

【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 0 7 C 251/86 (2006.01)

C 0 7 C 249/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/167 (2006.01)

A 6 1 K 31/195 (2006.01)

A 6 1 K 31/216 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 251/86 C S P

C 0 7 C 249/16

A 6 1 K 31/16

A 6 1 K 31/167

A 6 1 K 31/195

A 6 1 K 31/216

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 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

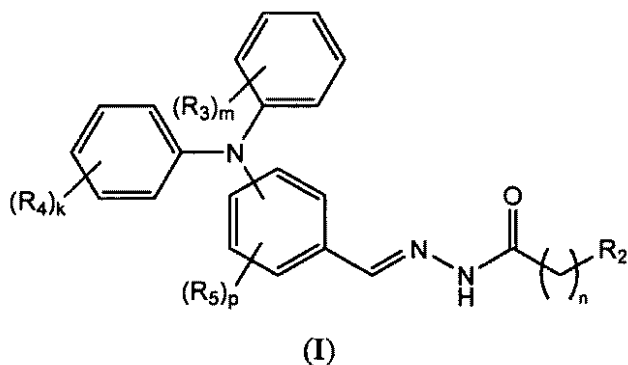
【補正の内容】

【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^2 は、任意に置換されたアシル部分であり；

R_3 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； $-OR_C$ ； $-C(=O)R_C$ ； $-CO_2R_C$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_C$ ； $-SOR_C$ ； $-SO_2R_C$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_C)_2$ ； $-NHC(=O)R_C$ ；または $-C(R_C)_3$ ；であり、ここで、 R_C 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_4 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； $-OR_D$ ； $-C(=O)R_D$ ； $-CO_2R_D$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_D$ ； $-SOR_D$ ； $-SO_2R_D$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_D)_2$ ； $-NHC(=O)R_D$ ；または $-C(R_D)_3$ ；であり、ここで、 R_D 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_5 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； $-OR_E$ ； $-C(=O)R_E$ ； $-CO_2R_E$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_E$ ； $-SOR_E$ ； $-SO_2R_E$ ； $-NO_2$ ； $-N(R_E)_2$ ； $-NHC(=O)R_E$ ；または $-C(R_E)_3$ ；であり、ここで、 R_E 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 (s u m e) 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 $-N(R'')_2$ 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。

