

【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28年4月14日 (2016.4.14)

【公表番号】特表2016-506418(P2016-506418A)

【公表日】平成28年3月3日 (2016.3.3)

【年通号数】公開・登録公報2016-013

【出願番号】特願2015-552757(P2015-552757)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/4965	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	33/12	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/08	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/497	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
C 0 7 D	241/20	(2006.01)
C 0 7 D	401/12	(2006.01)
C 0 7 D	403/12	(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K	31/4965	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 0 7
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	33/12	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	3/08	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/506	
C 0 7 D	241/20	C S P

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/12

【手続補正書】

【提出日】平成27年9月17日(2015.9.17)

【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

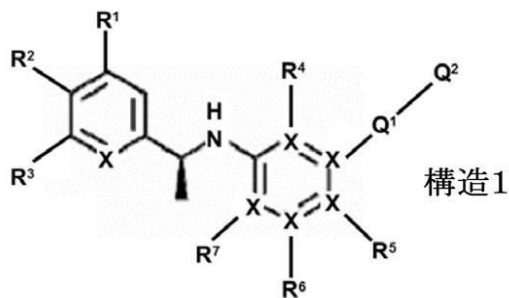
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における肺障害を治療するための非選択的キナーゼ受容体阻害の方法であって、対象に、治療有効量の構造 1 の化合物、前記化合物の互変異性体、エナンチオマー、異性体若しくは立体異性体、前記化合物、前記化合物の互変異性体、エナンチオマー、異性体若しくは立体異性体の薬学的に許容される塩、又はその任意の混合物を投与するステップを含み、構造 1 が次式：

【化 1】



(式中、X は炭素又は窒素から独立に選択され、

R^1 及び R^2 は、同じであっても異なってもよく、H、C、N、O、S、Cl、Br、F、I、-CN、-NO₂、-OH、-CH₃、-CF₃、-C-N-C-基、-C-N-C(=O)-基、置換及び非置換アミジニル基、置換及び非置換グアニジニル基、置換及び非置換アリール基、置換及び非置換アルケニル基、置換及び非置換アルキニル基、置換及び非置換ヘテロシクリル基、置換及び非置換アミノアルキル基からなる群から独立に選択され、

R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、同じであっても異なってもよく、存在せず、H、Cl、Br、F、I、-CN、-NO₂、-OH、-CH₃、-CF₃、-NH₂、-C-N、-C=N基、-C-N-C-基、-C-N-C(=O)-基、-C-N-C(=O)-C-F、-C-N-C(=O)-C=C、置換及び非置換アルキル基、置換及び非置換アリール基、置換及び非置換ヘテロシクリル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、置換及び非置換ヘテロシクリルアルキル基、置換及び非置換アミノアルキル基、-C(=O)H、-C(=O)-アルキル基、-C(=O)-アリール基、-C(=O)O-アルキル基、-C(=O)O-アリール基、-C(=O)NH₂、置換及び非置換アルコキシアルキル基、置換及び非置換アリールオキシアルキル基、及び置換及び非置換ヘテロシクリルオキシアルキル基、-NH(アルキル)基、-NH(アリール)基、-N(アルキル)₂基、-N(アリール)₂基、-N(アルキル)(アリール)基、-NH(ヘテロシクリル)基、-N(ヘテロシクリル)(アルキル)基、-N(ヘテロシクリル)(アリール)基及び-N(ヘテロシクリル)₂基からなる群から独立に選択され、

