

【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24年9月6日(2012.9.6)

【公表番号】特表2011-529857(P2011-529857A)

【公表日】平成23年12月15日(2011.12.15)

【年通号数】公開・登録公報2011-050

【出願番号】特願2011-520296(P2011-520296)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04	(2006.01)
A 6 1 K 31/437	(2006.01)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)
A 6 1 P 37/08	(2006.01)
A 6 1 P 11/06	(2006.01)
A 6 1 P 11/02	(2006.01)
A 6 1 P 11/00	(2006.01)
A 6 1 P 9/10	(2006.01)
A 6 1 P 37/02	(2006.01)
A 6 1 P 37/06	(2006.01)
A 6 1 P 21/00	(2006.01)
A 6 1 P 19/02	(2006.01)
A 6 1 P 25/00	(2006.01)
A 6 1 P 13/12	(2006.01)
A 6 1 P 1/04	(2006.01)
A 6 1 P 17/00	(2006.01)
A 6 1 P 17/06	(2006.01)
A 6 1 P 17/04	(2006.01)
A 6 1 P 25/08	(2006.01)
A 6 1 P 9/00	(2006.01)
A 6 1 P 25/28	(2006.01)
A 6 1 P 25/16	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D 471/04	1 0 2
C 0 7 D 471/04	C S P
A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/00	

A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 9/10 1 0 3

【手続補正書】

【提出日】平成24年7月23日(2012.7.23)

【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

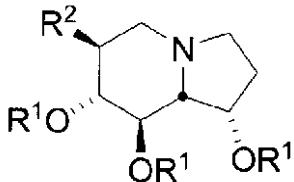
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化23】



(I)

の化合物、又は薬学的に許容されるその塩であって、

式中、

各R¹は独立に非妨害性置換基であり、

R²はNR³₂であって、各R³は場合によっては独立に非妨害性置換基であり、

ただし、各R¹がHであるときには、R²はNH(COCH₃)、NH(CO(CH₂)₂CH₃)、NH(ベンゾイル)、NH₂、NH(CH₃)、NH(CH₂CH=CH₂)、NH((CH₂)₃CH₃)、NH(CH₂CH(CH₃)₂)、NH(CH(CH₃)(CH₂CH₃))、NH(CH(CH₃))(CH₂CH₂CH₃)、NH(ベンジル)、NH(CH₂CH₂OCH₃)、N(CH₂CH₃)₂、N(CH₂CH₃)((CH₂)₃CH₃)、NH(CH₂)₇CH₃、N(COCH₃)(ベンジル)、N₃及びN(CH₂CH₂OH)₂ではなく、又は各R¹がC(O)CH₃であるときには、R²はNH(COCH₃)、NH₂、N₃及びN(CH₂CH₃)₂ではない、式(I)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

各R¹が別のR¹と結合して追加の環構造を形成してもよい、請求項1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

R¹がH又はC(O)CH₃である、請求項1若しくは2に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

前記非妨害性置換基が、アルキル、分枝アルキル、アルケニル、分枝アルケニル、アルキニル、分枝アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、アリールアルキニル及び

ヘテロアリールアルキルニルからなる群の1個以上から選択され、その各々が1個以上のヘテロ原子又は追加の非妨害性置換基で場合によっては置換されていてもよい、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】

前記非妨害性置換基が、P、O、S、N、F、Cl、Br、I又はBから選択される1個以上のヘテロ原子を含む、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】

前記非妨害性置換基が場合によっては置換された、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】

前記化合物が、表1に記載の化合物の1個以上を除外するという条件での、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】

前記化合物がプロドラッグである、請求項1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

前記化合物が、O-Glycoprotein 2-Acetylaminod-2-Deoxy-D-Glucosidase (O-GlcNAc-Ase)を選択的に阻害する、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項10】

前記化合物がO-GlcNAc-Aseに選択的に結合する、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項11】

前記化合物が2-Acetylaminod-2-Deoxy-D-Glucosidase (O-GlcNAc)の切断を選択的に阻害する、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項12】

前記O-GlcNAc-Aseがほ乳動物のO-GlcNAc-Aseである、請求項9に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項13】

前記化合物がほ乳動物のヘキソサミニダーゼを実質的に阻害しない、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

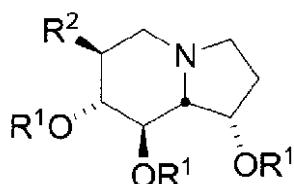
【請求項14】

薬学的に許容される担体と組み合わせて、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を含む、薬剤組成物。

