

【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29年3月16日 (2017.3.16)

【公表番号】特表2015-533154(P2015-533154A)

【公表日】平成27年11月19日 (2015.11.19)

【年通号数】公開・登録公報2015-072

【出願番号】特願2015-536220(P2015-536220)

【国際特許分類】

C 0 7 D 295/18 (2006.01)

C 0 7 D 295/20 (2006.01)

C 0 7 D 295/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 233/64 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 295/18 C S P A

C 0 7 D 295/20 A

C 0 7 D 295/22 A

A 6 1 K 31/495

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 233/64 1 0 4

【誤訳訂正書】

【提出日】平成29年2月6日 (2017.2.6)

【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

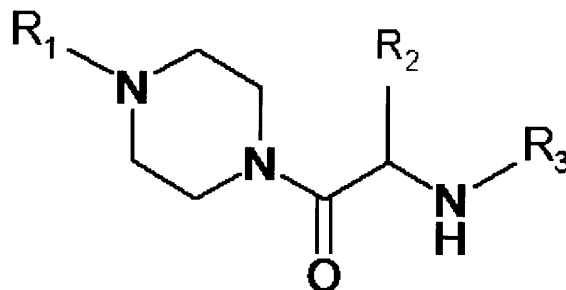
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

トランスグルタミナーゼ阻害剤を用いた治療に反応性である疾患もしくは症状の、治療又は予防において使用するための式 I の化合物、又はその薬学的及び / 又は獣医学的に許容される塩又は溶媒和物。

【化 1】



式 I

[式中、

R_1 は、 $R_4 C(O)-$ 、 $R_5 OC(O)-$ 、及び $R_6 S(O)_2-$ から選択され、ここで、

R_4 は、低級アルキル基であり、

R_5 は、複素環基、アラルキル基、及び低級アルキル基からなる群より選択され、

前記低級アルキル基は、直鎖又は分枝鎖の、環式又は非環式の、飽和されている C_{1-20} アルキルであり、

前記アラルキル基は、1つの飽和、非環式 C_{1-6} アルキレン基で置換され、前記1つの飽和、非環式 C_{1-6} アルキレン基により、 $R_5 OC(O)-$ のエステル部分へ結合されたアリール基であり、

前記アリール基は、前記1つの飽和、非環式 C_{1-6} アルキレン基以外に、フルオロ、シアノ、ニトロ、低級アルキル、OR、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、及び NRR' (ここで、R 及び R' は、低級アルキル基を表す) から選択される1つ以上の置換基で置換された、又は置換されていない、6から10員の炭素環式芳香族基であり、

R_6 は、フェニル基又はナフチル基であり、

R_2 は、水素であり；かつ

R_3 は、 $-C(O)R_7$ 及び $-S(O)_2CH=CH_2$ からなる群より選択され、

ここで、 R_7 は、ハロゲン化アルキル、アルキレンジアルキルスルホニウム、及び低級アルケニル基からなる群より選択され、

前記低級アルケニル基は、直鎖又は分枝鎖の、環式又は非環式の、 C_2-C_{20} アルケニルである]

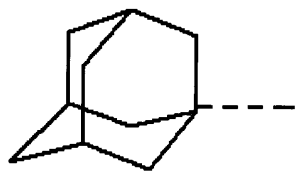
【請求項 2】

R_1 が $R_4 C(O)-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_4 が：

【化 2】



である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_1 が $R_5 O C(O)-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

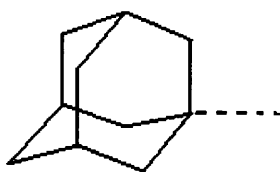
【請求項 5】

R_5 が、直鎖 C_{1-6} アルキレン基により、 $R_5 O C(O)-$ のエステル部分へ結合されたフェニル又はナフチル基を含んでなる、請求項 4 に記載の化合物。

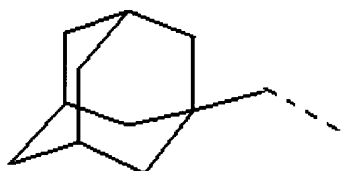
【請求項 6】

R_5 が：

【化 3】



又は



である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_1 が、 $R_6 S(O)_2-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R_6 が、ナフチル基である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R_7 が、ハロゲン化アルキル基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R_7 が、アルキレンジアルキルスルホニウム基である、請求項 1 に記載の化合物。

