

【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27年6月25日(2015.6.25)

【公表番号】特表2014-512389(P2014-512389A)

【公表日】平成26年5月22日(2014.5.22)

【年通号数】公開・登録公報2014-027

【出願番号】特願2014-506550(P2014-506550)

【国際特許分類】

C 0 7 F 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/28 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 F 11/00 C S P B

A 6 1 K 31/28

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/198

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/00

【手続補正書】

【提出日】平成27年4月23日(2015.4.23)

【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

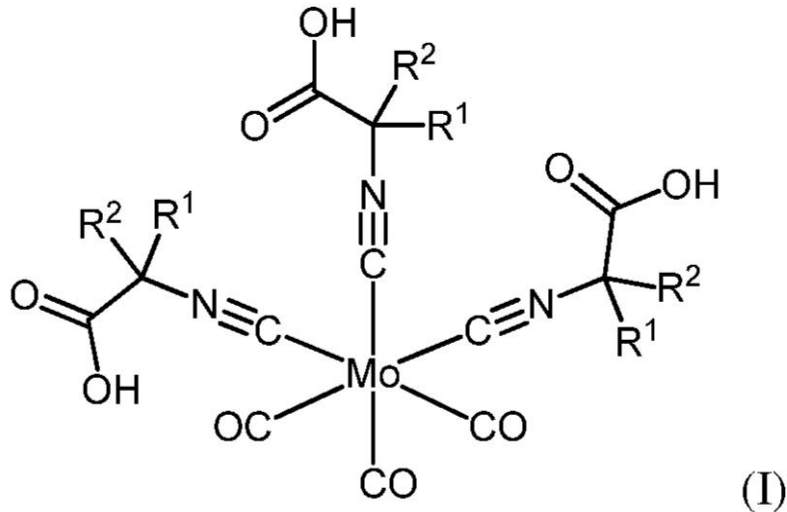
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



式中：

R^1 の各々の場合は、独立して、水素、未置換の C_{1-3} アルキル、または $-CO_2R^{A1}$ もしくは $-C(=O)N(R^{A1})_2$ で置換された C_{1-3} アルキルであり、ここで、 R^{A1} の各々の場合は、独立して、水素または C_{1-10} アルキルであり；

R^2 の各々の場合は、独立して、水素、未置換の C_{1-3} アルキル、または $-CO_2R^{A2}$ もしくは $-C(=O)N(R^{A2})_2$ で置換された C_{1-3} アルキルであり、ここで、 R^{A2} の各々の場合は、独立して、水素または C_{1-10} アルキルである；

