

【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28年8月18日 (2016.8.18)

【公表番号】特表2015-522032(P2015-522032A)

【公表日】平成27年8月3日 (2015.8.3)

【年通号数】公開・登録公報2015-049

【出願番号】特願2015-520594(P2015-520594)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/34 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/4178 (2006.01)

A 6 1 K 31/4525 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/34

A 6 1 P 9/10

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/4525

A 6 1 K 31/496

【手続補正書】

【提出日】平成28年6月27日 (2016.6.27)

【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

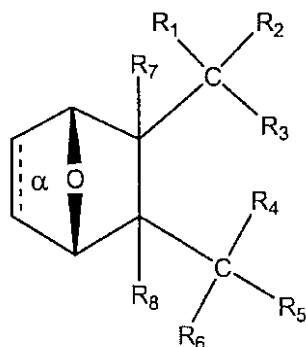
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験者において哺乳動物組織における再灌流傷害を低減し、被験者における組織損傷を低減し、または被験者における急性外傷による血管漏出を低減するための医薬の製造における、次式の構造を有するタンパク質ホスファターゼ 2 A ( P P 2 A ) 阻害剤の使用：

【化 1】



ここで、

結合 は存在するか、または存在せず；

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、それぞれ独立に、H、O<sup>-</sup> または O R<sub>9</sub> であり；

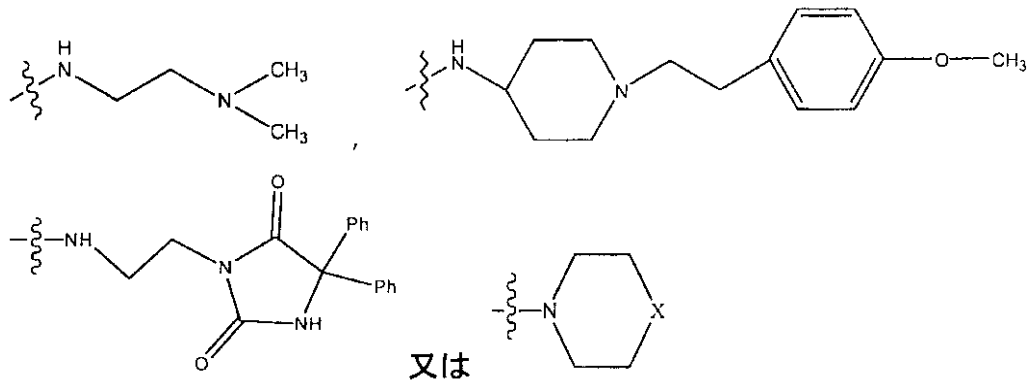
ここでの R<sub>9</sub> は、H、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリーールであるか

、

または R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は一緒になって = O であり；

$R_3$  および  $R_4$  はそれぞれ異なり、各々が  $OH$ 、 $O^-$ 、 $OR_9$ 、 $OR_{10}$ 、 $O(CH_2)_{1-6}R_9$ 、 $SH$ 、 $S^-$ 、 $SR_9$ 、

【化 2】



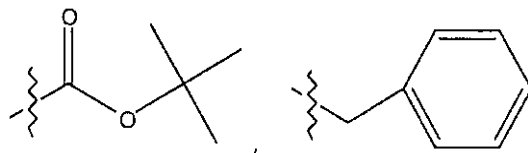
であり、

ここで、 $X$  は、 $O$ 、 $S$ 、 $NR_{10}$ 、または  $N^+R_{10}R_{10}$  であり、

ここでの各  $R_{10}$  は、独立に  $H$ 、アルキル、 $C_2 - C_{12}$  アルキル、アル

ケニル、 $C_4 - C_{12}$  アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリー  
ル（ここでの置換基は、 $R_1$  および  $R_2$  が  $=O$  のときはクロロ以外  
である）、

【化 3】



$-CH_2CN$ 、 $-CH_2CO_2R_{11}$ 、 $-CH_2COR_{11}$ 、 $-NHR_{11}$

または

$-NH^+(R_{11})_2$  であり、

ここでの各  $R_{11}$  は独立に、アルキル、アルケニルもしくはアルキ  
ニル、または  $H$  であり；

$R_5$  および  $R_6$  は、それぞれ独立に、 $H$ 、もしくは  $OH$  であるか、または  $R_5$  および  $R_6$  が一緒になって、 $=O$  であり；

$R_7$  および  $R_8$  は、各々独立に、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $SO_2Ph$ 、 $CO_2CH_3$ 、ま  
たは  $SR_{12}$  であり、

ここでの  $R_{12}$  は、 $H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリー  
ルであり；

また、アルキル、アルケニル、またはアルキニルは、その出現毎に、分岐もしくは非分  
岐、非置換もしくは置換である。

【請求項 2】

哺乳動物組織における再灌流傷害を低減するための、請求項 1 に記載の使用

【請求項 3】

請求項 2 に記載の 使用 であって、前記再灌流傷害の低減が、虚血に罹患した哺乳動物組  
織における  $Akt$  の増大したリン酸化を含んでいる 使用。

【請求項 4】

請求項 2 に記載の 使用 であって、前記再灌流傷害の低減が、虚血に罹患した哺乳動物組  
織における  $Akt$  の増大した活性化を含んでいる 使用。

【請求項 5】

請求項 3 または 4 に記載の使用であって、前記再灌流傷害の低減が、虚血に罹患した哺乳動物組織における B A D , m d m 2 、 e N O S および / または G S K - 3 の増大したリン酸化を含んでいる使用。

