

【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-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-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-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500～1000mg/日が治療に用いられる、請求項3記載の医薬。

## 【請求項5】

600～900mg/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-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

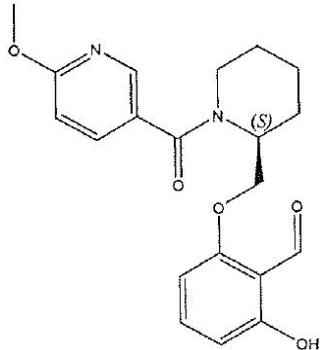
その薬学的に許容される塩

を含む、医薬。

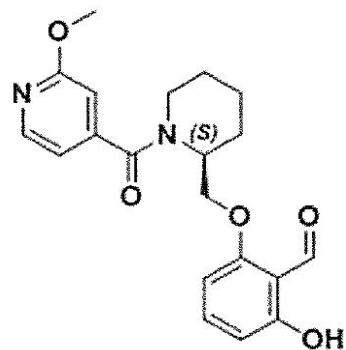
【請求項 9】

以下のものから選択される化合物：

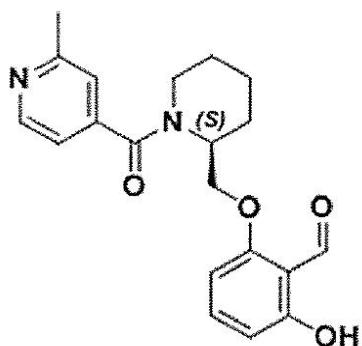
【化 1】



【化 2】

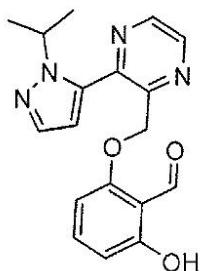


## 【化 3】



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】0 0 0 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 8】

さらに、十分に確立したマウス I P F 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はなく、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】0 1 0 5

【補正方法】変更

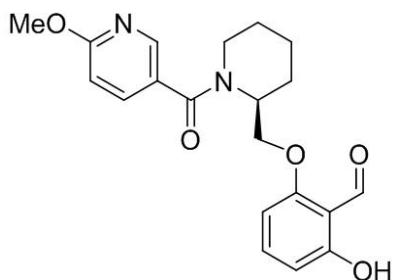
【補正の内容】

【0 1 0 5】

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バージし、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、PPh<sub>3</sub> (529 mg, 2.02 mmol, 1.20当量) および DTA D (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: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> の計算値: 370.15; 測定値: 371[M+H]<sup>+</sup>。Rt: 1.88分。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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

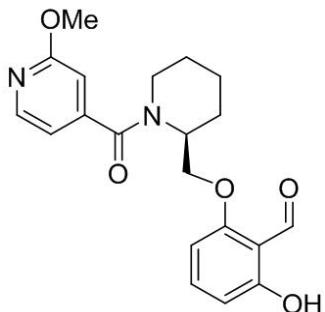
【補正の内容】

【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ニ酸(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時間攪拌した。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でバージし、維持した25 mL 丸底フラスコに、0で攪拌しながら、(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PPh<sub>3</sub>(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時間攪拌した。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 X Bridge C18 19\*150 mm、5 μm；移動相： $H_2O$  (10 mM  $NH_4HCO_3$  + 0.05% アンモニアの緩衝液である) および  $CH_3CN$  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：1.5 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 12.9 mg (29%) を淡黄色固体として得た。LC-MS (ESI) m/z:  $C_{20}H_{22}N_2O$  の計算値: 370.15; 測定値: 371 [M+H]<sup>+</sup>。Rt: 1.82 分。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 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

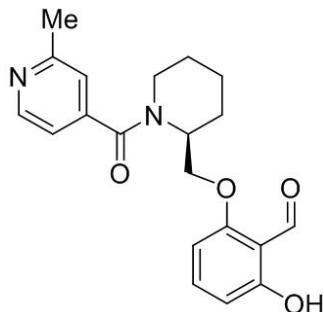
【補正の内容】

## 【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 :

5.0 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】

【0 1 1 3】

工程 2 :

窒素の不活性雰囲気でバージし、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 PPh<sub>3</sub> (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: H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0.05% アンモニアの緩衝液である) および CH<sub>3</sub>CN 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]<sup>+</sup>。Rt: 1.00 分。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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)。