

【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】平成31年1月10日(2019.1.10)

【公表番号】特表2017-535582(P2017-535582A)

【公表日】平成29年11月30日(2017.11.30)

【年通号数】公開・登録公報2017-046

【出願番号】特願2017-528094(P2017-528094)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/685 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/685

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 17/02

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月22日(2018.11.22)

【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

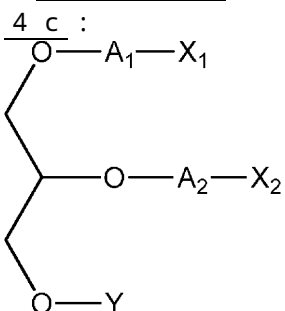
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象における線維症を処置または予防するための医薬組成物であって、治療有効量の式



式 4 c

による構造を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含み、

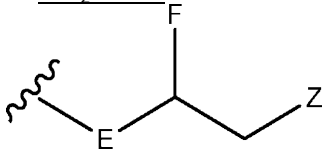
式中：

A<sub>1</sub> は、CH<sub>2</sub>であり；

A<sub>2</sub> は存在していないか、またはCH<sub>2</sub>であり；

X<sub>1</sub> は、1～30個の炭素原子を有するアルキルであり；

X<sub>2</sub> は、

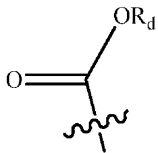


であり、式中：

E は存在していないか、または1～24個の炭素原子を有するアルキル鎖であり；

F は、水素であり；

Z は：



であり、ここでR<sub>d</sub>は、Hまたはアルキルであり；

Y は、ホスホリルコリン、ホスホリルエタノールアミン、およびホスホリルセリンからなる群より選択され；

該線維症が肝線維症、皮膚線維症、または腎線維症である、医薬組成物。

【請求項2】

X<sub>1</sub> が、8～30個の炭素原子を有するアルキルである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

X<sub>1</sub> が、10～30個の炭素原子を有するアルキルである、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

E が、1～10個の炭素原子を有するアルキルである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

E が、1～4個の炭素原子を有するアルキルである、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

Y がホスホリルコリンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記化合物が、1-ヘキサデシル-2-(4'-カルボキシブチル)-グリセロ-3-ホスホコリンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記化合物が、(R)-1-ヘキサデシル-2-(4'-カルボキシブチル)-sn-グリセロ-3-ホスホコリンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記対象がヒトである、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

TLR2、TLR4またはCD14の活性が、対象の細胞内で阻害される、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記化合物が、TLR2とTLR4の活性を対象の細胞内で阻害する、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記化合物が、TLR4とCD14の活性を対象の細胞内で阻害する、請求項1～9の

いずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記化合物が、TLR2 と CD14 の活性を対象の細胞内で阻害する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記化合物が、TLR2、TLR4、および CD14 の活性を対象の細胞内で阻害する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記化合物が、単球の遊走を対象の細胞内で阻害する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記化合物が、単球からの IL-6 の分泌を対象の細胞内で阻害する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記化合物が、単球からの IL-12p40 の分泌を対象の細胞内で阻害する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記線維症が肝線維症である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記線維症が腎線維症である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記腎線維症が巣状分節性糸球体硬化症である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記腎線維症が皮膚線維症である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記皮膚線維症がケロイド線維症である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

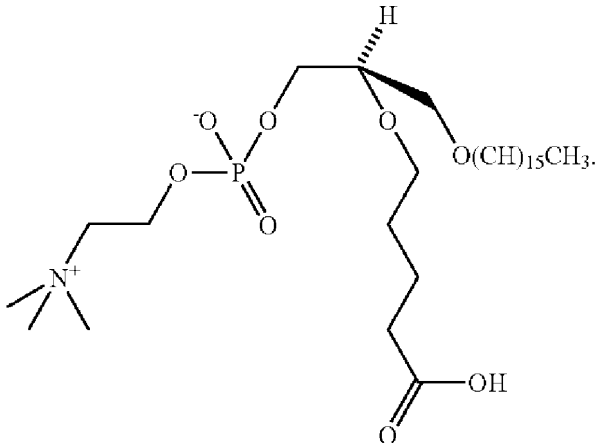
【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