【請求項15】

O-GlcNAc-Aseの選択的阻害を必要とする被験体においてO-GlcNAc-Aseを選択的に阻害するための組成物であって、該組成物は、有効量の式(I)：

【化24】



(I)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含み、

式中、

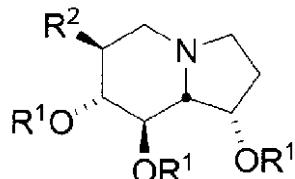
各 R¹ は独立に非妨害性置換基であり、

R² は N R³₂ であって、各 R³ は場合によっては独立に非妨害性置換基である、組成物。

【請求項 1 6】

O - G 1 c N A c レベルの上昇を必要とする被験体において O - G 1 c N A c レベルを上昇させるための組成物であって、該組成物は、有効量の式 (I) :

【化 2 5】



(I)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含み、

式中、

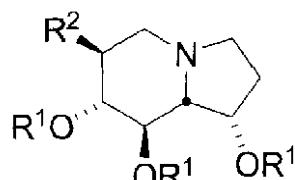
各 R¹ は独立に非妨害性置換基であり、

R² は N R³₂ であって、各 R³ は場合によっては独立に非妨害性置換基である、組成物。

【請求項 1 7】

O - G 1 c N A c アーゼによって調節される状態の処置を必要とする被験体において O - G 1 c N A c アーゼによって調節される状態を処置するための組成物であって、該組成物は、有効量の式 (I) :

【化 2 6】



(I)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含み、

式中、

各 R¹ は独立に非妨害性置換基であり、

R² は N R³₂ であって、各 R³ は場合によっては独立に非妨害性置換基である、組成物。

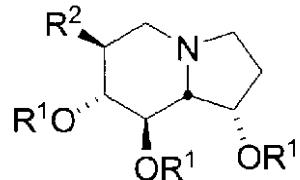
【請求項 1 8】

前記状態が、炎症性疾患、アレルギー、ぜん息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏、アテローム性動脈硬化症、間質性肺疾患 (ILD)、特発性肺線維症、リウマチ様関節炎に付随する ILD、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎又は皮膚筋炎、全身アナフィラキシー又は過敏反応、薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー、自己免疫疾患、リウマチ様関節炎、乾せん性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶、同種移植片拒絶、移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症、乾せん、T細胞媒介性乾せん、炎症性皮膚疾患、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹、血管炎、壊死性、皮膚性及び過敏性血管炎、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、固形臓器移植拒絶、心臓移植拒絶、肺移植拒絶、肝移植拒絶、腎臓移植拒絶、すい臓移植拒

絶、腎臓同種移植、肺同種移植、てんかん、とう痛、脳卒中、神経保護からなる群の一つ以上から選択される、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

神経変性疾患、タウオパチー、がん及びストレスからなる群より選択される状態の処置を必要とする被験体において神経変性疾患、タウオパチー、がん及びストレスからなる群より選択される状態を処置するための組成物であって、該組成物は、有効量の式 (I) :



(I)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含み、

式中、

各 R¹ は独立に非妨害性置換基であり、

R² は N R³ であって、各 R³ は場合によっては独立に非妨害性置換基である、組成物。

【請求項 20】

前記状態が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症 (ALSci)、好銀性グレイン認知症、ブルート病、大脳皮質基底核変性症 (CBD)、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、ダウン症候群、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、17番染色体に連鎖したパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症 (FTDP-17)、ゲルストマン シュトロイスラー シャインカー病、ニアドロープのパーキンソニズム、ハレルフォルデン - スパッツ病 (脳の鉄沈着を伴う神経変性 1 型)、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン ピック病 (C 型)、淡蒼球橋黒質変性、グアムのパーキンソニズム認知症複合、ピック病 (PiD)、脳炎後パーキンソニズム (PEP)、(クロイツフェルト ヤーコブ病 (CJD)、変異型クロイツフェルト ヤーコブ病 (vCJD)、致死性家族性不眠症及びクールーを含めた) プリオン病、進行性超皮質性神経こう症、進行性核上性麻痺 (PSP)、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、ハンティングトン病、及びパーキンソン病からなる群の一つ以上から選択される、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記ストレスが心障害である、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記心障害が、虚血、出血、血液量減少性ショック、心筋梗塞、心血管インターベンション手順、心臓バイパス手術、線溶療法、血管形成術及びステント留置からなる群の一つ以上から選択される、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

R¹ が H 又は C (O) CH₃ である、請求項 15 から 22 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

R² が NH (COCH₃) である、請求項 15 から 23 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記化合物が、表 1 に記載の化合物の 1 種類以上からなる群より選択される、請求項 15 から 22 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記被験体におけるO-GlcNAcレベルは、前記組成物が投与されると増加される、請求項15から25のいずれか一項に記載の組成物。

