

【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】

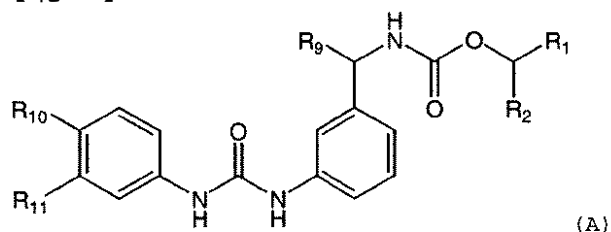
【請求項 1】

組成物であって、以下：

(a) アボトーシス誘導性抗癌剤；

(b) 以下の式 (A) の化合物であって、

【化 1】



ここで、 R_1 および R_2 の各々は、水素； $-CF_3$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ -直鎖アルキルまたは $-(C_1 \sim C_6)$ -分岐アルキル； $-(C_2 \sim C_6)$ -直鎖アルケニルもしくは-

($C_2 \sim C_6$) - 直鎖アルキニルまたは - ($C_2 \sim C_6$) - 分岐アルケニルもしくは - ($C_2 \sim C_6$) - 分岐アルキニル; - ($C_1 \sim C_6$) - 直鎖アルキル - R_7 または - ($C_1 \sim C_6$) - 分岐アルキル - R_7 ; - [$(C_2 \sim C_6)$ - 直鎖アルケニル] - R_7 もしくは - [$(C_2 \sim C_6)$ - 直鎖アルキニル] - R_7 または - [$(C_2 \sim C_6)$ - 分岐アルケニル] - R_7 もしくは - [$(C_2 \sim C_6)$ - 分岐アルキニル] - R_7 あるいは - R_7 から独立して選択され; そして、 R_1 または R_2 のうちの少なくとも1個は、- ($C_1 \sim C_6$) - 直鎖アルキル - R_7 または - ($C_1 \sim C_6$) - 分岐アルキル - R_7 ; - [$(C_2 \sim C_6)$ - 直鎖アルケニル] - R_7 もしくは - [$(C_2 \sim C_6)$ - 直鎖アルキニル] - R_7 または - [$(C_2 \sim C_6)$ - 分岐アルケニル] - R_7 もしくは - [$(C_2 \sim C_6)$ - 分岐アルキニル] - R_7 あるいは - R_7 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 R_3 によって置き換えられ; そして

R_1 または R_2 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、

R_1 および R_2 は、一緒になって、テトラヒドロフラニルを形成し、ここで、 R_9 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、- OR_6 または - R_7 によって置き換えられ、そしてここで、 R_9 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 - OR_6 または - R_7 によって置き換えられ;

ここで、 R_9 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 R_1 および R_2 の各々が、独立して、水素、非置換 - ($C_1 \sim C_6$) - 直鎖アルキルまたは非置換 - ($C_1 \sim C_6$) - 分岐アルキル、あるいは非置換 - ($C_2 \sim C_6$) - 直鎖アルケニルもしくは非置換 - ($C_2 \sim C_6$) - 直鎖アルキニルまたは非置換 - ($C_2 \sim C_6$) - 分岐アルケニルまたは - ($C_2 \sim C_6$) - 分岐アルキニルである場合、- $CH(R_1)R_2$ によって表される該化合物の部分は、 $C_5 \sim C_{12}$ 直鎖アルキル、 $C_5 \sim C_{12}$ 直鎖アルケニル、もしくは $C_5 \sim C_{12}$ 直鎖アルキニルまたは $C_5 \sim C_{12}$ 分岐アルキル、 $C_5 \sim C_{12}$ 分岐アルケニル、もしくは $C_5 \sim C_{12}$ 分岐アルキニルであり;

各 R_3 は、独立して、ハロ、CN、- OR_4 、または - $N(R_5)_2$ から選択され;

