

【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2018-509438(P2018-509438A)

【公表日】平成30年4月5日(2018.4.5)

【年通号数】公開・登録公報2018-013

【出願番号】特願2017-549483(P2017-549483)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 K	31/444	(2006.01)
A 6 1 K	31/573	(2006.01)
A 6 1 K	31/58	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/573	
A 6 1 K	31/58	
A 6 1 P	43/00	1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月20日(2019.3.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

カゼインキナーゼ1の阻害剤および薬学的に許容し得る希釈剤、賦形剤または担体を含む、患者の呼吸器疾患の悪化を治療または予防するための医薬組成物。

【請求項2】

患者が、呼吸器疾患のある患者として同定されており、該患者はグルココルチコイドを含む治療に抵抗性がある請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

患者が、ウイルス性気道感染症を有する請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

ウイルス感染が、ライノウイルス(RV)、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)またはインフルエンザウイルス(InfV)のものである請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

一つまたはそれ以上のグルココルチコイドをさらに含む請求項1 ~ 4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

一つまたはそれ以上のグルココルチコイドが、吸入可能なグルココルチコイドである請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

グルココルチコイドが、ブデソニド、シクロセニドまたはモメタゾンである請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

呼吸器疾患または状態が、アレルゲンと関連するか、またはアレルゲンによって引き起こされる請求項1 ~ 7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

アレルゲンが、チリダニからのものである請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

カゼインキナーゼ 1 の阻害剤および薬学的に許容し得る希釈剤、賦形剤または担体を含む、患者の喘息または慢性閉塞性肺疾患の悪化を治療または予防するための医薬組成物。

【請求項 11】

患者が、グルココルチコイドを含む治療に抵抗性がある請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

グルココルチコイドが、吸入グルココルチコイドである請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

グルココルチコイドが、ブデソニドまたはエホルメロル (eflornithine) である請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

一つまたはそれ以上のグルココルチコイドをさらに含む請求項11 ~ 13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

