

【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2014-513134(P2014-513134A)

【公表日】平成26年5月29日(2014.5.29)

【年通号数】公開・登録公報2014-028

【出願番号】特願2014-509459(P2014-509459)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 K	31/4995	(2006.01)
A 6 1 K	31/497	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/496	
A 6 1 P	43/00	1 0 7
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 K	31/4995	
A 6 1 K	31/497	

【手続補正書】

【提出日】平成27年5月1日(2015.5.1)

【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】

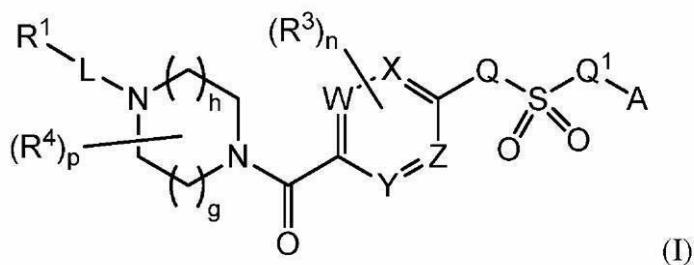
【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、式Iで示される化合物またはその塩と担体と、あるいは式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む、必要とされる赤血球(RBC)の寿命を増大させるための組成物

式(I)：

【化1】



またはその薬学的に許容可能な塩

(式中、

W、X、Y、およびZは、それぞれ独立して、CHまたはNから選択され、QおよびQ¹は、独立して、結合またはNR^bから選択され、

Aは、任意選択で置換されていてもよい二環式アリールまたは任意選択で置換されていてもよい二環式ヘテロアリールであり、

Lは、結合、-C(O)-、-(CR^cR^c)_m-、-OC(O)-、-(CR^cR^c)_m-OC(O)-、-(CR^cR^c)_m-C(O)-、-NR^bC(S)-、または-NR^bC(O)-であり(ここで、R¹への結合点は左側にある)、

R¹は、アルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択され、そのそれは、0~5個存在するR^dで置換され、

各R³は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシリル、および-OR^aから選択され、または2個の隣接するR³は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、任意選択で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し、

各R⁴は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシリル、=O、-OR^a、およびフェニルから選択され、または2個のR⁴は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、架橋炭素環、縮合炭素環、もしくはスピロ縮合炭素環、アリール、またはヘテロアリールを形成し、

各R^aは、独立して、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、およびハロアルキルから選択され、

各R^bは、独立して、水素およびアルキルから選択され、

各R^cは、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択され、または2個のR^cは、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、任意選択で置換されていてもよい炭素環を形成し、

各R^dは、独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルキニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシリル、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、および-OR^aから選択され、または2個のR^dは、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、任意選択で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し、

nは、0、1、または2であり、

mは、1、2、または3であり、

hは、0、1、2であり、

gは、0、1、または2であり、

g+hの和は、2以上であり、かつ

pは、0、1、または2である)。

【請求項2】

前記組成物が、全血またはパック細胞に体外で直接添加されることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記組成物が、必要とされる被験体に投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、式Iで示される化合物またはその塩と担体と、あるいは式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含み、式Iが、請求項1に定義されたとおりである、必要とされる血液中の2,3-ジホスホグリセリン酸レベルを調整するための組成物。

【請求項5】

式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含み、式Iが、請求項1に定義されたとおりである、遺伝性非球状赤血球性溶血性貧血を治療するための組成物。

【請求項6】

式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含み、式Iが、請求項1に定義されたとおりである、鐸状赤血球貧血を治療するための組成物。

【請求項7】

前記化合物が、

N - [3 - [(3 , 5 - ジメトキシフェニル) アミノ] - 2 - キノキサリニル] - 4 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジニル) カルボニル] - ベンゼンスルホンアミド、

N - [4 - [[4 - (2 - フラニルメチル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [4 - [[4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] フェニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - N - [4 - [[4 - (4 - ニトロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] フェニル] - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

N - [4 - [[4 - (2 - エトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [4 - [[4 - (3 - チエニルメチル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] フェニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

N - [4 - [[4 - (2 , 3 - ジメチルフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - N - [4 - [[4 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] フェニル] - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

4 - [4 - [[(2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) スルホニル] アミノ] ベンゾイル] - 1 - ピペラジンカルボン酸エチルエステル、