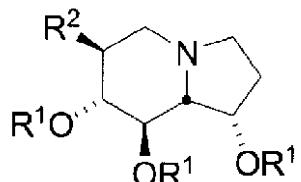
【請求項 27】

前記被験体がヒトである、請求項15から26のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

医薬品の調製における、有効量の式（I）：

【化28】



(I)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩の使用であって、

式中、

各R¹は独立に非妨害性置換基であり、

R²はNR³₂であって、各R³は場合によっては独立に非妨害性置換基である、使用

。

【請求項 29】

前記医薬品が、O-GlcNAcアーゼを選択的に阻害するため、O-GlcNAcレベルを増加させるため、O-GlcNAcアーゼによって調節される状態を処置するため、又は神経変性疾患、タウオパチー、がん若しくはストレスを処置するためのものである、請求項28に記載の使用。

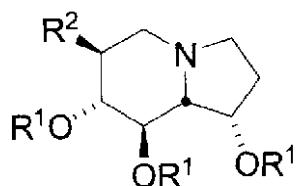
【請求項 30】

O-GlcNAcアーゼの選択的インヒビターをスクリーニングするインビトロでの方法であって、該方法は、

a) 第1の試料を試験化合物と接触させる工程、

b) 第2の試料を式（I）：

【化29】



(I)

の化合物と接触させる工程であって、

式中、

各R¹は独立に非妨害性置換基であり、

R²はNR³₂であって、各R³は場合によっては独立に非妨害性置換基である、工程

、

c) 該第1及び第2の試料中のO-GlcNAcアーゼの阻害レベルを決定する工程を含み、

該試験化合物が式（I）の化合物と比較して同等以上のO-GlcNAcアーゼの阻害を示す場合に、該試験化合物がO-GlcNAcアーゼの選択的インヒビターである、方法。

【手続補正2】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0003****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0003】**

O-GlcNAc修飾タンパク質は、例えば、転写^{9～12}、プロテアソーム分解¹³及び細胞シグナル伝達¹⁴を含めて、生命維持に必要な広範囲の細胞機能を調節する。O-GlcNAcは、多数の構造タンパク質上にも見られる^{15～17}。例えば、O-GlcNAcは、ニューロフィラメントタンパク質^{18, 19}、シナプシン^{6, 20}、シナプシン特異的クラスリン集合タンパク質APP-37、及びアンキリンG¹⁴を含めて、幾つかの細胞骨格タンパク質上に見いだされた。O-GlcNAc修飾は、脳に豊富であることが見いだされた^{21, 22}。O-GlcNAc修飾は、アルツハイマー(Azheimer)病(AD)及びがんを含めて、幾つかの疾患の原因に明白に関係しているタンパク質上にも見いだされた。

【手続補正3】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0004****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0004】**

例えば、ダウン(Down)症候群、ピック(Pick)病、ニーマンピック(Niemann-Pick)病C型、及び筋萎縮性側索硬化症(ALS)を含めて、AD及び幾つかの関連タウオパチーは、神経原線維変化(NFT)の発生によってある程度特徴づけられることが十分に証明されている。これらのNFTは、二重らせん状細線維(PHF)の凝集体であり、異常な形態の細胞骨格タンパク質「タウ」で構成される。通常、タウは、ニューロン内のタンパク質及び栄養素の分配に不可欠である微小管の重要な細胞ネットワークを安定化する。しかし、AD患者では、タウは過剰リン酸化(hyperphosphorylate)され、その正常機能を破壊し、PHFを形成し、最終的に凝集してNFTを形成する。ヒト脳にはタウの6種類のアイソフォームが見られる。AD患者では、タウの全6種類のアイソフォームがNFT中に見られ、すべてが著しく過剰リン酸化されている^{23, 24}。健全な脳組織中のタウは、2又は3個のリン酸基しか持たないのに対して、AD患者の脳中に見られるタウは、平均8個のリン酸基を有する^{25, 26}。AD患者の脳中のNFTレベルと認知症の重症度との明瞭な対応は、ADにおけるタウ機能不全の重要な役割を強く裏付けている^{27, 28}。タウのこの過剰リン酸化の正確な原因は、把握されないままである。したがって、a)タウ過剰リン酸化の分子生理学的根拠を解明し²⁹、b)アルツハイマー病の進行を停止させ、さらには逆転できることを期待して、タウ過剰リン酸化を抑制することができる戦略を突きとめること^{30～33}に、かなりの努力が払われてきた。これまで、幾つかのキナーゼの上方制御が、タウの過剰リン酸化に関与し得ることが幾つかの証拠によって示唆されたが^{21, 34, 35}、ごく最近では、この過剰リン酸化の別の根拠が提出された²¹。

【手続補正4】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0011****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0011】**

高レベルのO-GlcNAcタンパク質修飾が、虚血、出血、血液量増加性ショック、及びカルシウムパラドックスに起因するストレスを含めて、心組織におけるストレスの病原性作用に対する保護作用をもたらすことを示す証拠も多数ある。例えば、グルコサミン