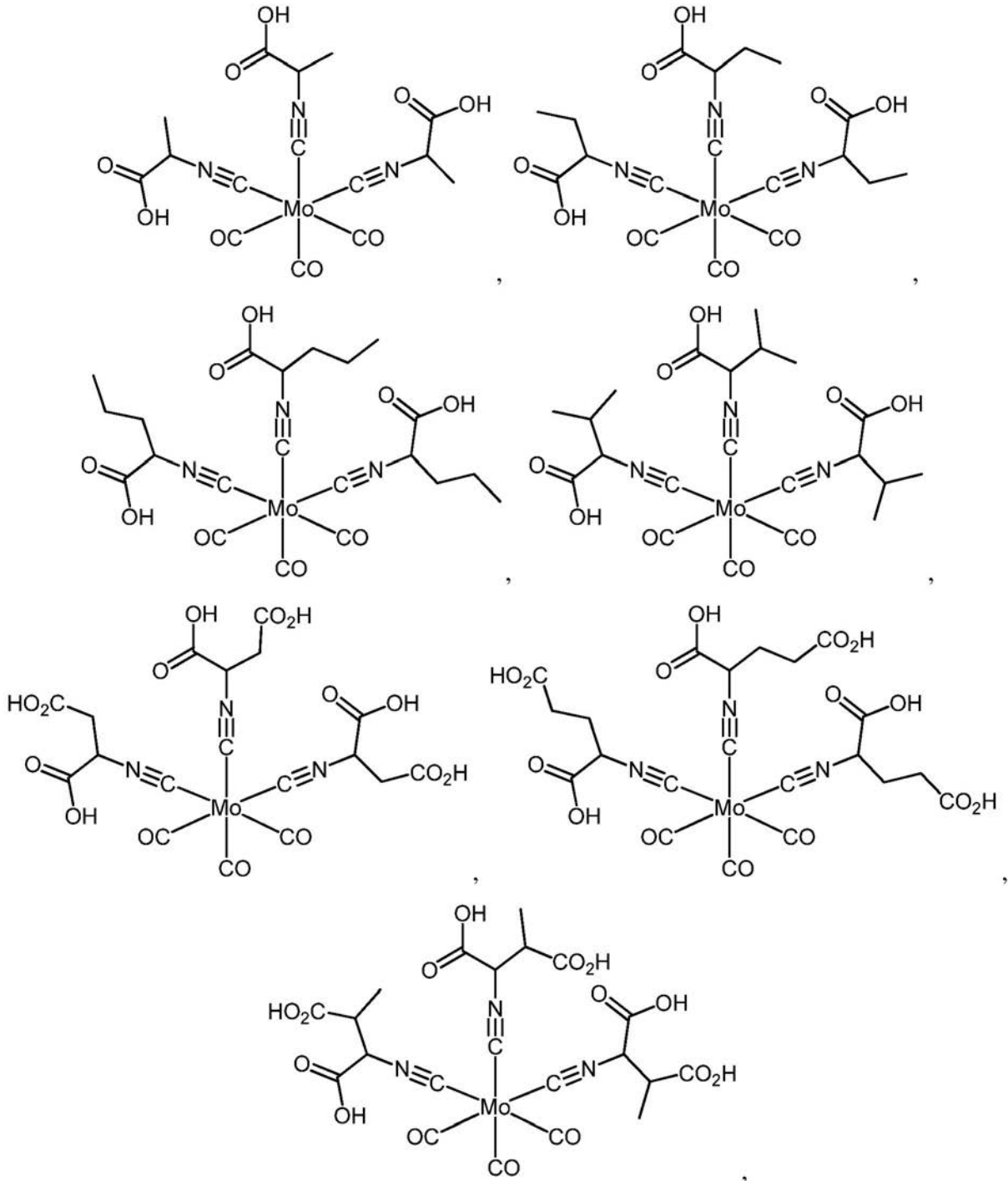
あるいは、 R^1 および R^2 ならびにそれら両方が結合している炭素は、独立して、連結されて C_{3-4} カルボシクリルを形成する；

ただし、同じ炭素に結合している R^1 および R^2 の各々の場合は、両方がともに水素であることはない

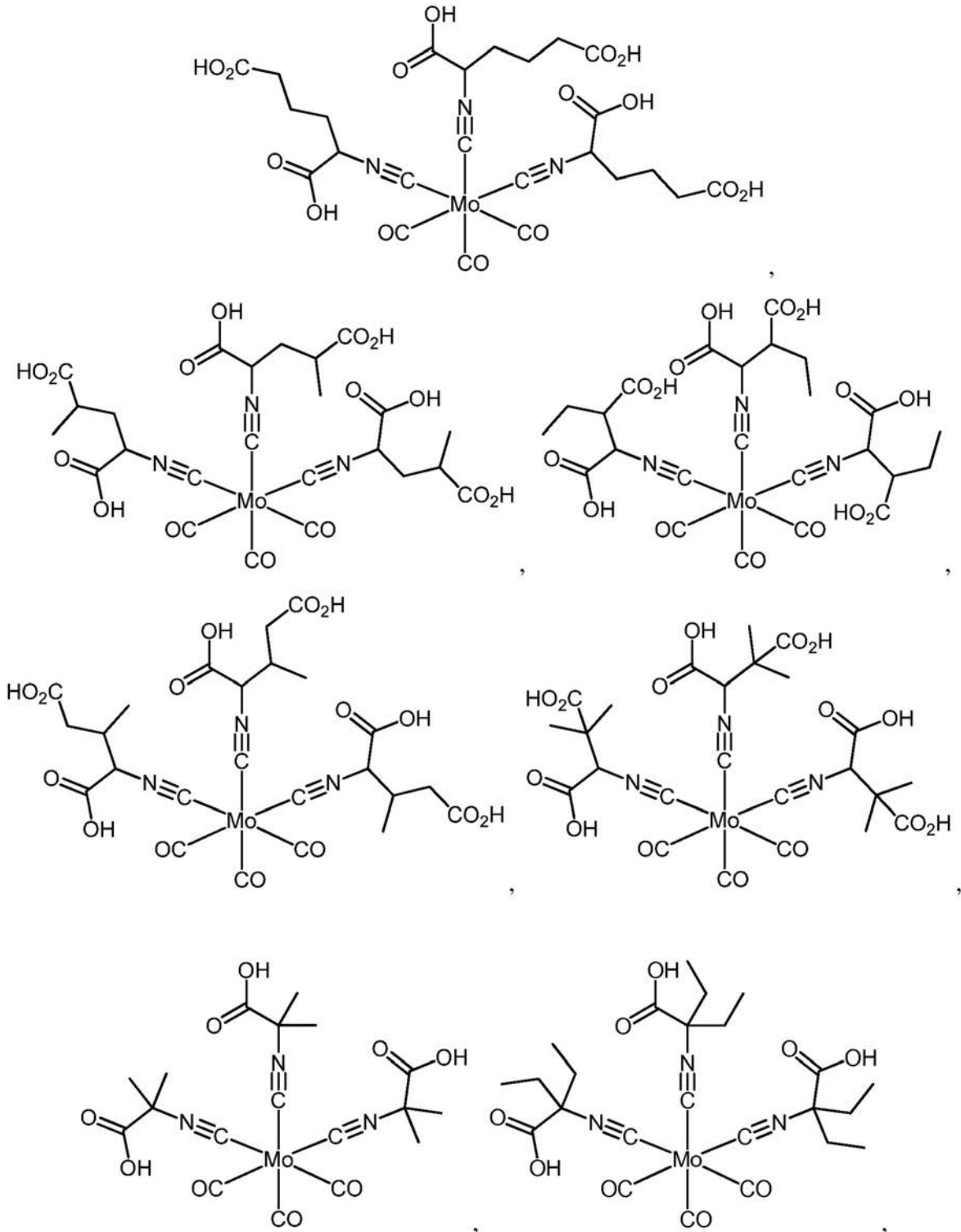
の化合物、またはその塩、エステル、アミド、溶媒和物もしくは水和物、またはそれらの組み合わせ。

