

【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5月16日(2019.5.16)

【公表番号】特表2018-521092(P2018-521092A)

【公表日】平成30年8月2日(2018.8.2)

【年通号数】公開・登録公報2018-029

【出願番号】特願2018-504096(P2018-504096)

【国際特許分類】

C 0 7 D	271/10	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	5/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
C 0 7 D	413/12	(2006.01)
C 0 7 D	413/04	(2006.01)
C 0 7 D	413/14	(2006.01)
C 0 7 D	471/10	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D	271/10	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/496	
C 0 7 D	413/12	C S P
C 0 7 D	413/04	
C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	471/10	1 0 1

【誤訳訂正書】

【提出日】平成31年4月5日(2019.4.5)

【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】

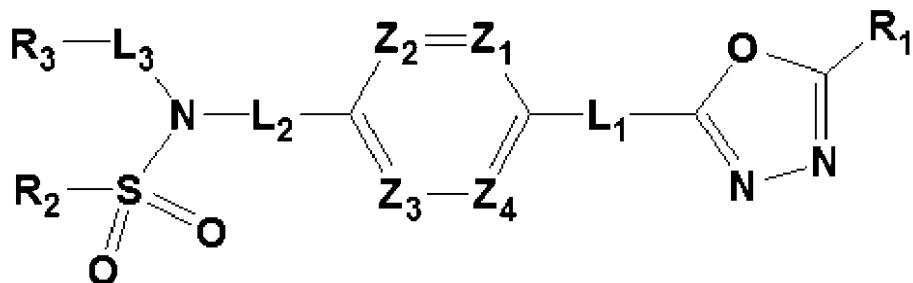
【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記化学式Iで表される1, 3, 4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩：

【化1】

[化学式I]



前記化学式Iにおいて、

L_1 、 L_2 、又は L_3 は、それぞれ独立して、 $- (C_{1-} - C_2$ アルキレン $) -$ であり；

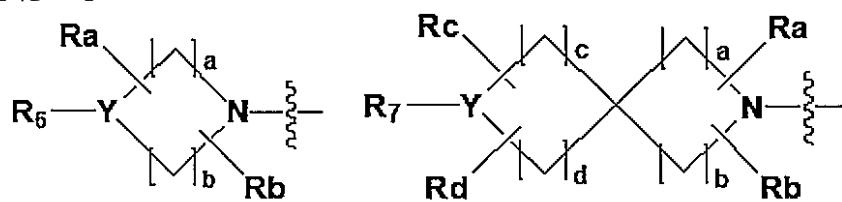
$Z_1 \sim Z_4$ は、それぞれ独立して、N又は $C R^Z$ であり、

R^Z は、-H又は-Xであり；

R_1 は、 $-CX_2H$ 又は $-CX_3$ であり；

R_2 は、

【化2】

又は $-NR_8R_9$ であり、

ここで、Yは、-N-、-O-、又は-S(=O)₂-であり、

a ~ dは、それぞれ独立して、1、2、又は3の整数であり、

Ra ~ Rdは、それぞれ独立して、-H又は $- (C_{1-} - C_4$ アルキル)であり、

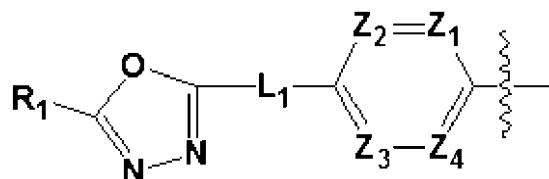
Yが-N-である場合、R₆及びR₇は、それぞれ独立して、-H、 $- (C_{1-} - C_4$ アルキル)、 $- (C_{1-} - C_4$ アルキル)、 $- (C_{1-} - C_4$ アルキル)、 $-C(=O)-O(C_{1-} - C_4$ アルキル)、 $-C(=O)-CF_3$ 、 $- (C_{1-} - C_4$ アルキル) $-C(=O)-O(C_{1-} - C_4$ アルキル)、 $-S(=O)_2-C(C_{1-} - C_4$ アルキル)、 $- (C_{3-} - C_7$ シクロアルキル)、 $- (C_{2-} - C_6$ ヘテロシクロアルキル)、アリール、 $- (C_{1-} - C_4$ アルキル)-アリール、又はヘテロアリールであり[このとき、 $- (C_{1-} - C_4$ アルキル)の一つ以上のHは、-X又は-OHで置換されていてもよく、アリール、 $- (C_{1-} - C_4$ アルキル)-アリール、又はヘテロアリールの一つ以上のHは、-X、-OH、又は-CF₃で置換されていてもよく、 $- (C_{2-}$

- C₆ ヘテロシクロアルキル)は、環内にN、O、又はS原子を含んでいてもよい]、Yが-O-又は-S(=O)₂-である場合、R₆及びR₇は、何でもなく(null)、

R₈及びR₉は、それぞれ独立して、-H、-(C₁-C₄アルキル)、-(C₃-C₇シクロアルキル)、-(C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)、-(C₁-C₄アルキル)--(C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)、アリール、ヘテロアリール、又は-(C₁-C₄アルキル)-アリールであり[このとき、-(C₃-C₇シクロアルキル)、-(C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)、-(C₁-C₄アルキル)--(C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)、-(C₁-C₄アルキル)-アリールの一つ以上のHは、-(C₁-C₄アルキル)、-C(=O)-O(C₁-C₄アルキル)、-S(=O)₂-(C₁-C₄アルキル)、又は-(C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)で置換されていてもよい]、

R₃は、-H、-(C₁-C₄アルキル)、-(C₁-C₄アルキル)-O(C₁-C₄アルキル)、-(C₁-C₄アルキル)-C(=O)-O(C₁-C₄アルキル)、-(C₃-C₇シクロアルキル)、-アリール、-ヘテロアリール、又は

【化3】



であり、

ここで、-(C₃-C₇シクロアルキル)、アリール、又はヘテロアリールの一つ以上のHは、それぞれ独立して、-X、-OH、-(C₁-C₄アルキル)、-CF₃、-(C₁-C₄アルキル)--(C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)-(C₁-C₄アルキル)、-C(=O)-(C₁-C₄アルキル)、-C(=O)-O(C₁-C₄アルキル)、-O(C₁-C₄アルキル)、-OCF₃、-S(=O)₂-(C₁-C₄アルキル)、アリール、ヘテロアリール、又は-NR₁₁R₁₂で置換されていてもよく、

R₁₁及びR₁₂は、それぞれ独立して、-H又は-(C₁-C₄アルキル)であり、

R₁、L₁、Z₁、Z₂、Z₃、及びZ₄は、上記で定義した通りであり、そして

Xは、F、Cl、Br、又はIである。

【請求項2】

前記化学式Iで表される化合物は、

前記化学式Iにおいて、

L₁又はL₃は、それぞれ独立して、単結合であり；

L₂は、-(C₁アルキレン)-であり；

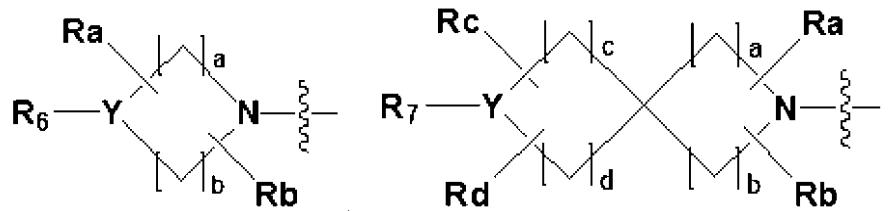
Z₁~Z₄は、それぞれ独立して、N又はCR²であり、

R²は、-H又は-Xであり；

R₁は、-CX₂H又は-CX₃であり；

R₂は、

【化4】



又は-NR₈R₉であり、

ここで、Yは、-N-、-O-、又は-S(=O)₂-であり、

a ~ d は、それぞれ独立して、1又は2の整数であり、

R_a ~ R_d は、それぞれ独立して、-H又は-(C₁ ~ C₄アルキル)であり、

Yが-N-である場合、R₆及びR₇は、それぞれ独立して、-H、-(C₁ ~ C₄アルキル)、-C(=O)-(C₁ ~ C₄アルキル)、-S(=O)₂-(C₁ ~ C₄アルキル)、-(C₃ ~ C₇シクロアルキル)、又は-(C₂ ~ C₆ヘテロシクロアルキル)であり[このとき、-(C₁ ~ C₄アルキル)の一つ以上のHは、-X又は-OHで置換されてもよく、-(C₂ ~ C₆ヘテロシクロアルキル)は、N、O、又はS原子を含んでいてもよい]、

Yが-O-又は-S(=O)₂-である場合、R₆及びR₇は、何でもなく(null)、

R₈及びR₉は、それぞれ独立して、-H、-(C₁ ~ C₄アルキル)、又は-(C₁ ~ C₄アルキル)-(C₂ ~ C₆ヘテロシクロアルキル)であり[このとき、-(C₁ ~ C₄アルキル)-(C₂ ~ C₆ヘテロシクロアルキル)の一つ以上のHは、-(C₁ ~ C₄アルキル)、-C(=O)-(C₁ ~ C₄アルキル)、-S(=O)₂-(C₁ ~ C₄アルキル)、又は-(C₂ ~ C₆ヘテロシクロアルキル)で置換されてもよい]、

