

【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 7 月 30 日 (2020.7.30)

【公表番号】特表 2020-516617 (P2020-516617A)

【公表日】令和 2 年 6 月 11 日 (2020.6.11)

【年通号数】公開・登録公報 2020-023

【出願番号】特願 2019-554986 (P2019-554986)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4365 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/7048 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/4365

A 6 1 K 31/704

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 31/7048

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 6 月 16 日 (2020.6.16)

【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】

必要とする被験体において、鬱血性心不全、心筋症、および / または心駆出率の低下を処置、防止、最小化、および / または逆転させることにおいて使用するための、15 - PGDH 阻害剤。

【請求項 2】

前記鬱血性心不全、心筋症、および / または心駆出率の低下が、前記被験体の化学療法剤での処置によって誘導される、請求項 1 に記載の15 - PGDH 阻害剤。

【請求項 3】

前記化学療法剤が、例えばドキソルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、バルルビシン、ピラルビシン、アムルビシン、アクリルビシン、またはゾルビシンである、アントラサイクリンを含む、請求項 2 に記載の15 - PGDH 阻害剤。

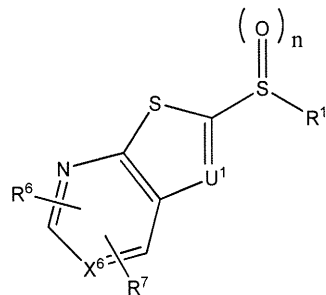
【請求項 4】

前記化学療法剤が抗 E r B 2 抗体または抗 H E R 2 抗体を含む、請求項 2 に記載の 1 5 - P G D H 阻害剤。

【請求項 5】

前記 1 5 - P G D H 阻害剤が、以下の式 (V) :

【化 1】



(V)

(式中、

n は 0 ~ 2 であり、

X⁶ は、独立して、N または C R^c であり、

R¹、R⁶、R⁷、および R^c は、水素、置換または非置換の C₁ ~ C₂₄ アルキル、C₂ ~ C₂₄ アルケニル、C₂ ~ C₂₄ アルキニル、C₃ ~ C₂₀ アリール、ヘテロアリール、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル、C₆ ~ C₂₄ アルカリル、C₆ ~ C₂₄ アラルキル、ハロ、- Si (C₁ ~ C₃ アルキル)₃、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁ ~ C₂₄ アルコキシ、C₂ ~ C₂₄ アルケニルオキシ、C₂ ~ C₂₄ アルキニルオキシ、C₅ ~ C₂₀ アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、C₂ ~ C₂₄ アルコキシカルボニル、C₆ ~ C₂₀ アリールオキシカルボニル、C₂ ~ C₂₄ アルキルカルボナト、C₆ ~ C₂₀ アリールカルボナト、カルボキシ、カルボキシラト、カルバモイル、C₁ ~ C₂₄ アルキル - カルバモイル、アリールカルバモイル、チオカルバモイル、カルバミド、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、イソチオシアナト、アジド、ホルミル、チオホルミル、アミノ、C₁ ~ C₂₄ アルキルアミノ、C₅ ~ C₂₀ アリールアミノ、C₂ ~ C₂₄ アルキルアミド、C₆ ~ C₂₀ アリールアミド、イミノ、アルキルイミノ、アリールイミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、C₁ ~ C₂₄ アルキルスルファニル、アリールスルファニル、C₁ ~ C₂₄ アルキルスルフィニル、C₅ ~ C₂₀ アリールスルフィニル、C₁ ~ C₂₄ アルキルスルホニル、C₅ ~ C₂₀ アリールスルホニル、スルホンアミド、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ、ポリアルキルエーテル、ホスファート、リン酸エステル、生理学的 pH で正電荷または負電荷を保有することが予想されるアミノ酸または他の部分を組み込んでいる基、それらの組み合わせからなる群から各々独立して選択され、R⁶ および R⁷ が連結して環または多環を形成してよく、前記環が、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のシクロアルキル、および置換または非置換のヘテロシクリルであり；

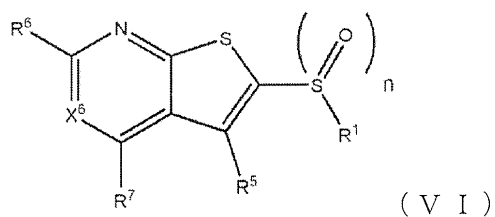
U¹ は、N、C - R²、または C - N R³ R⁴ であり、R² は、H、低級アルキル基、O、(CH₂)_{n1} O R' (式中、n1 = 1、2、または 3)、CF₃、CH₂ - CH₂ X、O - CH₂ - CH₂ X、CH₂ - CH₂ - CH₂ X、O - CH₂ - CH₂ X、X (式中、X = H、F、Cl、Br、または I)、CN、(C = O) - R'、(C = O) N (R')₂、O (C O) R'、C O O R' (式中、R' は、H または低級アルキル基である) からなる群から選択され、R¹ および R² が連結して環または多環を形成してよく、R³ および R⁴ は、同一であるか異なり、H、低級アルキル基、O、(CH₂)_{n1} O R' (式中、n1 = 1、2、または 3)、CF₃、CH₂ - CH₂ X、CH₂ - CH₂ - CH₂ X (式中、X = H、F、Cl、Br、または I)、CN、(C = O) - R'、(C = O) N (R')₂、C O O R' (式中、R' は、H または低級アルキル基である) からなる群から各々選択され、R³ または R⁴ は存在しなくてもよい)；またはその薬学的に許

