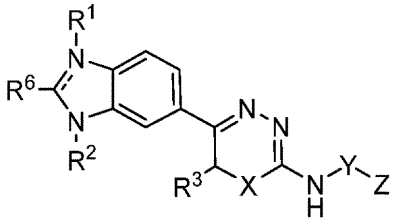
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和4年1月4日(2022.1.4)

【公表番号】特表2021-503486(P2021-503486A)
【公表日】令和3年2月12日(2021.2.12)
【年通号数】公開・登録公報2021-006
【出願番号】特願2020-527899(P2020-527899)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 417/04 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 417/14 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/541 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 45/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 417/04 ＣＳＰ
Ｃ０７Ｄ 417/14
Ａ６１Ｋ 31/541
Ａ６１Ｋ 45/00
Ａ６１Ｐ 3/10
Ａ６１Ｐ 25/00
Ａ６１Ｐ 43/00 １０５

【手続補正書】
【提出日】令和3年11月19日(2021.11.19)
【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】
以下の構造を有する式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、酸化物、もしくは溶媒和物：

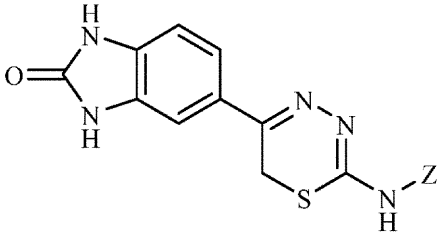


(I)

式中、
R^1は、任意に存在し；
存在する場合のR^1およびR^2は、そのそれぞれの出現時にH、CH_3、CF_3、ハロゲン、およびシアノから独立に選択され；
Xは、S、SO、およびSO_2から選択され；
nは、1および2から選択される整数であり；

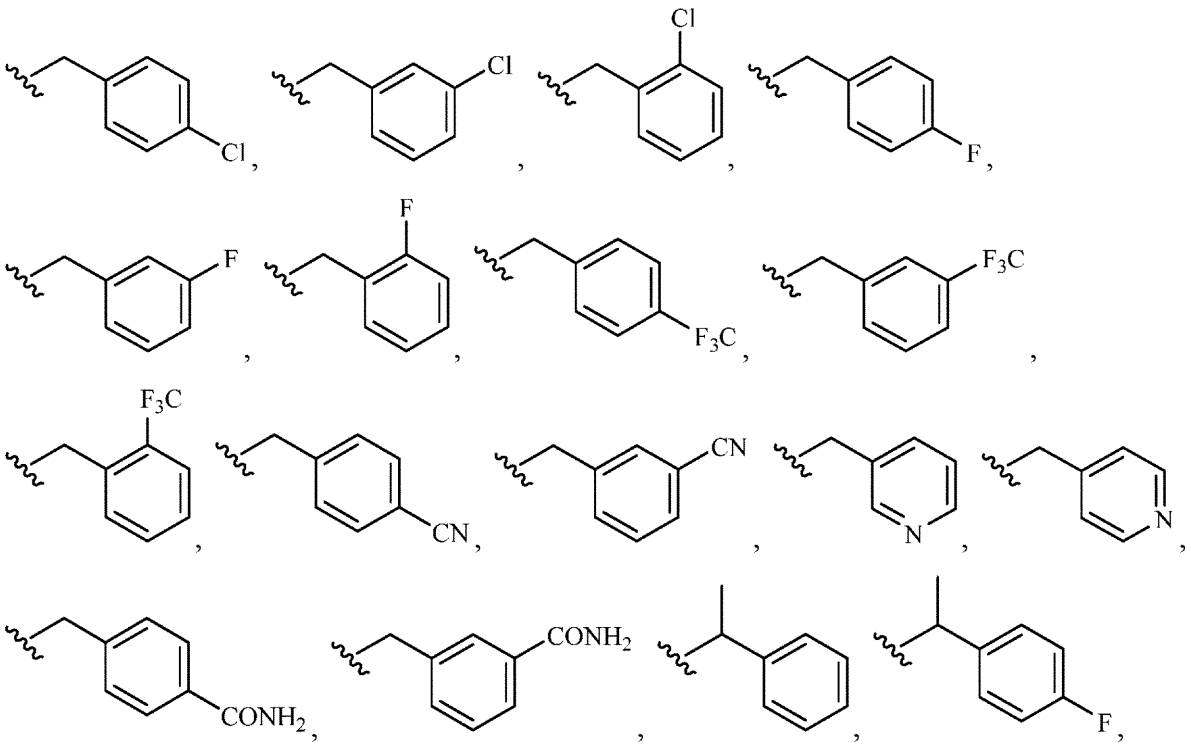
R^3は、H、D、ハロゲン、およびC_1～C_6置換または無置換アルキルから選択され；
Yは、結合、および分枝または直鎖のC_1～C_6置換または無置換アルキルから選択され；
Zは、置換または無置換アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキル、および複素環、エーテル、アミン、ならびにスルホニルから選択され；
R^4は、そのそれぞれの出現時にH、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、および-OR^5から独立に選択され；
R^5は、HおよびC_1～C_6アルキルから選択され；
R^6は任意に存在し、存在する場合、カルボニルまたはC_1～C_1アルキルであり；かつ

