

【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1月25日(2007.1.25)

【公表番号】特表2006-524186(P2006-524186A)

【公表日】平成18年10月26日(2006.10.26)

【年通号数】公開・登録公報2006-042

【出願番号】特願2005-508461(P2005-508461)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7076	(2006.01)
A 6 1 K	31/421	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/7076
A 6 1 K	31/421
A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	27/16

【手続補正書】

【提出日】平成18年12月1日(2006.12.1)

【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】

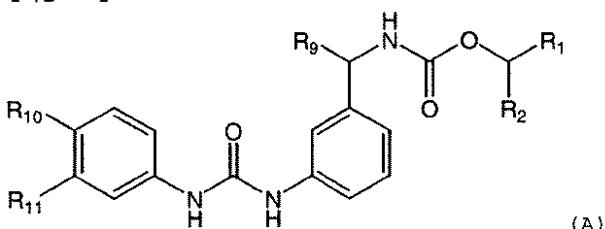
【特許請求の範囲】

【請求項1】

組成物であつて、以下：

- (a) アポトーシス誘導性抗癌剤；
- (b) 以下の式(A)の化合物であつて、

【化1】



ここで、R₁およびR₂の各々は、水素；-CF₃；-(C₁～C₆)直鎖アルキルまたは-(C₁～C₆)分岐アルキル；-(C₂～C₆)直鎖アルケニルもしくは-

(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルキニルまたは - (C₂ ~ C₆) - 分岐アルケニルもしくは - (C₂ ~ C₆) - 分岐アルキニル； - (C₁ ~ C₆) - 直鎖アルキル - R₇ または - (C₁ ~ C₆) - 分岐アルキル - R₇； - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニル] - R₇ もしくは - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルキニル] - R₇ または - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルケニル] - R₇ もしくは - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルキニル] - R₇ あるいは - R₇ から独立して選択され；そして、R₁ または R₂ のうちの少なくとも 1 個は、- (C₁ ~ C₆) - 直鎖アルキル - R₇ または - (C₁ ~ C₆) - 分岐アルキル - R₇； - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニル] - R₇ もしくは - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルキニル] - R₇ または - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルケニル] - R₇ もしくは - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルキニル] - R₇ あるいは - R₇ から独立して選択され。

ここで、該アルキル、アルケニル、またはアルキニルのいずれかにおける 4 個までの水素原子は、必要に応じておよび独立して R₃ によって置き換えられ；そして

R₁ または R₂ の 1 個または両方は、必要に応じてエステル化されてプロドラッグを形成するか；あるいは、

R₁ および R₂ は、一緒にになって、テトラヒドロフラニルを形成し、ここで、R₉ が、水素、(R) - メチル、(R) - エチルまたは(R) - ヒドロキシメチルである場合、該テトラヒドロフランの中の 1 個の水素原子は、- OR₆ または - R₇ によって置き換えられ、そしてここで、R₉ が、(S) - メチル、(S) - エチルまたは(S) - ヒドロキシメチルである場合、該テトラヒドロフランの中の 1 個の水素原子は、必要に応じて - OR₆ または - R₇ によって置き換えられ；

ここで、R₉ が水素、(R) - メチル、(R) - エチルまたは(R) - ヒドロキシメチルであり、そして R₁ および R₂ の各々が、独立して、水素、非置換 - (C₁ ~ C₆) - 直鎖アルキルまたは非置換 - (C₁ ~ C₆) - 分岐アルキル、あるいは非置換 - (C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニルもしくは非置換 - (C₂ ~ C₆) - 直鎖アルキニルまたは非置換 - (C₂ ~ C₆) - 分岐アルケニルまたは - (C₂ ~ C₆) - 分岐アルキニルである場合、- CH(R₁)R₂ によって表される該化合物の部分は、C₅ ~ C₁ ~ C₂ 直鎖アルキル、C₅ ~ C₁ ~ C₂ 直鎖アルケニル、もしくは C₅ ~ C₁ ~ C₂ 直鎖アルキニルまたは C₅ ~ C₁ ~ C₂ 分岐アルキル、もしくは C₅ ~ C₁ ~ C₂ 分岐アルケニル、もしくは C₅ ~ C₁ ~ C₂ 分岐アルキニルであり；