【請求項2】

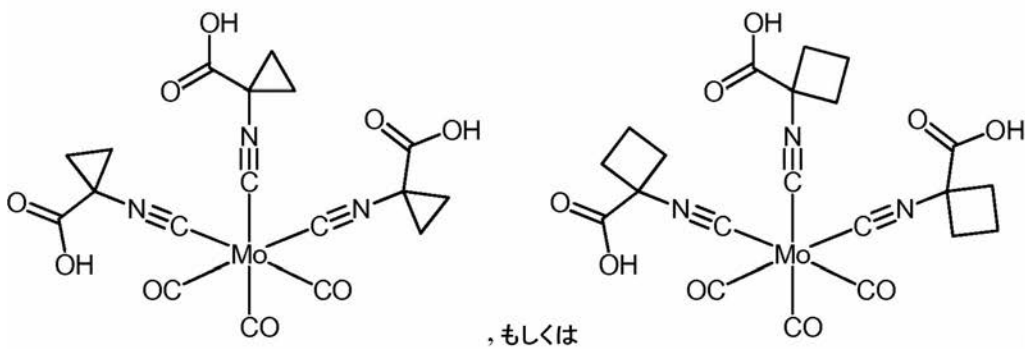
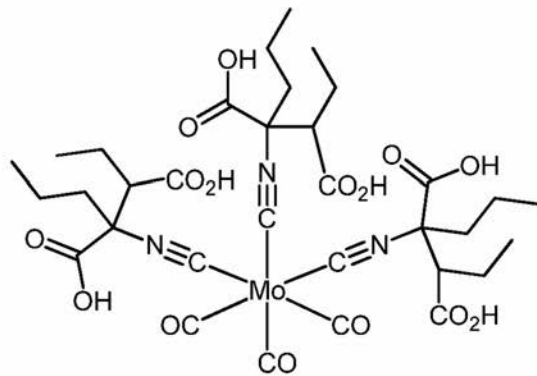
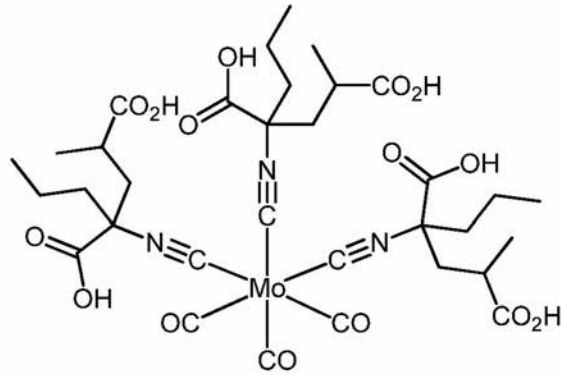
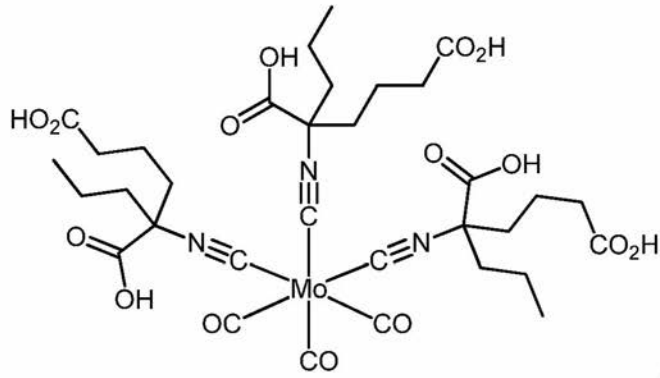
【化 2】



