

【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6月22日(2017.6.22)

【公表番号】特表2016-522194(P2016-522194A)

【公表日】平成28年7月28日(2016.7.28)

【年通号数】公開・登録公報2016-045

【出願番号】特願2016-513128(P2016-513128)

【国際特許分類】

C 07D 239/26 (2006.01)  
C 07D 241/12 (2006.01)  
C 07D 241/20 (2006.01)  
C 07D 241/18 (2006.01)  
C 07D 241/14 (2006.01)  
C 07D 241/16 (2006.01)  
C 07D 239/42 (2006.01)  
C 07D 239/47 (2006.01)  
C 07D 239/52 (2006.01)  
C 07D 239/38 (2006.01)  
C 07D 239/30 (2006.01)  
A 61K 31/506 (2006.01)  
A 61K 31/497 (2006.01)  
A 61K 9/12 (2006.01)  
A 61K 9/14 (2006.01)  
A 61P 11/00 (2006.01)  
A 61P 11/06 (2006.01)  
A 61P 35/00 (2006.01)  
A 61P 9/10 (2006.01)  
A 61P 39/06 (2006.01)  
A 61P 37/06 (2006.01)  
A 61P 43/00 (2006.01)  
A 61P 29/00 (2006.01)

【F I】

C 07D 239/26 C S P  
C 07D 241/12  
C 07D 241/20  
C 07D 241/18  
C 07D 241/14  
C 07D 241/16  
C 07D 239/42 Z  
C 07D 239/47 Z  
C 07D 239/52  
C 07D 239/38  
C 07D 239/30  
A 61K 31/506  
A 61K 31/497  
A 61K 9/12  
A 61K 9/14  
A 61P 11/00  
A 61P 11/06

A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	39/06	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	29/00	

## 【手続補正書】

【提出日】平成29年5月8日(2017.5.8)

## 【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

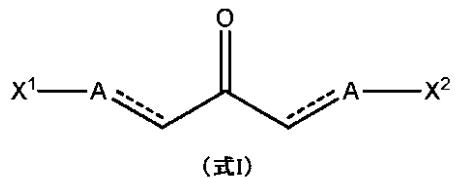
【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

## 【化40】



(式中、

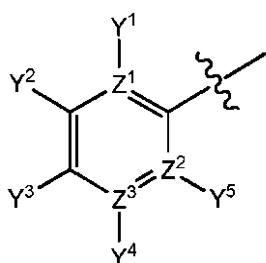
## 【化41】

は、単結合を表し、Aは、C H (S - R<sup>5</sup>)であり、R<sup>5</sup>は、ペプチド、アミノ酸、アミノ酸誘導体、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、または必要に応じて置換されているシクロアルケニルであり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、必要に応じて置換されているN-複素環である)、の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩。

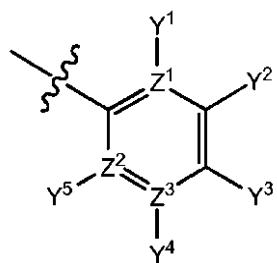
## 【請求項2】

X<sup>1</sup>が、

## 【化56】

の構造を有し、X<sup>2</sup>が、

## 【化57】

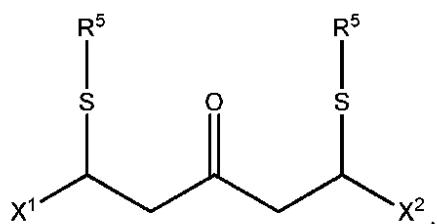


の構造を有し、

式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$  および  $Z^3$  はそれぞれ独立して、C または N であるが、但し、 $Z^1$ 、 $Z^2$  または  $Z^3$  の少なくとも 1 つは N であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ独立して、H、必要に応じて置換されているアルキル、アミノ、ヒドロキシル、必要に応じて置換されているアルコキシ、必要に応じて置換されているチオール、アシルまたはハロゲンである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項3】

