

【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27年3月12日 (2015.3.12)

【公表番号】特表2014-506565(P2014-506565A)

【公表日】平成26年3月17日 (2014.3.17)

【年通号数】公開・登録公報2014-014

【出願番号】特願2013-550547(P2013-550547)

【国際特許分類】

C 0 7 D 239/91 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 239/91 C S P

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成27年1月19日 (2015.1.19)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

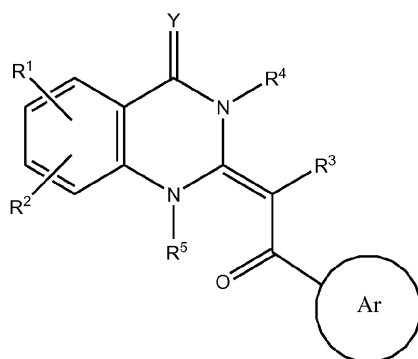
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



〔式中、

R¹ 及び R² は、それぞれ、独立して、水素原子、ハロゲン原子、(C₁～C₁₀)炭化水素基、-O-(C₁～C₆)アルキル基、フルオロ(C₁～C₆)アルキル基、-O-(C₁～C₆)フルオロアルキル基、水酸基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、-CN、ニトロ基、-S-(C₁～C₆)アルキル基、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル基、(C₁～C₆)アシル基、アミノ基、(C₁～C₆)アルキルアミノ基、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ基、(C₁～C₆)アシルアミノ基、及び-A-R¹⁰から選択され、ここで、Aは、(C₁～C₆)炭化水素基であり、R¹⁰は、-O-(C₁～C₆)アルキル基、フルオロ(C₁～C₆)アルキル基、-O-(C₁～C₆)フルオロアルキル基、水酸基、-CN、ニトロ基、-S-(C₁～C₆)アルキル基、(C₁～C

₆) アルコキシカルボニル基、(C₁～C₆) アシル基、アミノ基、(C₁～C₆) アルキルアミノ基、ジ(C₁～C₆) アルキルアミノ基及び(C₁～C₆) アシルアミノ基から選択され；

R³ は、水素原子、シアノ基、ニトロ基、アセチル基及び-C(=O)NH₂ から選択され；

R⁴ 及び R⁵ は、それぞれ、独立して、水素原子及びメチル基から選択され；

Y は、O 又は NR⁸ であり；

R⁸ は、水素原子及び(C₁～C₇) 炭化水素基から選択され、

Ar は、場合により置換されていることのある単環式又は二環式アリール基又はヘテロアリール基であり；

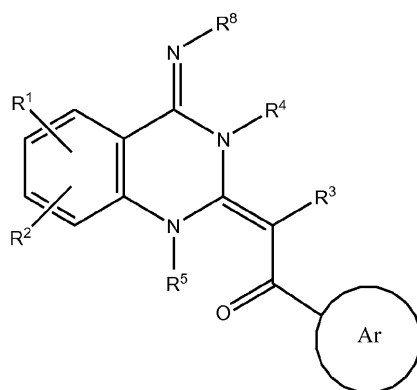
Y が O である場合には、Ar は、2, 4-ジクロロフェニルであり、R¹、R²、R⁴ 及び R⁵ が水素原子であり、R³ がシアノ基ではないものとする]

で表される化合物。

【請求項 2】

式：

【化 2】

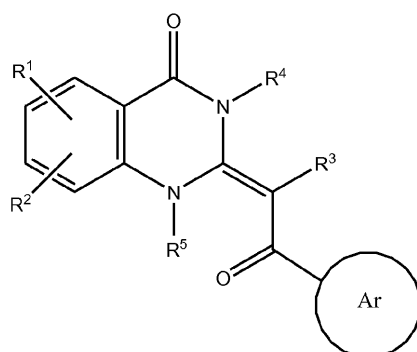


で表される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

式：

【化 3】



で表される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

Ar が、フェニル基、ナフチル基、チオフェニル基、フラニル基、ピロリル基及びピリジニル基から選択され、それらのうちのいくつかは場合により置換基がハロゲン原子、(C₁～C₁₀) 炭化水素基、フルオロ(C₁～C₆) アルキル基、-O-(C₁～C₆) フルオロアルキル基、-CN、ニトロ基、(C₁～C₆) アルコキシカルボニル基及び(C₁～C₆) アシル基から独立して選択された置換基 1～3 個で置換されていることができる、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

Ar が、ハロゲン原子 1～3 個で置換されたフェニル基である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

A r が、2, 4-ジクロロフェニル又は3, 4-ジクロロフェニルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R⁴ 及び R⁵ が、水素原子である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R³ が、H又はCNである、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R² が、Hであり、R¹ が、H、ハロゲン原子、メトキシ基、アミノプロパルギル基及びアセトアミドプロパルギル基から選択される、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R¹ が、H又はハロゲン原子である請求項 9 に記載の化合物。