【請求項 6】

請求項 3 ~ 5 の何れか 1 項に記載の使用であって、前記虚血は心筋梗塞、脳卒中または敗血症によって引き起こされる使用。

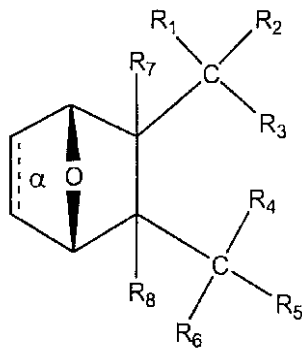
【請求項 7】

請求項 2 ~ 6 の何れか 1 項に記載の使用であって、前記組織は心筋組織、脳組織または内皮組織である使用。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載の使用であって、前記タンパク質ホスファターゼ 2 A 阻害剤は下記の構造を有するもの、または該化合物の塩、エナンチオマーもしくは両性イオンである使用：

【化 4】



ここで、

結合 は存在するか、または存在せず；

$R_1$  および  $R_2$  は、それぞれ独立に、H、 $O^-$  または  $OR_9$  であり；

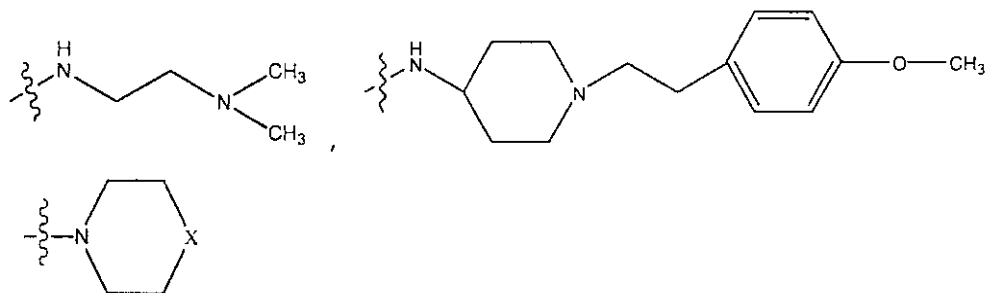
ここでの  $R_9$  は、H、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであるか

、

または  $R_1$  および  $R_2$  は一緒になって  $=O$  であり；

$R_3$  および  $R_4$  はそれぞれ異なり、各々が OH、 $O^-$ 、 $OR_9$ 、 $OR_{10}$ 、 $O(CH_2)_{1-6}R_9$ 、SH、 $S^-$ 、 $SR_9$ 、

【化 5】



又は

であり、

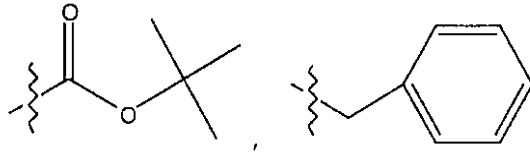
ここで、X は、O、S、 $NR_{10}$ 、または  $N^+R_{10}R_{10}$  であり、

ここでの各  $R_{10}$  は、独立に H、アルキル、 $C_2 - C_{12}$  アルキル、アルケ

ニル、 $C_4 - C_{12}$  アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール  
(ここでの置換基は、 $R_1$  および  $R_2$  が  $=O$  のときはクロロ以外である)

、

## 【化 6】



-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-CH<sub>2</sub>COR<sub>11</sub>、-NHR<sub>11</sub>ま

たは

-NH<sup>+</sup>(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>であり、

ここでの各R<sub>11</sub>は独立に、アルキル、アルケニルもしくはアルキニル、またはHであり；

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、それぞれ独立に、H、もしくはOHであるか、またはR<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>が一緒になって、=Oであり；

R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は、各々独立に、H、F、Cl、Br、SO<sub>2</sub>Ph、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、またはSR<sub>12</sub>であり、

ここでのR<sub>12</sub>は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールであり；

また、アルキル、アルケニル、またはアルキニルは、その出現毎に、分岐もしくは非分岐、非置換もしくは置換である。

## 【請求項 9】

請求項 8 に記載の使用であって、

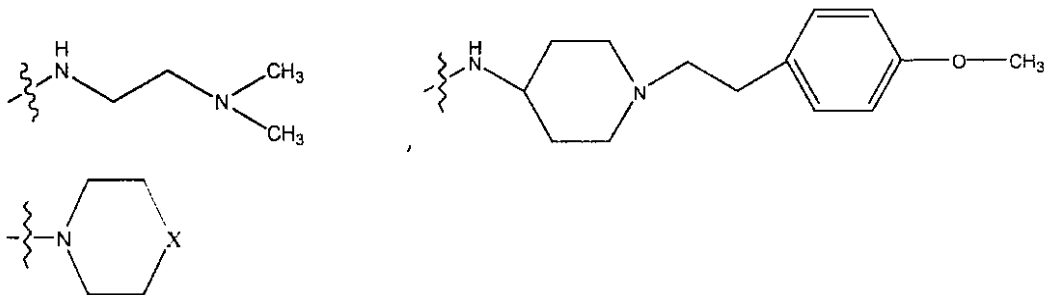
R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は一緒になって=Oであり；

