

【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 4 月 27 日 (2006.4.27)

【公表番号】 特表 2005-526762 (P2005-526762A)
 【公表日】 平成 17 年 9 月 8 日 (2005.9.8)
 【年通号数】 公開・登録公報 2005-035
 【出願番号】 特願 2003-574613 (P2003-574613)
 【国際特許分類】

C 0 7 C 311/13 (2006.01)
A 6 1 K 9/02 (2006.01)
A 6 1 K 9/06 (2006.01)
A 6 1 K 9/08 (2006.01)
A 6 1 K 9/10 (2006.01)
A 6 1 K 9/12 (2006.01)
A 6 1 K 9/16 (2006.01)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)
A 6 1 K 9/28 (2006.01)
A 6 1 K 9/48 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/04 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 C 311/35 (2006.01)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 311/13 C S P
 A 6 1 K 9/02
 A 6 1 K 9/06
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 9/10
 A 6 1 K 9/12
 A 6 1 K 9/16
 A 6 1 K 9/20
 A 6 1 K 9/28
 A 6 1 K 9/48
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 C 311/35
 A 6 1 K 37/02

【手続補正書】
 【提出日】 平成 18 年 3 月 9 日 (2006.3.9)
 【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】

一般式 I

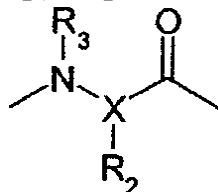
【化 1】



〔式中、A は、 $P_2 - P_1$

〔式中、 $P_1 =$

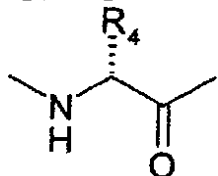
【化 2】



および

$P_2 =$

【化 3】



である)

であり;

R_1 は、H または $-(CH_2)_a COOR_6$

(式中、 $a = 0, 1, 2, 3, 4$ または 5 、好ましくは、 $a = 0, 1$ または 2 であり、

R_6 は、分岐状または未分岐のアルキル基であって、好ましくは、 $1 \sim 6$ 個の C 原子、特に、 $1 \sim 3$ 個の C 原子を有するもの、具体的にはエチルである)

であり;

R_2 は、H ; 分岐状または未分岐のアルキル基であって、 $1 \sim 8$ 個の C 原子を有する、好ましくは、 $1 \sim 3$ 個の C 原子を有するもの ; または

$-(CH_2)_c COOR_8$

(式中、 $c = 1, 2, 3$ または 4 であり、

R_8 は、H、または分岐状または未分岐のアルキル基であって、好ましくは、 $1 \sim 6$ 個の C 原子、特に、 $1 \sim 3$ 個の C 原子を有するもの、具体的にはエチルである)

; または $-(CH_2)_d - OR_9$

(式中、 $d = 1, 2, 3$ または 4 であり、

R_9 は H である)

; または $-(CH_2)_e R_{10}$ 、 $-(CH_2)_e - OR_{10}$ 、 $-(CH_2)_e - SR_{10}$ 、 $-(CH_2)_e -$ グアニジノ、 $-(CH_2)_e -$ イミダゾールまたは $-(CH_2)_e NHR_{10}$

(式中、 $e = 1, 2, 3, 4$ または 5 であり、

R_{10} は、H ; 分岐状または未分岐のアルキル基であって、 $1 \sim 16$ 個、特に、 $1 \sim 8$ 個、具体的には、 $1 \sim 3$ 個の C 原子を有するもの ; または置換または未置換のアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基であり、但し、このアルキル基は、好ましくは、 $1 \sim 16$ 個、特に、 $1 \sim 8$ 個、具体的には、 $1 \sim 3$ 個の C 原子を有し、そしてアリール基またはヘテロアリール基は、好ましくは、 $4 \sim 14$ 個、特に、 $6 \sim 10$ 個、具体的には、 6 個の C 原子と、好ましくは、ヘテロ原子として $1 \sim 3$ 個の N を有する)

; または $-(CH_2)_k O-CO-OR_{16}$

(式中、 $k = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ または 8 であり、

R_{16} は、分岐状または未分岐のアルキル基であって、 $1 \sim 16$ 個、好ましくは、 $1 \sim 8$ 個、特に、 $1 \sim 4$ 個、具体的には、 $1 \sim 2$ 個の C 原子を有するもの；置換または未置換のアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基；またはアダマンチル、ショウノウまたはシクロヘキシルメチル基、好ましくは、ベンジルである）であり；

