

【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 (R V)、呼吸器合胞体ウイルス (R S V) またはインフルエンザウイルス (I n f V) 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、アレルゲンに関連するか、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 (eformero) 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。

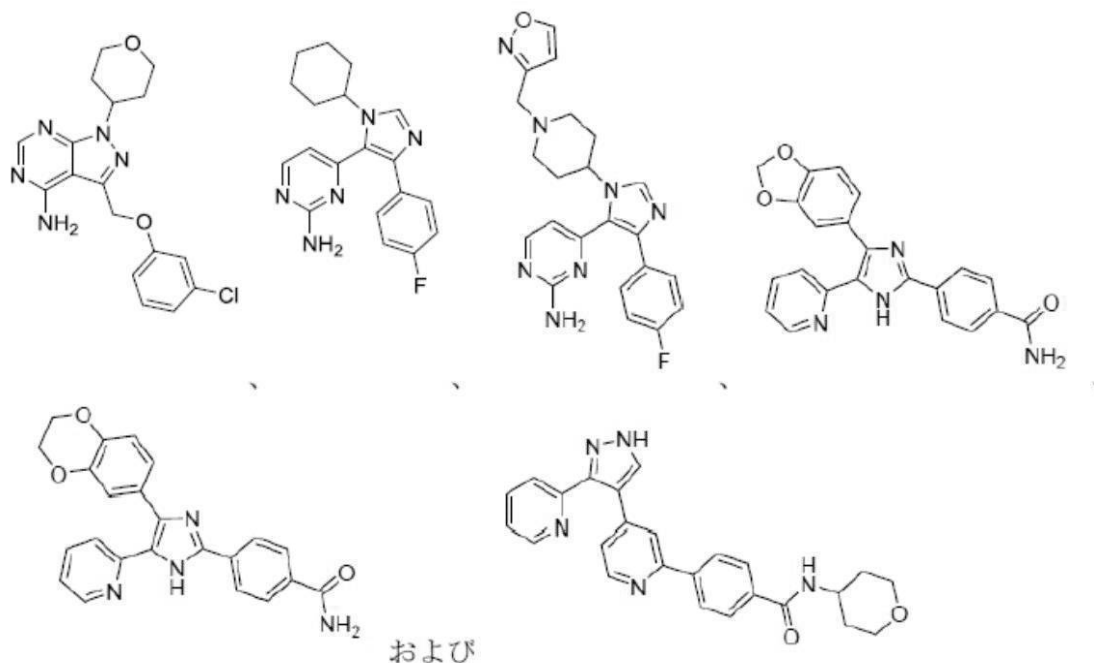
【請求項 15】

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】

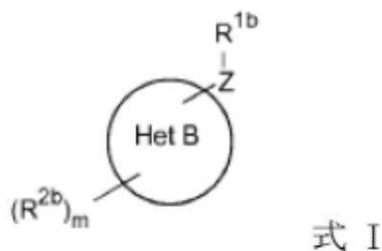


のいずれか一つ、またはその薬学的に許容し得る塩、多形体若しくはプロドラッグから選ばれる請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【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、 $-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $(CH_2)_2$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 NR^{6b} 、 $-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_3-$ 、 $-CH-N(R^{6b})-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-$ 、 $-CH_2-NHCO-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-CH_2-$ 、 $=N-$ 、 $-N(R^{7b})-CH=$ 、 $-C(H)(CN)-$ 、 $-C(=N-NH-COC_{1-6}アルキル)-$ 、 $CH=C(R^{6b})-CO-$ 、 $=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-N=C(Me)-$ 、 $-C(R^{6b})=CH-$ 、 $-NH-CO-C(=CH-ヘテロアリール)-$ 、 $-C(=C(R^{7b})(R^{8b}))-$ 、 $-CH=C(H)-CO-N(R^{6b})-$ 、 $-CH=C(R^{6b})-CO-NH-CH_2-$ 、 $-CH=C(R^{6b})-NH-CO-$ 、 $CH=C(R^{6b})-CO-O-CH_2-$ 、 $-CS-S-CH_2-$ 、 $-NH-CS-NH-$ 、 $-NH-CS-NH-CH_2-$ 、 $-NH-CS-NH-$

