

【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2年2月13日(2020.2.13)

【公表番号】特表2019-504087(P2019-504087A)

【公表日】平成31年2月14日(2019.2.14)

【年通号数】公開・登録公報2019-006

【出願番号】特願2018-540115(P2018-540115)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/07	(2006.01)
A 6 1 K	38/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/403	(2006.01)
A 6 1 K	31/352	(2006.01)
A 6 1 K	31/4406	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/426	(2006.01)
A 6 1 K	31/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/235	(2006.01)
A 6 1 K	31/167	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	13/08	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	13/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
C 0 7 K	7/54	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	38/07
A 6 1 K	38/12
A 6 1 K	31/403
A 6 1 K	31/352
A 6 1 K	31/4406
A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/426
A 6 1 K	31/12
A 6 1 K	31/235
A 6 1 K	31/167

A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 13/08
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 13/10
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/02
 A 6 1 P 37/06
 C 0 7 K 7/54 Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月24日(2019.12.24)

【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

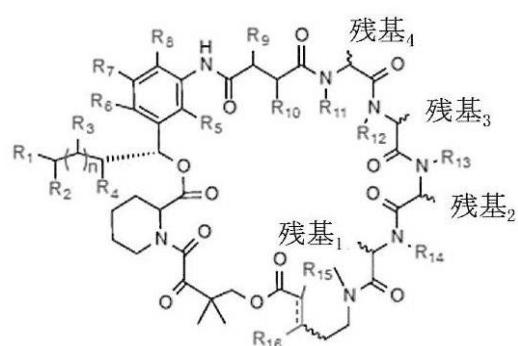
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

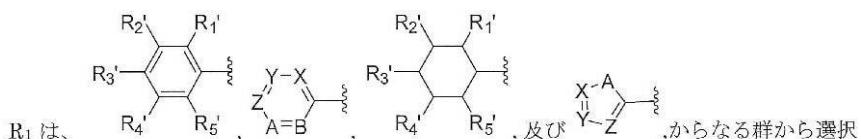
【請求項1】

以下の式の化合物：

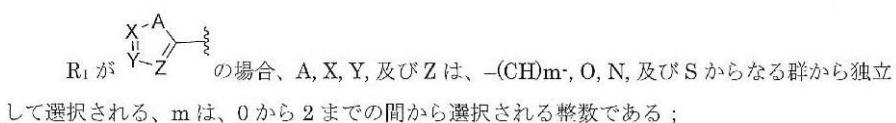
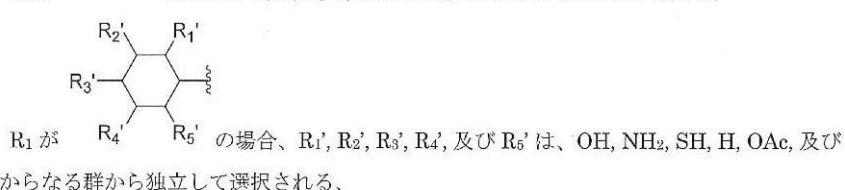
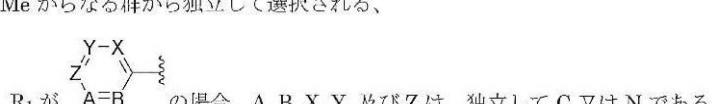
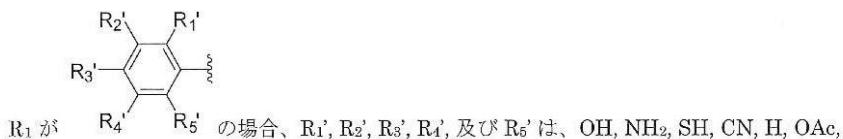


ここで、

nは、0から6までの間から選択される整数である；



され、



R_2 , R_3 , 及び R_4 は、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、OH, NH₂, SH, 及び CN からなる群から独立して選択される；