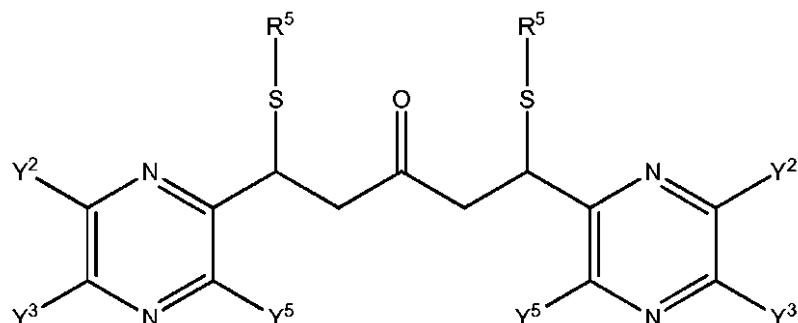
## 【化58】



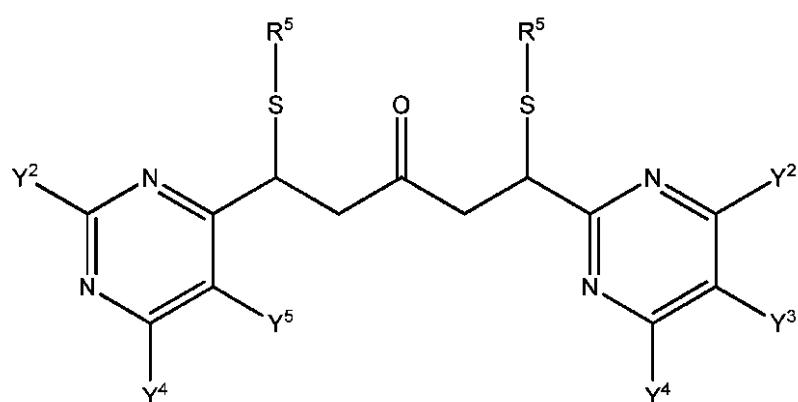
の構造を有する、請求項1または2に記載の化合物。

## 【請求項4】

## 【化59】



;または



の構造を有し、

式中、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ独立して、H、必要に応じて置換されているアルキル、アミノ、ヒドロキシリ、必要に応じて置換されているアルコキシ、必要に応じて置換されているチオール、アシリルまたはハロゲンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

$X^1$  および  $X^2$  がそれぞれ、必要に応じて置換されているピラジニルまたは必要に応じて置換されているピリミジニルである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

$X^1$  および  $X^2$  が、それぞれ同じである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

$X^1$  および  $X^2$  が、それぞれ異なる、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^5$  が、アシリルアミノ置換カルボキシリアルキル、スルホネート置換アルキルまたはアシリルアミノ置換アミドである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

-S- $R^5$  が、N-アセチルシステイン、2-メルカプトエタンスルホン酸またはグルタチオンの誘導体である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 11】

エアロゾルの形態である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

乾燥粉末の形態である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

対象における肺疾患の治療において使用するための組成物であって、

$X^1 - L - X^2$

(式中、L は、エノンを含む連結部分であり、

$X^1$  および  $X^2$  はそれぞれ独立して、必要に応じて置換されている N-複素環である)

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、

前記肺疾患は、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、囊胞性線維症、急性肺傷害 (ALI)、急性呼吸窮迫症候群、肺高血圧または囊胞性線維症の肺症状である、組成物。

【請求項 14】

前記組成物が、吸入により前記対象に投与されることを特徴とする、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記組成物が、直接的な肺送達により投与されることを特徴とする、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 16】

対象における肺疾患の治療において使用するための、請求項 10 から 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

対象における虚血再灌流状態の治療において使用するための組成物であって、

$X^1 - L - X^2$

(式中、L は、エノンを含む連結部分であり、

$X^1$  および  $X^2$  はそれぞれ独立して、必要に応じて置換されている N-複素環である)

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 18】

対象における虚血再灌流状態の治療において使用するための、請求項 10 から 12 のい

すれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記虚血および再灌流が、前記対象における臓器の移植の結果として生じる、請求項17に記載の組成物。

