

【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18年5月25日(2006.5.25)

【公表番号】特表2005-527556(P2005-527556A)

【公表日】平成17年9月15日(2005.9.15)

【年通号数】公開・登録公報2005-036

【出願番号】特願2003-579825(P2003-579825)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 209/16 (2006.01)

C 0 7 D 209/18 (2006.01)

C 0 7 D 209/42 (2006.01)

C 0 7 D 213/36 (2006.01)

C 0 7 D 213/74 (2006.01)

C 0 7 D 239/42 (2006.01)

C 0 7 D 241/04 (2006.01)

C 0 7 D 295/16 (2006.01)

C 0 7 D 295/18 (2006.01)

C 0 7 D 295/22 (2006.01)

C 0 7 D 317/58 (2006.01)

C 0 7 D 333/60 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 209/14

A 6 1 K 31/495

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 209/16

C 0 7 D 209/18

C 0 7 D 209/42

C 0 7 D 213/36

C 0 7 D 213/74

C 0 7 D 239/42 Z

C 0 7 D 241/04

C 0 7 D 295/16 A

C 0 7 D 295/18 C S P A

C 0 7 D 295/22 A

C 0 7 D 295/22 Z

C 0 7 D 317/58

C 0 7 D 333/60

【手続補正書】

【提出日】平成18年3月29日(2006.3.29)

【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

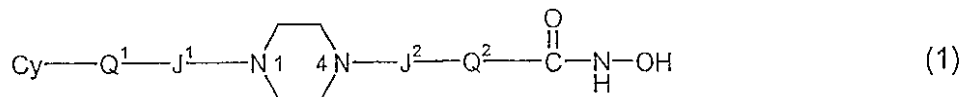
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式：

【化 1】



[式中、

Cyは独立してシクリル基であり、

 Q^1 は独立して共有結合またはシクリルリーダー基であり、

ピペラジン-1,4-ジイル基は場合により置換されており、

 J^1 は独立して共有結合または $-\text{C}(=\text{O})-$ であり、 J^2 は独立して $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{S}(=\text{O})_2-$ であり、 Q^2 は独立して酸リーダー基であり、

そして、式中、

Cyは独立して

 C_{3-20} カーボシクリル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、または C_{5-20} アリールであり、

そして場合により置換されており、

 Q^1 は独立して

共有結合、

 C_{1-7} アルキレン、または C_{1-7} アルキレン- X - C_{1-7} アルキレン、 $-\text{X}-\text{C}_{1-7}$ アルキレン、若しくは C_{1-7} アルキレン- X であり、ここで X は $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ であり、

そして場合により置換されており、

 Q^2 は独立して C_{4-8} アルキレンであり、

そして場合により置換されており、

少なくとも4原子の長さの骨格を有するか、あるいは

 Q^2 は独立して C_{5-20} アリーレン、 C_{5-20} アリーレン- C_{1-7} アルキレン、 C_{1-7} アルキレン- C_{5-20} アリーレン、または C_{1-7} アルキレン- C_{5-20} アリーレン- C_{1-7} アルキレンであり、

そして場合により置換されており、

少なくとも4原子の長さの骨格を有する。]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、化学的に保護された形態、またはプロドラッグ。

【請求項 2】

ピペラジン-1,4-ジイル基が置換されていないか、または2-、3-、5-、及び6-位の1以上が C_{1-4} アルキルで置換されている、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

 J^1 が共有結合であり、 J^2 が $-\text{C}(=\text{O})-$ であるか、 J^1 が $-\text{C}(=\text{O})-$ であり、 J^2 が $-\text{C}(=\text{O})-$ であるか、または J^1 が共有結合であり、 J^2 が $-\text{S}(=\text{O})_2-$ である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項 4】

J¹ が共有結合であり、J² が -C(=O)- である、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 5】

J¹ が -C(=O)- であり、J² が -C(=O)- である、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 6】

J¹ が共有結合であり、J² が -S(=O)₂- である、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 7】

Q¹ が独立して共有結合、またはシクリルリーダー基であり、場合により置換されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

Q¹ が独立してシクリルリーダー基であり、場合により置換されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

Q¹ が独立して C₁₋₇ アルキレンであり、場合により置換されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

Q¹ が独立して C₁₋₇ アルキレンであり、場合により置換されており、J¹ が独立して共有結合であり、J² が独立して -C(=O)- である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

Q¹ が独立して C₁₋₇ アルキレンであり、場合により置換されており、J¹ が独立して -C(=O)- であり、J² が独立して -C(=O)- である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 12】

Q¹ が独立して C₁₋₇ アルキレンであり、場合により置換されており、J¹ が独立して共有結合であり、J² が独立して -S(=O)₂- である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 13】