R_3 は、H または $-(CH_2)_b R_7$

(式中、 $b = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ または 8 、好ましくは、 $b = 2$ または 3 であり、

R_7 は、H；分岐状または未分岐のアルキル基であって、 $1 \sim 10$ 個の C 原子、好ましくは、 $1 \sim 3$ 個の C 原子を有するもの；または荷電した基、好ましくは、 $-(CH_2)_j COOR_{13}$ 、 $-(CH_2)_j SO_2 R_{13}$ または $-(CH_2)_j NH_2$ 、または $-(CH_2)_j$ -アミジノ、 $-(CH_2)_j$ -ヒドロキシアミジノまたは $-(CH_2)_j$ -グアニジノ基

(式中、 $j = 0, 1$ または 2 であり、

R_{13} は、H、またはアルキル基であって、好ましくは、 $1 \sim 6$ 個の C 原子、特に、 $1 \sim 4$ 個の C 原子を有するもの、具体的にはエチルである）

であり、そして P_1 は、構造 A において L 立体配置で存在している；

R_4 は、分岐状または未分岐のアルキル基であって、 $1 \sim 8$ 個、好ましくは、 $1 \sim 3$ 個の C 原子を有するもの、 $-(CH_2)_f OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_f SR_{11}$ または $-(CH_2)_f NHR_{11}$

(式中、 $f = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ または 8 であり、

R_{11} は、H または $-CO-OR_{17}$

(式中、 R_{17} は、分岐状または未分岐のアルキル基であって、 $1 \sim 16$ 個、好ましくは、 $1 \sim 8$ 個、特に、 $1 \sim 4$ 個、具体的には $1 \sim 2$ 個の C 原子を有するもの；置換または未置換のアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基；またはアダマンチル、ショウノウまたはシクロヘキシルメチル基、好ましくは、ベンジルである）

である）

であり、そして P_2 は、構造 A において D 立体配置で存在している；

R_5 は、 $-(CH_2)_g (CH_3)_h$ 、 $-(CH_2)_i$ -アリール (式中、 $g + h = i = 0, 1, 2$ または 3 である)、 $-SO_2 R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ または $-COOR_{12}$

(式中、 R_{12} は、分岐状または未分岐のアルキル基であって、 $1 \sim 16$ 個、好ましくは、 $1 \sim 8$ 個、特に、 $1 \sim 4$ 個、具体的には、 $1 \sim 2$ 個の C 原子を有するもの；置換または未置換のアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基；またはアダマンチル、ショウノウまたはシクロヘキシルメチル基、好ましくは、ベンジルである）

であり、但し、 R_5 は、荷電したまたは未荷電の基、好ましくは、 $-(CH_2)_j COOR_{13}$ 、 $-(CH_2)_j SO_2 R_{13}$ 、 $-(CH_2)_j NH_2$ 、 $-(CH_2)_j$ -アミジノ、 $-(CH_2)_j$ -ヒドロキシアミジノまたは $-(CH_2)_j$ -グアニジノ基

(式中、 $j = 0, 1$ または 2 であり、

R_{13} は、H、またはアルキル基であって、好ましくは、 $1 \sim 6$ 個の C 原子を有するもの、特に、エチルである）

で修飾されることがあり；

U は、フェニル基またはシクロヘキシル基；またはヘテロフェニル基またはヘテロシクロヘキシル基であって、好ましくは、ヘテロ原子として少なくとも 1 個の N、S または O を有するもの、特に、ピリジン、ピペリジンまたはピリミジンであり；

V は、 $(CH_2)_n$ (式中、 $n = 0, 1, 2$ または 3 、好ましくは、 0 である) であり

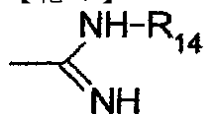
;

Xは、NまたはCH、好ましくは、CHであり；

Yは、Nまたは(CH)_m（式中、m=0または1である）、好ましくは、CHであり；

Zは、3位または4位にあり、アミノメチル基、グアニジノ基またはアミジノ基

【化4】



（式中、R₁₄は、H、OH、NH₂、-COR₁₅または-COOR₁₅であり、ここにおいて、

R₁₅は、分岐状または未分岐のアルキル基であって、1～16個、好ましくは、1～8個、特に、1～4個、具体的には、1～2個のC原子を有するもの；または置換または未置換のアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基であり、但し、このアルキル基は、好ましくは、1～16個、特に、1～8個、具体的には、1～4個、特に好ましくは、1～2個のC原子を有し、そしてアリール基またはヘテロアリール基は、好ましくは、4～14個、特に、6～10個、具体的には、6個のC原子と、好ましくは、ヘテロ原子として1～3個のNを有する）であり；