R<sub>3</sub>は、O<sup>-</sup>またはOR<sub>9</sub>であり、

ここでのR<sub>9</sub>はH、メチル、エチルまたはフェニルであり；

R<sub>4</sub>は、

## 【化 10】



又は

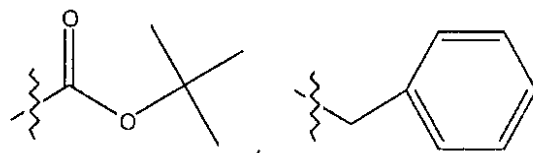
であり、ここでのXはO、S、NR<sub>10</sub>、またはN<sup>+</sup>R<sub>10</sub>R<sub>10</sub>であり；

ここでの各R<sub>10</sub>は、独立に、H、アルキル、置換C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、アルケニ

ニ

ル、置換C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール（ここでの置換基はクロロ以外である）、

## 【化 11】



-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-CH<sub>2</sub>COR<sub>11</sub>、-NHR<sub>11</sub>、または  
-NH<sup>+</sup>(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>であり；

ここでの  $R_{11}$  はアルキル、アルケニルまたはアルキニル（これらの各々は置換もしくは非置換である）、またはHであり；

$R_5$  および  $R_6$  は一緒になって  $=O$  であり；また

$R_7$  および  $R_8$  は、それぞれ独立に、H、F、Cl、Br、 $SO_2Ph$ 、 $CO_2CH_3$ 、または  $SR_{12}$  であり、

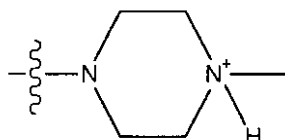
ここでの  $R_{12}$  は、置換もしくは非置換のアルキル、アルケニルまたはアルキニルである使用。

【請求項10】

請求項8または請求項9に記載の使用であって、

$R_4$  は、

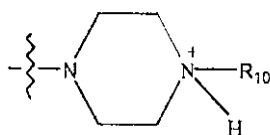
【化17】



であるか、または

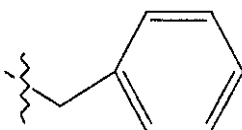
$R_4$  は、

【化20】



であり、ここでの  $R_{10}$  は、

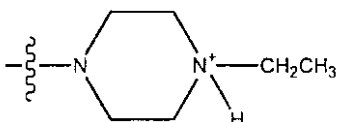
【化21】



であるか、または

$R_4$  は、

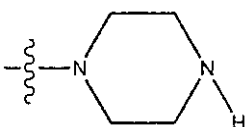
【化22】



であるか、または

$R_4$  は、

【化23】

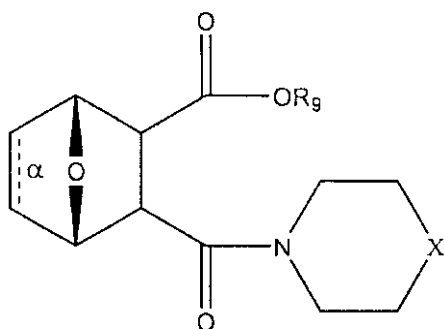


である使用。

## 【請求項 1 1】

請求項 8 に記載の 使用 であって、前記タンパク質ホスファターゼ 2 A 阻害剤は下記の構造を有する 使用：

## 【化 3 2】



ここで、

結合 は存在するか、または存在せず；

$R_9$  は存在するか、または存在せず、かつ存在するときは H、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはフェニルであり；

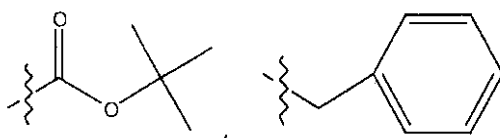
X は O、 $NR_{10}$ 、または  $N^+R_{10}R_{10}$  であり、

ここでの各  $R_{10}$  は独立に、H、アルキル、置換  $C_2 - C_{12}$  アルキル、アルケニル、

置換  $C_4 - C_{12}$  アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、

置換アリール（ここでの置換基はクロロ以外である）、

## 【化 3 3】



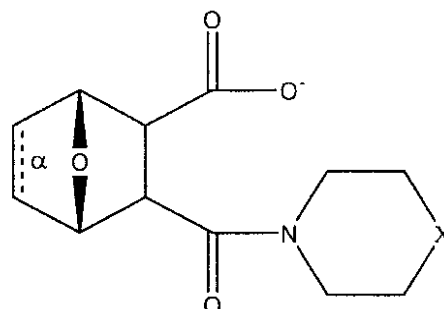
-  $CH_2CN$ 、-  $CH_2CO_2R_{12}$ 、または -  $CH_2COR_{12}$  であり、

