

【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 9 月 10 日 (2020.9.10)

【公表番号】特表 2019-529487 (P2019-529487A)

【公表日】令和 1 年 10 月 17 日 (2019.10.17)

【年通号数】公開・登録公報 2019-042

【出願番号】特願 2019-517027 (P2019-517027)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4245 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4245

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/454

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 7 月 28 日 (2020.7.28)

【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

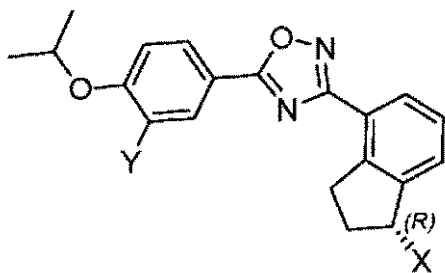
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

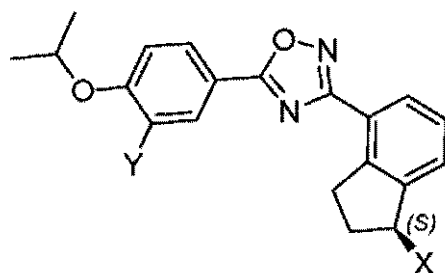
【請求項 1】

式 I - R または I - S の構造：

【化 1】



I-R



I-S

[式中、

X は、 $-NR'R''$ または $-OR'''$ であり、Y は、 $-CN$ 、 $-Cl$ または $-CF_3$ であり；

R' は、H、 C_{1-4} アルキル、 n -ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 $-SO_2-R^1$ または $-CO-R^1$ であり；

R'' は、H、 $-SO_2-R^3$ 、1 個以上の R^2 で適宜置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、または R^4 で適宜置換されていてもよい環部分であり、ここで、かかる環部分は、ピペリジニル、シクロヘキシル、モルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリルまたはフェニルであり；

R''' は、H、 C_{1-4} アルキルまたは $-CO-R^1$ であり；

あるいは R' および R'' が、それらが結合している窒素原子と一緒に、0 個または 1 個の別のヘテロ原子を含有する 4、5 または 6 員飽和複素環式環を形成し、ここで、かかる別のヘテロ原子は、O または N であり、ここで、かかる複素環は、 $-OH$ 、オキソ、 $-NH_2$ 、 n -ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-COOR^1$ 、 $-N(R^1R^1)$ および $-(CH_2)_m-CO-N(R^5R^5)$ から独立して選択される置換基で適宜一置換または複数置換されていてもよく；

R^1 はそれぞれ出現ごとに、 C_{1-4} アルキルまたは H であり；

R^2 はそれぞれ出現ごとに、H、ハロ、 $-OH$ 、オキソ、 $=NH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-F$ 、 $-NHR^1$ 、 $-N(R^5R^5)$ 、 $-SO_2-R^1$ 、 $-SO_2-N(R^5R^5)$ 、 $-N(R^1)-SO_2-R^1$ 、 $-COOR^1$ 、 $-OCO-R^1$ 、 $-CO-N(R^5R^5)$ 、 $-N(R^1)-COR^1$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、および環部分 (R^4 で適宜置換されていてもよい) であり、ここで、かかる環部分は、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アゼチジニル、シクロブチニルまたはフェニルであり；

R^3 はそれぞれ出現ごとに、 R^2 、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-4} アルキル (1 個以上の R^2 で適宜置換されていてもよい) であり；

R^4 はそれぞれ出現ごとに、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-N(R^1R^1)$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^1$ 、または $-NHCO-R^1$ であり；

R^5 はそれぞれ出現ごとに、 C_{1-4} アルキルもしくは H であるか、あるいは 2 個の R^5 が、それらが結合している窒素原子と一緒に、0 個もしくは 1 個の別のヘテロ原子を含有する 4、5 もしくは 6 員飽和複素環式環を形成してもよく、ここで、かかる別のヘテロ原子は、O または N であり、ここで、かかる複素環は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^1R^1)$ 、 n -ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、または $-(CH_2)_m-COOR^1$ で適宜置換されていてもよく；ならびに

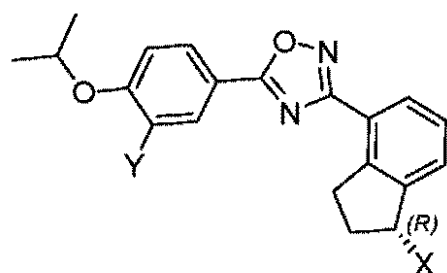
m はそれぞれ出現ごとに、0、1、2 または 3 である]

を有する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、ホモログ、水和物もしくは溶媒和物を含む、全身性エリテマトーデスを治療するための医薬組成物。

【請求項 2】

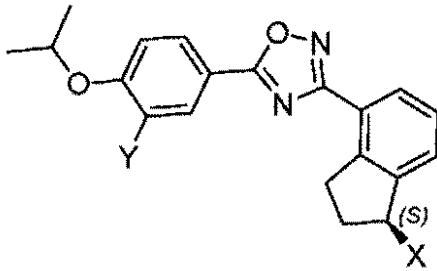
式 I - R または I - S の構造：

【化 2】



I-R

【化 3】



I-S

[式中、

X は、 $-NR'R''$ または $-OR'''$ であり、Y は、 $-CN$ 、 $-Cl$ または $-CF_3$ であり；

R' は、H、 C_{1-4} アルキル、 n -ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 $-SO_2-R^1$ または $-CO-R^1$ であり；

R'' は、H、 $-SO_2-R^3$ 、1 個以上の R^2 で適宜置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、または R^4 で適宜置換されていてもよい環部分であり、ここで、かかる環部分は、ピペリジニル、シクロヘキシル、モルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリルまたはフェニルであり；

R''' は、H、 C_{1-4} アルキルまたは $-CO-R^1$ であり；

あるいは R' および R'' が、それらが結合している窒素原子と一緒に、0 個または 1 個の別のヘテロ原子を含有する 4、5 または 6 員飽和複素環式環を形成し、ここで、かかる別のヘテロ原子は、O または N であり、ここで、かかる複素環は、 $-OH$ 、オキソ、 $-NH_2$ 、 n -ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-COOR^1$ 、 $-N(R^1R^1)$ および $-(CH_2)_m-CO-N(R^5R^5)$ から独立して選択される置換基で適宜一置換または複数置換されていてもよく；

R^1 はそれぞれ出現ごとに、 C_{1-4} アルキルまたは H であり；

R^2 はそれぞれ出現ごとに、H、ハロ、 $-OH$ 、オキソ、 $=NH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-F$ 、 $-NHR^1$ 、 $-N(R^5R^5)$ 、 $-SO_2-R^1$ 、 $-SO_2-N(R^5R^5)$ 、 $-N(R^1)-SO_2-R^1$ 、 $-COOR^1$ 、 $-OCO-R^1$ 、 $-CO-N(R^5R^5)$ 、 $-N(R^1)-COR^1$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、および環部分 (R^4 で適宜置換されていてもよい) であり、ここで、かかる環部分は、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アゼチジニル、シクロブチニルまたはフェニルであり；

R^3 はそれぞれ出現ごとに、 R^2 、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-4} アルキル (1 個以上の R^2 で適宜置換されていてもよい) であり；

R^4 はそれぞれ出現ごとに、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-N(R^1R^1)$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^1$ 、または $-NHCO-R^1$ であり；

R^5 はそれぞれ出現ごとに、 C_{1-4} アルキルもしくは H であるか、あるいは 2 個の R^5 が、それらが結合している窒素原子と一緒に、0 個もしくは 1 個の別のヘテロ原子を含有する 4、5 もしくは 6 員飽和複素環式環を形成してもよく、ここで、かかる別のヘテロ原子は、O または N であり、ここで、かかる複素環は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^1R^1)$ 、 n -ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、または $-(CH_2)_m-COOR^1$ で適宜置換されていてもよく；ならびに

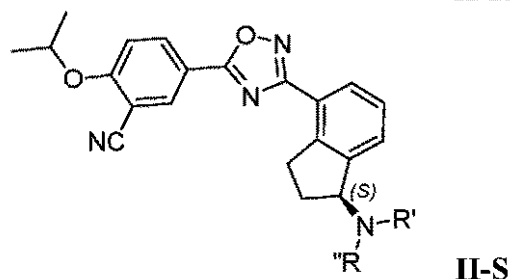
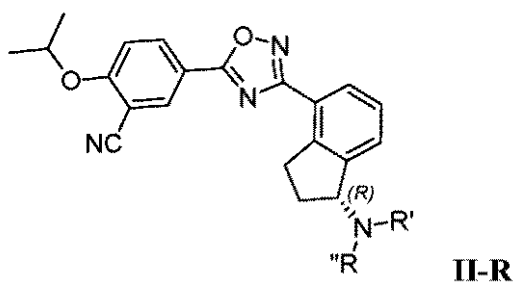
m はそれぞれ出現ごとに、0、1、2 または 3 である]

を有する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、ホモログ、水和物もしくは溶媒物を含む、全身性エリテマトーデスを有するかまたは有すると疑われる患者における免疫反応、線維症またはその両方に関連する遺伝子の発現レベルを減少させるための医薬組成物。

【請求項 3】

前記化合物が式 II - R もしくは II - S の構造：

【化 4】



[式中、

R' は、H、 C_{1-4} アルキル、 n -ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 $-SO_2-R^1$ または $-CO-R^1$ であり；

R'' は、H、 $-(CR^aR^b)_n-R^2$ または $-SO_2-R^3$ であり；

あるいは R' および R'' が、それらが結合している窒素原子と一緒に、0 個または 1 個の別のヘテロ原子を含有する 4、5 または 6 員飽和複素環式環を形成し、ここで、かかる別のヘテロ原子は、O または N であり、ここで、かかる複素環は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 n -ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-COOR^1$ 、 $-N(R^1R^1)$ 、または $-CO-N(R^1R^1)$ で適宜置換または複数置換されていてもよく；

R^a および R^b の各々はそれぞれ出現ごとに、H、ヒドロキシルまたはメチルであり；
または同じ炭素に結合している R^a および R^b は、オキソであり；

R^1 はそれぞれ出現ごとに、 C_{1-3} アルキルまたは H であり；

R^2 はそれぞれ出現ごとに、H、 $-OH$ 、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-F$ 、 $-NHR^1$ 、 $-N(R^1R^1)$ 、 $-SO_2-R^1$ 、 $-SO_2-N(R^1R^1)$ 、 $-COOR^1$ 、 $-OCO-R^1$ 、 $-CO-N(R^1R^1)$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、またはフェニル (R^4 で適宜置換されていてもよい) であり；

R^3 はそれぞれ出現ごとに、 $-(CR^aR^b)_p-R^2$ または C_{1-4} アルキルであり；

R^4 はそれぞれ出現ごとに、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-N(R^1R^1)$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^1$ または $-NHCO-R^1$ であり；

n はそれぞれ出現ごとに、1、2 または 3 であり；

m はそれぞれ出現ごとに、0、1、2 または 3 であり；ならびに

p はそれぞれ出現ごとに、0、1、2 または 3 である]