【請求項 20】

前記組成物が、前記臓器の取り出し前にドナーに投与されることを特徴とする、請求項19に記載の組成物。

【請求項 21】

前記組成物が、ドナーからの取り出し時からレシピエントにおける配置の間に、前記移植臓器に供給されることを特徴とする、請求項19または20に記載の組成物。

【請求項 22】

前記臓器が肺である、請求項19から21のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

肺胞マクロファージの貪食作用能を改善する方法であって、前記マクロファージを、有効量の

$X^1 - L - X^2$

(式中、Lは、エノンを含む連結部分であり、

$X^1$ および $X^2$ はそれぞれ独立して、必要に応じて置換されているN-複素環である)

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む方法。

【請求項 24】

肺胞マクロファージの貪食作用能を改善するための組成物であって、

$X^1 - L - X^2$

(式中、Lは、エノンを含む連結部分であり、

$X^1$ および $X^2$ はそれぞれ独立して、必要に応じて置換されているN-複素環である)

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、

前記マクロファージが、前記組成物と接触させられることを特徴とする、組成物。

【請求項 25】

対象における肺疾患の治療のための、請求項1に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 26】

対象における肺疾患の治療のための、請求項3に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 27】

前記肺疾患が、慢性閉塞性肺疾患(COPD)または喘息である、請求項25または26に記載の組成物。

【請求項 28】

$R^5$ が、アシリアミノ置換カルボキシルアルキル、スルホネート置換アルキルまたはアシリアミノ置換アミドである、請求項4に記載の化合物。

【請求項 29】

$-S-R^5$ が、N-アセチルシステイン、2-メルカプトエタンスルホン酸またはグルタチオンの誘導体である、請求項4に記載の化合物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0184

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0184】

開示する本発明の原理が適用され得る多くの考え得る実施形態を考慮して、示した実施形態は、本発明の単なる好ましい例に過ぎず、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではないことが理解されるべきである。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目1)

$X^1 - L - X^2$

(式中、Lは、エノンを含む連結部分であり、

$X^1$ および $X^2$ はそれぞれ独立して、必要に応じて置換されているN-複素環であるの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステル。

(項目2)

Lが、ジエノンを含む、項目1に記載の化合物。

(項目3)

Lが、ペンタ-1,4-ジエン-3-オンである、項目1に記載の化合物。

(項目4)

Lが、ペンタ-1,5-チオール-3-オンであり、各チオールが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5)

$X^1$ および $X^2$ が同じである、項目1から4のいずれか一項に記載の化合物。

(項目6)

$X^1$ および $X^2$ が、それぞれ異なる、項目1から4のいずれか一項に記載の化合物。

(項目7)

$X^1$ および $X^2$ が、それぞれ必要に応じて置換されているピラジニルである、項目1から6のいずれか一項に記載の化合物。

(項目8)

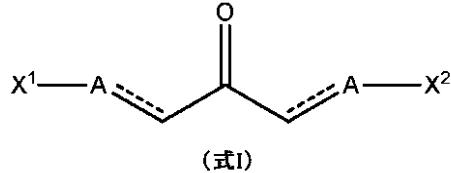
$X^1$ および $X^2$ が、それぞれ必要に応じて置換されているピリミジニルである、項目1から6のいずれか一項に記載の化合物。

(項目9)

親水性チオールと少なくとも2つのN-複素環を含むエノンとの付加体を含む化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステル。

(項目10)

【化40】



(式中、

【化41】

=====

は、単結合または二重結合を表し、

Aは、

【化42】

=====

が二重結合である場合にはCHであり、または

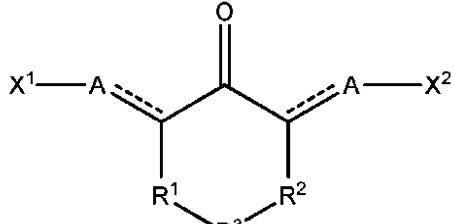
【化43】

=====

が単結合である場合には  $\text{C}-\text{H} (\text{S}-\text{R}^5)$  であり、 $\text{R}^5$  は、ペプチド、アミノ酸、アミノ酸誘導体、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、または必要に応じて置換されているシクロアルケニルであり、

$\text{X}^1$  および  $\text{X}^2$  はそれぞれ独立して、必要に応じて置換されている  $\text{N}$ -複素環である）、または

【化44】



(式II)