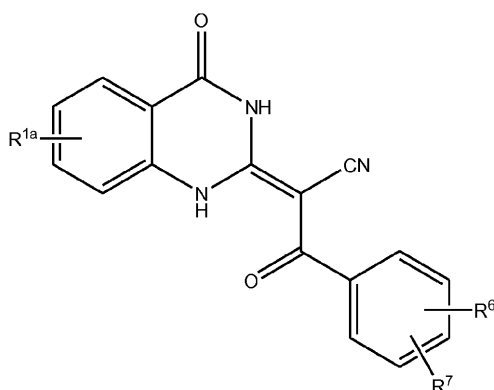
【請求項 11】

R³ が、CNであり；R²、R⁴ 及び R が、Hであり；R¹ が、H及びハロゲン原子から選択される、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 12】

式：

【化 4】



(式中、

R^{1a} は、水素又はハロゲン原子であり；

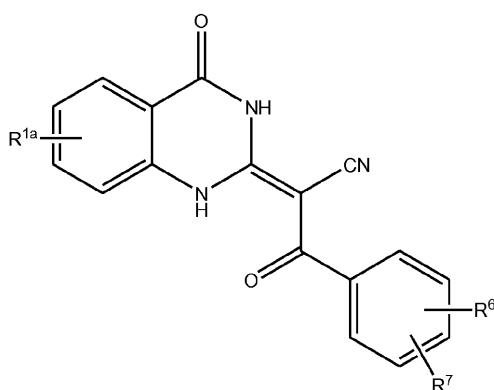
R⁶ 及び R⁷ は、ハロゲン原子である)

で表される化合物をダイニンに接触させることを含むダイニンを阻害する方法。

【請求項 13】

式：

【化 5】



(式中、

R^{1a} は、水素又はハロゲン原子であり；

R⁶ 及び R⁷ は、ハロゲン原子である)

で表される化合物を、繊毛の少なくとも一つを有する細胞に接触させることを含む繊毛の

逆行性輸送を阻害する方法。

【請求項 1 4】

前記阻害方法が、インビトロにおける方法である、請求項 1 2 又は 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

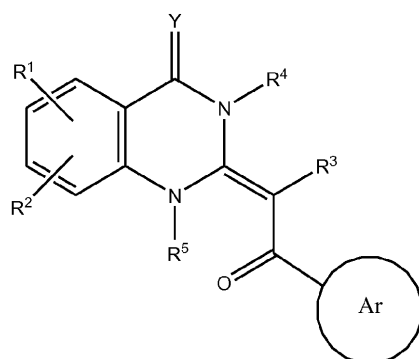
【請求項 1 5】

前記阻害方法が、インビボにおける方法である、請求項 1 2 又は 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

式：

【化 6】



〔式中、

R¹ 及び R² は、それぞれ、独立して、水素原子、ハロゲン原子、(C₁～C₁₀)炭化水素基、-O-(C₁～C₆)アルキル基、フルオロ(C₁～C₆)アルキル基、-O-(C₁～C₆)フルオロアルキル基、水酸基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、-CN、ニトロ基、-S-(C₁～C₆)アルキル基、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル基、(C₁～C₆)アシル基、アミノ基、(C₁～C₆)アルキルアミノ基、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ基、(C₁～C₆)アシルアミノ基、及び-A-R¹⁰から選択され、ここで、Aは(C₁～C₆)炭化水素基であり、R¹⁰は-O-(C₁～C₆)アルキル基、フルオロ(C₁～C₆)アルキル基、-O-(C₁～C₆)フルオロアルキル基、水酸基、-CN、ニトロ基、-S-(C₁～C₆)アルキル基、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル基、(C₁～C₆)アシル基、アミノ基、(C₁～C₆)アルキルアミノ基、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ基及び(C₁～C₆)アシルアミノ基から選択され；

R³ は、水素原子、シアノ基、ニトロ基、アセチル基及び-C(=O)NH₂から選択され；

R⁴ 及び R⁵ は、それぞれ、独立して、水素原子及びメチル基から選択され；

Yは、O又はNR⁸であり；

R⁸ は、水素原子及び(C₁～C₇)炭化水素から選択され、

Arは、場合により置換されていることのある単環式又は二環式アリール基又はヘテロアリール基であり；

YがOである場合には、Arが2,4-ジクロロフェニルであり、R¹、R²、R⁴及びR⁵が水素原子であり、R³がシアノ基ではないものとする〕

で表される化合物を含む、固形腫瘍の成長を阻害するための医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記固形腫瘍が、基底細胞癌、悪性腫瘍及び髄芽腫から選択される、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0028