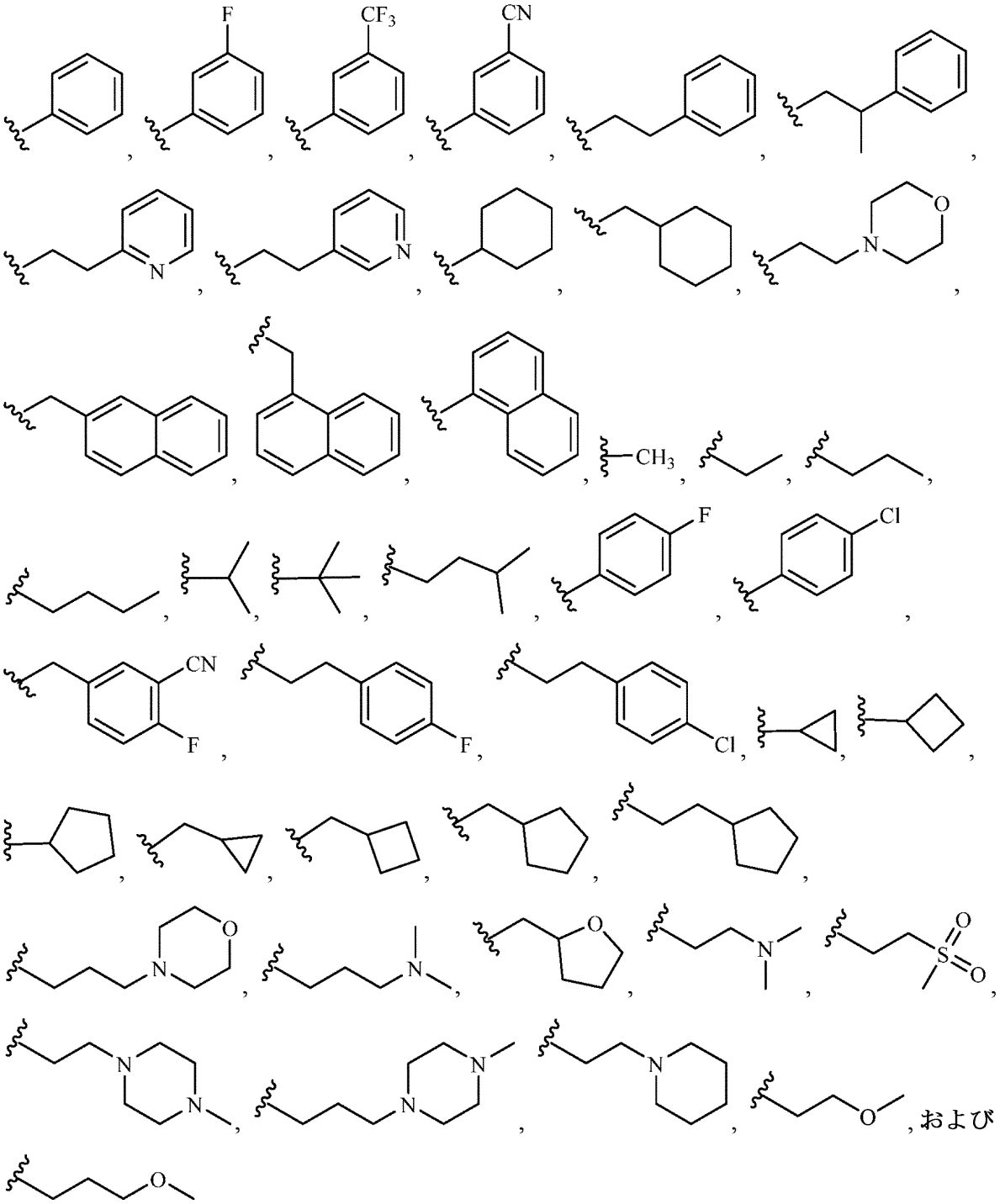
は、一重または二重結合であり、
ただし、R^1およびR^2がいずれもHであり、nが1であり、R^3がHであり、XがSであり、かつYがCH_2である場合、Zはフェニルであり得ない。
【請求項２】
R^1およびR^2がHであり；
XがSであり；
nが1であり；
R^3がHであり；かつ
R^4がHである、
請求項1記載の化合物。
【請求項３】
Zが、無置換フェニル環、または、ハロゲン、-CF_3、ニトリル、もしくは-$CONH_2$で置換されたフェニル環である、請求項1記載の化合物。
【請求項４】
Zが、ピリジニル、シクロヘキサン、ナフタレン、およびモルホリンから選択される、請求項1記載の化合物。
【請求項５】
Yが、結合、-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH(CH_3)$、および-$CH(CH_3)CH_2$-から選択される、請求項1記載の化合物。
【請求項６】
以下の構造を有する、請求項1記載の化合物：



