

【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 07 D 333/38	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 37/06	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 1/04	(2006.01)
A 61 P 15/00	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 17/06	(2006.01)
A 61 P 11/06	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 17/00	(2006.01)
A 61 K 31/381	(2006.01)

【F I】

C 07 D 333/38	C S P
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 35/00	
A 61 P 37/06	
A 61 P 29/00	
A 61 P 1/04	
A 61 P 15/00	
A 61 P 25/00	
A 61 P 11/00	
A 61 P 29/00	1 0 1
A 61 P 17/06	
A 61 P 11/06	
A 61 P 3/10	
A 61 P 17/00	
A 61 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】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

(式中、

R<sub>7</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<sub>1</sub>R<sub>2</sub>CHNH-Y-L<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-の基であり、ここで、

R<sub>1</sub>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<sub>2</sub>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)<sub>2</sub>-、-C(=O)O-、-C(=O)NR<sub>3</sub>-、-C(=S)-NR<sub>3</sub>、-C(=NH)-NR<sub>3</sub>または-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>-であり、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>アルキルであり、

L<sup>1</sup>は式-(Alk<sup>1</sup>)<sub>m</sub>(Q)<sub>n</sub>(Alk<sup>2</sup>)<sub>p</sub>-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価の单環もしくは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<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-の2価の基であり、ここでX<sup>2</sup>は-O-、-S-またはNR<sup>A</sup>-であり、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>アルキルであり、Q<sup>1</sup>は5～13の環原子を有し、任意に置換されていてもよい、2価の单環もしくは2環の炭素環式基または複素環式基であり、

Alk<sup>1</sup>およびAlk<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、エーテル(-O-)、チオエーテル(-S-)もしくはアミノ(-NR<sup>A</sup>-)結合（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）を任意に含んでいるか、もしくは末端に有している、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、X<sup>1</sup>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>-であり、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）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

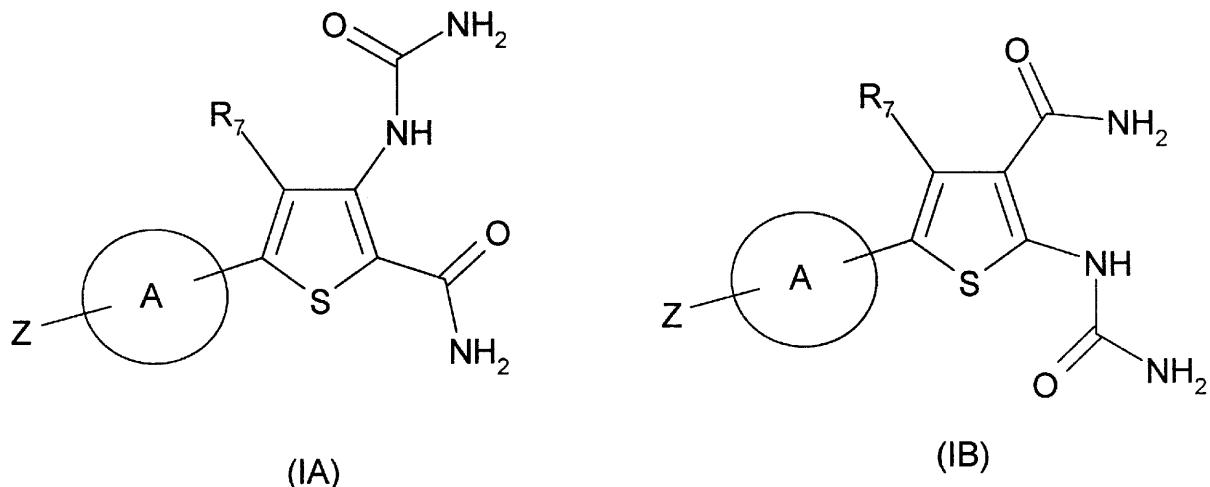
【補正の内容】

【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】



(式中、

$\text{R}_7$  は水素または任意に置換されていてもよい( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )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；

$\text{Z}$  は (a) 式  $\text{R}_1\text{R}_2\text{CHNH-Y-L}^1\text{-X}^1\text{-(CH}_2\text{)}_z\text{-の基}$  であり、ここで、

$\text{R}_1$  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；

$\text{R}_2$  は天然もしくは非天然の - アミノ酸の側鎖であり；

$\text{Y}$  は結合手、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_3-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{-NR}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{-NR}_3$  または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_3-$  であり、ここで  $\text{R}_3$  は水素または任意に置換されていてもよい( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )アルキルであり、

$\text{L}^1$  は式  $-(\text{Alk}^1)_m(\text{Q})_n(\text{Alk}^2)_p-$  の 2 値の基であり、ここで、

$m$ 、 $n$  および  $p$  は独立して 0 または 1 であり、

$\text{Q}$  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 値の单環もしくは 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  $-\text{Q}^1\text{-X}^2-$  の 2 値の基であり、ここで  $\text{X}^2$  は  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$  または  $\text{NR}^{\text{A}}-$  であり、ここで  $\text{R}^{\text{A}}$  は水素または任意に置換されていてもよい( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ )アルキルであり、 $\text{Q}^1$  は 5 ~ 13 の環原子を有し、任意に置換されていてもよい、2 値の单環もしくは 2 環の炭素環式基または複素環式基であり、

$\text{Alk}^1$  および  $\text{Alk}^2$  は、独立して、任意に置換されていてもよい 2 値の  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_7$  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( $-\text{O}-$ )、チオエーテル( $-\text{S}-$ )もしくはアミノ( $-\text{NR}^{\text{A}}-$ )結合（ここで、 $\text{R}^{\text{A}}$  は水素または任意に置換されていてもよい( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ )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、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  アルキレン、 $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$  アルケニレンもしくは  $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$  アルキニレン基を表し、

$\text{X}^1$  は結合手、 $-\text{C}(=\text{O})-$ ；または $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ； $-\text{NR}_4\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_4-$ 、 $-\text{NR}_4\text{C}(=\text{O})\text{-NR}_5-$ 、 $-\text{N}$   
 $\text{R}_4\text{S}(=\text{O})_2-$ 、もしくは $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_4-$  であり、ここで  $\text{R}_4$  および  $\text{R}_5$  は独立して、水素または任意に置換されていてもよい( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )アルキルであり、

$z$  は 0 または 1 である）。

## 【請求項 2】

$\text{R}_7$  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か

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- $(C=O)OR_{14}$  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、任意に置換されてもよい  $(C_1-C_3)$  アルキル- $(Z^1)_a-[(C_1-C_3)$  アルキル] $_b-$  または  $(C_2-C_3)$  アルケニル- $(Z^1)_a-[(C_1-C_3)$  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、 $Z^1$  は -O-、-S- または -NR<sub>11</sub>- であり、ここで $R_{11}$  は水素または $(C_1-C_3)$  アルキルであり、 $R_9$  および $R_{10}$  は独立して水素または $(C_1-C_3)$  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もよい  $R_{12}R_{13}N-(C_1-C_3)$  アルキル- であり、ここで $R_{12}$  は水素または $(C_1-C_3)$  アルキルであり、 $R_{13}$  は水素または $(C_1-C_3)$  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になって、任意に置換されてもよい、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 $(C_1-C_3)$  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になって、任意に置換されてもよい、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  $R_1R_2CHN$  H- $CH_2CH=CHCH_2-$  (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]プロピ-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]プロピ-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]プロピ-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)(シクロヘキシリ)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]プロピ-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。