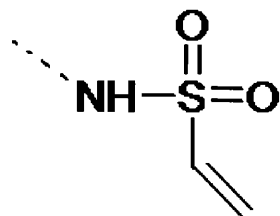
【請求項 11】

R_7 が、低級アルケニル基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

R_3 が

【化 4】



である、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

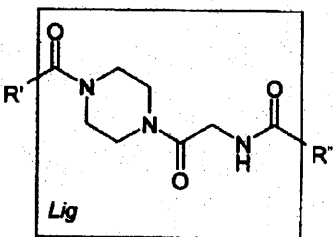
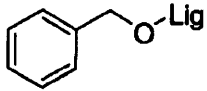


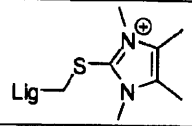

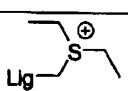
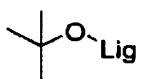


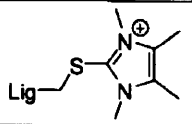
【請求項 1 3】

下記表 1 及び 2 中に記載の下記化合物群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

EB 1 - 3 2、EB 1 - 3 3、EB 1 - 5 0、EB 2 - 1 3、EB 1 - 3 7、
EB 1 - 4 6、EB 1 - 8 7、EB 1 - 9 1、EB 1 - 8 1、EB 1 - 1 3 7
、EB 1 - 1 3 8、EB 1 - 1 3 6、EB 2 - 5 8、EB 1 - 1 2 8、EB 2 -
2 8、EB 1 - 1 2 3、EB 1 - 1 1 1、EB 1 - 1 7 6、EB 1 - 1 7 8、E
B 1 - 1 8 0、EB 1 - 1 7 7、EB 2 - 3 0、EB 1 - 1 8 1、EB 2 - 1
7、EB 2 - 5 4、EB 2 - 1 8、EB 2 - 1 6、EB 2 - 3 5 及び EB 2 -
3 2

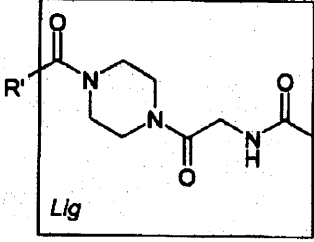
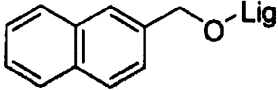
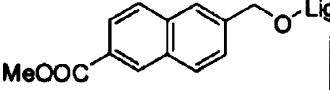
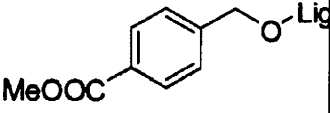
【表 1】

表 1

| <div>化合物</div>  | | T02 に関する IC50 (μM) | 参照 コード |
|--|---|---------------------------------------|-----------|
| R' | R'' | | |
|  |  | 0.75 ± 0.07 | EB 1-32 |
| |  | 1.4 ± 0.5 | EB 1-33 |
| |  | 100 | EB 1-34 |
| | $\text{Lig}-\text{CH}_3$ | 4.25 ± 0.78 | EB 1-44 |
| |  | 5.925 ± 0.11 | EB 1-50 |
| |  | 1.85 ± 0 | EB 2-13 |
|  |  | 0.008 ± 0.003 | EB 1-37 |
| |  | 0.070 ± 0.007 | EB 1-46 |
| |  | 400 | EB 1-45 |

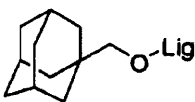
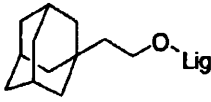
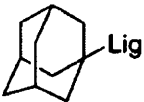
【表 2】