R₃は、-アリール又は-ヘテロアリールであり、

(ここで、アリール又はヘテロアリールの一つ以上のHは、それぞれ独立して、-Xで置換されてもよい)；そして

Xは、F、Cl、Br、又はIである、

請求項1の記載の化学式Iで表される1,3,4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩。

【請求項3】

前記化学式Iで表される化合物は、

前記化学式Iにおいて、

L₁又はL₃は、それぞれ独立して、単結合であり；

L₂は-(C₁アルキレン)-であり；

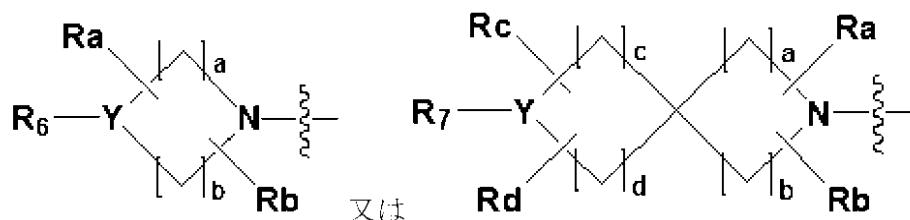
Z₁ ~ Z₄は、それぞれ独立して、N又はCR^zであり、

R^zは、-H又は-Xであり；

R₁は、-CF₂H又は-CF₃であり；

R₂は、

【化5】



であり、

ここで、Yは、-N-又は-S(=O)₂-であり、

a ~ d は、それぞれ独立して、1又は2の整数であり、

R_a ~ R_d は、それぞれ独立して、-H又は-(C₁ ~ C₄アルキル)であり、

Yが-N-である場合、R₆及びR₇は、それぞれ独立して、-H、-(C₁ ~ C₄アルキル)、-C(=O)-(C₁ ~ C₄アルキル)、-S(=O)₂-(C₁ ~ C₄アルキル)、-(C₃ ~ C₇シクロアルキル)、又は-(C₂ ~ C₆ヘテロシクロアルキル)であり[このとき、-(C₁ ~ C₄アルキル)の一つ以上のHは、-X又は-OHで置換されてもよく、-(C₂ ~ C₆ヘテロシクロアルキル)は、N、O、又はS原子を含んでいてもよい]、

Yが-S(=O)₂-である場合、R₆及びR₇は、何でもなく(null)、

R₃は、-アリール又は-ヘテロアリールであり、

(ここで、アリール又はヘテロアリールの一つ以上のHは、それぞれ独立して、-Xで置換されていてもよい)；そして

Xは、F、Cl、Br、又はIである。

請求項2に記載の化学式Iで表される1,3,4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩。

【請求項4】

前記化学式Iで表される化合物は、

前記化学式Iにおいて、

L₁又はL₃は、それぞれ独立して、単結合であり；

L₂は、-(C₁-アルキレン)-であり；

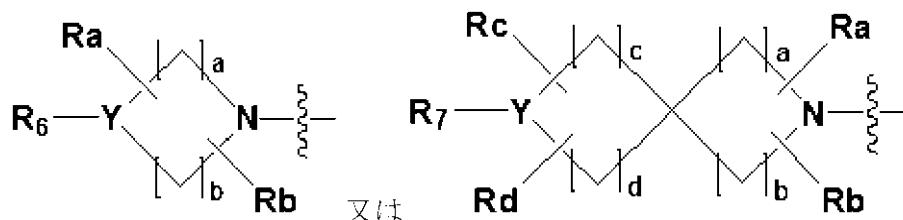
Z₁～Z₄は、それぞれ独立して、N又はCR²であり、

R²は、-H又は-Xであり；

R₁は、-CF₂H又は-CF₃であり；

R₂は、

【化6】



であり、

ここで、Yは、-N-又は-S(=O)₂-であり、

a及びbは、2であり、c及びdは、1であり、

Ra～Rdは、それぞれ独立して、-H又は-(C₁-C₄アルキル)であり、

Yが-N-である場合、R₆及びR₇は、それぞれ独立して、-H、-(C₁-C₄アルキル)、-C(=O)-(C₁-C₄アルキル)、-S(=O)₂-(C₁-C₄アルキル)、-(C₃-C₇シクロアルキル)、又は-(C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)であり[このとき、-(C₁-C₄アルキル)の一つ以上のHは、-X又は-OHで置換されていてもよく、-(C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)は、N、O、又はS原子を含んでいてもよい]、

Yが-S(=O)₂-である場合、R₆及びR₇は、何でもなく(null)、

R₃は、-アリール又は-ヘテロアリールであり、

(ここで、アリール又はヘテロアリールの一つ以上のHは、それぞれ独立して、-Fで置換されていてもよい)；そして

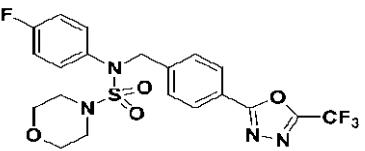
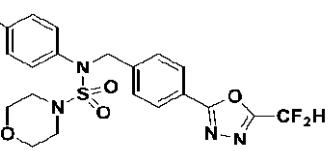
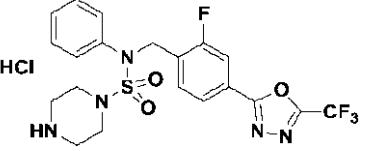
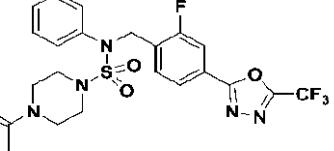
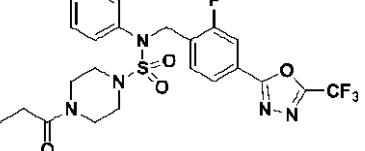
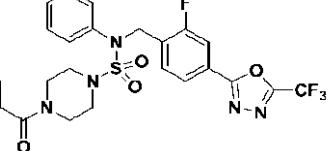
Xは、F又はClである。

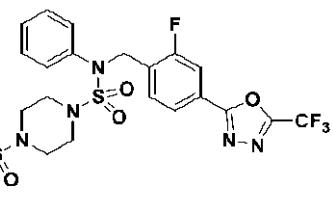
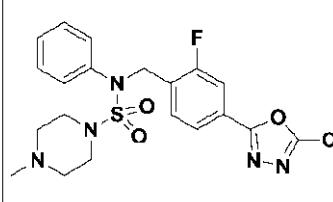
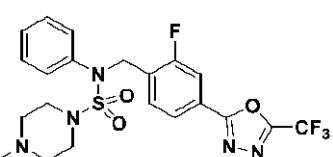
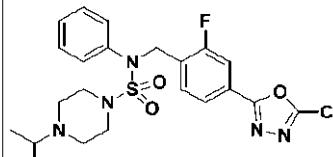
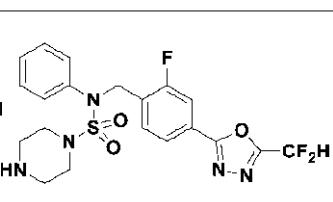
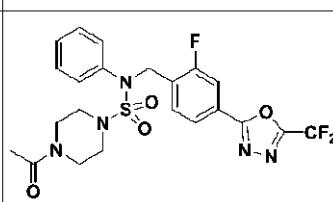
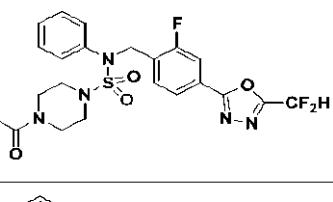
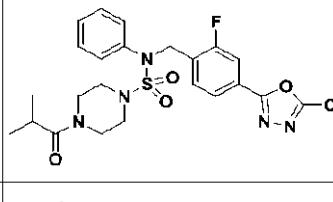
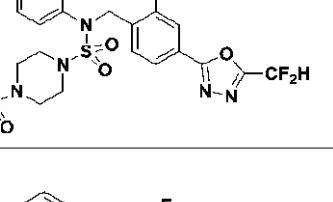
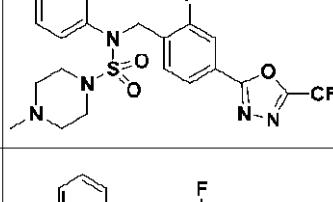
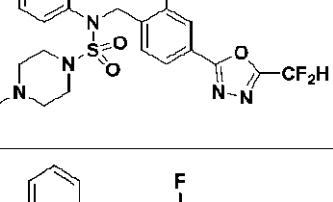
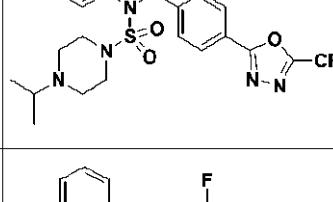
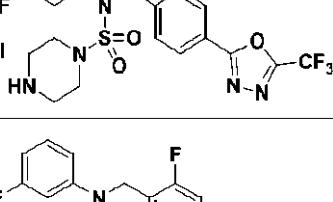
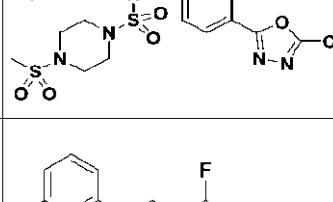
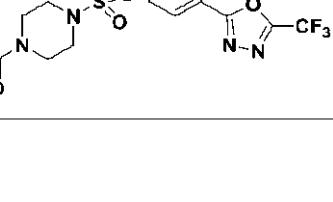
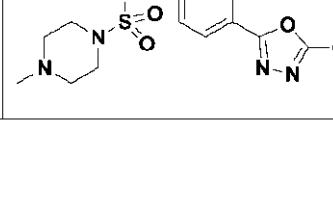
請求項3に記載の化学式Iで表される1,3,4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩。