好ましくは、-COOH、-CH(COOH)₂、-SO₂H、NH₂、アミジノ、ヒドロキシアミジノ、アミドラゾノ（amidrazono）またはグアニジノ基から誘導される1個またはそれを超える荷電した基は、基R₁、R₂、R₃またはR₅中に存在するということの特徴とする]

を有する化合物；または

プロドラッグの形またはその塩の形の一般式Iの化合物であり、

一方で、アミノ基で官能化されたまたはカルボキシル基で官能化されたオリゴまたはポリアルキレングリコール鎖、特に、ポリーまたはオリゴエチレングリコール鎖またはポリーまたはオリゴプロピレングリコール鎖は、場合によっては、R₂の官能基に直接的に、特に、-NH基または-CO基によって、R₂におけるアミド結合の形成でカップリングしていて、該オリゴまたはポリアルキレングリコール鎖は、官能基、特に、置換または未置換のアミノ基および／またはカルボキシル基を少なくとも両端に有し、または該オリゴまたはポリアルキレングリコール鎖は、官能基、特に、置換または未置換のアミノ基および／またはカルボキシル基を一端に有し、そしてもう一端には、1～4個のC原子を有するアルキルエーテルとして、特に、メチルエーテルとして存在していて、

R₂が、好ましくは、

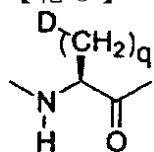
(a) -(CH₂)_n-NH₂（式中、nは1～5、好ましくは、4である）または

(b) -(CH₂)_n-COOH（式中、nは1～5、好ましくは、1～3である）

であり、および／または

一方で、オリゴまたはポリアルキレングリコールをカップリング後に、P₁は、場合によっては、一般式II

【化5】



{式中、qは、0、1、2、3、4または5であり、

Dは、一般式III

E-F-G- (III)

[式中、Eが、H₂N、HOOC-(CH₂)_n-CO-NH、HOOCまたはH₂N-(CH₂)_n-NH-CO基である場合、Fは、一般式

—(CH₂)_d—[O—CH₂—CH₂]_vO—(CH₂)_m—(NH—CO—CH₂—O—CH₂)_k—または

—(CH₂)_d—[O—CH(CH₃)—CH₂]_vO—(CH₂)_m—(NH—CO—CH₂—O—CH₂)_k—

(式中、d=1、2、3または4、v=1~1000、好ましくは、2~250の整数、m=0、1、2、3または4、そしてk=0または1である)

を有するオリゴまたはポリアルキレングリコールであり、またはEがCH₃—O基である場合、Fは、一般式

—(CH₂)_d—[O—CH₂—CH₂]_vO—(CH₂)_m—(NH—CO—CH₂—O—CH₂)_k—または

—(CH₂)_d—[O—CH(CH₃)—CH₂]_v—O—(CH₂)_m—(NH—CO—CH₂—O—CH₂)_k—

(式中、d=1、2、3または4、v=1~1000、好ましくは、1~250の整数、m=0、1、2、3または4、そしてk=0または1である)

を有するオリゴまたはポリアルキレングリコール鎖であり；そして

Gは、—CO—NH—または—NH—CO—である]

である}であり、および／または

一方で、Uは、場合によっては、1位、2位または3位に、好ましくは、ハロゲン、特に、フッ素または塩素、またはメチル基、エチル基、プロピル基、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基で置換されており、および／または

一方で、カルボキシ基は、エステルとして、好ましくは、エチルエステルとして保護されており、および／または

一方で、前記化合物は、場合によっては、プロドラッグの形であり、この場合のR₉、および／またはR₁₁が、場合によっては、アルキルカルボニル基、アラルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基またはアラルコキシカルボニル基であり、但し、このアルキル基は、好ましくは、1~6個、特に、1~4個のC原子を有し、そしてアリール基は、好ましくは、5~8個、特に、6個のC原子を有し、および／または

