

【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】令和2年4月2日(2020.4.2)

【公表番号】特表2019-513762(P2019-513762A)

【公表日】令和1年5月30日(2019.5.30)

【年通号数】公開・登録公報2019-020

【出願番号】特願2018-553113(P2018-553113)

【国際特許分類】

C 0 7 D 277/46 (2006.01)

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/428 (2006.01)

C 0 7 D 277/82 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 277/46

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 0 1

A 6 1 P 1/16

A 6 1 K 31/428

C 0 7 D 277/82

【手続補正書】

【提出日】令和2年2月20日(2020.2.20)

【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

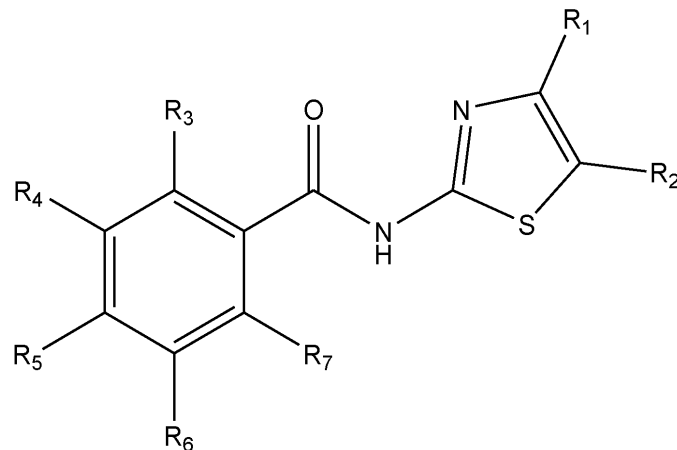
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む、胆汁うっ滞性又は線維性の疾患を処置する方法において使用するための医薬組成物：

【化19】



(I)

[式中、

R 1 は、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、(C 6 ~ C 1 4) アリール基、複素環式基、(C 3 ~ C 1 4) シクロアルキル基、(C 1 ~ C 6) アルキル基、スルホニル基、スルホキシド基、(C 1 ~ C 6) アルキルカルボニル基、(C 1 ~ C 6) アルキルオキシ、カルボン酸基、カルボキシラート基、ニトロ基、アミノ基、(C 1 ~ C 6) アルキルアミノ基、アミド基、(C 1 ~ C 6) アルキルアミド基、(C 1 ~ C 6) ジアルキルアミド基を表し、

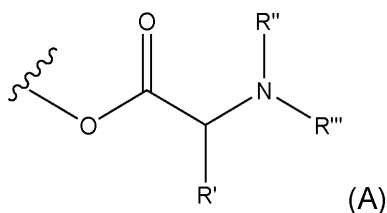
R 2 は、水素原子、重水素原子、ニトロ基、(C 6 ~ C 1 4) アリール基、複素環式基、ハロゲン原子、(C 1 ~ C 6) アルキル基、(C 3 ~ C 1 4) シクロアルキル基、(C 2 ~ C 6) アルキニル基、(C 1 ~ C 6) アルキルオキシ基、(C 1 ~ C 6) アルキルチオ基、(C 1 ~ C 6) アルキルカルボニル基、(C 1 ~ C 6) アルキルカルボニルアミノ基、(C 6 ~ C 1 4) アリールカルボニルアミノ基、カルボン酸又はカルボキシラートの基、アミド基、(C 1 ~ C 6) アルキルアミド基、(C 1 ~ C 6) ジアルキルアミド基、NH 2 基、(C 1 ~ C 6) アルキルアミノ基を表すか、

あるいは R 1 及び R 2 は、これらが結合している炭素原子と共に、置換又は非置換の 5 ~ 8 員のシクロアルキル、複素環式及びアリールの基を形成し、

同一であるか又は異なる R 3、R 4、R 5、R 6、及び R 7 は、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、(C 1 ~ C 6) アルキルカルボニル基、(C 1 ~ C 6) アルキル基、(C 1 ~ C 6) アルキルオキシ基、(C 1 ~ C 6) アルキルチオ基、(C 1 ~ C 6) アルキルカルボニルオキシ基、(C 6 ~ C 1 4) アリールオキシ基、(C 6 ~ C 1 4) アリール基、複素環式基、(C 3 ~ C 1 4) シクロアルキル基、ニトロ基、スルホニルアミノアルキル基、NH 2 基、アミノ(C 1 ~ C 6) アルキル基、(C 1 ~ C 6) アルキルカルボニルアミノ基、カルボン酸基、カルボキシラート基、又は R 9 基を表し；