ここでの  $R_{12}$  は、H または アルキル である。

## 【請求項 1 2】

請求項 8 に記載の 使用 であって、前記タンパク質ホスファターゼ 2 A 阻害剤は下記の構造を有する 使用：

## 【化 3 4】



ここで、

結合 は存在するか、または存在せず；

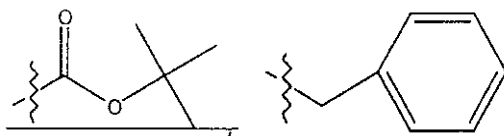
X は O、または  $NH^+R_{10}$  であり、

ここでの  $R_{10}$  は、H、アルキル、置換  $C_2 - C_{12}$  アルキル、アルケニル、

置換  $C_4 - C_{12}$  アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、

置換アリール（ここでの置換基はクロロ以外である）、

【化 3 5】

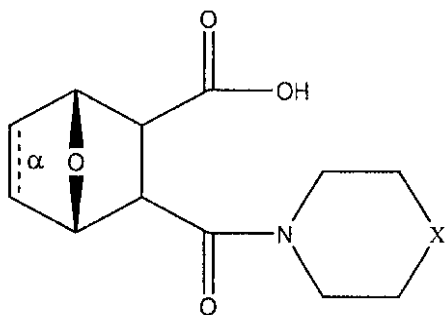


-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>、または-CH<sub>2</sub>COR<sub>12</sub>であり、  
 ここでの R<sub>12</sub> は H または アルキル である。

【請求項 13】

請求項 8 に記載の使用であって、前記タンパク質ホスファターゼ 2 A 阻害剤は下記の構造を有する使用：

【化 3 4 - 1】



ここで、

結合 は存在するか、または存在せず；

X は、NH<sup>+</sup>R<sub>10</sub> であり、

ここでの R<sub>10</sub> は存在するかまたは存在せず、存在するときは、R<sub>10</sub> は

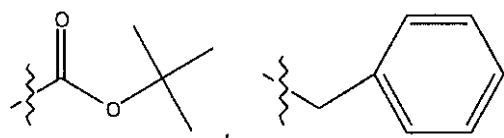
H、

アルキル、置換 C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> アルキル、アルケニル、置換 C<sub>4</sub> - C<sub>12</sub> ア

ルケ

ニル、

【化 3 5 - 1】

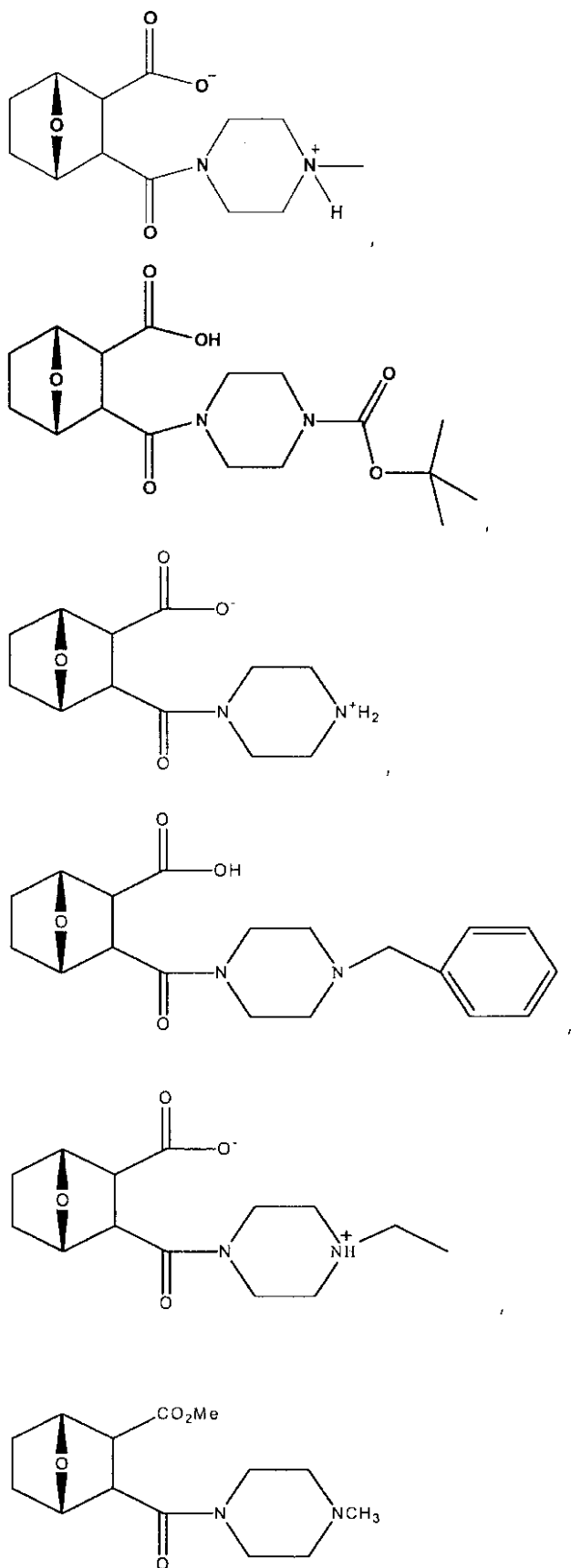


-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>、または-CH<sub>2</sub>COR<sub>12</sub>であり、  
 ここでの R<sub>12</sub> は H または アルキル である。