Q¹ が独立して C₁₋₇ アルキレンであり、場合により置換されており、J¹ が独立して -C(=O)- であり、J² が独立して -S(=O)₂- である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 14】

Q¹ が独立して C₁₋₃ アルキレンであり、場合により置換されている、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 15】

Q¹ が独立して：

C₁₋₇ アルキレン -X- C₁₋₇ アルキレン、-X- C₁₋₇ アルキレン、または C₁₋₇ アルキレン -X-；（ここで X は -O- 若しくは -S- である）であり、

場合により置換されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 16】

Q¹ が独立して：

C₁₋₃ アルキレン -X- C₁₋₃ アルキレン、-X- C₁₋₃ アルキレン、または C₁₋₃ アルキレン -X-；（ここで X は -O- 若しくは -S- である）であり、

場合により置換されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 17】

Q¹ が、共有結合以外の場合には置換されている、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 18】

Q¹ 上の置換基が、存在する場合には独立して：ハロ、ヒドロキシ、エーテル、C₅₋₂₀ アリール、アシル、アミノ、アミド、アシルアミド、またはオキソである、請求項 17 記載の化合物。

【請求項 19】

Q¹ 上の置換基が、存在する場合には独立して -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OEt、-OPr、-Ph、-NH₂、-CONH₂、または =O である、請求項 17 記載の化合物。

【請求項 20】

Q¹が、共有結合以外の場合に非置換である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 21】

Q¹が独立して共有結合である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 22】

Q¹が独立して共有結合であり、J¹が独立して共有結合であり、J²が独立して-C(=O)-である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 23】

Q¹が独立して共有結合であり、J¹が独立して-C(=O)-であり、J²が独立して-C(=O)-である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 24】

Q¹が独立して共有結合であり、J¹が独立して共有結合であり、J²が独立して-S(=O)₂-である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 25】

Q¹が独立して共有結合であり、J¹が独立して-C(=O)-であり、J²が独立して-S(=O)₂-である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 26】

Q²が独立して：

C₄₋₈アルキレンであり、；

場合により置換されており、

少なくとも 4 原子の長さの骨格を有する、

請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 27】

Q²が独立して飽和C₄₋₈アルキレン基である、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 28】

Q²が独立して部分的に不飽和のC₄₋₈アルキレン基である、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 29】

Q²が独立して脂肪族C₄₋₈アルキレン基である、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 30】

Q²が独立して直鎖のC₄₋₈アルキレン基である、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 31】

Q²が独立して飽和脂肪族C₄₋₈アルキレン基である、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 32】

Q²が独立して飽和直鎖C₄₋₈アルキレン基である、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 33】

Q²が独立して部分的に不飽和の脂肪族C₄₋₈アルキレン基である、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 34】

Q²が独立して部分的に不飽和の直鎖C₄₋₈アルキレン基である、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 35】

Q²が独立して

-(CH₂)₅-； -(CH₂)₆-； -(CH₂)₇-； -(CH₂)₈-；

-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂-;
 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)-;
 -CH₂CH₂CH₂CH=CH-; 及び
 -CH₂CH₂CH₂CH=CH-

から選択される、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 36】

Q²が独立して

-(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, または -(CH₂)₈-から選択される、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 37】

Q²が独立して:

C₅₋₂₀アリーレン;
 C₅₋₂₀アリーレン-C₁₋₇アルキレン;
 C₁₋₇アルキレン-C₅₋₂₀アリーレン; または
 C₁₋₇アルキレン-C₅₋₂₀アリーレン-C₁₋₇アルキレンであって、
 場合により置換されており、
 かつ少なくとも 4 原子の長さの骨格を有する、

請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 38】

Q²が独立して:

C₅₋₂₀アリーレンであり、
 場合により置換されており、
 かつ少なくとも 4 原子の長さの骨格を有する、

請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 39】

Q²が独立して:

C₅₋₂₀アリーレン-C₁₋₇アルキレン;
 C₁₋₇アルキレン-C₅₋₂₀アリーレン; または
 C₁₋₇アルキレン-C₅₋₂₀アリーレン-C₁₋₇アルキレンであって、
 場合により置換されており、
 かつ少なくとも 4 原子の長さの骨格を有する、

請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 40】

Q²が独立して:

C₅₋₆アリーレン-C₁₋₇アルキレン;
 C₁₋₇アルキレン-C₅₋₆アリーレン; または
 C₁₋₇アルキレン-C₅₋₆アリーレン-C₁₋₇アルキレンであって、
 場合により置換されており、
 かつ少なくとも 4 原子の長さの骨格を有する、

請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 41】

Q²が独立して:

フェニレン-C₁₋₇アルキレン
 C₁₋₇アルキレン-フェニレン、または
 C₁₋₇アルキレン-フェニレン-C₁₋₇アルキレンであって、
 場合により置換されており、
 かつ少なくとも 4 原子の長さの骨格を有する、

請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 42】

Q²が独立して:

メチレン-フェニレン;
 エチレン-フェニレン;
 フェニレン-メチレン;
 フェニレン-エチレン;
 フェニレン-エテニレン;
 メチレン-フェニレン-メチレン;
 メチレン-フェニレン-エチレン;
 メチレン-フェニレン-エテニレン;
 エチレン-フェニレン-メチレン;
 エチレン-フェニレン-エチレン;
 エチレン-フェニレン-エテニレンであって、
 場合により置換されており、

かつ少なくとも4原子の長さの骨格を有する、

請求項1～25のいずれか1項記載の化合物。

【請求項43】

フェニレン結合がメタまたはパラである、請求項41または42記載の化合物。

【請求項44】

フェニレン結合がメタである、請求項41または42記載の化合物。

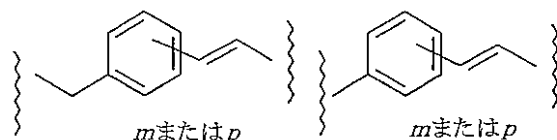
【請求項45】

フェニレン結合がパラである、請求項41または42記載の化合物。

【請求項46】

Q^2 が独立して

【化2】

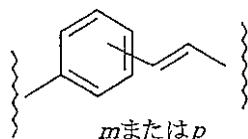


である、請求項1～25のいずれか1項記載の化合物。

【請求項47】

Q^2 が独立して

【化3】



である、請求項1～25のいずれか1項記載の化合物。

【請求項48】

Q^2 が置換されている、請求項1～26及び37～41のいずれか1項記載の化合物。

【請求項49】

Q^2 上の置換基が独立して:

- (1) エステル;
- (2) アミド;
- (3) アシル;
- (4) ハロ;
- (5) ヒドロキシ;
- (6) エーテル;
- (7) 置換 C_{1-7} アルキルを含む C_{1-7} アルキル;
- (8) 置換 C_{5-20} アリールを含む C_{5-20} アリール;

- (9) スルホニル；
- (10) スルホンアミド；
- (11) アミノ；
- (12) モルホリノ；
- (13) ニトロ；
- (14) シアノ。

のいずれかである、請求項 4 8 記載の化合物。

【請求項 5 0】

Q^2 上の置換基が独立して

- (1) $-C(=O)OMe$, $-C(=O)OEt$, $-C(=O)OPr$, $-C(=O)OiPr$, $-C(=O)OnBu$,
 $-C(=O)OsBu$, $-C(=O)OiBu$, $-C(=O)OtBu$, $-C(=O)OnPe$;
 $-C(=O)OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)OCH_2CH_2OMe$, $-C(=O)OCH_2CH_2OEt$;
- (2) $-(C=O)NH_2$, $-(C=O)NMe_2$, $-(C=O)NEt_2$, $-(C=O)NiPr_2$, $-(C=O)N(CH_2CH_2OH)_2$;
- (3) $-(C=O)Me$, $-(C=O)Et$, $-(C=O)-cHex$, $-(C=O)Ph$;
- (4) $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$;
- (5) $-OH$;
- (6) $-OMe$, $-OEt$, $-OiPr$, $-OtBu$, $-OPh$;
 $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$;
 $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OMe$, $-OCH_2CH_2OEt$;
 $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NMe_2$, $-OCH_2CH_2NiPr_2$;
 $-OPh$, $-OPh-Me$, $-OPh-OH$, $-OPh-OMe$, $O-Ph-F$, $-OPh-Cl$, $-OPh-Br$, $-OPh-I$;
- (7) $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$, $-sBu$, $-tBu$, $-nPe$;
 $-CF_3$, $-CH_2CF_3$;
 $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OEt$;
 $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2NiPr_2$;
 $-CH_2-Ph$;
- (8) $-Ph$, $-Ph-Me$, $-Ph-OH$, $-Ph-OMe$, $-Ph-F$, $-Ph-Cl$, $-Ph-Br$, $-Ph-I$;
- (9) $-SO_2Me$, $-SO_2Et$, $-SO_2Ph$;
- (10) $-SO_2NH_2$, $-SO_2NMe_2$, $-SO_2NEt_2$;
- (11) $-NMe_2$, $-NEt_2$;
- (12) モルホリノ；
- (13) $-NO_2$;
- (14) $-CN$

のいずれかである、請求項 4 8 記載の化合物。

【請求項 5 1】

Q^2 が非置換である、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5 2】

Q^2 が少なくとも 5 原子の骨格を有する、請求項 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5 3】