投与によるヘキソサミン生合成経路（HBP）の活性化は、虚血／再灌流^{6 4 ~ 7 0}、外傷性出血^{7 1 ~ 7 3}、血液量増加性ショック^{7 4}及びカルシウムパラドックス^{6 4 , 7 5}の動物モデルにおいて保護作用を示すことが実証された。さらに、強力な証拠によれば、これらの心保護作用は高レベルのタンパク質O-GlcNAc修飾によって媒介される^{6 4 , 6 5 , 6 7 , 7 0 , 7 2 , 7 5 ~ 7 8}。O-GlcNAc修飾が、パーキンソン（Parkinson）病及びハンティングトン（Huntington）病を含めて、種々の神経変性疾患においてある役割を果たす証拠もある^{7 9}。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

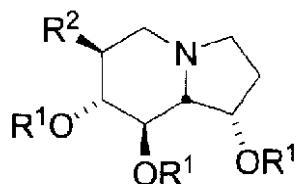
【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

【化2】



(I)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を被験体に投与することによって、O-GlcNAcアーゼを選択的に阻害する方法、又はそれを必要とする被験体におけるO-GlcNAcアーゼを阻害する方法、又はO-GlcNAcレベルを増加させる方法、又はそれを必要とする被験体における神経変性疾患、タウオパチー、がん若しくはストレスを処置する方法を提供する。式中、各R¹は独立に非妨害性置換基でもよく、R²はNR³₂でもよく、各R³は場合によっては独立に非妨害性置換基でもよい。状態は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALSci）、好銀性グレイン認知症、ブルート（Bluit）病、大脳皮質基底核変性症（CBD）、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、ダウン症候群、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、17番染色体に連鎖したパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症（FTDP-17）、ゲルストマン シュトロイスラー シャインカー（Gerstmann-Straussler-Scheinker）病、グアドループの（Guadeloupean）パーキンソニズム、ハレルフォルデン-スパッツ（Hallevorden-Spatz）病（脳の鉄沈着を伴う神経変性1型）、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン ピック病（C型）、淡蒼球橋黒質変性（pallido-ponto-nigral degeneration）、グアムのパーキンソニズム認知症複合、ピック病（PiD）、脳炎後パーキンソニズム（PEP）、（クロイツフェルト ヤーコブ（Creutzfeldt-Jakob）病（CJD）、変異型クロイツフェルト ヤーコブ病（vCJD）、致死性家族性不眠症及びクールーを含めた）プリオン病、進行性超皮質性（supercortical）神経こう症、進行性核上性麻ひ（PSP）、リチャードソン（Richardson）症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症（tangle-only dementia）、ハンティングトン病、又はパーキンソン病であり得る。ストレスは、心障害、例えば、虚血、出血、血液量減少性ショック、心筋梗塞、心血管インターベンション手順、心臓バイパス手術、線溶療法、血管形成術又はステント留置であり得る。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

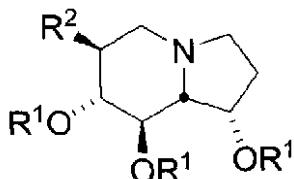
【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 3】

【化 3】



(I)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を該被験体に投与することによって、神経変性疾患、タウオパチー、がん又はストレスを除く、O - G l c N A c アーゼ媒介性状態を処置する方法を提供する。式中、各 R¹ は独立に非妨害性置換基でもよく、R² は N R³₂ でもよく、各 R³ は場合によっては独立に非妨害性置換基でもよい。一部の実施形態においては、状態は、ぜん息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏、アテローム性動脈硬化症、間質性肺疾患（ILD）（例えば、特発性肺線維症、又はリウマチ様関節炎に付随するILD、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン（Sjögren）症候群、多発性筋炎又は皮膚筋炎）などの炎症性又はアレルギー疾患；全身アナフィラキシー又は過敏反応、薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー；リウマチ様関節炎、乾せん性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、同種移植片拒絶又は移植片対宿主病を含めた移植片拒絶などの自己免疫疾患；クローン（Crohn）病、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患；脊椎関節症；強皮症；皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹などの（T細胞媒介性乾せんを含めた）乾せん及び炎症性皮膚疾患；血管炎（例えば、壊死性、皮膚性及び過敏性血管炎）；好酸球性筋炎（eosinophilic myotis）及び好酸球性筋膜炎；移植片拒絶、特に、ただしそれだけに限定されないが、心臓、肺、肝臓、腎臓、すい臓移植などの固形臓器移植（例えば、腎臓及び肺同種移植）；てんかん；とう痛；脳卒中、例えば、脳卒中後の神経保護であり得る。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 9】

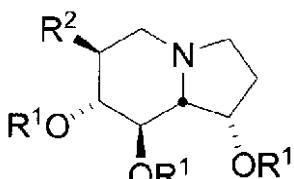
本発明のこの概要は、本発明のすべての特徴を必ずしも記述するものではない。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