【化 3】



【化5】

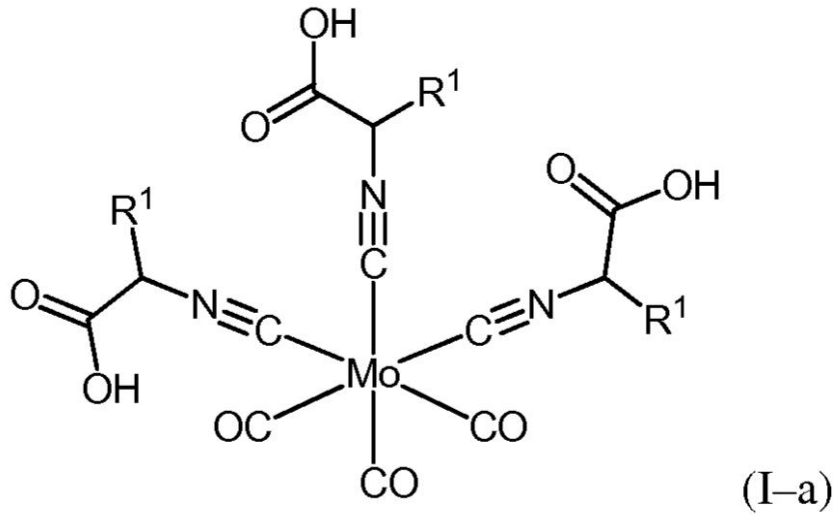


である、請求項1に記載の化合物、またはその塩、エステル、アミド、溶媒和物もしくは水和物、またはそれらの組み合わせ。

【請求項3】

式(I-a)：

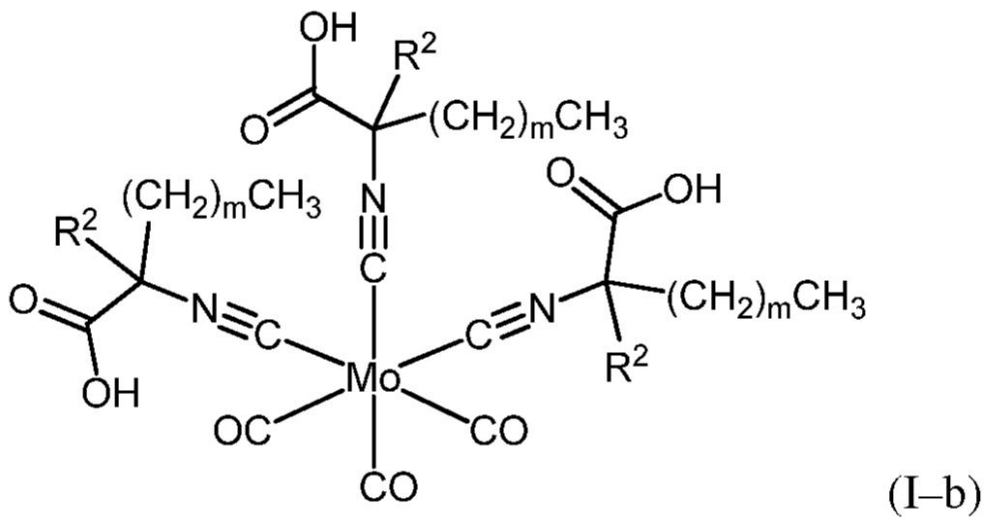
【化6】



の化合物、またはその塩、エステル、アミド、溶媒和物もしくは水和物、またはそれらの組み合わせ、あるいは

式 (I - b) :

