

【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22年10月28日(2010.10.28)

【公表番号】特表2010-505802(P2010-505802A)

【公表日】平成22年2月25日(2010.2.25)

【年通号数】公開・登録公報2010-008

【出願番号】特願2009-530926(P2009-530926)

【国際特許分類】

C 07C 259/06 (2006.01)  
C 07C 311/19 (2006.01)  
C 07D 265/30 (2006.01)  
C 07D 213/56 (2006.01)  
C 07D 211/58 (2006.01)  
C 07D 211/26 (2006.01)  
C 07D 241/04 (2006.01)  
A 61K 31/223 (2006.01)  
A 61K 31/5375 (2006.01)  
A 61K 31/44 (2006.01)  
A 61K 31/198 (2006.01)  
A 61K 31/4468 (2006.01)  
A 61K 31/445 (2006.01)  
A 61K 31/495 (2006.01)  
A 61P 35/00 (2006.01)  
A 61P 3/00 (2006.01)  
A 61P 25/18 (2006.01)  
A 61P 37/06 (2006.01)  
A 61P 29/00 (2006.01)  
A 61P 3/10 (2006.01)  
A 61P 7/00 (2006.01)  
A 61P 31/00 (2006.01)  
A 61P 25/14 (2006.01)  
A 61P 25/28 (2006.01)  
A 61P 19/02 (2006.01)  
A 61P 43/00 (2006.01)  
A 61P 9/00 (2006.01)  
A 61P 9/10 (2006.01)  
A 61P 17/06 (2006.01)  
A 61P 1/04 (2006.01)  
A 61P 11/00 (2006.01)  
A 61P 11/06 (2006.01)  
A 61P 25/00 (2006.01)  
A 61P 37/08 (2006.01)  
A 61P 17/00 (2006.01)  
A 61P 17/02 (2006.01)

【F I】

C 07C 259/06 C S P  
C 07C 311/19  
C 07D 265/30  
C 07D 213/56

C 0 7 D 211/58  
C 0 7 D 211/26  
C 0 7 D 241/04  
A 6 1 K 31/223  
A 6 1 K 31/5375  
A 6 1 K 31/44  
A 6 1 K 31/198  
A 6 1 K 31/4468  
A 6 1 K 31/445  
A 6 1 K 31/495  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 P 3/00  
A 6 1 P 25/18  
A 6 1 P 37/06  
A 6 1 P 29/00  
A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 7/00  
A 6 1 P 31/00  
A 6 1 P 25/14  
A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 19/02  
A 6 1 P 29/00 1 0 1  
A 6 1 P 43/00 1 1 1  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 9/10  
A 6 1 P 17/06  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 11/00  
A 6 1 P 11/06  
A 6 1 P 25/00  
A 6 1 P 37/08  
A 6 1 P 17/00  
A 6 1 P 17/02

【手続補正書】

【提出日】平成22年9月8日(2010.9.8)

【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

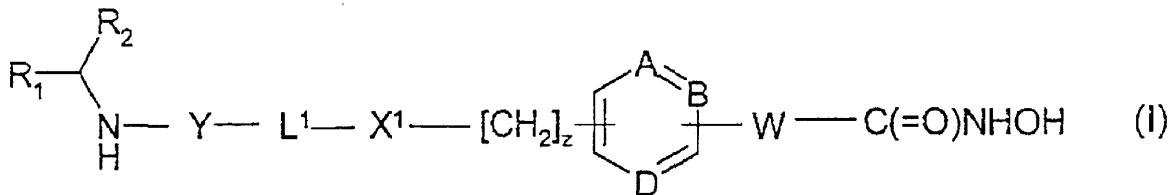
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物またはその塩、N-オキサイド、水和物もしくは溶媒和物：

## 【化1】



(式中、

A、BおよびDは独立して = C - または = N - を表し；

Wは2価の基 - CH = CH - または - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - であり；

R<sub>1</sub>はカルボン酸基 (- COOH) または1以上の分子内カルボキシエラーゼ酵素によりカルボン酸基に加水分解され得るエステル基であり；

R<sub>2</sub>は天然または非天然の - アミノ酸の側鎖であり；

Yは、結合手、 - C (= O) - 、 - S (= O)<sub>2</sub> - 、 - C (= O) O - 、 - C (= O) N R<sub>3</sub> - 、 - C (= S) - N R<sub>3</sub>、 - C (= NH) N R<sub>3</sub>または - S (= O)<sub>2</sub> N R<sub>3</sub> - (ここで、R<sub>3</sub>は水素または任意に置換されていてもよい(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルである)であり；

L<sup>1</sup>は式 - (A1k<sup>1</sup>)<sub>m</sub>(Q)<sub>n</sub>(A1k<sup>2</sup>)<sub>p</sub> - の2価の基

