

【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12月16日 (2010.12.16)

【公表番号】特表2010-508336(P2010-508336A)

【公表日】平成22年3月18日 (2010.3.18)

【年通号数】公開・登録公報2010-011

【出願番号】特願2009-535115(P2009-535115)

【国際特許分類】

C 0 7 D 333/38 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 333/38 C S P

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 17/00

A 6 1 K 31/381

【手続補正書】

【提出日】平成22年10月25日 (2010.10.25)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 1 4 】

(式中、

R₇は水素または任意に置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキルであり；

環 A は、任意に置換されていてもよい、5 ~ 13 の環原子を有する、アリールもしくはヘテロアリール環であり；

Z は (a) 式 $R_1R_2CHNH-Y-L^1-X^1-(CH_2)_z-$ の基であり、ここで、

R_1 は一以上の細胞内エステ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_2 は天然もしくは非天然の - アミノ酸の側鎖であり；

Y は結合手、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR_3-$ 、 $-C(=S)-NR_3$ 、 $-C(=NH)-NR_3$ または $-S(=O)_2NR_3-$ であり、ここで R_3 は水素または任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルであり、

L^1 は式 $-(Alk^1)_m(Q)_n(Alk^2)_p-$ の 2 価の基であり、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 の環原子を有する、2 価の単環もしくは 2 環の炭素環式基または複素環式基であるか、あるいは

(ii) p が 0 のとき、式 $-Q^1-X^2-$ の 2 価の基であり、ここで X^2 は $-O-$ 、 $-S-$ または NR^A- であり、ここで R^A は水素または任意に置換されていてもよい C_1-C_3 アルキルであり、 Q^1 は 5 ~ 13 の環原子を有し、任意に置換されていてもよい、2 価の単環もしくは 2 環の炭素環式基または複素環式基であり、

Alk^1 および Alk^2 は、独立して、任意に置換されていてもよい 2 価の C_3-C_7 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、エーテル ($-O-$)、チオエーテル ($-S-$) もしくはアミノ ($-NR^A-$) 結合 (ここで、 R^A は水素または任意に置換されていてもよい C_1-C_3 アルキルである) を任意に含んでいるか、もしくは末端に有している、 C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレンもしくは C_2-C_6 アルキニレン基を表し、

X^1 は結合手、 $-C(=O)-$ ；または $-S(=O)_2-$ ； $-NR_4C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_4-$ 、 $-NR_4C(=O)-NR_5-$ 、 $-NR_4S(=O)_2-$ もしくは $-S(=O)_2NR_4-$ であり、ここで R_4 および R_5 は独立して、水素または任意に置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルである) であり、

z は 0 または 1 である)。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0042

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0042】

具体例は、2 価のフェニレン、ピリジニレン、ピリミジニレンおよびピラジニレン基を含む。好ましいのは、1,4-フェニレンまたは 1,3-フェニレンである。

環 A における任意の置換基は、例えば、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチルから選択され得る。

【手続補正 3】

【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

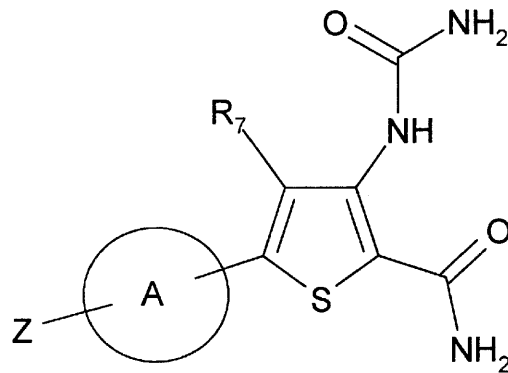
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

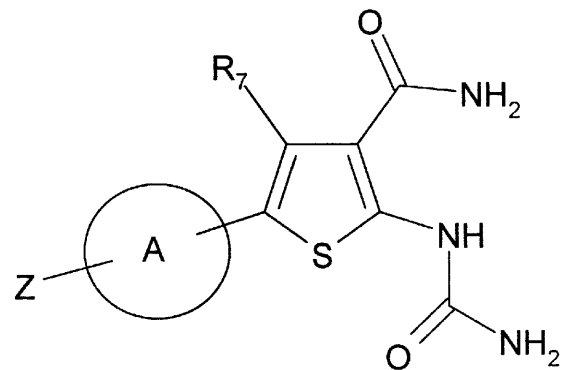
【請求項 1】

式 (IA) または (IB) 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】



(IA)



(IB)

(式中、

R_7 は水素または任意に置換されていてもよい (C_1 - C_6) アルキルであり；

環 A は、任意に置換されていてもよい、5 ~ 13 の環原子を有するアリールもしくはヘテロアリール環であり；

Z は (a) 式 $R_1R_2CHNH-Y-L^1-X^1-(CH_2)_z-$ の基であり、ここで、

R_1 は一以上の細胞内エステ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_2 は天然もしくは非天然の α -アミノ酸の側鎖であり；

Y は結合手、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR_3-$ 、 $-C(=S)-NR_3$ 、 $-C(=NH)-NR_3$ または $-S(=O)_2NR_3-$ であり、ここで R_3 は水素または任意に置換されていてもよい C_1 - C_6 アルキルであり、

L^1 は式 $-(Alk^1)_m(Q)_n(Alk^2)_p-$ の 2 価の基であり、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 の環原子を有する、2 価の単環もしくは 2 環の炭素環式基または複素環式基であるか、あるいは

(ii) p が 0 のとき、式 $-Q^1-X^2-$ の 2 価の基であり、ここで X^2 は $-O-$ 、 $-S-$ または NR^A- であり、ここで R^A は水素または任意に置換されていてもよい C_1 - C_3 アルキルであり、 Q^1 は 5 ~ 13 の環原子を有し、任意に置換されていてもよい、2 価の単環もしくは 2 環の炭素環式基または複素環式基であり、