各 R₃ は、独立して、ハロ、CN、- OR₄、または - N(R₅)₂ から選択され；

R₄ は、水素、- (C₁ ~ C₆) - 直鎖アルキルまたは - (C₁ ~ C₆) - 分岐アルキル、- (C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニルもしくは - (C₂ ~ C₆) - 直鎖アルキニルまたは - (C₂ ~ C₆) - 分岐アルケニルもしくは - (C₂ ~ C₆) - 分岐アルキニル、- [(C₁ ~ C₆) - 直鎖アルキル] - R₇ または - [(C₁ ~ C₆) - 分岐アルキル] - R₇、- [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニル] - R₇ もしくは - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルキニル] - R₇ または - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルケニル] - R₇ もしくは - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルキニル] - R₇、- C(O) - [(C₁ ~ C₆) - 直鎖アルキル] または - C(O) - [(C₁ ~ C₆) - 分岐アルキル]、- C(O) - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニル] もしくは - C(O) - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルキニル] または - C(O) - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルケニル] もしくは - C(O) - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルキニル]、- C(O) - [(C₁ ~ C₆) - 直鎖アルキル] - N(R₈)₂ または - C(O) - [(C₁ ~ C₆) - 分岐アルキル] - N(R₈)₂、- C(O) - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニル] - N(R₈)₂ もしくは - C(O) - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルケニル] - N(R₈)₂ もしくは - C(O) - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルキニル] - N(R₈)₂ または - P(O)(OR₈)₂、- P(O)(OR₈)(R₈)、- C(O) - R₇、- S(O)₂N(R₅)₂、- [(C₁ ~ C₆) - 直鎖アルキル] - CN または - [(C₁ ~ C₆) - 分岐アルキル] - CN、あるいは - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニル] - CN または - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルケニル] - CN もしくは - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルキニル] - CN または - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルキニル] - CN もしくは - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルキル] - CN から選択

され；

各 R₅ は、独立して、水素、 - (C₁ ~ C₆) - 直鎖アルキルまたは - (C₁ ~ C₆) - 分岐アルキル、 - (C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニルもしくは - (C₂ ~ C₆) - 直鎖アルキニルまたは - (C₂ ~ C₆) - 分岐アルケニルもしくは - [(C₁ ~ C₆) - 直鎖アルキル] - R₇ または - [(C₁ ~ C₆) - 分岐アルキル] - R₇、 - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニル] - R₇ もしくは - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルケニル] - R₇ または - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルキニル] - R₇ または - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルキニル] - R₇ もしくは - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニル] - CN または - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニル] - CN もしくは - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルキニル] - CN または - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルケニル] - CN もしくは - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルキニル] - CN 、 - [(C₁ ~ C₆) - 直鎖アルキル] - OR₄ または - [(C₁ ~ C₆) - 分岐アルキル] - OR₄ 、 - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルキニル] - OR₄ もしくは - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニル] - OR₄ もしくは - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルケニル] - OR₄ 、 - C(O) - (C₁ ~ C₆) - 直鎖アルキルまたは - C(O) - (C₁ ~ C₆) - 分岐アルキル、 - C(O) - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニル] もしくは - C(O) - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルキニル] または - C(O) - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルケニル] もしくは - C(O) - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルキニル] または - C(O) - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニル] もしくは - C(O)O - R₇ 、 - C(O)O - (C₁ ~ C₆) - 直鎖アルキルまたは - C(O)O - (C₁ ~ C₆) - 分岐アルキル、 - C(O)O - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルケニル] もしくは - C(O)O - [(C₂ ~ C₆) - 直鎖アルキニル] または - C(O)O - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルケニル] もしくは - C(O)O - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルキニル] または - C(O)O - [(C₂ ~ C₆) - 分岐アルキニル] もしくは - S(O)₂ - (C₁ ~ C₆) - 直鎖アルキルまたは - S(O)₂ - (C₁ ~ C₆) - 分岐アルキル、あるいは - S(O)₂ - R₇ から選択され；あるいは、2個の R₅ 部分は、同一の窒素原子に結合する場合、該窒素原子と一緒にになって、3~7員の複素環を形成し、ここで、該複素環は、必要に応じてN、O、S、S(O)またはS(O)₂ から独立して選択される1~3個のさらなるヘテロ原子を含み；