表 1 (つづき 1)

| 化合物  | | T62 に関する IC50 (μM) | 参照 コード |
|--|---|---------------------------------------|--------------------|
| R' | R'' | | |
|  | Lig-CH ₂ -Br | 0.029 \pm 0.019 | EB 1-87 |
| | Lig-CH ₂ -S ⁺ (CH ₃) ₂ | 1.07 \pm 0.1 | EB 1-91 |
| | Lig-CH=CH ₂ | 0.44 \pm 0.057 | EB 1-81 |
|  | Lig-CH ₂ -Br | 0.015 \pm 0.007 | EB 1-137 |
| | Lig-CH ₂ -S ⁺ (CH ₃) ₂ | 1.5 \pm 0.4 | EB 1-138 |
| | Lig-CH=CH ₂ | 2.1 \pm 0 | EB 1-136 |
| | Lig-CH ₂ -Cl | 0.0067 \pm 0.00021 | EB 2-58 |
|  | Lig-CH ₂ -S ⁺ (CH ₃) ₂ | 3.3 \pm 0.3 | EB 1-128 (EB 2-28) |
| | Lig-CH=CH ₂ | 6.3 \pm 2.9 | EB 1-123 |
| | Lig-CH ₂ -Br | 0.0021 \pm 0.0002 | EB 1-111 |

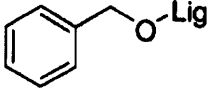
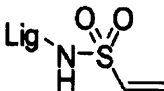
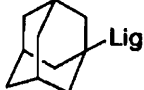
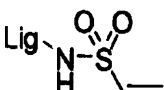
【表 3】

表 1 (つづき 2)

| 化合物 | | T82 に関する IC50 (μ M) | 参照 コード |
|---|---|--------------------------------|-----------|
| R' | R'' | | |
|  | Lig-CH ₂ -Br | < 1 | EB 1-176 |
| | Lig-CH ₂ -S ⁺ (CH ₃) ₂ | 0.775 ± 0.035 | EB 1-178 |
| | Lig-CH=CH ₂ | 1.625 ± 0.035 | EB 1-180 |
|  | Lig-CH ₂ -Br | 0.0063 ± 0.00049 | EB 1-177 |
| | Lig-CH ₂ -S ⁺ (CH ₃) ₂ | 3.15 ± 0.92 | EB 2-30 |
| | Lig-CH=CH ₂ | 0.9 ± 0.14 | EB 1-181 |
|  | Lig-CH ₂ -Br | 0.0039 ± 0.0004 | EB 2-17 |
| | Lig-CH ₂ -Cl | 0.0088 ± 0.00035 | EB 2-54 |
| | Lig-CH ₂ -S ⁺ (CH ₃) ₂ | 0.89 ± 0.2 | EB 2-18 |
| | Lig-CH=CH ₂ | 0.125 ± 0.066 | EB 2-16 |

【表 4】

表 2

| 化合物 | | T02 に関する IC50 (μ M) | 参照 コード |
|--|--|--------------------------------|-----------|
| R' | R'' | | |
|  |  | 1.725 \pm 0.11 | EB 2-35 |
|  |  | 0.88 \pm 0.035 | EB 2-32 |

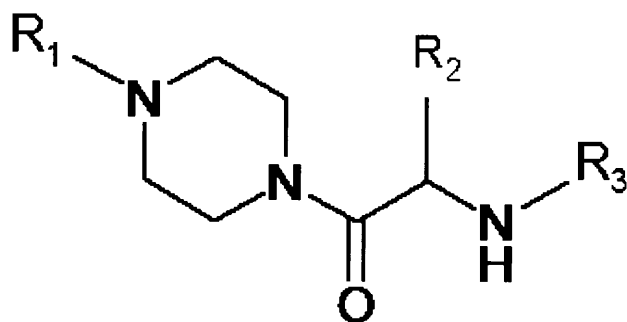
【請求項 14】

前記疾患又は症状が、線維症（嚢胞性線維症など）、瘢痕化、神経変性性疾患（アルツハイマー病、ハンチントン病、及びパーキンソン病など）、自己免疫疾患（多発性硬化症及びセリアック病など）、血栓症、増殖性障害（癌など）、AIDS、乾癬、及び炎症（慢性炎症性疾患など）からなる群より選択される、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

式 I の化合物、又はその薬学的及び / 又は獣医学的に許容される塩又は溶媒和物。

【化 5】



式 I

[式中、

R₁ は、R₄ C(O) -、R₅ OC(O) -、及び R₆ S(O)₂ - から選択され、
ここで、

R₄ は、低級アルキル基であり、

R₅ は、複素環基、アラルキル基、及び低級アルキル基からなる群より選択され、

前記低級アルキル基は、直鎖又は分枝鎖の、環式又は非環式の、飽和されている $C_1 - C_{20}$ アルキルであり、

前記アラルキル基は、1つの飽和、非環式 $C_1 - 6$ アルキレン基で置換され、前記1つの飽和、非環式 $C_1 - 6$ アルキレン基により、 $R_5 O C(O) -$ のエステル部分へ結合されたアリール基であり、