を有するか、またはその薬学的に許容され得る塩、ホモログ、水和物もしくは溶媒和物である、請求項 1 または請求項 2 に記載の医薬組成物。

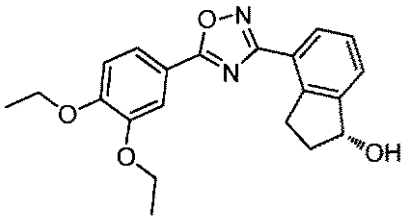
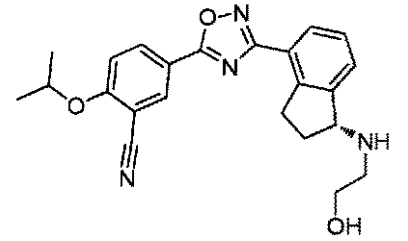
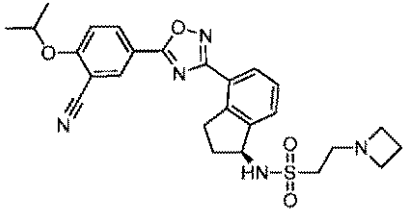
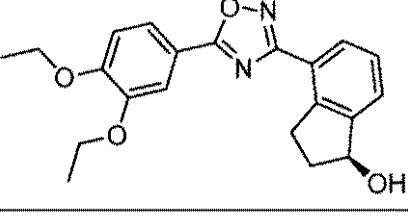
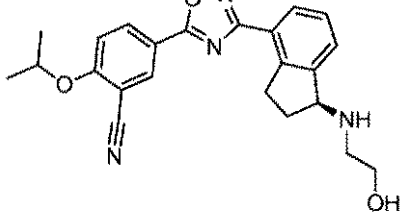
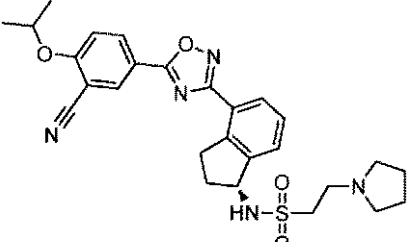
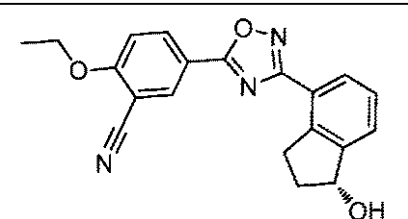
【請求項 4】

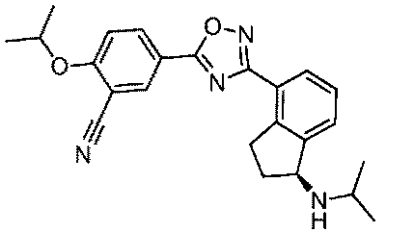
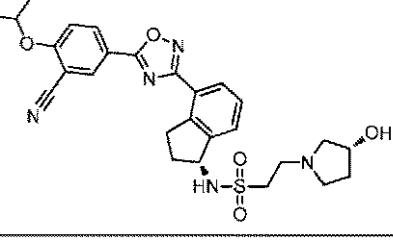
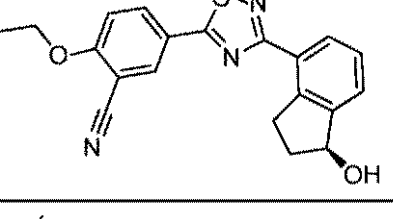
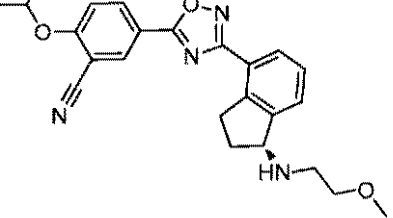
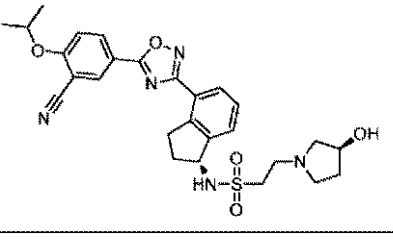
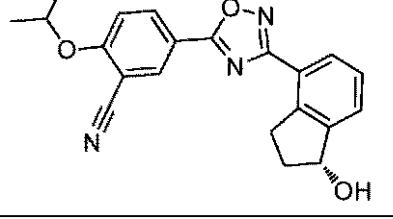
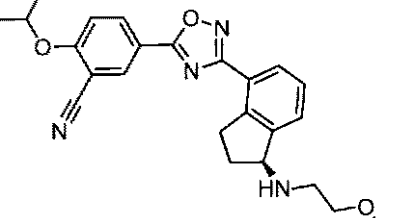
前記遺伝子が、IL-10、IL-1、CCL5、TNFSF13b/BAFF、CXCL9、CXCL10、TGF- β 2、LCN2/Lipocalin2、TAGLN/Transgelin、Timp1、LOXL1 または CD88a/Girdin である、請求項 2 または請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

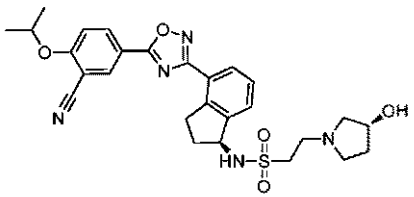
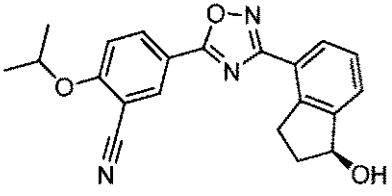
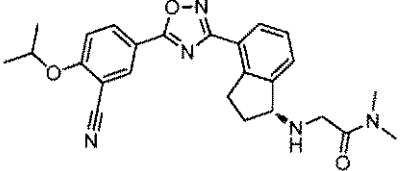
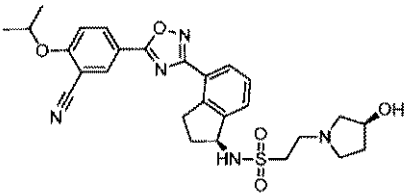
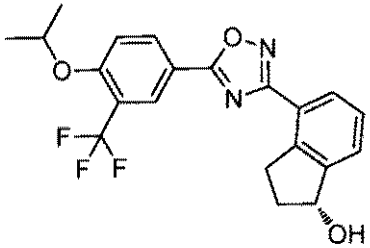
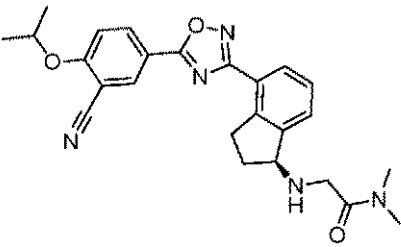
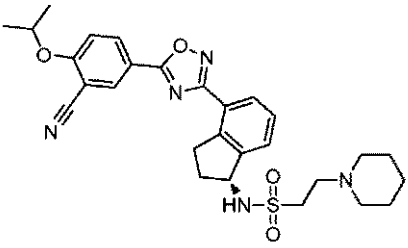
前記化合物が、以下の化合物：

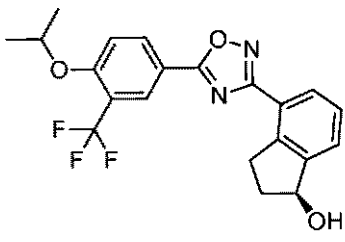
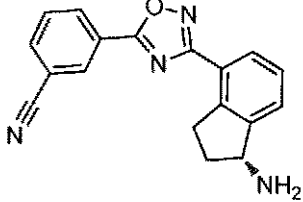
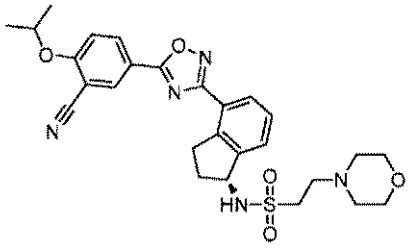
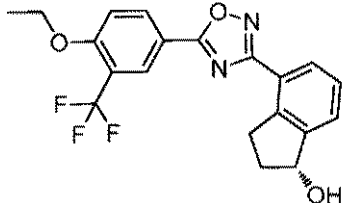
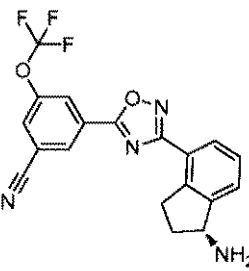
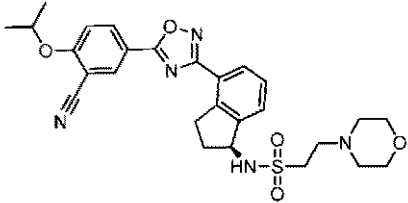
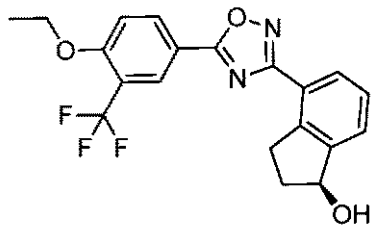
【化 5】

	1
	2
	3
	4
	5
	6
	7

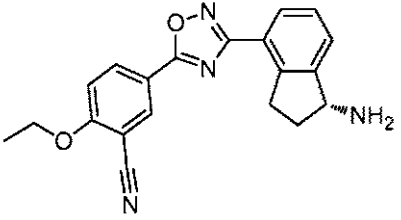
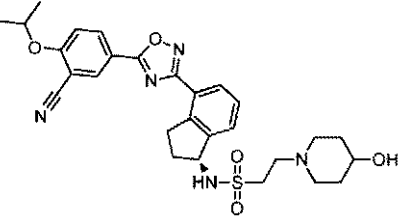
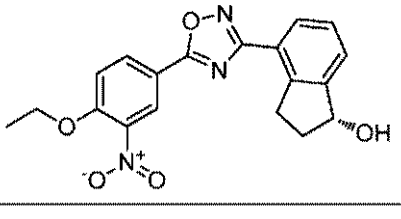
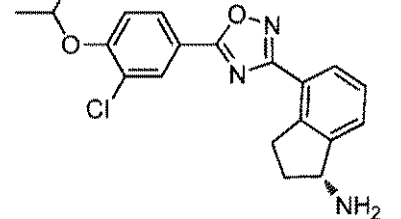
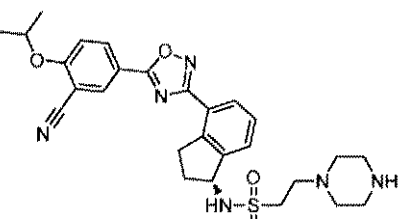
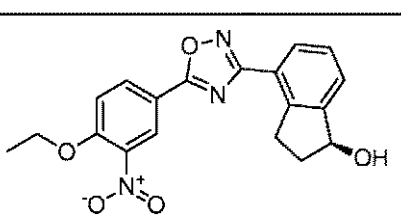
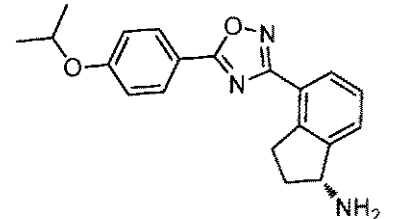
	8
	9
	10
	11
	12
	13
	14

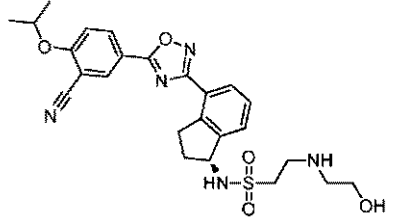
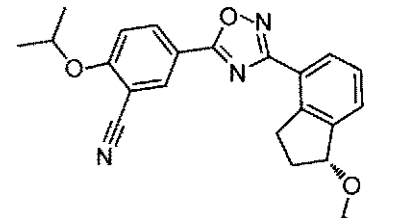
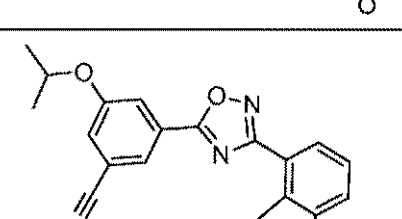
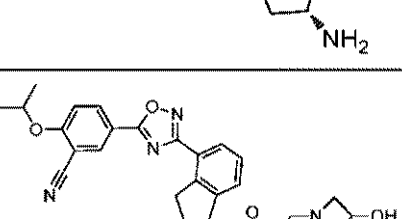
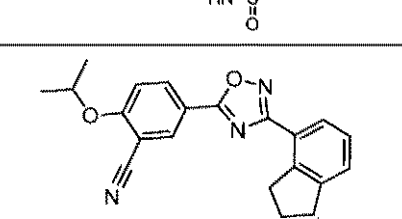
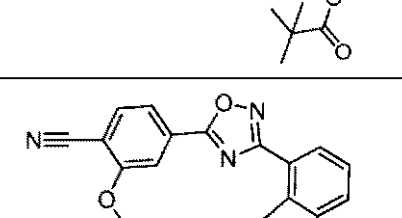
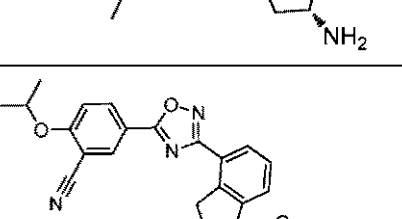
【化 6】

