

【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30年2月1日 (2018.2.1)

【公表番号】特表2017-536355(P2017-536355A)

【公表日】平成29年12月7日 (2017.12.7)

【年通号数】公開・登録公報2017-047

【出願番号】特願2017-524480(P2017-524480)

【国際特許分類】

C 0 7 K 5/08 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/05 (2006.01)

C 0 7 K 5/023 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 5/08

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 38/05

C 0 7 K 5/023

【手続補正書】

【提出日】平成29年12月15日 (2017.12.15)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 0 8 】

現在の急性心筋梗塞の治療ガイドラインでは、ACE 阻害薬は主にアンギオテンシン I の形成を阻害することで、血圧を急速に低下させる作用があるため、ACE 阻害薬を再灌流時に患者に投与すべきではないと述べている。一方、特異的 APP2 阻害薬は、それ自体は血圧を低下させない。したがって、APP2 を阻害するが、ACE を阻害しない化合物は、内因性ブラジキニンの心保護作用を向上させるため、再灌流時に使用する場合により安全なはずである。そのため、本発明の目的は、APP2 を大きく阻害するが、ACE の阻害は最小限である化合物を見つけることである。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

（先行技術文献）

（特許文献）

（特許文献 1） 米国特許第 4, 507, 312 号明細書

（特許文献 2） 米国特許第 4, 549, 992 号明細書

（特許文献 3） 米国特許第 4, 684, 660 号明細書

（特許文献 4） 米国特許第 5, 508, 272 号明細書

（特許文献 5） 米国特許第 5, 656, 603 号明細書

（特許文献 6） 米国特許第 6, 777, 443 号明細書

（特許文献 7） 米国特許第 7, 390, 789 号明細書

（非特許文献）

（非特許文献 1） Conformation of cis- and trans-4-Fluoro-L-proline in Aqueous Solution,

J . T . G e r i g a n d R . S . M c L e o d , J A C S , 9 5 : 1 7 , 5 7 2 5 - 5 7 2 9 , A u g . 2 2 , 1 9 7 3 .

(非 特 許 文 献 2) F e r d i n a n d y e t a l . , " I n t e r a c t i o n o f R i s k F a c t o r s , C o m o r b i d i t i e s , a n d C o m e d i c a t i o n s w i t h I s c h e m i a / R e p e r f u s i o n I n j u r y a n d C a r d i , " P h a r m a c o l . R e v . 6 6 : 1 1 4 2 - 1 1 7 4 , O c t . 2 0 1 4 .

(非 特 許 文 献 3) S i v a r a m a n e t a l . , " P h a r m a c o l o g i c T h e r a p y T h a t S t i m u l a t e s C o n d i t i o n i n g f o r C a r d i a c I s c h e m i c / R e p e r f u s i o n I n j u r y , " J . C a r d i o v a s c . P h a r m a c o l T h e r . , 2 0 1 4 1 9 (1) : 8 3 - 9 6 .

(非 特 許 文 献 4) M o c k e t a l . , " S p e c i f i c i t y a n d p H d e p e n d e n c e o f P r o l i n e C l e a v a g e b y P r o l i d a s e , " J . B i o l o g i c a l C h e m . , 2 6 5 (3 2) , 1 5 , p p 1 9 6 0 0 - 1 9 6 0 5 (1 9 9 0) .

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

米国では、毎年100万人以上が心筋梗塞（心臓発作）を発症し、500,000例を超える死亡に至っている。「急性心筋梗塞（MI）の効果的な治療は、心筋の虚血領域への血液の灌流を促す処置、すなわち再灌流療法に基づいている。」Ferdinandy et al. , "Interaction of Risk Factors , Comorbidities , and Comedications with Ischemic / Reperfusion Injury and Cardioprotection by Preconditioning , Postconditioning , and Remote Conditioning , " Pharmacol . Rev . 66 : 1142 - 1174 at 1144 (October 2014) .「しかし、再灌流では不可逆的な心筋細胞死に至ることがあり、これは致死的な心筋再灌流障害と呼ばれる。」同文献。「現在、市場には虚血 / 再灌流障害の併発に対して有効な治療はなく、ルーチンな医薬品は虚血 / 再灌流心筋を回復させない。」同文献。「したがって、虚血 / 再灌流障害による梗塞組織の範囲を限定する心保護薬の開発は、臨床的に大きな重要性を持つ。」同文献。Sivaraman , et al . , " Pharmacologic Therapy That Simulates Conditioning for Cardiac Ischemic / Reperfusion Injury , " J . Cardiovascular Pharm . and Therap . , 19 (1) 83 - 96 (2014)も参照。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