前記アリール基は、前記1つの飽和、非環式 $C_1 - 6$ アルキレン基以外に、フルオロ、シアノ、ニトロ、低級アルキル、 OR 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)NRR'$ 、及び NRR' （ここで、 R 及び R' は、低級アルキル基を表す）から選択される1つ以上の置換基で置換された、又は置換されていない、6から10員の炭素環式芳香族基であり、

R_6 は、フェニル基又はナフチル基であり、

R_2 は、水素であり；かつ

R_3 は、 $-C(O)R_7$ 及び $-S(O)_2 CH=CH_2$ からなる群より選択され、

ここで、 R_7 は、ハロゲン化アルキル、アルキレンジアルキルスルホニウム、及び低級アルケニル基からなる群より選択され、

前記低級アルケニル基は、直鎖又は分枝鎖の、環式又は非環式の、 $C_2 - C_{20}$ アルケニルである]

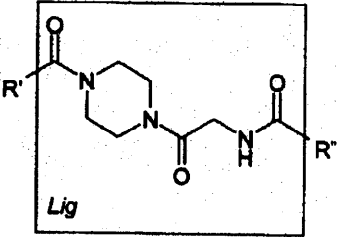
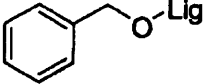

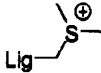
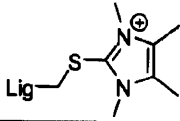


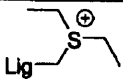
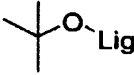

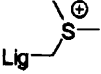
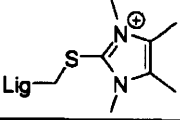
【請求項16】

下記表1及び2中に記載の下記化合物群より選択される、請求項15に記載の化合物。

EB 1 - 32、EB 1 - 33、EB 1 - 50、EB 2 - 13、EB 1 - 37、EB 1 - 46、EB 1 - 87、EB 1 - 91、EB 1 - 81、EB 1 - 137、EB 1 - 138、EB 1 - 136、EB 2 - 58、EB 1 - 128、EB 2 - 28、EB 1 - 123、EB 1 - 111、EB 1 - 176、EB 1 - 178、EB 1 - 180、EB 1 - 177、EB 2 - 30、EB 1 - 181、EB 2 - 17、EB 2 - 54、EB 2 - 18、EB 2 - 16、EB 2 - 35 及び EB 2 - 32

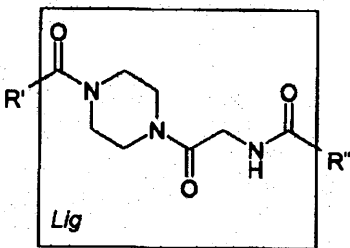
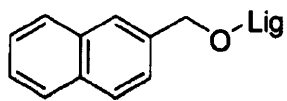
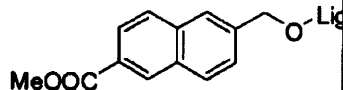
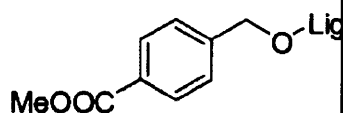
【表 5】

表 1

| <div>化合物</div>  | | T02 に関する IC ₅₀ (μ M) | 参照 コード |
|--|---|--|-----------|
| R' | R'' | | |
|  |  | 0.75 ± 0.07 | EB 1-32 |
| |  | 1.4 ± 0.5 | EB 1-33 |
| |  | 100 | EB 1-34 |
| |  | 4.25 ± 0.78 | EB 1-44 |
| |  | 5.925 ± 0.11 | EB 1-50 |
| |  | 1.85 ± 0 | EB 2-13 |
|  |  | 0.008 ± 0.003 | EB 1-37 |
| |  | 0.070 ± 0.007 | EB 1-46 |
| |  | 400 | EB 1-45 |

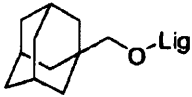
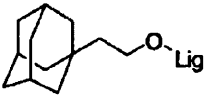
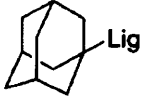
【表 6】