R₆ は、 - C(O) - CH₃ 、 - CH₂ - C(O) - OH 、 - CH₂ - C(O) - O - tBu 、 - CH₂ - CN 、または - CH₂ - C - CH から選択され；

各 R₇ は、単環式環系または二環式環系であり、ここで該環系において；

i . 各環は、C、N、OまたはSから独立して選択される3~7個の環原子を含み

i i . 4個以下の環原子が、N、O、またはSから選択され；

i i i . 任意のCH₂ は、必要に応じて、C(O)で置き換えられ；

i v . 任意のS は、必要に応じて、S(O)またはS(O)₂ で置き換えられ；

各 R₈ は、水素または - [C₁ ~ C₄] - 直鎖アルキルまたは - [C₁ ~ C₄] - 分岐アルキルから独立して選択され；

ここで、該化合物中の任意の環系において、該環原子に結合した3個までの水素原子は、必要に応じて、および独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、(C₁ ~ C₄) - 直鎖アルキルまたは(C₁ ~ C₄) - 分岐アルキル；O - (C₁ ~ C₄) - 直鎖アルキルまたはO - (C₁ ~ C₄) - 分岐アルキル、(C₂ ~ C₄) - 直鎖アルケニルもしくは(C₂ ~ C₄) - 直鎖アルキニルまたは(C₂ ~ C₄) - 分岐アルケニルもしくは(C₂ ~ C₄) - 分岐アルキニル、あるいはO - (C₂ ~ C₄) - 直鎖アルケニルもしくはO - (C₂ ~ C₄) - 直鎖アルキニルまたはO - (C₂ ~ C₄) - 分岐アルケニルもしくはO - (C₂ ~ C₄) - 分岐アルキニルで置き換えられ；ならびに

ここで、任意の環系は、必要に応じてベンゾ縮合され；

R₉ は、水素、(R) - メチル、(S) - メチル、(R) - エチル、(S) - エチル、(R) - ヒドロキシメチルまたは(S) - ヒドロキシメチルから選択され；

R₁₀ は、 - C N または 5 - オキサゾリルから選択され；および

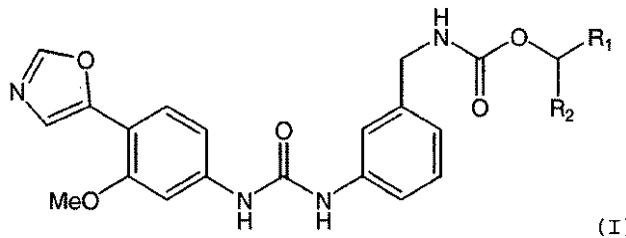
R₁₁ は、ハロ、 - O - (C₁ ~ C₃) 直鎖アルキル、または - O - (C₂ ~ C₃) 直鎖アルケニルもしくはアルキニルから選択される、化合物；

(c) 薬学的に受容可能なキャリア
を含む、組成物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の組成物であって、該化合物は、以下の式 (I) を有し、

【化 2】

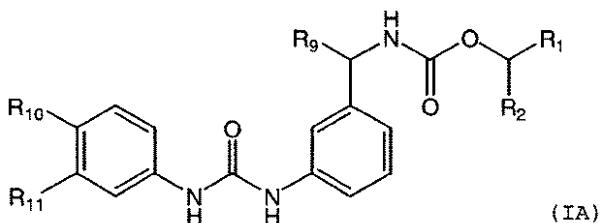


ここで、R₁ および R₂ は、請求項 1 において定義されているとおりである、組成物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の組成物であって、該化合物は、以下の式 (IA) を有し：