[ここで、m、nおよびpは独立して0または1であり、

Qは、(i)任意に置換されていてもよい、5~13員環の、2価の单環式もしくは2環式の炭素環式基または複素環式基であるか、あるいは(ii)mおよびpが共に0である場合、式 - X<sup>2</sup> - Q<sup>1</sup> - または - Q<sup>1</sup> - X<sup>2</sup> - の2価の基{ここで、X<sup>2</sup>は - O - 、 - S - または - NR<sup>A</sup> - (ここで、R<sup>A</sup>は水素もしくは、任意に置換されていてもよい(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>)アルキルである)であり、Q<sup>1</sup>は任意に置換されていてもよい、5~13員環の、2価の单環式もしくは2環式の炭素環式基または複素環式基である}であり、

A1k<sup>1</sup>およびA1k<sup>2</sup>は、独立して、任意に置換されていてもよい、2価の(C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>)シクロアルキル基、または任意に置換されていてもよい、直鎖状もしくは分枝鎖状の(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキレン、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルケニレンもしくは(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキニレン基を表し、これらの基はエーテル(-O-)、チオエーテル(-S-)もしくはアミノ結合(-NR<sup>A</sup>-)(ここで、R<sup>A</sup>は水素または任意に置換されていてもよい(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>)アルキルである)を任意に含んでいてもよいか、あるいは末端としていてもよい]であり；

X<sub>1</sub>は、結合手； - C (= O) - ；または - S (= O)<sub>2</sub> - ； - NR<sub>4</sub>C (= O) - 、 - C (= O)NR<sub>4</sub> - 、 - NR<sub>4</sub>C (= O)NR<sub>5</sub> - 、 - NR<sub>4</sub>S (= O)<sub>2</sub> - もしくは - S (= O)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub> - (ここで、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、独立して水素または任意に置換されていてもよい(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルである)を表し；

zは0または1である；

ただし、A、BおよびDがそれぞれ = C - であり、Wが - CH = CH - であり、かつR<sub>1</sub>がカルボン酸基またはそのメチルもしくはtert-ブチルエステルであるとき、R<sub>2</sub>はトリプトファンの側鎖、すなわちインドール-3-イルメチルではない)。

## 【請求項2】

A、BおよびDがそれぞれ = C - であるか、またはA、BおよびDの1つが = N - であり、その他がそれぞれ = C - である、請求項1に記載の化合物。

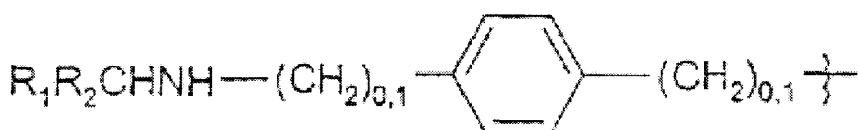
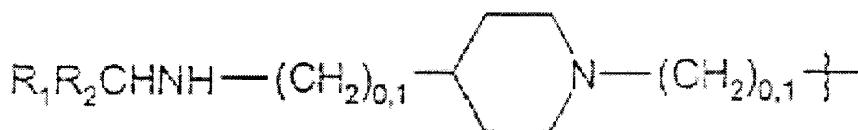
## 【請求項3】

基 HONHC(=O) - W - が、基 R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>YL<sup>1</sup>X<sup>1</sup>[CH<sub>2</sub>]<sub>z</sub> - に対してメタ-またはパラ-位で、A、BおよびCを含む環に結合している、請求項1または2に記載の化合物。

## 【請求項4】

基 R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>YL<sup>1</sup>X<sup>1</sup>[CH<sub>2</sub>]<sub>z</sub> - が： R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> - 、 R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>C(=O) - 、 R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O - 、および次の：

【化2】



から選択される、請求項1～3のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項5】

基-YL<sup>1</sup>X<sup>1</sup>[CH<sub>2</sub>]<sub>z</sub>-が-CH<sub>2</sub>-である、請求項1～3のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項6】

R<sub>1</sub>が式-(C=O)OR<sub>9</sub>：

[式中、R<sub>9</sub>は、R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>R<sub>22</sub>C- {ここで、

(i) R<sub>20</sub>は水素、または任意に置換されていてもよい、(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル-(Z<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-[(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル]<sub>b</sub>-または(C<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>)アルケニル-(Z<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-[(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル]<sub>b</sub>- (ここで、aおよびbは独立して0または1であり、Z<sup>1</sup>は-O-、-S-または-NR<sub>c</sub>- (ここで、R<sub>c</sub>は水素または(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキルである)である)であり；R<sub>21</sub>およびR<sub>22</sub>は、独立して水素または(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル-であるか、

