

【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 1 年 12 月 26 日 (2019.12.26)

【公表番号】特表 2019-503340 (P2019-503340A)

【公表日】平成 31 年 2 月 7 日 (2019.2.7)

【年通号数】公開・登録公報 2019-005

【出願番号】特願 2018-524794 (P2018-524794)

【国際特許分類】

C 0 7 K	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/14	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	15/14	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	11/08	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/14	(2006.01)
A 6 1 P	31/20	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/12	(2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K	7/06	Z N A
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	15/14	
A 6 1 P	1/16	

A 6 1 P 11/08  
 A 6 1 P 11/02  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 31/18  
 A 6 1 P 19/10  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 25/04  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 25/24  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 31/14  
 A 6 1 P 31/20  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 7/04  
 A 6 1 P 7/00  
 A 6 1 K 38/12

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月13日(2019.11.13)

【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

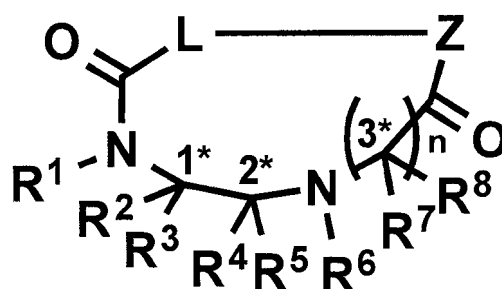
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物であって、

【化 1】



(I)

式中、

R<sup>1</sup> は、H；低級アルキル；アリール；ヘテロアリール；アルケニル；またはヘテロ環であり、それらのすべてが、任意選択で、1つ以上の置換可能な位置において1つ以上の好適な置換基で置換され、

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は各々独立して、タンパク質原性もしくは非タンパク質原性のアルファ - アミノ酸のアミノ酸鎖であるが、

但し、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が互いに共有結合して環を形成し得ることを条件とし、

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は各々独立して、H；低級アルキル；アリール；ヘテロアリール；アルケニル；ヘテロ環；式 - C(O)OH の酸；式 - C(O)OR<sup>\*</sup> のエステル（式中、R<sup>\*</sup> はアルキルおよびアリールから選択される）；式 - C(O)NR<sup>\*\*</sup>R<sup>\*\*\*</sup> のアミド（式中、R<sup>\*\*</sup> および R<sup>\*\*\*</sup> は独立して、H、アルキル、およびアリールから選択される

); -CH<sub>2</sub>C(O)R (式中、Rは-OH、低級アルキル、アリール、-低級アルキル-アリール、または-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>から選択され、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は独立して、H、低級アルキル、アリール、もしくは-低級アルキル-アリールから選択される); または-C(O)R<sup>c</sup> (式中、R<sup>c</sup>は低級アルキル、アリール、もしくは-低級アルキル-アリールから選択される); または-低級アルキル-OR<sup>d</sup> (式中、R<sup>d</sup>は好適な保護基もしくはOH基である)であり; それらのすべてが、任意選択で、1つ以上の置換可能な位置において1つ以上の好適な置換基で置換されるが、

但し、R<sup>2</sup>もしくはR<sup>3</sup>がR<sup>1</sup>に共有結合して環状二級アミンを形成し得、ならびに/またはR<sup>4</sup>もしくはR<sup>5</sup>に共有結合して環を形成し得、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はまた、互いに共有結合して環を形成し得ることを条件とし、

R<sup>6</sup>は、H、低級アルキル、ベンジル、アルケニル、低級アルキルオキシ; アリール; ヘテロアリール; ヘテロ環; -C(O)R<sup>\*</sup><sup>\*</sup><sup>\*</sup><sup>\*</sup> (式中、R<sup>\*</sup><sup>\*</sup><sup>\*</sup><sup>\*</sup>は独立して、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アミノ、アミノアルキル、アミノアリール、アミノヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシから選択される); -CH<sub>2</sub>C(O)R; または-C(O)R<sup>c</sup>であり、それらのすべてが、任意選択で、1つ以上の置換可能な位置において1つ以上の好適な置換基で置換されるか、

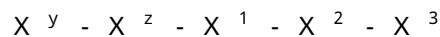
またはR<sup>7</sup>もしくはR<sup>8</sup>と共に、タンパク質原性もしくは非タンパク質原性のアミノ酸の環側鎖であって、そのN末端がN-R<sup>6</sup>であるN末端を有する、環側鎖であり、前記タンパク質原性もしくは非タンパク質原性のアミノ酸が好適な置換基で置換され得、

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は独立して、タンパク質原性もしくは非タンパク質原性のアルファ-アミノ酸のアミノ酸側鎖であって、そのN末端がN-R<sup>6</sup>であるN末端を有する、前記アミノ酸側鎖から選択されるか、またはR<sup>6</sup>と環側鎖を形成し得、

立体中心1<sup>\*</sup>、2<sup>\*</sup>、および3<sup>\*</sup>は各々独立して、RおよびSから選択され、

nは1、2、3、または4であり、nが2~4である場合、各R<sup>7</sup>および各R<sup>8</sup>は互いに独立しており、

Zはアミノ酸のアミノ末端であり、Lに隣接する-C=O-はアミノ酸のカルボキシ末端であり、LはZおよび-C=O-と共に以下の式:



を有するペプチドであり、

式中、X<sup>y</sup>およびX<sup>z</sup>は各々独立して、タンパク質原性もしくは非タンパク質原性のアミノ酸であり、

X<sup>1</sup>はロイシンもしくはtert-ブチル-Alaであり、

X<sup>2</sup>はAspであり、

X<sup>3</sup>は表1Bの列X<sup>3</sup>の下に列挙される任意のアミノ酸である、化合物。

#### 【請求項2】

R<sup>1</sup>がHである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>がR<sup>1</sup>に共有結合して、N末端としてNR<sup>1</sup>を有するプロリンを形成する、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項4】

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が両方ともHでない、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項5】

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が各々独立して、タンパク質原性もしくは非タンパク質原性のアルファ-アミノ酸のアミノ酸鎖からなる群から選択される、請求項1または2に記載の化合物。

#### 【請求項6】

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>がそれぞれHおよびCH<sub>3</sub>であるか、またはその逆である、請求項1または2に記載の化合物。

#### 【請求項7】

R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>が-CH<sub>2</sub>-S-R<sup>s</sup>であり、R<sup>s</sup>が低級アルキル; 低級アミノアルキル; アリール; ヘテロアリール; アルケニル; またはヘテロ環から選択され、それらのす

べてが、任意選択で、1つ以上の置換可能な位置において1つ以上の好適な置換基で置換され、好ましくは、 $R^5$  がフェニル、または低級アルキル、ハロゲン、もしくは低級アミノアルキルで置換されたフェニルである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項8】

$R^4$  および  $R^5$  が両方ともHでなく、  
 $R^{**}$  および  $R^{***}$  が両方ともHでない、および / または  
 $R^4$  および  $R^5$  が各々独立して、Hまたは  $C(O)-NHR^t$  であり、 $R^t$  がHもしくは低級アルキルであり、  
 後者の場合、好ましくは  $R^t$  が *tert*-ブチルまたはHである請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

$R^6$  がHであり、任意選択で、  
 $R^6$  および  $R^8$  または  $R^9$  のいずれかが環を形成し、そのN末端として  $N-R^6$  を有するプロリン残基を生じる、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

$n$  が1である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

$Z$  がLおよび  $-C=O$  と共に配列番号1～380のいずれか1つである、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

$X^1$  がLeuであり、  
 $X^2$  がAspであり、および / または  
 $X^3$  がThr、ValまたはIleである、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

$X^y$  および  $X^z$  が各々独立して、タンパク質原性もしくは非タンパク質原性のアルファ-アミノ酸であり、任意選択で、  
 $X^z$  がタンパク質原性もしくは非タンパク質原性のベータ-アミノ酸であり、任意選択で、  
 $X^z$  がベータHomoly sまたはメチルベータHomoly sである、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

$X^y$  および  $X^z$  が各々、一次アミノ酸である、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

$X^y$  および  $X^z$  が各々、表1Bの列  $X^y$  および列  $X^z$  の下にそれぞれ列挙される任意のアミノ酸である、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

化合物1～397のいずれか1つである、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

薬学的に許容される担体と共に、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物を含む薬学的組成物であって、  
 好ましくは、前記薬学的組成物は、経口送達、局所送達または非経口送達のために製剤化された薬学的組成物。

【請求項18】

患者の炎症または自己免疫疾患を処置する方法に使用する化合物であって、  
 好ましくは、患者は人であり、前記炎症または自己免疫疾患が胃腸のものであり、  
 更に好ましくは、前記状態または疾患が炎症性腸疾患 (IBD)、潰瘍性大腸炎、クローン病、セリアック病 (非熱帯性スプル)、血清反応陰性関節炎に関連する関節症、微視的大腸炎、コラーゲン大腸炎、好酸球性胃腸炎、放射線療法、化学療法、直腸結腸切除

および回腸肛門吻合後に発症した回腸嚢炎、胃腸癌、膵臓炎、インスリン依存性糖尿病、乳腺炎、胆嚢炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、原発性硬化性胆管炎、胃腸管のヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、好酸球性喘息、好酸球性食道炎、胃炎、大腸炎、微視的大腸炎、移植片対宿主病、放射線療法もしくは化学療法に関連する大腸炎、白血球粘着不全症 1 型における先天性免疫障害に関連する大腸炎、慢性肉芽腫症、糖原病 1 b 型、ヘルマンスキー・ブドラック症候群、チェディアック・東症候群、およびウスコット・アルドリッチ症候群、または直腸結腸切除および回腸肛門吻合後に発症した回腸嚢炎、ならびに種々の形態の胃腸癌、骨粗鬆症、関節炎、多発性硬化症、慢性痛、体重増加、およびうつであり、別の実施形態では、前記状態が、膵臓炎、インスリン依存性糖尿病、乳腺炎、胆嚢炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、または移植片対宿主病である、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

前記状態が炎症性腸疾患であり、

前記炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎であり、または

前記炎症性腸疾患がクローン病である、請求項 18 に記載の方法。