

【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20年5月29日(2008.5.29)

【公表番号】特表2008-501637(P2008-501637A)

【公表日】平成20年1月24日(2008.1.24)

【年通号数】公開・登録公報2008-003

【出願番号】特願2007-508543(P2007-508543)

【国際特許分類】

C 0 7 K	5/08	(2006.01)
C 0 7 K	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	5/08	
C 0 7 K	5/10	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	25/02	

【手続補正書】

【提出日】平成20年4月14日(2008.4.14)

【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

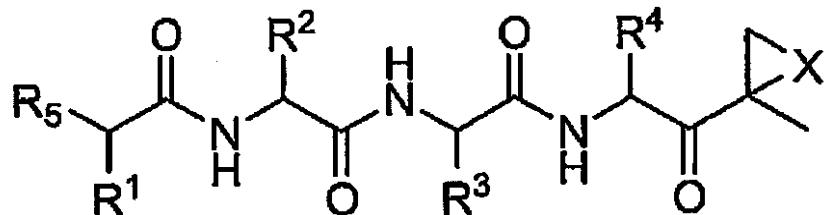
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I)

の構造を有する化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで、各Aは、C = O、C = SおよびSO₂から独立に選択されるか、または、Zが隣接して存在するとき、Aは必要に応じて共有結合であり；

Lは存在しないか、もしくはC = O、C = SおよびSO₂から選択され、好ましくは、Lが存在しないか、もしくはC = Oであり；

Mは存在しないか、もしくはC_{1～12}アルキルであり；

Qは存在しないか、もしくはO、NHおよびN-C_{1～6}アルキルから選択され；

XはO、NHおよびN-C_{1～6}アルキルから選択され；

Yは存在しないか、もしくはO、NH、N-C_{1～6}アルキル、S、SO、SO₂、CHOR¹⁰およびCHCO₂R¹⁰から選択され；

各Zは、O、S、NHおよびN-C_{1～6}アルキルから独立に選択されるか、または、Aが隣接して存在するとき、Zは必要に応じて共有結合であり；

R¹、R²、R³およびR⁴はそれぞれ、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ヒドロキシアルキル、C_{1～6}アルコキシアルキル、アリールおよびC_{1～6}アラルキルから独立に選択され、これらはいずれも、アミド、アミン、カルボン酸（もしくはその塩）、エステル、チオール、またはチオエーテルのうちの1つ以上の置換基で、必要に応じて置換され；

R⁵はN(R⁶)LQR⁷であり；

R⁶は水素、OHおよびC_{1～6}アルキルから選択され；

R⁷は水素、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルケニル、C_{1～6}アルキニル、アリール、C_{1～6}アラルキル、ヘテロアリール、C_{1～6}ヘテロアラルキル、R⁸ZAZ-C_{1～8}アルキル-、R¹¹Z-C_{1～8}アルキル-、(R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C_{1～8}アルキル-ZAZ-C_{1～8}アルキル-、R⁸ZAZ-C_{1～8}アルキル-ZAZ-C_{1～8}アルキル-（好ましくは、R⁸ZA-C_{1～8}アルキル-ZAZ-C_{1～8}アルキル-）、ヘテロシクリルMZAZ-C_{1～8}アルキル-、(R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C_{1～8}アルキル-、(R¹⁰)₂N-C_{1～12}アルキル-、(R¹⁰)₃N⁺-C_{1～12}アルキル-、ヘテロシクリルM-、カルボシクリルM-、R¹¹SO₂C_{1～8}アルキル-、およびR¹¹SO₂NHから選択されるか、または、

R⁶およびR⁷は一緒にになって、C_{1～6}アルキル-Y-C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキル-ZAZ-C_{1～6}アルキル、ZAZ-C_{1～6}アルキル-ZAZ-C_{1～6}アルキル、ZAZ-C_{1～6}アルキル-ZAZ、もしくはC_{1～6}アルキル-Aであって、それにより環を形成しており；

R⁸およびR⁹は、水素、金属カチオン、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルケニル、C_{1～6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C_{1～6}アラルキル、C_{1～6}ヘテロアラルキルから独立に選択され、好ましくは、水素、金属カチオンおよびC_{1～6}アルキルから選択されるか、または、該R⁸およびR⁹は一緒にになってC_{1～6}アルキルであって、それにより環を形成しており；