(ii) R<sub>20</sub>は水素、または任意に置換されていてもよいR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>N-(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル- (ここで、R<sub>12</sub>は水素または(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキルであり、R<sub>13</sub>は水素または(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキルであるか；またはR<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>はそれらが結合している窒素と一緒にになって、任意に置換されていてもよい、5もしくは6の環原子の単環式複素環、または8～10の環原子の2環式複素環系を形成する)であり、R<sub>21</sub>およびR<sub>22</sub>は独立して水素または(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル-であるか；あるいは、

(iii) R<sub>20</sub>およびR<sub>21</sub>はそれらが結合している炭素と一緒にになって、任意に置換されていてもよい、3～7の環原子の単環式炭素環または8～10の環原子の2環式炭素環系を形成し、R<sub>22</sub>は水素である}である]

のエステル基である、請求項1～5のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項7】

R<sub>9</sub>が、メチル、エチル、n-もしくはイソプロピル、n-、sec-もしくはtert-ブチル、シクロヘキシリル、アリル、フェニル、ベンジル、2-、3-もしくは4-ピリジルメチル、N-メチルピペリジン-4-イル、テトラヒドロフラン-3-イルまたはメトキシエチルである、請求項6に記載の化合物。

**【請求項 8】**

$R_9$ がシクロペンチルである、請求項6に記載の化合物。

**【請求項 9】**

$R_2$ が、シクロヘキシリメチル、シクロヘキシリ、ピリジン-3-イルメチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-ベンジルチオ-1-メチルエチル、1-メチルチオ-1-メチルエチルまたは1-メルカプト-1-メチルエチルである、請求項1~8のいずれか1つに記載の化合物。

**【請求項 10】**

$R_2$ が、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、tert-ブトキシメチルまたはイソブチルである、請求項1~8のいずれか1つに記載の化合物。

**【請求項 11】**

$R_2$ が、-CH(C<sub>H</sub><sub>3</sub>)<sub>2</sub>、シクロヘキシリ、-CH<sub>2</sub>O(t-Bu)、-CH<sub>2</sub>S(t-Bu)またはフェニルである、請求項1~8のいずれか1つに記載の化合物。

**【請求項 12】**

シクロペンチル (2S)-シクロヘキシリ ({4-[ (1E)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロブ-1-エン-1-イル]ベンジル}アミノ)アセテート、

シクロペンチル N-{4-[ (1E)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロブ-1-エン-1-イル]ベンジル}-L-ロイシネート、

シクロペンチル (2S)-シクロヘキシリ ({4-[3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロビル]ベンジル}アミノ)アセテート、

シクロペンチル N-{4-[3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロビル]ベンジル}-L-ロイシネート、

tert-ブチル N-{4-[3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロビル]ベンジル}-L-ロイシネート、

シクロペンチル (2S)-シクロヘキシリ [( {6-[ (1E)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロブ-1-エン-1-イル]ピリジン-3-イル}メチル)アミノ]アセテート、

シクロペンチル N-{6-[ (1E)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロブ-1-エン-1-イル]ピリジン-3-イル}メチル)-L-ロイシネート、

シクロペンチル (2S)-シクロヘキシリ [( {6-[3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロビル]ピリジン-3-イル}メチル)アミノ]アセテート、

tert-ブチル N-{6-[3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロビル]ピリジン-3-イル}メチル)-L-ロイシネート、

シクロペンチル (2S)-シクロヘキシリ [( {5-[ (1E)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロブ-1-エン-1-イル]ピリジン-2-イル}メチル)アミノ]アセテート、

tert-ブチル N-{5-[ (1E)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロブ-1-エン-1-イル]ピリジン-2-イル}メチル)-L-ロイシネート、

シクロペンチル (2S)-シクロヘキシリ [( {5-[3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロビル]ピリジン-2-イル}メチル)アミノ]アセテート、

tert-ブチル N-{5-[3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロビル]ピリジン-2-イル}メチル)-L-ロイシネート、

およびこれらの塩、N-オキサイド、水和物または溶媒和物からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

**【請求項 13】**

請求項1~12のいずれか1つに記載の化合物を、医薬的に許容される担体と共に含む医薬組成物。

**【請求項 14】**

癌細胞増殖性疾患、ハンチントン病、アルツハイマー病またはリウマチ様関節炎の治療用の請求項13に記載の医薬組成物。

**【請求項 15】**

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の化合物中の R<sub>2</sub> が、それが結合している炭素原子にメチレン基 - C H<sub>2</sub> - を介して結合し、局所投与のために適用される、請求項 13 に記載の医薬組成物。