容され得る塩を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の 15 - PGDH 阻害剤。

【請求項 6】

前記 15 - PGDH 阻害剤が、以下の式 (VI) :

【化 2】



(式中、

$n = 0 \sim 2$;

X^6 は、N または CR^c であり ;

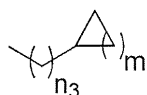
R^1 は、 $-(CH_2)_{n1}CH_3$ ($n1 = 0 \sim 7$)、

【化 3】



(式中、 $n_2 = 0 \sim 6$ であり、X は、以下 : CF_yH_z ($y + z = 3$)、 CCl_yH_z ($y + z = 3$)、OH、OAc、OMe、 R^{71} 、 OR^{72} 、CN、 $N(R^{73})_2$ のうちのいずれかである)、

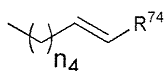
【化 4】



($n_3 = 0 \sim 5$ 、 $m = 1 \sim 5$)、

および

【化 5】

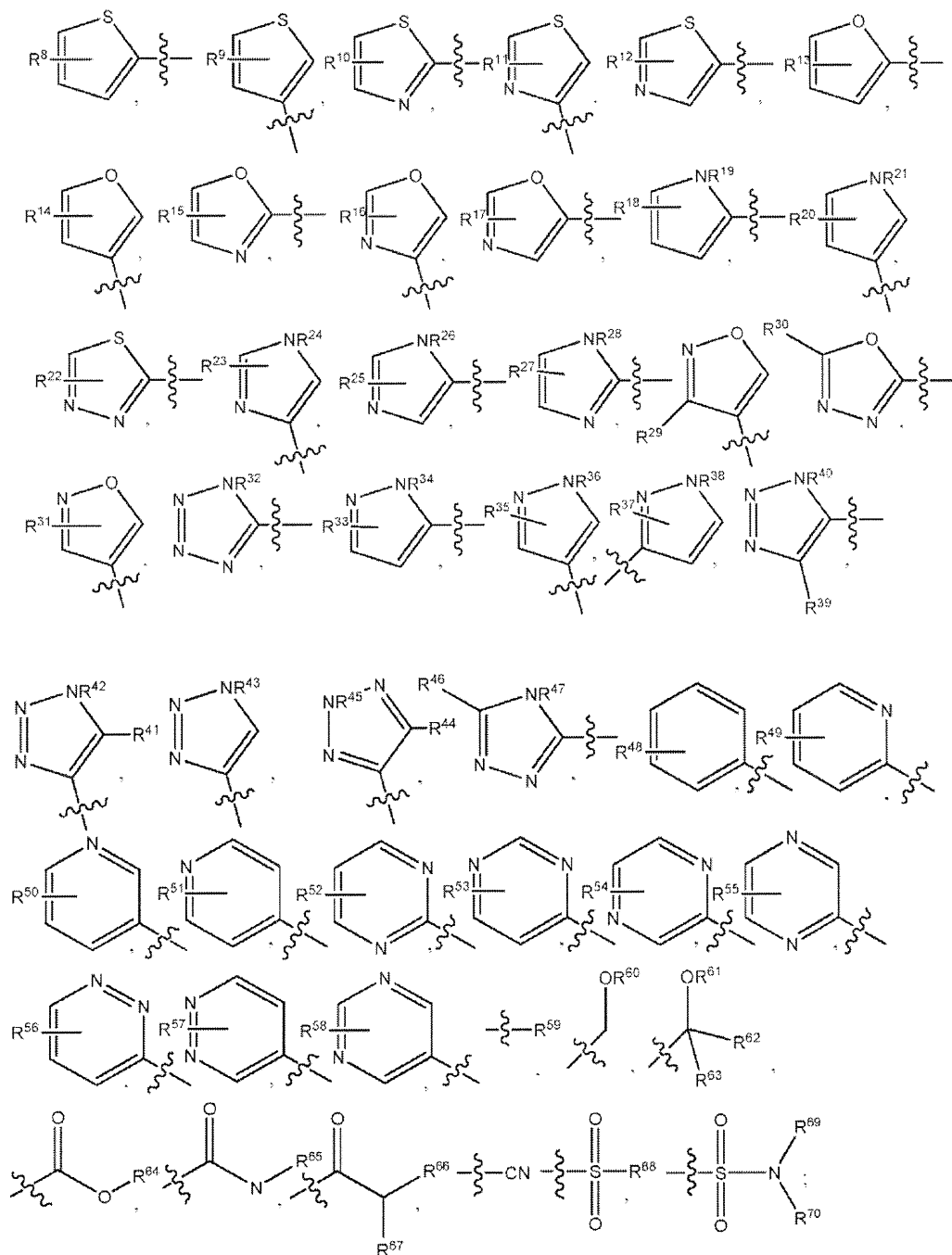


($n_4 = 0 \sim 5$) が含まれる分枝鎖または直鎖のアルキルからなる群から選択され、

R^5 は、H、Cl、F、 NH_2 、および $N(R^{76})_2$ からなる群から選択され ;