(式中、

【化45】

は、単結合または二重結合を表し、

A は、

【化46】

が二重結合である場合には  $\text{C}-\text{H}$  であり、または

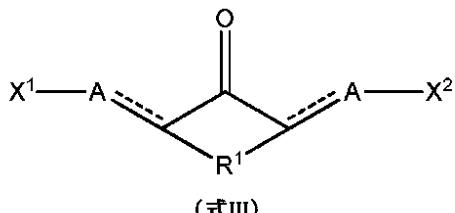
【化47】

が単結合である場合には  $\text{C}-\text{H} (\text{S}-\text{R}^5)$  であり、 $\text{R}^5$  は、ペプチド、アミノ酸、アミノ酸誘導体、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、または必要に応じて置換されているシクロアルケニルであり、

$\text{X}^1$  および  $\text{X}^2$  はそれぞれ独立して、必要に応じて置換されている  $\text{N}$ -複素環であり、

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  はそれぞれ独立して、 $\text{C}$  または  $\text{N}$  である）、または

【化48】



(式中、

【化49】

は、単結合または二重結合を表し、

Aは、

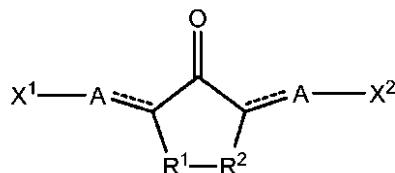
【化50】

が二重結合である場合にはCHであり、または

【化51】

が単結合である場合にはCH(S-R<sup>5</sup>)であり、R<sup>5</sup>は、ペプチド、アミノ酸、アミノ酸誘導体、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、または必要に応じて置換されているシクロアルケニルであり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、必要に応じて置換されているN-複素環であり、R<sup>1</sup>は、CまたはNである)、または、

【化52】



(式IV)

(式中、

【化53】

は、単結合または二重結合を表し、

Aは、

【化54】

が二重結合である場合にはCHであり、または

【化55】

が単結合である場合にはCH(S-R<sup>5</sup>)であり、R<sup>5</sup>は、ペプチド、アミノ酸、アミノ酸誘導体、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、

ル、または必要に応じて置換されているシクロアルケニルであり、

$R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して、C または N であり、

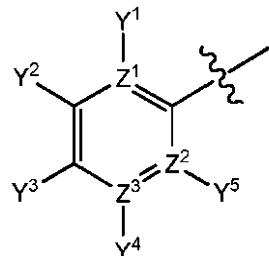
$X^1$  および  $X^2$  はそれぞれ独立して、必要に応じて置換されている N - 複素環である)

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステル。

(項目 11)

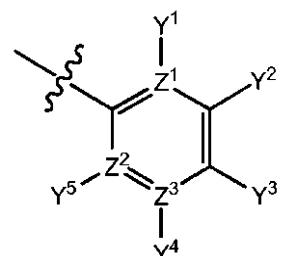
$X^1$  が、

【化 5 6】



の構造を有し、 $X^2$  が、

【化 5 7】

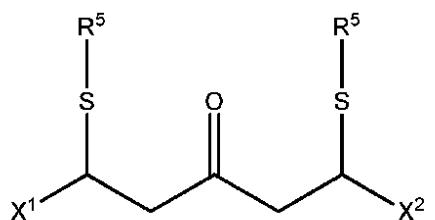


の構造を有し、

式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$  および  $Z^3$  はそれぞれ独立して、C または N であるが、但し、 $Z^1$ 、 $Z^2$  または  $Z^3$  の少なくとも 1 つは N であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ独立して、H、必要に応じて置換されているアルキル、アミノ、ヒドロキシル、必要に応じて置換されているアルコキシ、必要に応じて置換されているチオール、アシルまたはハロゲンである、項目 1 から 8 または 10 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 12)