(II)

。
【請求項７】
Zが、





から選択される、請求項6記載の化合物。

【請求項８】

以下の段階を含む、細胞におけるキナーゼの活性を阻害する方法：

細胞におけるキナーゼの活性を阻害するのに有効な条件下で、該細胞を請求項1～7のいずれか一項記載の化合物と接触させる段階。

【請求項９】

キナーゼが二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ（DYRK）である、請求項8記載の方法。

【請求項１０】

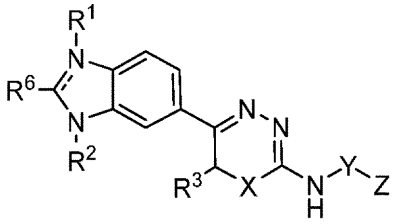
キナーゼが二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ1A（DYRK1A）である、請求項9記載の方法。

【請求項１１】

エクスビボで実施される、請求項8記載の方法。

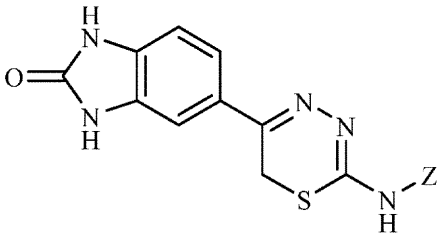
【請求項１２】
以下の段階を含む、膵β細胞集団における細胞増殖を増大させる方法：
膵β細胞集団における細胞増殖を増大させるのに有効な条件下で、該膵β細胞集団を請求項1～7のいずれか一項記載の化合物と接触させる段階。
【請求項１３】
膵β細胞集団を、トランスフォーミング増殖因子ベータ（TGFβ）スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤と接触させる段階
をさらに含む、請求項12記載の方法。
【請求項１４】
エクスビボで実施される、請求項12または請求項13記載の方法。
【請求項１５】
前記化合物およびTGFβスーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤の両方を含む組成物を用いて実施される、請求項13記載の方法。
【請求項１６】
TGFβスーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤が、TGFβ/TGFβ受容体結合、アクチビンまたはインヒビン/アクチビン受容体結合、および骨形成タンパク質（BMP）/BMP受容体結合の阻害剤からなる群より選択される、請求項13記載の方法。
【請求項１７】
TGFβスーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤が、SB431542およびAlk5阻害剤IIからなる群より選択されるアクチビンまたはインヒビン/アクチビン受容体結合の阻害剤である、請求項13記載の方法。
【請求項１８】
TGFβスーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤がSMADシグナル伝達経路阻害剤である、請求項13記載の方法。
【請求項１９】
膵β細胞が一次ヒト膵β細胞である、請求項12または請求項13記載の方法。
【請求項２０】
前記接触させる段階がβ細胞死またはDNA損傷を誘導しない、請求項12または請求項13記載の方法。
【請求項２１】
前記接触させる段階がβ細胞分化を誘導する、請求項12または請求項13記載の方法。
【請求項２２】
前記接触させる段階がグルコース刺激インスリン分泌を増大させる、請求項12または請求項13記載の方法。
【請求項２３】
請求項1～7のいずれか一項記載の化合物および担体を含む、組成物。
【請求項２４】
トランスフォーミング増殖因子ベータ（TGFβ）スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤をさらに含む、請求項23記載の組成物。
【請求項２５】
担体が薬学的に許容される担体である、請求項23記載の組成物。
【請求項２６】
請求項1～7のいずれか一項記載の化合物を含む、不十分なインスリン分泌に関連する状態について対象を処置するための薬学的組成物。
【請求項２７】
トランスフォーミング増殖因子ベータ（TGFβ）スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤と組み合わせて投与される、請求項26記載の薬学的組成物。
【請求項２８】
対象における膵β細胞量を増加させるのに有効な条件下で投与される、請求項26または27記載の薬学的組成物。