N - [4 - [(4 - アセチル - 1 - ピペラジニル) カルボニル] フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

N - [4 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [4 - [(4 - フェニル - 1 - ピペラジニル) カルボニル] フェニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [4 - [[4 - (2 - ピリジニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] フェニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミドのいずれでもない、請求項1～6のいずれか一項に記載の組成物。

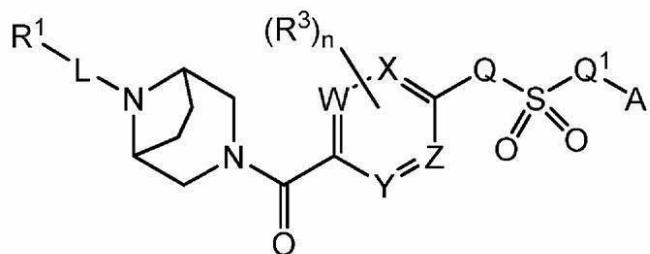
【請求項8】

pが1または2である、請求項1～7のいずれか一項に記載の組成物。

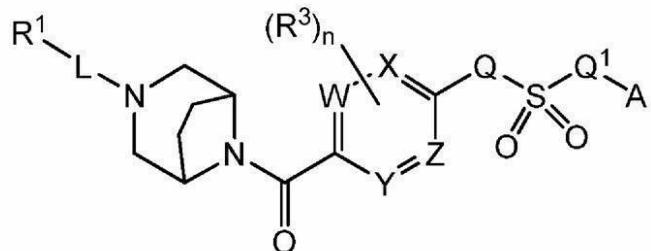
【請求項9】

pが2であり、かつ前記化合物が、式Ia：

【化2】



(Ia) または式 Ib:



(Ib)

(式中、R¹、L、R³、W、X、Y、Z、Q、Q¹、A、およびnは、請求項1に定義されたとおりである)

を有する、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

pが1または2であり、かつ

各R⁴が、独立して、アルキル、フェニル、(S)-アルキル、(R)-アルキル、(S)-フェニル、および(R)-フェニルから選択される、

請求項8に記載の組成物。

【請求項11】

gが1であり、

hが1であり、かつ

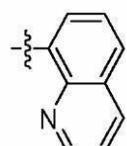
各R⁴が、独立して、メチル、(S)-メチル、(R)-メチル、エチル、(S)-エチル、(R)-エチル、イソプロピル、(S)-イソプロピル、(R)-イソプロピル、フェニル、(S)-フェニル、および(R)フェニルから選択される、

請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

Aが、

【化3】



である、請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

W、X、Y、Z、およびそれらが結合されている炭素が、フェニル環を形成する、請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】

nが1であり、かつ

R^3 が、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、 CF_3 、メトキシ、および OCF_3 から選択される。

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

Q が NH であり、かつ

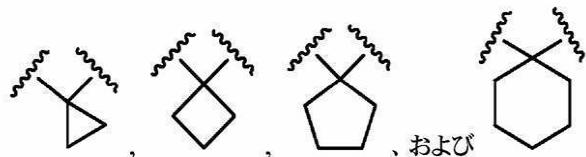
Q^1 が結合である、

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

L が、結合、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2-O-C(O)-$ 、 $-(-CH_2)_2-$ 、 $-(-CH_2)_3-$ 、 $-CH(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)CF_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CHD-$ 、 $-CD_2-$ 、

【化 4】



から選択される、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

R^1 が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、1,2,3-チアジアゾール-5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、1H-イミダゾール-4-イル、1H-イミダゾール-2-イル、1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-5-イル、ピラジン-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル、およびテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルから選択される、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記化合物が、表 1 ~ 2 および 3 ~ 4 の化合物から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

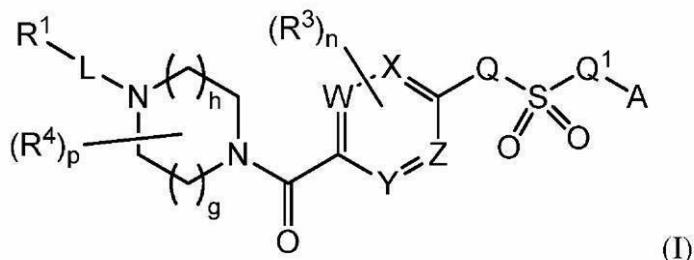
本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目 1)