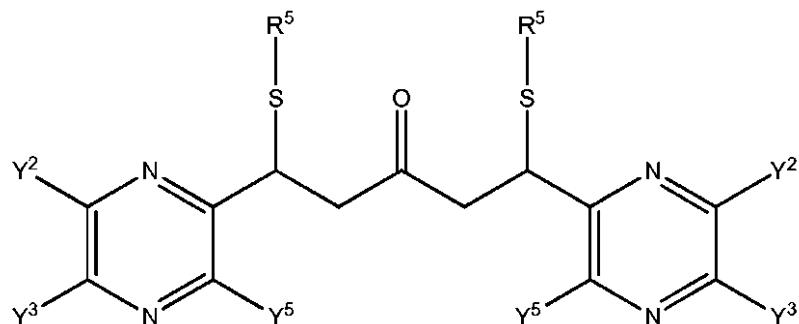
【化 5 8】



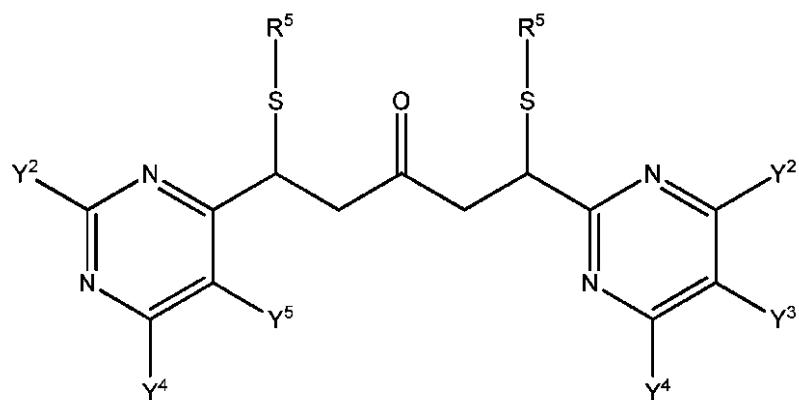
の構造を有する、項目 10 または 11 に記載の化合物。

(項目 13)

【化 5 9】



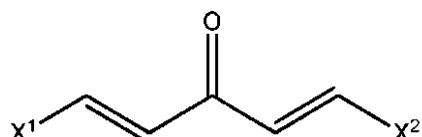
; または



の構造を有する、項目 1 2 に記載の化合物。

(項目 1 4)

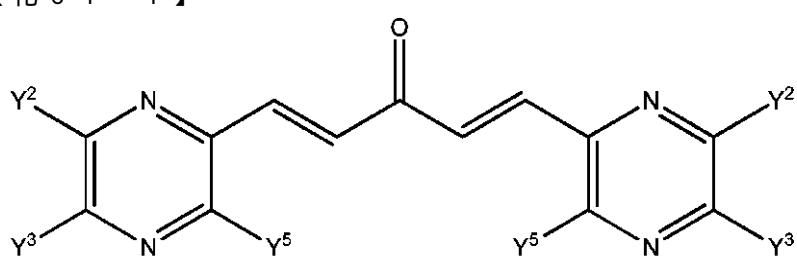
【化 6 0】



の構造を有する、項目 1 0 または 1 1 に記載の化合物。

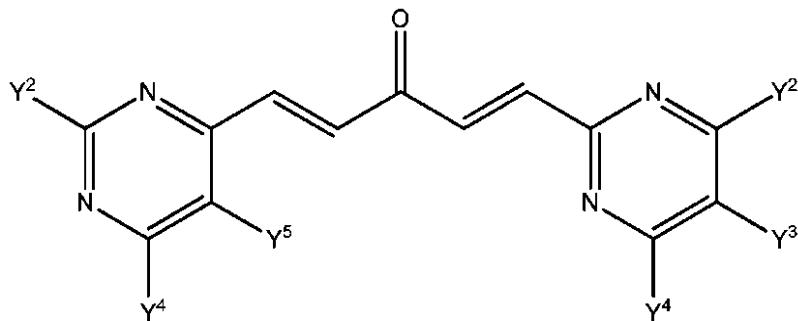
(項目 1 5)

【化 6 1 - 1】



; または

## 【化 6 1 - 2】



の構造を有する、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 6)

X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> がそれぞれ、必要に応じて置換されているピラジニルまたは必要に応じて置換されているピリミジニルである、項目 1 0 から 1 2 または 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 7)

X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> が、それぞれ同じである、項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 1 8)

X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> が、それぞれ異なる、項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 1 9)