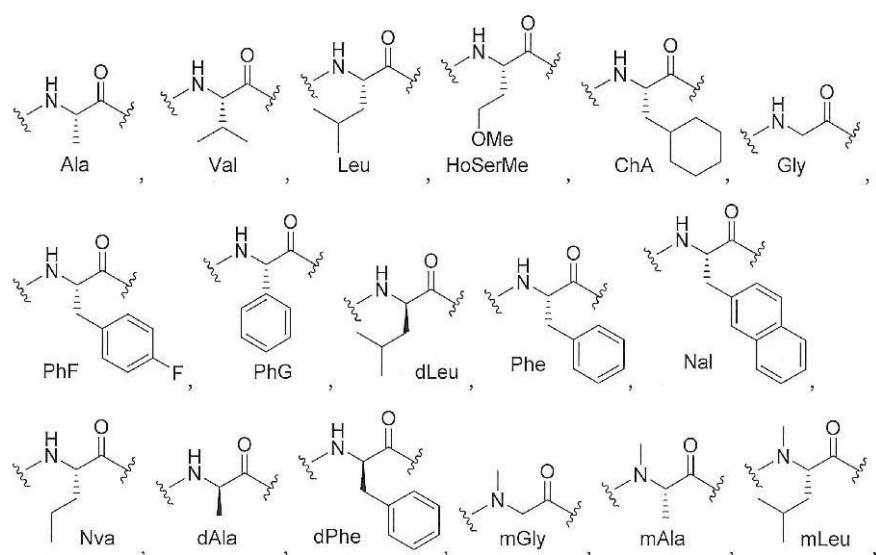
R_5 , R_6 , R_7 , 及び R_8 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、OH, NH₂, SH, 及び CN からなる群から独立して選択される；

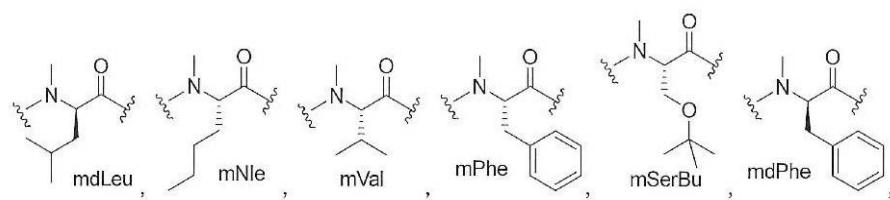
R_9 及び R_{10} は、OH, NH₂, SH, CN, 及び水素からなる群から独立して選択される；

R_{11} , R_{12} , R_{13} , 及び R_{14} は、水素及びメチルからなる群から独立して選択される；

R_{15} 及び R_{16} は、OH, NH₂, SH, CN 及び水素からなる群から独立して選択される；

“—”は、単結合又は E 体若しくは Z 体の二重結合を表す；並びに残基 1 から 4 のアミノ酸は、





及び mIle, からなる群から選択される、又は残基 1、2、3 若しくは 4 は、隣接する窒

素と共に Pro を形成する。

【請求項 2】

以下の式の化合物：



ここで、

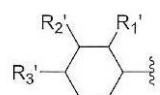
n は、0 から 6 までの間から選択される整数である；

R₁ は、 , , 及び , からなる群から選択され、

され、

R₁ が の場合、R_{1'}, R_{2'}, R_{3'}, R_{4'}, 及び R_{5'} は、OH, NH₂, SH, CN, H, OAc, 及び OMe からなる群から独立して選択される、

R_1 が $\text{A}=\text{B}$ の場合、 $\text{A}, \text{B}, \text{X}, \text{Y}$, 及び Z は、独立して C 又は N である、



R_1 が $\text{R}_1', \text{R}_2', \text{R}_3', \text{R}_4', \text{及} \text{R}_5'$ の場合、 $\text{R}_1', \text{R}_2', \text{R}_3', \text{R}_4', \text{及} \text{R}_5'$ は、 $\text{OH}, \text{NH}_2, \text{SH}, \text{H}, \text{OAc}$, 及び

OMe からなる群から独立して選択される、

R_1 が $\text{X}-\text{A}$ の場合、 $\text{A}, \text{X}, \text{Y}$, 及び Z は、 $-(\text{CH})_m-$, O , N , 及び S からなる群から独立