R^6 および R^7 は、各々独立して、以下 :

【化 6】



のうちの1つであることができ、

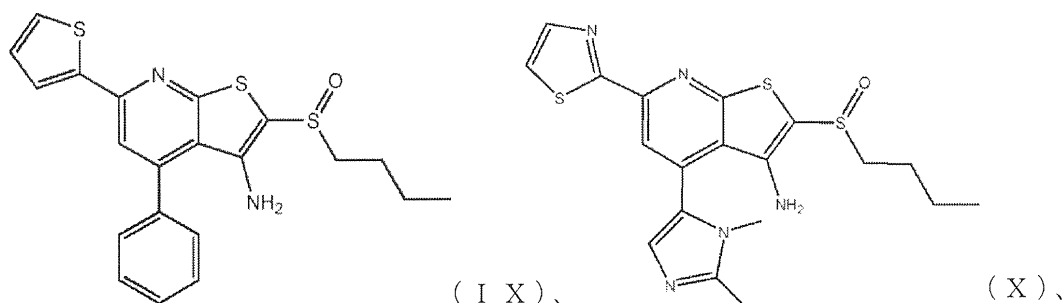
各々の R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、および R^c は、同一であるか異なり、水素、置換または非置換の C₁ ~ C₂₄ アルキル、C₂ ~ C₂₄ アルケニル、C₂ ~ C₂₄ アルキニル、C₃ ~ C₂₀ アリール、ヘテロアリール、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル、C₆ ~ C₂₄ アルカリル、C₆ ~ C₂₄ アラルキル、ハロ、-Si(C₁ ~ C₃ アルキル)₃、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁ ~ C₂₄ アルコキシ、C₂ ~ C₂₄ アルケニルオキシ、C₂ ~ C₂₄ アルキニルオキシ、

C₅ ~ C₂₀ アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、C₂ ~ C₂₄ アルコシカルボニル、C₆ ~ C₂₀ アリールオシカルボニル、C₂ ~ C₂₄ アルキルカルボナト、C₆ ~ C₂₀ アリールカルボナト、カルボキシ、カルボキシラト、カルバモイル、C₁ ~ C₂₄ アルキル - カルバモイル、アリールカルバモイル、チオカルバモイル、カルバミド、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、イソチオシアナト、アジド、ホルミル、チオホルミル、アミノ、C₁ ~ C₂₄ アルキルアミノ、ヒドロキシルで置換された C₂ ~ C₂₄ アルキルアミノ、C₅ ~ C₂₀ アリールアミノ、C₂ ~ C₂₄ アルキルアミド、C₆ ~ C₂₀ アリールアミド、イミノ、アルキルイミノ、アリールイミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、C₁ ~ C₂₄ アルキルスルファニル、アリールスルファニル、C₁ ~ C₂₄ アルキルスルフィニル、C₅ ~ C₂₀ アリールスルフィニル、C₁ ~ C₂₄ アルキルスルホニル、C₅ ~ C₂₀ アリールスルホニル、スルホンアミド、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ、ポリアルキルエーテル、ホスファート、リン酸エステル、生理学的 pH で正電荷または負電荷を保有することが予想されるアミノ酸または他の部分を組み込んでいる基、およびそれらの組み合わせからなる群から独立して選択される)、またはその薬学的に許容され得る塩を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の 15 - PGDH 阻害剤。

【請求項 7】

前記 15 - PGDH 阻害剤が、以下の式：

【化 7】



またはその薬学的に許容され得る塩を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の 15 - PGDH 阻害剤。

【請求項 8】

前記被験体は、急性または遅延型の心毒性事象のリスクにあり、かつ前記 15 - PGDH 阻害剤は、前記急性または遅延型の心毒性事象のリスクを防止または軽減する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の 15 - PGDH 阻害剤。

【請求項 9】

前記被験体は、癌を有し、かつ前記 15 - PGDH 阻害剤は、投与した前記化学療法剤の心毒性を軽減するのに有効である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の 15 - PGDH 阻害剤。

【請求項 10】

前記 15 - PGDH 阻害剤は、必要とする被験体において、心筋細胞の生存、生存能、および/または再生を促進する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の 15 - PGDH 阻害剤。