（項目 1）

式（I）：

【化 2 3】



(I)

の化合物、又は薬学的に許容されるその塩であって、

式中、

各 R¹ は独立に非妨害性置換基であり、

R² は N R³、であって、各 R³ は場合によっては独立に非妨害性置換基であり、
ただし、各 R¹ が H であるときには、R² は NH(COCH₃)、NH(CO(CH₂CH₃))、NH(ベンゾイル)、NH₂、NH(CH₃)、NH(CH₂CH=CH₂)、NH((CH₂)₃CH₃)、NH(CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、NH(CH(CH₃)(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、NH(ベンジル)、NH(CH₂CH₂OCH₃)、N(CH₂CH₃)₂、N(CH₂CH₃)((CH₂)₃CH₃)、NH(CH₂)₇CH₃、N(COCH₃)(ベンジル)、N₃ 及び N(CH₂CH₂OH)₂ ではなく、又は各 R¹ が C(O)CH₃ であるときには、R² は NH(COCH₃)、NH₂、N₃ 及び N(CH₂CH₃)₂ ではない、式(I) の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

(項目2)

各 R¹ が別の R¹ と結合して追加の環構造を形成してもよい、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R¹ が H 又は C(O)CH₃ である、項目1又は2に記載の化合物。

(項目4)

前記非妨害性置換基が、アルキル、分枝アルキル、アルケニル、分枝アルケニル、アルキニル、分枝アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、アリールアルキニル及びヘテロアリールアルキルニルからなる群の1個以上から選択され、その各々が1個以上のヘテロ原子又は追加の非妨害性置換基で場合によっては置換されていてもよい、項目1から3のいずれか一項に記載の化合物。

(項目5)

前記非妨害性置換基が、P、O、S、N、F、Cl、Br、I 又はBから選択される1個以上のヘテロ原子を含む、項目1から4のいずれか一項に記載の化合物。

(項目6)

前記非妨害性置換基が場合によっては置換された、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物。

(項目7)

前記化合物が、表1に記載の化合物の1個以上を除外するという条件での、項目1から6のいずれか一項に記載の化合物。

(項目8)

前記化合物がプロドラッグである、項目1に記載の化合物。

(項目9)

前記化合物が、O-グリコプロテイン2-アセトアミド-2-デオキシ--D-グルコピラノシダーゼ(O-GlcNAcアーゼ)を選択的に阻害する、項目1から8のいずれか一項に記載の化合物。

(項目10)

前記化合物がO-GlcNAcアーゼに選択的に結合する、項目1から9のいずれか一項に記載の化合物。

(項目11)

前記化合物が2-アセトアミド-2-デオキシ--D-グルコピラノシド(O-GlcNAc)の切断を選択的に阻害する、項目1から10のいずれか一項に記載の化合物。

(項目12)

前記O-GlcNAcアーゼがほ乳動物のO-GlcNAcアーゼである、項目9に記載の化合物。

(項目13)

前記化合物がほ乳動物のヘキソサミニダーゼを実質的に阻害しない、項目1から12

のいずれか一項に記載の化合物。

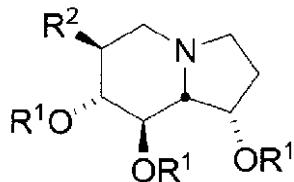
(項目14)

薬学的に許容される担体と組み合わせて、項目1から13のいずれか一項に記載の化合物を含む、薬剤組成物。

(項目15)

O-GlcNAcアーゼの選択的阻害を必要とする被験体においてO-GlcNAcアーゼを選択的に阻害する方法であって、該方法は、有効量の式(I)：

【化24】



(I)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を該被験体に投与することを含み、

式中、

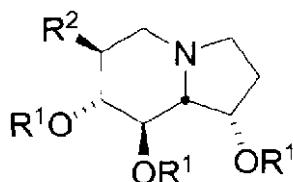
各R¹は独立に非妨害性置換基であり、

R²はNR³, であって、各R³は場合によっては独立に非妨害性置換基である、方法。

(項目16)

O-GlcNAcレベルの上昇を必要とする被験体においてO-GlcNAcレベルを上昇させる方法であって、該方法は、有効量の式(I)：

【化25】



(I)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を該被験体に投与することを含み、

式中、

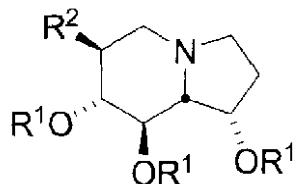
各R¹は独立に非妨害性置換基であり、

R²はNR³, であって、各R³は場合によっては独立に非妨害性置換基である、方法。

(項目17)