	15
	16
	17
	18
	19
	20
	21

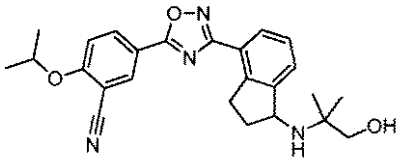
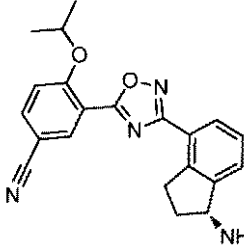
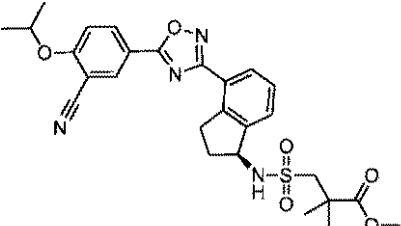
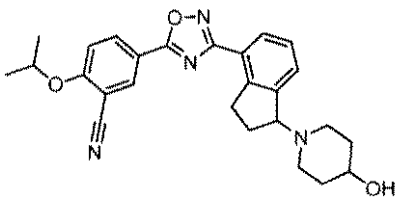
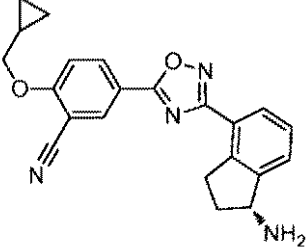
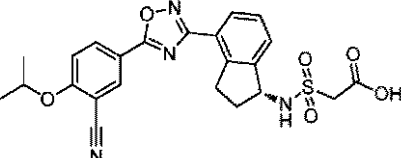
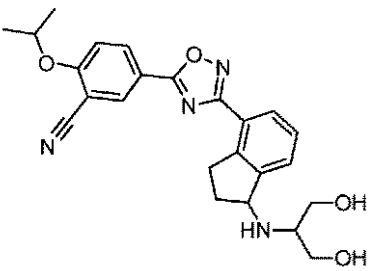
	22
	23
	24
	25
	26
	27
	28

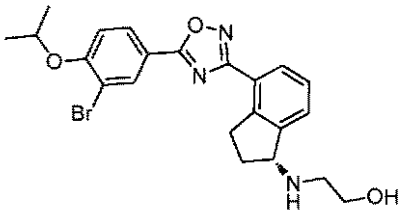
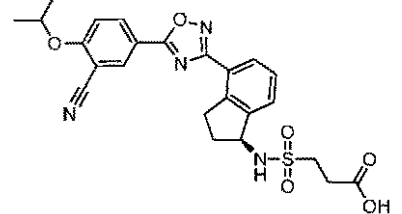
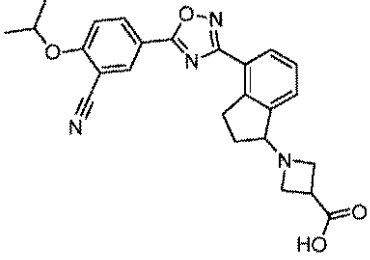
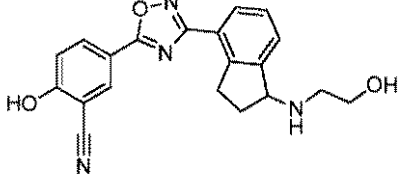
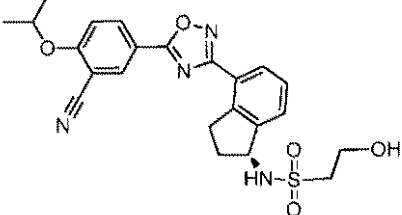
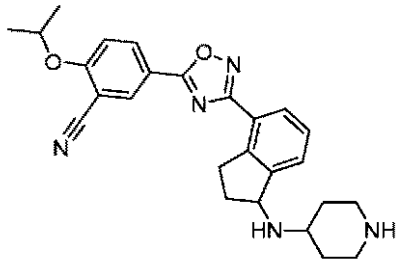
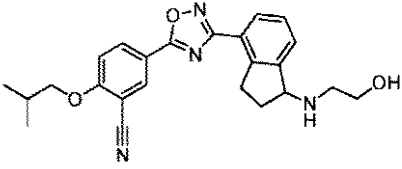
【化 7】

	29
	30
	31
	32
	33
	34
	35

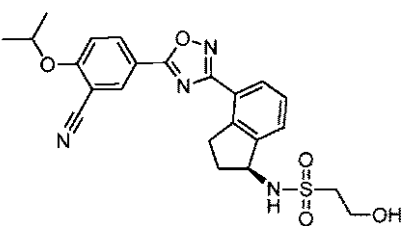
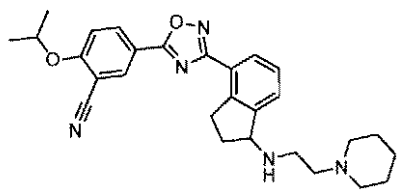
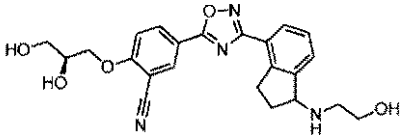
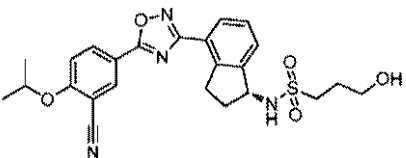
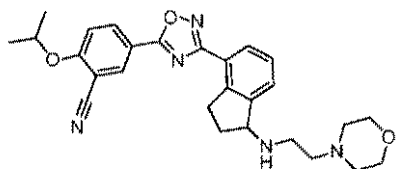
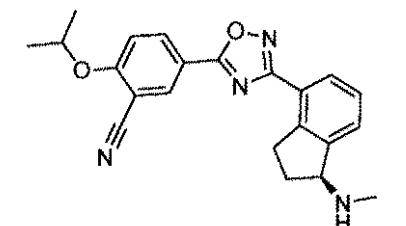
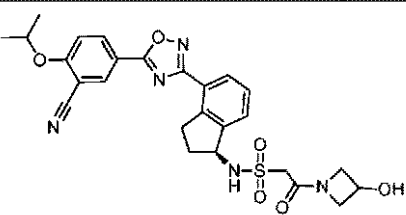
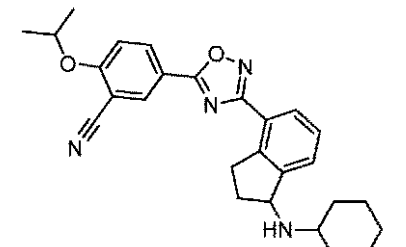
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42

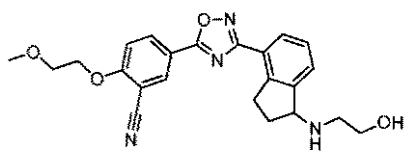
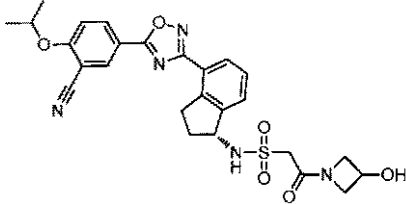
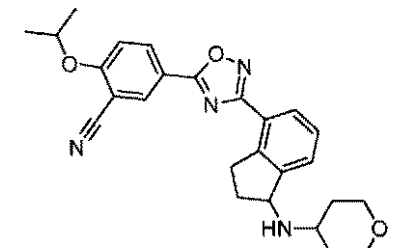
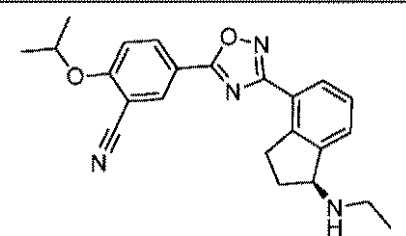
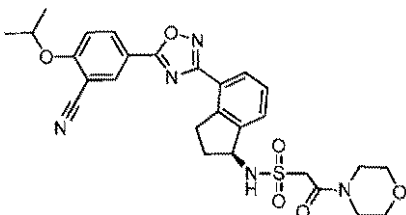
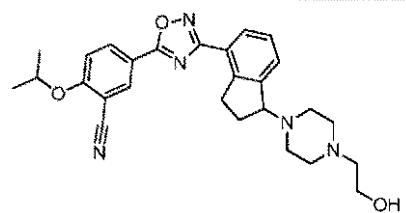
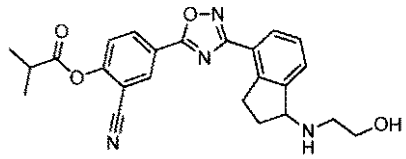
【化 8】

	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49

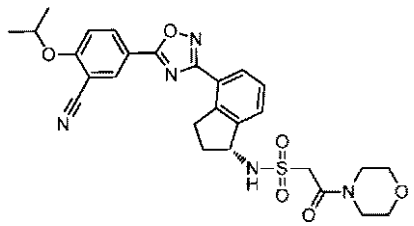
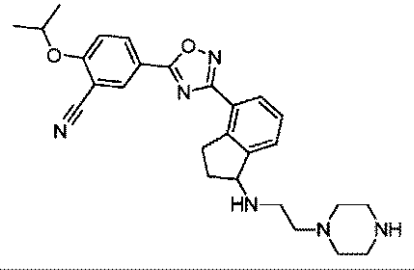
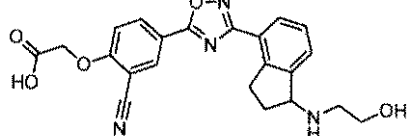
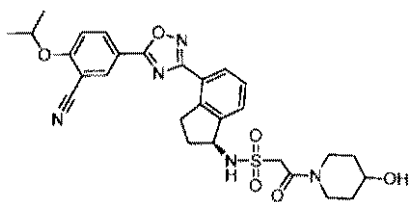
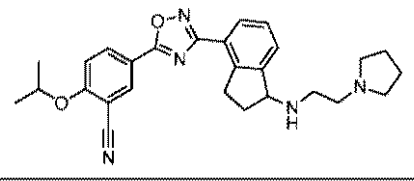
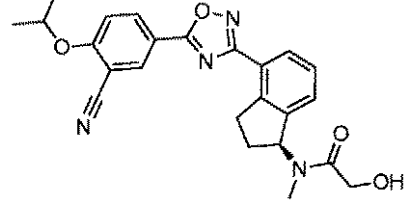
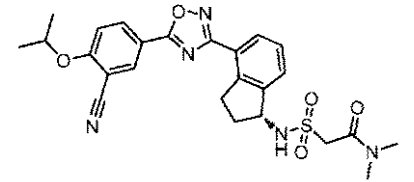
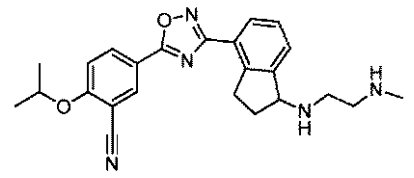
	50
	51
	52
	53
	54
	55
	56

