

【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30年3月22日(2018.3.22)

【公開番号】特開2018-16629(P2018-16629A)

【公開日】平成30年2月1日(2018.2.1)

【年通号数】公開・登録公報2018-004

【出願番号】特願2017-170106(P2017-170106)

【国際特許分類】

A 6 1 K	47/62	(2017.01)
C 1 2 N	9/99	(2006.01)
C 0 7 K	2/00	(2006.01)
C 0 7 K	4/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/69	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/337	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	31/7068	(2006.01)
A 6 1 K	33/24	(2006.01)
A 6 1 K	31/282	(2006.01)
A 6 1 K	31/513	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 1 2 N	9/64	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	47/62	
C 1 2 N	9/99	
C 0 7 K	2/00	
C 0 7 K	4/00	
A 6 1 K	31/69	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	33/24	
A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/704	
A 6 1 P	43/00	1 2 3
C 1 2 N	9/64	Z

【手続補正書】

【提出日】平成29年11月24日(2017.11.24)

【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

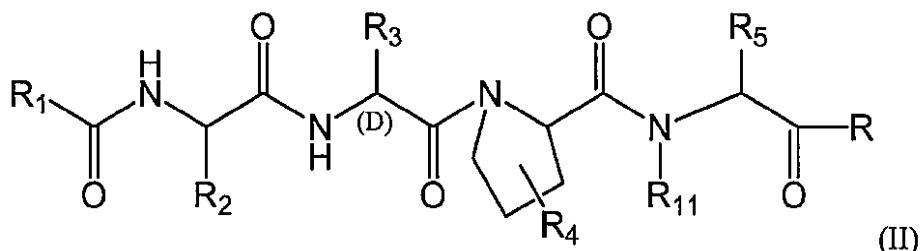
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式IIにより表される、線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)活性化プロテアソーム阻害剤：

【化1】



式中、

R₁ - (C = O) - はアシルN末端封鎖基を表し；

R₂は、H、低級アルキル、もしくはモノ-またはジ-ヒドロキシ置換低級アルキルを表し；

R₃は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチルを表し；

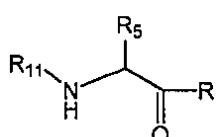
R₄は、存在しないか、もしくは低級アルキル、-OH、-NH₂またはハロゲンを表し；

