

【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

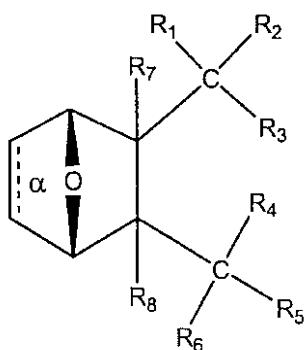
【補正の内容】

【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2A(PP2A)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；

R₁およびR₂は、それぞれ独立に、H、O⁻またはOR₉であり；

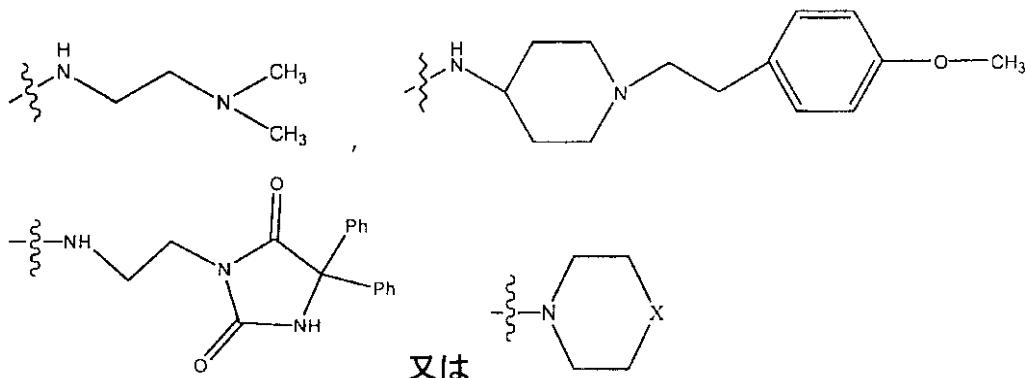
ここでR₉は、H、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであるか

、

またはR₁およびR₂は一緒にになって=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} 、 $\text{O}(\text{CH}_2\text{R}_9)$ 、 SH 、 S^- 、 SR_9 、

【化2】



であり、

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

ル

ケニル、 $\text{C}_4 - \text{C}_{12}$ 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】



R_1 または

- CH_2CN 、- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、- $\text{CH}_2\text{COR}_{11}$ 、- NHR_1
- $\text{NH}^+(\text{R}_{11})_2$ であり、

ここで各 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 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。

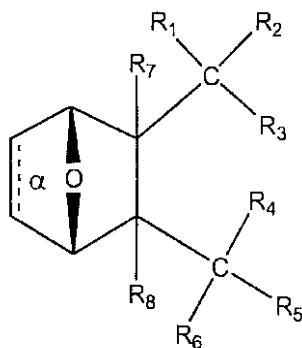
【請求項 7】

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；

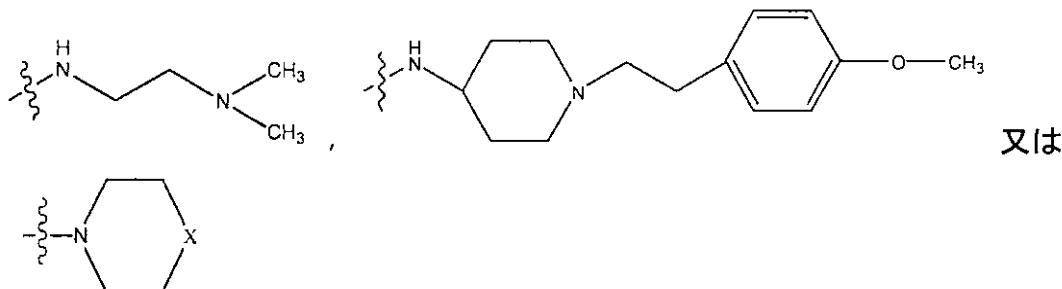
R₁ および R₂ は、それぞれ独立に、H、O⁻ または OR₉ であり；

ここでの R₉ 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 R₁ および R₂ は一緒になって = O であり；

