

【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24年9月6日(2012.9.6)

【公表番号】特表2011-529048(P2011-529048A)

【公表日】平成23年12月1日(2011.12.1)

【年通号数】公開・登録公報2011-048

【出願番号】特願2011-520034(P2011-520034)

【国際特許分類】

C 07 C 251/86	(2006.01)
C 07 C 249/16	(2006.01)
A 61 K 31/16	(2006.01)
A 61 K 31/167	(2006.01)
A 61 K 31/195	(2006.01)
A 61 K 31/216	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 17/00	(2006.01)
A 61 P 35/02	(2006.01)

【F I】

C 07 C 251/86	C S P
C 07 C 249/16	
A 61 K 31/16	
A 61 K 31/167	
A 61 K 31/195	
A 61 K 31/216	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 35/00	
A 61 P 29/00	
A 61 P 17/00	
A 61 P 35/02	

【手続補正書】

【提出日】平成24年7月20日(2012.7.20)

【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

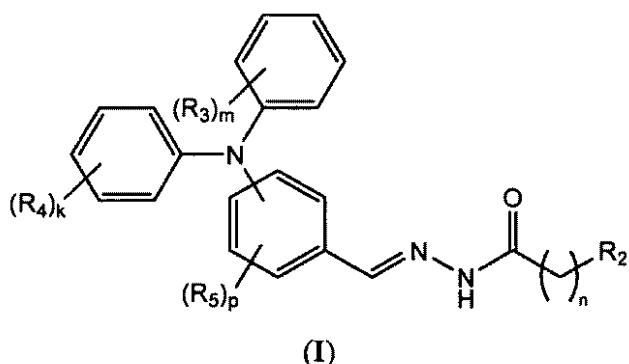
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、およびその医薬的に許容される形態：

## 【化 2 0 - 2】



[ 式中、

n は、1 ~ 10 の整数であり（両端の整数を含む）；

m は、0 ~ 5 の整数であり（両端の整数を含む）；

k は、0 ~ 5 の整数であり（両端の整数を含む）；

p は、0 ~ 5 の整数であり（両端の整数を含む）；

R<sup>2</sup> は、任意に置換されたアシル部分であり；

R<sub>3</sub> は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖の脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖の複素脂肪族；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のアシル；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のアリール；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のヘテロアリール；-OR<sub>c</sub>；-C(=O)R<sub>c</sub>；-CO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>；-CN；-SCN；-SR<sub>c</sub>；-SOR<sub>c</sub>；-SO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>；-NO<sub>2</sub>；-N(R<sub>c</sub>)<sub>2</sub>；-NHCO(=O)R<sub>c</sub>；または-C(R<sub>c</sub>)<sub>3</sub>；であり、ここで、R<sub>c</sub> の各存在は、独立に、水素、保護基、脂肪族部分、複素脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分であり；

R<sub>4</sub> は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖の脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖の複素脂肪族；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のアシル；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のアリール；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のヘテロアリール；-OR<sub>d</sub>；-C(=O)R<sub>d</sub>；-CO<sub>2</sub>R<sub>d</sub>；-CN；-SCN；-SR<sub>d</sub>；-SOR<sub>d</sub>；-SO<sub>2</sub>R<sub>d</sub>；-NO<sub>2</sub>；-N(R<sub>d</sub>)<sub>2</sub>；-NHCO(=O)R<sub>d</sub>；または-C(R<sub>d</sub>)<sub>3</sub>；であり、ここで、R<sub>d</sub> の各存在は、独立に、水素、保護基、脂肪族部分、複素脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分であり；

R<sub>5</sub> は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖の脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖の複素脂肪族；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のアシル；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のアリール；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のヘテロアリール；-OR<sub>e</sub>；-C(=O)R<sub>e</sub>；-CO<sub>2</sub>R<sub>e</sub>；-CN；-SCN；-SR<sub>e</sub>；-SOR<sub>e</sub>；-SO<sub>2</sub>R<sub>e</sub>；-NO<sub>2</sub>；-N(R<sub>e</sub>)<sub>2</sub>；-NHCO(=O)R<sub>e</sub>；または-C(R<sub>e</sub>)<sub>3</sub>；であり、ここで、R<sub>e</sub> の各存在は、独立に、水素、保護基、脂肪族部分、複素脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である]。