他の実施形態では、該化合物は、以下の構造：

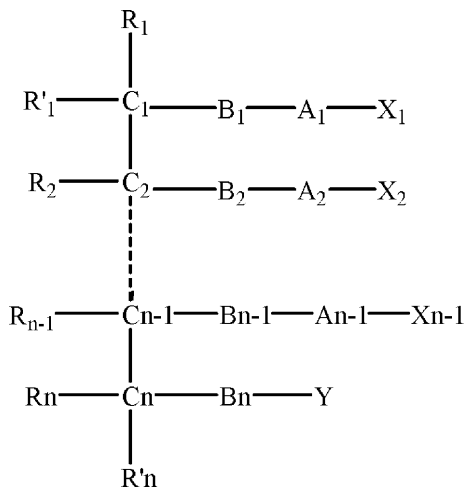


を有する。

[本発明1001]

線維症を処置または予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の式1

：



## 式1

による構造を有する化合物を投与する段階を含み、  
 式中：

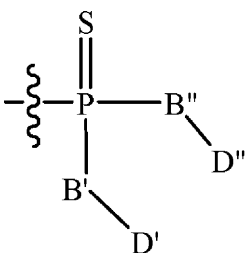
$n$  は1~6の整数であり、ここで、 $n$  が1のとき、 $C_n$ 、 $B_n$ 、 $R_n$  および  $Y$  は存在せず、 $C_1$  は  $R'_n$  に結合しており；

$B_1$ 、 $B_2$ 、...  $B_{n-1}$  および  $B_n$  の各々は独立して、酸素、イオウ、窒素、リンおよびケイ素からなる群より選択され、ここで、前記窒素、リンおよびケイ素の各々は、水素、孤立電子対、アルキル、ハロ、シクロアルキル、アリール、ヒドロキシ、チオヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、チオアリーロキシ、チオアルコキシおよびオキソからなる群より選択される少なくとも1つの置換基により置換されており；

$A_1$ 、 $A_2$ 、...  $A_{n-1}$  および  $A_n$  の各々は独立して、 $CR''R'''$ 、 $C=O$  および  $C=S$  からなる群より選択され、

$Y$  は、以下：

水素、アシル、アルキル、アリール、シクロアルキル、カルボキシ、糖、リン酸、ホスホリルコリン、ホスホリルエタノールアミン、ホスホリルセリン、ホスホリルカルジオリピン、ホスホリルイノシトール、エチルホスホコリン、ホスホリルメタノール、ホスホリルエタノール、ホスホリルプロパノール、ホスホリルブタノール、ホスホリルエタノールアミン - N - ラクトース、ホスホエタノールアミン - N - グルタル酸、ホスホエタノールアミン - N - [メトキシ(プロピレングリコール)]、ホスホイノシトール - 4 - ホスフェート、ホスホイノシトール - 4, 5 - ビホスホネート、ホスホイノシトール - 4, 5 - ビスホスフェート、ピロホスフェート、ホスホエタノールアミン - ジエチレントリアミン - ペンタアセテート、ジニトロフェニル - ホスホエタノールアミン、ホスホグリセロール、ならびに、以下の一般式：

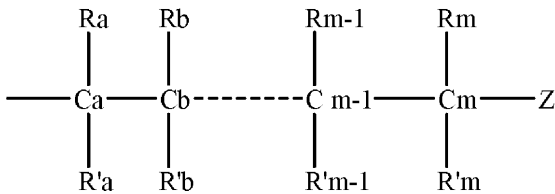


を有する部分であって、式中：

$B'$  および  $B''$  の各々が独立して、イオウおよび酸素からなる群より選択され；

$D'$  および  $D''$  の各々が独立して、水素、アルキル、アミノ置換アルキル、シクロアルキル、ホスホネートおよびチオホスホネートからなる群より選択される、部分からなる群より選択され；