血液を有効量の(1)式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、(2)式Iで示される化合物またはその塩と担体とを含む組成物、または(3)式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む薬学的に許容可能な組成物に接触させることを含む、必要とされる赤血球(RBC)の寿命を増大させる方法

式(I)：

【化1】

またはその薬学的に許容可能な塩(式中、W、X、Y、およびZは、それぞれ独立して、CHまたはNから選択され、QおよびQ¹は、独立して、結合またはNR^bから選択され、Aは、任意選択で置換されていてもよい二環式アリールまたは任意選択で置換されていてもよい二環式ヘテロアリールであり、Lは、結合、-C(O)-、-(CR^cR^c)_m-、-OC(O)-、-(CR^cR^c)_m-OC(O)-、-(CR^cR^c)_m-C(O)-、-NR^bC(S)-、または-NR^bC(O)-であり（ここで、R¹への結合点は左側にある）、R¹は、アルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択され、そのそれは、0～5個存在するR^dで置換され、各R³は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシリル、および-OR^aから選択され、または2個の隣接するR³は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、任意選択で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し、各R⁴は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシリル、=O、-OR^a、およびフェニルから選択され、または2個のR⁴は、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、架橋炭素環、縮合炭素環、もしくはスピロ縮合炭素環、アリール、またはヘテロアリールを形成し、各R^aは、独立して、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、およびハロアルキルから選択され、各R^bは、独立して、水素およびアルキルから選択され、
各R^cは、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択され、または2個のR^cは、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、任意選択で置換されていてもよい炭素環を形成し、各R^dは、独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルキニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシリル、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、および-OR^aから選択され、または2個のR^dは、それらが結合されている炭素原子と一緒にになって、任意選択で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し、nは、0、1、または2であり、mは、1、2、または3であり、hは、0、1、2であり、gは、0、1、または2であり、g+hの和は、2以上であり、かつpは、0、1、または2である）。（項目2）前記化合物が、全血またはパック細胞に体外で直接添加される、項目1に記載の方法。（項目3）前記医薬組成物が、必要とされる被験体に投与される、項目1に記載の方法。（項目4）

血液を有効量の(1)式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、(2)式Iで示される化合物またはその塩と担体とを含む組成物、または(3)式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む薬学的に許容可能な組成物に接触させることを含み、式Iが、項目1に定義されたとおりである、必要とされる血液中の2,3-ジホスホグリセリン酸レベルを調整する方法。

(項目5)

必要とされる被験体に治療上有効量の有効量の(1)式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、または(2)式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む薬学的に許容可能な組成物を投与することを含み、式Iが、項目1に定義されたとおりである、遺伝性非球状赤血球性溶血性貧血を治療する方法。

(項目6)

必要とされる被験体に治療上有効量の有効量の(1)式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、または(2)式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む薬学的に許容可能な組成物を投与することを含み、式Iが、項目1に定義されたとおりである、鐸状赤血球貧血を治療する方法。

(項目7)

前記化合物が、

N-[3-[[(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ]-2-キノキサリニル]-4-[
(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[[(4-(2-フラニルメチル)-1-ピペラジニル)カルボニル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホンアミド

、
2,3-ジヒドロ-2-オキソ-N-[4-[[(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1-ピペラジニル)カルボニル]フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホンアミド、

2,3-ジヒドロ-N-[4-[[(4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル]フェニル]-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホンアミド

、
N-[4-[[(4-(2-エトキシフェニル)-1-ピペラジニル)カルボニル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホンアミド、

2,3-ジヒドロ-2-オキソ-N-[4-[[(4-(3-チエニルメチル)-1-ピペラジニル)カルボニル]フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホンアミド

、
N-[4-[[(4-(2,3-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル)カルボニル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホンアミド、

2,3-ジヒドロ-N-[4-[[(4-(2-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル)カルボニル]フェニル]-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホンアミド、

4-[4-[[(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)スルホニル]アミノ]ベンゾイル]-1-ピペラジンカルボン酸エチルエステル、