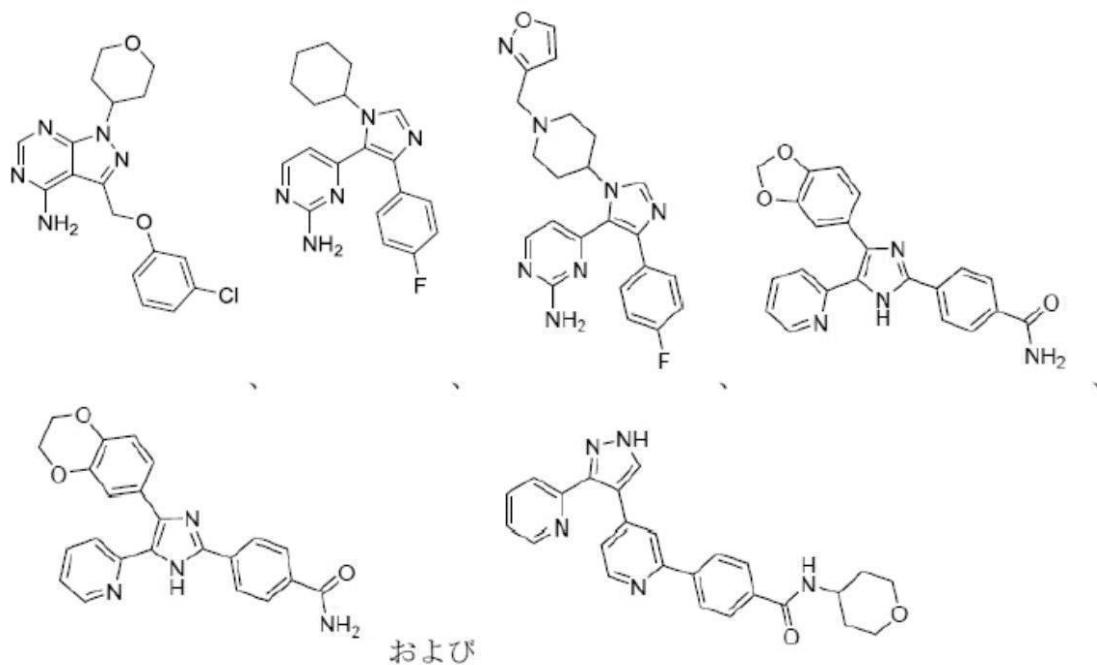
【請求項 15】

カゼインキナーゼ 1 の阻害剤および薬学的に許容し得る希釈剤、賦形剤または担体を含む、患者の線維症を含む気道または肺の状態を治療または予防するための医薬組成物。

【請求項 16】

阻害剤が、以下の化合物：

【化1】

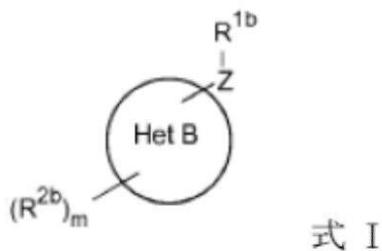


のいずれか一つ、またはその薬学的に許容し得る塩、多形体若しくはプロドラッグから選ばれる請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

阻害剤が、式I：

【化2】



(式中、

「Het B」は、O、NまたはSから選ばれる1～3個のヘテロ原子を含有する5員の複素環系を表し、ここで、前記環系は、1個またはそれ以上(例、1～3個)のさらなる環と合同して、4個までの環を含む多環系を形成し；

Zは、結合、-C(R^{7b})(R^{8b}) -、(CH₂)₂、-O-、-S-、-CH₂O-、-(CH₂)₂-O-、NR^{6b}、-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b}) -、-N(R^{6b})-(CH₂)₂-、-N(R^{6b})-CO-、-CH₂-NHCO-(CH₂)₂、-N(R^{6b})-CO-CH₂-、=N-、-N(R^{7b})-CH=、-C(H)(CN)-、-C(=N-NH-COC₁₋₆アルキル)-、CH=C(R^{6b})-CO-、=CH-、-N=CH-、-N=C(Me)-、-C(R^{6b})=CH-、-NH-CO-、-C(=CH-ヘテロアリール)-、-C(=C(R^{7b})(R^{8b}))-、-CH=C(H)-CO-N(R^{6b})-、-CH=CH(R^{6b})-CO-NH-CH₂-、-CH=C(R^{6b})-NH-CO-、CH=CH(R^{6b})-CO-O-CH₂-、-CS-S-C(H₂)-、-NH-CS-NH-、-NH-CS-NH-CH₂-、-NH-CS-NH-