R₅は、大きい疎水性アミノ酸側鎖を表し；

R₁₁は、Hまたは低級アルキルを表し；および

該FAP活性化プロテアソーム阻害剤は、FAPにより開裂されて、

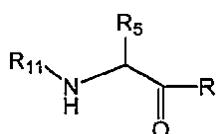
【化2】



により表されるプロテアソーム阻害剤を放出する。

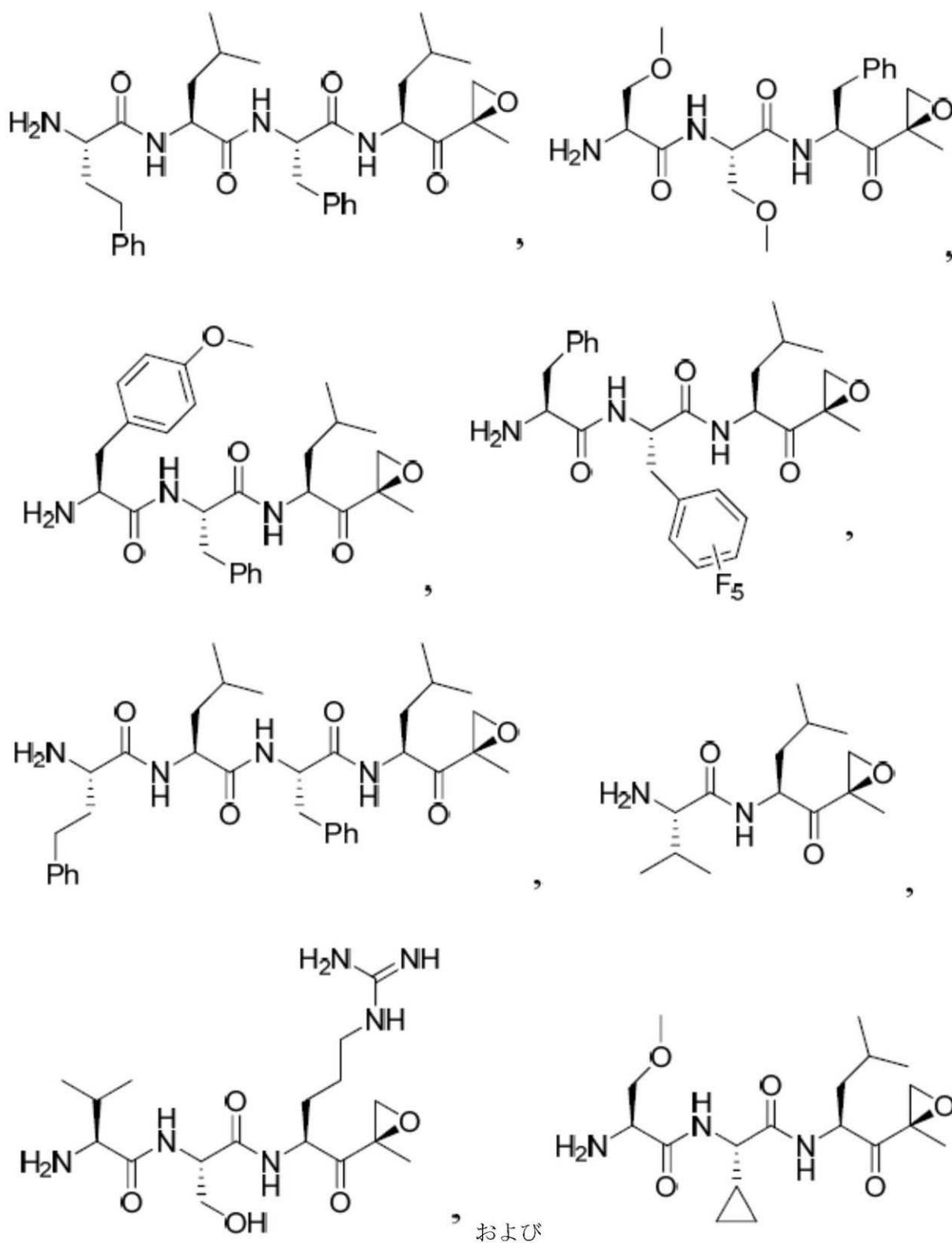
【請求項2】

【化3】



が、

【化 4】

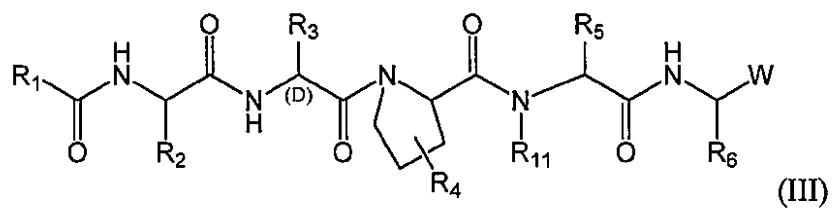


からなる群より選択される、請求項1記載のFAP活性化プロテアソーム阻害剤。

【請求項3】

下記式 I-I-I により表される、請求項 1 記載の FAP 活性化プロテアーソーム阻害剤：

【化5】



式中、

$R_1 - (C = O) -$ はアシルN末端封鎖基を表し；

R_2 は、H、低級アルキル、もしくはモノ-またはジ-ヒドロキシ置換低級アルキルを表し；

R_3 は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチルを表し；

R_4 は、存在しないか、もしくは低級アルキル、-OH、-NH₂またはハロゲンを表し；

R_5 は、大きい疎水性アミノ酸側鎖を表し；

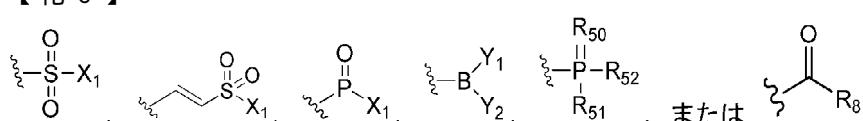
R_6 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環または- $(CH_2)_n - R_7$ を表し；

R_7 は、アリール、アラルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、-OHまたは-SHを表し；

R_{11} は、Hまたは低級アルキルを表し；

W は、-CN、エポキシケトン、-CH=NR₈、

【化6】



を表し；

R_8 は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、-C(X₁)(X₂)X₃、-(CH₂)_m-R₉、-(CH₂)_n-OH、-(CH₂)_n-O-アルキル、-(CH₂)_n-O-アルケニル、-(CH₂)_n-O-アルキニル、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R₉、-(CH₂)_n-SH、-(CH₂)_n-S-アルキル、-(CH₂)_n-S-アルケニル、-(CH₂)_n-S-アルキニル、-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R₉、-C(=O)C(=O)NH₂、-C(=O)C(=O)OR₁₀を表し；