処置を必要とする被験体においてO-GlcNAcアーゼによって調節される状態を処置する方法であって、該方法は、有効量の式(I)：

【化26】



(I)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を該被験体に投与することを含み、

式中、

各R¹は独立に非妨害性置換基であり、

R²はNR³であって、各R³は場合によっては独立に非妨害性置換基である、方法。

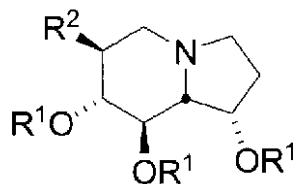
(項目18)

前記状態が、炎症性疾患、アレルギー、ぜん息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏、アテローム性動脈硬化症、間質性肺疾患（ILD）、特発性肺線維症、リウマチ様関節炎に付随するILD、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎又は皮膚筋炎、全身アナフィラキシー又は過敏反応、薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー、自己免疫疾患、リウマチ様関節炎、乾せん性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶、同種移植片拒絶、移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症、乾せん、T細胞媒介性乾せん、炎症性皮膚疾患、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹、血管炎、壊死性、皮膚性及び過敏性血管炎、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、固形臓器移植拒絶、心臓移植拒絶、肺移植拒絶、肝移植拒絶、腎臓移植拒絶、すい臓移植拒絶、腎臓同種移植、肺同種移植、てんかん、とう痛、脳卒中、神経保護からなる群の一つ以上から選択される、項目17に記載の方法。

(項目19)

処置を必要とする被験体において神経変性疾患、タウオパチー、がん及びストレスからなる群より選択される状態を処置する方法であって、該方法は、有効量の式(I)：

【化27】



(I)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を該被験体に投与することを含み、

式中、

各R¹は独立に非妨害性置換基であり、

R²はNR³であって、各R³は場合によっては独立に非妨害性置換基である、方法。

(項目20)

前記状態が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALSci）、好銀性グレイン認知症、ブルート病、大脳皮質基底

核変性症（C B D）、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、ダウン症候群、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、17番染色体に連鎖したパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症（F T D P - 17）、ゲルストマン シュトロイスラー シャインカー病、グアドループのパーキンソニズム、ハレルフォルデン - スパツツ病（脳の鉄沈着を伴う神経変性1型）、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン ピック病（C型）、淡蒼球橋黒質変性、グアムのパーキンソニズム認知症複合、ピック病（P i D）、脳炎後パーキンソニズム（P E P）、（クロイツフェルト ヤーコブ病（C J D）、変異型クロイツフェルト ヤーコブ病（v C J D）、致死性家族性不眠症及びクールーを含めた）プリオン病、進行性超皮質性神経こう症、進行性核上性麻ひ（P S P）、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、ハンティングトン病、及びパーキンソン病からなる群の一つ以上から選択される、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記ストレスが心障害である、項目19に記載の方法。

(項目22)

前記心障害が、虚血、出血、血液量減少性ショック、心筋梗塞、心血管インターベンション手順、心臓バイパス手術、線溶療法、血管形成術及びステント留置からなる群の一つ以上から選択される、項目21に記載の方法。

(項目23)

R¹がH又はC(O)CH₃である、項目15から22のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

R²がNH(COCH₃)である、項目15から23のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

前記化合物が、表1に記載の化合物の1種類以上からなる群より選択される、項目15から22のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

前記投与が前記被験体におけるO-GlcNAcレベルを増加させる、項目15から25のいずれか一項に記載の方法。

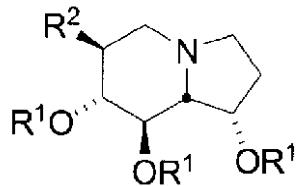
(項目27)

前記被験体がヒトである、項目15から26のいずれか一項に記載の方法。

(項目28)

医薬品の調製における、有効量の式（I）：

【化28】



(I)

の化合物の化合物又は薬学的に許容されるその塩の使用であって、

式中、

各R¹は独立に非妨害性置換基であり、

R²はNR³₂であって、各R³は場合によっては独立に非妨害性置換基である、使用。

(項目29)

前記医薬品が、O-GlcNAcアーゼを選択的に阻害するため、O-GlcNAcレベルを増加させるため、O-GlcNAcアーゼによって調節される状態を処置するため

、又は神経変性疾患、タウオパチー、がん若しくはストレスを処置するためのものである
、項目28に記載の使用。

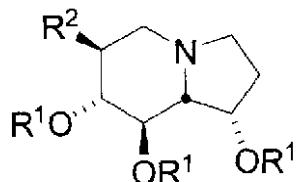
(項目30)

O-GlcNAcアーゼの選択的インヒビターをスクリーニングする方法であって、該
方法は、

a) 第1の試料を試験化合物と接触させる工程、

b) 第2の試料を式(I):

【化29】



(I)