R₃ および R₄ はそれぞれ異なり、各々が OH、O⁻、OR₉、OR₁₀、O(CH₂)_{1~6}R₉、SH、S⁻、SR₉、

【化 5】



であり、

ここで、X は、O、S、NR₁₀、または N⁺R₁₀R₁₀ であり、

ここでの各 R₁₀ は、独立に H、アルキル、C₂-C₁₂ アルキル、アルケ

ニル、C₄-C₁₂ アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール
(ここで置換基は、R₁ および R₂ が = O のときはクロロ以外である)

、

【化6】



- C H₂ C N、- C H₂ C O₂ R_{1~1}、- C H₂ C O R_{1~1}、- N H R_{1~1} または

- N H⁺ (R_{1~1})₂ であり、

ここで各 R_{1~1} 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；

R₅ および R₆ は、それぞれ独立に、H、もしくは O H であるか、または R₅ および R₆ が一緒になって、= O であり；

R₇ および R₈ は、各々独立に、H、F、Cl、Br、S O₂ Ph、C O₂ C H₃、または S R_{1~2}、であり、

ここで R_{1~2} 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、

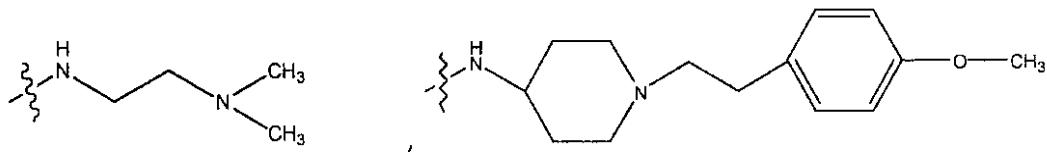
R₁ および R₂ は一緒になって = O であり；

R₃ は、O⁻ または O R₉ であり、

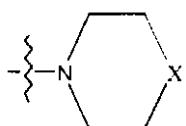
ここで R₉ は H、メチル、エチルまたはフェニルであり；

R₄ は、

【化10】



又は



であり、ここで X は O、S、N R_{1~0}、または N⁺ R_{1~0} R_{1~0} であり；

ここで各 R_{1~0} は、独立に、H、アルキル、置換 C₂ - C_{1~2} アルキル、アルケニル、置換 C₄ - C_{1~2} 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（ここで置換基はクロロ以外である）、

【化11】



- C H₂ C N、- C H₂ C O₂ R_{1~1}、- C H₂ C O R_{1~1}、- N H R_{1~1}、または
- N H⁺ (R_{1~1})₂ であり；

ここでの $R_{1\sim 1}$ 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、SO₂Ph、CO₂CH₃、またはSR_{1~2}であり、

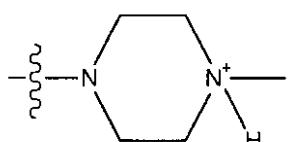
ここでの $R_{1\sim 2}$ は、置換もしくは非置換のアルキル、アルケニルまたはアルキニルである使用。