$(CH_2)_2$ -、 - CH_2 - $N(CSNH_2)$ - CH_2 -、 - S - $C(R^{5b})$ (R^{6b})
) -、 - S - $(CH_2)_2$ - O -、 - SO_2 -、 - NH - SO_2 -、 - CH - NH - SO_2
 -、 CO -、 - CH - CO -、 - $(CH_2)_2$ - CO -、 - O - CH_2 - CO -、 - $(CH$
 $_2)_2$ - CO -、 COO -、 - COO - $C(R^{7b})$ CO -、 - $CH=C(R^{5b})$ CON
 H - CH_2 -、 - CO - CH_2 - $N(R^{6b})$ - CO -、 - CO - CH_2 - $C(R^{6b})$)
 - CH_2 - CO -、 - CO - CH_2 - $N(R^{6b})$ - CH -、 CO - NH - $N=C(R^{7b})$ -、
 - S - CH - CO -、 - S - CH - CO - $N(R^{6b})$ -、 - S - CH - CO -
 $N(R^{6b})$ - CH_2 -、 - SO_2 - $N(R^{6b})$ - $C(R^{7b})$ (R^{8b}) - $CONH$
 -、 - SO_2 - $N(R^{6b})$ - CH (- CH_2 - アリール) - $CONH$ - CH_2 -、 - C
 H (- S - C_{1-6} アルキル) - $C(Me)$ (OH) -、 - CH_2 - $C(R^{6b})$ (OH)
) -、 - $C(OH)$ ($CH(Me)$ (C_{3-8} シクロアルキル)) - CH_2 -、 - $C(O$
 $H)$ (R^{6b}) - CH_2 -、 - $CH(Me)$ - NH - CO - CH_2 -、 - CO - $N(R^{6b})$ - CH_2 -、
 - $C(H)$ (R^{6b}) - CO - $N(R^{5b})$ - CH_2 -、 - CO - $N(R^{6b})$ - CH_2 - CH_2 -、
 - CO - $N(R^{6b})$ - CH_2 - CH_2 - CO - NH - C
 H_2 -、 - CO - NH - C (- $CONH_2$) = CH -、 - CO - NH - CH ($CONH_2$)
) - CH_2 -、 - CH_2 - $C(H)$ (Me) - CH_2 - S -、 - O - CH_2 - CO - NH
 -、 - CH_2 - $N(R^{6b})$ - CO - CH_2 - O -、 $N(R^{6b})$ - CO - CH_2 - O -
 -、 - $C(H)$ (- CH_2 - アリール) -、 - $C(H)$ (- CH_2 - ヘテロアリール) -、
 - $C(NH$ - アリール) = N - N = CH -、 - $C(NH$ - アリール) = N - N = CH -、
 - NH - CO - CH_2 - $N(R^{6b})$ -、 - NH - N = C (- アリール) -、 - NH - N
 = C (- アリール) - CO -、 - NH - C (= N - CO - C_{1-6} アルキル) - NH - (CH_2)
 $_2$ -、 - C (- NH - アリール) = N - N = CH -、 - NH - C (- NH - アリール)
 = N - $CONH$ -、 C (= CH - アリール) - $CONH$ - CH_2 -、 - $CH=C$ (R^{6b})
 - $CONH$ -、 - CH (- CH_2 - アリール) - NH - CO - または - $CH(OH)$ - 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} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 NO_2 またはヒドロキシル基で任意に置換されていてもよく；

R^{5b} は、水素、 C_{1-6} アルキルまたはシアノを表し；

R^{6b} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、 $COOH$ 、- CO
 OC_{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 - $C(R^{7b})$ (R^{8b}) - ヘテロアリールを表し、
 ここで、 R^{6b} 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^{7b} および R^{8b} は、独立に、水素または C_{1-6} アルキルを表し；

R^{1b} は、アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、単環式若しくは二環式のヘテロシクリル
 または単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^{1b} は、1 個またはそれ以上
 (例、1、2 または 3 個) の R^{4b} 基で置換されていてもよく；

R^{4b} 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} アルキル、
 - NH - C_{2-6} アルケニル、- NH - CO - C_{1-6} アルキル、- $CONH$ - C_{1-6} アルキル、
 - O - CH_2 - CO - NH - 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} アルキル、- 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 - アリール

ル、 $-OCH_2-$ アリール、 $-OCH_2-$ ヘテロアリール、 $-CH_2-O-CO-$ アリール、 $-O-$ アリール、 $-NH-CO-$ アリール、 $-NH-CO-$ ヘテロアリール、 $-NH-CO-CH_2-$ 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、 R^{4b} 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、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $=S$ またはヒドロキシル基で任意に置換されていてもよく、および R^{4b} の前記 C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニル基は、1個またはそれ以上のヒドロキシル、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 $CONH_2$ または $-COO-C_{1-6}$ 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；