の化合物と接触させる工程であって、

式中、

各R¹は独立に非妨害性置換基であり、

R²はNR³である、各R³は場合によっては独立に非妨害性置換基である、工程

c) 該第1及び第2の試料中のO-GlcNAcアーゼの阻害レベルを決定する工程
を含み、

該試験化合物が式(I)の化合物と比較して同等以上のO-GlcNAcアーゼの阻害
を示す場合に、該試験化合物がO-GlcNAcアーゼの選択的インヒビターである、方
法。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

一部の実施形態においては、本発明の化合物は、タウリン酸化及びNFT形成を減少させる薬剤として有用である。一部の実施形態においては、化合物は、したがって、アルツハイマー病及び関連タウオパチーの処置に有用である。一部の実施形態においては、化合物は、したがって、タウO-GlcNAcレベルの増加の結果として、タウリン酸化を低下させ、NFT形成を減少させることによって、アルツハイマー病及び関連タウオパチーを処置することができる。一部の実施形態においては、化合物は、O-GlcNAc修飾ポリペプチド又はタンパク質上のO-GlcNAc修飾レベルを増加させ、したがってかかるO-GlcNAc修飾の増加に反応する障害の処置に有用である。これらの障害としては、神経変性、炎症性、心血管性及び免疫調節性疾患が挙げられるが、それだけに限定されない。一部の実施形態においては、化合物は、グリコシダーゼ酵素の活性を阻害するその能力に関連した他の生物学的活性の結果としても有用である。別の実施形態においては、本発明の化合物は、細胞及び生物体レベルにおけるO-GlcNAcの生理学的役割の研究における貴重なツールである。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0083

【補正方法】変更

【補正の内容】**【0083】****(治療指標)**

本発明は、O-GlcNAcアーゼ酵素によって、又はO-GlcNAc修飾タンパク質レベルによって、直接又は間接的に調節される状態、例えば、O-GlcNAcアーゼ酵素の阻害、又はO-GlcNAc修飾タンパク質レベルの上昇が有利である状態を処置する方法を提供する。かかる状態としては、縁内障、統合失調症、タウオパチー、例えばアルツハイマー病、神経変性疾患、循環器疾患、炎症に付随する疾患、免疫抑制に付随する疾患、及びがんが挙げられるが、それだけに限定されない。本発明の化合物は、O-GlcNAcアーゼの欠乏若しくは過剰発現又はO-GlcNAcの蓄積若しくは枯渇に関連した疾患又は障害、又はグリコシダーゼ阻害療法に反応する任意の疾患若しくは障害の処置にも有用である。かかる疾患及び障害としては、縁内障、統合失調症、アルツハイマー病(AD)などの神経変性疾患、又はがんが挙げられるが、それだけに限定されない。かかる疾患及び障害は、酵素OGTの蓄積又は欠乏に関連した疾患又は障害も含み得る。O-GlcNAc残基によって修飾されるタンパク質を発現する標的細胞を保護又は処理する方法も含まれる。O-GlcNAc残基による修飾の調節不全は、疾患又は病状をもたらす。本明細書では「処置」という用語は、処置、防止及び回復を含む。

【手続補正10】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0084****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0084】**

別の実施形態においては、本発明は、獣医学的及びヒト被験体などの動物被験体において、タンパク質O-GlcNAc修飾レベルを高めるか又は上昇させる方法を提供する。このO-GlcNAcレベルの上昇は、アルツハイマー病の防止又は処置、他の神経変性疾患(例えば、パークリンソン病、ハンティングトン病)の防止又は処置、神経保護作用の付与、心組織損傷防止、及び炎症又は免疫抑制に付随する疾患の処置に有用であり得る。

【手続補正11】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0087****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0087】**

一般に、本発明の方法は、本発明による化合物をそれを必要とする被験体に投与することによって、又は細胞若しくは試料を本発明による化合物、例えば、治療有効量の式(I)の化合物を含む薬剤組成物と接触させることによって、実施される。より具体的には、本発明の方法は、O-GlcNAcタンパク質修飾の調節が関係する障害、又は本明細書に記載の任意の状態の処置に有用である。対象となる病態としては、アルツハイマー病(AD)及び関連する神経変性タウオパチーが挙げられ、微小管結合タンパク質タウの異常な過剰リン酸化が病因に関係する。一部の実施形態においては、化合物は、タウ上で高O-GlcNAcレベルを維持することによってタウの過剰リン酸化を阻止し、それによって治療効果を得るのに使用することができる。

【手続補正12】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0088****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0088】**

