

【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31年1月24日(2019.1.24)

【公表番号】特表2017-537125(P2017-537125A)

【公表日】平成29年12月14日(2017.12.14)

【年通号数】公開・登録公報2017-048

【出願番号】特願2017-530689(P2017-530689)

【国際特許分類】

C 0 7 D 239/26 (2006.01)

C 0 7 D 239/22 (2006.01)

C 0 7 D 413/12 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 33/06 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 47/44 (2017.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 239/26 C S P

C 0 7 D 239/22

C 0 7 D 413/12

C 0 7 D 413/14

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 13/10  
 A 6 1 P 13/08  
 A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 37/00  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 17/00  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 33/06  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 47/10  
 A 6 1 K 47/34  
 A 6 1 K 47/44  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1

## 【手続補正書】

【提出日】平成30年12月5日(2018.12.5)

## 【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

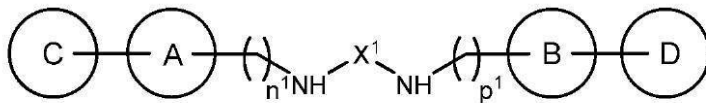
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I

【化33】



(式中、

$X^1$  は、分岐または非分岐  $C_{1-10}$  アルキル、 $(CH_2)_s - NH - (CH_2)_t$ 、  
 $(CH_2)_s - O - (CH_2)_t$  または  $(CH_2)_s - C(NH_2) - (CH_2)_v - NH - (CH_2)_t$  ( $s$ 、 $t$  および  $v$  は、それぞれ独立して、1~5の整数である) であり；

$A$  および  $B$  は、それぞれ独立して、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-9}$  ヘテロアリールまたは  $C_{3-9}$  ヘテロアリール- $C_{1-6}$  アルキルであり、それぞれは、1、2または3個の独立して選択される  $R^g$  基で必要に応じて置換されており；

$C$  および  $D$  は、それぞれ独立して、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-9}$  ヘテロアリールまたは  $C_{3-9}$  ヘテロアリール- $C_{1-6}$  アルキルであり、それぞれは、1、2または3個の独立して選択される  $R^g$  基で必要に応じて置換されており；

各  $R^g$  は独立して、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、ヒドロキシ

ル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $C_1 \sim 6$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$  アルキルアミノまたはジ- $C_1 \sim 6$  アルキルアミノであり；

$n^1$  および  $p^1$  は、それぞれ独立して、1 ~ 10 の整数である）

の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項 2】

A および B がそれぞれフェニルであり、それぞれが、1、2 または 3 個の独立して選択される  $R^8$  基で必要に応じて置換されている、請求項 1 に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項 3】

A および B がそれぞれフェニルであり、それぞれが、1、2 または 3 個の独立して選択される  $R^8$  基で置換されており、 $R^8$  がハロゲンである、請求項 1 に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項 4】

$R^8$  がフッ素である、請求項 3 に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項 5】

A および B が、それぞれ、1 個の独立して選択される  $R^8$  基で置換されている、請求項 3 または 4 に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項 6】

C および D が、それぞれ独立して  $C_3 \sim 9$  ヘテロアリールであり、それぞれが、1、2 または 3 個の独立して選択される  $R^8$  基で必要に応じて置換されている、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項 7】

C および D が、それぞれ独立して、ピリジニルであり、それぞれが、1、2 または 3 個の独立して選択される  $R^8$  基で必要に応じて置換されている、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

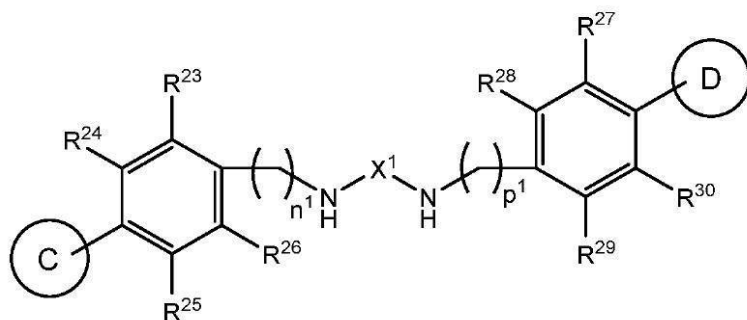
【請求項 8】

C および D が、それぞれ独立して、1、2 または 3 個の独立して選択される  $R^8$  基で置換されており、 $R^8$  はハロゲンである、請求項 6 または 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項 9】