各R¹⁰は、水素およびC_{1～6}アルキルから独立に選択され、好ましくはC_{1～6}アルキルであり；そして

R¹¹は、水素、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルケニル、C_{1～6}アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C_{1～6}アラルキル、およびC

$C_1 \sim C_6$ ヘテロアラルキルから独立に選択されるが、ただし、 R^6 が H または CH_3 であり、かつ Q が存在せず、 LR^7 は水素、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル $C=O$ 、鎖状アミノ酸のさらなる鎖、 t -ブトキシカルボニル (Boc)、ベンゾイル (Bz)、フルオレン-9-イルメトキシカルボニル (Fmoc)、トリフェニルメチル (トリチル)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、トリクロロエトキシカルボニル (Trroc)、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールでなく；そして

順列 ZAZ のいずれの存在においても、該順列の少なくとも一員が共有結合以外でなければならない

化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アラルキルから独立に選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 および R^3 が一緒になって $C_1 \sim C_6$ アラルキルであり、かつ R^2 および R^4 が一緒になって $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X が O であって、 R^1 が 2-フェニルエチルであり、 R^2 がイソブチルであり、 R^3 がフェニルメチルであり、かつ R^4 がイソブチルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

L および Q が存在せず、かつ R^6 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^7 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アラルキル、および $C_1 \sim C_6$ ヘテロアラルキルから選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^7 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^7 がブチルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^7 が $C_1 \sim C_6$ アルケニルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^7 がアリルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^7 が $C_1 \sim C_6$ アルキニルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^7 がプロパルギルである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^7 が $C_1 \sim C_6$ アラルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^7 がフェニルメチルである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^7 が $C_1 \sim C_6$ ヘテロアラルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^7 が 2-ピリジル、3-ピリジルおよび 4-ピリジルから選択される、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

Q が存在せず、かつ前記 L が SO_2 である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^7 が $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アラルキルから選択される、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

R⁷がC_{1～6}アルキルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項 20】

R⁷がメチルである、請求項19に記載の化合物。

【請求項 21】

R⁷がC_{1～6}アラルキルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項 22】

R⁷がフェニルである、請求項21に記載の化合物。

【請求項 23】

LがC=Oである、請求項4に記載の化合物。

【請求項 24】

R⁷が水素、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルケニル、C_{1～6}アルキニル、アリール、C_{1～6}アラルキル、ヘテロアリール、C_{1～6}ヘテロアラルキル、R⁸Z A - C_{1～8}アルキル-、R¹¹Z - C_{1～8}アルキル-、(R⁸O)(R⁹O)P(=O)O - C_{1～8}アルキル- Z A Z - C_{1～8}アルキル-、(R⁸O)(R⁹O)P(=O)O - C_{1～8}アルキル- Z - C_{1～8}アルキル-、R⁸Z A - C_{1～8}アルキル- Z A Z - C_{1～8}アルキル-、ヘテロシクリルM Z A Z - C_{1～8}アルキル-、(R⁸O)(R⁹O)P(=O)O - C_{1～8}アルキル-、(R¹⁰)₂N - C_{1～8}アルキル-、(R¹⁰)₃N⁺ - C_{1～8}アルキル-、ヘテロシクリルM-、カルボシクリルM-、R¹¹SO₂C_{1～8}アルキル-、およびR¹¹SO₂NHから選択されるか；または、R⁶およびR⁷が一緒になって、C_{1～6}アルキル-Y - C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキル - Z A - C_{1～6}アルキル、A - C_{1～6}アルキル - Z A - C_{1～6}アルキル、A - C_{1～6}アルキル - A、もしくはC_{1～6}アルキル - Aであって、それにより環を形成してお；そして

ZおよびAのそれぞれの存在が、独立に共有結合以外である、請求項23に記載の化合物。

【請求項 25】

Qが存在しない、請求項24に記載の化合物。

【請求項 26】

R⁶およびR⁷がC_{1～6}アルキルである、請求項25に記載の化合物。

【請求項 27】

R⁷がエチル、イソプロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、および2-(メチルスルホニル)エチルから選択される、請求項26に記載の化合物。

【請求項 28】

R⁷がC_{1～6}アラルキルである、請求項25に記載の化合物。

【請求項 29】

R⁷が2-フェニルエチル、フェニルメチル、(4-メトキシフェニル)メチル、(4-クロロフェニル)メチル、および(4-フルオロフェニル)メチルから選択される、請求項28に記載の化合物。