【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、

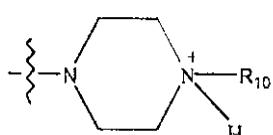
【化17】



であるか、または

R_4 は、

【化20】



であり、ここでの $R_{1\sim 0}$ は、

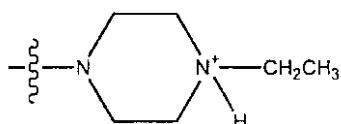
【化21】



であるか、または

R_4 は、

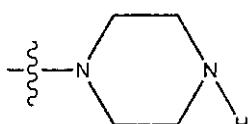
【化22】



であるか、または

R_4 は、

【化23】

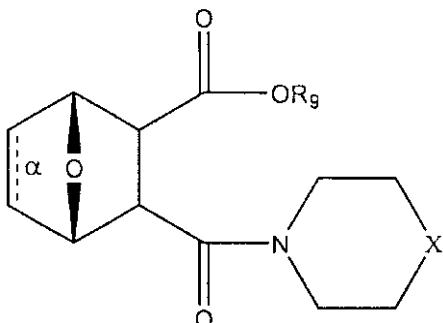


である使用。

【請求項 11】

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

【化32】



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（ここで置換基はクロロ以外である）、

【化33】



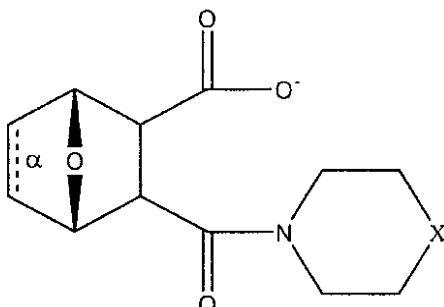
- CH_2CN 、 $-CH_2CO_2R_{12}$ 、または $-CH_2COR_{12}$ であり、

ここで R_{12} は、Hまたはアルキルである。

【請求項 12】

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

【化34】



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 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（ここで置換基はクロロ以外である）、