【請求項5】

前記化学式Iで表される化合物は、下記表に記載の化合物からなる群から選択される、請求項1に記載の化学式Iで表される1,3,4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩：

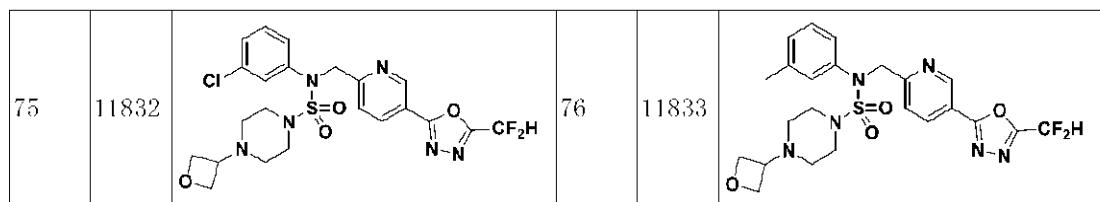
【化7】

実施例	化合物	構造	実施例	化合物	構造
1	11198		2	11199	
3	11293		4	11294	
5	11295		6	11296	

7	11297		8	11298	
9	11299		10	11300	
11	11301		12	11302	
13	11303		14	11304	
15	11305		16	11306	
17	11307		18	11308	
19	11309		20	11310	
21	11311		22	11312	

41	11640		42	11641	
43	11642		44	11643	
45	11644		46	11651	
47	11652		48	11653	
49	11654		50	11659	
51	11660		52	11661	
53	11662		54	11670	
55	11671		56	11672	
57	11673		58	11674	

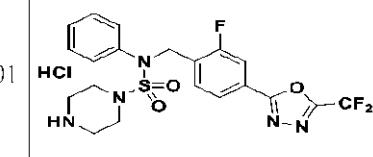
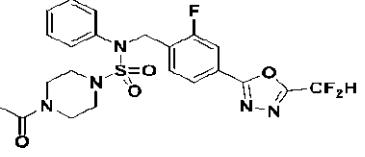
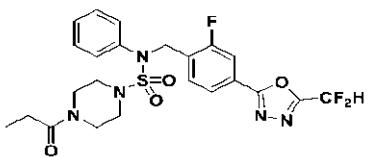
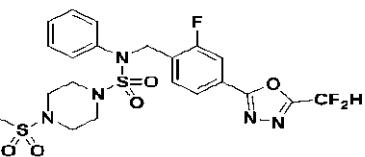
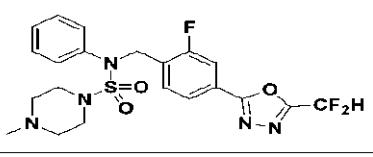
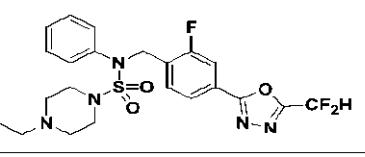
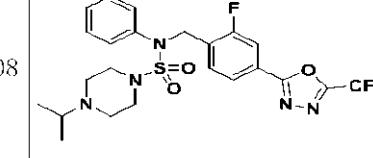
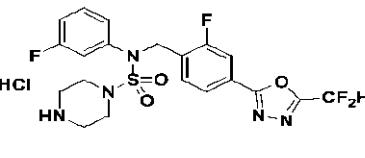
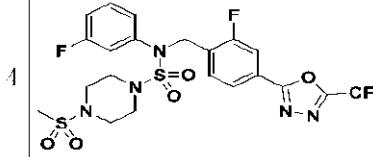
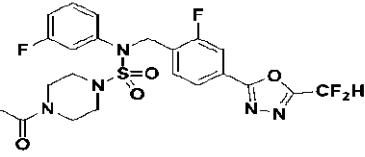
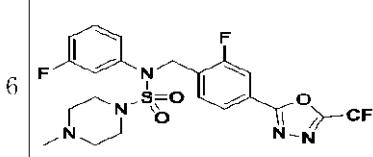
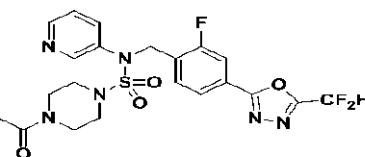
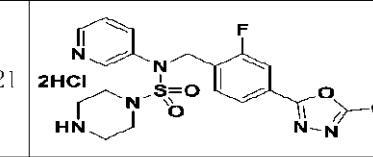
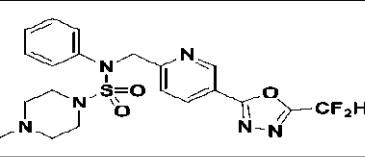
59	11702		60	11704	
61	11713		62	11714	
63	11787		64	11788	
65	11789		66	11823	
67	11824		68	11825	
69	11826		70	11827	
71	11828		72	11829	
73	11830		74	11831	

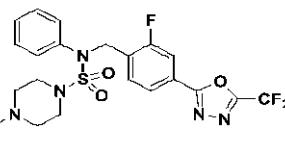
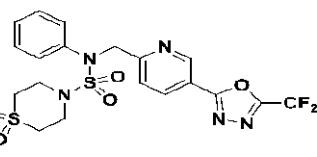
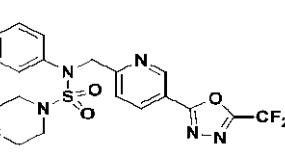
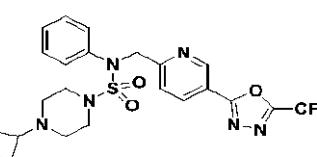
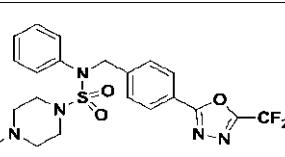
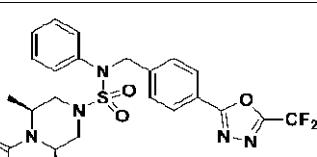
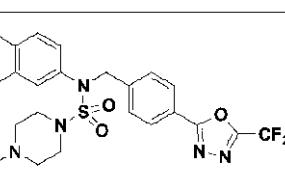
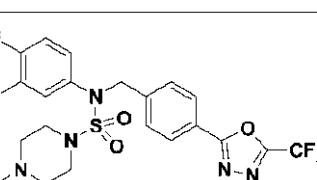
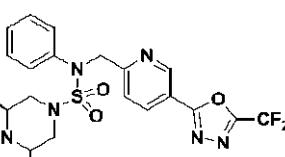
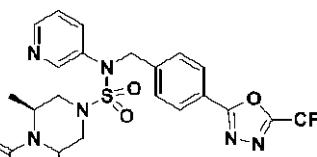
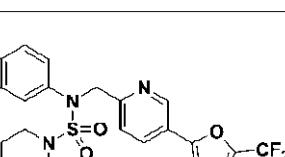
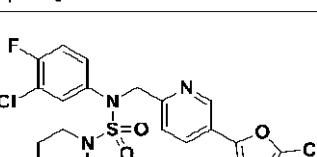
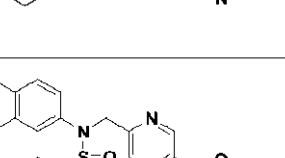
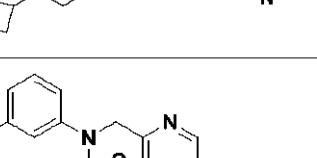
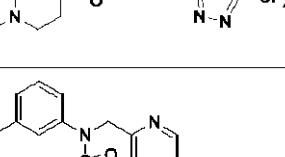
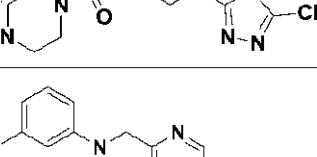
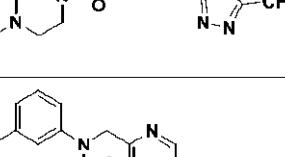
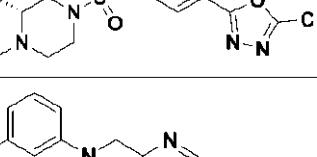