$(\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{CSNH}_2) - \text{CH}_2 - \text{S-C(R}^5\text{)}(\text{R}^6\text{b})$
 $) - \text{S-(CH}_2)_2 - \text{O-} \text{SO}_2 \text{、} \text{-NH-SO}_2 \text{、} \text{-CH-NH-SO}_2$
 $\text{-CO} \text{、} \text{-CH-CO-} \text{、} \text{-}(\text{CH}_2)_2 - \text{CO-} \text{、} \text{-O-CH}_2 - \text{CO-} \text{、} \text{-}(\text{CH}_2)_2 - \text{CO-} \text{、} \text{COO} \text{、} \text{-COO-C(R}^7\text{)}\text{CO-} \text{、} \text{-CH=C(R}^5\text{)}\text{CON}$
 $\text{H-CH}_2 \text{、} \text{-CO-CH}_2 - \text{N}(\text{R}^6\text{b}) - \text{CO-} \text{、} \text{-CO-CH}_2 - \text{C(R}^6\text{b)}$
 $\text{-CH}_2 - \text{CO-} \text{、} \text{-CO-CH}_2 - \text{N}(\text{R}^6\text{b}) - \text{CH-} \text{、} \text{CO-NH-N=C(R}^7\text{)}$
 $\text{b}) - \text{S-CH-CO-} \text{、} \text{-S-CH-CO-N(R}^6\text{b}) - \text{S-CH-CO-}$
 $\text{N}(\text{R}^6\text{b}) - \text{CH}_2 \text{、} \text{-SO}_2 - \text{N}(\text{R}^6\text{b}) - \text{C(R}^7\text{)}(\text{R}^8\text{b}) - \text{CONH}$
 $\text{-SO}_2 - \text{N}(\text{R}^6\text{b}) - \text{CH(-CH}_2 - \text{アリール)-CONH-CH}_2 \text{、} \text{-CH}$
 $(-\text{S-C}_1 - 6 \text{アルキル)-C(Me)(OH)-} \text{CH}_2 - \text{C(R}^6\text{b})(\text{OH})$
 $- \text{C(OH)(CH(Me)(C}_3 - 8 \text{シクロアルキル))}- \text{CH}_2 \text{、} \text{-C(OH)}$
 $(\text{R}^6\text{b}) - \text{CH}_2 \text{、} \text{-CH(Me)-NH-CO-CH}_2 \text{、} \text{-CO-N(R}^6\text{b}) - \text{CH}_2 \text{、} \text{-C(H)(R}^6\text{b)-CO-N(R}^5\text{b)-CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CO-N(R}^6\text{b}) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CO-NH-C(-CONH}_2)$
 $= \text{CH-} \text{、} \text{-CO-NH-CH(CONH}_2) - \text{CH}_2 \text{、} \text{-CH}_2 - \text{C(H)(Me)-CH}_2 - \text{S-} \text{、} \text{-O-CH}_2 - \text{CO-NH}$
 $- \text{CH}_2 - \text{N}(\text{R}^6\text{b}) - \text{CO-CH}_2 - \text{O-} \text{、} \text{N}(\text{R}^6\text{b}) - \text{CO-CH}_2 - \text{O-} \text{、} \text{-C(H)(-CH}_2 - \text{アリール)-} \text{C(H)(-CH}_2 - \text{ヘテロアリール)-} \text{C(NH-アリール)=N-N=CH-} \text{、} \text{-C(NH-アリール)=N-N=CH-} \text{、} \text{-NH-CO-CH}_2 - \text{N}(\text{R}^6\text{b}) - \text{NH-N=C(-アリール)-} \text{NH-N=C(-アリール)-CO-} \text{、} \text{-NH-C(=N-CO-C}_1 - 6 \text{アルキル)-NH-(CH}_2)_2 \text{、} \text{-C(-NH-アリール)=N-N=CH-} \text{、} \text{-NH-C(-NH-アリール)=N-CONH-} \text{、} \text{C(=CH-アリール)-CONH-CH}_2 \text{、} \text{-CH=C(R}^6\text{b)-CONH-} \text{、} \text{-CH(-CH}_2 - \text{アリール)-NH-CO-} \text{または} \text{-CH(OH)-} \text{を表し、ここで、Zの前記アリールまたはヘテロアリール基は、1個またはそれ以上のハロゲン、C}_1 - 6 \text{アルキル、C}_1 - 6 \text{アルコキシ、NO}_2 \text{またはヒドロキシリル基で任意に置換されていてもよく；}$

$R^5\text{b}$ は、水素、 $C_1 - 6$ アルキルまたはシアノを表し；

$R^6\text{b}$ は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、シアノ、 $COOH$ 、 $-CO$
 $O C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、 $-CH_2 - C_3 - 8$ シクロアルキル、ア
 リール、ヘテロアリール、 $-C_1 - 6$ アルキレン-アリール、 $-CO$ -アリール、 $-O-CO$ -ヘテロアリール、 $-CO$ -ヘテロアリールまたは $-C(R^7\text{b})(R^8\text{b})$ -ヘテ
 ロアリールを表し、ここで、 $R^6\text{b}$ の前記アリール基は、1個またはそれ以上のハロゲン
 または $C_1 - 6$ アルコキシ基で任意に置換されていてもよく；

$R^7\text{b}$ および $R^8\text{b}$ は、独立に、水素または $C_1 - 6$ アルキルを表し；

$R^1\text{b}$ は、アリール、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、单環式若しくは二環式のヘテロシクリ
 ルまたは单環式若しくは二環式のヘテロアリール環系を表し、ここで $R^1\text{b}$ は、1個またはそれ以上（例、1、2または3個）の $R^4\text{b}$ 基で置換されていてもよく；