以下の構造：

【化 3 4】



(式中、 $R^{23} \sim R^{30}$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは  $C_1 \sim 6$  ハロアルキルである)

を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくは

プロドラッグ。

## 【請求項 1 0】

$R^{23} \sim R^{30}$  の少なくとも 1 つが、ハロゲン、好ましくはフッ素である、請求項 9 に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

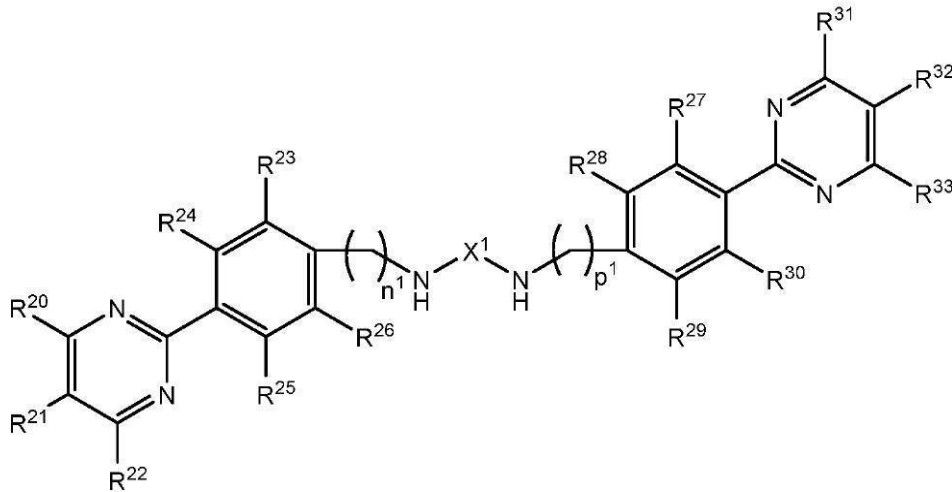
## 【請求項 1 1】

$R^{25}$  および  $R^{30}$  がフッ素である、請求項 1 0 に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項 1 2】

以下の構造：

## 【化 3 5】



(式中、 $R^{20} \sim R^{33}$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは  $C_{1-6}$  ハロアルキルである)

を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

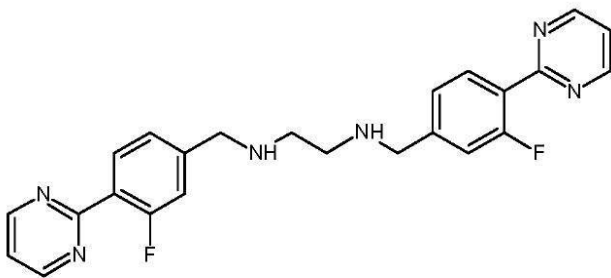
## 【請求項 1 3】

$R^{20} \sim R^{33}$  の少なくとも 1 つが、ハロゲン、好ましくはフッ素である、請求項 1 2 に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項 1 4】

以下の構造：

## 【化 3 6】

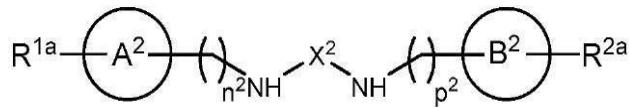


を有する化合物または塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項 1 5】

式 I I I

## 【化37】



III

(式中、

$X^2$  は、分岐または非分岐  $C_{1-10}$  アルキル、 $(CH_2)_s - NH - (CH_2)_t$ 、 $(CH_2)_s - O - (CH_2)_t$  または  $(CH_2)_s - C(NH_2) - (CH_2)_v - NH - (CH_2)_t$  ( $s$ 、 $t$  および  $v$  は、それぞれ独立して、1~5の整数である) であり;