【請求項 30】

R⁶がC_{1～6}アルキルであって、前記R⁷がアリールである、請求項25に記載の化合物。

【請求項 31】

R⁷が置換または非置換フェニルである、請求項30に記載の化合物。

【請求項 32】

Qが存在しないかまたはOであり、かつ前記R⁷がカルボシクリルM-である、請求項24に記載の化合物。

【請求項 33】

前記カルボシクリルが、シクロプロピルまたはシクロヘキシルである、請求項32に記載の化合物。

【請求項 3 4】

R^7 が $R^8ZA - C_{1-8}$ アルキル - 、 $R^{1-1}Z - C_{1-8}$ アルキル - 、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O - C_{1-8}$ アルキル - $ZAZ - C_{1-8}$ アルキル - 、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O - C_{1-8}$ アルキル - $Z - C_{1-8}$ アルキル - 、 $R^8ZA - C_{1-8}$ アルキル - $ZAZ - C_{1-8}$ アルキル - 、 ヘテロシクリル $MZAZ - C_{1-8}$ アルキル - 、 $(R^8O)(R^9O)P(=O)O - C_{1-8}$ アルキル - から選択され、 A が $C = O$ であって、 かつ Z が O または NH である、 請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

Z が O である、 請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

R^7 が、 ヘテロシクリル $MZAZ - C_{1-8}$ アルキル - であって、 該ヘテロシクリルが、 O キソジオキソレニルまたは $N(R^{1-2})(R^{1-3})$ であり、 ここで、 R^{1-2} および R^{1-3} が一緒になって、 C_{1-6} アルキル - $Y - C_{1-6}$ アルキルであって、 それにより環を形成している、 請求項 3 5 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

R^7 が $(R^{1-0})_2N - C_{1-8}$ アルキル - および $(R^{1-0})_3N^+(CH_2)_n$ から選択され、 R^{1-0} が C_{1-6} アルキルである、 請求項 3 6 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

R^7 が ヘテロシクリル M - であって、 該ヘテロシクリル (heterocyclic) が モルホリノ、 ピペリジノ、 ピペラジノおよびピロリジノから選択される、 請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

Q が O または NH である、 請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

R^6 が C_{1-6} アルキルであって、 R^7 が C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アラルキルおよび C_{1-6} ヘテロアラルキルから選択される、 請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

R^7 が メチル、 エチル、 イソプロピル、 フェニルメチルおよび (4-ピリジル) メチルから選択される、 請求項 4 0 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

R^6 および R^7 が一緒になって、 C_{1-6} アルキル - $Y - C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル - $ZAZ - C_{1-6}$ アルキルまたは C_{1-6} アルキル - A であって、 それにより環が形成される、 請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

L が $C = O$ であって、 Q および Y が存在せず、 R^6 および R^7 が一緒になって、 C_{1-3} アルキル - $Y - C_{1-3}$ アルキルである、 請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

L および Q が存在せず、 かつ前記 R^6 および R^7 が一緒になって、 C_{1-3} アルキル - $Y - C_{1-3}$ アルキルである、 請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

L が $C = O$ であって、 Q が存在せず、 前記 Y が NH および $N - C_{1-6}$ アルキルから選択され、 かつ前記 R^6 および R^7 が一緒になって、 C_{1-3} アルキル - $Y - C_{1-3}$ アルキルである、 請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

L が $C = O$ であって、 Y が存在せず、 かつ R^6 および R^7 が一緒になって、 C_{1-3} アルキル - $Y - C_{1-3}$ アルキルである、 請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

L および A が $C = O$ であって、 かつ R^6 および R^7 が一緒になって、 C_{1-2} アルキル - $ZAZ - C_{1-2}$ アルキルである、 請求項 4 2 に記載の化合物。

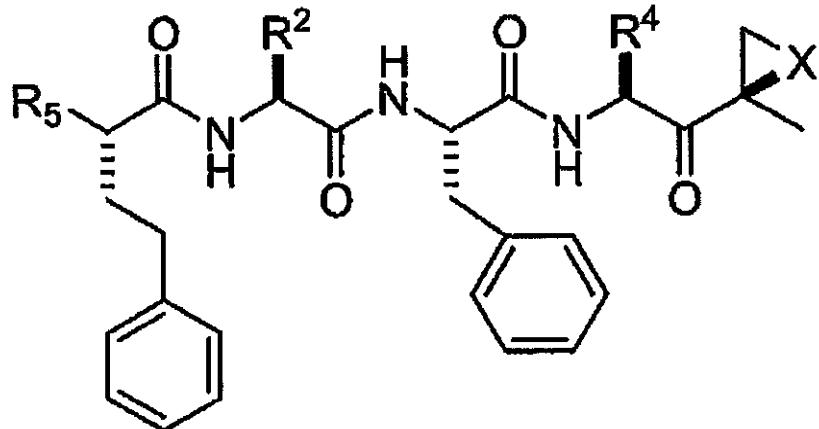
【請求項 4 8】

L および A が C = O であって、かつ R⁶ および R⁷ が一緒になって C₂ ~ ₃ アルキル - A である、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