【請求項２９】
対象が、I型糖尿病（T1D）、II型糖尿病（T2D）、妊娠糖尿病、先天性糖尿病、成人発症型糖尿病（MODY）、嚢胞性線維症関連の糖尿病、血色素症関連の糖尿病、薬物性糖尿病、または単一遺伝子糖尿病のうちの1つまたは複数を有すると診断されている、請求項26記載の薬学的組成物。
【請求項３０】
対象が、メタボリック症候群またはインスリン抵抗性を有すると診断されている、請求項26記載の薬学的組成物。
【請求項３１】
対象が、膵切除、膵移植、または膵島移植を受けたことがある、請求項26記載の薬学的組成物。
【請求項３２】
経口、経皮、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、または腹腔内投与される、請求項26記載の薬学的組成物。
【請求項３３】
対象が哺乳動物対象である、請求項26記載の薬学的組成物。
【請求項３４】
対象がヒト対象である、請求項26記載の薬学的組成物。
【請求項３５】
請求項1～7のいずれか一項記載の化合物を含む、神経障害について対象を処置するための薬学的組成物。
【請求項３６】
対象が、糖尿病、ダウン症候群、または神経変性疾患のうちの1つまたは複数を有すると診断されている、請求項35記載の薬学的組成物。
【請求項３７】
経口、経皮、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、または腹腔内投与される、請求項35記載の薬学的組成物。
【請求項３８】
対象が哺乳動物対象である、請求項35記載の薬学的組成物。
【請求項３９】
対象がヒト対象である、請求項35記載の薬学的組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１９】
本明細書において以下に記載するのは、非常に強力かつ新規クラスのチアジアジン類縁体阻害剤の同定および評価である。
[本発明1001]
以下の構造を有する式（I）の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、酸化物、もしくは溶媒和物：