R_9 は、各存在について独立して、置換または未置換のアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し；

R_{10} は、各存在について独立して、水素、もしくは置換または未置換のアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し；

Y_1 および Y_2 は、独立してまたは共に、OHであるか、もしくは Y_1 と Y_2 が、環構造に5から8の原子を有する環を介して接続されている環状誘導体を含む、ヒドロキシリル基に加水分解されることのできる基であり；

R_{50} は、OまたはSを表し；

R_{51} は、N₃、SH₂、NH₂、NO₂または-OR₁₀を表し；

R_{52} は、水素、低級アルキル、アミン、-OR₁₀、または薬学的に許容される塩を表すか、もしくは R_{51} と R_{52} は、それらが結合したリン原子と一緒に、環構造に5から8の原子を有する複素環を完成し；

X_1 はハロゲンであり；

X_2 および X_3 は各々、Hまたはハロゲンを表し；

mは、ゼロまたは1から8の範囲の整数であり；および
nは1から8の範囲の整数である。

【請求項4】

前記アシルN末端封鎖基が、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、スクシニル、およびメトキシスクシニルからなる群より選択される、請求項1から3いずれか1項記載のFAP活性化プロテアソーム阻害剤。

【請求項5】

前記アシルN末端封鎖基が、式-C(=O)-(-CH₂)₁₋₁₀-C(=O)-OHにより表される、請求項1から3いずれか1項記載のFAP活性化プロテアソーム阻害剤。

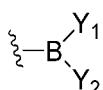
【請求項6】

前記アシルN末端封鎖基がスクシニルである、請求項1から3いずれか1項記載のFAP活性化プロテアソーム阻害剤。

【請求項7】

Wが

【化7】



である、請求項3から6いずれか1項記載のFAP活性化プロテアソーム阻害剤。

【請求項8】

請求項1から7いずれか1項記載のFAP活性化プロテアソーム阻害剤、および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項9】

効果量の請求項1から7いずれか1項記載のFAP活性化プロテアソーム阻害剤を含む、細胞におけるプロテアソーム機能を阻害するための組成物。

【請求項10】

効果量の請求項1から7いずれか1項記載のFAP活性化プロテアソーム阻害剤を含む、細胞における抗原提示を阻害するための組成物。

【請求項11】

治療的効果量の請求項1から7いずれか1項記載のFAP活性化プロテアソーム阻害剤を含む、癌、乾癬、再狭窄、または他の細胞増殖性疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項12】

治療的効果量の化学療法薬と同時投与される、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記化学療法薬が、ドセタキセル、パクリタキセル、メシル酸イマチニブ、ゲムシタビン、シスプラチン、カルボプラチン、5-フルオロウラシル、ペメトレキセド、メトトレキサート、ドキソルビシン、レナリドミド、デキサメタゾン、またはモノメチルオーリスタチンである、請求項12記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記化学療法薬が、ドセタキセル、ゲムシタビン、カルボプラチン、またはドキソルビシンである、請求項12記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記化学療法薬が、MG-132、PSI、フェルタミドB、ボルテゾミブ、CEP-18770、MLN-2238、MLN-9708、エポキソミシン、カルフィルゾミブ(PR-171)、NC-005、YU-101、LU-005、YU-102、NC-001、LU-001、NC-022、PR-957(LMP7)、CPSI(5)、LMP2-sp-ek、BODIPY-NC-001、アジド-NC-002、ONX-0912、オムラリド、PS-519、マリゾミブ、ベラクトシンA、¹²⁵I-NIP-L₃VS、NC-005-VSまたはMV151である、請求項12記載の医薬組成物。

【請求項16】

治療的効果量の請求項 1 から 7 いずれか 1 項記載の FAP 活性化プロテアソーム阻害剤を含む、哺乳類における HIV 感染を阻害するための医薬組成物。

【請求項 1 7】

治療的効果量の請求項 1 から 7 いずれか 1 項記載の FAP 活性化プロテアソーム阻害剤を含む、線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP)⁺ 間質細胞により媒介される局所免疫抑制および / または腫瘍サポート活性を低減するための医薬組成物。