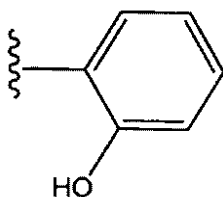
【請求項 18】

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】

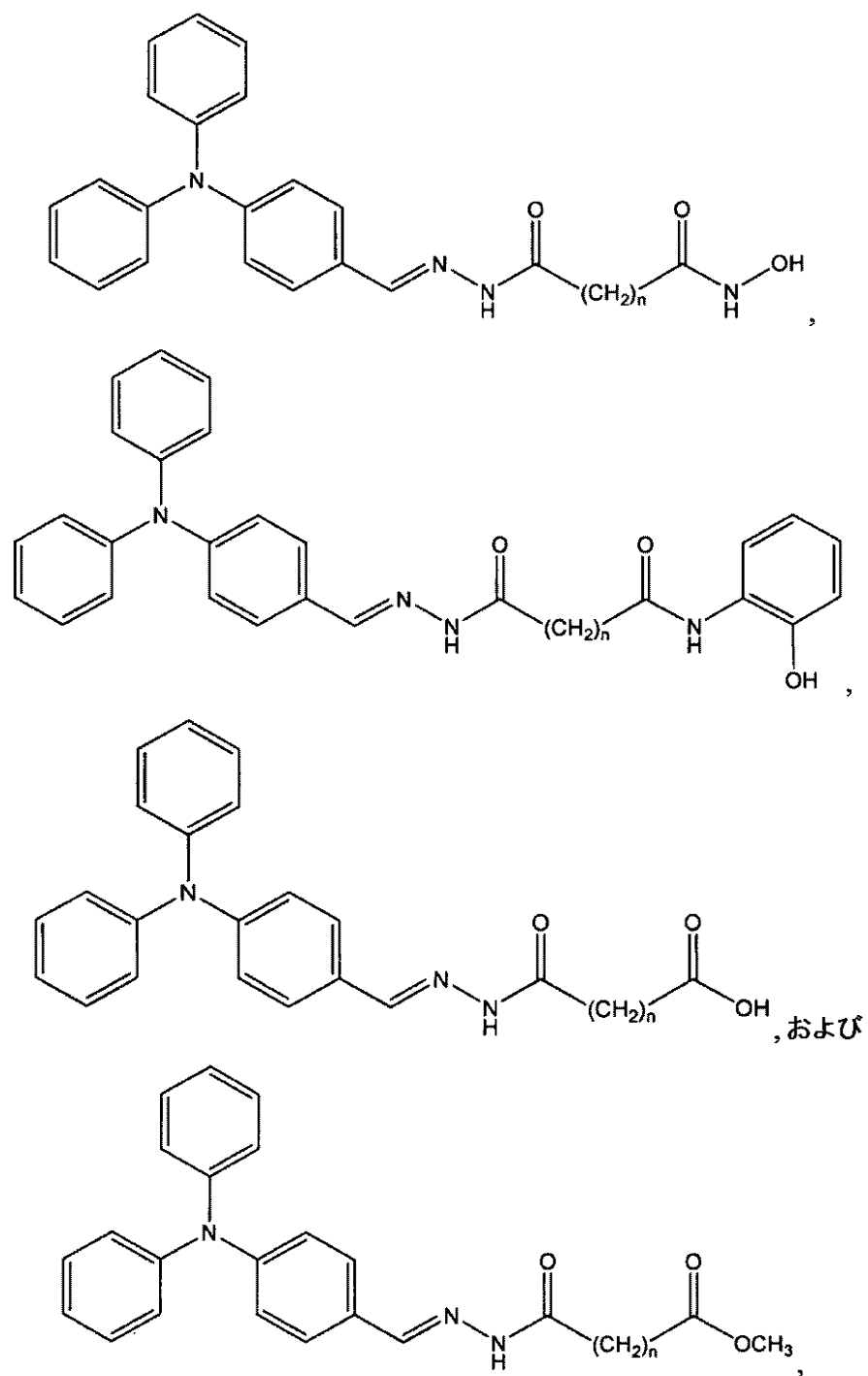


である、請求項 18 に記載の化合物。

【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。

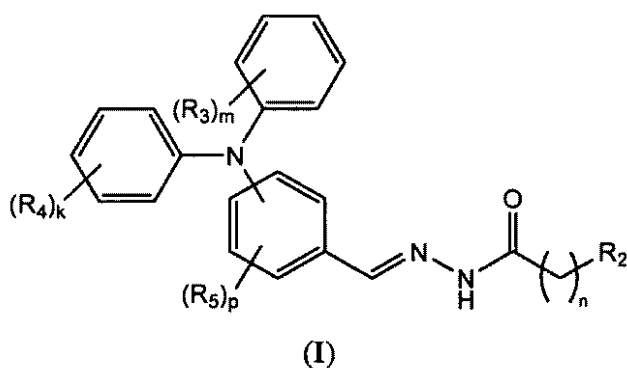
【請求項 2 1】

下記の化合物：

(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^2 は、任意に置換されたアシル部分であり；

R_3 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_C；-C(=O)R_C；-CO₂R_C；-CN；-SCN；-SR_C；-SOR_C；-SO₂R_C；-NO₂；-N(R_C)₂；-NHC(=O)R_C；または-C(R_C)₃；であり、ここで、R_C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_4 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_D；-C(=O)R_D；-CO₂R_D；-CN；-SCN；-SR_D；-SOR_D；-SO₂R_D；-NO₂；-N(R_D)₂；-NHC(=O)R_D；または-C(R_D)₃；であり、ここで、R_D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_5 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_E；-C(=O)R_E；-CO₂R_E；-CN；-SCN；-SR_E；-SOR_E；-SO₂R_E；-NO₂；-N(R_E)₂；-NHC(=O)R_E；または-C(R_E)₃；であり、ここで、R_E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 (s u m e) が 0 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 0)

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 1 1)

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 1 2)

R_2 が $-C(=O)R_B$ であり、ここで、 R_B は $-OR'$ または $-N(R'')_2$ 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 1 3)

R_2 が $-CO_2H$ である、項目 1 2 に記載の化合物。

(項目 1 4)

R_B が $-OR'$ であり、 R' が任意に置換されたアルキルである、項目 1 2 に記載の化合物。

(項目 1 5)

R' が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、または $-CH(CH_3)_2$ である、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 6)

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、項目 1 2 に記載の化合物。

(項目 1 7)

R'' が $-OH$ である、項目 1 6 に記載の化合物。

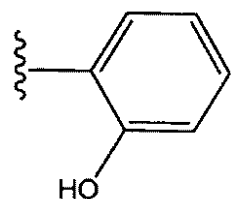
(項目 1 8)

R'' が任意に置換されたアリール部分である、項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 1 9)