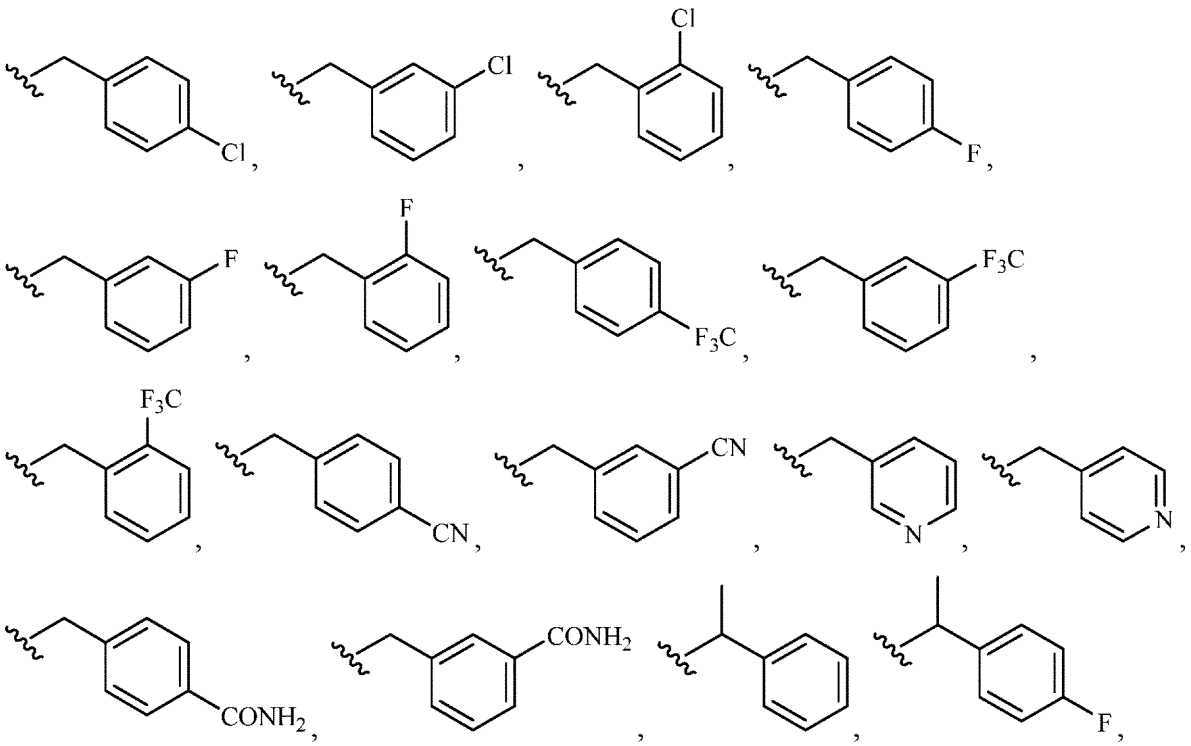
(I)