$A^2$  および  $B^2$  は、それぞれ独立して、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-9}$  ヘテロアリールまたは  $C_{3-9}$  ヘテロアリール- $C_{1-6}$  アルキルであり、それぞれは、1、2または3個の独立して選択される  $R^g$  基で必要に応じて置換されており;

$R^{1a}$  および  $R^{2a}$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルケニル、 $C_{1-10}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキルまたは  $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキルであり、そのそれぞれは、1、2または3個の独立して選択される  $R^g$  基で必要に応じて置換されていてもよく;

各  $R^g$  は独立して、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノまたはジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノであり;

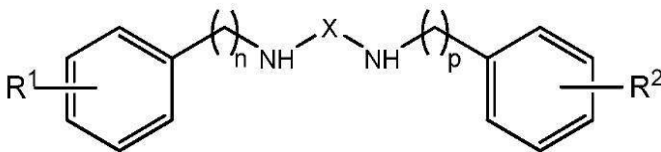
$n^2$  および  $p^2$  は、それぞれ独立して、1~10の整数である)

の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項16】

一般式I

## 【化38】



I

(式中、

$X$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、 $(CH_2)_s - NH - (CH_2)_t$ 、 $(CH_2)_s - O - (CH_2)_t$  または  $(CH_2)_s - C(NH_2) - (CH_2)_v - NH - (CH_2)_t$  ( $s$ 、 $t$  および  $v$  は、それぞれ独立して、1~5の整数である) であり;

$R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ独立して、アミン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルケニル、 $C_{1-10}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキルまたは  $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキルであり;

$n$  および  $p$  は、それぞれ独立して、1~10の整数である)

の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項17】

$R^1$  と  $R^2$  が同一である、請求項16に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

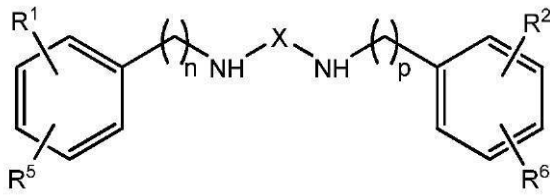
## 【請求項18】

$R^1$  および  $R^2$  がパラ配置にある、請求項16に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項 19】

式 Ia :

## 【化 39】



Ia

(式中、

Xは、 $C_{1-10}$ アルキル、 $(CH_2)_s - NH - (CH_2)_t$ 、 $(CH_2)_s - O - (CH_2)_t$ または $(CH_2)_s - C(NH_2) - (CH_2)_v - NH - (CH_2)_t$  ( $s$ 、 $t$ および $v$ は、それぞれ独立して、1~5の整数である)であり；

$R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立して、アミン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキルまたは $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキルであり；

$n$ および $p$ は、それぞれ独立して、1~10の整数であり；

$R^5$ および $R^6$ は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノおよびジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノからなる群から選択される)の化合物である、請求項16に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項 20】

請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ；および薬学的に許容される担体、添加剤または賦形剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 21】

前記担体が、担体の水、エタノール、ポリオール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール、植物油、堅果油およびその混合物からなる群から選択される、請求項20に記載の医薬組成物。

## 【請求項 22】

少なくとも1つの香味剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、表面改質剤、界面活性剤、懸濁化剤、安定化剤、充填剤、流動促進剤、圧縮助剤、崩壊化剤、カプセル化材料またはそれらの組合せをさらに含む、請求項20に記載の医薬組成物。

## 【請求項 23】

少なくとも1つの抗炎症剤、抗微生物剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、サイトカインアンタゴニスト、免疫抑制剤、抗がん剤、抗ウイルス剤、サイトカイン、成長因子、免疫調節剤、プロスタグランジン、抗血管過剰増殖化合物およびそれらの組合せをさらに含む、請求項20に記載の医薬組成物。

