

【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 1 年 5 月 9 日 (2019.5.9)

【公表番号】特表 2018-510184 (P2018-510184A)

【公表日】平成 30 年 4 月 12 日 (2018.4.12)

【年通号数】公開・登録公報 2018-014

【出願番号】特願 2017-551197 (P2017-551197)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/402 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/402

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 31/4439

【手続補正書】

【提出日】平成 31 年 3 月 28 日 (2019.3.28)

【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】

肺疾患に罹患している患者における低酸素症の治療用医薬であって、以下のものから選択される化合物：

(S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((1 - (6 - メトキシニコチノイル)ピペリジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド；

(S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((1 - (2 - メトキシイソニコチノイル)ピペリジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド；

(S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((1 - (2 - メチルイソニコチノイル)ピペリジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド；

2 - ヒドロキシ - 6 - ((3 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ピラジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド；

2 - ヒドロキシ - 6 - ((2 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド；

(S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((1 - ニコチノイルピペリジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド；

3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((2 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イル)メトキシ) - ベンズアルデヒド；

(S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((5 - オキソ - 1 - フェニルピロリジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド；

(S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((1 - (6 - メチルニコチノイル)ピペリジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド; および

(S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((1 - (2 - メチルニコチノイル)ピペリジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド; または

その薬学的に許容される塩を含む、医薬。

【請求項 2】

肺疾患が特発性肺線維症である、請求項 1 記載の医薬。

【請求項 3】

化合物が 2 - ヒドロキシ - 6 - ((2 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒドである、請求項 1 または 2 記載の医薬。

【請求項 4】

2 - ヒドロキシ - 6 - ((2 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド 500 ~ 1000 mg / 日が治療に用いられる、請求項 3 記載の医薬。

【請求項 5】

600 ~ 900 mg / 日が単回投与として治療に用いられる、請求項 3 または 4 記載の医薬。

【請求項 6】

化合物が、13.37°、14.37°、19.95°および23.92°2 (各々、±0.2°2) から選択される少なくとも2つの粉末X線回折ピーク(Cu K 線)によって特徴付けられる結晶性形態IIである、請求項 2 記載の医薬。

【請求項 7】

特発性肺疾患の治療用医薬であって、以下のものから選択される化合物:

(S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((1 - (6 - メトキシニコチノイル)ピペリジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド;

(S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((1 - (2 - メトキシイソニコチノイル)ピペリジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド;

(S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((1 - (2 - メチルイソニコチノイル)ピペリジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド;

2 - ヒドロキシ - 6 - ((3 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ピラジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド;

2 - ヒドロキシ - 6 - ((2 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド;

(S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((1 - ニコチノイルピペリジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド;

3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((2 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イル)メトキシ) - ベンズアルデヒド;

(S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((5 - オキソ - 1 - フェニルピロリジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド;

(S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((1 - (6 - メチルニコチノイル)ピペリジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド; および

(S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((1 - (2 - メチルニコチノイル)ピペリジン - 2 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド; または

その薬学的に許容される塩を含む、医薬。

【請求項 8】

特発性肺線維症の治療用医薬であって、以下のものから選択される化合物:

(S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((1 - (6 - メトキシニコチノイル)ピペリジン - 2 - イル

)メトキシ)ベンズアルデヒド；

(S)-2-ヒドロキシ-6-((1-(2-メトキシイソニコチノイル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド；

(S)-2-ヒドロキシ-6-((1-(2-メチルイソニコチノイル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド；

2-ヒドロキシ-6-((3-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)ピラジン-2-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド；

2-ヒドロキシ-6-((2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド；

(S)-2-ヒドロキシ-6-((1-ニコチノイルピペリジン-2-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド；

3-クロロ-2-ヒドロキシ-6-((2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)メトキシ)-ベンズアルデヒド；