【請求項 14】

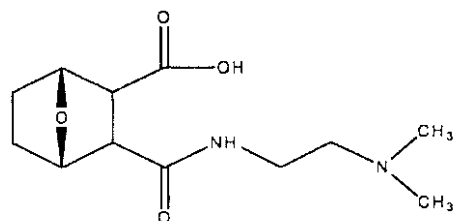
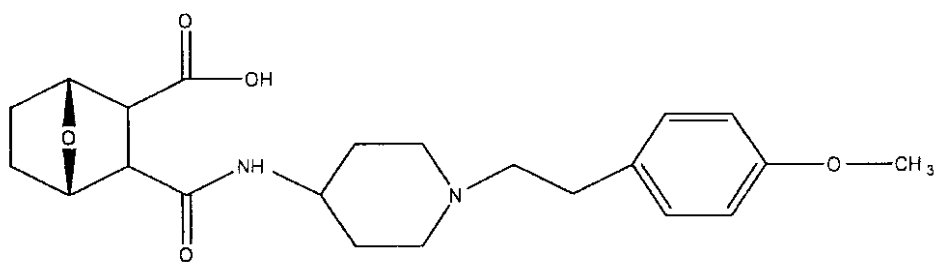
請求項 8 に記載の使用であって、前記タンパク質ホスファターゼ 2 A 阻害剤が下記の構造を有する化合物であるか、またはこれら化合物の塩、エナンチオマーもしくは両性イオンである使用。