R 9 は、O - R 8 基、又はアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリンからなる群より選択されるアミノ酸、又は式 (A)：

【化 2 0】

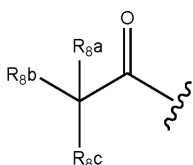


(式中、R ' は、アルキル、アルケニル、アルキニルの基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、シクロアルケニルアルケニル基、シクロアルケニルアルキニル基を表し；

R ' ' 及び R ' ' ' は、独立して、水素原子、アルキル基、又は窒素保護基を表す) の部分を表し；

R 8 は、水素原子、重水素原子、グルクロニジル基、又は

【化 2 1】



基（式中、同一であるか又は異なる R 8 a、R 8 b 及び R 8 c は、水素原子又は重水素原子を表す）であるが、

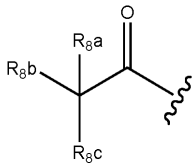
ただし、式（I）の化合物は、NTZ でも TZ でもない】。

【請求項 2】

R 2 が、NO₂ 基を表し；

R 3 が、O - R 8 基 [式中、R 8 は、水素原子、重水素原子、又は

【化 2 2】



基（式中、同一であるか又は異なる R 8 a、R 8 b 及び R 8 c は、水素原子又は重水素原子を表す）を表す] を表し、そして、

同一であるか又は異なる R 1、R 4、R 5、R 6、及び R 7 が、水素原子又は重水素原子を表すが、ただし、R 1、R 8、R 8 a、R 8 b、R 8 c、R 4、R 5、R 6、及び R 7 は、同時に水素原子ではない、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記化合物が、

2' - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 2 - カルボン酸；

N - (5 - ベンズアミド - 4 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 2 - メトキシベンズアミド；

2 , 6 - ジフルオロ - N - (5 - メチル - 4 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ベンズアミド；

2 - クロロ - N - [4 - (2 - ナフチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 5 - ニトロベンズアミド；

2 - [(5 - ニトロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) カルバモイル] フェニル (d 3) エタノアート；

2 - [(5 - ニトロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) カルバモイル] フェニル (d 2) エタノアート；

2 - [(5 - ニトロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) カルバモイル] フェニル (d 1) エタノアート；

2 - (5 - ニトロチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェニル 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチルブタノアート；

2 - (5 - クロロチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェニル 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチルブタノアート；

2 - (5 - ニトロチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェニル 2 - アミノ - 3 - メチルペンタノアート；

2 - (5 - クロロチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェニル 2 - アミノ - 3 - メチルペンタノアート；

RM 5 0 6 1 ((S) - 2 - (5 - ニトロチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェニル 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチルブタノアート) ；

RM 5 0 6 4 ((S) - 2 - (5 - クロロチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェニル 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチルブタノアート) ；

RM 5 0 6 6 ((2 S , 3 S) - 2 - (5 - ニトロチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェニル 2 - アミノ - 3 - メチルペンタノアート) ；及び

RM 5 0 6 5 ((2 S , 3 S) - 2 - (5 - クロロチアゾール - 2 - イルカルバモイル) フェニル 2 - アミノ - 3 - メチルペンタノアート)