(S)-2-ヒドロキシ-6-((5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド；

(S)-2-ヒドロキシ-6-((1-(6-メチルニコチノイル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド；および

(S)-2-ヒドロキシ-6-((1-(2-メチルニコチノイル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド；または

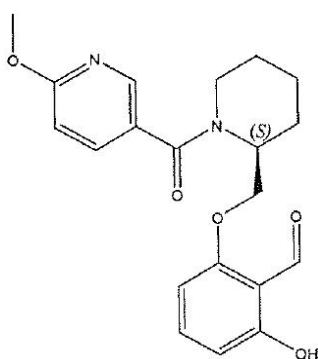
その薬学的に許容される塩

を含む、医薬。

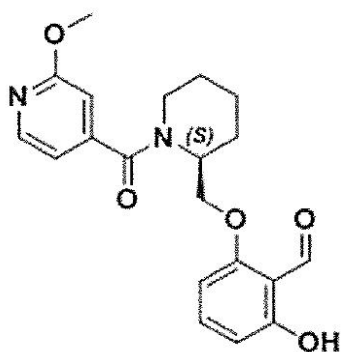
【請求項9】

以下のものから選択される化合物：

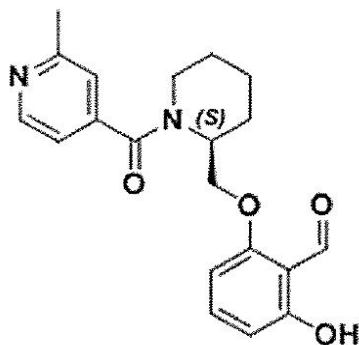
【化1】



【化2】

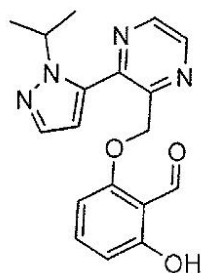


【化 3】



または

【化 4】



またはその立体異性体、またはその各々の薬学的に許容される塩、または上記のものの各々の薬学的に許容される溶媒和物。

【請求項 10】

請求項 9 記載の化合物、および少なくとも 1 種類の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【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】

さらに、十分に確立したマウス IPF モデル (Degryse, A. L. and W. E. Lawson (2011). "Progress toward improving animal models for idiopathic pulmonary fibrosis." Am J Med Sci 341(6): 444-449 ; Moore, B. B., W. E. Lawson, T. D. Oury, T. H. Sisson, K. Raghavendran and C. M. Hogaboam (2013). "Animal models of fibrotic lung disease." Am J Respir Cell Mol Biol 49(2): 167-179 を参照) において、出願人は、(S)-2-ヒドロキシ-6-((1-ニコチノイルピペリジン-2-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド (化合物 1) が、ブレオマイシンによって誘発される肺線維症に関連する低酸素血症を寛解させる能力を研究し、予想外に、化合物 1 が低酸素血症を有意に改善するだけでなく、肺炎症および肺線維症を軽減することも見出した。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0105

【補正方法】変更

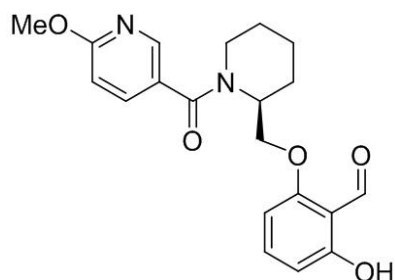
【補正の内容】

【0105】

実施例 1 (化合物 6)

(S)-2-ヒドロキシ-6-((1-(6-メトキシニコチノイル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)ベンズアルデヒドの合成

【化 7】



【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0106

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0106】

工程 1:

50 mL 丸底フラスコに 6-メトキシピリジン-3-カルボン酸 (613 mg、4.0 mmol、1.00 当量)、ジクロロメタン (20 mL)、(2S)-ピペリジン-2-イルメタノール (461 mg、4.0 mmol、1.00 当量)、DIEA (1.03 g、8.0 mmol、2.00 当量) および HATU (1.67 g、4.39 mmol、1.10 当量) の溶液を入れた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。濃縮後、残留物を EA 100 mL で抽出し、ブライン (3 × 30 mL) で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製し、酢酸エチル/石油エーテル (1:2) で溶離した。これにより、[(2S)-1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-2-イル]メタノール 550 mg (55%) を白色固体として得た。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0107