【化 3 6】

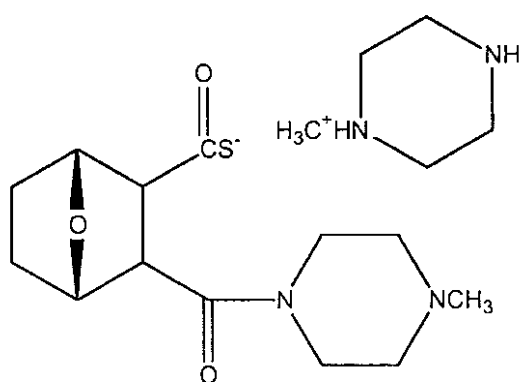




## 【化 3 6 - 1】



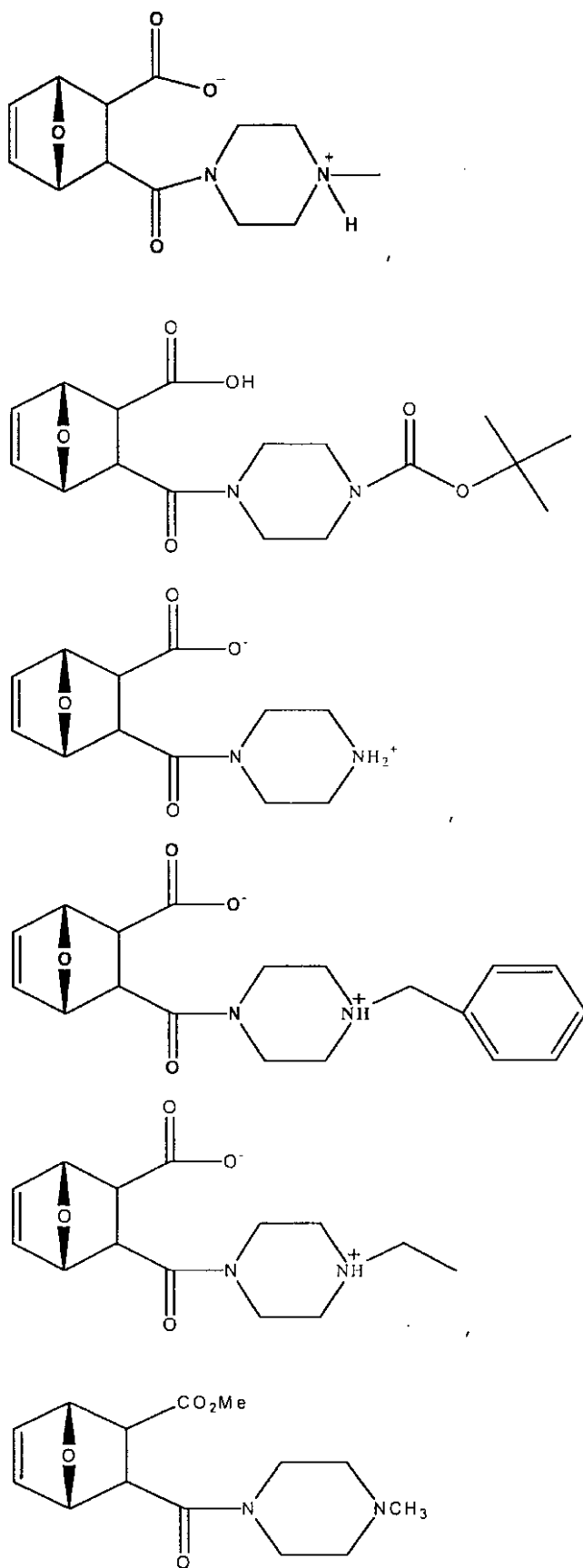
, 又は



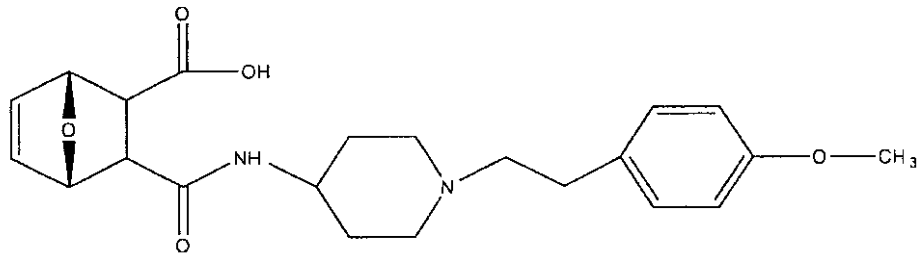
## 【請求項 15】

請求項 8 に記載の 使用 であって、前記タンパク質ホスファターゼ 2 A 阻害剤が下記の構造を有する 化合物であるか、またはこれら化合物の塩、エナンチオマーもしくは両性イオンである使用。

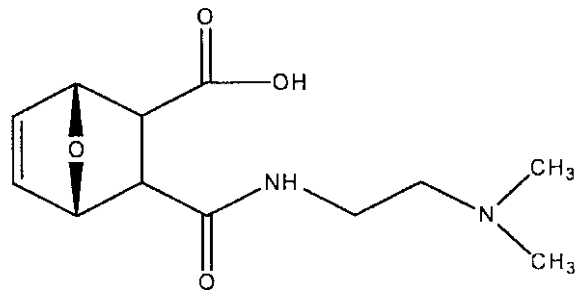
【化 3 7】



## 【化 3 7 - 1】



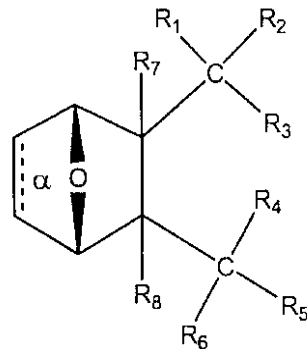
, 又は



## 【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載の使用であって、前記タンパク質ホスファターゼ 2 A 阻害剤は下記の構造を有する化合物であるか、または該化合物の塩、エナンチオマーもしくは両性イオンである使用：

## 【化 4 1】



ここで、

結合 は存在するか、または存在せず；

$\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  は、それぞれ独立に、 $\text{H}$ 、 $\text{O}^-$  または  $\text{OR}_9$  であり；

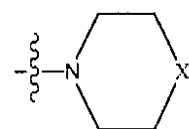
ここでの  $\text{R}_9$  は、 $\text{H}$ 、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであるか、

または  $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  は一緒になって  $=\text{O}$  であり；

$\text{R}_3$  および  $\text{R}_4$  はそれぞれ異なり、各々が  $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{R}_9$ 、または  $\text{OR}_9$  であるか、

または

## 【化 4 2】



ここでの  $\text{X}$  は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}_{10}$ 、または  $\text{N}^+\text{R}_{10}\text{R}_{10}$  であり、

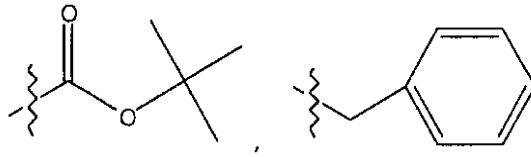
ここでの各  $\text{R}_{10}$  は独立に、 $\text{H}$ 、アルキル、ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$

2

アルキル、アルケニル、 $C_4 - C_{12}$  アルケニルアルキニル、アリール

置換アリール（ここでの置換基は、 $R_1$  および  $R_2$  が  $=O$  のときはクロロ以外である）、

【化 4 3】



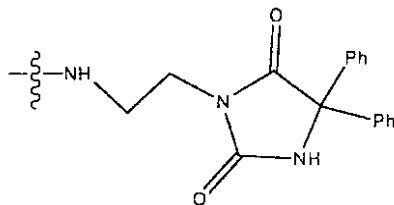
$-CH_2CN$ 、 $-CH_2CO_2R_{11}$ 、 $-CH_2COR_{11}$ 、 $-NHR_{11}$  または  $-NH^+(R_{11})_2$

ここでの各  $R_{11}$  は、独立にアルキル、アルケニルまたはアルキニル（その各々は各々は置換もしくは非置換である）であるか、または H である；

であり、

または  $R_3$  および  $R_4$  は各々異なって、各々が OH、もしくは

【化 4 4】



であり；

$R_5$  および  $R_6$  は、各々独立に、H、OH であるか、または  $R_5$  および  $R_6$  が一緒になって、 $=O$  であり；

$R_7$  および  $R_8$  は、各々独立に、H、F、Cl、Br、 $SO_2Ph$ 、 $CO_2CH_3$ 、または  $SR_{12}$  であり、