R^3 は Q^3 、

Cc1cc(C(=O)N)ncn1 ,
 C#CS(=O)(=O)NCc1ccc(C(=O)N)cc1 及び
N#Cc1cc(C(=O)N)ncn1 ,

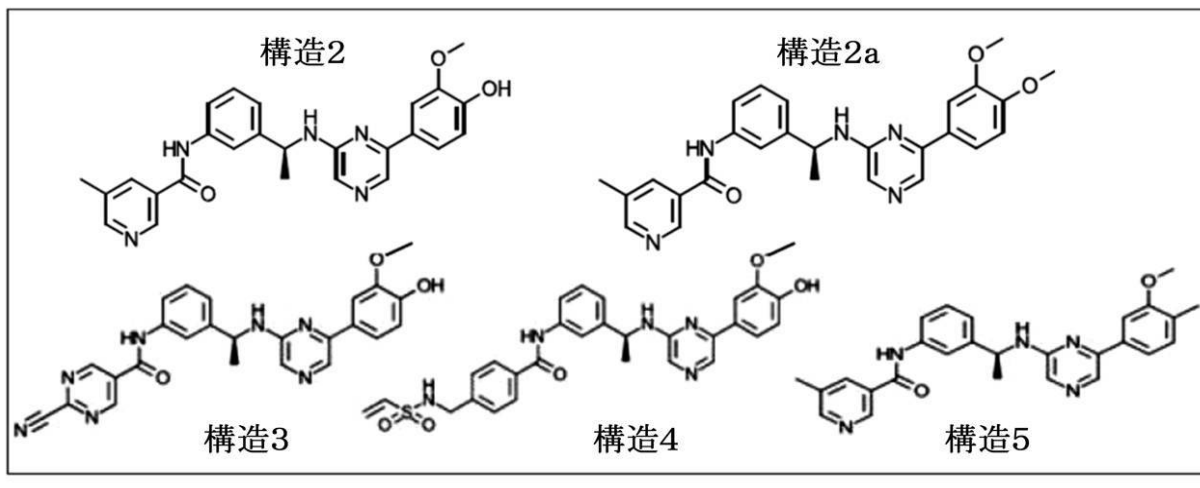
Q¹ 及び Q² は、直接結合、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{C}=\text{C}$ 、 $-\text{C}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}-\text{F}$ 、及び以下のグループ B 構造：

を有する上記方法。

構造 1 の化合物が以下のグループ C 構造：

【化 4】

グループC構造



で示すような構造 2、構造 2 a、構造 3、構造 4 又は構造 5 の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

構造 1 の化合物を経口、静脈内、皮下、経皮、腹腔内で、又は吸入により投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記キナーゼ受容体が受容体チロシンキナーゼ (R T K) であり、前記 R T K は血小板由来の成長因子受容体 (P D G F R) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 P D G F R が、血小板由来の成長因子受容体 - アルファ (P D G F R -) 若しくは血小板由来の成長因子受容体 - ベータ (P D G F R -) 又はその両方である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 P D G F R が、P D G F R - 、P D G F R - 及び P D G F R - 又はその任意の組合せからなる群から選択されるホモ二量体又はヘテロ二量体である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

P D G F R の阻害が、肺障害を治療するのに効果的であり、前記肺障害が、肺動脈高血圧症 (P A H)、網状及び / 若しくは新生内膜の病変に関連した P A H、肺線維症及び / 若しくは進行性血管変性、異常線維芽細胞及び / 若しくは筋線維芽細胞増殖に関連した P A H、又は異常内皮細胞増殖に関連した肺血管障害、又はその任意の組合せである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

前記阻害が P D G F R - と P D G F R - の両方の同時阻害である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

前記阻害が、同族基質相互作用を調節することによって、P D G F R - と P D G F R - の両方の活性化を防止する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記同族基質が、P D G F A A、P D G F B B 及び P D G F A B 又はその任意の組合せからなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記肺障害が、肺動脈高血圧症 (P A H)、網状及び / 又は新生内膜の病変に関連した

P A H、肺線維症及び／又は進行性血管変性、異常線維芽細胞及び／又は筋線維芽細胞増殖に関連した P A H、異常内皮細胞に関連した肺血管障害、増殖、原発性 P A H、特発性 P A H、遺伝性 P A H、難治性 P A H、B M P R 2、A L K 1、遺伝性出血性毛細血管拡張症に関連したエンドグリン、遺伝性出血性毛細血管拡張症に関連していないエンドグリン、薬物誘発性 P A H、毒素誘発性 P A H、全身性硬化症、混合性結合組織疾患及び門脈圧亢進症に関連した P A H からなる群から選択され、及び／又は前記 P A H が、肺高血圧症、先天性心疾患、低酸素症、慢性溶血性貧血、新生児持続性肺高血圧症、肺静脈閉塞性疾患（P V O D）、肺毛細血管腫症（P C H）、左心疾患性肺高血圧症、収縮機能障害、拡張機能障害、弁膜症、肺疾患、間質性肺疾患、肺線維症、住血吸虫症、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、睡眠呼吸障害、肺胞低換気障害、高高度への慢性暴露、発育異常、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（C T E P H）、不明確な多因子性機序での肺高血圧症、血液学的障害、骨髓増殖障害、脾摘出術、全身性障害、サルコイドーシス、肺ランゲルハンス細胞組織球増殖症、リンパ管平滑筋腫症、神経線維腫症、血管炎、代謝性障害、糖原病、ゴーシェ病、甲状腺障害、腫瘍性閉塞症、線維性縦隔炎及び透析での慢性腎不全に続いて起こる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記肺障害が、異常な、右心室収縮期圧（R V S P）；肺動脈圧；心拍出量；右心室（R V）肥大；及び／又は肺動脈（P A）肥大に関連している、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