して選択される、 m は、0 から 2 までの間から選択される整数である；

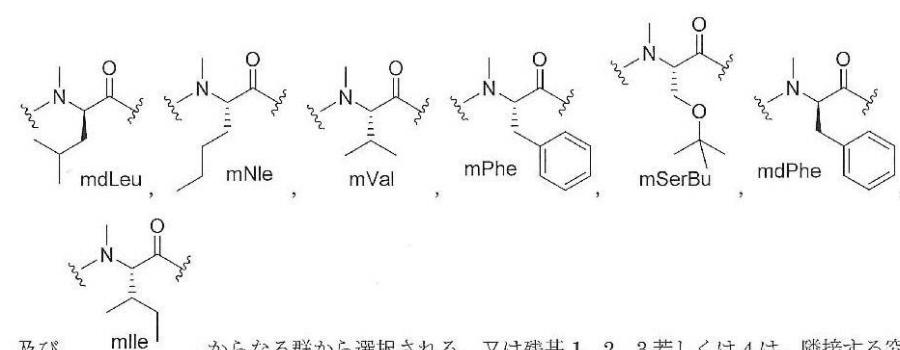
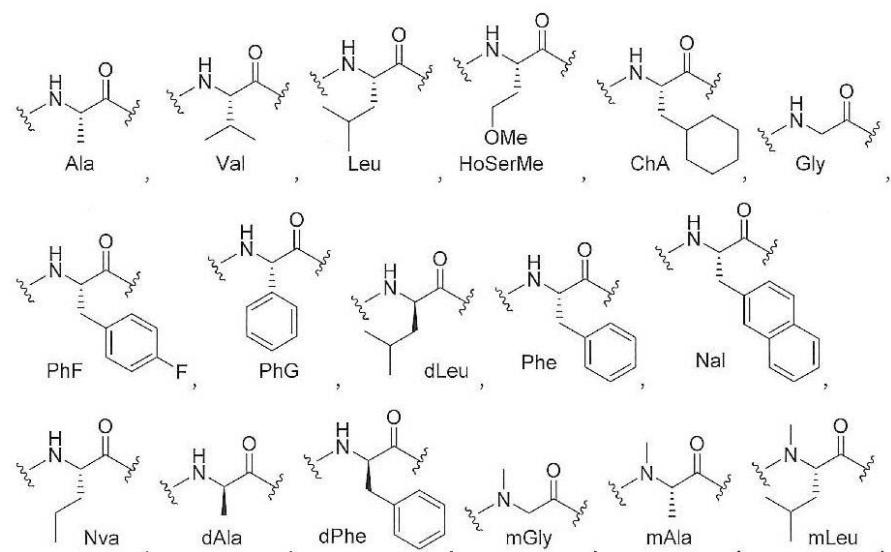
R_2, R_3 , 及び R_4 は、 $\text{H}, \text{メチル}, \text{エチル}, \text{プロピル}, \text{イソプロピル}, \text{フェニル}, \text{OH}, \text{NH}_2, \text{SH}$, 及び CN からなる群から独立して選択される；

$\text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7$, 及び R_8 は、 $\text{メチル}, \text{エチル}, \text{プロピル}, \text{イソプロピル}, \text{フェニル}, \text{OH}, \text{NH}_2, \text{SH}$, 及び CN からなる群から独立して選択される；

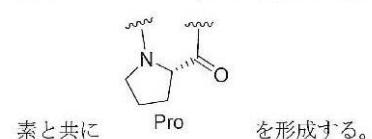
$\text{R}_9, \text{R}_{10}, \text{R}_{11}$, 及び R_{12} は、水素及びメチルからなる群から独立して選択される；

R_{13} 及び R_{14} は、 $\text{OH}, \text{NH}_2, \text{SH}, \text{CN}$ 及び水素からなる群から独立して選択される；

