、VI、VII、VIII、IX、X もしくは XII の化合物を含む、組成物。

【請求項 16】

前記血管増殖性疾患は、悪性増殖性血管構造の存在を特徴とする、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記悪性増殖性血管構造が、腫瘍もしくは他の腫瘍疾患に関連している、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記血管増殖性疾患は、非悪性増殖性血管構造の存在を特徴とする、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記非悪性増殖性血管構造が、湿性もしくは加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、糖尿病性分子的水腫、ブドウ膜炎、もしくは角膜血管新生を含む群から選択される眼疾患に関連する、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記非悪性増殖性血管構造が、乾癬、慢性関節リウマチ、アテローム、再狭窄、カボジ肉腫、血管腫、および血管増殖を特徴とする炎症性疾患などの非眼性疾患状態に関連する、請求項 18 に記載の組成物。

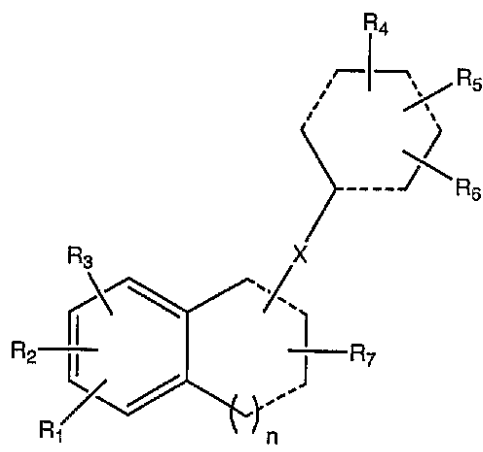
【請求項 21】

腫瘍領域の少なくとも一部分への血流を選択的に減少させるための組成物であって、環置換二環式縮合環系を含み、ここで該二環式縮合環系の環置換基と外環との中心間距離は 4 ~ 7 であり、それにより隣接する領域内での組織の実質的壊死を伴わずに該腫瘍領域内の組織の実質的壊死を引き起こす、組成物。

【請求項 22】

前記環置換二環式縮合環系は、式 I :

【化 1 2】



の化合物または医薬上許容されるそれらの塩によって表され、ここで、
破線は、一重もしくは二重結合を示す；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は各々、独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、アミン、ホスフェート、ホスホルアミデート、およびアミノ酸アシル基からなる群から選択される；

X は、一重結合、 CH_2 、O、S、 $N(H)$ 、および $C(O)$ からなる群から選択される；および

n は 0、1、2 もしくは 3 である、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

腫瘍領域の少なくとも一部分への血流を選択的に減少させるための組成物であって、式 I、II、IIa、IIb、III、IV、Va、V、VI、VII、VIII、IX、X もしくは XII の化合物を含む、組成物。

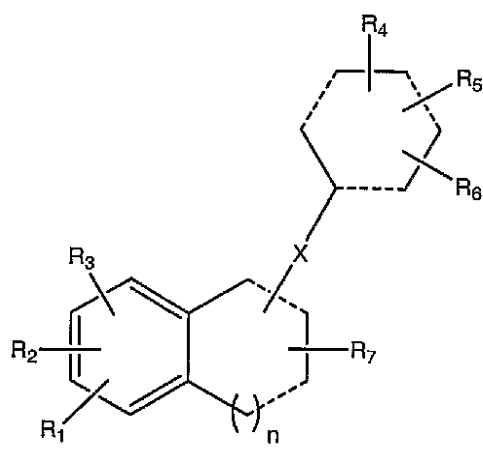
【請求項 2 4】

動物における腫瘍疾患を治療するための組成物であって、環置換二環式縮合環系を含み、ここで該二環式縮合環系の環置換基と外環との中心間距離は 4 ~ 7 である、組成物。

【請求項 2 5】

前記環置換二環式縮合環系は、式 I：

【化 1 3】



の化合物または医薬上許容されるそれらの塩によって表され、ここで、
破線は、一重もしくは二重結合を示す；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は各々、独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、アミン、ホスフェート、ホスホルアミデート、およびアミノ酸アシル基からなる群から選択される；

X は、一重結合、 CH_2 、O、S、 $N(H)$ 、および $C(O)$ からなる群から選択される；および

n は 0、1、2 もしくは 3 である、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

動物における腫瘍疾患を治療するための組成物であって、式 I、II、IIa、IIb、III、IV、IVa、V、VI、VII、VIII、IX、X もしくは XII の化合物を含む組成物。

【請求項 27】

前記化合物は、有糸分裂の阻害に起因する腫瘍細胞毒性を誘発する直接的結果を有する、請求項 26 に記載の組成物。

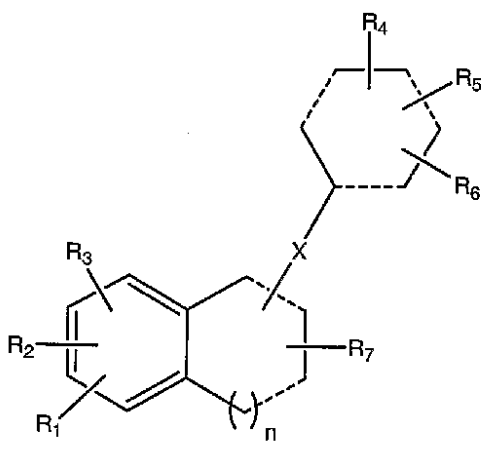
【請求項 28】

チューブリン重合を阻害するための環置換二環式縮合環系を含む組成物であって、該環置換二環式縮合環系が、チューブリン含有系と接触することによって特徴付けられ、該二環式縮合環系の環置換基と外環との中心間距離は 4 ~ 7 である組成物。

【請求項 29】

前記環置換二環式縮合環系は、式 I :

【化 14】



の化合物または医薬上許容されるそれらの塩によって表され、ここで、

破線は、一重もしくは二重結合を示す；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は各々、独立して、H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、アミン、ホスフェート、ホスホルアミデート、およびアミノ酸アシル基からなる群から選択される；

X は、一重結合、 CH_2 、O、S、N(H)、および C(O) からなる群から選択される；および

n は 0、1、2 もしくは 3 である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 30】

チューブリン重合を阻害するための式 I、II、IIa、IIb、III、IV、IVa、V、VI、VII、VIII、IX、X もしくは XII の化合物を含む組成物であって、該式 I、II、IIa、IIb、III、IV、IVa、V、VI、VII、VIII、IX、X もしくは XII の化合物が、チューブリン含有系と接触することによって特徴付けられる組成物。

【請求項 31】

前記系は腫瘍細胞である、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 32】

医薬上適切な担体中に式 I、II、IIa、IIb、III、IV、IVa、V、VI、VII、VIII、IX、X および XII の化合物を含有する医薬製剤。