

【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4月6日(2017.4.6)

【公表番号】特表2016-512208(P2016-512208A)

【公表日】平成28年4月25日(2016.4.25)

【年通号数】公開・登録公報2016-025

【出願番号】特願2015-562040(P2015-562040)

【国際特許分類】

C 0 7 D	471/04	(2006.01)
C 1 2 N	9/99	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)
A 6 1 K	31/444	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 K	31/437	(2006.01)
A 6 1 K	31/541	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D	471/04	1 0 8 A
C 0 7 D	471/04	C S P
C 1 2 N	9/99	
C 0 7 D	471/04	1 0 8 E
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1

A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/10
A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/444
A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/437
A 6 1 K	31/541

**【手続補正書】****【提出日】**平成29年3月2日(2017.3.2)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0 0 7 2**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0 0 7 2】**

本明細書で使用されるように、「線維症」という用語は、細胞外マトリックスの過度の産生、沈着、及び収縮による過度の瘢痕化を特徴とし、細胞及び/もしくはフィブロネクチン及び/もしくはコラーゲンの異常な蓄積並びに/又は線維芽細胞動員の増加と関連し、限定されないが、心臓、腎臓、肝臓、関節、肺、胸膜組織、腹膜組織、皮膚、角膜、網膜、筋骨格、及び消化管などの個々の器官又は組織の線維症を含む疾患である疾患を指す。特に、線維症という用語は、特発性肺線維症(IPF);囊胞性線維症、医原性薬物誘導性線維症、職業誘導型線維症及び/もしくは環境誘導型線維症を含む様々な病因の他のびまん性実質性肺疾患、肉芽腫性疾患(サルコイドーシス、過敏性肺炎)、膠原血管病、肺胞タンパク症、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、リンパ脈管筋腫症、遺伝性疾患(ヘルマンスキー・プドゥラック症候群、結節性硬化症、神経線維腫症、代謝性蓄積症、家族性間質性肺疾患);放射線誘導性線維症;慢性閉塞性肺疾患(COPD);強皮症;プレオマイシン誘導性肺線維症;慢性喘息;珪肺症;アスペスト誘導性肺線維症;急性呼吸窮迫症候群(ARDS);腎線維症;尿細管間質線維症;糸球体腎炎;巣状分節状糸球体硬化症;IgA腎症;高血圧;アルポート;腸線維症;肝線維症;肝硬変;アルコール誘導性肝線維症;毒物/薬物誘導性肝線維症;ヘモクロマトーシス;非アルコール性脂肪性肝炎(NASH);胆管損傷;原発性胆汁性肝硬変;感染誘導性肝線維症;ウイルス誘導性肝線維症;及び自己免疫性肝炎;角膜瘢痕化;肥厚性瘢痕化;デュビュイトラン病、ケロイド、皮膚線維症;皮膚強皮症;全身性硬化症、脊髄損傷/線維症;骨髄線維症;血管再狭窄;アテローム性動脈硬化症;動脈硬化症;ウェゲナー肉芽腫症;ペイロニー病、又は慢性リンパ球性白血病を指す。より特に、「線維症」という用語は、特発性肺線維症(IPF)を指す。

**【手続補正2】****【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**0 2 1 7**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【0 2 1 7】**

一実施態様において、本発明は、線維症の予防及び/又は治療に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、線維症は、特発性肺線維症(IPF)、囊胞性線維症、医原性薬物誘導性線維症、職業誘導型線維症及び/もしくは環境誘導型線維症を含む様々な病因の他のびまん性実質性肺疾患、肉芽腫性疾患(サルコイドーシス、過敏性肺炎)、膠原血管病、肺胞タンパク症、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、リンパ脈管筋腫症、遺伝性疾患(ヘルマンスキー・プドゥラック症候群、

結節性硬化症、神経線維腫症、代謝性蓄積症、家族性間質性肺疾患)、放射線誘導性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、強皮症、ブレオマイシン誘導性肺線維症、慢性喘息、珪肺症、アスベスト誘導性肺線維症、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、腎線維症、尿細管間質線維症、糸球体腎炎、巣状分節状糸球体硬化症、IgA腎症、高血圧、アルポート、腸線維症、肝線維症、肝硬変、アルコール誘導性肝線維症、毒物/薬物誘導性肝線維症、ヘモクロマトーシス、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、胆管損傷、原発性胆汁性肝硬変、感染誘導性肝線維症、ウイルス誘導性肝線維症、及び自己免疫性肝炎、角膜瘢痕化、肥厚性瘢痕化、デュピュイトラン病、ケロイド、皮膚線維症、皮膚強皮症、全身性硬化症、脊髄損傷/線維症、骨髄線維症、血管再狭窄、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、ウェグナー肉芽腫症、ペイロニー病、又は慢性リンパ球性白血病から選択される。より特に、線維症は、特発性肺線維症(IPF)である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0218