## 【請求項 24】

前記式Iの化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが、前記医薬組成物の総重量の約15wt%~約95wt%を構成する、請求項20に記載の医薬組成物。

## 【請求項 25】

前記医薬組成物が単位用量形態である、請求項20に記載の医薬組成物。

## 【請求項 26】

疾患または状態を処置するための、請求項20から25のいずれか一項に記載の医薬組

成物であって、処置を必要とする患者に投与されることを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 27】

前記医薬組成物が有効量で投与されることを特徴とする、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

疾患または状態を処置するための、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグを含む組成物であって、処置を必要とする患者に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 29】

前記組成物は、前記化合物の治療有効量で投与されることを特徴とする、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 30】

投与するステップが、経口投与、植込みによる投与、非経口注射、静脈注射、腹腔内注射、皮下注射、ボーラス投与、注入、経直腸投与、経膈投与、経皮投与、吸入およびそれらの組合せを含む、請求項 26 から 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 31】

少なくとも 1 つの抗炎症剤、抗微生物剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、サイトカインアンタゴニスト、免疫抑制剤、抗がん剤、抗ウイルス剤、サイトカイン、成長因子、免疫調節剤、プロスタグランジン、抗血管過剰増殖化合物およびそれらの組合せがさらに投与されることを特徴とする、請求項 26 から 30 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 32】

前記疾患または状態が炎症性障害である、請求項 26 から 31 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 33】

前記疾患または状態が呼吸器の損傷または疾患である、請求項 26 から 31 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 34】

前記炎症性障害が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、肺臓炎（過敏性肺臓炎および放射線肺臓炎を含む）、肺炎、嚢胞性線維症、乾癬、関節炎 / 関節リウマチ、鼻炎、咽頭炎、膀胱炎、前立腺炎、皮膚炎、花粉症を含むアレルギー、腎炎、結膜炎、脳炎、髄膜炎、眼球炎、ブドウ膜炎、胸膜炎、心膜炎、心筋炎、アテローム性動脈硬化症、ヒト免疫不全ウイルス関連炎症、糖尿病、変形性関節症、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎） / 大腸炎、敗血症、血管炎、滑液包炎、結合組織疾患、自己免疫疾患、例えば全身性エリテマトーデス（SLE）、リウマチ性多発筋痛症、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、側頭動脈炎、血管炎、クリオグロブリン血症および多発性硬化症、ウイルスもしくはインフルエンザ誘発性の炎症または浮腫などの急性および慢性炎症性障害である、請求項 32 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記炎症性障害が、敗血症、肺炎、インフルエンザ誘発性炎症、浮腫、ニューロパチー、大腸炎、関節炎、クローン病、糖尿病、皮膚、眼および耳の炎症（例えば、乾癬、ブドウ膜炎 / 眼球炎、外耳炎）、全身性エリテマトーデス（SLE）および全身性エリテマトーデス（SLE）である、請求項 32 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記疾患または状態が、例えば、マラリア、中毒性肺曝露、がん、アルツハイマー病または熱傷関連損傷などの F B X O 3 媒介性の障害または損傷である、請求項 26 から 31 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 37】

前記呼吸器の損傷または疾患が、急性または慢性の気管支炎、肺気腫、呼吸器感染症（肺炎、胸膜炎）、ウイルス性疾患（インフルエンザを含む）、急性および慢性拒絶反応を

含む肺移植後拒絶反応および閉塞性細気管支炎、急性肺損傷もしくは急性呼吸促迫症候群、肺線維症、喘息、嚢胞性線維症または気管支拡張症である、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが患者に投与されることを特徴とする、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記呼吸器の損傷または疾患が急性または慢性気管支炎である、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

前記呼吸器の損傷または疾患が急性または慢性気管支炎であり、請求項 1 4 に記載の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが患者に投与されることを特徴とする、請求項 3 8 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 9】