Alk^1 および Alk^2 は、独立して、任意に置換されていてもよい 2 価の C_3 - C_7 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、エーテル ($-O-$)、チオエーテル ($-S-$) もしくはアミノ ($-NR^A-$) 結合 (ここで、 R^A は水素または任意に置換されていてもよい C_1 - C_3 アルキルである) を任意に含んでいるか、もしくは末端に有している、 C_1 - C_6 アルキレン、 C_2 - C_6 アルケニレンもしくは C_2 - C_6 アルキニレン基を表し、

X^1 は結合手、 $-C(=O)-$ ；または $-S(=O)_2-$ ； $-NR_4C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_4-$ 、 $-NR_4C(=O)-NR_5-$ 、 $-NR_4S(=O)_2-$ 、もしくは $-S(=O)_2NR_4-$ であり、ここで R_4 および R_5 は独立して、水素または任意に置換されていてもよい C_1 - C_6 アルキルであり、

z は 0 または 1 である)。

【請求項 2】

R_7 が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

環 A が、任意に置換されていてもよい 1,4-フェニレンまたは 1,3-フェニレンである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

環 A における任意の置換基が、フルオロ、クロロ、メチルおよびトリフルオロメチルが

ら選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

R_1 が、式-(C=O)OR₁₄ のエステル基であり、ここで R_{14} は $R_8R_9R_{10}C$ -であり、ここで、
(i) R_8 は、水素、任意に置換されていてもよい (C₁-C₃)アルキル-(Z¹)_a-[(C₁-C₃)アルキル]_b- または (C₂-C₃)アルケニル-(Z¹)_a-[(C₁-C₃)アルキル]_b-であり、ここで a および b は独立して 0 または 1 であり、Z¹ は -O-、-S-または -NR₁₁-であり、ここで R_{11} は水素または(C₁-C₃) アルキルであり、 R_9 および R_{10} は独立して水素または(C₁-C₃) アルキルであるか、

(ii) R_8 は水素または任意に置換されていてもよい $R_{12}R_{13}N$ -(C₁-C₃) アルキル-であり、ここで R_{12} は水素または(C₁-C₃)アルキルであり、 R_{13} は水素または (C₁-C₃) アルキルであるか;あるいは R_{12} および R_{13} はそれらが結合している窒素と一緒に、任意に置換されていてもよい、5- もしくは 6- 環原子を有する単環の複素環、もしくは 8 ~ 10 の環原子を有する 2 環の複素環システムを形成し、 R_9 および R_{10} は独立して水素または (C₁-C₃) アルキル-であるか; あるいは

(iii) R_8 および R_9 は、それらが結合している炭素と一緒に、任意に置換されていてもよい、3 ~ 7 の環原子を有する単環の炭素環、もしくは 8 ~ 10 の環原子を有する 2 環の炭素環システム形成し、 R_{10} は水素である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

R_1 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、メトキシエチル、インダニル、ノルボルニル、ジメチルアミノエチルまたはモルホリノエチルエステル基である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

R_1 がシクロペンチルまたは $tert$ -ブチルエステル基である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

R_2 が、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシル、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 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

R_2 が、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、シクロヘキシル、 $tert$ -ブトキシメチルまたはイソブチルである、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

基 $R_1R_2CHNH-Y-L^1X^1-(CH_2)_z-$ が、 $R_1R_2CHNH-(CH_2)_a-$ 、 $R_1R_2CHNH-(CH_2)_aO-$ および $R_1R_2CHNH-CH_2CH=CHCH_2-$ (ここで、 a は 1、2、3、4または5である) から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

シクロペンチル N -[4-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]ベンジル]- L -ロイシネート、
シクロペンチル N -[3-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]ベンジル]- L -ロイシネート、
シクロペンチル N -[4-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]-3-クロロベンジル]- L -ロイシネート、
シクロペンチル N -[(2E)-3-[4-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]フェニル]プロプ-2-エン-1-イル]- L -ロイシネート、
シクロペンチル (2S)-[[(2E)-3-[4-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]フェニル]プロプ-2-エン-1-イル]アミノ](フェニル)アセテート、
シクロペンチル (2S)-([3-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]ベン

ジル]アミノ)(フェニル)アセテート、
シクロペンチル N-[(2E)-3-[4-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)チオフェン-2-イル]-3-メチルフェニル]プロプ-2-エン-1-イル]-L-ロイシネート、
シクロペンチル (2S)-[(2-[3-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]フェニル]エチル)アミノ)(フェニル)アセテート、
シクロペンチル N-[3-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)チオフェン-2-イル]ベンジル]-L-スレオニネート、
シクロペンチル (2S)-([3-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]ベンジル]アミノ)(シクロヘキシル)アセテート、
シクロペンチル N-[(2E)-3-[3-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]フェニル]プロプ-2-エン-1-イル]-L-ロイシネート、
tert-ブチル N-[3-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]ベンジル]-L-ロイシネート、および
シクロペンチル N-(2-[3-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]フェニル]エチル)-L-ロイシネート

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩、N-オキサイド、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の化合物を、一つ以上の医薬的に許容される担体および/または賦形剤とともに含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含む、腫瘍性 / 増殖性、免疫性または炎症性疾患の治療用組成物。

【請求項 1 4】

癌細胞の増殖を治療するための、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

リウマチ性関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、喘息、多発性硬化症、糖尿病、アトピー性皮膚炎、移植対宿主疾患または全身性狼瘡紅斑を治療するための、請求項 1 3 に記載の組成物。