【化7】

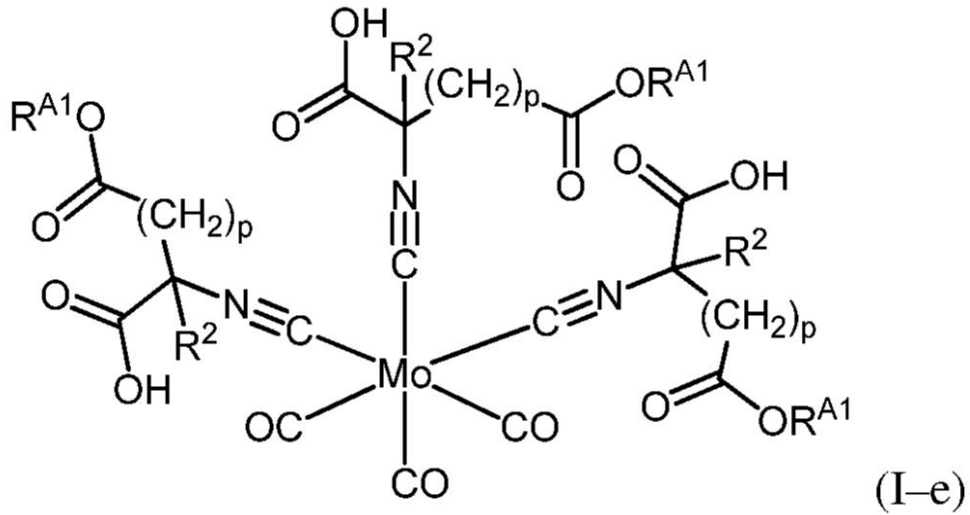


式中、mの各々の場合は、独立して、0、1または2である、

の化合物、またはその塩、エステル、アミド、溶媒和物もしくは水和物、またはそれらの組み合わせ、あるいは

式 (I - e) :

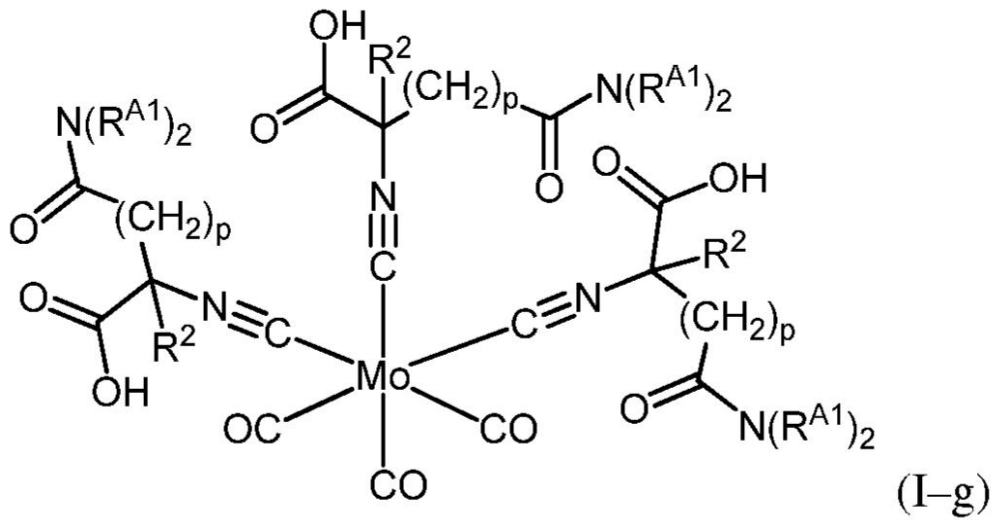
【化 8】



式中、 p の各々の場合は、独立して、1、2または3である、
 の化合物、またはその塩、エステル、アミド、溶媒和物もしくは水和物、またはそれらの
 組み合わせ、あるいは

式 (I - g) :