“==”は、単結合又は E 体若しくは Z 体の二重結合を表す；並びに残基 1 から 4 のアミノ酸は、



及び mIle , からなる群から選択される、又は残基 1, 2, 3 若しくは 4 は、隣接する窒

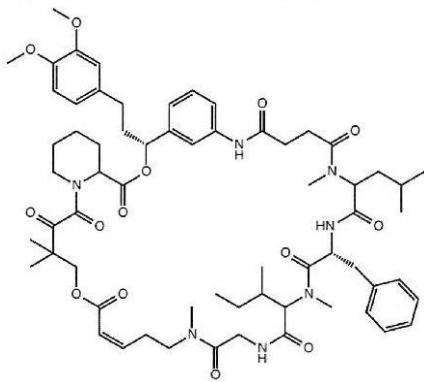


素と共に

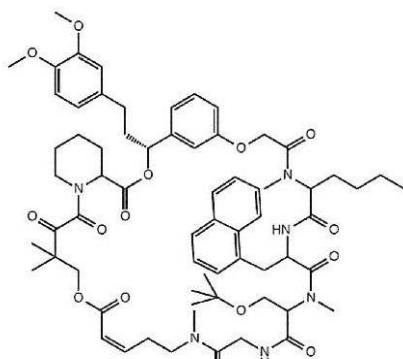
を形成する。

【請求項3】

以下からなる群から選択される化合物



A18



E11

及び、以下の表の化合物

A18-2	^M Gly- ^M Ile- ^D Phe- ^M Leu	A18-12	Gly- ^M Ile- ^D Pyr- ^M Leu		
A18-3	Pro- ^M Ile- ^D Phe- ^M Leu	A18-13	Gly- ^M Ile- ^D PhdiCl- ^M Leu		
A18-4	^D Pro- ^M Ile- ^D Phe- ^M Leu	A18-14	Gly- ^M Ile- ^D Tyr- ^M Leu		
A18-5	Gly- ^M Val- ^D Phe- ^M Leu	A18-15	Gly- ^M Ile- ^D DPhe- ^M Leu		
A18-6	Gly- ^M Ile- ^D Phe- ^M Leu	A18-16	Gly- ^M Ile- ^D Leu- ^M Leu		
A18-7	Gly- ^M Phg- ^D Phe- ^M Leu	A18-17	Gly- ^M Ile- ^D phe-Leu		
A18-8	Gly- ^M Nle- ^D Phe- ^M Leu	A18-18	Gly- ^M Ile- ^D Phe- ^M Ile		
A18-9	Gly- ^M Nva- ^D Phe- ^M Leu	A18-19	Gly- ^M Ile- ^D Phe- ^M Nva		
A18-10	Gly- ^M Leu- ^D Phe- ^M Leu	A18-20	Gly- ^M Ile- ^D Phe- ^M Nle		
A18-11	Gly- ^M Ile- ^D hoPhe- ^M Leu	A18-21	Gly- ^M Ile- ^D Phe- ^M Val		
		A18-22	Gly- ^M Ile- ^D Phe- ^M Phe		
E11-72-1	Gly- ^M SerBu-Nal- ^M Ala	E11-71-14	Gly- ^M SerBu-PhCF3- ^M Ala	E11-71-26	Gly- ^M SerBu-Nal-Pro
E11-72-2	^M Gly- ^M SerBu-Nal- ^M Ala	E11-71-15	Gly- ^M SerBu-PhpMe- ^M Ala	E11-71-27	Gly- ^M SerBu-Nal- ^M Nva
E11-72-3	Gly- ^M Ser-Nal- ^M Ala	E11-71-16	Gly- ^M SerBu-Nal-Ala	E11-71-28	Gly- ^M SerBu-Nal- ^M Phe
E11-72-4	Gly-HoSmE-Nal- ^M Ala	E11-71-17	^D Pro- ^M SerBu-Nal- ^M Ala	E11-71-29	Gly- ^M SerBu-Nal- ^M Leu
E11-72-5	Gly- ^M SerBu- ^M Phe- ^M Ala	E11-71-18	Pro- ^M SerBu-Nal- ^M Ala	E11-71-30	Gly- ^M SerBu-Nal- ^M Ile
E11-72-6	Gly- ^M SerBu-Phe- ^M Ala	E11-71-19	Gly- ^M Leu-Nal- ^M Ala	E11-71-31	Gly- ^M SerBu-Nal- ^M Nle
E11-72-7	Gly- ^M SerBu-Phl- ^M Ala	E11-71-20	Gly- ^M Phe-Nal- ^M Ala	E11-71-31-2	Gly- ^M SerBu-Phl- ^M Nle
E11-72-8	Gly- ^M SerBu-PheCl- ^M Ala	E11-71-21	Gly- ^M TyrBu-Nal- ^M Ala	E11-71-31-3	Gly- ^M SerBu-PhCF3- ^M Nle
E11-72-9	Gly- ^M SerBu-hoPhe- ^M Ala	E11-71-22	Gly- ^M SerBu-TyrBu- ^M Ala	E11-71-31-4	Gly- ^M SerBu-TyrBu- ^M Nle
E11-72-10	Gly- ^M SerBu-Fur- ^M Ala	E11-71-23	Gly- ^M SerBu-PhN- ^M Ala	E11-71-31-5	Gly- ^M SerBu-biPhe- ^M Nle
E11-72-12	Gly- ^M SerBu-TyrOMe- ^M Ala	E11-71-24	Gly- ^M SerBu-Nal- ^M Gly	E11-71-31-6	Gly- ^M SerBu-hoPhe- ^M Nle
E11-71-13	Gly- ^M SerBu-biPhe- ^M Ala	E11-71-25	Gly- ^M SerBu-Nal- ^M DAla	E11-71-31-7	Gly- ^M SerBu-mTyrBu- ^M Nle