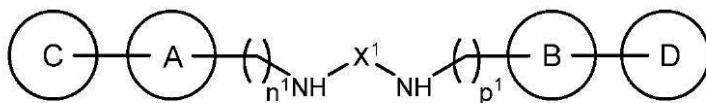
種々の実施形態では、式 I、II もしくは III の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグを、有効量で投与することができる。一部の実施形態では、有効量は、約 0.5 mg ~ 約 500 mg の式 I またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグであってよく、ある種の実施形態では、有効量は、患者の体重 1 kg 当たり約 0.5 mg / kg ~ 約 500 mg / kg の化合物であってよい。特定の実施形態では、投与するステップが、経口投与、植込みによる投与、非経口注射、静脈注射、腹腔内注射、皮下注射、ポータル投与、注入、経直腸投与、経膈投与、経皮投与、吸入などおよびそれらの組合せを含み得る。ある種の実施形態では、方法は、式 I または Ia、II または III の化合物と同時に、あるいは処置の同じ経過において少なくとも 1 つの抗炎症剤、抗微生物剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、サイトカインアンタゴニスト、免疫抑制剤、抗がん剤、抗ウイルス剤、サイトカイン、成長因子、免疫調節剤、プロスタグランジン、抗血管過剰増殖化合物およびそれらの組合せを投与するステップをさらに含み得る。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 II

【化 3 3】



II

(式中、

X<sup>1</sup> は、分岐または非分岐 C<sub>1-10</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> または (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - C(NH<sub>2</sub>) - (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub> - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> (s、t および v は、それぞれ独立して、1 ~ 5 の整数である) であり

;

A および B は、それぞれ独立して、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-9}$  ヘテロアリールまたは  $C_{3-9}$  ヘテロアリール -  $C_{1-6}$  アルキルであり、それぞれは、1、2 または 3 個の独立して選択される  $R^8$  基で必要に応じて置換されており；

C および D は、それぞれ独立して、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-9}$  ヘテロアリールまたは  $C_{3-9}$  ヘテロアリール -  $C_{1-6}$  アルキルであり、それぞれは、1、2 または 3 個の独立して選択される  $R^8$  基で必要に応じて置換されており；

各  $R^8$  は独立して、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノまたはジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノであり；

$n^1$  および  $p^1$  は、それぞれ独立して、1 ~ 10 の整数である）

の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

(項目 2)

A および B がそれぞれフェニルであり、それぞれが、1、2 または 3 個の独立して選択される  $R^8$  基で必要に応じて置換されている、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

A および B がそれぞれフェニルであり、それぞれが、1、2 または 3 個の独立して選択される  $R^8$  基で置換されており、 $R^8$  がハロゲンである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

$R^8$  がフッ素である、項目 3 に記載の化合物。

(項目 5)

A および B が、それぞれ、1 個の独立して選択される  $R^8$  基で置換されている、項目 3 または 4 に記載の化合物。

(項目 6)

C および D が、それぞれ独立して  $C_{3-9}$  ヘテロアリールであり、それぞれが、1、2 または 3 個の独立して選択される  $R^8$  基で必要に応じて置換されている、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7)

C および D が、それぞれ独立して、ピリジニルであり、それぞれが、1、2 または 3 個の独立して選択される  $R^8$  基で必要に応じて置換されている、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

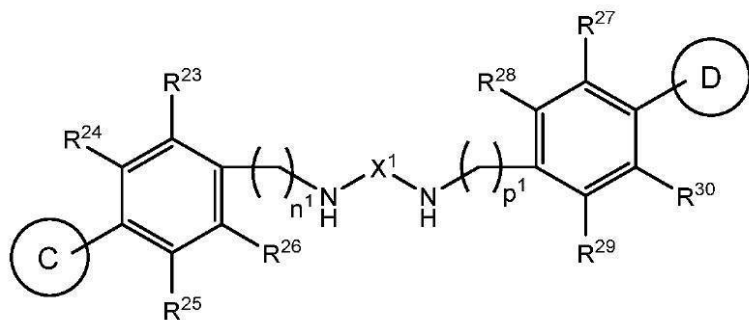
(項目 8)

