

【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2010-508337(P2010-508337A)

【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2009-535117(P2009-535117)

【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 37/00	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 17/06	(2006.01)
A 61 P 1/04	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 11/06	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 17/04	(2006.01)
A 61 P 37/06	(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 37/00	
A 61 P 29/00	
A 61 P 19/02	
A 61 P 17/06	
A 61 P 1/04	
A 61 P 11/00	
A 61 P 11/06	
A 61 P 25/00	
A 61 P 3/10	
A 61 P 17/04	
A 61 P 37/06	
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、

 $R_7$  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、式 :  $R-L^1-Y^1-(CH_2)_z-$  の基であり、ここでR は、式 (X) の基であり、

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

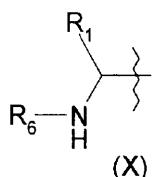
【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0015】

## 【化2】



## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0073

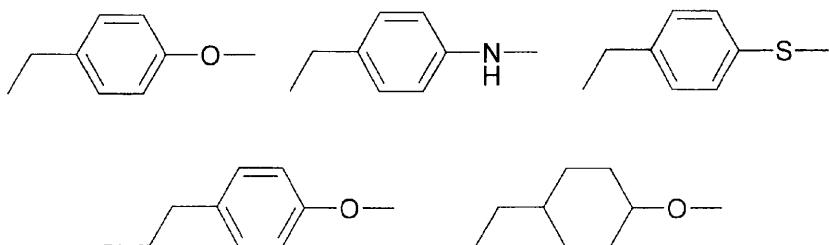
【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0073】

基- $L^1-Y^1-[CH_2]_z-$  の具体的な例は、Z における- $L^1-Y^1-(CH_2)_z-$  が- $(CH_2)_a(O)_d(CH_2)_a$  (ここで、aは1、2または3であり、bは0、1または2であり、dは0または1である)、-C=CH-または-CH<sub>2</sub>CH=CH-、-CH=CHCH<sub>2</sub>-、-C—C-、-CH<sub>2</sub>C—C-、-C—CCH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>C(=O)NH-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NH-、-CH<sub>2</sub>C(=O)O-、-CH<sub>2</sub>S-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-、

## 【化5】



を含む。

## 【手続補正4】

【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

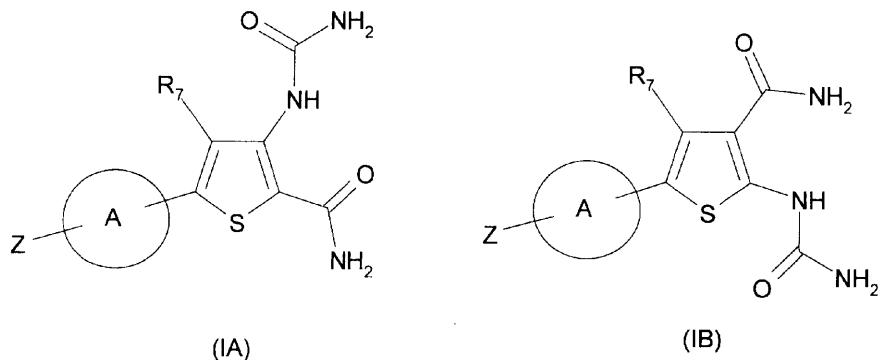
【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(1A)または(1B)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、

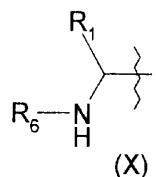
$R_7$  は水素または任意に置換されていてもよい ( $C_1$  -  $C_6$ ) アルキルであり；

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、式 :  $R-L^1-Y^1-(CH_2)_z-$  の基であり、ここで

R は、式 (X) の基であり、

〔化 2〕



ここで、R<sub>1</sub> はカルボン酸基(-COOH)、また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、

$R_6$  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、 $C_3-C_7$  シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール、あるいは $-(C=O)R_3$ 、 $-(C=O)OR_3$ もしくは $-(C=O)NR_3$ 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、

$\gamma^1$  は、結合手、 $-(C=O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-(C=O)NR_3-$ 、 $-NR_3(C=O)-$ 、 $-S(O_2)NR_3-$ 、 $-NR_3S(O_2)-$ または $-NR_3(C=O)NR_4-$ であり、ここで  $R_3$  および  $R_4$  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、

$L^1$  は式  $-(Alk^1)_m(Q)_n(Alk^2)_p$  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、

Q は、(i) 任意に置換されてもよい、5 ~ 13 の環原子を有する、2 価の単環もしくは 2 環の炭素環式基もしく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 値の基であり、ここで $X^2$  は-0-、-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 値の単環もしくは 2 環の炭素環式基または複素環式基であり；

Alk<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、z は0または1である）。

## 【請求項 2】

R<sub>7</sub> 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

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  $R_{14}$  が  $R_8R_9R_{10}C-$  であり、ここで (i)  $R_8$  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- $(Z^1)_a$ -[( $C_1-C_3$ )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  $-NR_{11}-$  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、あるいは

(ii)  $R_8$  は水素または任意に置換されていてもよい  $R_{12}R_{13}N-(C_1-C_3)$  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、または  $R_{12}$  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 ( $C_1-C_3$ ) 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、任意に置換されていてもよい、3 ~ 7 環原子を有する単環の炭素環、もしくは 8 ~ 10 環原子を有する 2 環の炭素環システムを形成し、 $R_{10}$  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】

$R_6$  が水素である、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

$Z$  中の  $-L^1-Y^1-(CH_2)_z-$  が、 $-(CH_2)_a(O)_d(CH_2)_a$ 、(ここで  $a$  は 1、2 または 3 であり、 $b$  は 0、1 または 2 であり、 $d$  は 0 または 1 である)、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH=CCH_2-$ 、 $-C\_{\underline{C}}-$ 、 $-CH_2C\_{\underline{C}}-$ 、または  $-C\_{\underline{C}}CCH_2-$  である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

シクロペンチル 0-[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]-D-ホモセリネート、

シクロペンチル 0-[4-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]-3-メチルフェニル]-L-ホモセリネート、

シクロペンチル 0-[4-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]-3-クロロフェニル]-L-ホモセリネート、

シクロペンチル (2S,4E)-2-アミノ-5-[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]ペント-4-エノエート、

シクロペンチル (2R,4E)-2-アミノ-5-[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]ペント-4-エノエート、

シクロペンチル 5-[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]-L-ノルバリネート、

シクロペンチル 5-[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]-

D-ノルバリネット、

シクロペンチル (2S,4E)-2-アミノ-5-[4-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]-3-クロロフェニル]ペント-4-エノエート、

シクロペンチル (2S,4E)-2-アミノ-5-[4-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]-2-メチルフェニル]ペント-4-エノエート、および

シクロペンチル 4-[4-カルバモイル-5-(カルバモイルアミノ)-2-チエニル]-L-フェニルアラニネット

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11】

請求項1～10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12】

請求項1～10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13】

癌細胞の増殖を治療するための、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

肝細胞の癌またはメラノーマを治療するための、請求項12に記載の組成物。

【請求項15】

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12に記載の組成物。