【化 3】



ここで、R₉ は、(R) - メチル、(S) - メチル、(R) - エチル、(S) - エチル、
(R) - ヒドロキシメチルまたは(S) - ヒドロキシメチルから選択され；そして
R₁ および R₂ は、請求項 1 において定義されているとおりである、組成物。

【請求項 4】

R₉ が、(S) - メチル、(S) - エチル、または(S) - ヒドロキシメチルメチルから
選択される、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

R₉ が、(S) - メチルである、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

R₁ は、O - メチル、O - エチルまたはO - イソプロピルから選択される、請求項 3 に
記載の組成物。

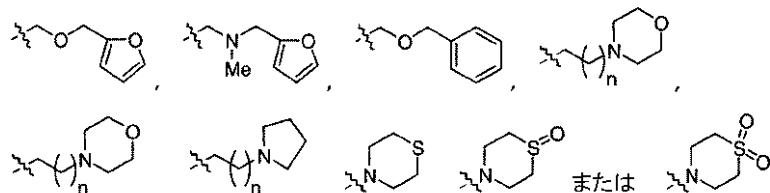
【請求項 7】

請求項 1 に記載の組成物であって、ここで：

R₁ または R₂ の少なくとも 1 個が、水素、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、
n - プチル、t - ブチル、n - ペンチル、フェニル、ピリジル、

【化4】

-CH₂OCH₃, -CH₂CN, -CH₂OCH₂CH₂CN,
 -CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₂CN, -CH₂C(CH₂CH₃)₂CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CN,
 -CH₂N(CH₂CH₂CN)₂, -CH₂N(CH₃)CH₂CH₂CN, -CH(NH₂)CH₂CN, -CH₂Cl,
 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH,
 -CH₂CH₂OC(O)CH₃, -CH₂CH₂OC(O)CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃,
 -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂,
 -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃, -CH₂OCH₂CH(CH₃)₂,
 -CH₂CH₂N(CH₃)C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂N(CH₂CH₂CN)CH₂CH(CH₃)₂,
 -CH(CH₂CN)N(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₂CN)NHC(O)OC(CH₃)₃,



から選択され、ここで、nは0または1である、組成物。

【請求項8】

R₁およびR₂が、一緒になって、5位が-O R₆によって置換された3-テトラヒドロフラニル部分を形成する、請求項2に記載の組成物。

【請求項9】

R₁またはR₂のうちの1個が、水素、エチル、またはフェニルから選択され；そしてR₁またはR₂のうちの他方が、-CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂CH₂CNまたはCH₂N(CH₂CH₃)₂から選択され；あるいはここで、R₁およびR₂が、一緒になって、3-テトラヒドロフラニル部分を形成する、請求項3に記載の組成物。

【請求項10】

前記化合物が、表1の化合物1～187の任意の1個から選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項11】

前記化合物が、表1の化合物1、23、26、27、29、32、76、80、87、89、98、101、103、104、106、108、110、157、163、169、171、181、185、186または187のうちの任意の1個から選択される、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

前記アポトーシス誘導性抗癌剤が、代謝拮抗物質である、請求項1～11のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項13】

前記代謝拮抗物質が、シタラビン、フルダラビン、5-フルロ(fluoro)-2'-デオキシウリジン、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、またはメトトレキサートから選択される、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

前記代謝拮抗物質が、シタラビン、フルダラビン、または5-フルロ-2'-デオキシウリジンから選択される、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】

前記代謝拮抗物質が、フルダラビンまたはシタラビンから選択される、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

前記代謝拮抗物質が、フルダラビンである、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

前記代謝拮抗物質が、ヒドロキシ尿素またはメトレキサートである、請求項1～3に記載の組成物。

【請求項18】

前記代謝拮抗物質が、メトレキサートである、請求項1～7に記載の組成物。

【請求項19】

前記化合物が、化合物番号169および181から選択される、請求項12～18のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項20】

哺乳動物において、腫瘍および癌を抑制するための、請求項1～19のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項21】

前記組成物が、リンパ腫、白血病および関連する障害、骨髄異形成症候群、転移性耳下腺炎、ならびに癌の他の形態を処置または予防するために有用である、請求項20に記載の組成物。