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0218】

別の実施態様において、本発明は、線維症の予防及び/又は治療に使用される医薬の製造に使用される本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施態様において、線維症は、特発性肺線維症(IPF)、囊胞性線維症、医原性薬物誘導性線維症、職業誘導型線維症及び/もしくは環境誘導型線維症を含む様々な病因の他のびまん性実質性肺疾患、肉芽腫性疾患(サルコイドーシス、過敏性肺炎)、膠原血管病、肺胞タンパク症、ラングルハンス細胞肉芽腫症、リンパ脈管筋腫症、遺伝性疾患(ヘルマンスキーリー・ブドウラック症候群、結節性硬化症、神経線維腫症、代謝性蓄積症、家族性間質性肺疾患)、放射線誘導性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、強皮症、ブレオマイシン誘導性肺線維症、慢性喘息、珪肺症、アスベスト誘導性肺線維症、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、腎線維症、尿細管間質線維症、糸球体腎炎、巣状分節状糸球体硬化症、IgA腎症、高血圧、アルポート、腸線維症、肝線維症、肝硬変、アルコール誘導性肝線維症、毒物/薬物誘導性肝線維症、ヘモクロマトーシス、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、胆管損傷、原発性胆汁性肝硬変、感染誘導性肝線維症、ウイルス誘導性肝線維症、及び自己免疫性肝炎、角膜瘢痕化、肥厚性瘢痕化、デュピュイトラン病、ケロイド、皮膚線維症、皮膚強皮症、全身性硬化症、脊髄損傷/線維症、骨髄線維症、血管再狭窄、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、ウェグナー肉芽腫症、ペイロニー病、又は慢性リンパ球性白血病から選択される。より特に、線維症は、特発性肺線維症(IPF)である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0219

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0219】

治療態様のさらなる方法において、本発明は、線維症に罹患した哺乳動物の予防及び/又は治療方法であって、該疾病の治療又は予防のための有効量の本発明の化合物又は1以上の本明細書に記載の医薬組成物の投与を含む、方法を提供する。特定の実施態様において、線維症は、特発性肺線維症(IPF)、囊胞性線維症、医原性薬物誘導性線維症、職業誘導型線維症及び/もしくは環境誘導型線維症を含む様々な病因の他のびまん性実質性肺疾患、肉芽腫性疾患(サルコイドーシス、過敏性肺炎)、膠原血管病、肺胞タンパク症、ラングルハンス細胞肉芽腫症、リンパ脈管筋腫症、遺伝性疾患(ヘルマンスキーリー・ブドウラック症候群、結節性硬化症、神経線維腫症、代謝性蓄積症、家族性間質性肺疾患)、放射線誘導性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、強皮症、ブレオマイシン誘導性肺線維症、慢性喘息、珪肺症、アスベスト誘導性肺線維症、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、腎線維症、尿細

管間質線維症、糸球体腎炎、巣状分節状糸球体硬化症、IgA腎症、高血圧、アルポート、腸線維症、肝線維症、肝硬変、アルコール誘導性肝線維症、毒物/薬物誘導性肝線維症、ヘモクロマトーシス、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、胆管損傷、原発性胆汁性肝硬変、感染誘導性肝線維症、ウイルス誘導性肝線維症、及び自己免疫性肝炎、角膜瘢痕化、肥厚性瘢痕化、デュピュイトラン病、ケロイド、皮膚線維症、皮膚強皮症、全身性硬化症、脊髄損傷/線維症、骨髄線維症、血管再狭窄、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、ペイロニー病、又は慢性リンパ球性白血病から選択される。より特に、線維症は、特発性肺線維症(IPF)である。