## 【請求項 2】

n が 4 ~ 7 (両端を含む) である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 3】**

$n$  が 4 である、請求項 2 に記載の化合物。

**【請求項 4】**

$n$  が 5 である、請求項 2 に記載の化合物。

**【請求項 5】**

$n$  が 6 である、請求項 2 に記載の化合物。

**【請求項 6】**

$m$  が 0、1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 7】**

$p$  が 0、1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 8】**

$k$  が 0、1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 9】**

$m$ 、 $p$  および  $k$  の合計 (sume) が 0 である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 10】**

$m$ 、 $p$  および  $k$  の合計が 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 11】**

$m$ 、 $p$  および  $k$  の合計が 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 12】**

$R_2$  が  $-C(=O)R_B$  であり、ここで、 $R_B$  は  $-OR'$  または  $-N(R'')$ <sub>2</sub> から選択され、ここで、 $R'$  は水素または任意に置換されたアルキル部分であり、 $R''$  は水素、 $-OH$ 、任意に置換されたアリール部分、または任意に置換されたヘテロアリール部分である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 13】**

$R_2$  が  $-CO_2H$  である、請求項 12 に記載の化合物。

**【請求項 14】**

$R_B$  が  $-OR'$  であり、 $R'$  が任意に置換されたアルキルである、請求項 12 に記載の化合物。

**【請求項 15】**

$R'$  が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、または  $-CH(CH_3)_2$  である、請求項 14 に記載の化合物。

**【請求項 16】**

$R^B$  が  $-NHR''$  から選択され、ここで、 $R''$  は、 $-OH$ 、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールから選択される、請求項 12 に記載の化合物。