構造 1 の化合物が、キナーゼ受容体について 3 0 0 n M 未満の I C₅₀ を有する、請求項 1 から 1 2 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

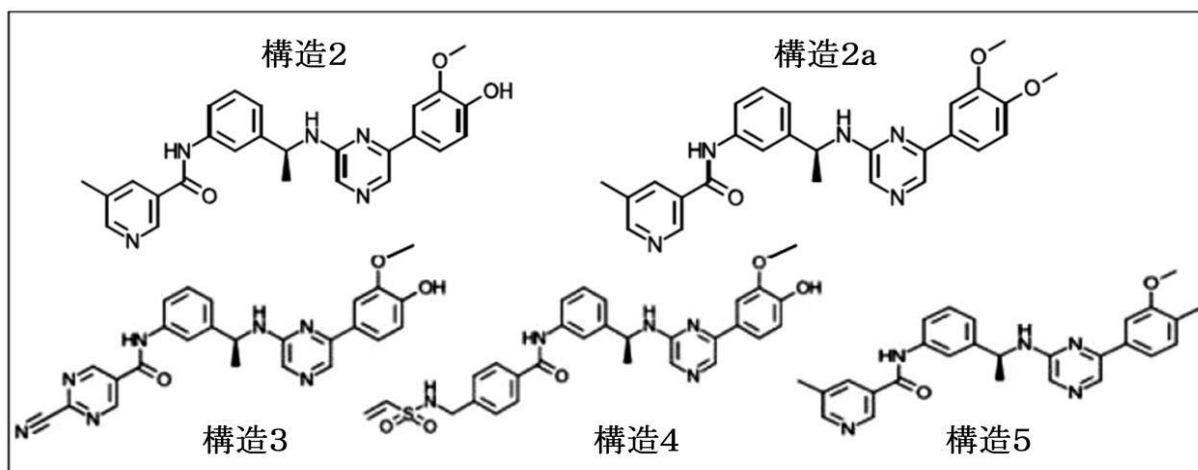
前記障害が共有結合性又は非共有結合性の相互作用によって起こる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

それを必要とする対象における肺動脈高血圧症（P A H）を治療する方法であって、血小板由来の成長因子受容体 - アルファ（P D G F R - ）若しくは血小板由来の成長因子受容体 - ベータ（P D G F R - ）又はその両方の 1 つ又は複数の下流標的のリン酸化状態を調節するステップを含み、前記下流標的が、P D G F R - 及び／又は P D G F R - 活性化の結果としてリン酸化された任意の基質であり、さらに、前記調節が、対象に、構造 1 の化合物、前記化合物の互変異性体、エナンチオマー、異性体若しくは立体異性体、前記化合物、前記化合物の互変異性体、エナンチオマー、異性体若しくは立体異性体の薬学的に許容される塩、又はその混合物を投与することによって起こり、前記下流標的が、A K T、P D G F R、S T A T 3、E R K 1 及び E R K 2、又は P D G F R - 及び／又は P D G F R - の任意の他の下流標的からなる群から選択され、構造 1 の化合物が以下のグループ C 構造：

【化 5】

グループC構造



で示されるような構造 2、構造 2 a、構造 3、構造 4 又は構造 5 である上記方法。

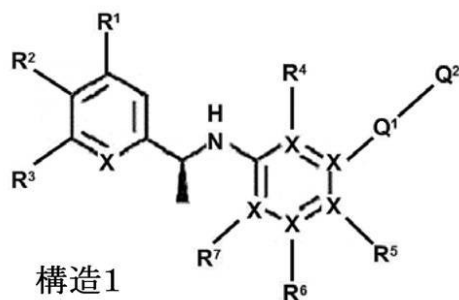
【請求項 1 6】

前記調節が、投与する前の対象と比較した、対象における、全 S T A T 3 に対するリン酸化 S T A T 3、全 E R K 1 に対するジリン酸化 E R K 1、全 E R K 2 に対するジリン酸化 E R K 2、全 E R K 1 に対するモノリン酸化 E R K 1、全 P D G F R に対するリン酸化 P D G F R、若しくは全 A K T に対するリン酸化 A K T、又はその任意の組合せの減少である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