ヒトモデルの試験では、最新の先行研究である米国特許第7,390,789号（Simmons）の非フルオロペプチド類似体（化学式V、VI、およびVIIの化合物）と比較し、本発明の化学式IIIのフルオロ類似体はヒトAPP2酵素を選択的に抑制するが、ヒトACE酵素は抑制しないことが分かったため、本発明の化合物はブラジキニンの

抑制に有用である。化学式 V、V I、および V I I の化合物の不斉炭素原子は、他に記載のない限り、S 配置である。ペプチド類似体の A P P 2 および A C E 阻害活性を決定する方法は、本明細書の実施例 2 および 3 に説明する。比較データは、本明細書の表 1 に報告する。具体的には、表 1 では各被験化合物の化学構造、A P P 2 の I C 5 0 (n m o l / L)、A C E の I C 5 0、次に A C E / A P P 2 に対する本化合物の I C 5 0 比を比較している。表 1 では、A C E / A P P 2 の I C 5 0 比で計算した選択性の低下をもとに、前記化合物を降順に配列した。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 8】

表 1 に開示したとおり、本発明の化学式 I I I の化合物は 4 (S) - フルオロを有し、ヒト A P P 2 を阻害する優れた能力 (I C 5 0 は 3 . 7 n M / L) およびヒト A C E を阻害しない優れた能力 (I C 5 0 6 8 , 0 0 0 n M / L) を示した。これは、A C E / A P P 2 に対する本化合物の I C 5 0 比が 1 8 , 0 0 0 であることに反映されている。4 (S) - フルオロがない比較化合物の次に最適な比率は、先行技術の化学式 V の化合物によって示され、I C 5 0 比が 1 , 9 0 0 であった。化学式 V I および V I I の比較化合物は、実質的に A C E / A P P 2 に対する I C 5 0 比が小さく、それぞれ 1 , 2 0 0 および 1 6 0 であった。化学式 I I I の化合物の A P P 2 に対する親和性は、予想外に A C E よりも 1 8 , 0 0 0 倍高かったため、A C E に対する阻害作用がなく、A P P 2 を完全に阻害する治療量の S T - 1 1 5 を投与することが可能である。したがって、この化学式 I I I の化合物の特性は、再灌流障害を予防するため、再灌流時に心筋梗塞患者に投与される医薬品に理想的である。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 9】

B . ヒト A P P 2 活性の決定

内部クエンチした蛍光基質を用い、ヒトアミノペプチダーゼ P 2 (A P P 2) の酵素活性を決定した。H - L y s (2 - アミノベンゾイル) - P r o - P r o - p - ニトロアニリド (B a c h e m、米国カリフォルニア州、T o r r a n c e) は阻害剤の研究では 1 μ M (= K_m)、酵素精製試験では 5 μ M とした。前記試験緩衝液は 0 . 1 M H E P E S、p H 7 . 4 であり、前記試験温度は 3 0 °C であった。前記酵素による前記基質の開裂により、H - L y s (2 - アミノベンゾイル) が放出されるため、蛍光が増加する。励起波長 3 2 0 n m および放射波長 4 0 5 n m を用いて、酵素速度を F_{m a x} 蛍光プレートリーダー (M o l e c u l a r D e v i c e s、米国カリフォルニア州、S u n n y v a l l e) で決定した。阻害剤の結合親和性を推定し、I C₅₀ 値として表した (活性を 5 0 % 阻害する濃度)。