【請求項 6】

前記化学式 I で表される化合物は、下記表に記載の化合物からなる群から選択される、
請求項 5 に記載の化学式 I で表される 1 , 3 , 4 - オキサジアゾールスルファミド誘導体
化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩：

【化 8】

実施例	化合物	構造	実施例	化合物	構造
11	11301		12	11302	
13	11303		15	11305	
16	11306		17	11307	
18	11308		23	11313	
24	11314		25	11315	
26	11316		28	11318	
31	11321		33	11363	

34	11379		35	11440	
36	11498		39	11574	
40	11575		42	11641	
48	11653		49	11654	
50	11659		53	11662	
54	11670		55	11671	
56	11672		66	11823	
67	11824		68	11825	
69	11826		70	11827	

【請求項 7】

前記化学式 I で表される化合物は、下記表に記載の化合物からなる群から選択される、請求項 6 に記載の化学式 I で表される 1 , 3 , 4 - オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩：

【化 9】

34	11379		35	11440	
36	11498		39	11574	
42	11641		49	11654	
50	11659		54	11670	
55	11671		56	11672	
68	11825		72	11829	
73	11830		74	11831	
75	11832				

【請求項 8】

請求項 1 乃至 請求項 7 のいずれか一項による化学式 I で表される化合物、又はその立体異性体、又は薬剤学的に許容可能なその塩を有効成分として含有する、ヒストン脱アセチル化酵素媒介疾患の予防又は治療のための薬剤学的組成物。

【請求項 9】

前記ヒストン脱アセチル化酵素媒介疾患は、感染性疾患、新生物 (neoplasm)、内分泌、栄養及び代謝疾患、精神及び行動障害、神経疾患、眼及び付属器疾患、循環器

疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、皮膚及び皮下組織の疾患、筋骨格系及び結合組織の疾患、又は先天奇形、変形及び染色体異常から選択される、請求項8に記載の薬剤学的組成物。

【請求項10】

ヒストン脱アセチル化酵素媒介疾患の予防又は治療のための薬剤の製造における、請求項1乃至請求項7のいずれか一項による化学式Iで表される化合物又はその立体異性体、又は薬剤学的に許容可能なその塩の使用。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0001

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0001】

本発明は、ヒストン脱アセチル化酵素6(Histone Deacetylase 6、HDAC6)阻害活性を有する1,3,4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、その薬剤学的に許容可能な塩；治療用薬剤の製造におけるこれらの用途；これらを用いた治療方法；これらを含有する薬剤学的組成物；及びこれらの製造方法に関する。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0013

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0013】

本発明の目的は、選択的なHDAC6阻害活性を有する1,3,4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩を提供することである。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0014

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0014】

本発明の別の目的は、選択的なHDAC6阻害活性を有する1,3,4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩を含有する薬剤学的組成物を提供することである。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0020

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

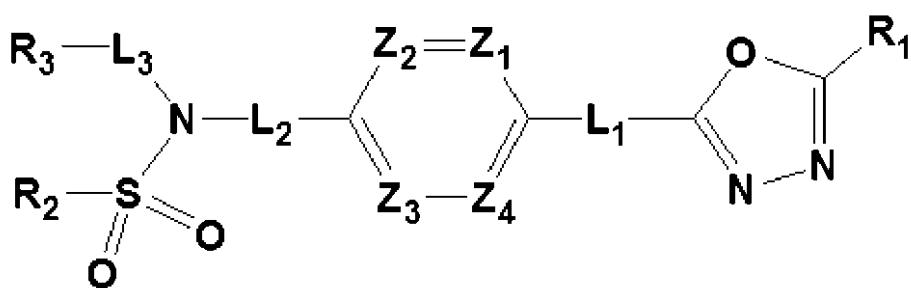
【0020】

1,3,4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物

前記目的を解決するために、本発明では、下記化学式Iで表される1,3,4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩を提供する：

【化2】

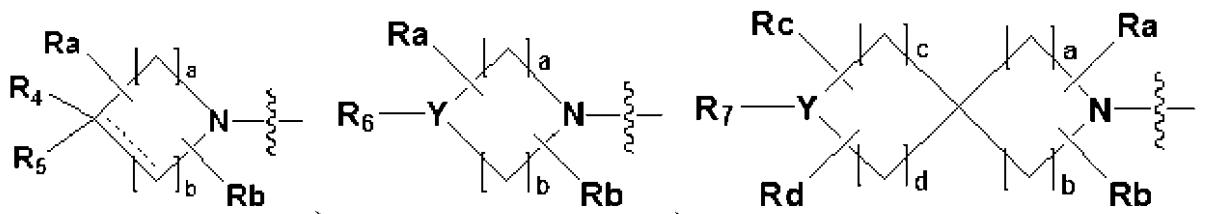
[化学式I]



前記化学式Iにおいて、

 L_1 、 L_2 、又は L_3 は、それぞれ独立して、 $- (C_0 - C_2 \text{アルキル}) -$ であり； $Z_1 \sim Z_4$ は、それぞれ独立して、N又は CR^2 であり、 R^2 は、-H又は-Xであり； R_1 は、 $-CX_2H$ 又は $-CX_3$ であり； R_2 は、

【化3】

又は $-NR_8R_9$ であり、ここで、Yは、-N-、-O-、又は-S(=O)₂-であり、

a~dは、それぞれ独立して、1、2、又は3の整数であり、

 $R_a \sim R_d$ は、それぞれ独立して、-H又は $- (C_1 - C_4 \text{アルキル})$ であり、

点線は、単結合又は二重結合であり、

R_4 及び R_5 は、それぞれ独立して、-H、-X、 $- (C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、アリール、又は $-NR_eR_f$ であり [このとき、点線が二重結合である場合、 R_5 は何でもない(n u l l)]、

 R_e 及び R_f は、それぞれ独立して、-H又は $- (C_1 - C_4 \text{アルキル})$ であり、

Yが-N-である場合、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立して、-H、 $- (C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $- (C_1 - C_4 \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-C(=O) - (C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $- (C_1 - C_4 \text{アルキル}) - C(=O) - O (C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-C(=O) - C(F_3)$ 、 $- (C_1 - C_4 \text{アルキル}) - C(=O) - O (C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-S(=O)_2 - (C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $- (C_3 - C_7 \text{シクロアルキル})$ 、 $- (C_2 - C_6 \text{ヘテロシクロアルキル})$ 、アリール、 $- (C_1 - C_4 \text{アルキル}) - \text{アリール}$ 、 ヘテロアリール 、又はアミン保護基であり [このとき、 $- (C_1 - C_4 \text{アルキル})$ の一つ以上のHは、-X又は-OHで置換されていてもよく、アリール、 $- (C_1 - C_4 \text{アルキル}) - \text{アリール}$ 、又は ヘテロアリール の一つ以上のHは、-X、-OH、又は-CF₃で置換されていてもよく、 $- (C_2 - C_6 \text{ヘテロシクロアルキル})$ は、環内にN、O、又はS原子を含んでいてよい]、

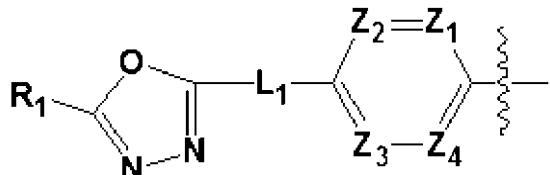
Yが-O-又は-S(=O)₂-である場合、 R_6 及び R_7 は、何でもなく(n u l l)、

R_8 及び R_9 は、それぞれ独立して、-H、 $- (C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $- (C_3 - C_7 \text{シクロアルキル})$ 、 $- (C_2 - C_6 \text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $- (C_1 - C_4 \text{アルキル}) - (C_2 - C_6 \text{ヘテロシクロアルキル})$ 、アリール、 ヘテロアリール 、又は $- (C_1 - C_4 \text{アルキル}) - \text{アリール}$ であり [このとき、 $- (C_3 - C_7 \text{シクロアルキル})$ 、 $- (C$

$C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル)、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - ($C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル)、アリール、ヘテロアリール、又は- ($C_1 - C_4$ アルキル) - アリールの一つ以上のHは、- ($C_1 - C_4$ アルキル)、- $C(=O)$ - ($C_1 - C_4$ アルキル)、- $S(=O)_2$ - ($C_1 - C_4$ アルキル)、又は- ($C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル)で置換されていてもよい]、

R_3 は、- H、- ($C_1 - C_4$ アルキル)、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - O ($C_1 - C_4$ アルキル)、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - C ($=O$) - O ($C_1 - C_4$ アルキル)、- ($C_3 - C_7$ シクロアルキル)、- アリール、- ヘテロアリール、又は