。

【請求項4】

被検体のがんを治療する際に使用するための、臓器移植を受ける被検体の危険性のある臓器拒絶を治療する際に使用するための、又は自己免疫疾患を治療する際に使用するための、請求項1、2又は3に記載の化合物。

【請求項5】

前記化合物が式A18又はE11である、請求項4に記載の使用するための化合物。

【請求項6】

被検体のがんを治療する際に使用され、並びに前記がんが、消化／胃腸管がん(alimentary/gastrointestinal tract cancer)、肝臓がん、皮膚がん、乳がん、膵臓がん、卵巣がん、前立腺がん、リンパ腫、白血病、腎臓がん(kidney cancer)、肺がん、筋肉がん

、骨がん、膀胱がん、脳がん、眼又は眼球がん、直腸がん、結腸がん、子宮頸がん、膀胱がん、口腔がん、良性及び悪性腫瘍、胃がん、子宮体部 (corpus uteri) がん、精巣がん、腎臓がん (renal cancer)、咽喉がん (throat cancer)、急性リンパ球性白血病、急性骨髓性白血病、ユーイング肉腫 (Ewing's Sarcoma)、カポジ肉腫 (Kaposi's Sarcoma)、基底細胞がん及び扁平上皮がん、小細胞肺がん、絨毛がん (choriocarcinoma)、横紋筋肉腫 (rhabdomyosarcoma)、血管肉腫 (angiosarcoma)、血管内皮腫 (hemangiopericytoma)、ウィルムス腫瘍 (Wilms Tumor)、神経芽細胞腫、口腔 / 咽頭がん (mouth/pharynx cancer)、食道がん (esophageal cancer)、咽頭がん (larynx cancer)、神経線維腫症 (neurofibromatosis)、結節性硬化症、血管腫及びリンパ管形成からなる群から選択される、請求項 4 に記載の使用するための化合物。

【請求項 7】

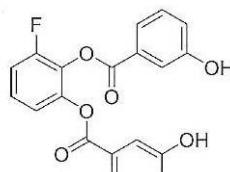
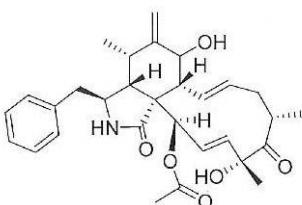
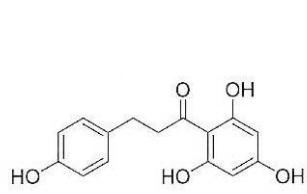
被検体のがんを治療する際に使用するための、及び前記がんが転移性がんである、請求項 4 に記載の使用するための化合物。