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0028】

本明細書に記載の化合物は、側鎖に1以上の不斉中心を含有し、従って、絶対立体化学の観点から(R)－又は(S)－と定義することのできる鏡像異性体、ジアステレオマー、及びその他の立体異性体を生じる可能性がある。本発明は、全てのそのような可能な異性体、並びにそれらのラセミ体及び光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学的に活性な(R)－、及び(S)－異性体は、キラルシントロン又はキラル試薬を使用して調製することができ、又は従来技術を用いて分割することができる。本明細書に記載する化合物が、オレフィン二重結合又は他の幾何学的不斉中心を含む場合は、特に説明のない限り、その化合物は、E及びZの両方の幾何異性体を含むことを意味する。同様に、全ての互変異性体もまた含まれることを意味する。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0030

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0030】

本発明の化合物は、放射性同位体で標識された形で存在することができるものと理解されたい。すなわち、本発明の化合物は、通常天然で見出される原子量若しくは原子番号と異なる原子量若しくは原子番号を含む原子を1以上含むことができる。あるいは、単一構造の多くの分子は、天然で見出される同位体比とは異なる同位体比で発生する少なくとも1つの原子を含むことができる。水素、炭素、リン、フッ素、塩素及びヨウ素には、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{133}I が含まれる。これらの放射性同位体及び／又は他の原子の他の同位元素を含む化合物は、本発明の範囲内である。 ^3H 、 ^{14}C 及びヨウ素の放射性同位体を含む化合物は、それらの調製及び検出の容易さから、特に好ましい。 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 及び ^{18}F の同位体を含む化合物は、ポジトロン断層法に大変適している。本発明の式(I)及び式(II)で表される放射標識化合物は、一般的に、当業者にとって周知の方法によって調製することができる。容易に、入手可能な放射標識された試薬を放射標識されていない試薬に代えて使用することで、そのような放射標識化合物は、開示された実施例及びスキームの手順を行うことにより、簡便に調製することができる。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0033

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0033】

製剤は、経口又は非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内及び関節内を含む）に適したもの、直腸又は局所（皮膚頬、舌下及び眼内を含む）投与に適したものを含む。化合物は、好ましくは経口で又は注射（静脈又は皮下）で投与される。患者への正確な投与量は、主治医が権限を有する。しかしながら、用いられる投与量は、患者の年齢及び性別、治療されている正確な疾患及び重症度など多くの要因に依存する。また、投与経路は、その重症度の状態に応じて変わる可能性がある。製剤は、便利なことに単位剤形で提供され、薬学の分野についての当業者にとって周知な方法で調製される。一般的には、活性成分を液体担体又は微粉個体担体と均一かつ十分に混合することにより製剤を製造し、次いで、必要であれば、望ましい製剤に形成する。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0035

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0035】

錠剤は、場合により、補助成分の1つ以上とともに、圧縮又は成形によって作製することができる。圧縮錠は、場合により、結合剤、潤沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、表面活性剤若しくは分散剤と混合された流動型の粉剤又は顆粒剤を、適切な機械で圧縮することにより調製することができる。成形錠剤は、粉末化した化合物を不活性液体希釈剤で湿らせ、適切な機械において成形することにより調製することができる。錠剤は、場合により、その中の活性成分の放徐又は制御放出のために、コーティングし、又は割線を入れることができる。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0070

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0070】

Shh-N-馴化培地が、Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99, 14071 (2002) に示された方法で調製された。Shh-LIGHT2細胞[J. Taipale et al., Nature 406, 1005 (2000)] は、Gli応答性ホタルルシフェラーゼレポーター及び構成的なチミジンキナーゼプロモーターにより活性化されるRenillaルシフェラーゼ発現コンストラクト(pRLTK, Promega)を安定的に組み込まれたNIH-3T3を基にした細胞株であり、10%コウシ血清、100U/mLペニシリン及び0.1mg/mLストレプトマイシンを含有するDMEM内で培養された。細胞は、30000細胞/ウエルの濃度になるよう96穴ウエルプレートに注入され、翌日に、0.5%コウシ血清、10%Shh馴化培地及び上記の抗体を含むDMEMとともに、それぞれの化合物又はDMSOを処理された。さらに24時間の培養の後、細胞は溶解され、それらのホタル及びRenillaルシフェラーゼ活性は、デュアルルシフェラーゼレポーターキット(Promega)及びマイクロプレートルミノメーター(Veritas)によって測定された。3サンプルからのホタルルシフェラーゼ活性とRenillaルシフェラーゼ活性の比を表す平均値が、各化合物の用量反応図を構築するために用いられた。3つの別々の実験からの用量反応データは、独立して、Prismソフトウェアを使用して、可変勾配、シグモイド曲線、用量反応アルゴリズムとして描かれ、得られたIC50値は、各化合物のIC50平均値を測定するために使用された。