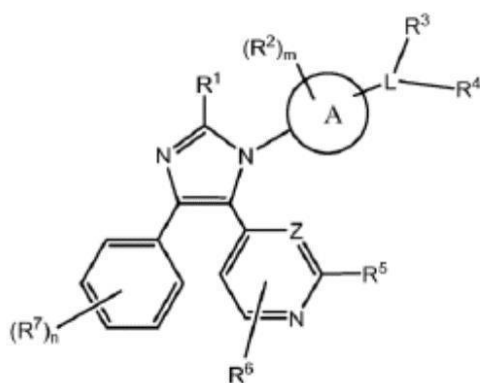
R^{2b} は、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{2-6}$ アルキニル、アミノ、シアノ、 NO_2 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $CONH_2$ 、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-COO-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-CO-CH=CH-CHrN(Me)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-CO-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-CO-NH-CH(Me)-COOH$ 、 $-S-CH_2-CON(Et)_2$ 、 $-NH-(CH_2)_2-OH$ 、 $-NH-(CH_2)_3-OH$ 、 $-NH-CH(Et)-CH_2-OH$ 、 $-CO-NH-(CH_2)_3-OH$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ または $-S-CH_2-CO-NH-CO-NH-C_{1-6}$ アルキルを表し、ここで、 R^{2b} の前記 C_{1-6} 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ル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 II

（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、 R^1 を介して、それが結合している環と直接縮合していてもよく；

Lは、 C_{1-3} アルキルであり；

R^1 は、水素、 C_{1-3} アルキル、または C_{3-4} シクロアルキルであり；

各 R^2 は、独立に、 C_{1-3} アルキル、フッ素、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシ、またはシアノであり；

R^3 は、水素、 C_{1-3} アルキル、または C_{3-4} シクロアルキルであり；

R^4 は、任意に1～3個の R^7 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；

R^5 は、水素または $-N(R^8)_2$ であり；

R^6 は、水素、ハロゲンまたは C_{1-3} アルキルであり；

各 R^7 は、独立に、ハロゲン、 $-(CH_2)_t-F_q$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_t-C_{3-4}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_t-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-(CH_2)_t$ -シアノまたは $-(CH_2)_t$ -ヒドロキシであり；

Z は、N または CR^9 であり；

各 R^8 は、独立に、水素または C_{1-3} アルキルであり；

R^9 は、水素、 C_{1-3} 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；

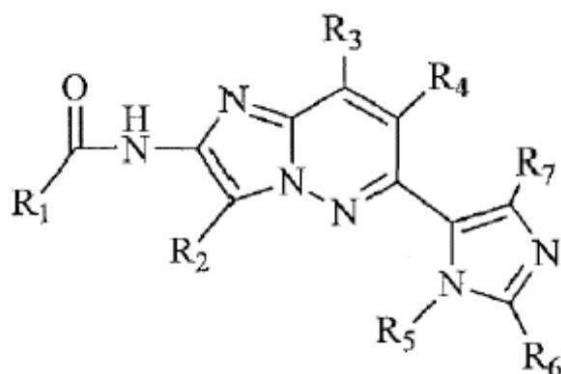
t は、0、1 または 2 である）

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 IIII：

【化 4】



式 IIII

(式中：

R_1 は、 NR_aR_a 、任意に OH、CN、およびアリールで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、任意に OH、CN、およびアリールで置換されていてもよい C_{2-4} アルケニル、0～5 個の R_{11} 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、 NR_{12} 、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 R_{11} で置換された $-(CR_dR_d)_2$ -ヘテロシクリルから選ばれ；

R_2 は、H、 C_{1-4} アルキル、F、Cl、Br、および CN から選ばれ；

R_3 は、H および C_{1-4} アルキルから選ばれ；

R_4 は、H、 C_{1-4} アルキル、F、Cl、Br、および CN から選ばれ；

R_5 は、H、0～4 個の R_e で置換された C_{1-4} アルキル、0～4 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボシクリル、並びに炭素原子および N、 NR_8 、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 $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選ばれ；

R_6 は、H、0～3 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、および 0～3 個の R_e で置換された C_{3-6} カルボシクリルから選ばれるか；または

R_5 および R_6 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 R_9 で置換された複素環を形成し；

R_7 は、0～3 個の R_e で置換されたアリールであり；

R_8 は、H、0～3 個の R_e で置換された C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR$

R_a 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_2 R_c$ 、0～3個の R_e で置換された $(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボシクリル、および0～3個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -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 C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $S(O)_p R_c$ 、0～3個の R_e で置換された $(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボシクリル、および0～3個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選ばれ；

R_{11} は、それぞれの出現ごとに独立に、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 $=O$ 、 CN 、 NO_2 、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-(CR_d R_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CR_d R_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CR_d R_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_2 R_c$ 、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された $-(CR_d R_d)_r - C_{3-6}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CR_d R_d)_r$ -ヘテロシクリルから選ばれ；

R_{12} は、 H 、 $-C(=O)R_b$ 、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -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 C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -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 C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -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 C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} 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 C_{1-4} 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 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキル、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 $CO_2 H$ 、 $-(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 $S(O)_p R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、および $-(CH_2)_r NR_f R_f$ から選ばれ；

R_f は、それぞれの出現ごとに独立に、 H 、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} 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 C_{1-4} 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。