$X_1$ 、 $X_2$ 、...  $X_{n-1}$  の各々は独立して、一般式2：

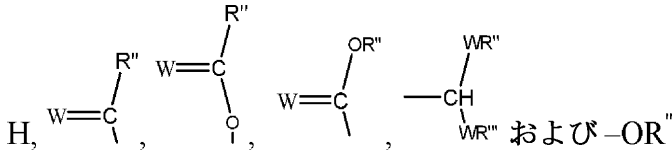


式2

を有する飽和または不飽和の炭化水素であり、式中：

m は1～26の整数であり；

Z は：



からなる群より選択され、ここで、Wは、酸素およびイオウからなる群より選択され；

$X_1, X_2, \dots, X_{n-1}$ のうちの少なくとも1つは水素以外のZを含み、

$R_1, R'_1, R_2, \dots, R_{n-1}, R_n, R'_n$ の各々、 $R''$ および $R'''$ の各々ならびに $R_a, R'_a, R_b, R'_b, \dots, R_{m-1}, R'_{m-1}, R_m$ および $R'_m$ の各々は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、ホスホネート、ホスフェート、ホスフィニル、スルホニル、スルフィニル、スルホンアミド、アミド、カルボニル、チオカルボニル、C-カルボキシ、O-カルボキシ、C-カルバメート、N-カルバメート、C-チオカルボキシ、S-チオカルボキシおよびアミノからなる群より選択されるか、あるいは代わりに、 $R_1, R'_1, R_2, \dots, R_{n-1}, R_n$ および $R'_n$ のうちの少なくとも2つおよび/または $R_a, R'_a, R_b, R'_b, \dots, R_{m-1}, R'_{m-1}, R_m$ および $R'_m$ のうちの少なくとも2つが少なくとも1つの4、5または6員の芳香族、ヘテロ芳香族、脂環式またはヘテロ脂環式の環を形成しており；

該線維症が肺線維症、皮膚線維症、腎線維症、嚢胞性線維症、進行性塊状線維症、肝硬変、脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、心内膜心筋線維症、心房性線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、腎性全身性線維症、ケロイド、関節線維症、ペイロニー病、デュピュイトラン拘縮、癒着性関節包炎または巣状分節性系球体硬化症である、方法。

[本発明1002]

前記化合物が、1-ヘキサデシル-2-(4'-カルボキシブチル)-グリセロ-3-ホスホコリンである、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記対象がヒトである、本発明1001または1002の方法。

[本発明1004]

TLR2、TLR4またはCD14の活性が、対象の細胞内で阻害される、本発明1001～1003のいずれかの方法。

[本発明1005]

TLR2とTLR4の活性；TLR4とCD14の活性；TLR2とCD14の活性；またはTLR2、TLR4およびCD14の活性が、対象の細胞内で阻害される、本発明1001～1003のいずれかの方法。

[本発明1006]

肝小葉の形成が対象において低減される、本発明1001～1005のいずれかの方法。

[本発明1007]

前記化合物が、(R)-1-ヘキサデシル-2-(4'-カルボキシブチル)-sn-グリセロ-3-ホスホコリンである、本発明1001～1006のいずれかの方法。

[本発明1008]

前記化合物が、薬学的に許容され得る塩、水和物、または溶媒和物である、本発明1001～1007のいずれかの方法。

[本発明1009]

肝線維症を処置または予防する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の1-ヘキサデシル-2-(4'-カルボキシブチル)-グリセロ-3-ホスホコリンを投与する段階を含む、方法。

[本発明1010]

前記1-ヘキサデシル-2-(4'-カルボキシブチル)-グリセロ-3-ホスホコリンが、R-異性体である、本発明1009の方法。

[本発明1011]

前記対象がヒトである、本発明1009または1010の方法。

[本発明1012]

T L R 2、T L R 4またはC D 14の活性が、対象の細胞内で阻害される、本発明1009～1011のいずれかの方法。

[本発明1013]

T L R 2とT L R 4の活性；T L R 4とC D 14の活性；T L R 2とC D 14の活性；またはT L R 2、T L R 4およびC D 14の活性が、対象の細胞内で阻害される、本発明1009～1012のいずれかの方法。

[本発明1014]

肝小葉の形成が対象において低減される、本発明1009～1013のいずれかの方法。

[本発明1015]

1-ヘキサデシル-2-(4'-カルボキシブチル)-グリセロ-3-ホスホコリンが、薬学的に許容され得る塩、水和物、または溶媒和物の形態である、本発明1009～1014のいずれかの方法。

[本発明1016]

腎線維症を処置または予防する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の1-ヘキサデシル-2-(4'-カルボキシブチル)-グリセロ-3-ホスホコリンを投与する段階を含む、方法。

[本発明1017]

前記1-ヘキサデシル-2-(4'-カルボキシブチル)-グリセロ-3-ホスホコリンが、R-異性体である、本発明1016の方法。

[本発明1018]

前記対象がヒトである、本発明1016または1017の方法。

[本発明1019]

前記腎線維症が巣状分節性糸球体硬化症である、本発明1016～1018のいずれかの方法。

[本発明1020]

T L R 2、T L R 4またはC D 14の活性が、対象の細胞内で阻害される、本発明1016～1019のいずれかの方法。

[本発明1021]

T L R 2とT L R 4の活性；T L R 4とC D 14の活性；T L R 2とC D 14の活性；またはT L R 2、T L R 4およびC D 14の活性が、対象の細胞内で阻害される、本発明1016～1020のいずれかの方法。

[本発明1022]

前記1-ヘキサデシル-2-(4'-カルボキシブチル)-グリセロール-3-ホスホコリンが、薬学的に許容され得る塩、水和物、または溶媒和物の形態である、本発明1016～1021のいずれかの方法。