**【請求項 17】**

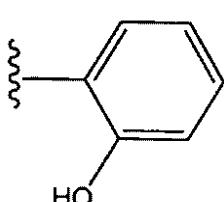
$R''$  が  $-OH$  である、請求項 16 に記載の化合物。

**【請求項 18】**

$R''$  が任意に置換されたアリール部分である、請求項 16 に記載の化合物。

**【請求項 19】**

前記アリール部分が下記の構造：

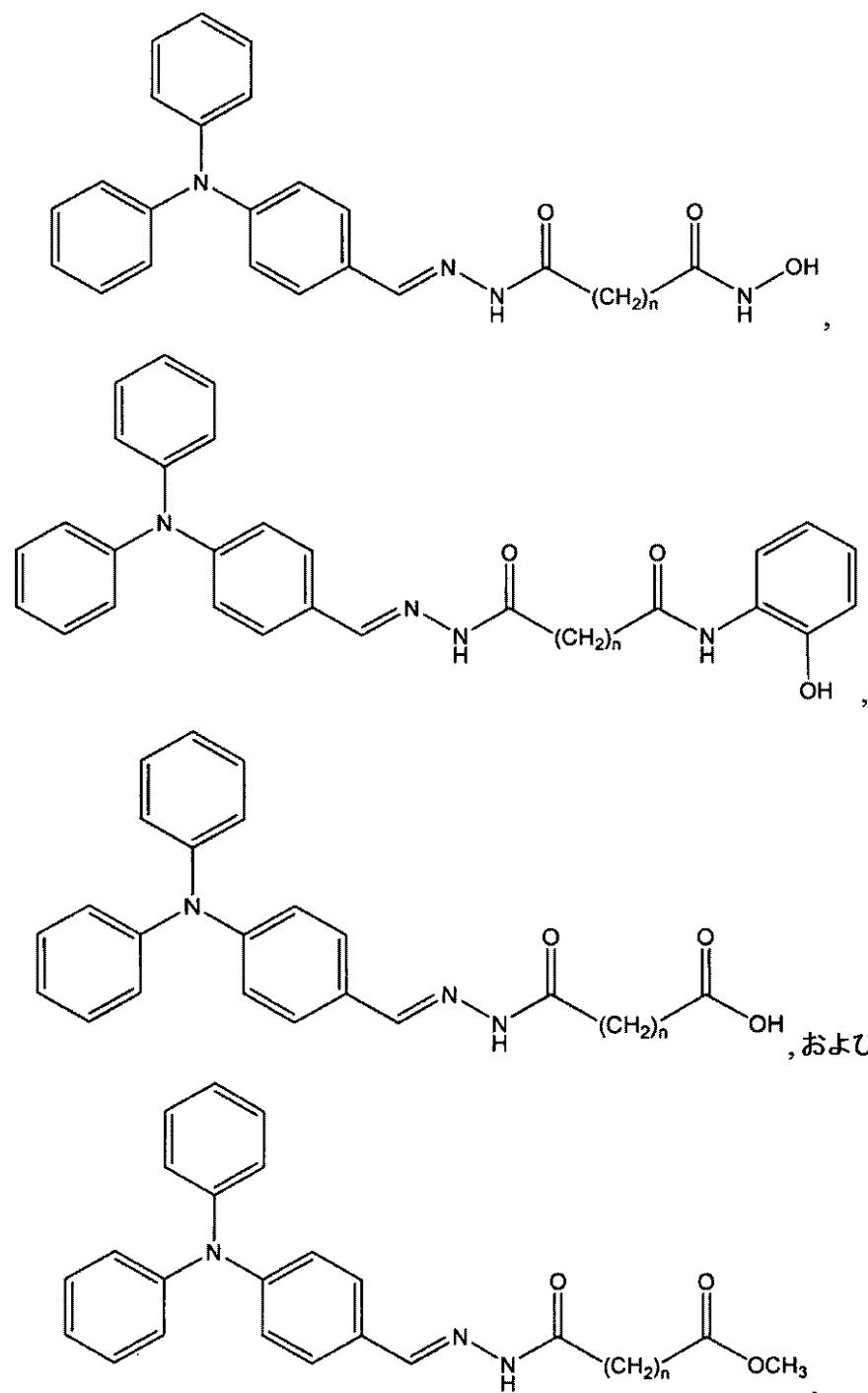
**【化 21】**

である、請求項 18 に記載の化合物。

**【請求項 20】**

下記の化合物：

【化 2 2】



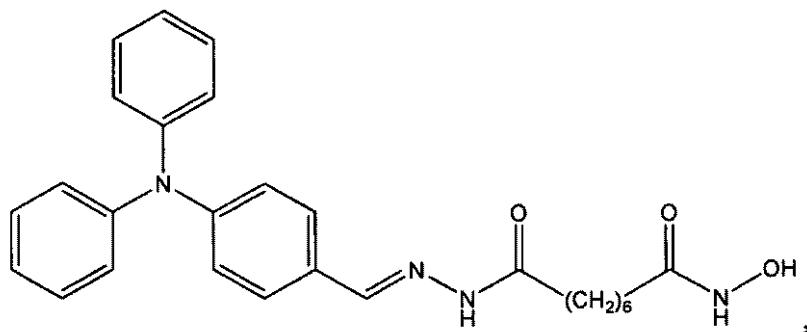
[ 式中、n は、4、5、6 または 7 である ]

およびそれらの医薬的に許容される形態から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

下記の化合物：

## 【化23】



またはその医薬的に許容される形態である、請求項1に記載の化合物

## 【請求項22】

治療有効量の請求項1に記載の化合物、および医薬的に許容される賦形剤を含んで成る、医薬組成物。

## 【請求項23】

デアセチラーゼ活性を阻害するための組成物であって、該組成物は、請求項1に記載の化合物を含み、該組成物は、デアセチラーゼと接触させられることを特徴とする組成物。

## 【請求項24】

前記デアセチラーゼが精製されている、請求項23に記載の組成物。

## 【請求項25】

前記デアセチラーゼが細胞中にある、請求項23に記載の組成物。

## 【請求項26】

前記デアセチラーゼがH D A C 6である、請求項23に記載の組成物。

## 【請求項27】

増殖性障害を有する被験体を処置するための組成物であって、治療有効量の請求項1に記載の化合物を含んで成る組成物。

## 【請求項28】

前記被験体が哺乳動物である、請求項27に記載の組成物。

## 【請求項29】

前記被験体がヒトである、請求項28に記載の組成物。

## 【請求項30】

前記増殖性障害が癌である、請求項27に記載の組成物。

## 【請求項31】

前記増殖性障害が、炎症性疾患である、請求項27に記載の組成物。

## 【請求項32】

前記増殖性障害が、皮膚に関係した増殖性障害である、請求項27に記載の組成物。

## 【請求項33】

前記増殖性障害が、皮膚T細胞リンパ腫である、請求項27に記載の組成物。

## 【請求項34】

前記組成物が、経口的または静脈内に投与されることを特徴とする、請求項27に記載の組成物。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