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0107】

工程 2:

窒素の不活性雰囲気でパージし、維持した 25 mL 丸底フラスコに、0 で攪拌しながら、[(2S)-1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-2-イル]メタノール (420 mg、1.68 mmol、1.00 当量)、テトラヒドロフラン (10 mL) および 2,6-ジヒドロキシ-ベンズアルデヒド (278 mg、2.02 mmol、1.20 当量) の溶液を入れ、PPh₃ (529 mg、2.02 mmol、1.20 当量) および DTAD (465 mg、2.02 mmol、1.20 当量) を順次添加した。得られた溶液を室温で 16 時間攪拌した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶離して、粗生成物 (130 mg) を得、さらに、分取 TLC によって精製し、DCM/EA (2:1) で溶離した。これにより、2-ヒドロキシ-6-[[[(2S)-1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-2-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド 86.1 mg (14%) を黄色固体として得た。

LC-MS (ESI) m/z: C₂₀H₂₂N₂O₅ の計算値: 370.15; 測定値: 371[M+H]⁺. Rt: 1.88 分。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 11.98 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05 (brs, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 4H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.00-1.57 (m, 6H)。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0108

【補正方法】変更

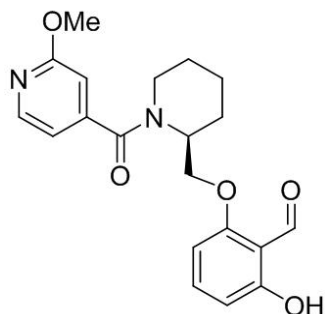
【補正の内容】

【0108】

実施例 2 (化合物 8)

(S)-2-ヒドロキシ-6-((1-(2-メトキシイソニコチノイル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)ベンズアルデヒドの合成

【化 8】



【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0109

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0109】

工程 1:

50 mL 丸底フラスコに 2-メトキシイソニコチン酸 (1.00 g、6.5 mmol、1.00 当量)、ジクロロメタン (15 mL)、(2S)-ピペリジン-2-イルメタノール (827 mg、7.2 mmol、1.1 当量)、DIEA (1.7 g、13.0 mmol、2.00 当量) および HATU (3.70 g、9.75 mmol、1.50 当量) の溶液を入れた。得られた溶液を室温で 2 時間撹拌した。濃縮後、残留物を EA 100 mL に溶解し、ブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し、ジクロロメタン/メタノール (15 : 1) で溶離した。これにより、(S)-(2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)(2-メトキシピリジン-4-イル)メタノン 800 mg (50%) を淡黄色固体として得た。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0110

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0110】

工程 2:

窒素の不活性雰囲気下でパージし、維持した 25 mL 丸底フラスコに、0 で撹拌しながら、(S)-(2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)(2-メトキシピリジン-4-イル)メタノン (300 mg、1.2 mmol、1.00 当量) および 2,6-ジヒドロキシベンズアルデヒド (497 mg、3.6 mmol、3.0 当量) のトルエン (10 mL) 中溶液を入れた。上記溶液に PPh₃ (943.2 mg、3.6 mmol、3.0 当量) を添加し、次いで、DTAD (828 mg、3.6 mmol、3.0 当量) を添加した。得られた溶液を室温で 16 時間撹拌した。濃縮後、残留物を以下の条件で分取 HPLC によって精製した。