式 I I :

【化 2】



(II)

の構造を有する化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで、各 A は、C = O、C = S および SO₂ から独立に選択されるか、または、Z に隣接して存在するとき、A は必要に応じて共有結合であり；

L は存在しないか、もしくは C = O、C = S および SO₂ から選択され；

M は存在しないか、もしくは C₁ ~ ₁ ₂ アルキルであり；

Q は存在しないか、もしくは O、NH および N - C₁ ~ ₆ アルキルから選択され；

X は O、NH、および N - C₁ ~ ₆ アルキルから選択され；

Y は存在しないか、もしくは O、NH、N - C₁ ~ ₆ アルキル、S、SO、SO₂、CH OR¹ ⁰ および CH CO₂ R¹ ⁰ から選択され；

各 Z は、O、S、NH および N - C₁ ~ ₆ アルキルから独立に選択されるか、または、A が隣接して存在するとき、Z は必要に応じて共有結合であり；

R² および R⁴ はそれぞれ、C₁ ~ ₆ アルキル、C₁ ~ ₆ ヒドロキシアルキル、C₁ ~ ₆ アルコキシアルキル、アリールおよび C₁ ~ ₆ アラルキルから独立に選択され、これらはいずれも、アミド、アミン、カルボン酸（もしくはその塩）、エステル、チオール、またはチオエーテルのうちの 1 つ以上の置換基で、必要に応じて置換され；

R⁵ は N (R⁶) L Q R⁷ であり；

R⁶ は水素、OH および C₁ ~ ₆ アルキルから選択され；

R⁷ は水素、C₁ ~ ₆ アルキル、C₁ ~ ₆ アルケニル、C₁ ~ ₆ アルキニル、アリール、C₁ ~ ₆ アラルキル、ヘテロアリール、C₁ ~ ₆ ヘテロアラルキル、R⁸ Z AZ - C₁ ~ ₈ アルキル - 、R¹ ¹ Z - C₁ ~ ₈ アルキル - 、(R⁸ O) (R⁹ O) P (=O) O - C₁ ~ ₈ アルキル - Z AZ - C₁ ~ ₈ アルキル - 、R⁸ Z AZ - C₁ ~ ₈ アルキル - Z AZ - C₁ ~ ₈ アルキル - 、ヘテロシクリル M Z AZ - C₁ ~ ₈ アルキル - 、(R⁸ O) (R⁹ O) P (=O) O - C₁ ~ ₈ アルキル - 、(R¹ ⁰) ₂ N - C₁ ~ ₁ ₂ アルキル - 、(R¹ ⁰) ₃ N⁺ - C₁ ~ ₁ ₂ アルキル - 、ヘテロシクリル M - 、カルボシクリル M - 、R¹ ¹ SO₂ C₁ ~ ₈ アルキル - 、および R¹ ¹ SO₂ NH から選択されるか；または、

R⁶ および R⁷ は一緒になって、C₁ ~ ₆ アルキル - Y - C₁ ~ ₆ アルキル、C₁ ~ ₆ アルキル - Z AZ - C₁ ~ ₆ アルキル、Z AZ - C₁ ~ ₆ アルキル - Z AZ - C₁ ~ ₆ アルキル、Z AZ - C₁ ~ ₆ アルキル - Z AZ、もしくは C₁ ~ ₆ アルキル - A であって；

R⁸ および R⁹ は、水素、金属カチオン、C₁ ~ ₆ アルキル、C₁ ~ ₆ アルケニル、C₁ ~ ₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C₁ ~ ₆ アラルキルおよび C₁ ~ ₆ ヘテロアラルキルから独立に選択され、好ましくは、水素、金属カチオンおよび C₁ ~ ₆ アルキ