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記線維性障害が、肝臓、腸 (gut)、腎臓、皮膚、表皮、内皮、筋肉、腱、軟骨、心臓、膵臓、肺、子宮、神経系、精巣、陰茎、卵巣、副腎、動脈、静脈、結腸、腸 (intestine) (例えば、小腸)、胆管、軟組織 (例えば、縦隔又は後腹膜)、骨髄、関節、眼及び胃の線維症からなる群より選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記線維性障害が、肝臓、腸 (gut)、肺、心臓、腎臓、筋肉、皮膚、軟組織、骨髄、腸 (intestinal)、及び関節の線維症からなる群より選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記線維性障害が、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、アルコール性脂肪性肝炎 (ASH)、肺線維症、特発性肺線維症、皮膚線維症、眼線維症、心内膜心筋線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、増殖性線維症、新生物線維症、慢性炎症性気道疾患 (COPD、喘息、肺気腫、喫煙者肺、結核) に続発する肺線維症、アルコール又は薬物誘発性の肝線維症、感染誘発性肝線維症、放射線又は化学療法誘発性の線維症、腎原性全身性線維症、クローン病、潰瘍性大腸炎、ケロイド、陳旧性心筋梗塞、強皮症 / 全身性硬化症、関節線維症、癒着性関節包炎の一部の形態、慢性線維化性胆管症、例えば、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、原発性胆汁性胆管炎 (PBC)、胆道閉鎖症及び家族性肝内胆汁うっ滞症 3 型 (PFIC3)、インプラント周囲線維症及び石綿肺からなる群より選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記胆汁うっ滞性障害が、原発性胆汁性胆管炎 (PBC)、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、妊娠時肝内胆汁うっ滞症、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、胆道閉鎖症、胆石症、感染性胆管炎、ランゲルハンス細胞組織球増殖症に付随する胆管炎、アラジール症候群、非症候性胆管減少症、薬物誘発性胆汁うっ滞症、及び完全非経口栄養関連胆汁うっ滞症からなる群より選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

少なくとも 1 つの治療活性剤と組み合わせられた、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの治療活性剤が、ピルフェニドン若しくは受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (RTKI)、例えば、ニテダニブ、ソラフェニブ及び他の RTKI、又はアンギオテンシン II (AT1) 受容体ブロッカー、又は CTGF 阻害剤、又は MMP2、MMP9、THBS1 若しくは細胞表面インテグリン等の潜在型 TGF 複合体の活性化剤を含む TGF - 及び BMP - 活性化経路に干渉しやすい任意の抗線維化化合物、TGF 受容体 I 型 (TGFBR1) 若しくは II 型 (TGFBR2) 及びこれらのリガンド、例えば、TGF β 、アクチビン、インヒビン、ノーダル、抗ミューラー管ホルモン、GDF 若しくは BMP、補助共受容体 (III 型受容体としても知られている)、又は制御性若しくは阻害性の SMAD タンパク質を含む SMAD 依存性古典的 (canonical) 経路の構成要素、又は MAPK シグナル伝達、TAK1、Rho 様 GTPase シグナル伝達経路、ホスファチジルイノシトール - 3 キナーゼ / AKT 経路、TGF 誘発性 EMT プロセス、若しくは Hh リガンド若しくは標的遺伝子を含む古典的及び非古典的なヘッジホッグシグナル伝達経路の様々なブランチを含む SMAD 非依存性若しくは非古典的な経路のメンバー、又は TGF シグナル伝達に影響を与えやすい WNT 若しくは ノッチの経路の任意のメンバーから選択される、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

前記少なくとも 1 つの治療活性剤が、スタチン、JAK / STAT 阻害剤、他の抗炎症性及び / 又は免疫抑制性の薬剤から選択される、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 1 1】

前記少なくとも 1 つの治療活性剤が、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、メバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチン、グルココルチコイド、NSAIDs、シクロホスファミド、ニトロソ尿素、葉酸アナログ、プリンアナログ、ピリミジンアナログ、メトトレキサート、アザチオプリン、メルカプトプリン、シクロスポリン、ミリオシン、タクロリムス、シロリムス、ミコフェノール酸誘導体、フィンゴリモド及び他のスフィンゴシン - 1 - リン酸受容体調節因子；炎症促進性サイトカイン及び炎症促進性サイトカイン受容体、T細胞受容体、並びにインテグリン等の標的に対するモノクローナル及び／又はポリクローナルな抗体から選択される、請求項 1 0 記載の化合物。

【請求項 1 2】

胆汁うっ滞性又は線維性の疾患を処置する方法において使用するための、請求項 8 ~ 1 1 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 3】

最終的にガレヌス形態又は持続放出及び／若しくは徐放を保證する装置を用いて、注射可能な懸濁液、ゲル、オイル、軟膏、丸剤、坐剤、粉剤、ゲルキャップ、カプセル、エアゾール等の形態で製剤化されている、医薬組成物として製剤化されている請求項 8 ~ 1 1 のいずれか一項記載の化合物、又は請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に従って使用するための医薬組成物。