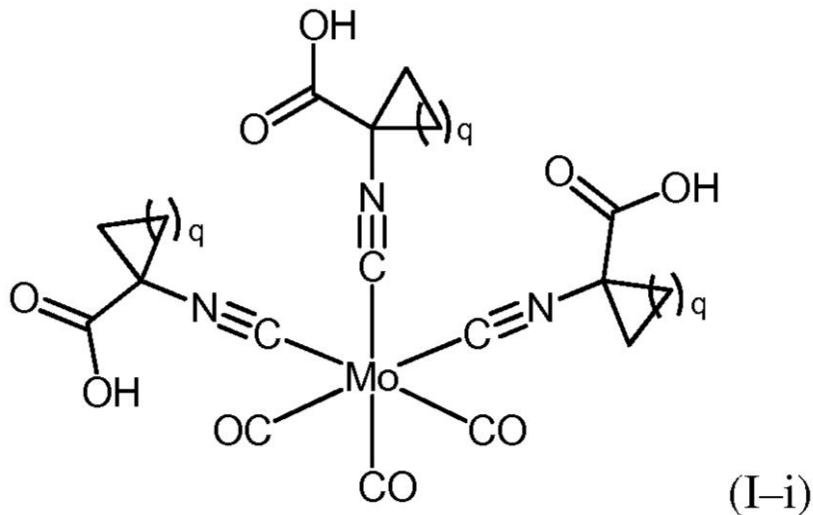
【化 9】



式中、 p の各々の場合は、独立して、1、2または3である、
 の化合物、またはその塩、エステル、アミド、溶媒和物もしくは水和物、またはそれらの
 組み合わせ、あるいは

式 (I - i) :

【化 1 0】



式中、 q の各々の場合は、独立して、1または2である、
 の化合物、またはその塩、エステル、アミド、溶媒和物もしくは水和物、またはそれらの
 組み合わせ、
 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 の各々の場合は、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 の各々の場合は、水素であり、 R^1 の各々の場合は、独立して、未置換の C_{1-3}
 アルキル、または $-CO_2R^{A1}$ もしくは $-C(=O)N(R^{A1})_2$ で置換された C_{1-3}
 アルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 の各々の場合は、独立して、未置換の C_{1-3} アルキルであるか、あるいは、 R^1
 の各々の場合は、 $-CO_2R^A$ で置換された C_{1-3} アルキルである、請求項 5 に記載の
 化合物。

【請求項 7】

R^2 の各々の場合は、独立して、未置換の C_{1-3} アルキル、または $-CO_2R^{A2}$ も
 しくは $-C(=O)N(R^{A2})_2$ で置換された C_{1-3} アルキルであり、 R^1 の各々の
 場合は、独立して、未置換の C_{1-3} アルキル、または $-CO_2R^{A1}$ もしくは $-C(=$
 $O)N(R^{A1})_2$ で置換された C_{1-3} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 の各々の場合は、独立して、未置換の C_{1-3} アルキルであり； R^2 の各々の場合
 は、独立して、未置換の C_{1-3} アルキル、または $-CO_2R^{A2}$ で置換された C_{1-3}
 アルキルであるか、あるいは、
 R^1 の各々の場合は、独立して、 $-CO_2R^{A1}$ で置換された C_{1-3} アルキルであり；
 R^2 の各々の場合は、独立して、 $-CO_2R^{A2}$ で置換された C_{1-3} アルキルである、
 請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に受容可能な賦形剤を含む、
 医薬組成物。

【請求項 10】

それを必要とする対象における肝臓疾患の処置における使用のための、請求項 1 ~ 8 の
 いずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

肝臓疾患が肝臓細胞の死を引き起こす、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

化合物が肝臓細胞の再生を刺激する、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

肝臓疾患が、薬物に誘導される肝臓の傷害、肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患、アルコールに誘導される肝臓疾患、肝硬変、肝臓癌、原発性胆汁性肝硬変、胆汁うっ滞、肝臓の嚢胞性疾患および原発性硬化性胆管炎からなる群より選択される、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

肝炎が、慢性肝炎、ウイルス性肝炎、アルコールに誘導される肝炎、自己免疫性肝炎または脂肪性肝炎である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

アルコールに誘導される肝臓疾患が、アルコール性脂肪肝、アルコール性肝炎またはアルコール関連性硬変である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

薬物に誘導される肝臓の傷害が、アセトアミノフェンにより誘導される肝臓の傷害である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

さらなる治療剤をさらに含む、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

さらなる治療剤が N - アセチルシステイン (N A C) である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

それを必要とする対象における炎症性疾患の処置における使用のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 2 0】

炎症性疾患が胃腸障害に関連する炎症である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

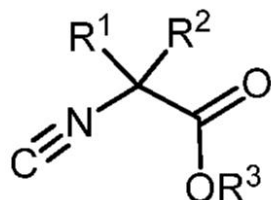
胃腸障害が、消化性潰瘍、限局性腸炎、憩室炎、胃腸出血、好酸球性胃腸障害、胃炎、下痢、胃食道逆流性疾患、炎症性腸疾患、クローン病、ベーチェット症候群、大腸炎および炎症性腸症候群から選択される、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