構造 1 が以下の式：

【化 6】



{ 式中、X は炭素又は窒素から独立に選択され、

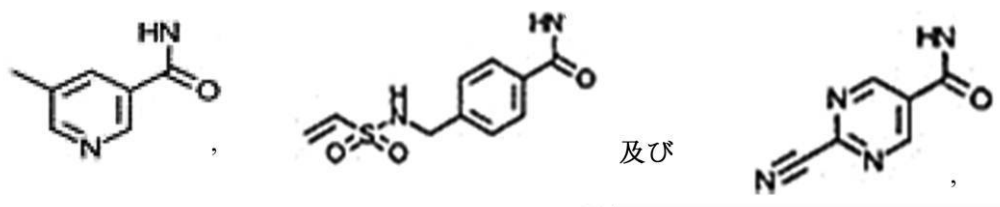
R¹ 及び R² は、同じであっても異なってもよく、H、C、N、O、S、Cl、Br、F、I、-CN、-NO₂、-OH、-CH₃、-CF₃、-C-N-C-基、-C-N-C(=O)-基、置換及び非置換アミジニル基、置換及び非置換グアニジニル基、置換及び非置換アリール基、置換及び非置換アルケニル基、置換及び非置換アルキニル基、置換及び非置換ヘテロシクリル基、置換及び非置換アミノアルキル基からなる群から独立に選択され、

R⁴、R⁵、R⁶ 及び R⁷ は、同じであっても異なってもよく、存在せず、H、Cl、Br、F、I、-CN、-NO₂、-OH、-CH₃、-CF₃、-NH₂、-CN、-C=N基、-C-N-C-基、-C-N-C(=O)-基、-C-N-C(=O)-C-F、-C-N-C(=O)-C=C、置換及び非置換アルキル基、置換及び非置換アリール基、置換及び非置換ヘテロシクリル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、置換及び非置換ヘテロシクリルアルキル基、置換及び非置換アミノアルキル基、-C(=O)

H、 $-C(=O)$ -アルキル基、 $-C(=O)$ -アリール基、 $-C(=O)O$ -アルキル基、 $-C(=O)O$ -アリール基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (アルキル)基、 $-C(=O)NH$ (アリール)基、 $-C(=O)N$ (アルキル)₂基、 $-C(=O)$ -アリール基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (アルキル)基、 $-C(=O)NH$ (アリール)基、置換及び非置換ヘテロシクリルアミノアルキル基、置換及び非置換ヒドロキシアルキル基、置換及び非置換アルコキシアルキル基、置換及び非置換アリールオキシアルキル基、及び置換及び非置換ヘテロシクリルオキシアルキル基、 $-NH$ (アルキル)基、 $-NH$ (アリール)基、 $-N$ (アルキル)₂基、 $-N$ (アリール)₂基、 $-N$ (アルキル)(アリール)基、 $-NH$ (ヘテロシクリル)基、 $-N$ (ヘテロシクリル)(アルキル)基、 $-N$ (ヘテロシクリル)(アリール)基及び $-N$ (ヘテロシクリル)₂基からなる群から独立に選択され、

R^3 の構造は、 Q^3 、

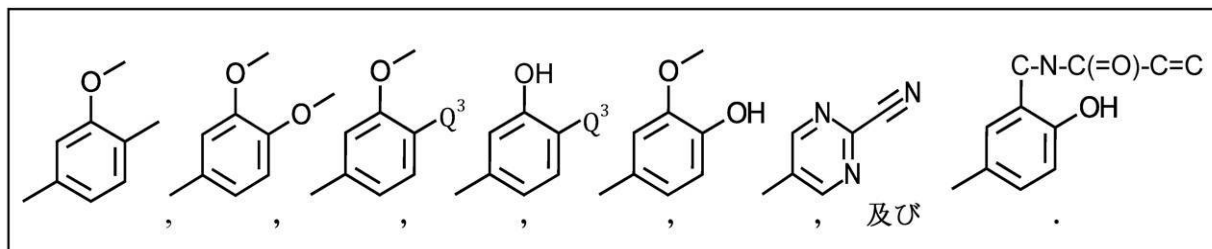
【化 7】



からなる群から選択され、

Q^1 及び Q^2 の構造は、直接結合、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-C-N-C(=O)-C=C$ 、 $-C-N-C(=O)-C-F$ 及び以下のグループ B 構造：