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0562

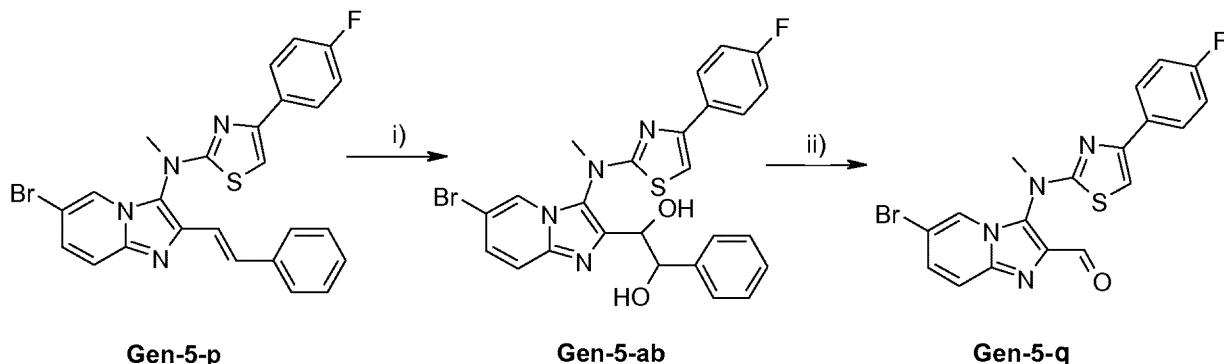
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0562】

(工程v))

【化226】



(工程i))

3で冷却した中間体Gen-5-p(16.2g、32.1mmol、1当量)のDCM(500mL)溶液に、四酸化オスミウム(t-BuOH中、14.6g、1.44mmol、0.045当量)を添加した。N-メチルモルホリン-4-オキシド(8.6g、63.6mmol、2当量)を添加し、反応液を攪拌し続けた。20分後、追加のN-メチルモルホリン-4-オキシド(4.3g、31.8mmol、1当量)を添加し、この操作を7回(出発材料の完全な変換が観察されるまで)行った。水(500mL)を添加して、反応液をクエンチした。層を分離し、水層をDCM(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM/MeOH 99.5/0.5~95/5で溶出)により精製すると、中間体Gen-5-q(6-ブロモ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド)及びGen-5-ab 1-(6-ブロモ-3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)(メチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-フェニルエタン-1,2-ジオールが得られた。

## 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0632

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0632】

化合物の10 μLの希釈系列を、20 μMの最高濃度から始めて、1/5希釈でウェルに添加する。hENPP2を0.4 μg/mL又は0.64 μg/mLの最終濃度で使用する(効力の読み出しは酵素濃度と無関係であることが当業者によって理解されるであろう)。酵素を、20 μLの全容量で、50 mM Tris-HCl pH 8.0、250 mM NaCl、5 mM KCl、1 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM CaCl<sub>2</sub>、0.1% 脂肪酸非含有

BSAに希釈する。酵素混合物を化合物に添加し、得られた混合物を、振盪させながら、室温で30分間インキュベートする。上記と同じバッファーに希釈した20 μLの0.75 μM FS-3を添加して、反応を開始させ、混合物を30 °Cで30分間インキュベートする。蛍光をEnvisionで読み取る(励起485nm、放出520nm)。

表VI. 本発明の化合物のFS3 hENPP2アッセイ IC<sub>50</sub>。

【表7】

*	> 1000 nM
**	> 500 - 1000 nM
***	> 100 - 500 nM
****	0.01 - 100 nM

化合物 #	FS3 – IC <sub>50</sub>
2	****
4	****
5	****
12	****
22	****
23	****
24	****
25	****
27	****
35	****
36	****
38	****
39	****
40	****
41	****
42	****
43	****
46	****
47	****
49	****
50	****
51	****
52	****
53	****
54	****
55	****
56	****
57	****
58	****
59	****
60	****
61	****
62	****
63	****
64	****
65	****
66	****
67	****
68	****
69	****
74	****

化合物 #	FS3 – IC <sub>50</sub>
75	****
76	****
77	****
78	****
79	****
80	****
81	****
82	****
86	****
87	****
88	****
89	****
90	****
91	****
92	****
93	****
94	****
95	****
96	****
98	****
99	****
100	****
101	****
103	****
105	****
106	****
108	****
109	****
110	****
111	****
112	****
113	****
114	****
115	****
116	****
118	****
124	****
125	****
126	****
128	****
133	****

化合物 #	FS3 – IC <sub>50</sub>
134	****
135	****
136	****
137	****
138	****
141	****
143	****
145	****
147	****
155	****
156	****
157	****
158	****
159	****
160	****
162	****
166	****
167	****
168	****
170	****
171	****
172	****
173	****
174	****
179	****
180	****
182	****
183	****
184	****
185	****
186	****
187	****
188	****
189	****
191	****
192	****
194	****
199	***

化合物 #	FS3 – IC <sub>50</sub>
200	****
201	****
203	****
204	****
206	****
207	****
208	****
209	****
210	****
211	****
212	****
213	****
214	****
215	****
216	****
217	****
218	****
219	****
220	****
221	****
224	****
225	****
226	****
227	****
229	***
230	****
231	****
232	****
233	****
234	****
235	****
236	***
237	****
238	***
239	****
Gen-10-e	****