請求項 1 に記載の化合物を調製する方法であって、モリブデントリ - C O 複合体を、式

:

【化 1 1】



のイソシアニド、

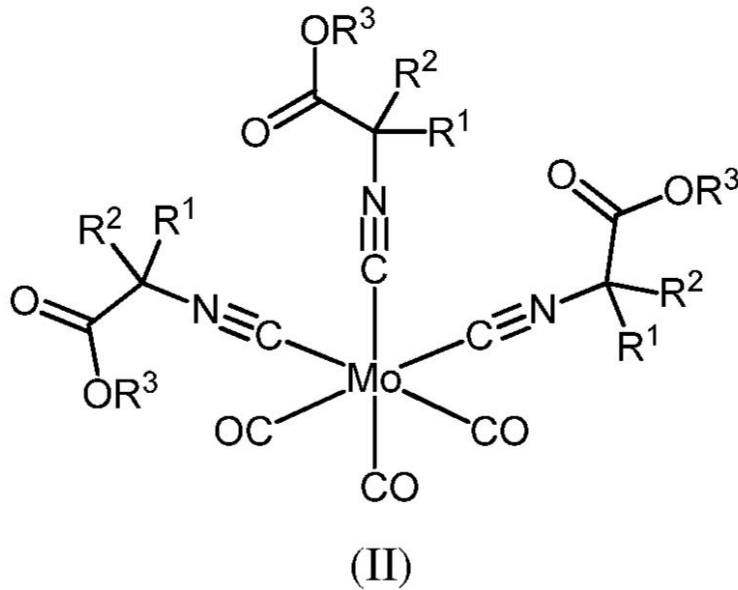
式中：

R¹ の各々の場合は、独立して、水素、未置換の C₁₋₃ アルキル、または - C O₂ R^{A 1} もしくは - C (= O) N (R^{A 1})₂ で置換された C₁₋₃ アルキルであり、ここで、

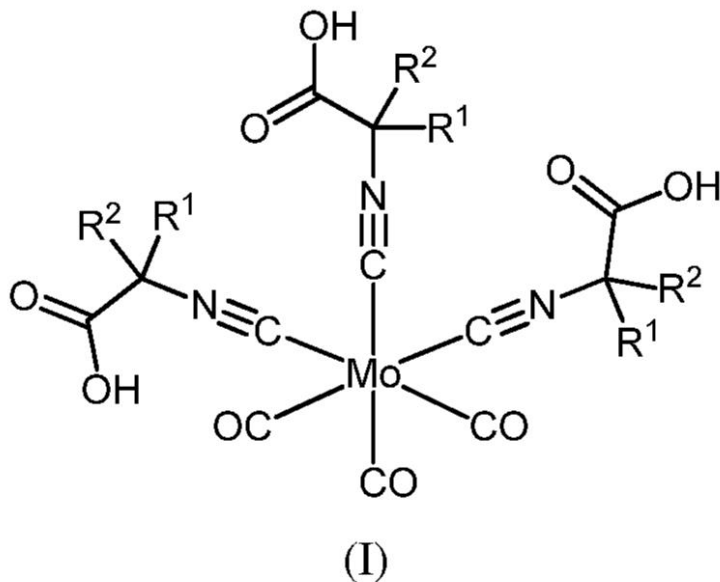
R² の各々の場合は、独立して、水素、未置換の C₁₋₃ アルキル、または - C O₂ R^{A 2} もしくは - C (= O) N (R^{A 2})₂ で置換された C₁₋₃ アルキルであり、ここで、

R¹ および R² ならびにそれら両方が結合している炭素は、独立して、連結

されて C_{3-4} カルボシクリルを形成する；ならびに、
 R^3 の各々の場合は、独立して、 C_{1-6} アルキルである；
 ただし、同じ炭素に結合している R^1 および R^2 の各々の場合は、両方がともに水素であることはない；
 と反応させて、式 (II)：
 【化 1 2】



の化合物、またはその溶媒和物もしくは水和物、またはそれらの組み合わせを提供すること；
 ならびに、式 (II) の化合物を加水分解して、式 (I)：
 【化 1 3】



の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物、またはそれらの組み合わせを提供すること
 を含む、前記方法。