【化4】



であり、

ここで、- ($C_3 - C_7$ シクロアルキル)、アリール、又はヘテロアリールの一つ以上のHは、それぞれ独立して、- X、- OH、- ($C_1 - C_4$ アルキル)、- CF₃、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - ($C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) - ($C_1 - C_4$ アルキル)、- C ($=O$) - ($C_1 - C_4$ アルキル)、- C ($=O$) - O ($C_1 - C_4$ アルキル)、- O ($C_1 - C_4$ アルキル)、- OC₂F₃、- S ($=O$)₂ - ($C_1 - C_4$ アルキル)、アリール、ヘテロアリール、又は- NR_{1,1}R_{1,2} で置換されていてもよく、

$R_{1,1}$ 及び $R_{1,2}$ は、それぞれ独立して、- H 又は - ($C_1 - C_4$ アルキル) であり、

R_1 、 L_1 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、及び Z_4 は、上記で定義した通りであり、そして

X は、F、Cl、Br、又はIである。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0025

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0025】

本発明において、前記化学式Iで表される化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩は、化合物11301、11302、11303、11305、11306、11307、11308、11313、11314、11315、11316、11318、11321、11363、11379、11440、11498、11574、11575、11641、11653、11654、11659、11662、11670、11671、11672、11823、11824、11825、11826、11827、11828、11829、11830、11831、11832、及び11833からなる群から選択されるものが好ましく、より好ましくは、化合物11301、11302、11303、11305、11306、11313、11314、11315、11316、11363、11379、11440、11498、11574、11641、11654、11659、11670、11671、11672、11825、11829、11830、11831、及び11832からなる群から選択されるものである。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0029

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0029】

1,3,4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物の製造方法

本発明は、化学式 I で表される 1 , 3 , 4 - オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩の製造方法を提供する。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 0

【訂正方法】変更

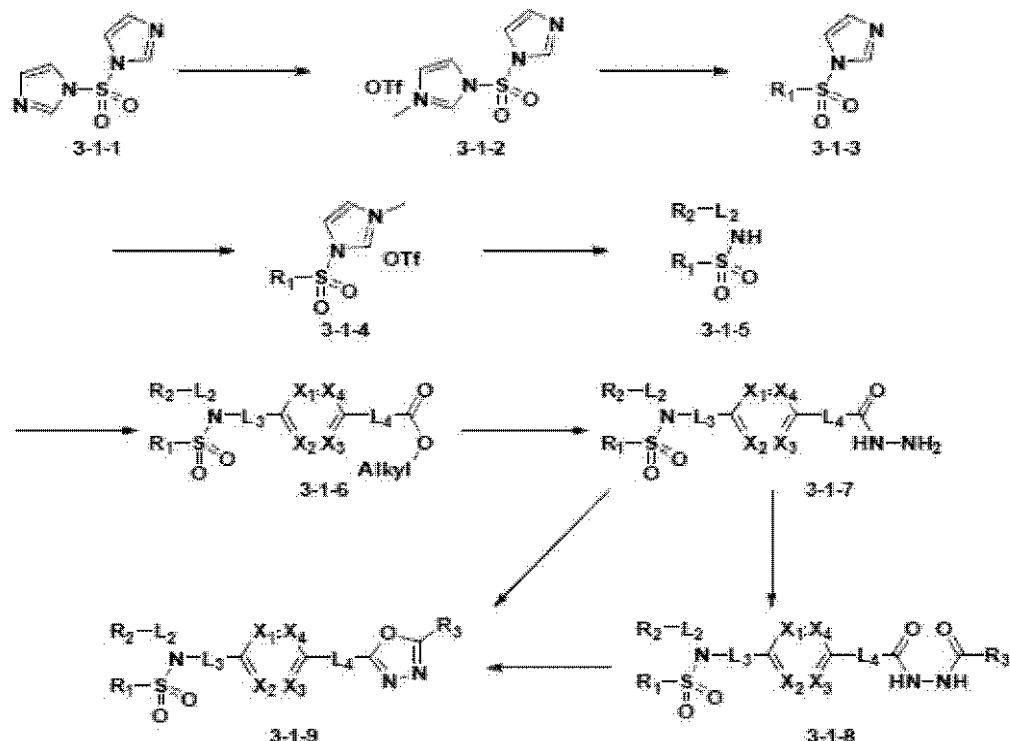
【訂正の内容】

【0 0 3 0】

化学式 I で表される 1 , 3 , 4 - オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩の好ましい製造方法は、下記反応式 1 ~ 反応式 6 の通りであり、当業者により適宜変形された製造方法もこれに含まれる。

【化 8】

【反応式 1】



【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

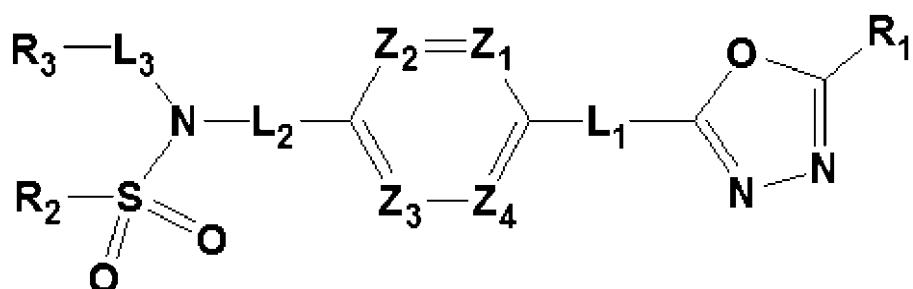
【0 0 3 8】

1 , 3 , 4 - オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物を含有する組成物、その用途、及びそれを用いた治療方法

本発明は、下記化学式 I で表される化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩を有効成分として含有するヒストン脱アセチル化酵素 6 (Histone de acetylase 6) の活性と関連する疾患の予防又は治療のための薬剤学的組成物を提供する。

【化14】

【化学式I】



前記化学式Iは、上記で定義した通りである。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0042

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0042】

本発明の薬剤学的組成物は、投与のために、前記化学式Iで表される化合物、その異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩に加え、薬剤学的に許容可能な担体を1種以上さらに含んでいてもよい。薬剤学的に許容可能な担体は、生理食塩水、滅菌水、リングル液、緩衝生理食塩水、デキストロース溶液、マルトデキストリン溶液、グリセロール、エタノール、及びこれらの成分のうち2成分以上を混合したものを用いてもよく、必要に応じて抗酸化剤、緩衝液、静菌剤など、別の通常の添加剤を添加してもよい。また、希釈剤、分散剤、界面活性剤、結合剤、及び潤滑剤をさらに添加して、水溶液、懸濁液、乳濁液などの注射用剤形、丸薬、カプセル、顆粒、又は錠剤に製剤化してもよい。したがって、本発明の組成物は、パッチ剤、液剤、丸薬、カプセル、顆粒、錠剤、坐剤等であってもよい。これらの製剤は、当業界で製剤化のために使われる通常の方法又はRemington's Pharmaceutical Science(最新版)、Mack Publishing Company, Easton PAに開示されている方法により製剤化してもよく、それぞれの疾患又は成分によって様々な製剤として製剤化してもよい。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0044

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0044】

本発明の前記医薬組成物は、前記化学式Iで表される化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩のほか、同一又は類似の薬効を示す有効成分を1種以上さらに含んでいてもよい。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0045

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0045】

本発明は、前記化学式Iで表される化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩の治療学的に有効な量の投与を含むヒストン脱アセチル化酵素6(Histone deacetylase 6)の活性と関連する疾患の予防又は治療方法を提供する。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0047

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0047】

また、本発明は、前記化学式Iで表される化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩を、ヒトを含む哺乳類に投与して選択的にH D A C 6を阻害する方法を提供する。

【誤訳訂正14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0049

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0049】

さらに本発明は、ヒストン脱アセチル化酵素6(H i s t o n e d e a c e t y l a s e 6)の活性と関連する疾患の治療のための薬剤の製造における、前記化学式Iで表される化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩の用途を提供しようとする。薬剤の製造のための前記化学式Iで表される化合物には、薬剤学的に許容される補助剤、希釈剤、担体などを混合してもよく、他の活性製剤とともに複合製剤として製造されることにより、相乗作用を有することができる。

【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0051

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0051】

本発明の前記化学式Iで表される化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩は、選択的にH D A C 6を阻害することができ、ヒストン脱アセチル化酵素6(H i s t o n e d e a c e t y l a s e)の活性と関連する疾患の予防又は治療効果に優れている。

【誤訳訂正16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0666

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0666】

上記[表2]に記載の通り、H D A C 1とH D A C 6の活性阻害試験の結果から本発明の1,3,4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩は、約142~7142倍の優れた選択的H D A C 6阻害活性を示すことを確認した。

【誤訳訂正17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0669

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0669】

その結果、本発明の1,3,4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩は、ミトコンドリアの軸索輸送速度に改善効果を示すことを確認した。