ルから選択されるか、または、R⁸およびR⁹は一緒にあってC₁～₆アルキルであって、それにより環を形成しており；

各R¹⁰は、水素およびC₁～₆アルキルから独立に選択され、好ましくはC₁～₆アルキルであり；そして

R¹¹は、水素、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルケニル、C₁～₆アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、C₁～₆アラルキル、およびC₁～₆ヘテロアラルキルから独立に選択されるが、ただし、

R⁶がHまたはCH₃であり、かつQは存在しないとき、LR⁷は水素、非置換C₁～₆アルキルC=O、鎖状アミノ酸のさらなる鎖、t-ブトキシカルボニル(Boc)、ベンゾイル(Bz)、フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(Fmoc)、トリフェニルメチル(トリチル)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、トリクロロエトキシカルボニル(Troc)、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールでなく；そして

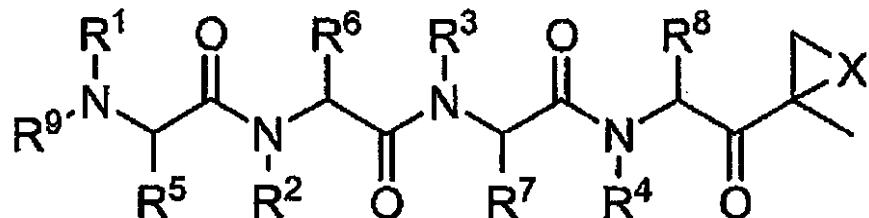
順列ZAZのいずれの存在においても、該順列の少なくとも一員が共有結合以外でなければならない、

化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項50】

式(IICI)：

【化3】



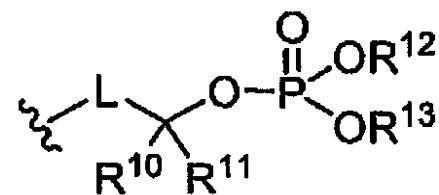
(III)

の構造を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで、

XはO、NHまたはN-アルキルであって、好ましくはOであり；

R¹、R²、R³およびR⁴は、水素および式IV：

【化4】



IV

の基から独立に選択されるが、ただし、R¹、R²、R³およびR⁴のうちの少なくとも1つは式IVの基であり；

R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、C₁～₆アルキル、C₁～₆ヒドロキシアルキル、C₁～₆アルコキシアルキル、アリール、およびC₁～₆アラルキルから独立に選択され、これらはそれぞれ、アミド、アミン、カルボン酸またはその薬学的に受容可能な塩、カルボン酸エステル、チオールおよびチオエーテルから選択される基で必要に応じて置換され；

R⁹は、鎖状アミノ酸のさらなる鎖、水素、C₁～₆アシル、保護基、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであって、ここで置換基には、ハロゲン、カルボニル、ニトロ、ヒドロキシ、アリール、およびC₁～₅アルキルが含まれ；

$R^{1,0}$ および $R^{1,1}$ は、水素および $C_{1 \sim 6}$ アルキルから独立に選択されるか、または $R^{1,0}$ および $R^{1,1}$ は一緒になって、3 ~ 6 員の炭素環式環もしくは複素環式環を形成し； $R^{1,2}$ および $R^{1,3}$ は、水素、金属カチオン、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルおよび $C_{1 \sim 6}$ アラルキルから選択されるか、または $R^{1,2}$ および $R^{1,3}$ は一緒になって $C_{1 \sim 6}$ アルキルを示し、それにより環を形成し；そして L は存在しないか、または $-CO_2$ もしくは $-C(=S)O$ から選択される、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5 1】

請求項 1 または請求項 5 0 の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項 5 2】

N末端求核剤ヒドロラーゼを阻害する医薬製造のための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 5 3】

炎症の処置のための医薬製造のための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 5 4】

HIV 感染を阻害または軽減する医薬製造のための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 5 5】

神経変性疾患の処置のための医薬製造のための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 5 6】

筋消耗性疾患の処置のための医薬製造のための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 5 7】

癌の処置のための医薬製造のための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 5 8】

慢性感染性疾患の処置のための医薬製造のための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 5 9】

熱病の処置のための医薬製造のための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 6 0】

免疫関連の状態の処置のための医薬製造のための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 6 1】

脱神経または神経損傷の処置のための医薬製造のための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 6 2】

被験体におけるウィルス遺伝子発現レベルに影響を及ぼすための医薬製造のための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 6 3】

生物体において、プロテアソームにより產生される、種々の抗原性のペプチドを改変するための請求項 1 に記載の化合物の使用。