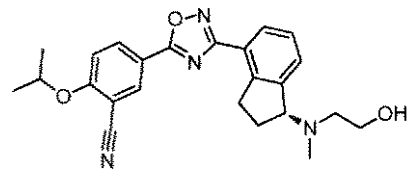
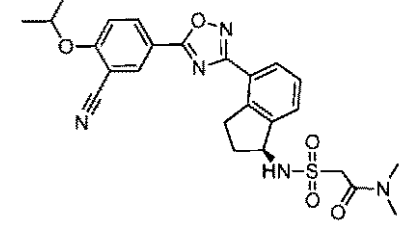
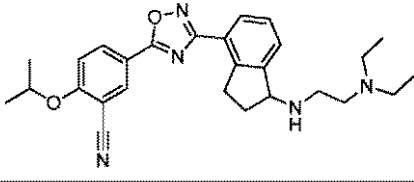
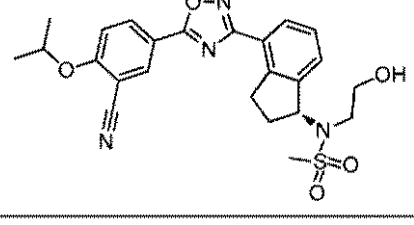
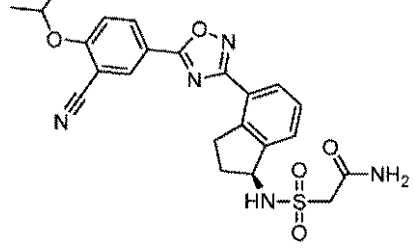
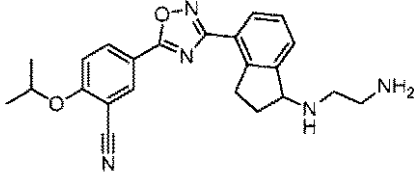
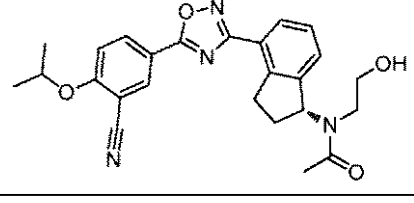
【化 9】

	57
	58
	59
	60
	61
	62
	63
	64

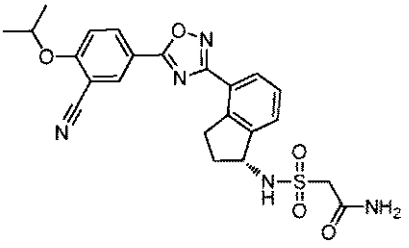
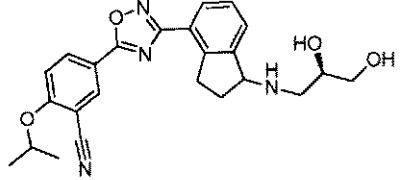
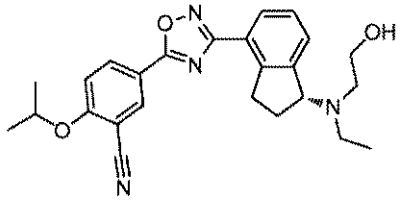
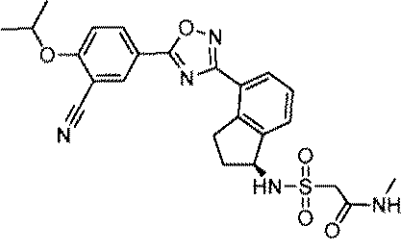
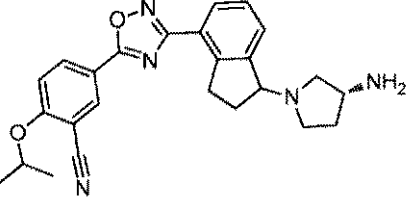
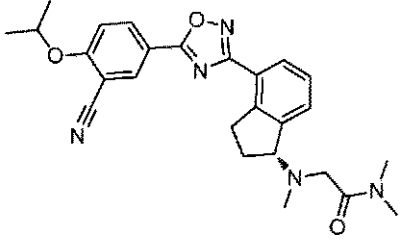
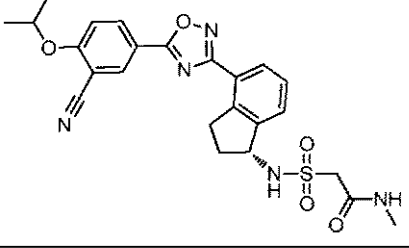
	65
	66
	67
	68
	69
	70
	71

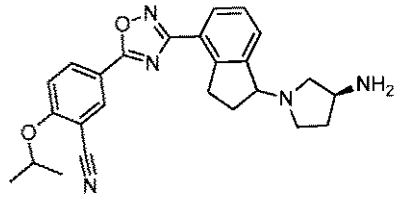
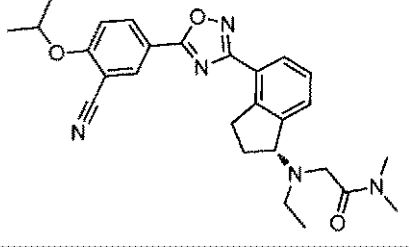
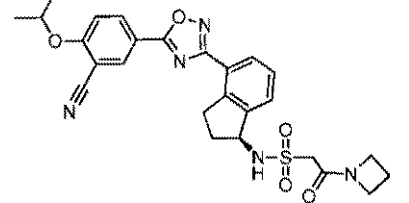
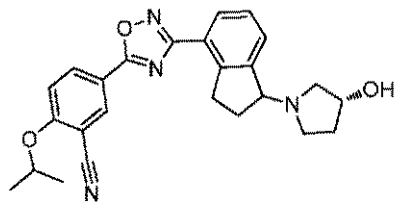
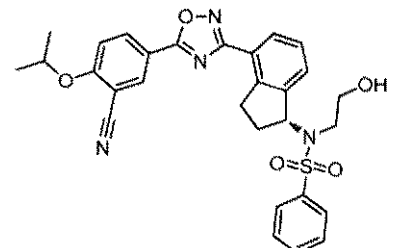
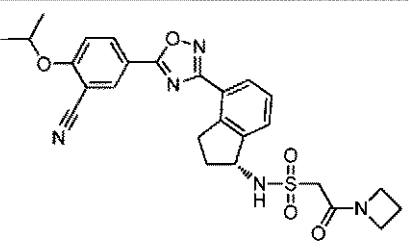
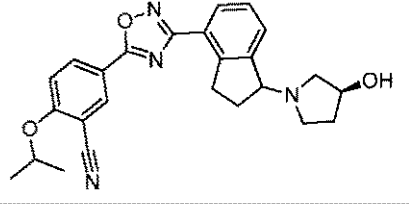
【化 1 0】

	72
	73
	74
	75
	76
	77
	78
	79

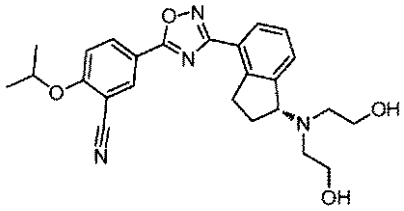
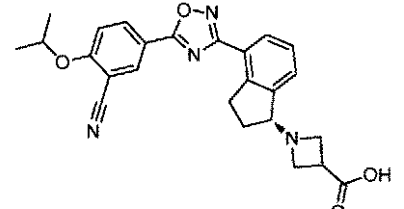
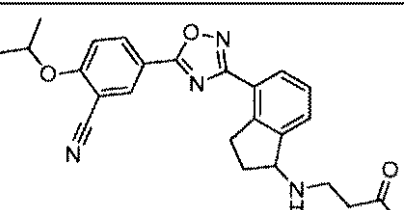
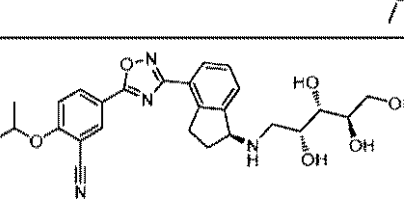
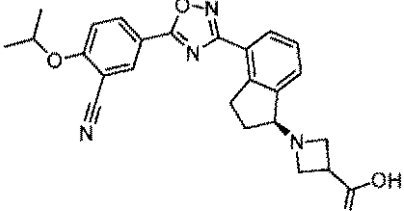
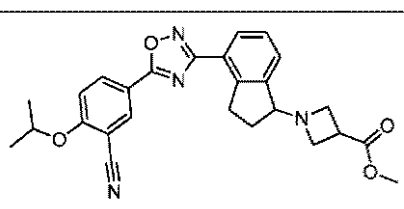
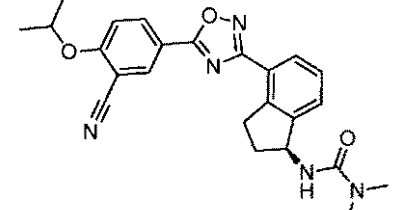
	80
	81
	82
	83
	84
	85
	86

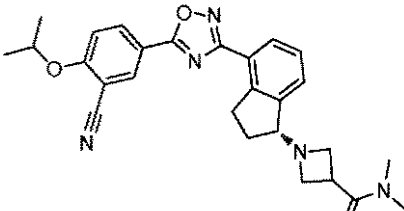
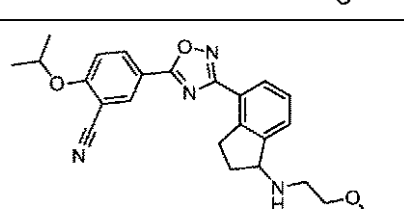
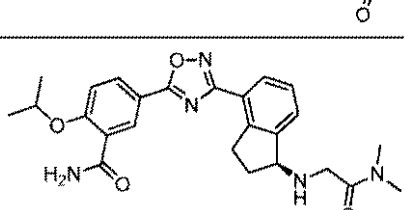
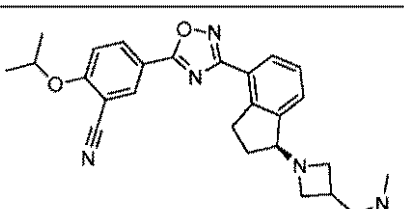
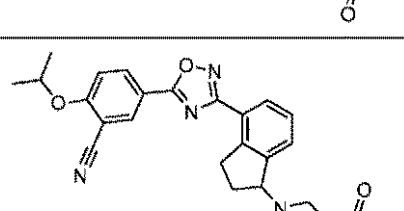
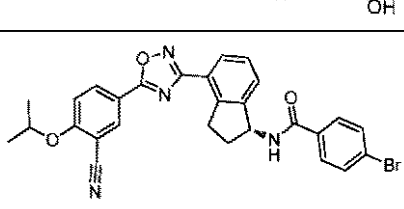
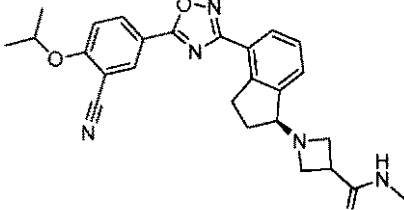
【化 1 1】

