

【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23年1月6日(2011.1.6)

【公表番号】特表2010-510214(P2010-510214A)

【公表日】平成22年4月2日(2010.4.2)

【年通号数】公開・登録公報2010-013

【出願番号】特願2009-537198(P2009-537198)

【国際特許分類】

C 0 7 D 261/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/42 (2006.01)

C 0 7 D 413/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/422 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 261/02 C S P

A 6 1 K 31/42

C 0 7 D 413/12

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/5377

【手続補正書】

【提出日】平成22年11月11日(2010.11.11)

【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

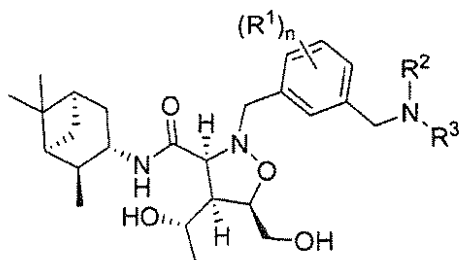
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1:

【化1】



1

[式中、それぞれ独立して、

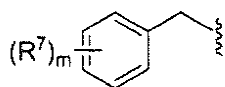
nは0、1、2、3または4であり；

R¹はそれぞれ独立してH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル

、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ハライド、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシ、アシルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アシルアミノ、アラルキルアミノ、ニトロ、アシルチオ、カルボキサミド、カルボキシル、ニトリル、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^6$ または $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ であり；

R^2 および R^3 はそれぞれ独立してH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルまたは $-\text{[C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)]_p-\text{R}^4$ であるか；または式1a：

【化2】



1a

(式中、

m は0、1、2、3、4または5であり；

R^7 はそれぞれ独立してH、アルキル、アリール、アルケニル、ハライド、ヒドロキシル、アルコキシル、アルケニルオキシ、アリールオキシ、アシルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アシルアミノ、アラルキルアミノ、ニトロ、アシルチオ、カルボキサミド、カルボキシル、ニトリル、 $-\text{OSO}_3\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{PO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{OPO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}^5$ または $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ であるか；または2つの R^7 は一緒になって5-8の環原子の単環式環（該環原子の1、2または3の原子は独立してS、OまたはNである）を形成することができる）

で示される基を有し；

R^4 はハライド、ヒドロキシル、アルコキシル、アリールオキシ、アシルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アシルアミノ、アラルキルアミノ、ニトロ、アシルチオ、カルボキサミド、カルボキシル、ニトリル、 $-\text{OSO}_3\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{PO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{OPO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^6$ または $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ であり；

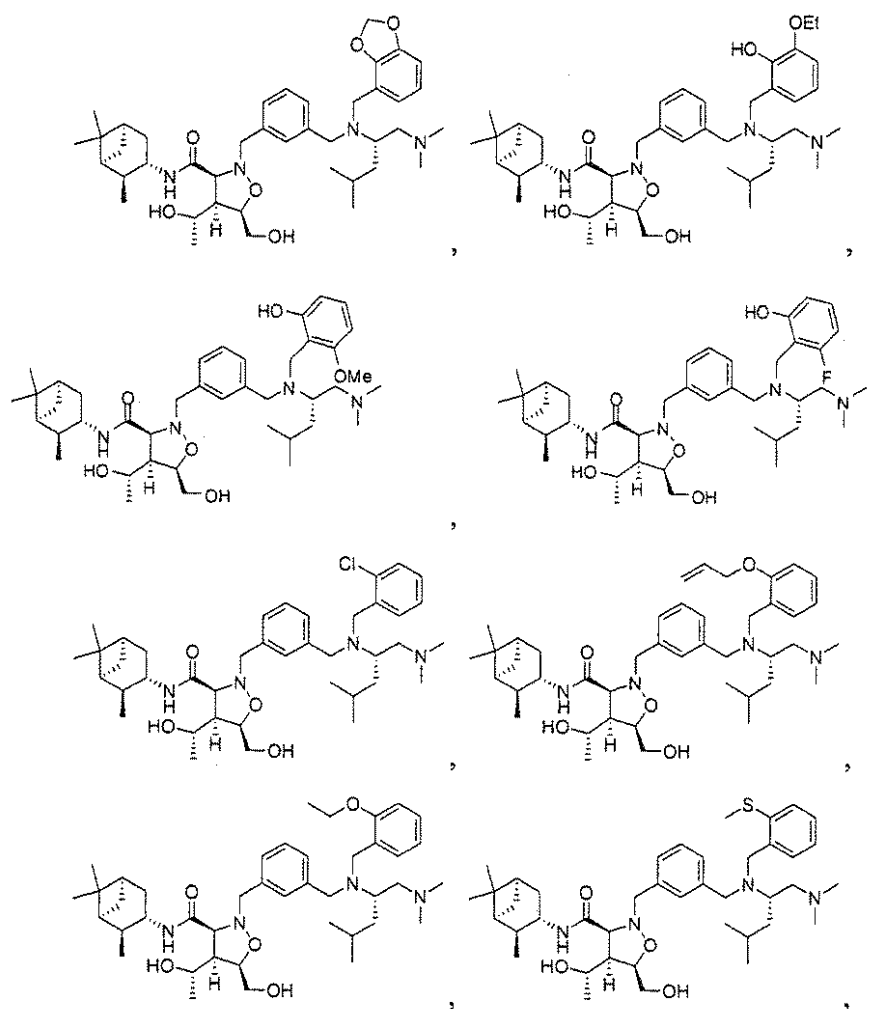
R^5 および R^6 はそれぞれ独立してH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであるか；または R^5 および R^6 は一緒になって4-8の環原子の単環式環（該環原子の1、2または3の原子は独立してS、OまたはNである）を形成することができる）