$R^4\text{b}$ は、ハロゲン、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルケニル、 $C_1 - 6$ アルキニル、
 $C_3 - 5$ シクロアルキル、ハロ $C_1 - 6$ アルキル、ヒドロキシリル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、
 $-O-C_1 - 6$ アルケニル、ハロ $C_1 - 6$ アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-CO-C_1 - 6$ ア
 ルキル、 $-COO-C_1 - 6$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2-CONH_2$ 、 $-NH-C_1 - 6$ アルキ
 $-C_1 - 6$ アルキル、 $-NH-C_2 - 6$ アルケニル、 $-NH-CO-C_1 - 6$ アルキル、 $-CH_2 - CH_2 - CO - NH - C_1 - 6$ アルキル、 $-S-C_1 - 6$ アルキル、 $-SO-C_1 - 6$ アルキ
 $-SO_2-C_1 - 6$ アルキル、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_1 - 6$ アルキル、 $-S-CH_2 - CO - C_2 - 6$ アルケニル、 $-SO_2-OH$ 、アミノ、シア
 ノ、 NO_2 、 $=O$ 、 $-CO-NH-(CH_2)_2$ 、 $-OME$ 、 $-NH-C_3 - 5$ シクロ
 アルキル、 $-CH_2 - CO - NH - C_3 - 5$ シクロアルキル、 $-CO$ -ヘテロシクリル、
 $-CO$ -ヘテロアリール、 $-COO-(CH_2)_2$ -ヘテロシクリル、 $-CH_2 - Ar$

ル、-OCH₂-アリール、-OCH₂-ヘテロアリール、-CH₂-O-CO-アリール、-O-アリール、-NH-CO-アリール、-NH-CO-ヘテロアリール、-NH-CO-CH₂-アリール、-NH-アリール、アリールまたはヘテロアリール基を表し、ここで、R⁴^bの前記アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1個またはそれ以上のハロゲン、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、=Sまたはヒドロキシリ基で任意に置換されていてもよく、およびR⁴^bの前記C₁-₆アルキルまたはC₂-₆アルケニル基は、1個またはそれ以上のヒドロキシリ、アミノ、シアノ、C₁-₆アルコキシ、CONH₂または-COO-C₁-₆アルキル基で任意に置換されていてもよく；

mは、0～3の整数を表し；

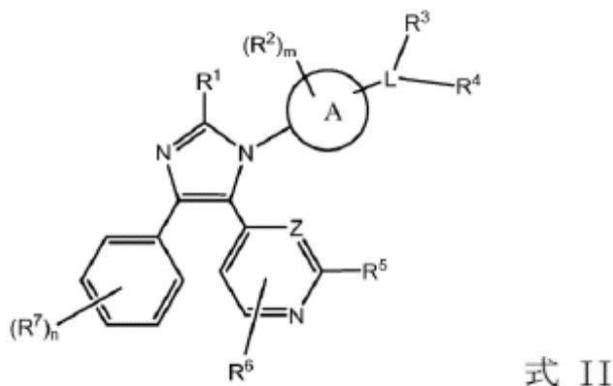
R²^bは、ハロゲン、ハロC₁-₆アルキル、C₁-₆アルキル、C₃-₈シクロアルキル、ヒドロキシリ、C₁-₆アルコキシ、-SC₁-₆アルキル、-CH₂-S-C₁-₆アルキル、-S-C₂-₆アルキニル、アミノ、シアノ、NO₂、=O、=S、-SO₂-C₁-₆アルキル、CONH₂、-CO-C₁-₆アルキル、-COO-C₁-₆アルキル、-NH-C₁-₆アルキル、-NH-CO-C₁-₆アルキル、-NH-CO-CH(C₁-₆アルキル)-N(Me)₂、C₁-₆アルキル、-CO-NH-C₁-₆アルキル、-CO-NH-CH(Me)-COOH、-S-CH₂-CON(Et)₂、-NH-(CH₂)₂-OH、-NH-(CH₂)₃-OH、-NH-CH(Et)-CH₂-OH、-CO-NH-(CH₂)₃-OH、-CH(CH₂OH)₂または-S-CH₂-CO-NH-CO-NH-C₁-₆アルキルを表し、ここで、R²^bの前記C₁-₆アルキル基は、1個またはそれ以上のシアノまたはヒドロキシリ基で任意に置換されていてもよい）

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、多形体、プロドラッグ、水和物、若しくは溶媒和物である請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

阻害剤が、式II

【化3】



(式中、Aは、4～7員の含窒素ヘテロシクロアルキルであるか、または代わりにAは、R¹を介して、それが結合している環と直接縮合してもよく；

Lは、C₁-₃アルキルであり；

R¹は、水素、C₁-₃アルキル、またはC₃-₄シクロアルキルであり；

各R²は、独立に、C₁-₃アルキル、フッ素、ヒドロキシリ、C₁-₃アルコキシ、またはシアノであり；

R³は、水素、C₁-₃アルキル、またはC₃-₄シクロアルキルであり；

R⁴は、任意に1～3個のR⁷置換基で置換されていてもよい1～3個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールであり；