	87
	88
	89
	90
	91
	92
	93

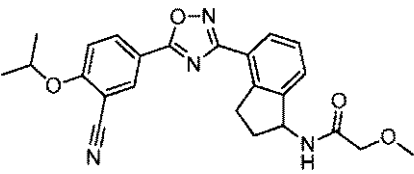
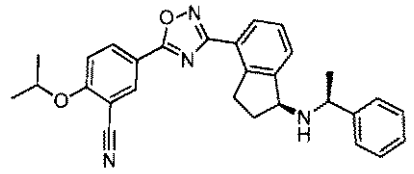
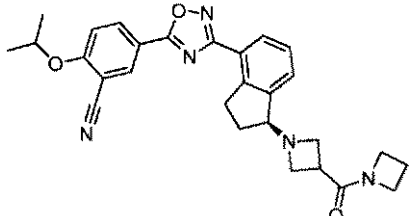
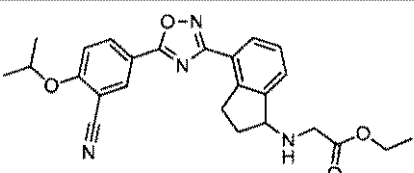
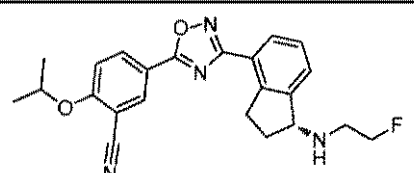
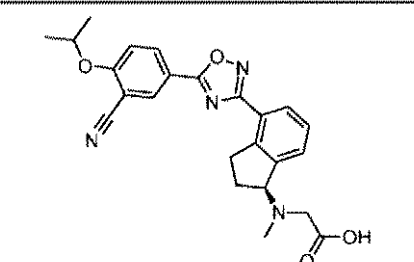
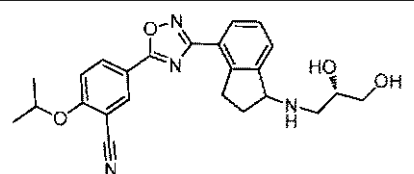
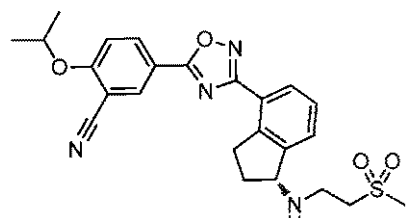
	94
	95
	96
	97
	98
	99
	100

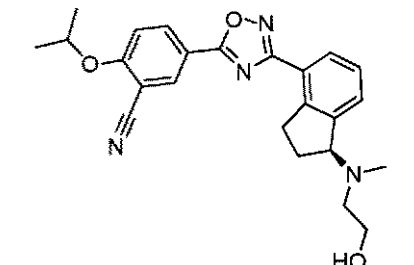
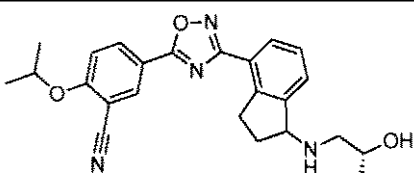
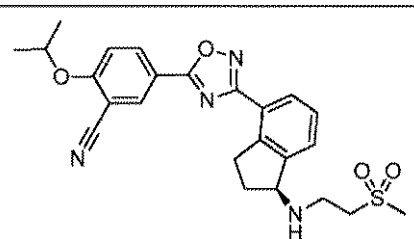
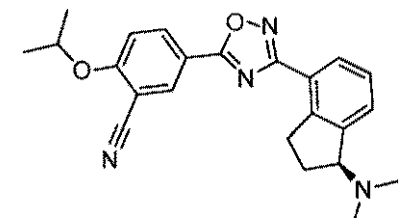
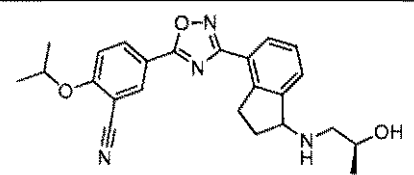
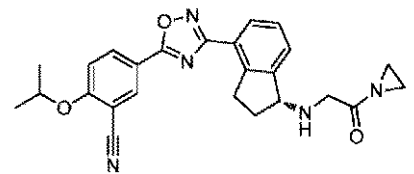
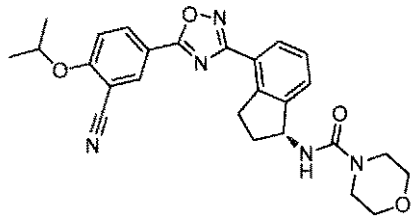
【化 1 2】

	101
	102
	103
	104
	105
	106
	107

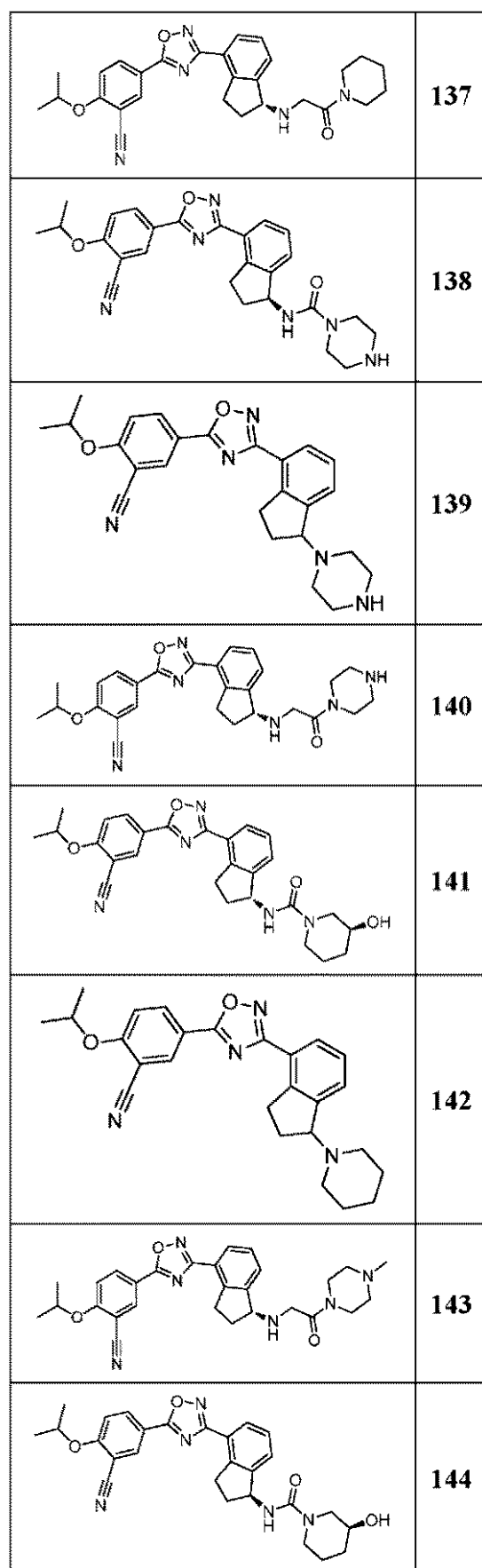
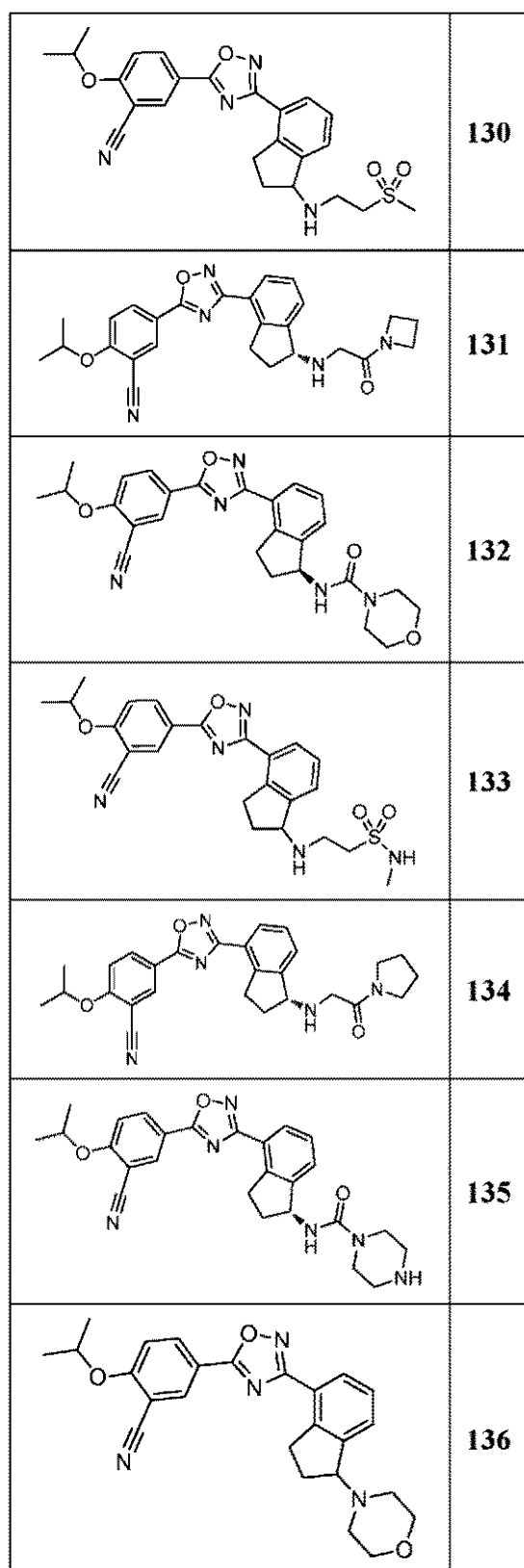
	108
	109
	110
	111
	112
	113
	114

【化 1 3】

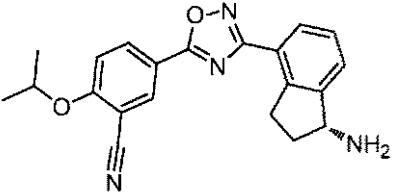
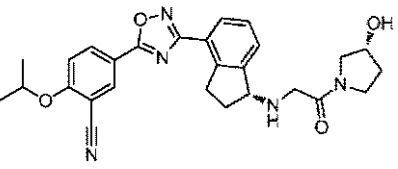
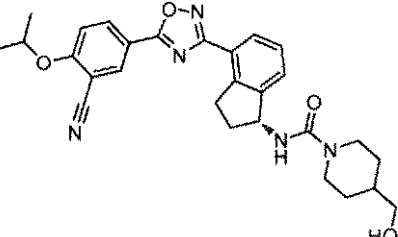
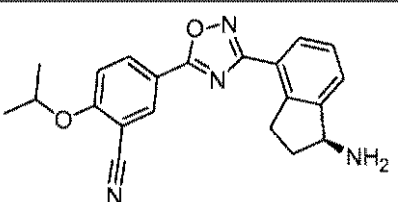
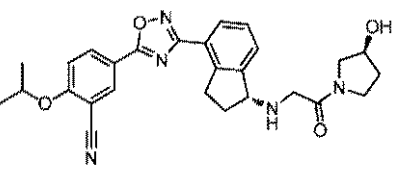
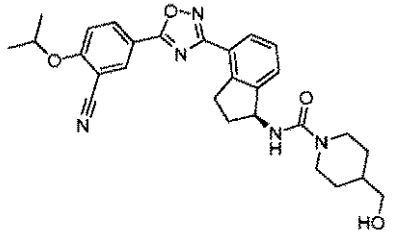
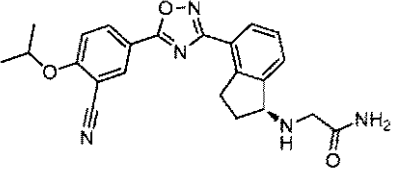
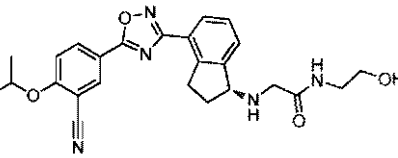
	115
	116
	117
	118
	119
	120
	121
	122