C および D が、それぞれ独立して、1、2 または 3 個の独立して選択される  $R^8$  基で置換されており、 $R^8$  はハロゲンである、項目 6 または 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

以下の構造：

【化 3 4】



(式中、 $R^{23} \sim R^{30}$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは  $C_{1-6}$  ハロアルキルである)

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 10)

$R^{23} \sim R^{30}$  の少なくとも 1 つが、ハロゲン、好ましくはフッ素である、項目 9 に記載の化合物。

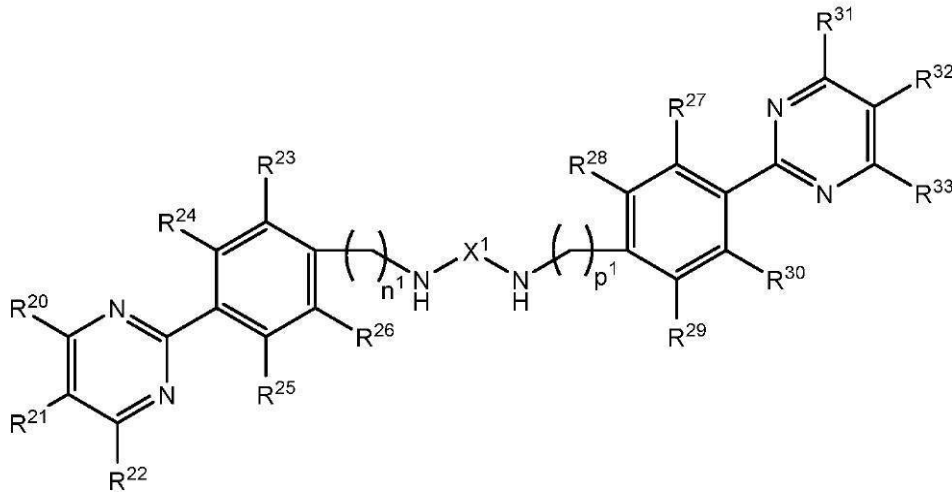
(項目 11)

$R^{25}$  および  $R^{30}$  がフッ素である、項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

以下の構造：

【化 35】



(式中、 $R^{20} \sim R^{33}$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは  $C_{1-6}$  ハロアルキルである)

を有する、項目 1 に記載の化合物。

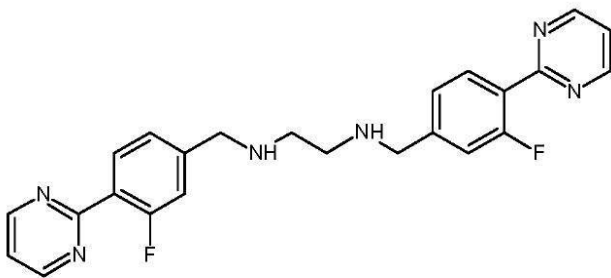
(項目 13)

$R^{20} \sim R^{33}$  の少なくとも 1 つが、ハロゲン、好ましくはフッ素である、項目 12 に記載の化合物。

(項目 14)

以下の構造：

【化 36】

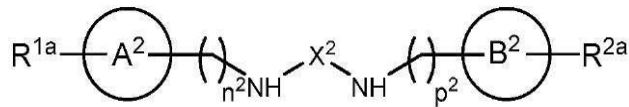


を有する化合物または塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

(項目 15)

式 III

## 【化 3 7】



III

(式中、

$X^2$  は、分岐または非分岐  $C_{1-10}$  アルキル、 $(CH_2)_s - NH - (CH_2)_t$ 、 $(CH_2)_s - O - (CH_2)_t$  または  $(CH_2)_s - C(NH_2) - (CH_2)_v - NH - (CH_2)_t$  ( $s$ 、 $t$  および  $v$  は、それぞれ独立して、1~5の整数である) であり

;

$A^2$  および  $B^2$  は、それぞれ独立して、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-9}$  ヘテロアリールまたは  $C_{3-9}$  ヘテロアリール -  $C_{1-6}$  アルキルであり、それぞれは、1、2または3個の独立して選択される  $R^8$  基で必要に応じて置換されており;