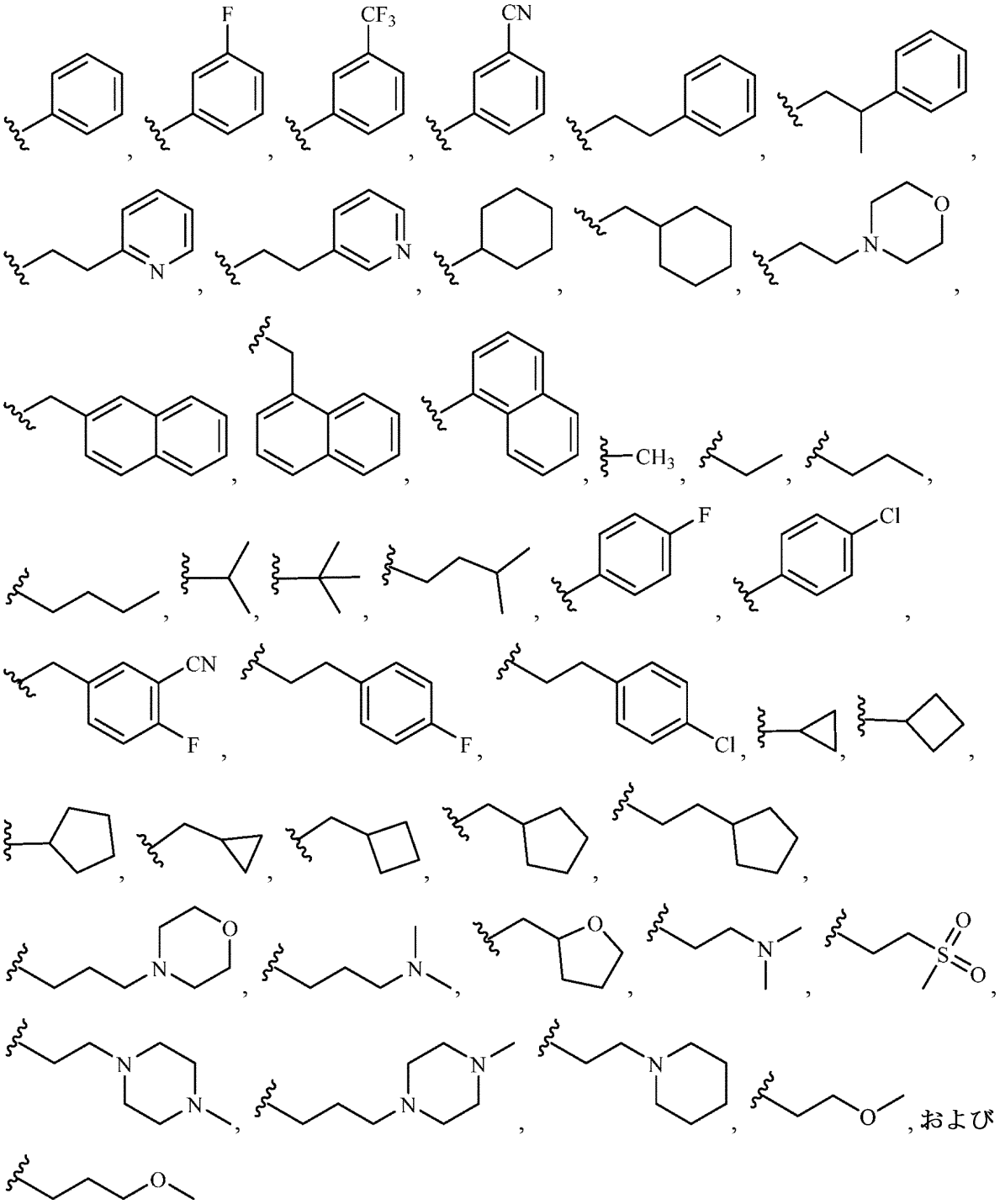
式中、
R^1は、任意に存在し；
存在する場合のR^1およびR^2は、そのそれぞれの出現時にH、CH_3、CF_3、ハロゲン、およびシアノから独立に選択され；
Xは、S、SO、およびSO_2から選択され；
nは、1および2から選択される整数であり；
R^3は、H、D、ハロゲン、およびC_1～C_6置換または無置換アルキルから選択され；
Yは、結合、および分枝または直鎖のC_1～C_6置換または無置換アルキルから選択され；
Zは、置換または無置換アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキル、および複素環、エーテル、アミン、ならびにスルホニルから選択され；
R^4は、そのそれぞれの出現時にH、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、および-OR^5から独立に選択され；
R^5は、HおよびC_1～C_6アルキルから選択され；
R^6は任意に存在し、存在する場合、カルボニルまたはC_1～C_1アルキルであり；かつ
〓
は、一重または二重結合であり、
ただし、R^1およびR^2がいずれもHであり、nが1であり、R^3がHであり、XがSであり、かつYがCH_2である場合、Zはフェニルであり得ない。
[本発明1002]
R^1およびR^2がHであり；
XがSであり；
nが1であり；
R^3がHであり；かつ
R^4がHである
、本発明1001の化合物。
[本発明1003]
Zが、無置換フェニル環、または、ハロゲン、-CF_3、ニトリル、もしくは-$CONH_2$で置換されたフェニル環である、本発明1001の化合物。
[本発明1004]
Zが、ピリジニル、シクロヘキサン、ナフタレン、およびモルホリンから選択される、本発明1001の化合物。
[本発明1005]
Yが、結合、-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH(CH_3)$、および-$CH(CH_3)CH_2$-から選択される、本発明1001の化合物。
[本発明1006]
以下の構造を有する、本発明1001の化合物：



(II)

。
[本発明1007]
Zが、





から選択される、本発明1006の化合物。

[本発明1008]

以下の段階を含む、細胞におけるキナーゼの活性を阻害する方法：

細胞におけるキナーゼの活性を阻害するのに有効な条件下で、該細胞を本発明1001の化合物と接触させる段階。

[本発明1009]

キナーゼが二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ（DYRK）である、本発明1008の方法。

[本発明1010]

キナーゼが二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ1A（DYRK1A）である、本発明1009の方法。

[本発明1011]