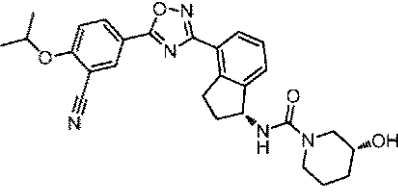
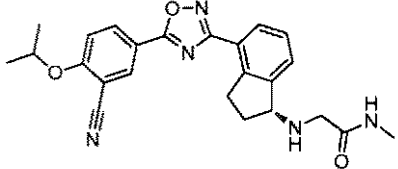
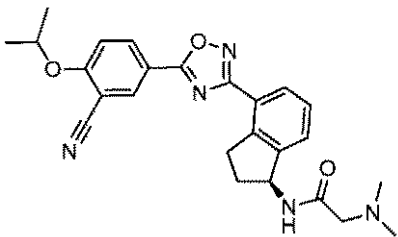
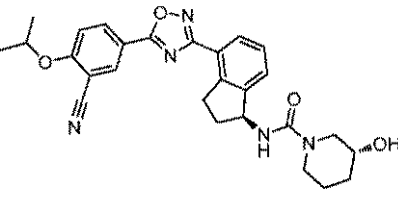
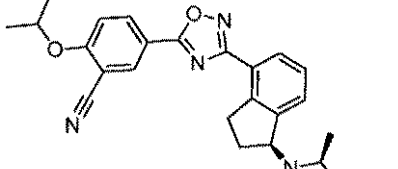
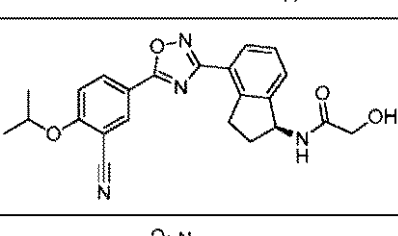
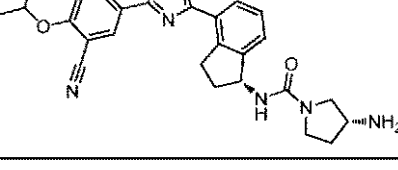
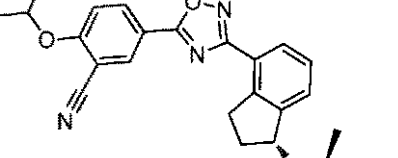
	123
	124
	125
	126
	127
	128
	129

【化 1 4】

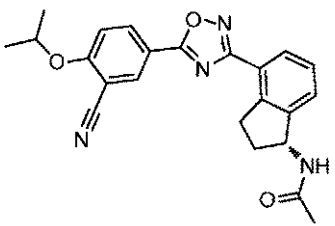
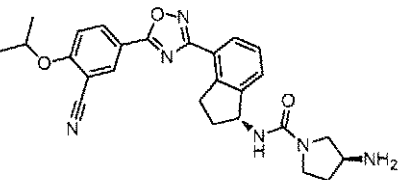
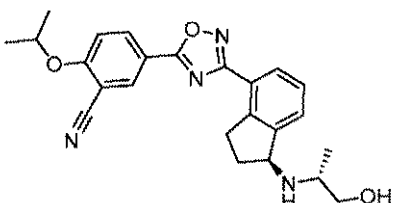
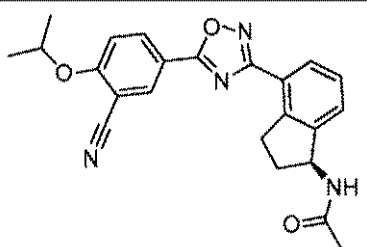
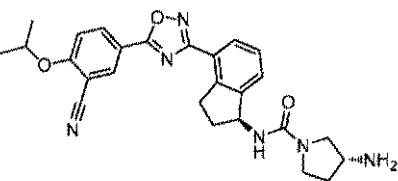
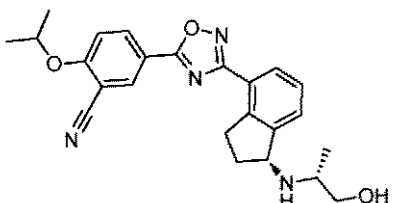
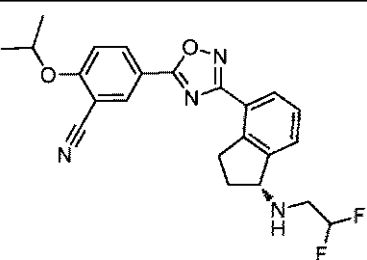


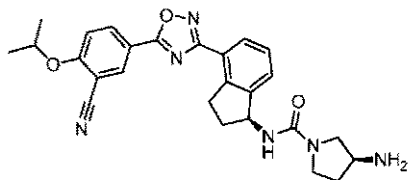
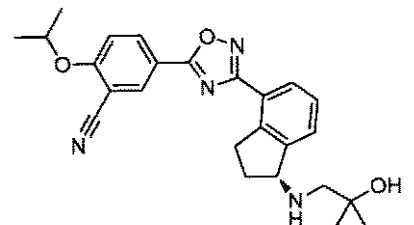
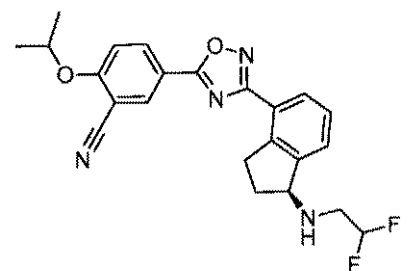
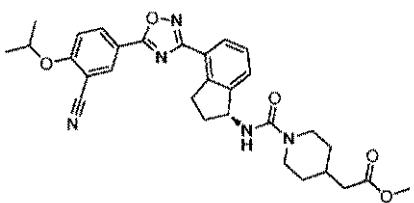
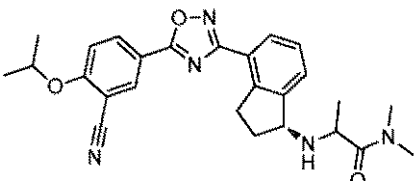
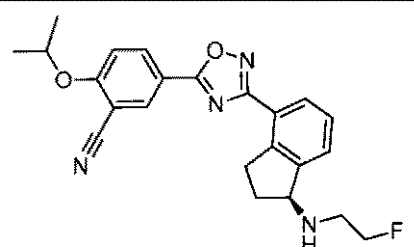
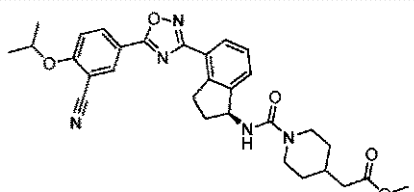
【化 1 5】

	145
	146
	147
	148
	149
	150
	151
	152

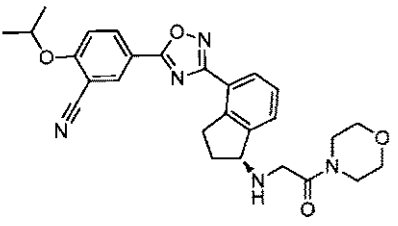
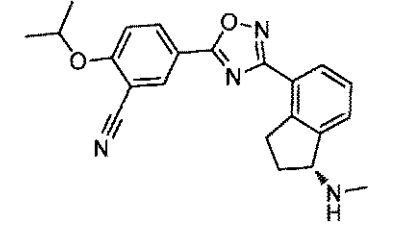
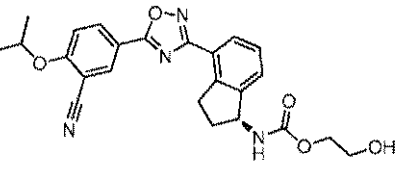
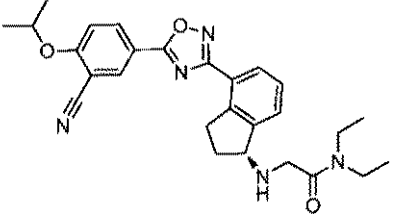
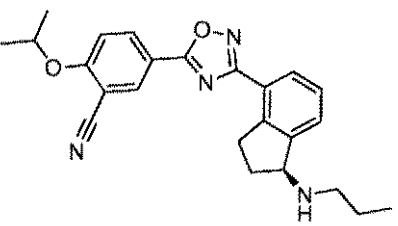
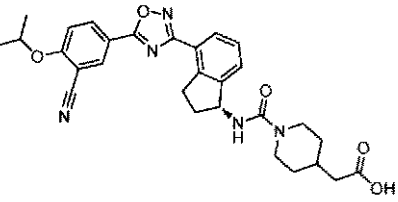
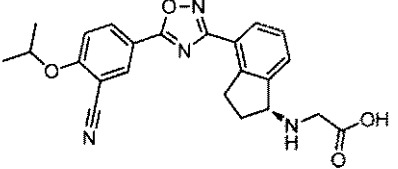
	153
	154
	155
	156
	157
	158
	159
	160

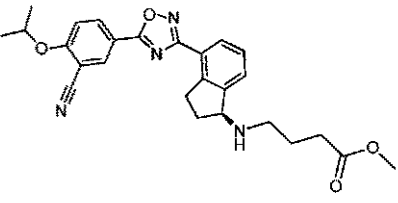
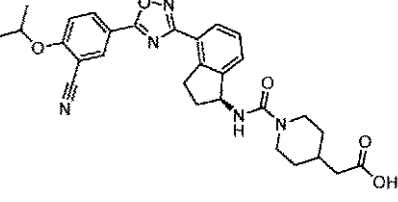
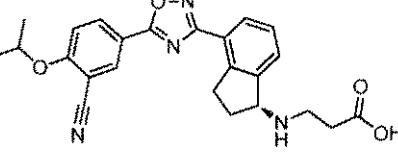
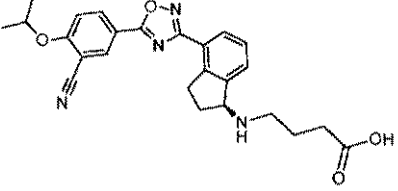
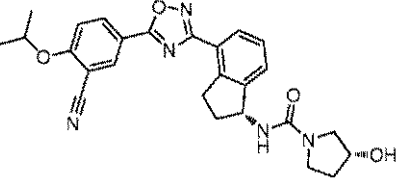
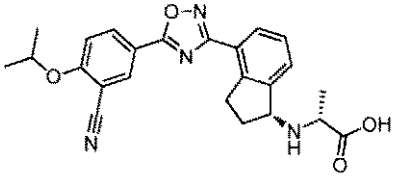
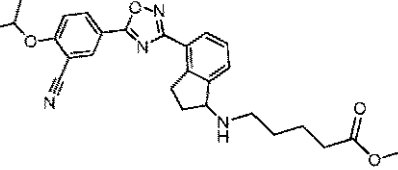
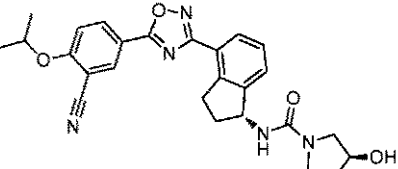
【化 1 6】

	161
	162
	163
	164
	165
	166
	167

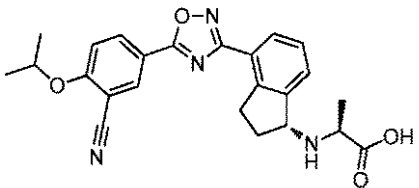
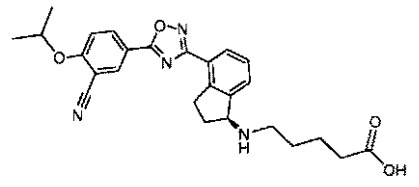
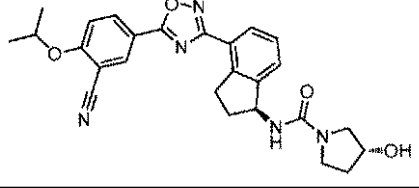
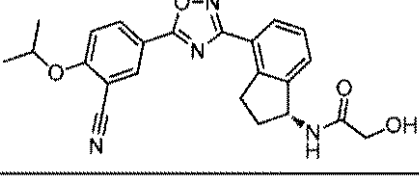
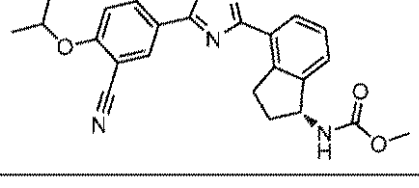
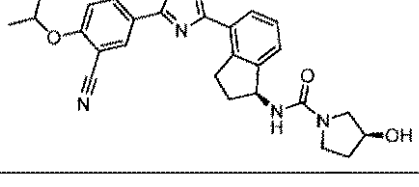
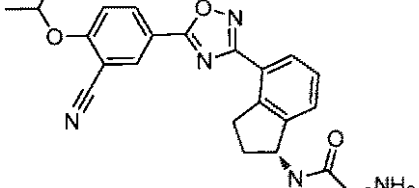
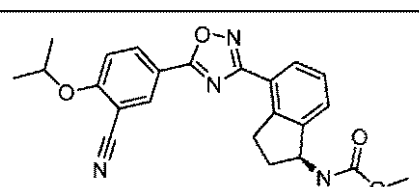
	168
	169
	170
	171
	172
	173
	174