【化35】

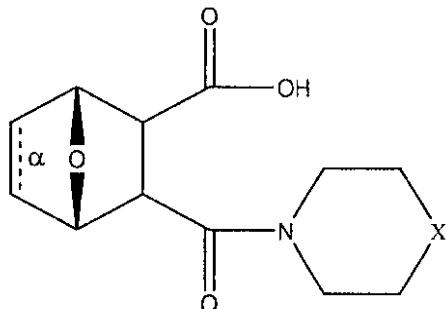


-CH₂CN、-CH₂CO₂R_{1~2}、または-CH₂COR_{1~2}であり、
ここでR_{1~2}はHまたはアルキルである。

【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2A阻害剤は下記の構造を有する使用：

【化34-1】



ここで、

結合 は存在するか、または存在せず；

Xは、NH⁺R_{1~0}であり、

ここでR_{1~0}は存在するかまたは存在せず、存在するときは、R_{1~0}は
H、

アルキル、置換C₂-C_{1~2}アルキル、アルケニル、置換C₄-C_{1~2}ア
ルケ

ニル、

【化35-1】

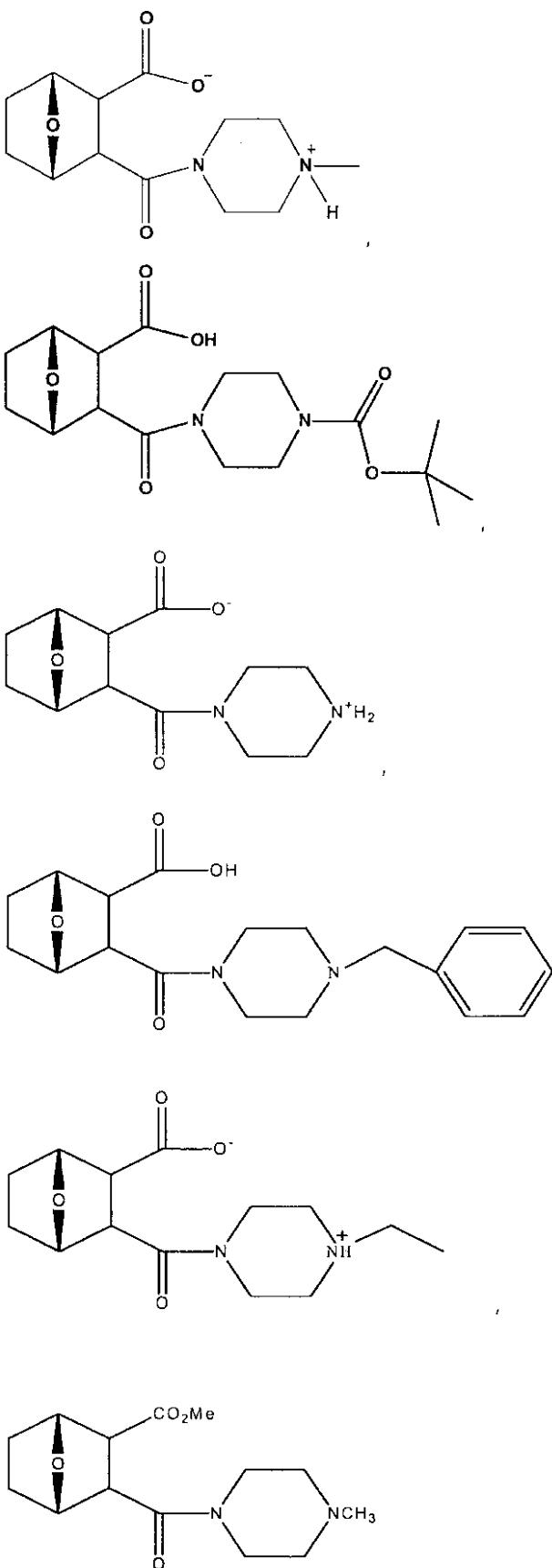


-CH₂CN、-CH₂CO₂R_{1~2}、または-CH₂COR_{1~2}であり、
ここでR_{1~2}はHまたはアルキルである。

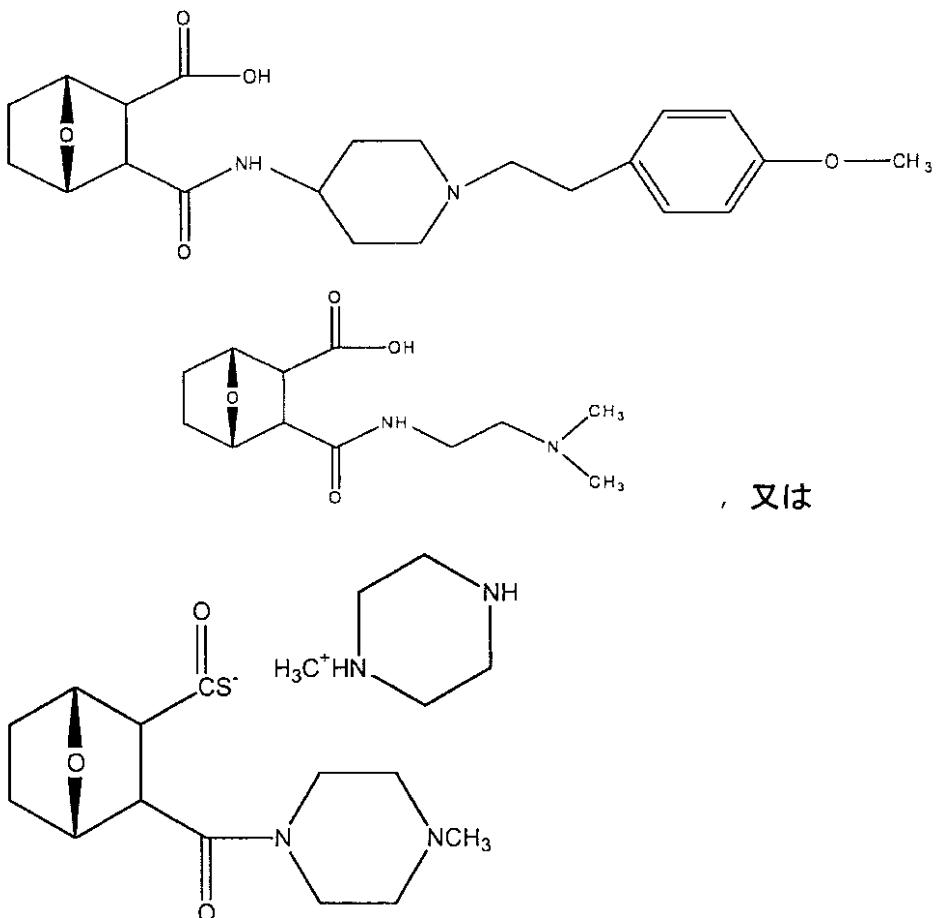
【請求項14】

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2A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36】