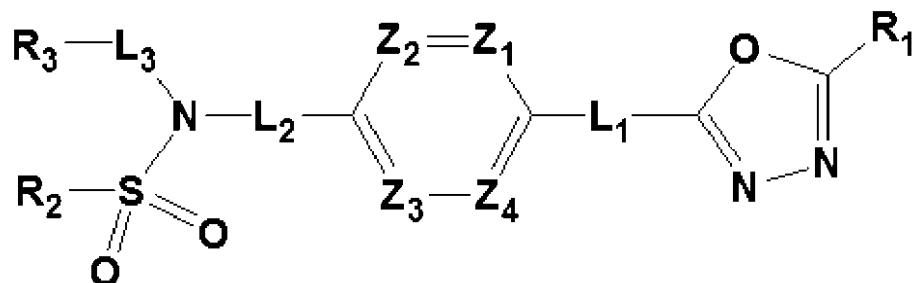
本発明の実施形態として例えば以下を挙げることができる。

[実施形態1]

下記化学式 I で表される 1 , 3 , 4 - オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩：

【化 258】

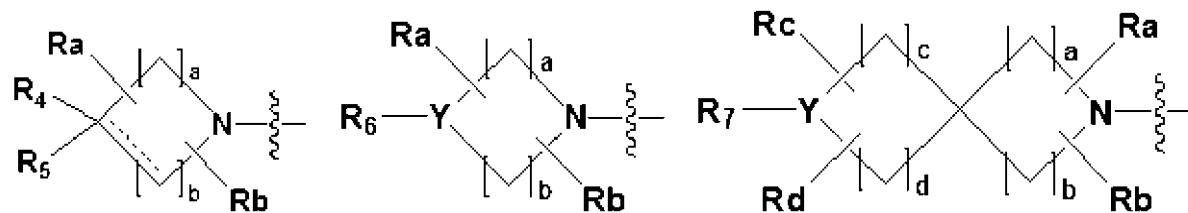
[化学式 I]



前記化学式 I において、

L₁、L₂、又はL₃は、それぞれ独立して、-(C₀-C₂アルキル)-であり；Z₁~Z₄は、それぞれ独立して、N又はCR^zであり、R^zは、-H又は-Xであり；R₁は、-CX₂H又は-CX₃であり；R₂は、

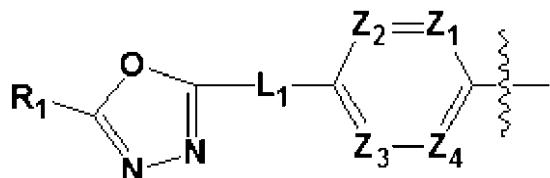
【化 259】

又は-NR₈R₉であり、ここで、Yは、-N-、-O-、又は-S(=O)₂-であり、a~dは、それぞれ独立して、1、2、又は3の整数であり、Ra~Rdは、それぞれ独立して、-H又は-(C₁-C₄アルキル)であり、点線は、単結合又は二重結合であり、R₄及びR₅は、それぞれ独立して、-H、-X、-(C₁-C₄アルキル)、アリール、又は-NR_eR_fであり[このとき、点線が二重結合である場合、R₅は、何でもない(n u l l)]、R_e及びR_fは、それぞれ独立して、-H又は-(C₁-C₄アルキル)であり、Yが-N-である場合、R₆及びR₇は、それぞれ独立して、-H、-(C₁-C₄アルキル)、-(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アルキル)、-C(=O)-(C₁-C₄アルキル)、-C(=O)-CF₃、-(C₁-C₄アルキル)-C(=O)-O(C₁-C₄アルキル)、-S(=O)₂-(C₁-C₄アルキル)、-(C₃-C₇シクロアルキル)、-(C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)、アリール、-(C₁-C₄アルキル)-アリール、ヘテロアリール、又はアミン保護基であり[このとき、-(C₁-C₄アルキル)の一つ以上のHは、-X又は-OHで置換されていてもよく、アリール、-(C₁-C₄アルキル)-アリール、又はヘテロアリールの一つ以上のHは、-X、-OH、又は-CF₃で置換されていてもよく、-(C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)は、環内にN、O、又はS原子を含んでいてもよい]、Yが-O-又は-S(=O)₂-である場合、R₆及びR₇は、何でもなく(n u l l)、R₈及びR₉は、それぞれ独立して、-H、-(C₁-C₄アルキル)、-(C₃-C

7 シクロアルキル)、-(C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)、-(C₁-C₄アルキル)- (C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)、アリール、ヘテロアリール、又は-(C₁-C₄アルキル)-アリールであり[このとき、-(C₃-C₇シクロアルキル)、-(C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)、-(C₁-C₄アルキル)-(C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)、-(C₁-C₄アルキル)-アリールの一つ以上のHは、-(C₁-C₄アルキル)、-C(=O)-O(C₁-C₄アルキル)、-S(=O)₂-(C₁-C₄アルキル)、又は-(C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)で置換されていてもよい]、

R₃は、-H、-(C₁-C₄アルキル)、-(C₁-C₄アルキル)-O(C₁-C₄アルキル)、-(C₁-C₄アルキル)-C(=O)-O(C₁-C₄アルキル)、-(C₃-C₇シクロアルキル)、-アリール、-ヘテロアリール、又は

【化260】



であり、

ここで、-(C₃-C₇シクロアルキル)、アリール、又はヘテロアリールの一つ以上のHは、それぞれ独立して、-X、-OH、-(C₁-C₄アルキル)、-CF₃、-(C₁-C₄アルキル)-(C₂-C₆ヘテロシクロアルキル)-(C₁-C₄アルキル)、-C(=O)-(C₁-C₄アルキル)、-C(=O)-O(C₁-C₄アルキル)、-O(C₁-C₄アルキル)、-OCF₃、-S(=O)₂-(C₁-C₄アルキル)、アリール、ヘテロアリール、又は-NR₁₁R₁₂で置換されていてもよく、

R₁₁及びR₁₂は、それぞれ独立して、-H又は-(C₁-C₄アルキル)であり、

R₁、L₁、Z₁、Z₂、Z₃、及びZ₄は、上記で定義した通りであり、そして

Xは、F、Cl、Br、又はIである。

【実施形態2】

前記化学式Iで表される化合物は、

前記化学式Iにおいて、

L₁又はL₃は、それぞれ独立して、-(C₀アルキル)-であり；

L₂は、-(C₁アルキル)-であり；

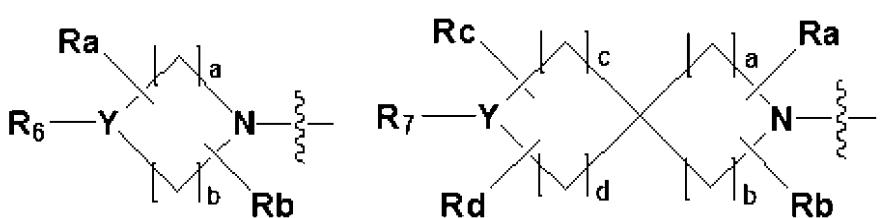
Z₁~Z₄は、それぞれ独立して、N又はCR^zであり、

R^zは、-H又は-Xであり；

R₁は、-CX₂H又は-CX₃であり；

R₂は、

【化261】



又は-NR₈R₉であり、

ここで、Yは、-N-、-O-、又は-S(=O)₂-であり、

a~dは、それぞれ独立して、1又は2の整数であり、

Ra~Rdは、それぞれ独立して、-H又は-(C₁-C₄アルキル)であり、

Yが-N-である場合、R₆及びR₇は、それぞれ独立して、-H、-(C₁-C₄アルキル)、-C(=O)-(C₁-C₄アルキル)、-S(=O)₂-(C₁-C₄アル

キル)、- (C₃ - C₇ シクロアルキル)、又は - (C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキル) であり [このとき、- (C₁ - C₄ アルキル) の一つ以上のHは、- X 又は - OHで置換されてもよく、- (C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキル) は、N、O、又はS原子を含んでいてもよい]、

Yが - O - 又は - S (= O) ₂ - である場合、R₆ 及び R₇ は、何でもなく (null)、

R₈ 及び R₉ は、それぞれ独立して、- H、- (C₁ - C₄ アルキル)、又は - (C₁ - C₄ アルキル) - (C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキル) であり [このとき、- (C₁ - C₄ アルキル) - (C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキル) の一つ以上のHは、- (C₁ - C₄ アルキル)、- C (= O) - (C₁ - C₄ アルキル)、- S (= O) ₂ - (C₁ - C₄ アルキル)、又は - (C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキル) で置換されてもよい]、

R₃ は、- アリール又は - ヘテロアリールであり、

(ここで、アリール又はヘテロアリールの一つ以上のHは、それぞれ独立して、- X で置換されてもよい)；そして

Xは、F、Cl、Br、又はIである、

実施形態1の記載の化学式Iで表される1, 3, 4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩。

[実施形態3]