Q^2 が少なくとも 6 原子の骨格を有する、請求項 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5 4】

Cy が独立して C_{3-20} カーボシクリルであり、場合により置換される、請求項 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5 5】

Cy が独立してシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、ノルボルナン、アダマントラン、シクロペンタノン、及びシクロヘキサノンのいずれか由来の C_{3-20} カーボシクリルであり、場合により置換されている、請求項 1 ~ 5 1 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5 6】

Cy が独立して C_{3-20} ヘテロシクリルであり、場合により置換されている、請求項 1 ~ 5

1 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 57】

Cyが独立してピペリジン、アゼピン、テトラヒドロピラン、モルホリン、アゼチジン、ピペラジン、イミダゾリン、ピペラジンジオン、及びオキサゾリノンのいずれか由来のC₃-₂₀ヘテロシクリルであり、場合により置換されている、請求項 1 ~ 51 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 58】

Cyが独立してC₅-₂₀アリールであり、場合により置換されている、請求項 1 ~ 51 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 59】

Cyが独立してC₅-₂₀カーボアリールまたはC₅-₂₀ヘテロアリールであり、場合により置換されている、請求項 1 ~ 51 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 60】

Cyが独立してベンゼン、ピリジン、フラン、インドール、ピロール、イミダゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリジジン、ナフタレン、キノリン、インドール、ベンズイミダゾール、ベンゾチオフラン、フルオレン、アクリジン、及びカルバゾールのいずれか由来のC₅-₂₀アリールであり、場合により置換されている、請求項 1 ~ 51 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 61】

Cyが独立して場合により置換されているフェニル基である、請求項 1 ~ 51 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 62】

Cyが場合により請求項 49 で規定された 1 以上の置換基で置換されている、請求項 1 ~ 51 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 63】

Cyが場合により請求項 50 で規定された 1 以上の置換基で置換されている、請求項 1 ~ 51 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 64】

以下の化合物から選択される請求項 1 記載の化合物、および薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、化学的に保護された形態、若しくはプロドラッグ。

【表 1】

1	PX117402	28	PX118870	55	PX118911
2	PX117403	29	PX118871	56	PX118913
3	PX117404	30	PX118872	57	PX118914
4	PX117764	31	PX118873	58	PX118918
5	PX117768	32	PX118874	59	PX118927
6	PX118490	33	PX118875	60	PX118928
7	PX118491	34	PX118876	61	PX118929
8	PX118791	35	PX118877	62	PX118930
9	PX118792	36	PX118878	63	PX118931
10	PX118793	37	PX118882	64	PX118932
11	PX118794	38	PX118891	65	PX118933
12	PX118807	39	PX118892	66	PX118934
13	PX118810	40	PX118893	67	PX118935
14	PX118811	41	PX118894	68	PX118937
15	PX118812	42	PX118898	69	PX118951
16	PX118830	43	PX118899	70	PX118965
17	PX118831	44	PX118900	71	PX118967
18	PX118832	45	PX118901	72	PX118968
19	PX118844	46	PX118902	73	PX118969
20	PX118845	47	PX118903	74	PX118970
21	PX118846	48	PX118904	75	PX118971
22	PX118847	49	PX118905	76	PX118972
23	PX118848	50	PX118906	77	PX118978
24	PX118849	51	PX118907	78	PX118989
25	PX118850	52	PX118908	79	PX118990
26	PX118859	53	PX118909	80	PX118991
27	PX118860	54	PX118910	81	PX118994

【請求項 6 5】

請求項 1 ～ 6 4 のいずれか 1 項記載の化合物及び薬学上許容される担体を含有する組成物。

【請求項 6 6】

ヒトまたは動物の体の治療方法において使用するための、請求項 1 ～ 6 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6 7】

ヒトまたは動物の体のHDACによって仲介される状態の治療方法において使用するための、請求項 1 ～ 6 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6 8】

ヒトまたは動物の体の増殖性状態の治療方法において使用するための、請求項 1 ～ 6 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6 9】

ヒトまたは動物の体の癌の治療方法において使用するための、請求項 1 ～ 6 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7 0】

ヒトまたは動物の体の乾癬の治療方法において使用するための、請求項 1 ～ 6 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7 1】

HDACによって仲介される状態の治療において使用するための医薬の製造における、請求

項 1 ～ 6 4 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 7 2】

増殖性状態の治療において使用するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 6 4 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 7 3】

癌の治療において使用するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 6 4 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 7 4】

乾癬の治療において使用するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 6 4 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 7 5】

細胞を請求項 1 ～ 6 4 のいずれか 1 項記載の有効量の化合物と接触させることを含む、*in vitro*において細胞のHDACを阻害する方法。