$R^{1a}$  および  $R^{2a}$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルケニル、 $C_{1-10}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキルまたは  $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキルであり、そのそれぞれは、1、2または3個の独立して選択される  $R^8$  基で必要に応じて置換されていてもよく;

各  $R^8$  は独立して、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノまたはジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノであり;

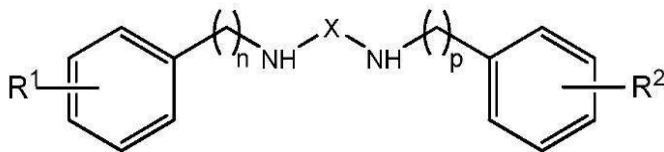
$n^2$  および  $p^2$  は、それぞれ独立して、1~10の整数である)

の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

(項目 16)

一般式 I

## 【化 3 8】



I

(式中、

$X$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、 $(CH_2)_s - NH - (CH_2)_t$ 、 $(CH_2)_s - O - (CH_2)_t$  または  $(CH_2)_s - C(NH_2) - (CH_2)_v - NH - (CH_2)_t$  ( $s$ 、 $t$  および  $v$  は、それぞれ独立して、1~5の整数である) であり;

$R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ独立して、アミン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルケニル、 $C_{1-10}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキルまたは  $C_{3-7}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-6}$  アルキルであり;

$n$  および  $p$  は、それぞれ独立して、1~10の整数である)

の化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグ。

(項目 17)

$R^1$  と  $R^2$  が同一である、項目 16 に記載の化合物。

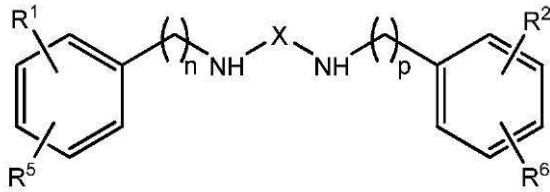
(項目 18)

$R^1$  および  $R^2$  がパラ配置にある、項目 16 に記載の化合物。

(項目 19)

式 Ia:

## 【化 3 9】



Ia

(式中、

Xは、 $C_{1-10}$ アルキル、 $(CH_2)_s-NH-(CH_2)_t$ 、 $(CH_2)_s-O-(CH_2)_t$ または $(CH_2)_s-C(NH_2)-(CH_2)_v-NH-(CH_2)_t$  ( $s$ 、 $t$ および $v$ は、それぞれ独立して、1~5の整数である)であり；

$R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立して、アミン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキルまたは $C_{3-7}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキルであり；

$n$ および $p$ は、それぞれ独立して、1~10の整数であり；

$R^5$ および $R^6$ は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノおよびジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノからなる群から選択される)の化合物である、項目16に記載の化合物。

(項目20)

項目1から19のいずれか一項に記載の化合物；および薬学的に許容される担体、添加剤または賦形剤を含む医薬組成物。

(項目21)

前記担体が、担体の水、エタノール、ポリオール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール、植物油、堅果油およびその混合物からなる群から選択される、項目20に記載の医薬組成物。

(項目22)

少なくとも1つの香味剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、表面改質剤、界面活性剤、懸濁化剤、安定化剤、充填剤、流動促進剤、圧縮助剤、崩壊化剤、カプセル化材料またはそれらの組合せをさらに含む、項目20に記載の医薬組成物。

(項目23)

少なくとも1つの抗炎症剤、抗微生物剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、サイトカインアンタゴニスト、免疫抑制剤、抗がん剤、抗ウイルス剤、サイトカイン、成長因子、免疫調節剤、プロスタグランジン、抗血管過剰増殖化合物およびそれらの組合せをさらに含む、項目20に記載の医薬組成物。

(項目24)

前記式Iの化合物またはその塩、エステル、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが、前記医薬組成物の総重量の約15wt%~約95wt%を構成する、項目20に記載の医薬組成物。

(項目25)