一方で、アミノ基は、場合によっては、アミノベンジルアミド基中の4位にあること；およびP₂は、場合によっては、アミノ酸D-Serから誘導され、そしてP₁は、場合によっては、グリシン、アラニン、セリン、アスパラギン酸またはグルタミン酸から誘導されること；および、一方で、R₅は、場合によっては、未置換のアリールまたはアラルキルスルホニル基、またはカルボキシ基若しくはカルボキシアルキル基を与えられたこのような基であって、アルキル基中に1~16個、好ましくは、1~8個、特に、1~4個、具体的には、1~2個のC原子およびアリール基中に6~14個、好ましくは、6~10個、特に、6個のC原子を有し、および／または

一方で、アミノ基は、場合によっては、アミノベンジルアミド基中の4位にあること；およびP₂は、場合によっては、アミノ酸D-Serであり、そしてP₁は、場合によっては、天然のまたは人工の、未置換のまたは置換されたL立体配置の塩基性アミノ酸、例えば、Lys、ホモLys、Arg、ノルArg、ホモArg、His、Orn、Orn(2-イミダゾリル)、Dab、4-[(2-アミノ)ピリジニル]酪酸、Dap、Ala[3-(2-ピロリジニル)]、Ala[3-ピロリジニル-(2-N-アミノ)]、Ala[3-(N-ピペラジン-4-N-アミノ)]、Ala(4-Pip)、Ala[4-Pip(N-アミノ)]、ホモAla(4-Pip)、Ala[3-Pip(N-アミノ)]、ホモAla(3-Pip)、ホモAla[4-Pip(N-アミノ)]、Ala-(3-グアニジノ)、Phe(3-アミノ)、Phe(4-アミノ)、Phe(3-NH₂)、Phe(4-NH₂)、Phe(3-グアニジノ)、Phe(4-グアニジノ)、Phe[4-(2-イミダゾリル)]、Phe[3-CH₂-(グアニジノ)]、Phe[4-CH₂-(グアニジノ)]、ホモPhe(3-アミノ)、ホモPhe(4-アミノ)、hPhe(3-NH₂)、hPhe(4-NH₂)、hPhe(3-グアニジノ)、hPhe(4-グアニジノ)、シス-Cha(4-NH

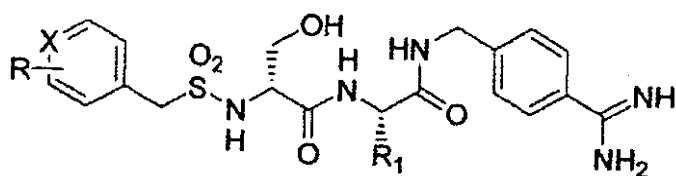
₂)、トランス-*Ch a* (4-NH₂)、シス-ホモ*Ch a* (4-NH₂)、トランス-ホモ*Ch a* (4-NH₂)、トランス-*Ch a* (4-CH₂NH₂) およびトランス-ホモ*Ch a* (4-CH₂NH₂) であること；および R₅ は、スルホニル基が与えられたアリール-またはアラルキルスルホニル基であって、アルキル基中に 1~16 個、好ましくは、1~8 個、特に、1~4 個、具体的には、1~2 個の C 原子およびアリール基中に 6~14 個、好ましくは、6~10 個、特に、6 個の C 原子を有するものであり、D-Ser のアミノ基に結合しており、および／または

一方で、P₁ は、場合によっては、アミノ酸 *Lys* または *Arg* であり、および／または

一方で、置換されたアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基上の置換基は、場合によっては、ハロゲン、好ましくは、フッ素、塩素または臭素、特に、フッ素または塩素であり、および／または

一般式 I の化合物が、次の構造

【化 6】



〔式中、R は、オルト、メタまたはパラの、COOH、HOOC-(CH₂)_p-若しくは R₁-COOC-(CH₂)_p-

(式中、p = 1 および 2、そして R₁ = メチルまたはエチルである)

、または COOMe、または H であり、X は CH であり、そして R₁ は H であり；または

R は、4-COOH または 3-COOH であり、X は CH であり、そして R₁ は、H、CH₃ または CH₂-OH であり；または

R は 4-CN であり、X は CH であり、そして R₁ は CH₃ であり；または

R は 4-(NH₂-CH₂) であり、X は CH であり、そして R₁ は H であり；または

R は H であり、X は CH であり、そして R₁ は、H、CH₂-OH、CH₂-O(Bzl)、CH₂-NH₂、CH(OH)CH₃ または CH(OBzl)CH₃ であり；または