【化 8】



(式中、 Q^3 は、存在せず、直接結合、H、C、Cl、Br、F、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C-N-R^{1,2}$ 、 $-CN$ 、 $-C-N-C$ 基、 $-C-N-C(=O)-$ 基、 $-C-N-C(=O)-C-F$ 、 $-C-N-C(=O)-C=C$ 、 $-C=N$ 基、 $-C(=O)-$ 基、 $-C(=O)-C$ 基、 $-C(=O)-C=C$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C-N-C$ 基、 $-C-N-C(=O)-$ 基、 $-C-N-C(=O)-C-F$ 、 $-C-N-C(=O)-C=C$ 、 $-OH$ 、アルコキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、メトキシ基、ジメトキシ基、メトキシフェノール、メトキシフェノール基、ジメトキシフェノール、ジメトキシフェノール基、ジメトキシベンゼン、ジメトキシベンゼン基、置換及び非置換アルキル基、置換及び非置換アリール基、及び置換及び非置換ヘテロシクリル基並びにその組合せからなる群から選択される)

からなる群から独立に選択される}

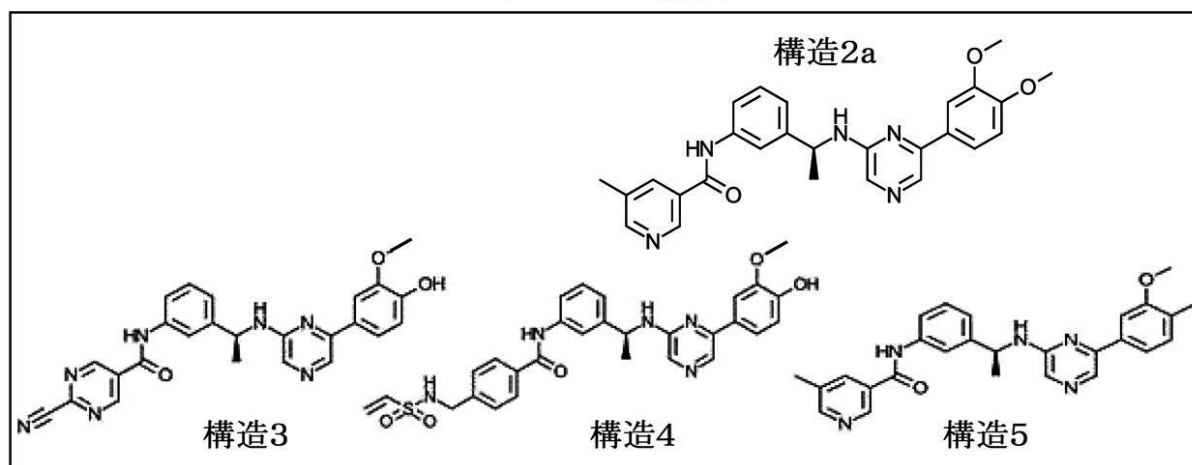
を有する、構造 1 の化合物、前記化合物の互変異性体、エナンチオマー、異性体若しくは立体異性体、前記化合物、前記化合物の互変異性体、エナンチオマー、異性体若しくは立体異性体の薬学的に許容される塩、又はその混合物。

【請求項 18】

構造 1 の化合物が、グループ C 構造で以下に示すような

【化 9】

グループC構造



構造 2 a、構造 3、構造 4 又は構造 5 の化合物である、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

前記塩が、塩化物、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メシラート、ビメシラート、トシラート、乳酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、ビス酢酸塩、クエン酸塩又はビス塩酸塩である、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

前記治療が、運動能力の改善、6 分間歩行距離の増大、機能クラスの改善、クラス I V からクラス I I I、I I 若しくは I への改善、又はクラス I I I からクラス I I 若しくは I への改善、又はクラス I I からクラス I への改善、息切れの減少、入院の減少、肺移植の必要性の減少、心房中隔裂開術の必要性の減少、及び寿命又は全生存期間の増大の 1 つ又は複数をもたらす、請求項 1 に記載の方法。