R_4 は、水素、- ($C_1 \sim C_6$) - 直鎖アルキルまたは - ($C_1 \sim C_6$) - 分岐アルキル、- ($C_2 \sim C_6$) - 直鎖アルケニルもしくは - ($C_2 \sim C_6$) - 直鎖アルキニルまたは - ($C_2 \sim C_6$) - 分岐アルケニルもしくは - ($C_2 \sim C_6$) - 分岐アルキニル、- [$(C_1 \sim C_6)$ - 直鎖アルキル] - R_7 または - [$(C_1 \sim C_6)$ - 分岐アルキル] - R_7 、- [$(C_2 \sim C_6)$ - 直鎖アルケニル] - R_7 もしくは - [$(C_2 \sim C_6)$ - 直鎖アルキニル] - R_7 または - [$(C_2 \sim C_6)$ - 分岐アルケニル] - R_7 もしくは - [$(C_2 \sim C_6)$ - 分岐アルキニル] - R_7 、- $C(O)$ - [$(C_1 \sim C_6)$ - 直鎖アルキル] または - $C(O)$ - [$(C_1 \sim C_6)$ - 分岐アルキル]、- $C(O)$ - [$(C_2 \sim C_6)$ - 直鎖アルケニル] もしくは - $C(O)$ - [$(C_2 \sim C_6)$ - 直鎖アルキニル] または - $C(O)$ - [$(C_2 \sim C_6)$ - 分岐アルケニル] もしくは - $C(O)$ - [$(C_2 \sim C_6)$ - 分岐アルキニル]、- $C(O)$ - [$(C_1 \sim C_6)$ - 直鎖アルキル] - $N(R_8)_2$ または - $C(O)$ - [$(C_1 \sim C_6)$ - 分岐アルキル] - $N(R_8)_2$ 、- $C(O)$ - [$(C_2 \sim C_6)$ - 直鎖アルケニル] - $N(R_8)_2$ もしくは - $C(O)$ - [$(C_2 \sim C_6)$ - 直鎖アルキニル] - $N(R_8)_2$ または - $C(O)$ - [$(C_2 \sim C_6)$ - 分岐アルケニル] - $N(R_8)_2$ もしくは - $C(O)$ - [$(C_2 \sim C_6)$ - 分岐アルキニル] - $N(R_8)_2$ 、- $P(O)(OR_8)_2$ 、- $P(O)(OR_8)(R_8)$ 、- $C(O) - R_7$ 、- $S(O)_2N(R_5)_2$ 、- [$(C_1 \sim C_6)$ - 直鎖アルキル] - CN または - [$(C_1 \sim C_6)$ - 分岐アルキル] - CN、あるいは - [$(C_2 \sim C_6)$ - 直鎖アルケニル] - CN もしくは - [$(C_2 \sim C_6)$ - 直鎖アルキニル] - CN または - [$(C_2 \sim C_6)$ - 分岐アルケニル] - CN もしくは - [$(C_2 \sim C_6)$ - 分岐アルキニル] - CN から選択

され；

各 R_5 は、独立して、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ -直鎖アルキルまたは $-(C_1 \sim C_6)$ -分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ -直鎖アルケニルもしくは $-(C_2 \sim C_6)$ -直鎖アルキニルまたは $-(C_2 \sim C_6)$ -分岐アルケニルもしくは $-(C_2 \sim C_6)$ -分岐アルキニル、 $-[(C_1 \sim C_6)$ -直鎖アルキル]- R_7 または $-[(C_1 \sim C_6)$ -分岐アルキル]- R_7 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ -直鎖アルケニル]- R_7 もしくは $-[(C_2 \sim C_6)$ -直鎖アルキニル]- R_7 または $-[(C_2 \sim C_6)$ -分岐アルケニル]- R_7 もしくは $-[(C_2 \sim C_6)$ -分岐アルキニル]- R_7 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ -直鎖アルキル]-CN、 $-[(C_2 \sim C_6)$ -直鎖アルケニル]-CN もしくは $-[(C_2 \sim C_6)$ -直鎖アルキニル]-CN または $-[(C_2 \sim C_6)$ -分岐アルケニル]-CN もしくは $-[(C_2 \sim C_6)$ -分岐アルキニル]-CN、 $-[(C_1 \sim C_6)$ -直鎖アルキル]-OR₄ または $-[(C_1 \sim C_6)$ -分岐アルキル]-OR₄、 $-[(C_2 \sim C_6)$ -直鎖アルケニル]-OR₄ もしくは $-[(C_2 \sim C_6)$ -直鎖アルキニル]-OR₄ または $-[(C_2 \sim C_6)$ -分岐アルケニル]-OR₄ もしくは $-[(C_2 \sim C_6)$ -分岐アルキニル]-OR₄、 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ -直鎖アルキルまたは $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ -分岐アルキル、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ -直鎖アルケニル] もしくは $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ -直鎖アルキニル] または $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ -分岐アルケニル] もしくは $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ -分岐アルキニル]、 $-C(O)-R_7$ 、 $-C(O)O-R_7$ 、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_6)$ -直鎖アルキルまたは $-C(O)O-(C_1 \sim C_6)$ -分岐アルキル、 $-C(O)O-[(C_2 \sim C_6)$ -直鎖アルケニル] もしくは $-C(O)O-[(C_2 \sim C_6)$ -直鎖アルキニル] または $-C(O)O-[(C_2 \sim C_6)$ -分岐アルケニル] もしくは $-C(O)O-[(C_2 \sim C_6)$ -分岐アルキニル]、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_6)$ -直鎖アルキルまたは $-S(O)_2-(C_1 \sim C_6)$ -分岐アルキル、あるいは $-S(O)_2-R_7$ から選択され；あるいは、2個の R_5 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あって、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；