ここでの  $R_{12}$  は、H、アリール、または置換もしくは非置換のアルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

また、アルキル、アルケニル、またはアルキニルは、その出現毎に、分岐もしくは非分岐、非置換もしくは置換である。

【請求項 17】

請求項 16 に記載の使用であって、

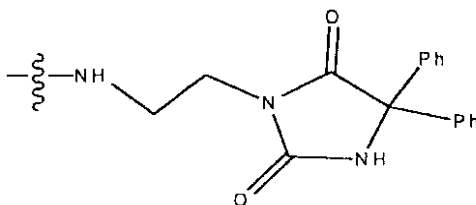
$R_1$  および  $R_2$  は、一緒になって  $=O$  であり；

$R_3$  は、 $OR_9$  または  $O(CH_2)_{1-2}R_9$  であり；

ここでの  $R_9$  は、アリール、置換エチル、または置換フェニルであり、ここでの置換基はフェニルのパラ位にあり、

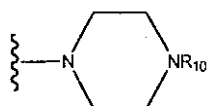
または  $R_3$  は OH で、且つ  $R_4$  は

【化 5 1】



であり、

R<sub>4</sub> は、  
【化 5 2】



であり、

ここでの R<sub>10</sub> は、アルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は、一緒になって = O であり；また

R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は、各々独立に H である

使用。

【請求項 18】

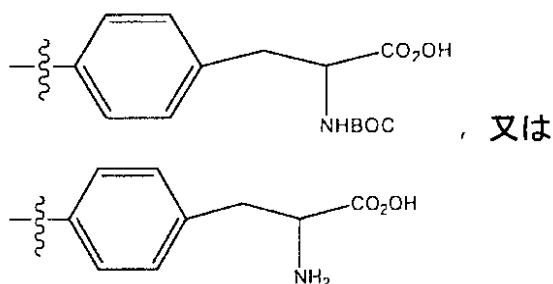
請求項 16 に記載の使用であって、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、一緒になって = O であり；

R<sub>3</sub> は、OH、O(CH<sub>2</sub>)R<sub>9</sub>、または OR<sub>9</sub> であり、

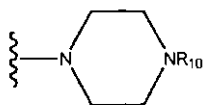
ここでの R<sub>9</sub> は、フェニルもしくは CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>、

【化 5 3】

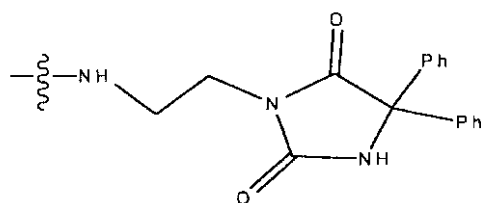


であり、R<sub>4</sub> は

【化 5 4】



又は



ここで、R<sub>10</sub> は CH<sub>3</sub>、または CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH である；

R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は、一緒になって = O であり；また

R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は、各々独立に H であるか；

または

R<sub>3</sub> は OR<sub>9</sub> であり、

ここでの R<sub>9</sub> は、(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>(CHNHBOC)CO<sub>2</sub>H、

(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>(CHNH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H、または (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>CCl<sub>3</sub>

、

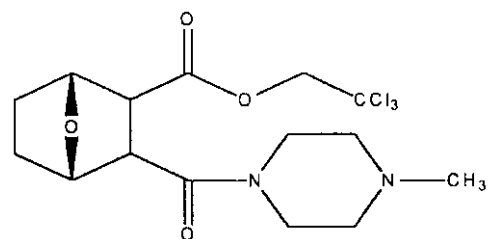
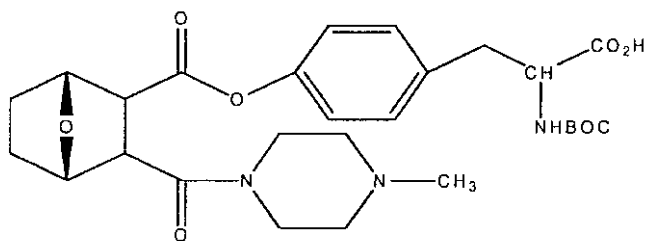
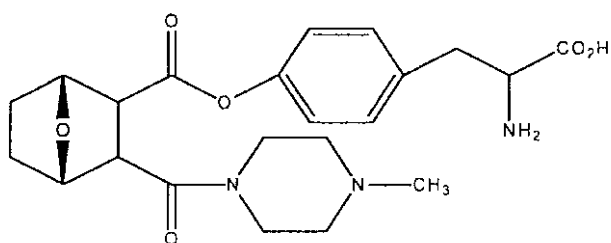
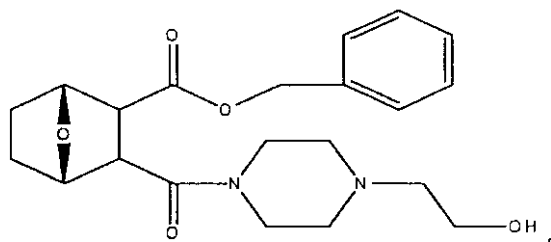
CH<sub>2</sub>(CHNHBOC)CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>(CHNH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H、または  
CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub> である使用。