【請求項 2 3】

加水分解する工程が塩基を含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

塩基が水酸化物である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 25】

塩基が、NaOH、KOHまたはLiOHである、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

加水分解する工程が酸を含む、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 27】

モリブドトリ - CO 複合体が、式：

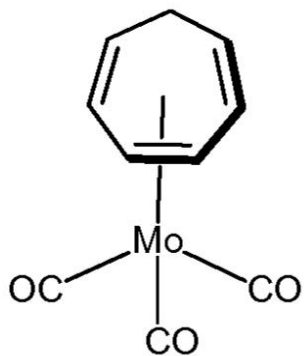


式中、L₃は、3個の単座のリガンド、1個の二座のリガンドおよび1個の単座のリガンド、または1個の三座のリガンドのいずれかを表わすものである、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 28】

モリブドトリ - CO 複合体が、

【化 14】

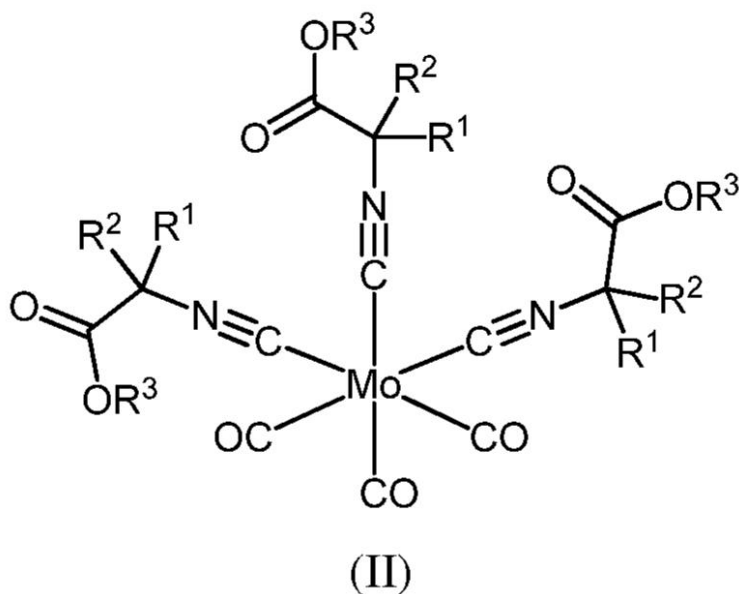


である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 29】

化合物のエステルが、式 (II)：

【化 15】

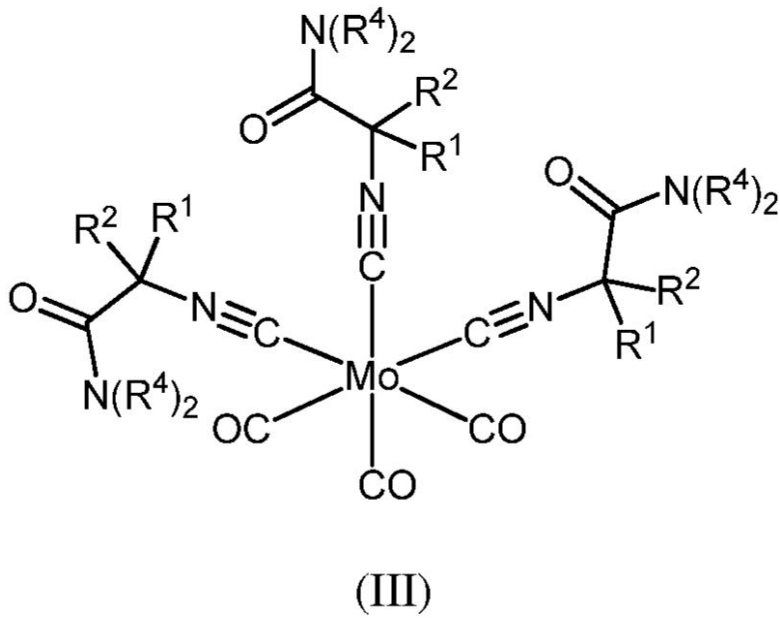


式中：

R³の各々の場合は、独立して、C₁-₆アルキルである；

の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物、またはそれらの組み合わせであり、化合物のアミドが、式 (III)：

【化 1 6】



式中：

R⁴の各々の場合は、独立して、水素またはC₁ - 6アルキルである；
の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは水和物、またはそれらの組み合わせである、
請求項1に記載の化合物。