R_6 は、 $-C(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-C(O)-OtBu$ 、 $-CH_2-CN$ 、または $-CH_2-C(CH_3)_3$ から選択され；

各 R_7 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

ii. 4個以下の環原子が、N、O、またはSから選択され；

iii. 任意の CH_2 は、必要に応じて、 $C(O)$ で置き換えられ；

iv. 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 R_8 は、水素または $-(C_1 \sim C_4)$ -直鎖アルキルまたは $-(C_1 \sim C_4)$ -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、 $(C_1 \sim C_4)$ -直鎖アルキルまたは $(C_1 \sim C_4)$ -分岐アルキル； $O-(C_1 \sim C_4)$ -直鎖アルキルまたは $O-(C_1 \sim C_4)$ -分岐アルキル、 $(C_2 \sim C_4)$ -直鎖アルケニルもしくは $(C_2 \sim C_4)$ -直鎖アルキニルまたは $(C_2 \sim C_4)$ -分岐アルケニルもしくは $(C_2 \sim C_4)$ -分岐アルキニル、あるいは $O-(C_2 \sim C_4)$ -直鎖アルケニルもしくは $O-(C_2 \sim C_4)$ -直鎖アルキニルまたは $O-(C_2 \sim C_4)$ -分岐アルケニルもしくは $O-(C_2 \sim C_4)$ -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；

R_9 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；

R_{10} は、 $-CN$ または5-オキサゾリルから選択され；および

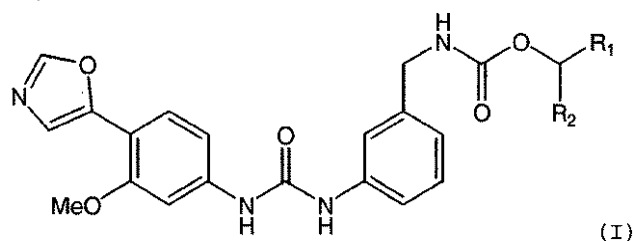
R_{11} は、ハロ、 $-O-(C_1 \sim C_3)$ -直鎖アルキル、または $-O-(C_2 \sim C_3)$ -直鎖アルケニルもしくはアルキニルから選択される、化合物；

(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】

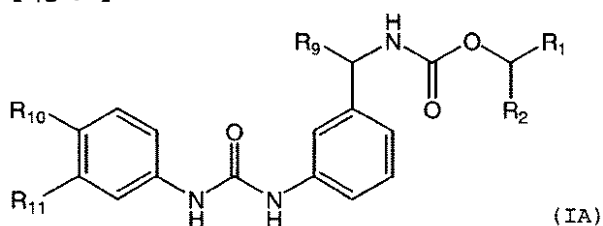


ここで、 R_1 および R_2 は、請求項 1 において定義されているとおりである、組成物。

【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、 R_9 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 R_1 および R_2 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】

R_9 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】

R_9 が、(S) - メチルである、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

R_{11} 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。

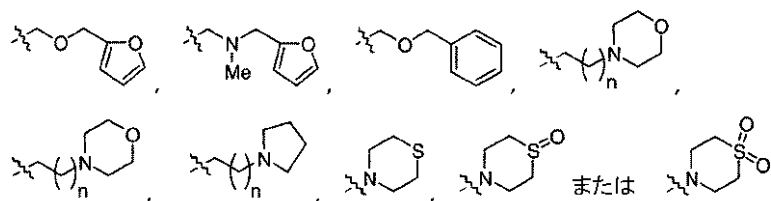
【請求項 7】

請求項 1 に記載の組成物であって、ここで：

R_1 または R_2 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 - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、フェニル、ピリジル、

【化 4】

$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$,
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$,
 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CN})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CN})\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$,



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】

R_1 および R_2 が、一緒になって、5 位が $-\text{OR}_6$ 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】

R_1 または R_2 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 R_1 または R_2 のうちの他方が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ または $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ から選択され；あるいはここで、 R_1 および R_2 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】

前記アボ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トレキサートである、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記代謝拮抗物質が、メトトレキサートである、請求項 17 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、骨髓異形成症候群、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。