前記医薬組成物が単位用量形態である、項目20に記載の医薬組成物。

(項目26)

疾患または状態を処置する方法であって；

処置を必要とする患者に項目20から25のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。

(項目27)

前記医薬組成物を有効量で投与する、項目26に記載の方法。

(項目28)

疾患または状態を処置する方法であって：

処置を必要とする患者に項目1から19のいずれか一項に記載の化合物を投与するステップを含む方法。

(項目29)

前記化合物が治療有効量で投与される、項目28に記載の方法。

(項目30)

投与するステップが、経口投与、植込みによる投与、非経口注射、静脈注射、腹腔内注射、皮下注射、ポラス投与、注入、経直腸投与、経膈投与、経皮投与、吸入およびそれらの組合せを含む、項目26から29のいずれか一項に記載の方法。

(項目31)

少なくとも1つの抗炎症剤、抗微生物剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、サイトカインアンタゴニスト、免疫抑制剤、抗がん剤、抗ウイルス剤、サイトカイン、成長因子、免疫調節剤、プロスタグランジン、抗血管過剰増殖化合物およびそれらの組合せを投与するステップをさらに含む、項目26から30のいずれか一項に記載の方法。

(項目32)

前記疾患または状態が炎症性障害である、項目26から31のいずれか一項に記載の方法。

(項目33)

前記疾患または状態が呼吸器の損傷または疾患である、項目26から31のいずれか一項に記載の方法。

(項目34)

前記炎症性障害が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、肺臓炎（過敏性肺臓炎および放射線肺臓炎を含む）、肺炎、嚢胞性線維症、乾癬、関節炎/関節リウマチ、鼻炎、咽頭炎、膀胱炎、前立腺炎、皮膚炎、花粉症を含むアレルギー、腎炎、結膜炎、脳炎、髄膜炎、眼球炎、ブドウ膜炎、胸膜炎、心膜炎、心筋炎、アテローム性動脈硬化症、ヒト免疫不全ウイルス関連炎症、糖尿病、変形性関節症、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）/大腸炎、敗血症、血管炎、滑液包炎、結合組織疾患、自己免疫疾患、例えば全身性エリテマトーデス（SLE）、リウマチ性多発筋痛症、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、側頭動脈炎、血管炎、クリオグロブリン血症および多発性硬化症、ウイルスもしくはインフルエンザ誘発性の炎症または浮腫などの急性および慢性炎症性障害である、項目32に記載の方法。

(項目35)

前記炎症性障害が、敗血症、肺炎、インフルエンザ誘発性炎症、浮腫、ニューロパチー、大腸炎、関節炎、クローン病、糖尿病、皮膚、眼および耳の炎症（例えば、乾癬、ブドウ膜炎/眼球炎、外耳炎）、全身性エリテマトーデス（SLE）および全身性エリテマトーデス（SLE）である、項目32に記載の方法。

(項目36)

前記疾患または状態が、例えば、マラリア、中毒性肺曝露、がん、アルツハイマー病または熱傷関連損傷などのFBXO3媒介性の障害または損傷である、項目26から31のいずれか一項に記載の方法。

(項目37)

前記呼吸器の損傷または疾患が、急性または慢性の気管支炎、肺気腫、呼吸器感染症（肺炎、胸膜炎）、ウイルス性疾患（インフルエンザを含む）、急性および慢性拒絶反応を含む肺移植後拒絶反応および閉塞性細気管支炎、急性肺損傷もしくは急性呼吸促進症候群、肺線維症、喘息、嚢胞性線維症または気管支拡張症である、項目33に記載の方法。

(項目38)

項目1から14のいずれか一項に記載の化合物を患者に投与する、項目37に記載の方法。

( 項目 3 9 )

前記呼吸器の損傷または疾患が急性または慢性気管支炎である、項目 3 8 に記載の方法

°

( 項目 4 0 )

前記呼吸器の損傷または疾患が急性または慢性気管支炎であり、項目 1 4 に記載の化合物を患者に投与する、項目 3 8 に記載の方法。