R は 4-COOMe であり、X は CH であり、そして R₁ は CH₂-OH であり；または

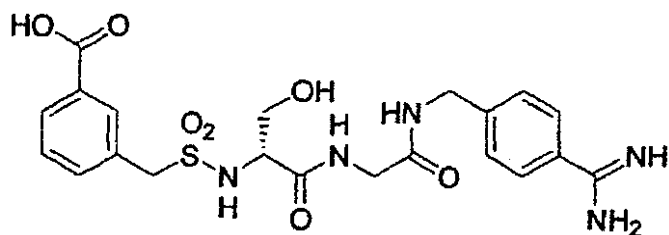
R は、4-Cl、4-Me、4-F または 3,4-ジ-Cl であり、X は CH であり、そして R₁ は H であり；または

R は H であり、X は N であり、そして R₁ は H である〕

を有し、および／または

一方で、一般式 I の化合物は、次の構造

【化 7】

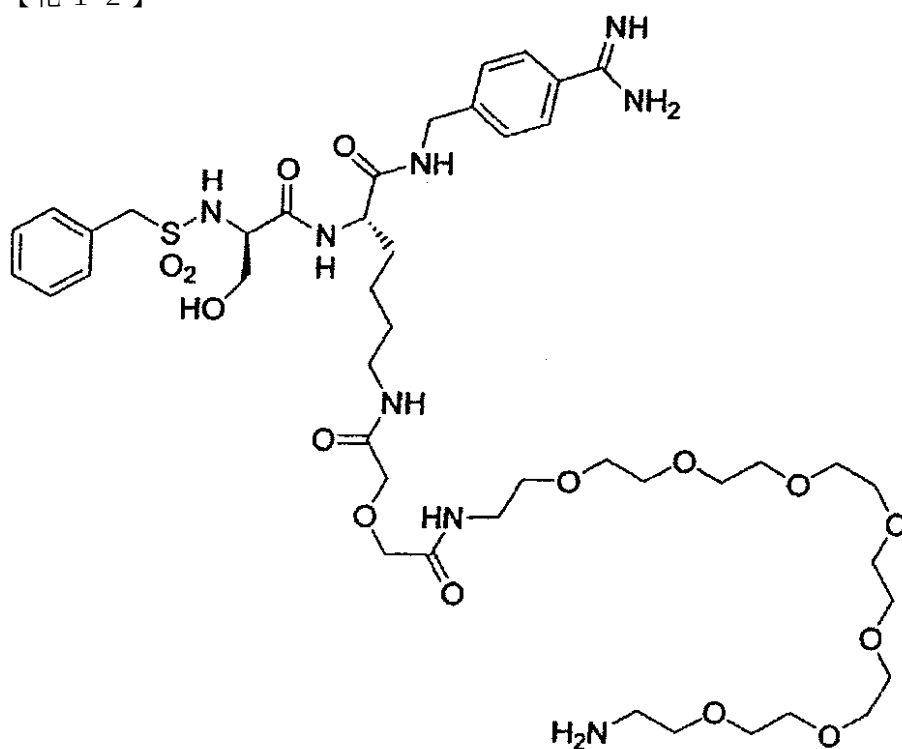


または

NC(=N)c1ccc(cc1)NC(=O)N[C@@H](C(=O)N[C@@H](CS(=O)(=O)c2ccc(cc2)C(=O)O)O)C(=O)NNC(=N)c1ccc(cc1)CN[C@@H](O)C(=O)N[C@@H](O)C(=O)NS(=O)(=O)Cc2ccccc2Nc1ccc(cc1)CNC(=O)[C@H](O)NS(=O)(=O)Cc2ccc(cc2)CNCCOC(=O)NCCCC[C@H](NC(=O)NCC1=CC=C(C=C1)C(=N)N)C(=O)N[C@@H]2CC[C@@H](O)S(=O)(=O)CC2c3ccccc3