本発明の化合物によって処置することができるタウオパチーとしては、アルツハイマー

病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALSci）、好銀性グレイン認知症、ブルート病、大脳皮質基底核変性症（CBD）、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、ダウン症候群、家族性英國型認知症、家族性デンマーク型認知症、17番染色体に連鎖したパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症（FTDP-17）、ゲルストマン シュトロイスラー シャインカー病、グアドループのパーキンソニズム、ハレルフォルデン - スパツ病（脳の鉄沈着を伴う神經変性1型）、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン ピック病（C型）、淡蒼球橋黒質変性、グアムのパーキンソニズム認知症複合、ピック病（PiD）、脳炎後パーキンソニズム（PEP）、（クロイツフェルト ヤーコブ病（CJD）、変異型クロイツフェルト ヤーコブ病（vCJD）、致死性家族性不眠症及びクールーを含めた）プリオン病、進行性超皮質性神經こう症、進行性核上性麻ひ（PSP）、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、及び神經原線維変化型認知症が挙げられる。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0090

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0090】

O-GlcNAcアーゼ活性を選択的に阻害する化合物は、ぜん息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏、アテローム性動脈硬化症、間質性肺疾患（ILD）（例えば、特発性肺線維症、又はリウマチ様関節炎に付随するILD、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎又は皮膚筋炎）などの炎症性又はアレルギー疾患；全身アナフィラキシー又は過敏反応、薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー；リウマチ様関節炎、乾せん性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、同種移植片拒絶又は移植片対宿主病を含めた移植片拒絶などの自己免疫疾患；クローン病、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患；脊椎関節症；強皮症；皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹などの（T細胞媒介性乾せんを含めた）乾せん及び炎症性皮膚疾患；血管炎（例えば、壊死性、皮膚性及び過敏性血管炎）；好酸球性筋炎及び好酸球性筋膜炎；並びにがんを含めて、ただしそれだけに限定されない、炎症に付随する疾患の処置に使用することができる。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0092

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0092】

本発明の化合物は、パーキンソン病及びハンティングトン病を含めた神經変性疾患の処置に有用であり得る。処置することができる他の状態は、O-GlcNAc翻訳後タンパク質修飾レベルによって誘発されるか、影響を受けるか、又は任意の他の方法でそれと相關する状態である。本発明の化合物は、かかる状態、特に、ただしそれだけに限定されないが、タンパク質上のO-GlcNAcレベルとの関連が立証されている以下の症状の処置に有用であり得ることが予想される：移植片拒絶、特に、ただしそれだけに限定されないが、心臓、肺、肝臓、腎臓、すい臓移植などの固形臓器移植（例えば、腎臓及び肺同種移植）；がん、特に、ただしそれだけに限定されないが、乳房、肺、前立腺、すい臓、結腸、直腸、ぼうこう、腎臓、卵巣のがん；並びに非ホジキンリンパ腫及び黑色腫；てんかん、とう痛、又は脳卒中、例えば、脳卒中後の神經保護。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0095

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0095】

一部の実施形態においては、本発明による化合物、又は本発明による使用のための化合物は、任意の他の活性薬剤又は薬剤組成物と組み合わせて提供することができる。かかる併用療法は、O-GlcNAcアーゼ活性を調節して、例えば、神経変性、炎症性、心血管若しくは免疫調節性疾患、又は本明細書に記載のいずれかの状態を処置するのに有用である。一部の実施形態においては、本発明による化合物、又は本発明による使用のための化合物は、アルツハイマー病の防止又は処置に有用である1種類以上の薬剤と組み合わせて提供することができる。かかる薬剤の例としては、以下が挙げられるが、それだけに限定されない。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0097

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0097】

本発明による化合物又は本発明による使用のための化合物とアルツハイマー病との組合せは、本明細書に記載の例に限定されず、アルツハイマー病の処置に有用なあらゆる薬剤との組合せを含むことを理解されたい。本発明による化合物又は本発明による使用のための化合物と他のアルツハイマー病との組合せは、別々に又は同時に投与することができる。一薬剤を別の薬剤(単数又は複数)の投与の前に、同時に、又は後に投与することができる。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0122

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0122】

一部の実施形態においては、本明細書に記載の化合物(例えば、式Iの化合物)又は試験化合物は、樹立細胞^{118~120}及び/又は疾患のトランスジェニック動物モデル³^{2,3}を用いて分析することができ、化合物の例えは毒性タウ種形成阻止能力を測定することができる。かかる分析を使用して、例えば、毒性タウ種の蓄積に付随する病状(例えば、アルツハイマー病及び他のタウオパチー)の処置又は防止における化合物の有効性を決定又は確認することができる。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0124

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0124】

一部の実施形態においては、化合物は、O-GlcNAcアーゼの欠乏、O-GlcNAcアーゼの過剰発現、O-GlcNAcの蓄積、O-GlcNAcの枯渇に関連した疾患又は障害の研究のための動物モデル、並びにO-GlcNAcアーゼの欠乏若しくは過剰発現又はO-GlcNAcの蓄積若しくは枯渇に関連した疾患及び障害の処置を研究するための動物モデルの開発に有用である。かかる疾患及び障害としては、アルツハイマー病を含めた神経変性疾患、及びがんが挙げられる。