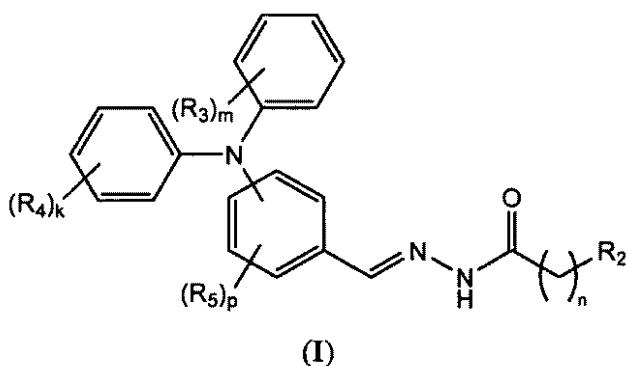
【0007】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

式(Ⅰ)の化合物、およびその医薬的に許容される形態：

【化20-2】



[式中、

nは、1～10の整数であり（両端の整数を含む）；

mは、0～5の整数であり（両端の整数を含む）；

kは、0～5の整数であり（両端の整数を含む）；

pは、0～5の整数であり（両端の整数を含む）；

R<sup>2</sup>は、任意に置換されたアシル部分であり；

R<sub>3</sub>は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖の脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖の複素脂肪族；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のアシル；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のアリール；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のヘテロアリール；-OR<sub>c</sub>；-C(=O)R<sub>c</sub>；-CO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>；-CN；-SCN；-SR<sub>c</sub>；-SOR<sub>c</sub>；-SO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>；-NO<sub>2</sub>；-N(R<sub>c</sub>)<sub>2</sub>；-NHCO(=O)R<sub>c</sub>；または-C(R<sub>c</sub>)<sub>3</sub>；であり、ここで、R<sub>c</sub>の各存在は、独立に、水素、保護基、脂肪族部分、複素脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分であり；

R<sub>4</sub>は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖の脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖の複素脂肪族；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のアシル；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のアリール；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のヘテロアリール；-OR<sub>d</sub>；-C(=O)R<sub>d</sub>；-CO<sub>2</sub>R<sub>d</sub>；-CN；-SCN；-SR<sub>d</sub>；-SOR<sub>d</sub>；-SO<sub>2</sub>R<sub>d</sub>；-NO<sub>2</sub>；-N(R<sub>d</sub>)<sub>2</sub>；-NHCO(=O)R<sub>d</sub>；または-C(R<sub>d</sub>)<sub>3</sub>；であり、ここで、R<sub>d</sub>の各存在は、独立に、水素、保護基、脂肪族部分、複素脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分であり；

R<sub>5</sub>は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖の脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖の複素脂肪族；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のアシル；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のアリール；置換または非置換、分岐鎖または非分岐鎖のヘテロアリール；-OR<sub>e</sub>；-C(=O)R<sub>e</sub>；-CO<sub>2</sub>R<sub>e</sub>；-CN；-SCN；-SR<sub>e</sub>；-SOR<sub>e</sub>；-SO<sub>2</sub>R<sub>e</sub>；-NO<sub>2</sub>；-N(R<sub>e</sub>)<sub>2</sub>；-NHCO(=O)R<sub>e</sub>；または-C(R<sub>e</sub>)<sub>3</sub>；であり、ここで、R<sub>e</sub>の各存在は、独立に、水素、保護基、脂肪族部分、複素脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である]。