前記アリール部分が下記の構造：

【化 2 1】

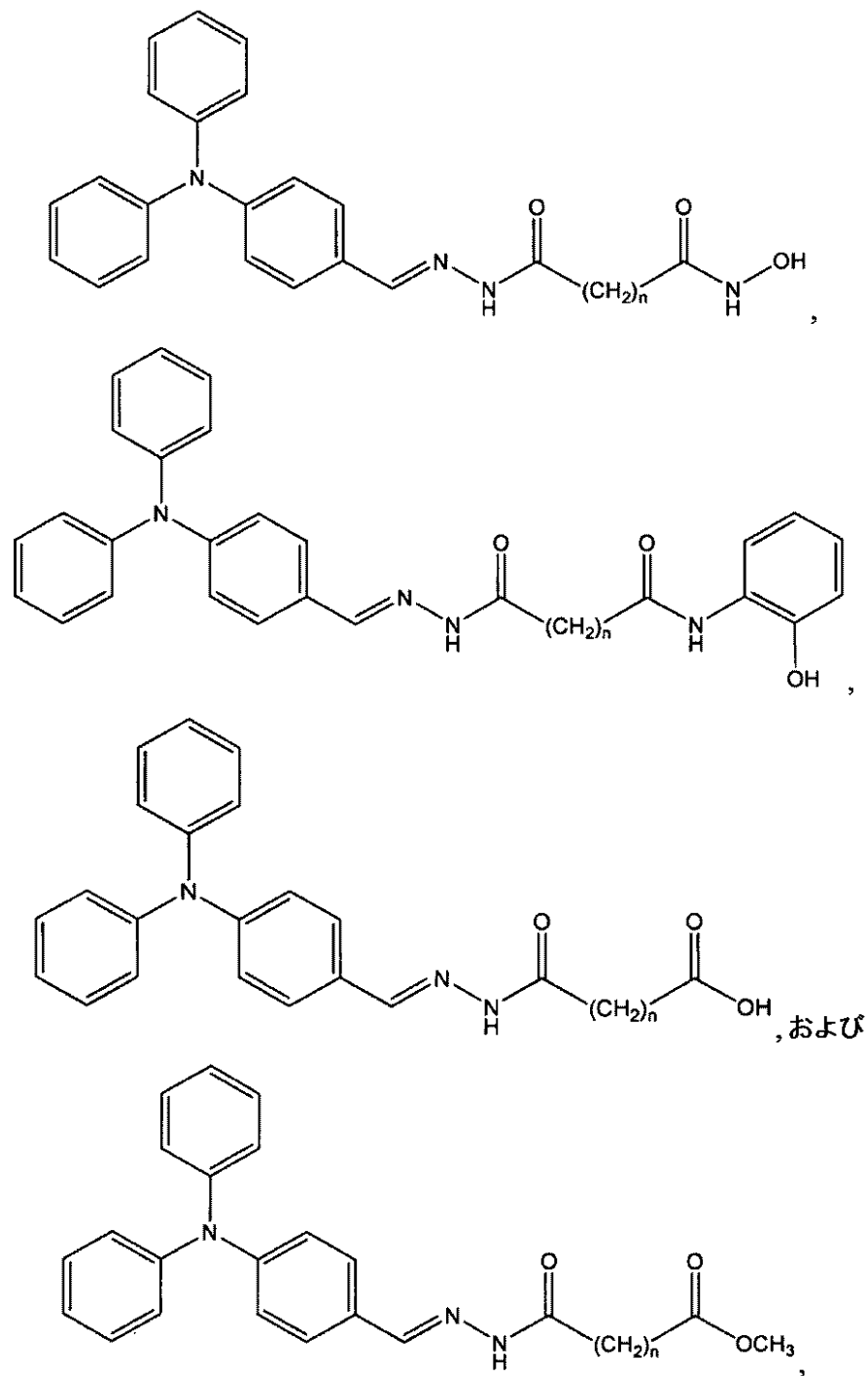


である、項目 1 8 に記載の化合物。

(項目 20)

下記の化合物：

【化 22】



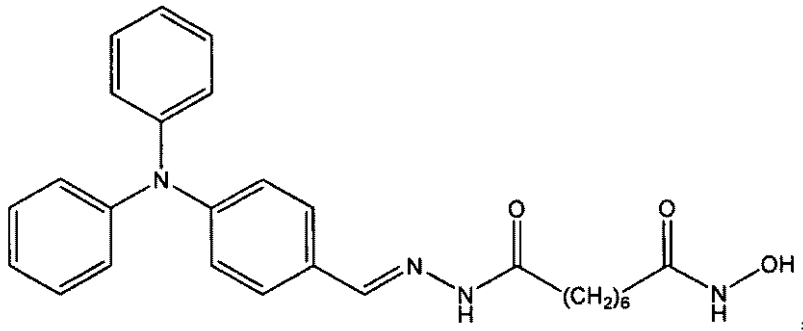
[式中、n は、4、5、6 または 7 である]

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 2 3】



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 2 2)

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 2 3)

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 2 4)

前記デアセチラーゼが精製されている、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記デアセチラーゼが細胞中にある、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記デアセチラーゼが H D A C 6 である、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 7)

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 2 8)

前記被験体が哺乳動物である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記被験体がヒトである、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記増殖性障害が癌である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記増殖性障害が、炎症性疾患である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 3 2)

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 2 7 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記増殖性障害が、皮膚 T 細胞リンパ腫である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記投与する工程が、化合物を経口的または静脈内的に投与することを含んで成る、項目 2 7 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、チュープ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。