【化 3 6 - 1】

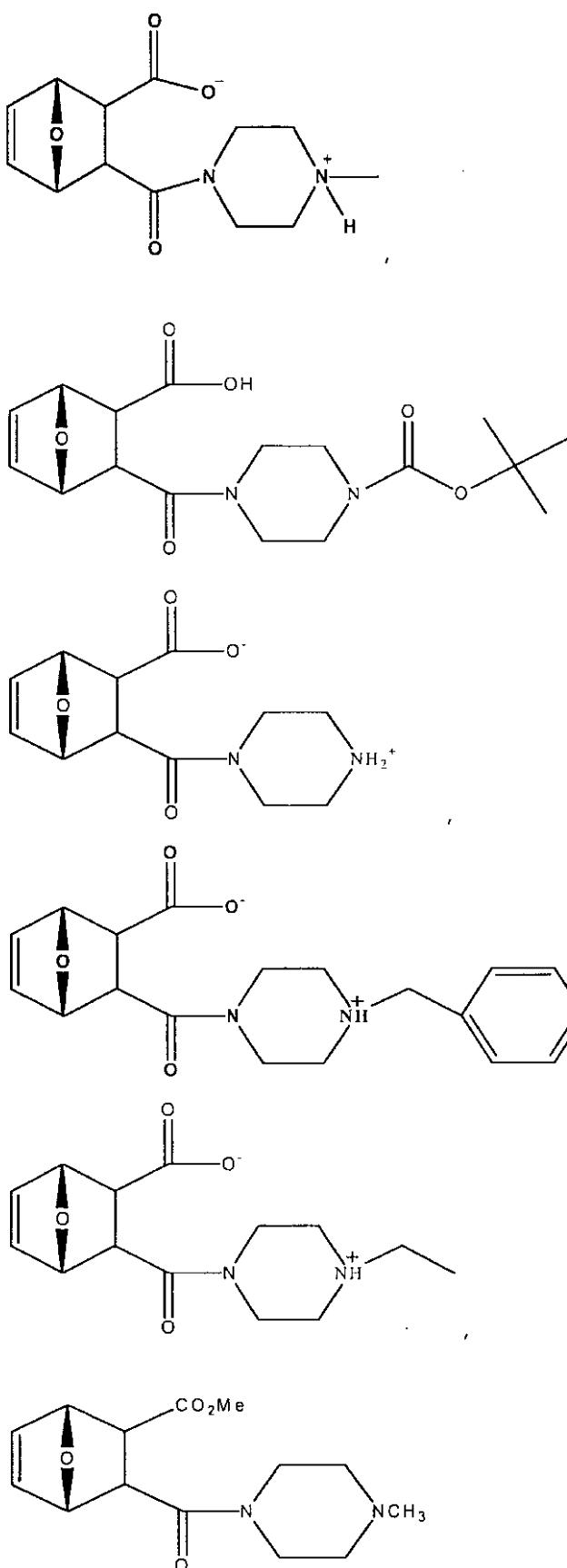


, 又は

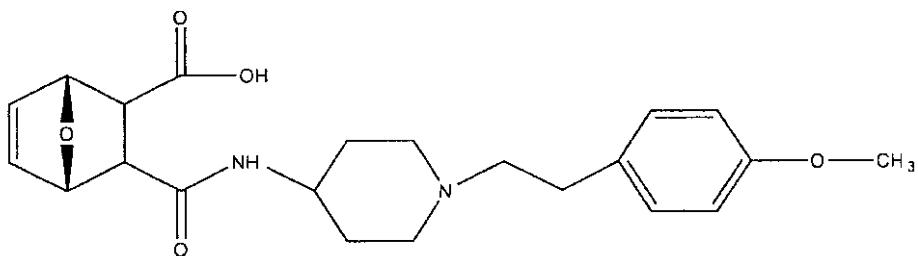
【請求項 1 5】

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。

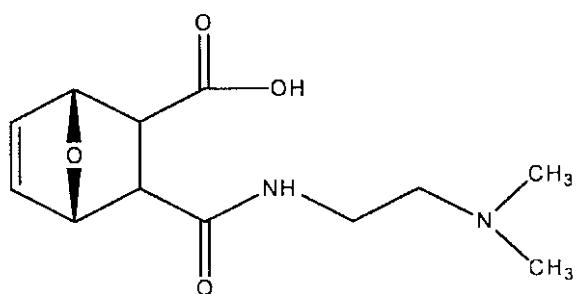
【化 3 7】



【化37-1】



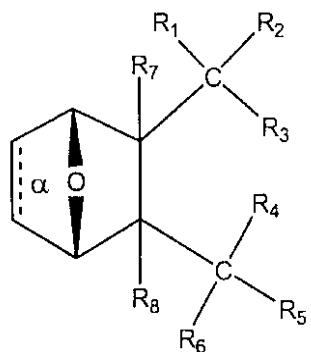
, 又は



【請求項16】

請求項1～7の何れか1項に記載の使用であつて、前記タンパク質ホスファターゼ2A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41】



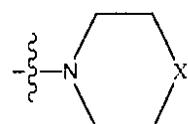
ここで、

結合 は存在するか、または存在せず；

R₁ および R₂ は、それぞれ独立に、H、O⁻ または OR₉ であり；ここで R₉ は、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 R₁ および R₂ は一緒になって = O であり；R₃ および R₄ はそれぞれ異なり、各々が O (CH₂)_{1 - 6} R₉、または OR₉、であるか、

または

【化42】

ここで X は、O、S、NR₁₀、または N⁺R₁₀R₁₀ であり、ここで各 R₁₀ は独立に、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、C₂ - C₁

2

アルキル、アルケニル、C₄ - C₁₂ アルケニルアルキニル、アリール

置換アリール（ここで置換基は、R₁ および R₂ が = O のときはクロロ以外である）、

【化43】



- C H₂ C N、- C H₂ C O₂ R₁₋₁、- C H₂ C O R₁₋₁、- N H R₁₋₁ または
- N H⁺ (R₁₋₁)₂

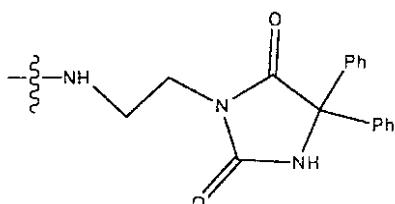
ここで各 R₁₋₁ は、独立にアルキル、アルケニルまたはアルキニル（その各々は

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 R₃ および R₄ は各々異なって、各々が O H、もしくは