前記化学式Iで表される化合物は、

前記化学式Iにおいて、

L₁ 又は L₃ は、それぞれ独立して、- (C₀ アルキル) - であり；

L₂ は - (C₁ アルキル) - であり；

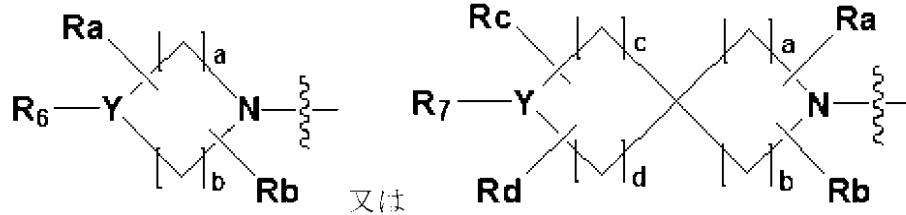
Z₁ ~ Z₄ は、それぞれ独立して、N又はCR² であり、

R² は、- H又は- X であり；

R₁ は、- CF₂H又は- CF₃ であり；

R₂ は、

【化262】



であり、

ここで、Yは、- N - 又は - S (= O) ₂ - であり、

a ~ d は、それぞれ独立して、1又は2の整数であり、

Ra ~ Rd は、それぞれ独立して、- H又は - (C₁ - C₄ アルキル) であり、

Yが - N - である場合、R₆ 及び R₇ は、それぞれ独立して、- H、- (C₁ - C₄ アルキル)、- C (= O) - (C₁ - C₄ アルキル)、- S (= O) ₂ - (C₁ - C₄ アルキル)、- (C₃ - C₇ シクロアルキル)、又は - (C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキル) であり [このとき、- (C₁ - C₄ アルキル) の一つ以上のHは、- X 又は - OHで置換されてもよく、- (C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキル) は、N、O、又はS原子を含んでいてもよい]、

Yが - S (= O) ₂ - である場合、R₆ 及び R₇ は、何でもなく (null)、

R₃ は、- アリール又は - ヘテロアリールであり、

(ここで、アリール又はヘテロアリールの一つ以上のHは、それぞれ独立して、- X で置換されてもよい)；そして

Xは、F、Cl、Br、又はIである、

実施形態2に記載の化学式Iで表される1, 3, 4-オキサジアゾールスルファミド誘

導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩。

[実施形態4]

前記化学式Iで表される化合物は、

前記化学式Iにおいて、

L₁又はL₃は、それぞれ独立して、-(C₀アルキル)-であり；

L₂は、-(C₁アルキル)-であり；

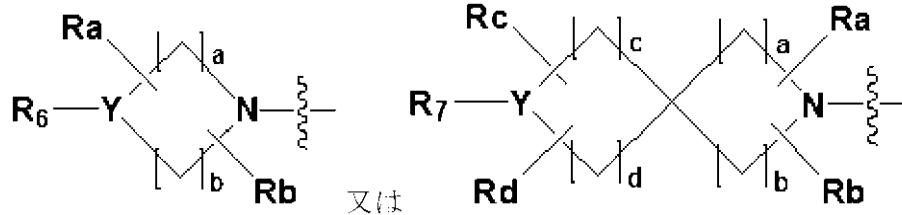
Z₁～Z₄は、それぞれ独立して、N又はCR²であり、

R²は、-H又は-Xであり；

R₁は、-CF₂H又は-CF₃であり；

R₂は、

【化263】



であり、

ここで、Yは、-N-又は-S(=O)₂-であり、

a及びbは、2であり、c及びdは、1であり、

Ra～Rdは、それぞれ独立して、-H又は-(C₁～C₄アルキル)であり、

Yが-N-である場合、R₆及びR₇は、それぞれ独立して、-H、-(C₁～C₄アルキル)、-C(=O)-(C₁～C₄アルキル)、-S(=O)₂-(C₁～C₄アルキル)、-(C₃～C₇シクロアルキル)、又は-(C₂～C₆ヘテロシクロアルキル)であり[このとき、-(C₁～C₄アルキル)の一つ以上のHは、-X又は-OHで置換されていてもよく、-(C₂～C₆ヘテロシクロアルキル)は、N、O、又はS原子を含んでいてもよい]、

Yが-S(=O)₂-である場合、R₆及びR₇は、何でもなく(nu11)、

R₃は、-アリール又は-ヘテロアリールであり、

(ここで、アリール又はヘテロアリールの一つ以上のHは、それぞれ独立して、-Fで置換されていてもよい)；そして

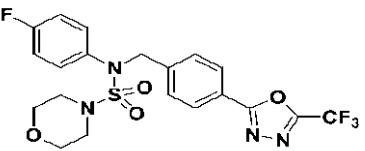
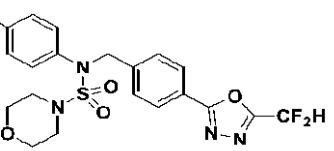
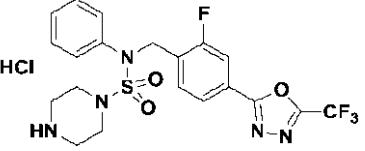
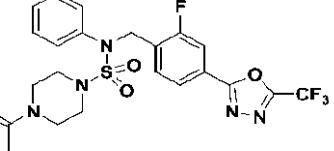
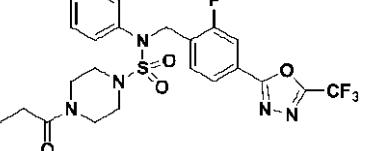
Xは、F又はC₁である、

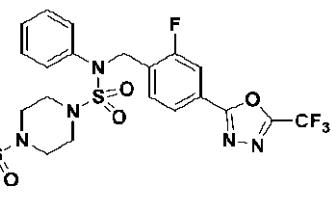
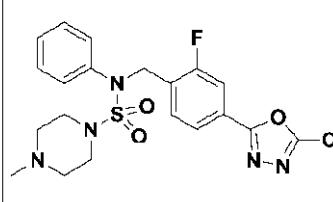
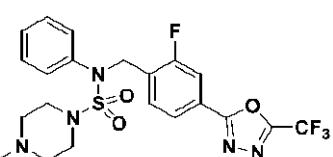
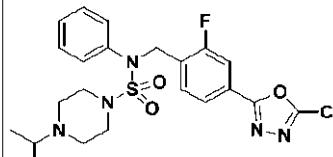
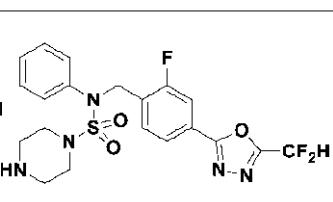
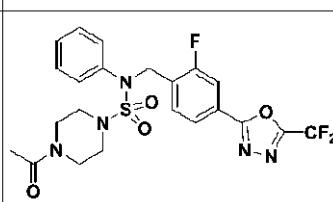
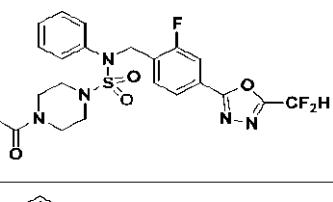
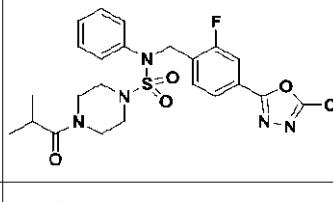
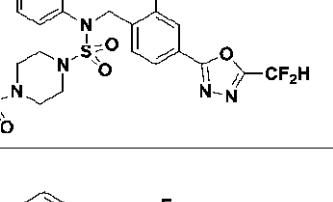
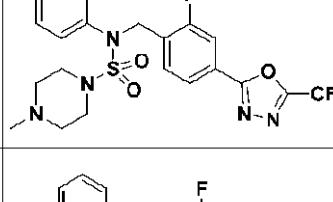
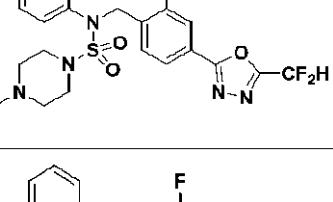
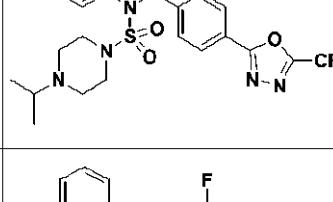
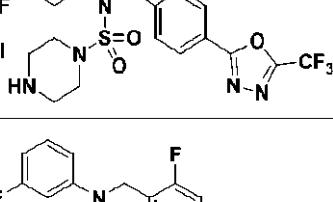
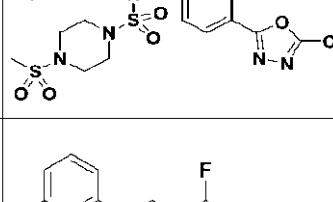
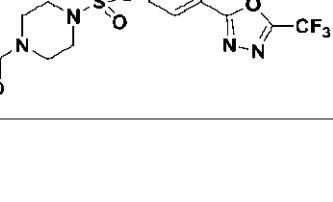
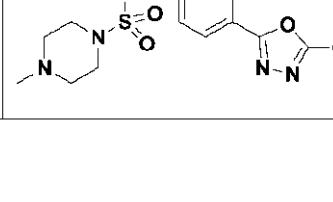
実施形態3に記載の化学式Iで表される1,3,4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩。