【請求項 8】

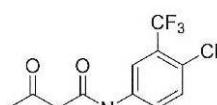
静脈投与される、請求項 4 に記載の使用するための化合物。

【請求項 9】

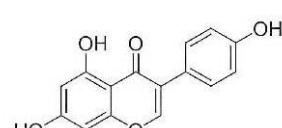
被検体のがんを治療する際に使用するための、並びに以下



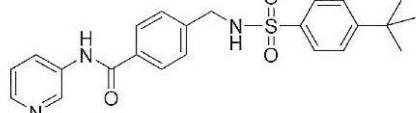
WZB117



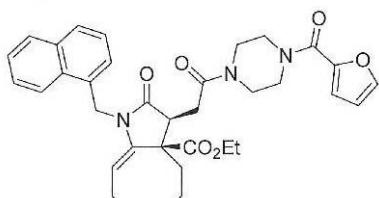
ファセンチン



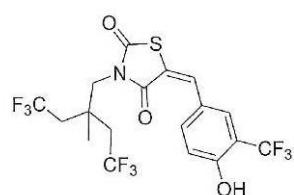
ゲニステイン



STF-31



化合物 11



Cpd30

及び

のうちの 1 つからなる群から選択される化学療法化合物又は化合物も投与される、請求項 4 に記載の使用するための化合物。

【請求項 10】

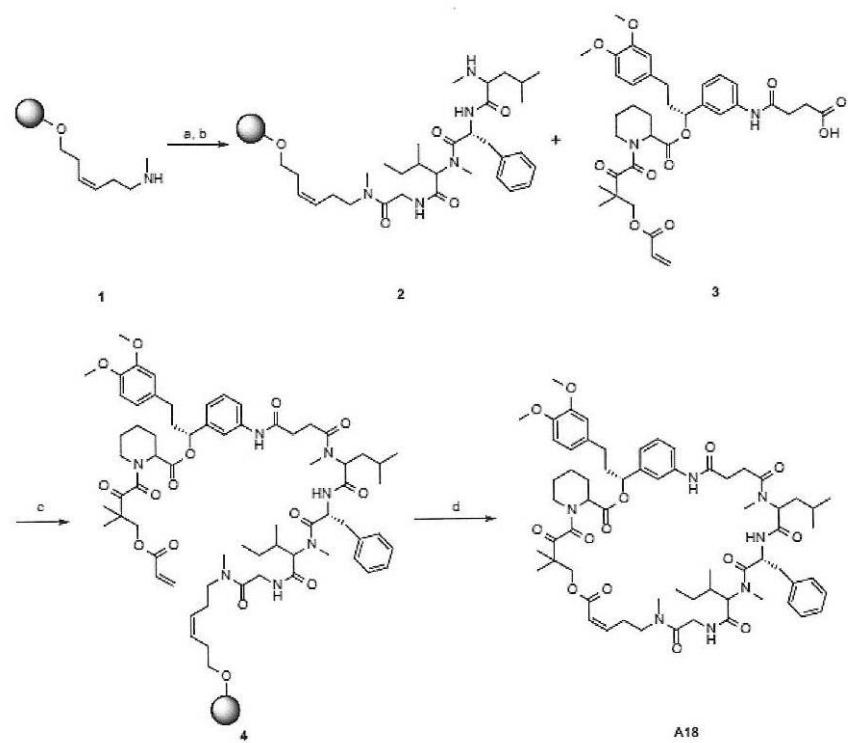
被検体の自己免疫疾患を治療する際に使用するための、並びに前記自己免疫疾患が、急

性播種性脳脊髄炎 (ADEM)、アジソン病 (Addison's disease)、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫内耳疾患、自己免疫リンパ増殖症候群 (ALPS)、自己免疫性多内分泌腺 / 多腺性症候群 (Autoimmune polyendocrine/polyglandular syndrome)、自己免疫性血小板減少性紫斑病、バロー病 (Balo disease)、ペーチェット病 (Behcet disease)、水疱性類天疱瘡、心筋症、セリック・スプルー疱疹状皮膚炎 (Celiac sprue-dermatitis herpetiformis)、慢性疲労免疫不全症候群 (CFIDS)、慢性炎症性脱髓性ニューロパシー、瘢痕性類天疱瘡 (Cicatricial pemphigoid)、セリック病、寒冷凝集素症 (Cold agglutinin disease)、CREST 症候群、クローン病 (Crohn's disease)、囊胞性線維症、デゴス病 (Degos disease)、皮膚筋炎、糖尿病 (I型又は若年発症)、早期発症型認知症、湿疹、エンドトキシン・ショック、本態性混合型クリオグロブリン血症 (Essential mixed cryoglobulinemia)、家族性地中海熱、線維筋痛症、線維筋炎、グッドパスチャー症候群 (Goodpasture's syndrome)、グレーブス病 (Graves' disease)、ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barre syndrome (GBS))、橋本甲状腺炎、化膿性汗腺炎 (Hidradenitis suppurativa)、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病、IgA 腎症、ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome)、白血病、扁平苔癬、メニエール病 (Meniere disease)、混合性結合組織病 (Mixed connective tissue disease)、多発性硬化症、多相性散在性脳脊髄炎 (Multiphasic disseminated encephalomyelitis)、重症筋無力症、視神経脊髄炎 (Neuromyelitis Optica)、腫瘍隨伴症候群 (Paraneoplastic Syndromes)、天疱瘡、尋常性天疱瘡、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、plaques 乾癬 (Plaque Psoriasis)、乾癬性関節炎、レイノー現象 (Raynaud phenomenon)、ライター症候群 (Reiter syndrome)、血管形成術後の再狭窄、リウマチ熱、関節リウマチ、リウマチ様乾癬 (Rheumatoid psoriasis)、サルコイドーシス、強皮症、敗血症、セザリー病 (Sezary's disease)、シェーグレン症候群 (Sjogren's syndrome)、スティッフ・パーソン症候群 (Stiff-person syndrome)、全身性エリテマトーデス (SLE) を含むループス、高安動脈炎、側頭動脈炎（「巨細胞性動脈炎」としても知られている）、移植又は同種移植片拒絶、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、血管炎、白斑、移植片対宿主病、膿瘍性乾癬、及びウェゲナー (Wegener) 肉芽腫症（現在、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) と名付けられている）、炎症性腸疾患、急性壊死性出血性白質脳炎 (Acute necrotizing hemorrhagic leukoencephalitis)、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、抗 GBM / 抗 TBM 腎炎、抗リン脂質症候群 (APS)、自己免疫性血管性浮腫 (Autoimmune angioedema)、自己免疫性無形成性貧血 (Autoimmune aplastic anemia,)、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性高脂血症、自己免疫性免疫不全症、自己免疫性内耳疾患 (AIED)、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性腎炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性甲状腺疾患、自己免疫性蕁麻疹、軸索及び神経性ニューロパシー (Axonal & neuronal neuropathies)、キャッスルマン病 (Castleman disease)、セリック病、シャガス病 (Chagas disease)、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髓性多発神経炎 (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP))、慢性再発性多発性骨髄炎 (Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO))、チャーグ - ストラウス症候群 (Churg-Strauss syndrome)、瘢痕性類天疱瘡 / 良性粘膜類天疱瘡、コガン症候群 (Cogans syndrome)、先天性心臓ブロック (Congenital heart block)、コクサッキー心筋炎 (Coxsackie myocarditis)、CREST 病 (CREST disease)、脱髓性ニューロパシー、疱疹状皮膚炎 (Dermatitis herpetiformis)、デビック病（視神経脊髄炎）(Devic's disease)、円盤状ループス、ドレスター症候群 (Dressler's syndrome)、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、実験的アレルギー性脳脊髄炎、エバンス症候群 (Evans syndrome)、線維化性肺胞炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)（以前はウェゲナー肉芽腫症と呼ばれていた）、橋本脳炎 (Hashimoto's encephalitis)、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ - シェーンライン紫斑病 (Henoch-Schonlein purpura)、妊娠性疱疹、低ガンマグロブリン血症、特発性血小板減少性紫

斑病（ITP）、IgG4関連硬化性疾患（IgG4-related sclerosing disease）、免疫調節性リポタンパク質、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病（I型糖尿病）、若年性筋炎、川崎症候群（Kawasaki syndrome）、ランバート・イートン症候群（Lambert-Eaton Syndrome）、白血球破碎性血管炎（Leukocytoclastic vasculitis）、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状 IgA 病（Linear IgA disease (LAD)）、ループス（SLE）、ライム病（Lyme disease）、慢性（chronic）、顯微鏡的多発血管炎、モーレン潰瘍（Mooren's ulcer）、ムッハ-ハーベルマン病（Mucha-Habermann disease）、筋炎、ナルコレプシー、好中球減少症、眼部瘢痕性類天疱瘡（Ocular cicatricial pemphigoid）、視神經炎、パリンドローム・リウマチ、PANDAS（小児自己免疫性溶連菌関連性精神神経障害（Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus））、傍腫瘍性小脳変性症（Paraneoplastic cerebellar degeneration）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、パリー・ロンベルグ症候群（Parry Romberg syndrome）、パーソネイジ・ターナー症候群（Parsonnage-Turner syndrome）、扁平部炎（Pars planitis (peripheral uveitis)）、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲脳脊髄炎（Perivenous encephalomyelitis）、POEMS症候群、I, II, & III型多腺性自己免疫症候群、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、プロゲステロン皮膚炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、乾癬、乾癬性関節炎、特発性肺線維症、壞疽性膿皮症、赤芽球瘍（Pure red cell aplasia）、反応性関節炎、反射交感神経ジストロフィー（Reflex sympathetic dystrophy）、再発性多発軟骨炎、むずむず脚症候群（Restless legs syndrome）、後腹膜線維症、リウマチ熱、シュミット症候群（Schmidt syndrome）、強膜炎、精子 & 精巣の自己免疫（Sperm & testicular autoimmunity）、亜急性細菌性心内膜炎（SBE）、スザック症候群（Susac's syndrome）、交感性眼炎、血小板減少性紫斑病（TTP）、トロサ-ハント症候群（Tolosa-Hunt syndrome）、横断性脊髄炎、I型糖尿病、未分化型結合組織病（UCTD）及び水疱性皮膚症からなる群から選択される、請求項4に記載の使用するための化合物。