【化44】



であり；

R₅ および R₆ は、各々独立に、H、O H であるか、または R₅ および R₆ が一緒になって、= O であり；

R₇ および R₈ は、各々独立に、H、F、C l、B r、S O₂ P h、C O₂ C H₃、または S R₁₋₂ であり、

ここで R₁₋₂ 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、

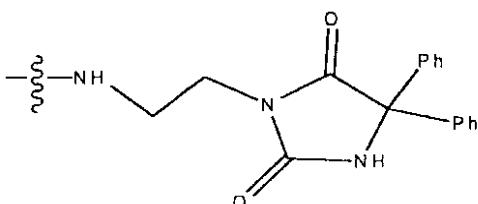
R₁ および R₂ は、一緒になって = O であり；

R₃ は、O R₉ または O (C H₂)₁₋₂ R₉ であり；

ここで R₉ は、アリール、置換エチル、または置換フェニルであり、ここで置換基はフェニルのパラ位にあり、

または R₃ は O H で、且つ R₄ は

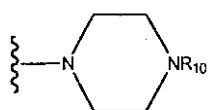
【化51】



であり、

R_4 は、

【化 5 2】



であり、

ここで R_{10} は、アルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

R_5 および R_6 は、一緒にあって = O であり；また

R_7 および R_8 は、各々独立に H である

使用。

【請求項 1 8】

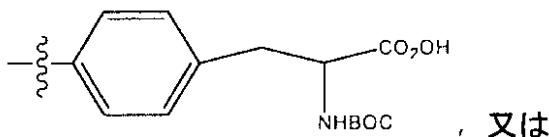
請求項 1 6 に記載の 使用 であって、

R_1 および R_2 は、一緒にあって = O であり；

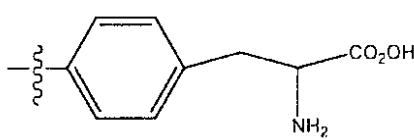
R_3 は、O H、O (CH₂) R₉、または OR₉ であり、

ここで R_9 は、フェニルもしくは CH₂CCl₃、

【化 5 3】

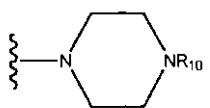


又は

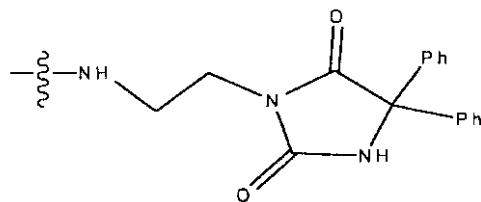


であり、 R_4 は

【化 5 4】



又は



ここで、 R_{10} は CH₃、または CH₃CH₂O H である；

R_5 および R_6 は、一緒にあって = O であり；また

R_7 および R_8 は、各々独立に H であるか；

または

R_3 は OR₉ であり、

ここで R_9 は、(CH₂)₁₋₆(CHNHBOC)CO₂H、

(CH₂)₁₋₆(CHNH₂)CO₂H、または (CH₂)₁₋₆CCl₃

、

CH₂(CHNHBOC)CO₂H、CH₂(CHNH₂)CO₂H、または

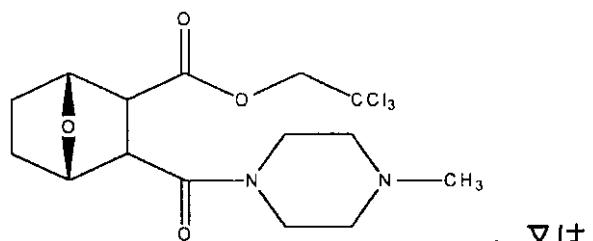
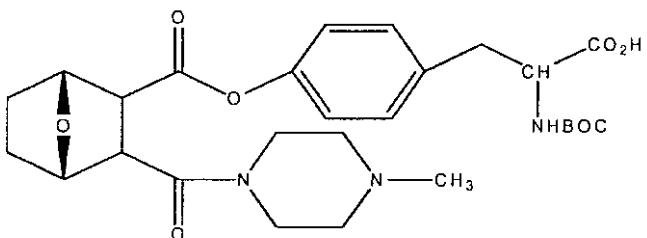
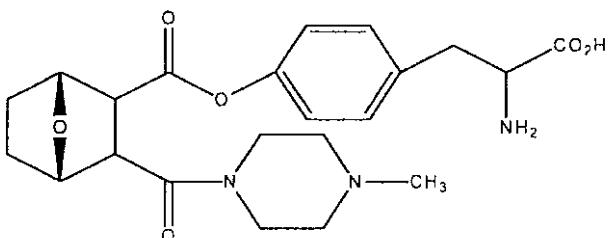
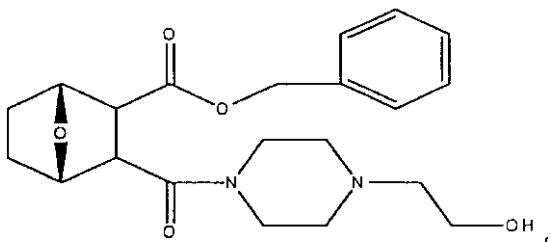
CH₂CCl₃ である 使用。