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

以下の化合物：

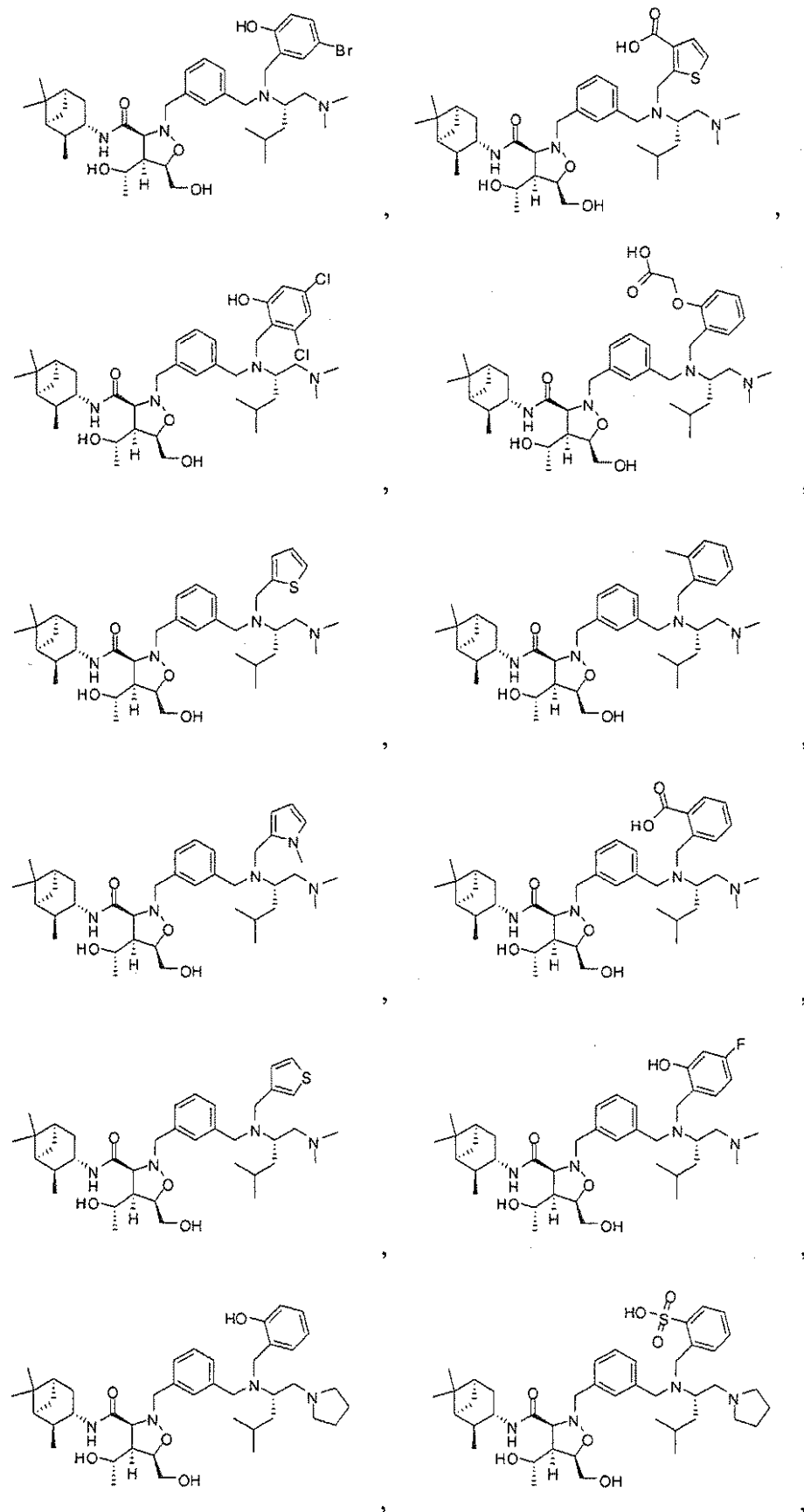
【化 3】



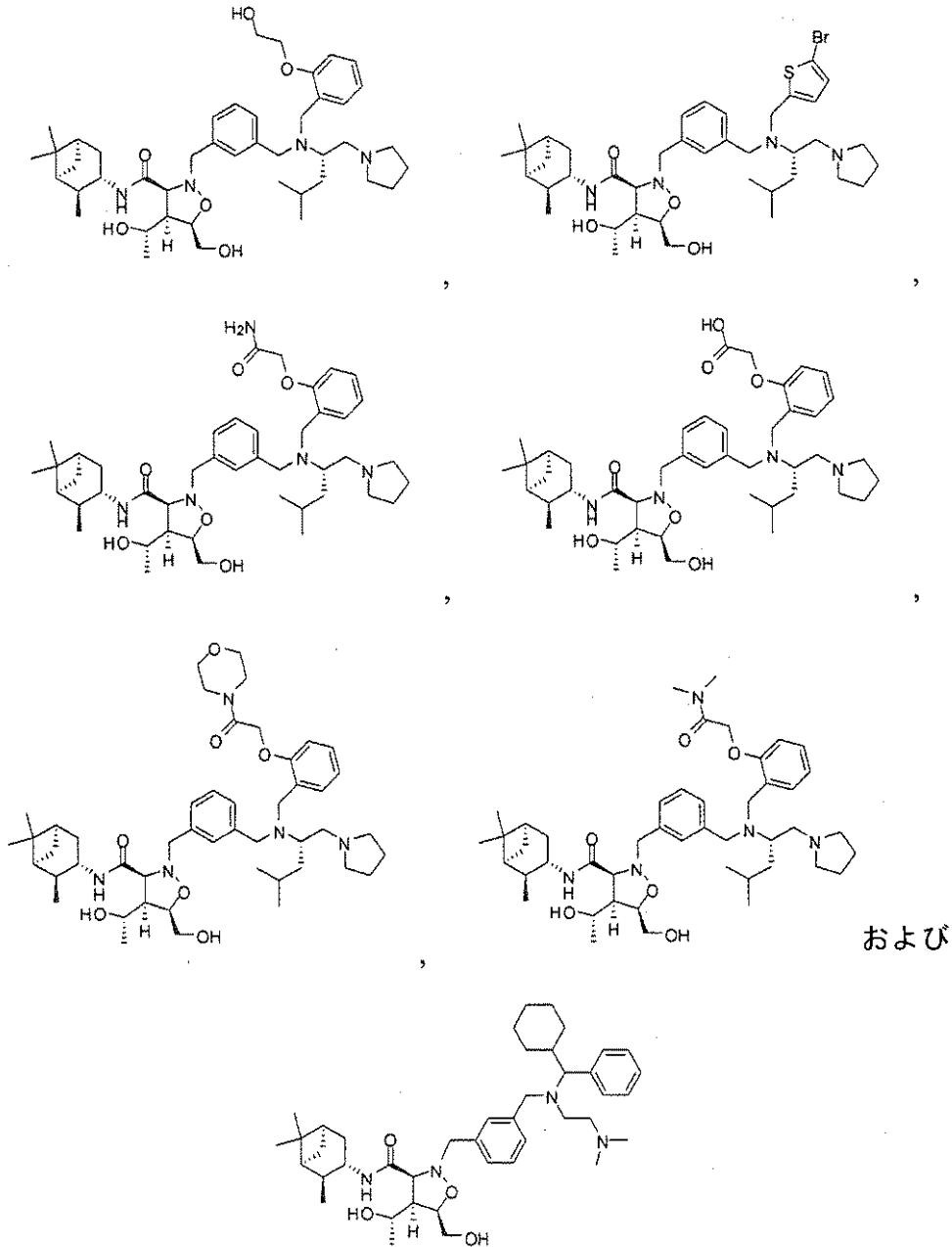
Chemical structures 1 through 12 are shown, representing various substituted morpholine derivatives. Each structure features a common bicyclic core (a cyclohexane ring fused to a morpholine ring) with a carboxylic acid group and a hydroxyl group. The side chain attached to the morpholine nitrogen is varied across the structures:

- Structure 1: Side chain is a 2-(4-(dimethylamino)phenyl)ethyl group.
- Structure 2: Side chain is a 2-(4-(dimethylamino)phenyl)ethyl group with a hydroxyl group on the phenyl ring.
- Structure 3: Side chain is a 2-(4-(dimethylamino)phenyl)ethyl group with a hydroxyl group on the phenyl ring.
- Structure 4: Side chain is a 2-(4-(dimethylamino)phenyl)ethyl group with a hydroxyl group on the phenyl ring.
- Structure 5: Side chain is a 2-(4-(dimethylamino)phenyl)ethyl group with a hydroxyl group on the phenyl ring.
- Structure 6: Side chain is a 2-(4-(dimethylamino)phenyl)ethyl group with a hydroxyl group on the phenyl ring.
- Structure 7: Side chain is a 2-(4-(dimethylamino)phenyl)ethyl group with a hydroxyl group on the phenyl ring.
- Structure 8: Side chain is a 2-(4-(dimethylamino)phenyl)ethyl group with a hydroxyl group on the phenyl ring.
- Structure 9: Side chain is a 2-(4-(dimethylamino)phenyl)ethyl group with a hydroxyl group on the phenyl ring.
- Structure 10: Side chain is a 2-(4-(dimethylamino)phenyl)ethyl group with a hydroxyl group on the phenyl ring.
- Structure 11: Side chain is a 2-(4-(dimethylamino)phenyl)ethyl group with a hydroxyl group on the phenyl ring.
- Structure 12: Side chain is a 2-(4-(dimethylamino)phenyl)ethyl group with a hydroxyl group on the phenyl ring.

【化 5】



【化 6】



からなる群から選択される化合物。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 記載の化合物および少なくとも一つの医薬的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 4】

がんの治療のための請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

がんが濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、慢性リンパ球性白血病 前立腺がん、乳がん、神経芽細胞腫、結腸直腸がん、子宮内膜がん、卵巣がん、肺がん、肝細胞がん、多発性骨髄腫、頭部および頸部がんまたは精巣がんである、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

がんがBclタンパク質を過剰発現する、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

がんが成長および生存のためのBclタンパク質に依存する、請求項 4 記載の医薬組成物

。

【請求項 8】

Bcl タンパク質がBcl-2である、請求項 6 または 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

Bcl タンパク質がBcl-xLである、請求項 6 または 7 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

がんが染色体転座t(14;18)を示す、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

bcl 媒介障害の治療のための請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

bcl 媒介障害ががんまたは腫瘍性疾患である、請求項 11 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

がんまたは腫瘍性疾患が急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄芽球性白血病、前骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球性白血病、赤白血病、慢性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性リンパ球性白血病、真性赤血球増加症、ホジキン病、非ホジキン病；多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、重鎖病、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑液腫瘍、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸がん、膵臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、汗腺がん、脂腺がん、乳頭がん、乳頭腺がん、嚢胞腺がん、髄様がん、気管支がん、腎細胞がん、肝がん、胆管がん、絨毛がん、精上皮腫、胎生期がん、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、子宮がん、精巣腫瘍、肺がん、小細胞肺がん、膀胱がん、上皮性がん、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽腫および子宮内膜がんからなる群から選択される、請求項 12 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

化学療法剤をさらに含む、bcl 媒介障害の治療のための請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 15】

bcl 媒介障害ががんまたは腫瘍性疾患である、請求項 14 記載の医薬組成物。

【請求項 16】

がんまたは腫瘍性疾患が急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性、赤白血病、慢性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性リンパ球性白血病、真性赤血球増加症、ホジキン病、非ホジキン病；多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、重鎖病、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑液腫瘍、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸がん、膵臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、汗腺がん、脂腺がん、乳頭がん、乳頭腺がん、嚢胞腺がん、髄様がん、気管支がん、腎細胞がん、肝がん、胆管がん、絨毛がん、精上皮腫、胎生期がん、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、子宮がん、精巣腫瘍、肺がん、小細胞肺がん、膀胱がん、上皮性がん、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽腫および子宮内膜がんからなる群から選択される、請求項 15 記載の医薬組成物。

【請求項 17】

bcl 媒介障害がBcl タンパク質を過剰発現する、請求項 14 記載の医薬組成物。

【請求項 18】

bcl 媒介障害が成長および生存のためのBcl タンパク質に依存する、請求項 14 記載の医薬組成物。

【請求項 19】

Bcl タンパク質がBcl-2である、請求項 17 または 18 記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

Bclタンパク質がBcl-xLである、請求項 1 7 または 1 8 記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

bcl媒介障害が染色体転座t(14;18)を示す、請求項 1 4 記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

非経口投与のための、請求項 4、1 1 または 1 4 記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

筋肉内、静脈内、皮下、経口、局所的または鼻腔内投与のための、請求項 4、1 1 または 1 4 記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

全身投与のための、請求項 4、1 1 または 1 4 記載の医薬組成物。