【請求項 19】

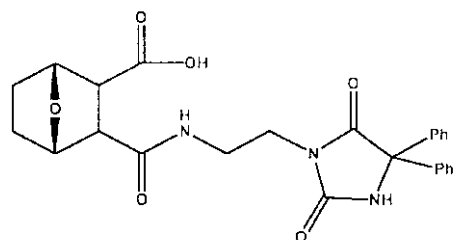
請求項 16 に記載の使用であって、前記タンパク質ホスファターゼ 2 A 阻害剤は下記の

構造を有する化合物であるか、または該化合物の塩、エナンチオマーもしくは両性イオンである使用。

【化 5 7】



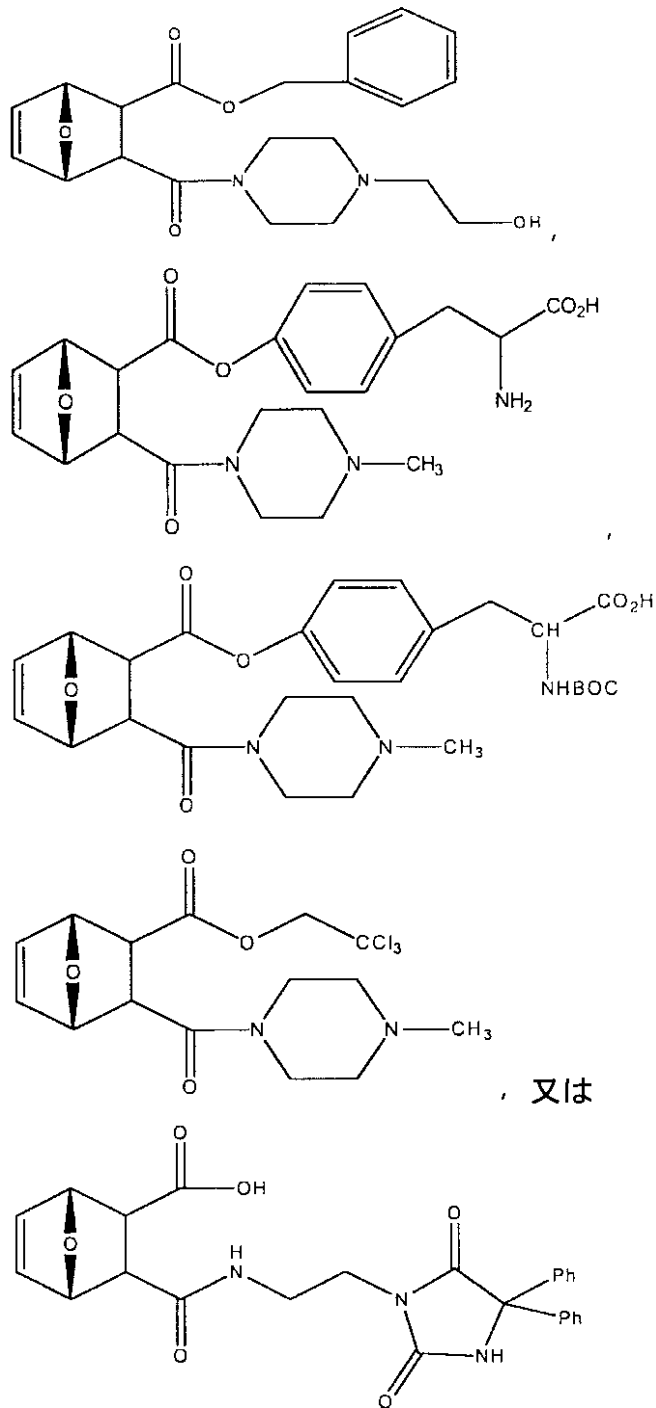
、又は



【請求項 20】

請求項 16 に記載の使用であって、前記タンパク質ホスファターゼ 2 A 阻害剤は下記の構造を有する化合物であるか、または該化合物の塩、エナンチオマーもしくは両性イオンである使用：

【化 5 8】



## 【請求項 2 1】

請求項 1 に記載の使用であって、前記被験者における組織損傷が、心筋梗塞の後に前記被験者の心臓の再灌流傷害に伴う組織損傷である使用。

## 【請求項 2 2】

請求項 1 に記載の使用であって、前記血管漏出が、敗血症に罹患している被験者における再灌流傷害に伴うものである使用。

## 【請求項 2 3】

請求項 1 に記載の使用であって、前記再灌流傷害は、心筋梗塞後に前記被験者の心臓における再灌流傷害に伴う組織損傷であり、前記組織は心筋組織である使用。

## 【請求項 2 4】

請求項 1 に記載の使用であって、前記再灌流傷害は、前記被験者における急性外傷による

組織損傷であり、前記組織は内皮組織である使用。