カラム：Waters XBridge C18 19 * 150 mm、5 μm；移動相：H₂O (10 mM NH₄HCO₃ + 0.05 % アンモニアの緩衝液である) および CH₃CN を 5 分間で 15 % ~ 45 % アセトニトリルの勾配で、次いで 5 分間で 45 % ~ 75 %；流速：15 mL / 分；検出器 UV 波長：254 nm。これにより、(S)-2-ヒドロキシ-6-((1-(2-メトキシイソニコチノイル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド 129 mg (29 %) を淡黄色固体として得た。LC-MS (ESI) m/z: C₂₀H₂₂N₂O₅ の計算値：370.15；測定値：371[M+H]⁺。Rt: 1.82 分。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 12.00 (s, 1H), 10.34 (br. s, 1H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.42 (br. s, 1H), 6.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (br. s, 1H), 5.31 (br. s, 1H), 4.33-4.22 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.58 (br. s, 1H), 3.12 (br. s, 1H), 1.94-1.57 (m, 6H)。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0111

【補正方法】変更

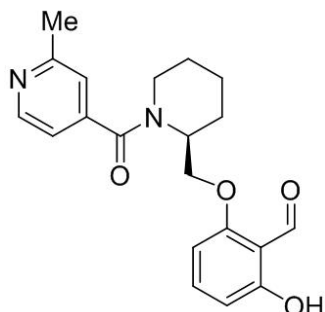
【補正の内容】

【0111】

実施例 3 (化合物 9)

(S)-2-ヒドロキシ-6-((1-(2-メチルイソニコチノイル)ピペリジン-2-イル)メトキシ)ベンズアルデヒドの合成

【化 9】



【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0112

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0112】

工程 1：

50 mL 丸底フラスコに 2-メチルピリジン-4-カルボン酸 (548 mg、4.00 mmol、1.00 当量)、(2S)-ピペリジン-2-イルメタノール (460 mg、3.99 mmol、1.00 当量)、DIEA (1.29 g、9.98 mmol、2.50 当量) および HATU (1.67 g、4.39 mmol、1.10 当量) のジクロロメタン (20 mL) 中溶液を入れた。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌した。濃縮後、残留物を EA 200 mL に溶解した。次いで、ブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、残留物を得た。該粗物をシリカゲルカラムによって精製し、ジクロロメタン/メタノール (10 : 1) で溶離した。これにより、[(2S)-1-[(2-メチルピリジン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-2-イル]メタノール 426 mg (46 %、97 % ee) を黄色固体として得た。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0113

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0113】

工程2:

窒素の不活性雰囲気下でパージし、維持した100 mL丸底フラスコに、0 で攪拌しながら、[(2S)-1-[(2-メチルピリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-2-イル]メタノール(426 mg、1.82 mmol、1.00当量)および2,6-ジヒドロキシベンズアルデヒド(753 mg、5.45 mmol、3.00当量)のトルエン(30 mL)中溶液を入れた。0 にて、上記溶液にPPh₃(1.43 g、5.45 mmol、3.00当量)を添加し、次いで、DTAD(1.25 g、5.43 mmol、3.00当量)を添加した。得られた溶液を室温で16時間攪拌した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムによって精製し、ジクロロメタン/酢酸エチル(1:1)で溶離して、粗生成物を得、以下の条件で分取HPLCによって精製した。

カラム: Waters XBridge C18 19*150 mm、5 μm; 移動相: H₂O(10 mM NH₄HCO₃+0.05%アンモニアの緩衝液である)およびCH₃CNを8分間で42%~46%アセトニトリルの勾配; 流速: 20 mL/分; 検出器UV波長: 254 nm。これにより、2-ヒドロキシ-6-[[[(2S)-1-[(2-メチルピリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-2-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド90.6 mg(14%)を淡黄色固体として得た。LC-MS (ESI) m/z: C₂₀H₂₂N₂O₄の計算値: 354; 測定値: 355[M+H]⁺。Rt: 1.00分。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 11.99 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.58 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.48 (br., 1H), 5.34 (br., 1H), 4.38-4.05 (m, 2H), 3.55 (br., 1H), 3.10 (br., 1H), 2.61 (s, 3H), 1.96-1.64 (m, 6H)。