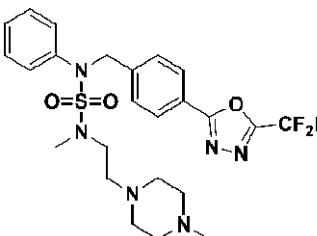
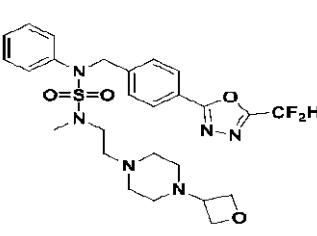
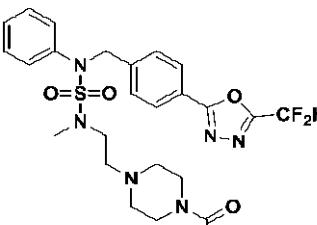
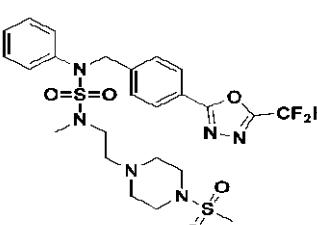
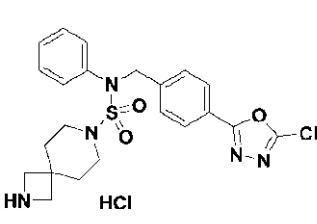
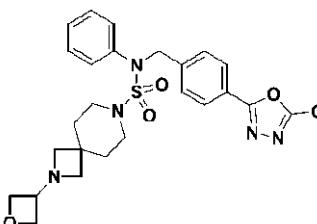
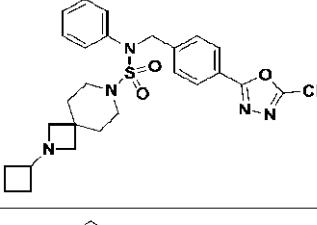
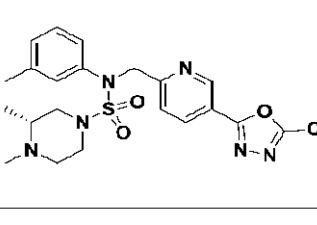
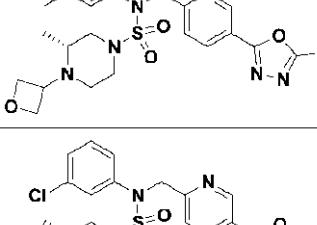
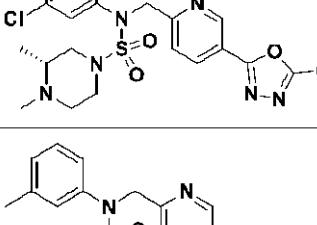
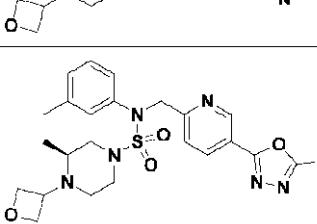
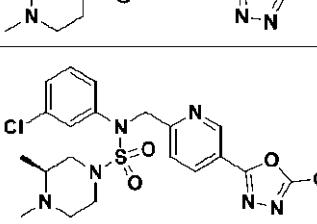
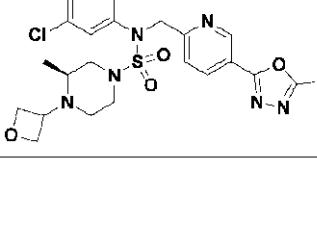
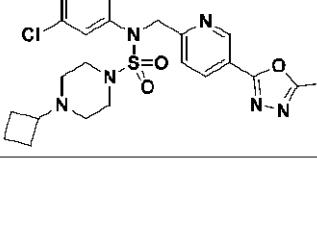
[実施形態5]

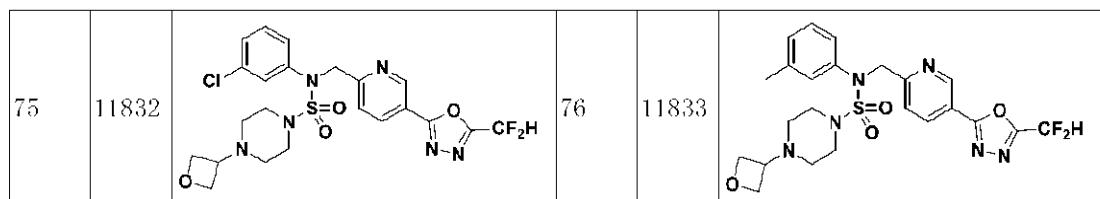
前記化学式Iで表される化合物は、下記表に記載の化合物からなる群から選択される、
実施形態1に記載の化学式Iで表される1,3,4-オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩：

【化 2 6 4】

実施例	化合物	構造	実施例	化合物	構造
1	11198		2	11199	
3	11293		4	11294	
5	11295		6	11296	

7	11297		8	11298	
9	11299		10	11300	
11	11301		12	11302	
13	11303		14	11304	
15	11305		16	11306	
17	11307		18	11308	
19	11309		20	11310	
21	11311		22	11312	

59	11702		60	11704	
61	11713		62	11714	
63	11787		64	11788	
65	11789		66	11823	
67	11824		68	11825	
69	11826		70	11827	
71	11828		72	11829	
73	11830		74	11831	



[実施形態 6]

前記化学式 I で表される化合物は、下記表に記載の化合物からなる群から選択される、
実施形態 5 に記載の化学式 I で表される 1 , 3 , 4 - オキサジアゾールスルファミド誘導
体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩：

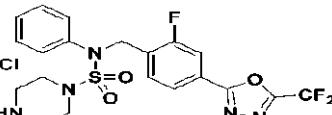
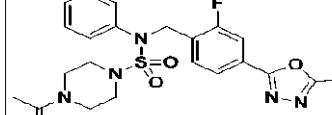
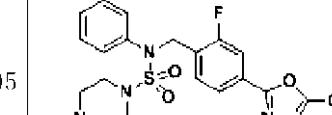
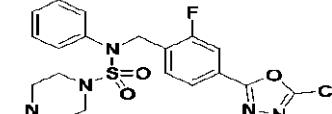
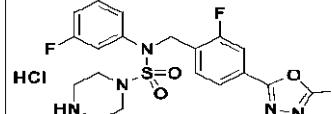
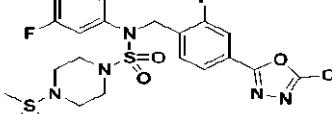
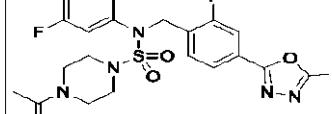
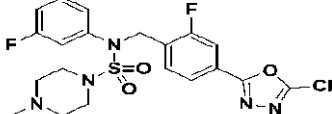
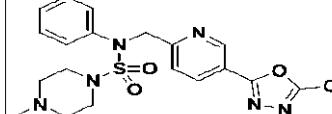
【化 2 6 5】

実施例	化合物	構造	実施例	化合物	構造
11	11301		12	11302	
13	11303		15	11305	
16	11306		17	11307	
18	11308		23	11313	
24	11314		25	11315	
26	11316		28	11318	
31	11321		33	11363	

「寒施形態」

前記化学式 I で表される化合物は、下記表に記載の化合物からなる群から選択される。実施形態 6 に記載の化学式 I で表される 1, 3, 4 - オキサジアゾールスルファミド誘導体化合物、その立体異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩：

【化 2 6 6】

実施例	化合物	構造	実施例	化合物	構造
11	11301		12	11302	
13	11303		15	11305	
16	11306		23	11313	
24	11314		25	11315	
26	11316		33	11363	

34	11379		35	11440	
36	11498		39	11574	
42	11641		49	11654	
50	11659		54	11670	
55	11671		56	11672	
68	11825		72	11829	
73	11830		74	11831	
75	11832				

[実施形態8]

実施形態1乃至実施形態7のいずれかによる化学式Iで表される化合物、又はその立体異性体、又は薬剤学的に許容可能なその塩を有効成分として含有する、ヒストン脱アセチル化酵素媒介疾患の予防又は治療のための薬剤学的組成物。

[実施形態9]

前記ヒストン脱アセチル化酵素媒介疾患は、感染性疾患、新生物(neoplasm)、内分泌、栄養及び代謝疾患、精神及び行動障害、神経疾患、眼及び付属器疾患、循環器

疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、皮膚及び皮下組織の疾患、筋骨格系及び結合組織の疾患、又は先天奇形、変形及び染色体異常から選択される、実施形態8に記載のヒストン脱アセチル化酵素媒介疾患の予防又は治療のための薬剤学的組成物。

[実施形態10]

実施形態1乃至実施形態7のいずれかによる化学式Iで表される化合物又はその立体異性体、又は薬剤学的に許容可能なその塩の治療学的に有効な量を投与するステップを含む、ヒストン脱アセチル化酵素媒介疾患の治療方法。

[実施形態11]

ヒストン脱アセチル化酵素媒介疾患の予防又は治療のための薬剤の製造における、実施形態1乃至実施形態7のいずれかによる化学式Iで表される化合物又はその立体異性体、又は薬剤学的に許容可能なその塩の用途。