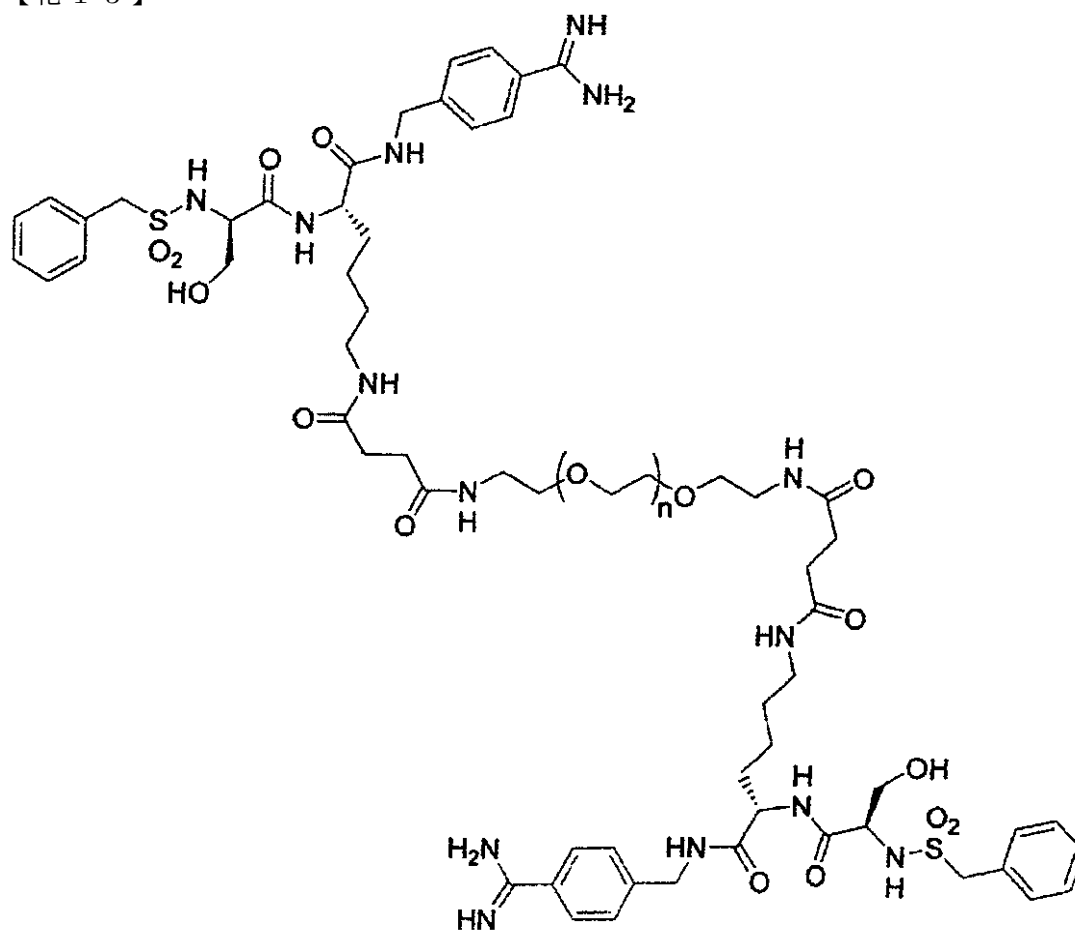
または

【化 1 2】



または

【化 1 3】



(式中、 $n = 2 \sim 250$)
 の一つを有し、および／または

一方で、化合物は、好ましくは、鉍酸との、好ましくは、塩として、好ましくは、塩酸塩として、または好ましくは、適当な有機酸との塩として存在し、および／または

ここで、鉍酸の好ましい塩が、硫酸塩でもあり、そして適当な有機酸が、例えば、酢酸、ギ酸、メチルスルホン酸、コハク酸、リンゴ酸またはトリフルオロ酢酸であり、有機酸の好ましい塩が酢酸塩である前記化合物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物を製造する方法であって、適当なアミノ酸を、4-アセチルオキサミジノベンジルアミンに、基 R₅ を既に有している N 末端アミノ酸でかまたはそれに後で結合されるこの基で、逐次的にカップリングすることの特徴とする方法。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物、そして更に、薬学的に適当な補助物質および／または添加剤を含む薬剤であり、一方で、場合によっては、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、ペレット剤、坐剤、液剤、特に、注射用液剤または注入用液剤、点眼剤、点鼻剤および点耳剤、ジュース剤、カプセル剤、乳剤または懸濁剤、小球剤、棒状剤 (s t y l u s)、エアゾル剤、散剤、ペースト剤、クリーム剤または軟膏剤の形で用いる、前記薬剤。

【請求項 4】

腫瘍の治療または予防のための、特に、腫瘍転移の形成を減少させるための、請求項 1 に記載の化合物、または請求項 3 に記載の薬剤であり、好ましくは、経口、皮下、静脈内または経皮用の形であり、および／または、腫瘍を診断するための、前記化合物または薬剤。