R⁵は、水素または-N(R⁸)₂であり；

R⁶ は、水素、ハロゲンまたはC₁~₃アルキルであり；

各R⁷ は、独立に、ハロゲン、-(CH₂)_t-F_q、C₁~₃アルキル、-CF₃、

-(CH₂)_t-C₃~₄シクロアルキル、-(CH₂)_t-O-C₁~₃アルキル、-

(CH₂)_t-シアノまたは-(CH₂)_t-ヒドロキシであり；

Z は、NまたはCR⁹であり；

各R⁸ は、独立に、水素またはC₁~₃アルキルであり；

R⁹ は、水素、C₁~₃アルキル、またはハロゲンであり；

m は、0、1または2であり；

n は、0、1、または2であり；

q は、1、2、または3であり；

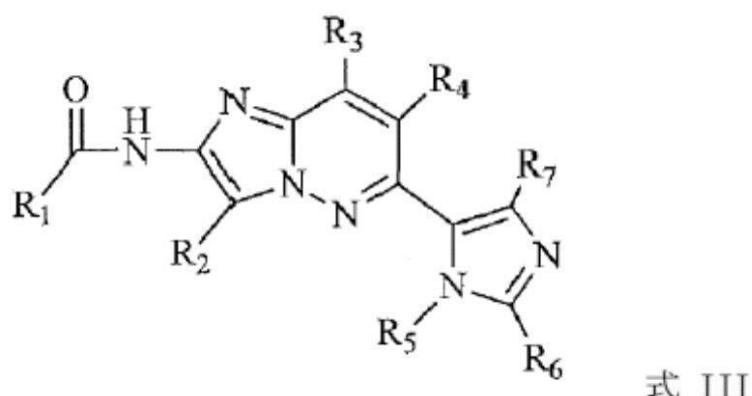
t は、0、1または2である）

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、多形体、プロドラッグ、水和物、若しくは溶媒和物である請求項1~15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

阻害剤が、式III：

【化4】



(式中：

R₁ は、NR_aR_a、任意にOH、CN、およびアリールで置換されていてよいC₁~₄アルキル、任意にOH、CN、およびアリールで置換されていてよいC₂~₄アルケニル、0~5個のR₁₁で置換された-(CR_dR_d)_r-カルボシクリル、並びに炭素原子およびN、NR₁₂、O、Sから選ばれる1~3個のヘテロ原子を含み、且つ0~5個のR₁₁で置換された-(CR_dR_d)_r-ヘテロシクリルから選ばれ；

R₂ は、H、C₁~₄アルキル、F、Cl、Br、およびCNから選ばれ；

R₃ は、HおよびC₁~₄アルキルから選ばれ；

R₄ は、H、C₁~₄アルキル、F、Cl、Br、およびCNから選ばれ；

R₅ は、H、0~4個のR_eで置換されたC₁~₄アルキル、0~4個のR_eで置換された-(CH₂)_r-C₃~₆カルボシクリル、並びに炭素原子およびN、NR₈、O、Sから選ばれる1~3個のヘテロ原子を含み、且つ0~4個のR_eで置換された-(CH₂)_r-ヘテロシクリルから選ばれ；

R₆ は、H、0~3個のR_eで置換されたC₁~₆アルキル、および0~3個のR_eで置換されたC₃~₆カルボシクリルから選ばれるか；または

R₅ およびR₆ は、窒素原子およびそれらがそれぞれ結合する隣接炭素原子と共に、0~5個のR₉で置換された複素環を形成し；

R₇ は、0~3個のR_eで置換されたアリールであり；

R₈ は、H、0~3個のR_eで置換されたC₁~₄アルキル、-(CH₂)_rOR_b、(CH₂)_rS(O)_pR_c、-(CH₂)_rC(=O)R_b、-(CH₂)_rNR_aR_a、-(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a、-(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_a

a R_a、 - (C_{H₂})_r N R_a C (=O) R_b、 - (C_{H₂})_r N R_a C (=O) O R_b
 、 - (C_{H₂})_r O C (=O) N R_a R_a、 - (C_{H₂})_r N R_a C (=O) N R_a R_a
 、 - (C_{H₂})_r C (=O) O R_b、 - (C_{H₂})_r S (O)₂ N R_a R_a、 - (C_{H₂})_r N R_a S (O)₂ N R_a R_a、 - (C_{H₂})_r N R_a S (O)₂ R_c、 0 ~ 3 個の R_e で置換された (C_{H₂})_r - C₃ - 6 カルボシクリル、および 0 ~ 3 個の R_e で置換された - (C_{H₂})_r - ヘテロシクリルから選ばれ；

