

【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】

【 0 0 1 4 】

(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

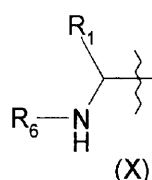
【 補正対象項目名 】 0 0 1 5

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 0 1 5 】

【 化 2 】



【 手続補正 3 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 0 7 3

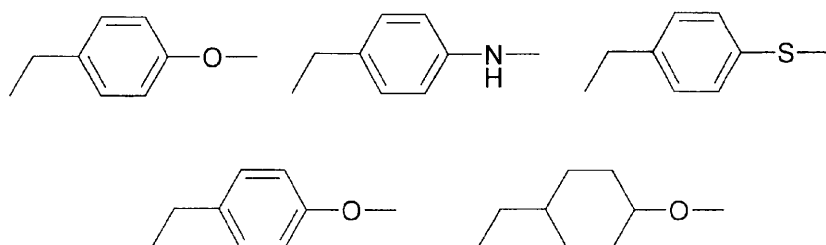
【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 0 7 3 】

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 H=CH-または -CH₂CH=CH-、-CH=CHCH₂-、-C__C-、-CH₂C__C-、-C__CCH₂-、-(CH₂)₃NH-、-CH₂C(=O)NH-、-CH₂CH₂C(=O)NH-、-CH₂C(O)O-、-CH₂S-、-CH₂CH₂C(O)O-、-(CH₂)₄NH-、-C H₂CH₂S-、

【 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

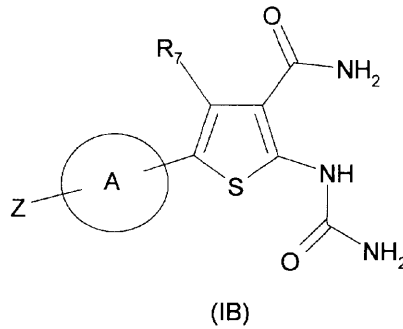
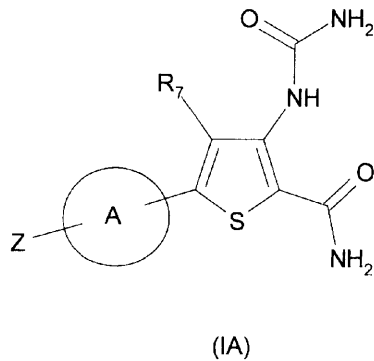
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

式 (1 A) または (1 B) 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、

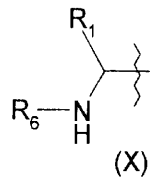
R_7 は水素または任意に置換されていてもよい (C_1 - C_6) アルキルであり；

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、

【化 2】



ここで、 R_1 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、

Y^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 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 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、 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あって、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あって、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)、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH=C$ HCH_2- 、 $-C_C-$ 、 $-CH_2C_C-$ 、または $-C_CCH_2-$ 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]-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 1】

請求項 1 ~ 1 0 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 2】

請求項 1 ~ 1 0 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 3】

癌細胞の増殖を治療するための、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

肝細胞の癌またはメラノーマを治療するための、請求項 1 2 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 2 に記載の組成物。