表 1 (つづき 1)

| <div style="text-align: center;"> 化合物  </div> | | T62 に関する IC50 (μM) | 参照 コード |
|--|--|---------------------------------------|--------------------|
| R' | R'' | | |
|  | Lig-Br | 0.029 \pm 0.019 | EB 1-87 |
| | Lig-S ⁺ (CH ₃) ₂ | 1.07 \pm 0.1 | EB 1-91 |
| | Lig-CH=CH ₂ | 0.44 \pm 0.057 | EB 1-81 |
|  | Lig-Br | 0.015 \pm 0.007 | EB 1-137 |
| | Lig-S ⁺ (CH ₃) ₂ | 1.5 \pm 0.4 | EB 1-138 |
| | Lig-CH=CH ₂ | 2.1 \pm 0 | EB 1-136 |
| | Lig-CH ₂ -Cl | 0.0067 \pm 0.00021 | EB 2-58 |
|  | Lig-S ⁺ (CH ₃) ₂ | 3.3 \pm 0.3 | EB 1-128 (EB 2-28) |
| | Lig-CH=CH ₂ | 6.3 \pm 2.9 | EB 1-123 |
| | Lig-Br | 0.0021 \pm 0.0002 | EB 1-111 |

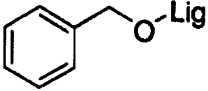
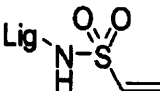
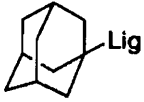
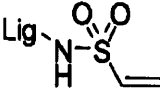
【表 7】

表 1 (つづき 2)

| 化合物 | | T62 に関する IC ₅₀ (μ M) | 参照 コード |
|---|---|--|-----------|
| R' | R'' | | |
|  | Lig-CH ₂ -Br | < 1 | EB 1-176 |
| | Lig-CH ₂ -S ⁺ (CH ₃) ₂ | 0.775 \pm 0.035 | EB 1-178 |
| | Lig-CH=CH ₂ | 1.625 \pm 0.035 | EB 1-180 |
|  | Lig-CH ₂ -Br | 0.0063 \pm 0.00049 | EB 1-177 |
| | Lig-CH ₂ -S ⁺ (CH ₃) ₂ | 3.15 \pm 0.92 | EB 2-30 |
| | Lig-CH=CH ₂ | 0.9 \pm 0.14 | EB 1-181 |
|  | Lig-CH ₂ -Br | 0.0039 \pm 0.0004 | EB 2-17 |
| | Lig-CH ₂ -Cl | 0.0088 \pm 0.00035 | EB 2-54 |
| | Lig-CH ₂ -S ⁺ (CH ₃) ₂ | 0.89 \pm 0.2 | EB 2-18 |
| | Lig-CH=CH ₂ | 0.125 \pm 0.066 | EB 2-16 |

【表 8】

表 2

| 化合物 | | TG2 に関する IC ₅₀ (μ M) | 参照 コード |
|--|--|--|-----------|
| R' | R'' | | |
|  |  | 1.725 \pm 0.11 | EB 2-35 |
|  |  | 0.88 \pm 0.035 | EB 2-32 |

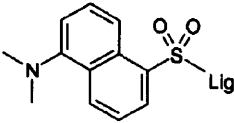

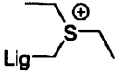

【請求項 17】

下記表 3 中に記載の下記化合物群より選択される化合物、又はその薬学的及び / 又は獣医学的に許容される塩又は溶媒和物。

EB 1 - 155、EB 1 - 159 及び EB 2 - 57

【表 9】

表 3

| 化合物 | | T02 に関する IC50 (μ M) | 参照 コード |
|--|---|--------------------------------|-----------|
| R' | R'' | | |
|  |  | 0.0061 \pm 0.00042 | EB 1-155 |
| |  | 0.038 \pm 0.057 | EB 1-159 |
| |  | 0.0059 \pm 0.00014 | EB 2-57 |

【請求項 18】

トランスグルタミナーゼ阻害剤を用いた治療に反応性である疾患もしくは症状の、治療又は予防において使用するための請求項 17 に記載の化合物、又はその薬学的及び / 又は獣医学的に許容される塩又は溶媒和物。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0022

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0022】

用語「低級アルケニル」は、直鎖又は分枝鎖の、環式又は非環式の、C₂ - C₂₀アルケニルを包含することが意図されている。