エクスビボで実施される、本発明1008の方法。

[本発明1012]
インビボで実施される、本発明1008の方法。
[本発明1013]
以下の段階を含む、膵β細胞集団における細胞増殖を増大させる方法：
膵β細胞集団における細胞増殖を増大させるのに有効な条件下で、該膵β細胞集団を本発明1001の化合物と接触させる段階。
[本発明1014]
膵β細胞集団を、トランスフォーミング増殖因子ベータ（TGFβ）スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤と接触させる段階
をさらに含む、本発明1013の方法。
[本発明1015]
エクスビボで実施される、本発明1013または本発明1014の方法。
[本発明1016]
インビボで実施される、本発明1013または1014の方法。
[本発明1017]
前記化合物およびTGFβスーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤の両方を含む組成物を用いて実施される、本発明1014の方法。
[本発明1018]
TGFβスーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤が、TGFβ/TGFβ受容体結合、アクチビンまたはインヒビン/アクチビン受容体結合、および骨形成タンパク質（BMP）/BMP受容体結合の阻害剤からなる群より選択される、本発明1014の方法。
[本発明1019]
TGFβスーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤が、SB431542およびAlk5阻害剤IIからなる群より選択されるアクチビンまたはインヒビン/アクチビン受容体結合の阻害剤である、本発明1014の方法。
[本発明1020]
TGFβスーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤がSMADシグナル伝達経路阻害剤である、本発明1014の方法。
[本発明1021]
膵β細胞が一次ヒト膵β細胞である、本発明1013または本発明1014の方法。
[本発明1022]
前記接触させる段階がβ細胞死またはDNA損傷を誘導しない、本発明1013または本発明1014の方法。
[本発明1023]
前記接触させる段階がβ細胞分化を誘導する、本発明1013または本発明1014の方法。
[本発明1024]
前記接触させる段階がグルコース刺激インスリン分泌を増大させる、本発明1013または本発明1014の方法。
[本発明1025]
本発明1001の化合物および担体を含む、組成物。
[本発明1026]
トランスフォーミング増殖因子ベータ（TGFβ）スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤をさらに含む、本発明1025の組成物。
[本発明1027]
担体が薬学的に許容される担体である、本発明1025の組成物。
[本発明1028]
以下の段階を含む、不十分なインスリン分泌に関連する状態について対象を処置する方法：
不十分なレベルのインスリン分泌に関連する状態についての処置を必要とする対象に、該状態について対象を処置するのに有効な条件下で、本発明1001の化合物を投与する段階。

[本発明1029]
トランスフォーミング増殖因子ベータ（TGFβ）スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤を投与する段階
をさらに含む、本発明1028の方法。
[本発明1030]
投与する段階が、対象における膵β細胞量を増加させるのに有効な条件下で実施される、本発明1028または1029の方法。
[本発明1031]
対象が、I型糖尿病（T1D）、II型糖尿病（T2D）、妊娠糖尿病、先天性糖尿病、成人発症型糖尿病（MODY）、嚢胞性線維症関連の糖尿病、血色素症関連の糖尿病、薬物性糖尿病、または単一遺伝子糖尿病のうちの1つまたは複数を有すると診断されている、本発明1028の方法。
[本発明1032]
対象が、メタボリック症候群またはインスリン抵抗性を有すると診断されている、本発明1028の方法。
[本発明1033]
対象が、膵切除、膵移植、または膵島移植を受けたことがある、本発明1028の方法。
[本発明1034]
投与する段階が、経口、経皮、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、または腹腔内で実施される、本発明1028の方法。
[本発明1035]
対象が哺乳動物対象である、本発明1028の方法。
[本発明1036]
対象がヒト対象である、本発明1028の方法。
[本発明1037]
以下の段階を含む、神経障害について対象を処置する方法：
神経障害についての処置を必要とする対象に、前記状態について対象を処置するのに有効な条件下で、本発明1001の化合物を投与する段階。
[本発明1038]
対象が、糖尿病、ダウン症候群、または神経変性疾患のうちの1つまたは複数を有すると診断されている、本発明1037の方法。
[本発明1039]
投与する段階が、経口、経皮、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、または腹腔内で実施される、本発明1037の方法。
[本発明1040]
対象が哺乳動物対象である、本発明1037の方法。
[本発明1041]
対象がヒト対象である、本発明1037の方法。