【請求項 1 9】

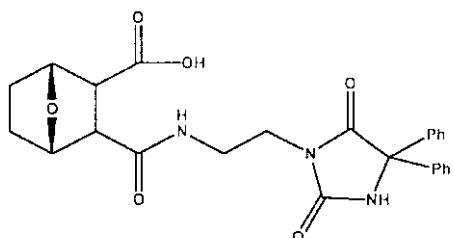
請求項 1 6 に記載の 使用 であって、前記タンパク質ホスファターゼ 2A 阻害剤は下記の

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】



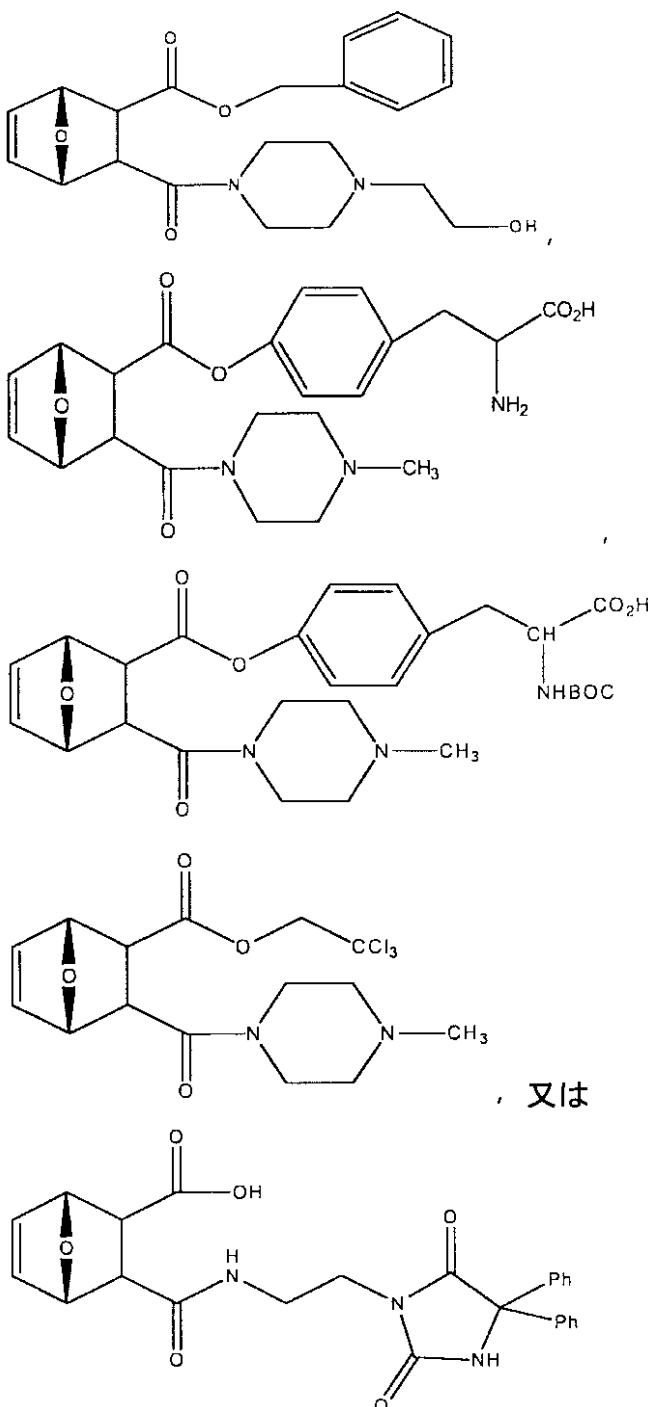
，又は



【請求項 2 0】

請求項1 6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的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 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 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。