R_g は、0 ~ 3 個の R_e で置換された C₁ - 4 アルキル、- (C_{H₂})_r N R_a R_a、
 - (C_{H₂})_r C (=O) R_b、- (C_{H₂})_r C (=O) O R_b、- (C_{H₂})_r C (=O) N R_a R_a、S (O)_p R_c、0 ~ 3 個の R_e で置換された (C_{H₂})_r - C₃ - 6 カルボシクリル、および 0 ~ 3 個の R_e で置換された - (C_{H₂})_r - ヘテロシクリルから選ばれ；

R₁₁ は、それぞれの出現ごとに独立に、H、F、Cl、Br、=O、CN、NO₂、- O R_b、- S (O)_p R_c、- C (=O) R_b、- (C R_d R_d)_r N R_a R_a、- (C R_d R_d)_r C (=O) N R_a R_a、- N R_a C (=O) R_b、- N R_a C (=O) O R_b、- O C (=O) N R_a R_a、- N R_a C (=O) N R_a R_a、- (C R_d R_d)_r C (=O) O R_b、- S (O)₂ N R_a R_a、- N R_a S (O)₂ N R_a R_a、- N R_a S (O)₂ R_c、0 ~ 5 個の R_e で置換された C₁ - 6 アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された - (C R_d R_d)_r - C₃ - 6 カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された - (C R_d R_d)_r - ヘテロシクリルから選ばれ；

R₁₂ は、H、- C (=O) R_b、0 ~ 5 個の R_e で置換された C₁ - 6 アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された - (C H₂)_r - C₃ - 6 カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された - (C H₂)_r - ヘテロシクリルから選ばれ；

R_a は、それぞれの出現ごとに独立に、H、CN、0 ~ 5 個の R_e で置換された C₁ - 6 アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C₂ - 6 アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C₂ - 6 アルキニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された - (C H₂)_r - C₃ - 1₀ カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された - (C H₂)_r - ヘテロシクリルから選ばれるか；または R_a および R_a は、それら両方が結合する窒素原子と共に、0 ~ 5 個の R_e で置換された複素環を形成し；

R_b は、それぞれの出現ごとに独立に、H、0 ~ 5 個の R_e で置換された C₁ - 6 アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C₂ - 6 アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C₂ - 6 アルキニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された - (C H₂)_r - C₃ - 1₀ カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された - (C H₂)_r - ヘテロシクリルから選ばれ；

R_c は、それぞれの出現ごとに独立に、0 ~ 5 個の R_e で置換された C₁ - 6 アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C₂ - 6 アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選ばれ；

R_d は、それぞれの出現ごとに独立に、H および 0 ~ 5 個の R_e で置換された C₁ - 4 アルキルから選ばれ；

R_e は、それぞれの出現ごとに独立に、0 ~ 5 個の R_f で置換された C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、- (C H₂)_r - C₃ - 6 シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、- (C H₂)_r O C₁ - 5 アルキル、- (C H₂)_r O R_f、S (O)_p R_f、S (O)_p N R_f R_f、および - (C H₂)_r N R_f R_f から選ばれ；

R_f は、それぞれの出現ごとに独立に、H、C₁ - 5 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、およびフェニルから選ばれるか；または R_f および R_f は、それら両方が結合する窒素原子と共に、任意に C₁ - 4 アルキルで置換されていてもよい複素環を形成し；

p は、それぞれの出現ごとに独立に、0、1、および 2 から選ばれ；および

r は、それぞれの出現ごとに独立に、0、1、2、3、および 4 から選ばれる）

の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容し得る塩、多形体、プロドラッグ、水和物、若しくは溶媒和物である請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の医薬組成物。