(項目2)

n が 4 ~ 7 (両端を含む) である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

n が 4 である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

n が 5 である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 5)

n が 6 である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 6)

m が 0、1 または 2 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

p が 0、1 または 2 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

k が 0、1 または 2 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9)

m、p および k の合計 (sume) が 0 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 10)

m、p および k の合計が 1 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 11)

m、p および k の合計が 2 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 12)

R<sub>2</sub> が -C(=O)R<sub>B</sub> であり、ここで、R<sub>B</sub> は -OR' または -N(R")<sub>2</sub> から選択され、ここで、R' は水素または任意に置換されたアルキル部分であり、R" は水素、-OH、任意に置換されたアリール部分、または任意に置換されたヘテロアリール部分である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 13)

R<sub>2</sub> が -CO<sub>2</sub>H である、項目 12 に記載の化合物。

(項目 14)

R<sub>B</sub> が -OR' であり、R' が任意に置換されたアルキルである、項目 12 に記載の化合物。

(項目 15)

R' が、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、または -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である、項目 14 に記載の化合物。

(項目 16)

R<sup>B</sup> が -NHR" から選択され、ここで、R" は、-OH、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールから選択される、項目 12 に記載の化合物。

(項目 17)

R" が -OH である、項目 16 に記載の化合物。

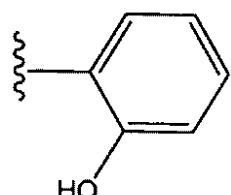
(項目 18)

R" が任意に置換されたアリール部分である、項目 16 に記載の化合物。

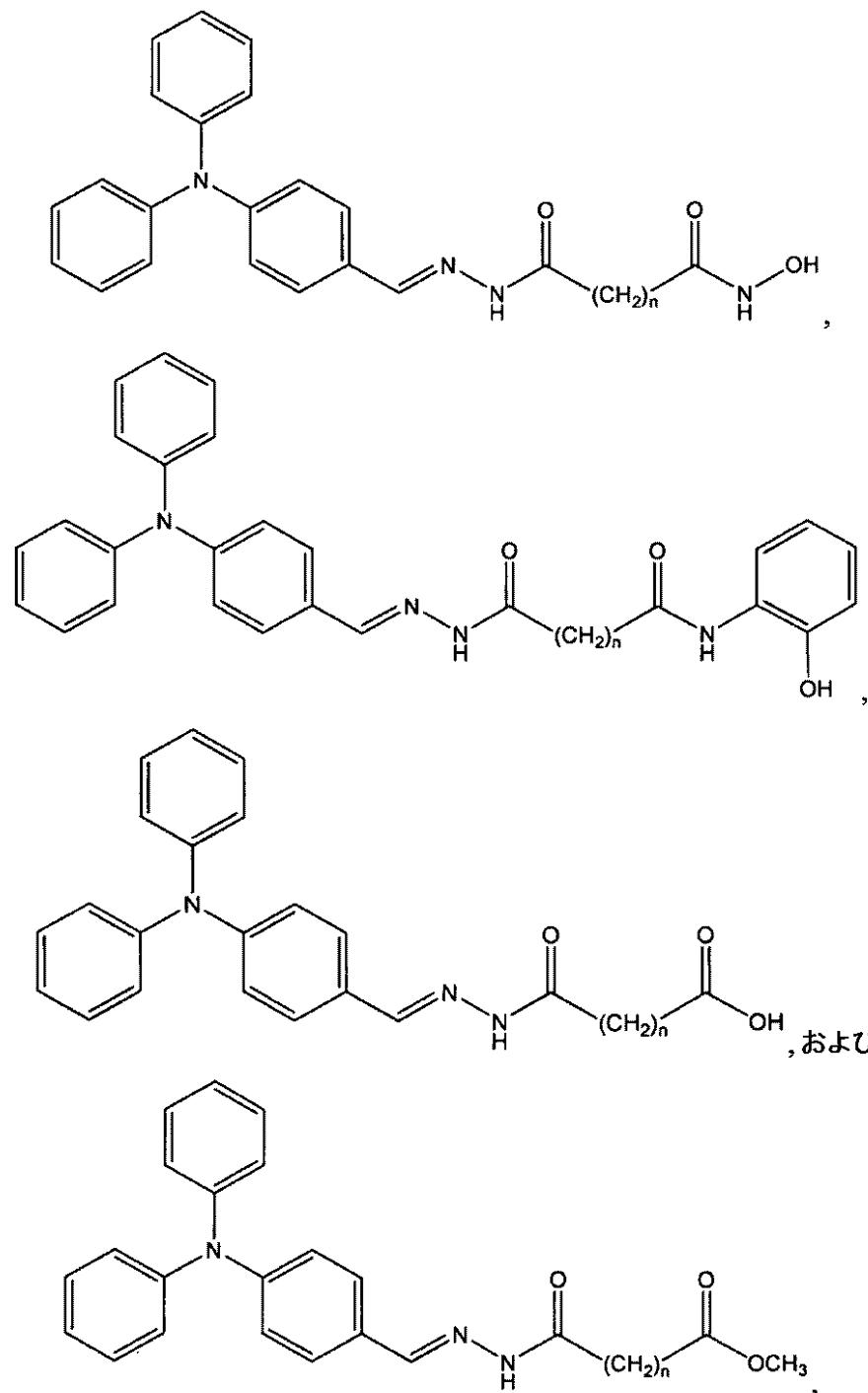
(項目 19)