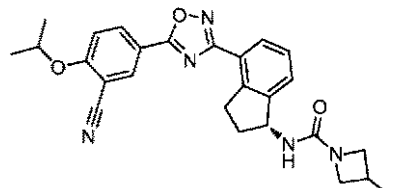
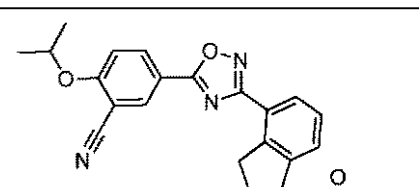
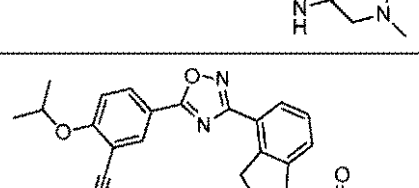
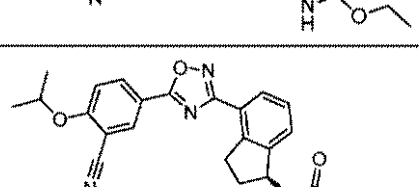
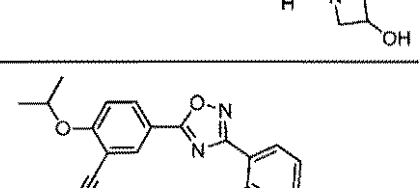
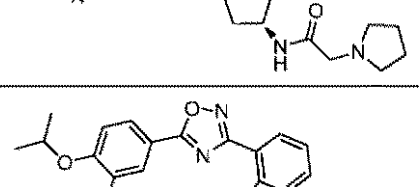
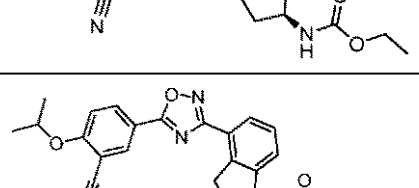
【化 17】

	175
	176
	177
	178
	179
	180
	181

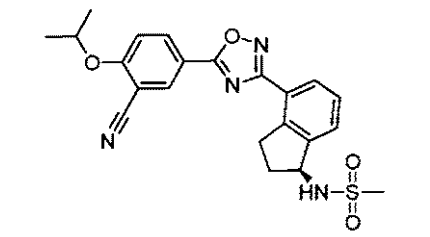
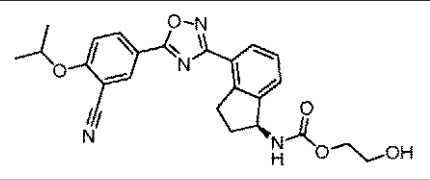
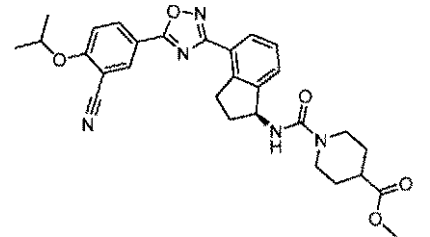
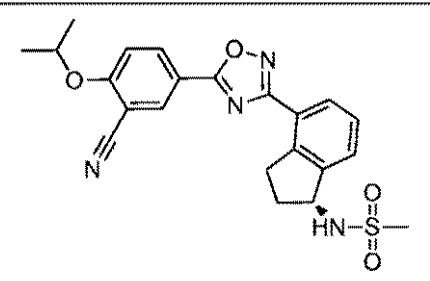
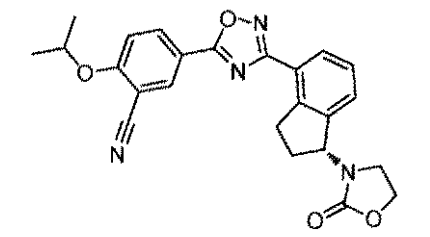
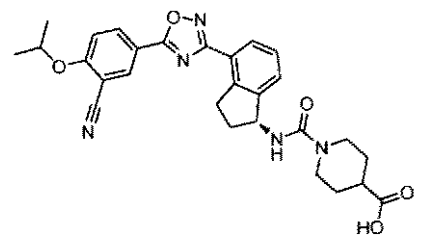
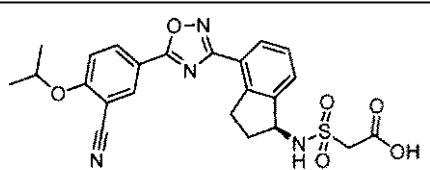
	182
	183
	184
	185
	186
	187
	188
	189

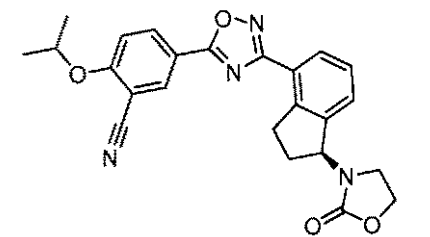
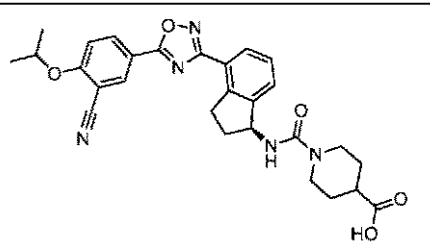
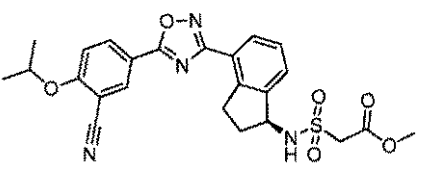
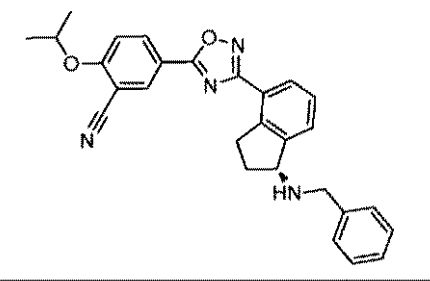
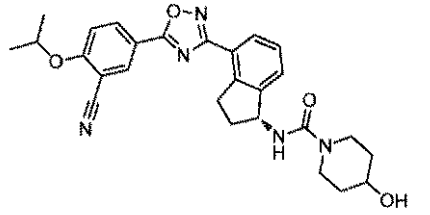
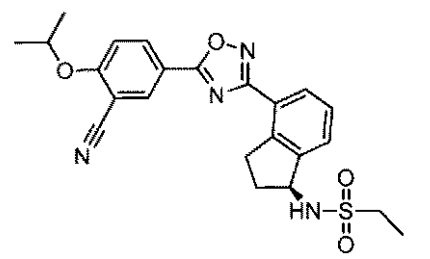
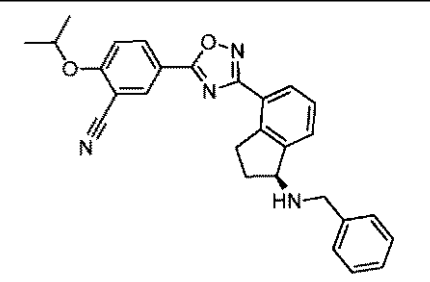
【化 1 8】

	190
	191
	192
	193
	194
	195
	196
	197

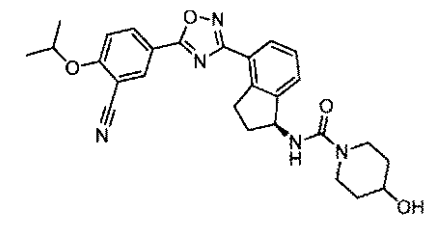
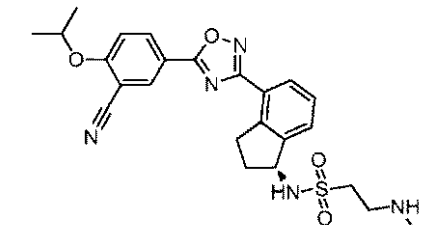
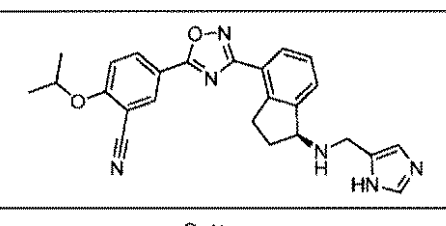
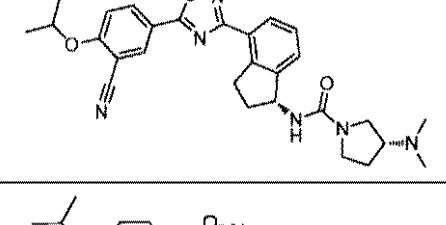
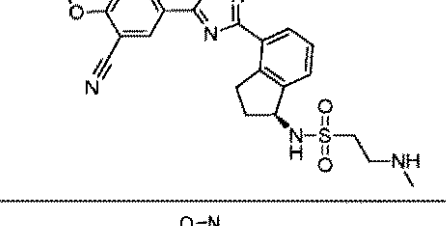
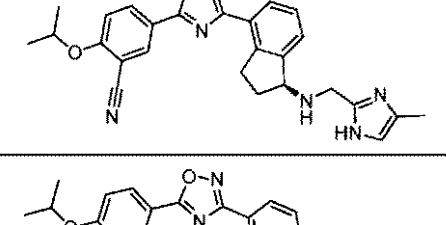
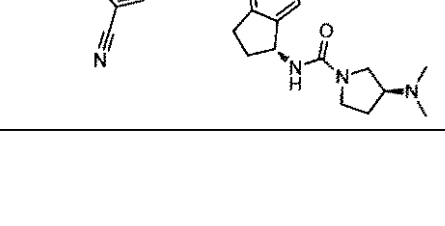
	198
	199
	200
	201
	202
	203
	204