R<sup>5</sup> が、アシルアミノ置換カルボキシルアルキル、スルホネート置換アルキルまたはアシルアミノ置換アミドである、項目 1 0 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 0)

-S-R<sup>5</sup> が、N-アセチルシステイン、2-メルカプトエタンスルホン酸またはグルタチオンの誘導体である、項目 1 0 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 1)

項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

(項目 2 2)

エアロゾルの形態である、項目 2 1 に記載の医薬組成物。

(項目 2 3)

乾燥粉末の形態である、項目 2 1 に記載の医薬組成物。

(項目 2 4)

対象において肺疾患を治療する方法であって、治療有効量の項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

(項目 2 5)

前記化合物が、吸入により前記対象に投与される、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記化合物が、直接的な肺送達により投与される、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 7)

対象において肺疾患を治療する方法であって、治療有効量の項目 2 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

(項目 2 8)

前記肺疾患が、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、囊胞性線維症、急性肺傷害 (ALI)、急性呼吸窮迫症候群、肺高血圧、肺がんまたは囊胞性線維症の肺症状である、項目 2 4 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9)

対象において虚血再灌流状態を治療する方法であって、治療有効量の項目 1 から 2 0 の

いすれか一項に記載の化合物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

(項目30)

対象において虚血再灌流状態を治療する方法であって、治療有効量の項目21から23のいすれか一項に記載の医薬組成物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

(項目31)

前記虚血および再灌流が、前記対象における臓器の移植の結果として生じる、項目29または30に記載の方法。

(項目32)

前記化合物が、前記臓器の取り出し前にドナーに投与される、項目31に記載の方法。

(項目33)

前記化合物が、ドナーからの取り出し時からレシピエントにおける配置の間に、前記移植臓器に供給される、項目31または32に記載の方法。

(項目34)

前記臓器が肺である、項目31から33のいすれか一項に記載の方法。

(項目35)

対象においてNF-B活性を阻害する方法であって、阻害量の項目1から20のいすれか一項に記載の化合物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

(項目36)

対象において肺線維芽細胞増殖を阻害する方法であって、阻害量の項目1から20のいすれか一項に記載の化合物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

(項目37)

対象において筋線維芽細胞分化を阻害する方法であって、阻害量の項目1から20のいすれか一項に記載の化合物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

(項目38)

対象の肺組織において酸化剤を阻害する方法であって、治療有効量の項目1から20のいすれか一項に記載の化合物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

(項目39)

対象において移植臓器の急性または慢性拒絶反応を改善または防止する方法であって、治療有効量の項目1から20のいすれか一項に記載の化合物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

(項目40)

前記臓器が肺である、項目39に記載の方法。

(項目41)

転写因子Nr<sub>f</sub>2の活性のアップレギュレーションによって対象の内因性抗酸化活性を増加させる方法であって、治療有効量の項目1から20のいすれか一項に記載の化合物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

(項目42)

対象において肺コラーゲン沈着を阻害する方法であって、治療有効量の項目1から20のいすれか一項に記載の化合物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

(項目43)

肺がん細胞において増殖を減少させ、アポトーシスを誘導する方法であって、前記細胞を、有効量の項目1から20のいすれか一項に記載の化合物と接触させることを含む方法。

(項目44)

肺胞マクロファージの貪食作用能を改善する方法であって、前記マクロファージを、有効量の項目1から20のいすれか一項に記載の化合物と接触させることを含む方法。

(項目45)

対象においてアレルゲンに対する炎症応答を減少させる方法であって、治療有効量の項

目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

(項目 4 6 )

対象において炎症性、刺激性または細胞障害性作用物質に対する炎症応答を減少させる方法であって、治療有効量の項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

(項目 4 7 )

対象において気管支収縮薬（例えば、メタコリン）に対するアレルゲン誘導性過剰応答を減少させる方法であって、治療有効量の項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

(項目 4 8 )

対象においてアレルゲン誘導性気道リモデリングを減少させる方法であって、治療有効量の項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。

(項目 4 9 )

対象において肺血管系の低酸素誘導性リモデリングを減少させる方法であって、治療有効量の項目 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む方法。