N-[4-[[(4-アセチル-1-ピペラジニル)カルボニル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホンアミド、

N-[4-[[(4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル)カルボニル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホンアミド、

2,3-ジヒドロ-2-オキソ-N-[4-[[(4-フェニル-1-ピペラジニル)カルボニル]フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [4 - [[4 - (2 - ピリジニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] フェニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミドのいずれでもない、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

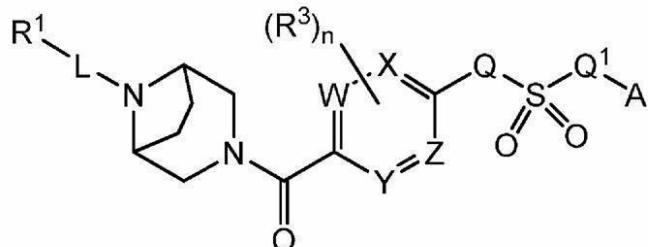
(項目 8)

p が 1 または 2 である、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

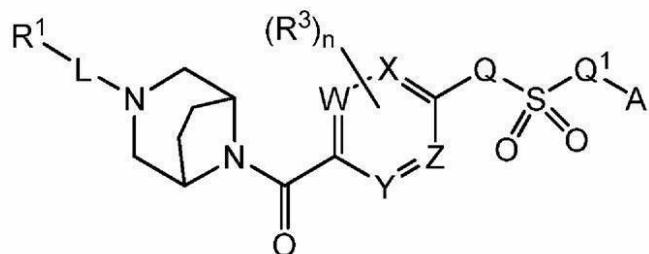
(項目 9)

p が 2 であり、かつ前記化合物が、式 I a :

【化 2】



(Ia) または 式 Ib:



(Ib)

(式中、R¹、L、R³、W、X、Y、Z、Q、Q¹、A、およびnは、項目1に定義されたとおりである)

を有する、項目8に記載の方法。

(項目 10)

p が 1 または 2 であり、かつ

各 R⁴ が、独立して、アルキル、フェニル、(S)-アルキル、(R)-アルキル、(S)-フェニル、および(R)-フェニルから選択される、

項目8に記載の方法。

(項目 11)

g が 1 であり、

h が 1 であり、かつ

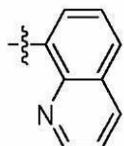
各 R⁴ が、独立して、メチル、(S)-メチル、(R)-メチル、エチル、(S)-エチル、(R)-エチル、イソプロピル、(S)-イソプロピル、(R)-イソプロピル、フェニル、(S)-フェニル、および(R)-フェニルから選択される、

項目10に記載の方法。

(項目 12)

A が、

【化 3】



である、項目1～11のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

W、X、Y、Z、およびそれらが結合されている炭素が、フェニル環を形成する、項目1～11のいずれか一項に記載の方法。

(項目14)

nが1であり、かつ

R³が、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、CF₃、メトキシ、およびOCF₃から選択される。

項目1～13のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

QがNHであり、かつ

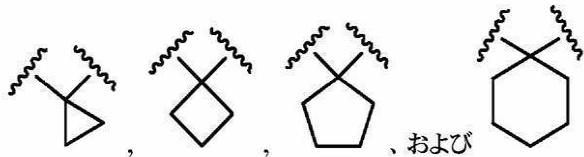
Q¹が結合である、

項目1～14のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

Lが、結合、-C(O)-、-OC(O)-、-CH₂-OC(O)-、-(CH₂)₂-OC(O)-、-(CH₂)₂-C(O)-、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-CH(CH₃)-、-CH(CF₃)-、-C(CH₃)₂-、-CHD-、-CD₂-、

【化4】



から選択される、項目1～15のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

R¹が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、1,2,3-チアジアゾール-5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、1H-イミダゾール-4-イル、1H-イミダゾール-2-イル、1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-5-イル、ピラジン-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル、およびテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルから選択される、項目1～16のいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

前記化合物が、表1～2および3～4の化合物から選択される、項目1～6のいずれか一項に記載の方法。

本発明は、血液を有効量の(1)本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、(2)本明細書に開示される化合物またはその塩と担体とを含む組成物、あるいは(3)本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に接触させることを含む、必要とされる赤血球(RBC)の寿命を増大させる方法を提供する。