前記アリール部分が下記の構造：

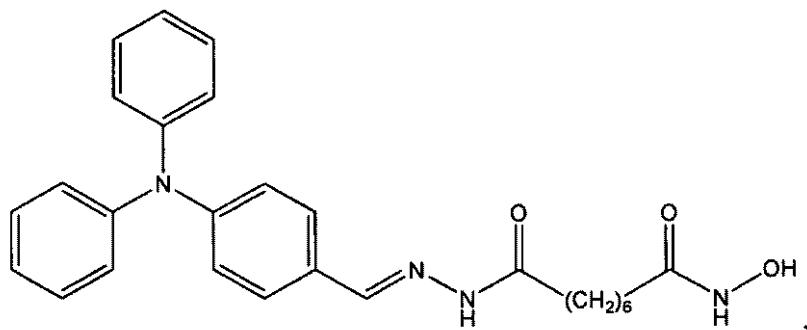
【化 21】



である、項目 18 に記載の化合物。

(項目20)下記の化合物：【化22】[式中、nは、4、5、6または7である]およびそれらの医薬的に許容される形態から成る群から選択される、項目1に記載の化合物。(項目21)下記の化合物：

【化23】

またはその医薬的に許容される形態である、項目1に記載の化合物(項目22)治療有効量の項目1に記載の化合物、および医薬的に許容される賦形剤を含んで成る、医薬組成物。(項目23)デアセチラーゼ活性を阻害する方法であって、デアセチラーゼを項目1に記載の化合物と接触させる工程を含んで成る方法。(項目24)前記デアセチラーゼが精製されている、項目23に記載の方法。(項目25)前記デアセチラーゼが細胞中にある、項目23に記載の方法。(項目26)前記デアセチラーゼがH D A C 6である、項目23に記載の方法。(項目27)増殖性障害を有する被験体を処置する方法であって、治療有効量の項目1に記載の化合物を被験体に投与する工程を含んで成る方法。(項目28)前記被験体が哺乳動物である、項目27に記載の方法。(項目29)前記被験体がヒトである、項目28に記載の方法。(項目30)前記増殖性障害が癌である、項目27に記載の方法。(項目31)前記増殖性障害が、炎症性疾患である、項目27に記載の方法。(項目32)前記増殖性障害が、皮膚に関係した増殖性障害である、項目27に記載の方法。(項目33)前記増殖性障害が、皮膚T細胞リンパ腫である、項目27に記載の方法。(項目34)前記投与する工程が、化合物を経口的または静脈的に投与することを含んで成る、項目27に記載の方法。

#### 発明の要旨

本発明は、新規デアセチラーゼ阻害剤、ならびに該新規化合物の製造法および使用法を提供する。特定の実施形態において、デアセチラーゼ阻害剤は、ヒストンデアセチラーゼ(H A D C)阻害剤である。特定の実施形態において、デアセチラーゼ阻害剤は、チューブリンデアセチラーゼ(T D A C)阻害剤である。本発明化合物は、癌のような増殖性疾患の処置に有用となりうる。