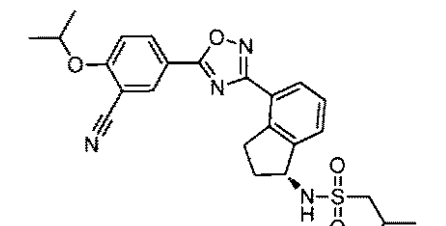
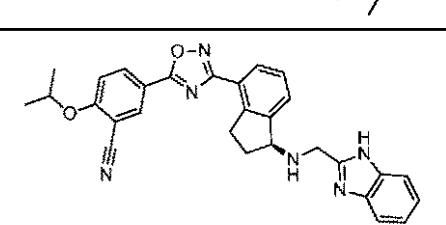
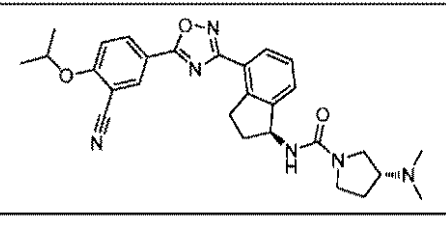
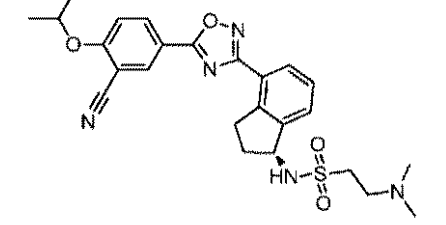
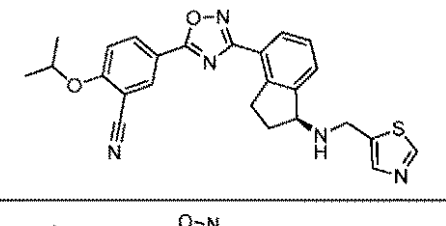
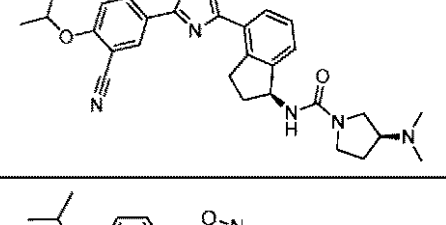
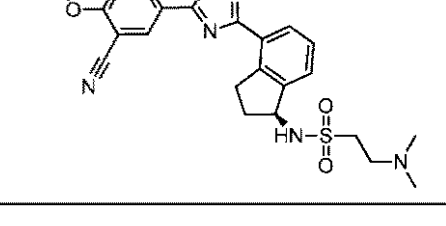
【化 19】

	205
	206
	207
	208
	209
	210
	211

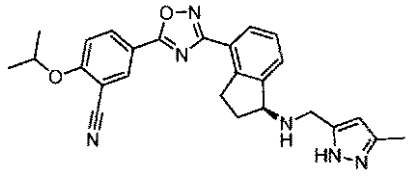
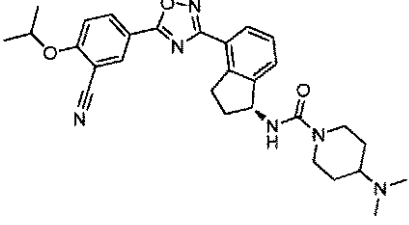
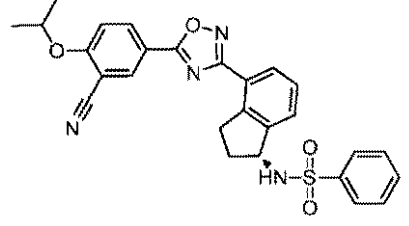
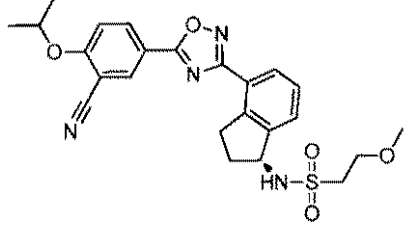
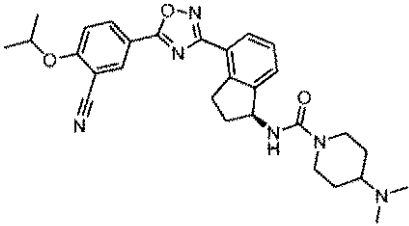
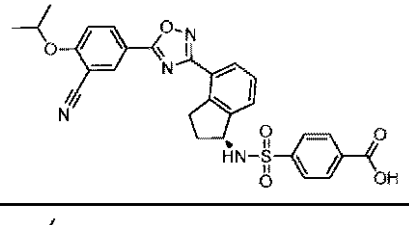
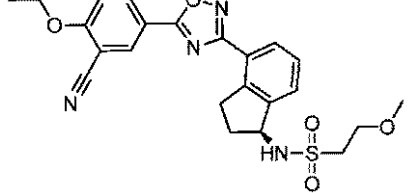
	212
	213
	214
	215
	216
	217
	218

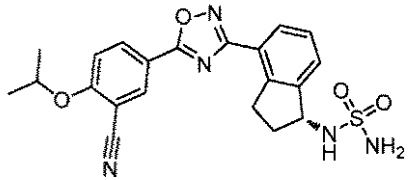
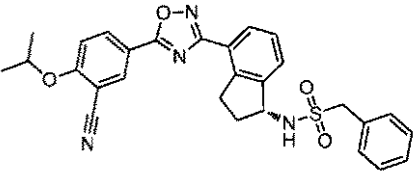
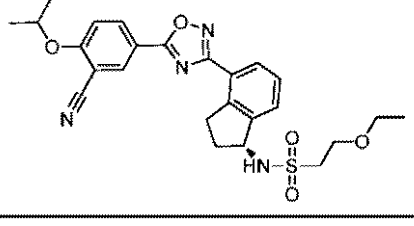
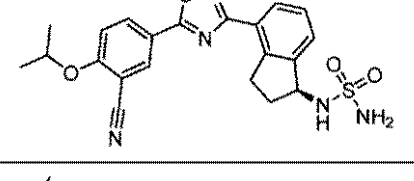
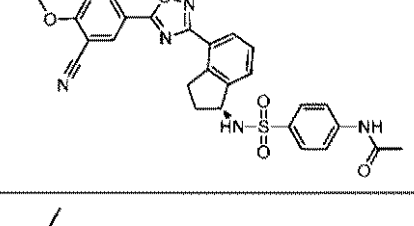
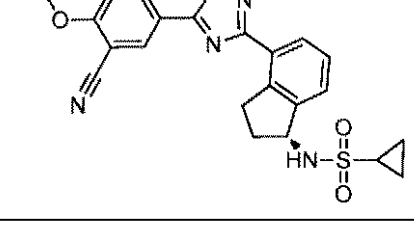
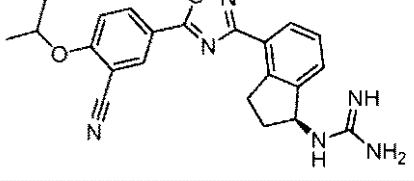
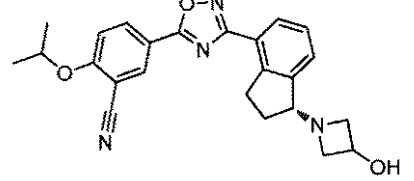
【化 20】

	219
	220
	221
	222
	223
	224
	225

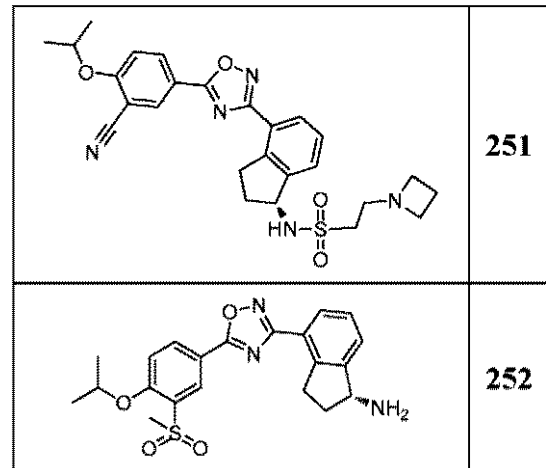
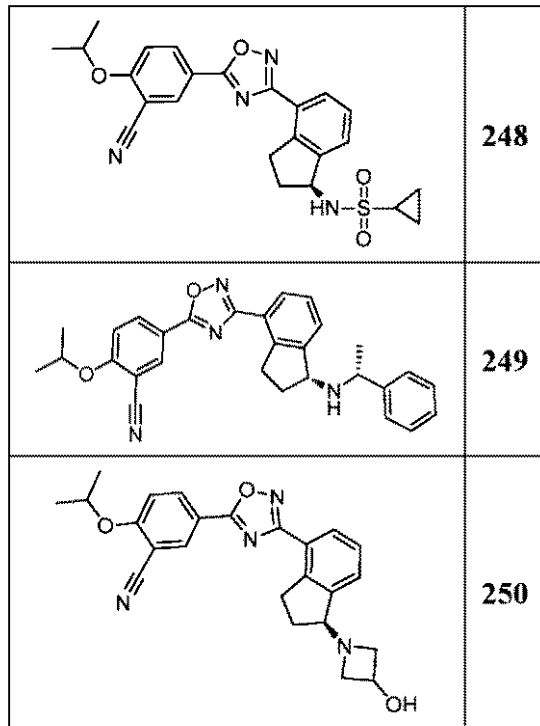
	226
	227
	228
	229
	230
	231
	232

【化 2 1】

	233
	234
	235
	236
	237
	238
	239

	240
	241
	242
	243
	244
	245
	246
	247

【化 2 2】

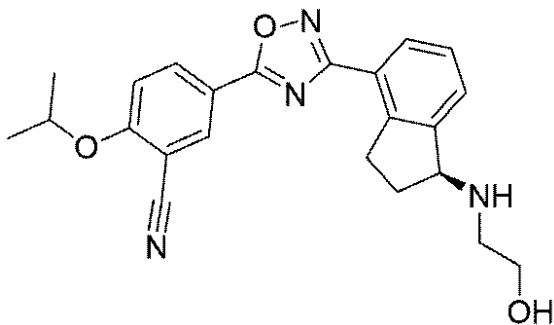


のうちの1つもしくは複数またはその薬学的に許容され得る塩、ホモログ、水和物もしくは溶媒和物から選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記化合物が、化合物5：

【化 2 3】

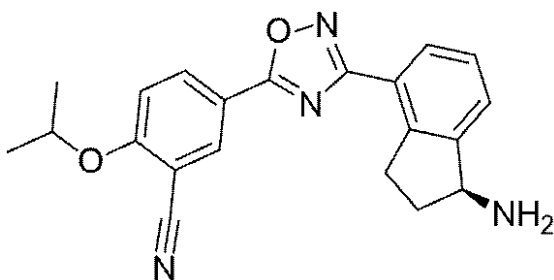


またはその薬学的に許容され得る塩、ホモログ、水和物もしくは溶媒和物である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記化合物が、化合物148：

【化 2 4】



またはその薬学的に許容され得る塩、ホモログ、水和物もしくは溶媒和物である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記化合物が、ラセミ混合物の形態である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記化合物が、単離された光学異性体の形態である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

全身性エリテマトーデスの治療に使用するためのキットであって、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載されている化合物と、前記全身性エリテマトーデスを治療するために前記化合物を患者に投与するための説明書とを含む、キット。

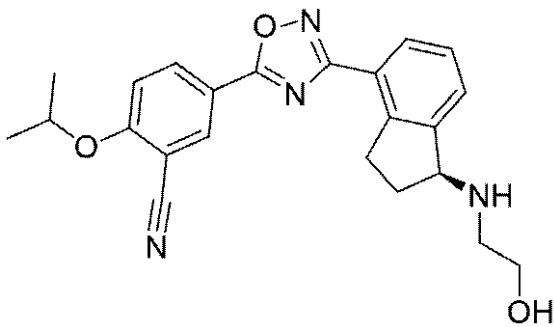
【請求項 11】

前記化合物が、請求項 5 に列挙されている化合物である、請求項 10 に記載のキット。

【請求項 12】

前記化合物が、化合物 5 :

【化 25】

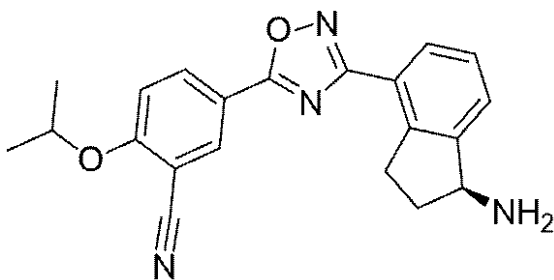


またはその薬学的に許容され得る塩、ホモログ、水和物もしくは溶媒和物である、請求項 10 に記載のキット。

【請求項 13】

前記化合物が、化合物 148 :

【化 26】



またはその薬学的に許容され得る塩、ホモログ、水和物もしくは溶媒和物である、請求項 10 に記載のキット。