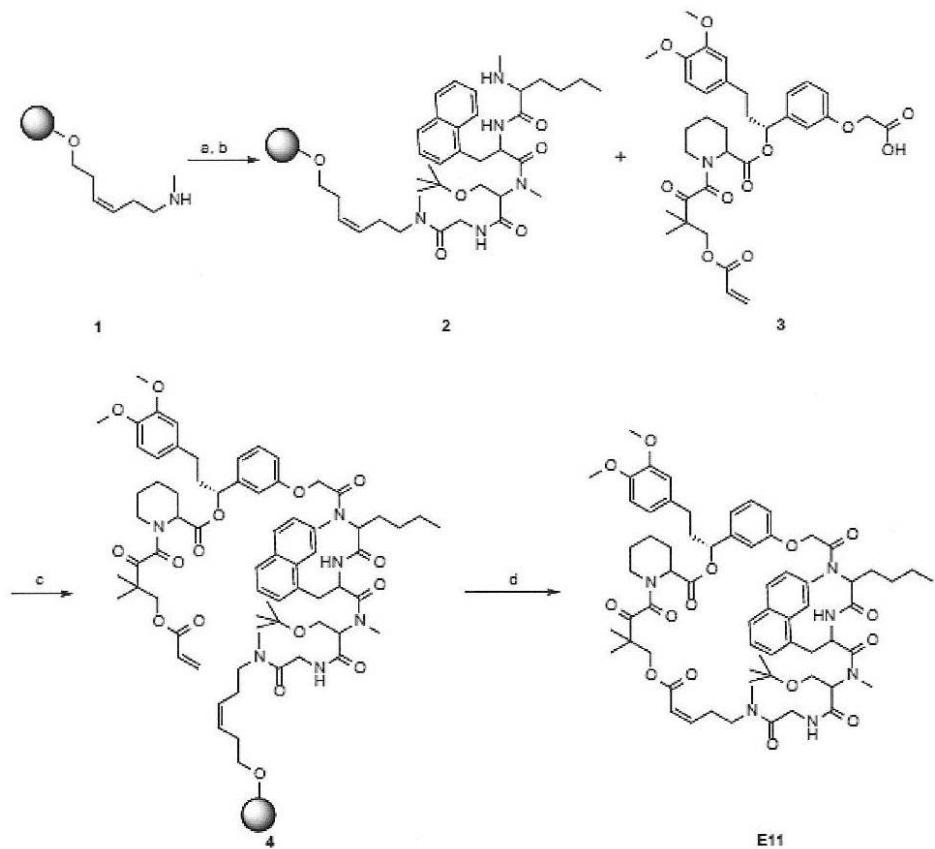
【請求項11】

合成スキーム1



ここで、(a) Fmoc-AA-OH、HATU、DIPEA、DMF、室温、2時間；(b) 20% ピペリジン、DMF、室温、30分；(c) HATU、DIPEA、DMF、室温、2時間；及び(d) ホベイダ グラブス触媒第2世代 (30 mol%)、1,2-ジクロロエタン、電子レンジで 140°C、30分；

又は、合成スキーム II



ここで、(a) Fmoc-AA-OH、HATU、DIPEA、DMF、室温、2時間；(b) 20% ピペリジン、DMF、室温、30分；(c) HATU、DIPEA、DMF、室温、2時間；及び(d) ホベイダ グラブス触媒第2世代(30 mol%)、1,2-ジクロロエタン、電子レンジで140℃、30分；を含む、請求項1から3の何れか一項に記載の化合物を合成する方法。

【請求項12】

請求項1から3の何れか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。