

【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8月6日(2020.8.6)

【公表番号】特表2019-519574(P2019-519574A)

【公表日】令和1年7月11日(2019.7.11)

【年通号数】公開・登録公報2019-027

【出願番号】特願2018-568338(P2018-568338)

【国際特許分類】

C 0 7 D 207/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/4025 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/60 (2017.01)

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

【F I】

C 0 7 D 207/16 C S P

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 P 37/04

A 6 1 K 47/60

A 6 1 K 47/64

【手続補正書】

【提出日】令和2年6月26日(2020.6.26)

【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

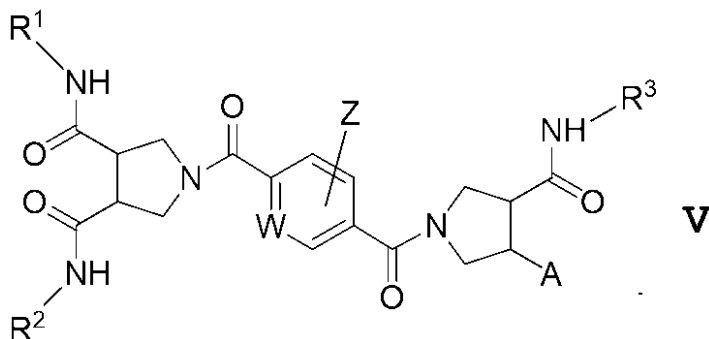
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造が、下記構造式Vに相当する化合物。

【化1】



(式中、

-Aは、-水素(ヒドリド)又は-C(O)NH-R⁴であり；

R¹、R²、R³及びR⁴は、同一又は異なり、2-(4-フルオロフェニル)エチル、trans-2-フェニルシクロプロピル、trans-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル又はC₃-C₁₈ヒドロカルビル基であり、但し：

1) R¹、R²、R³及びR⁴(R¹⁻⁴)の少なくとも2個又はR¹、R²、及びR³(R¹⁻³)の少なくとも2個は、trans-2-フェニルシクロプロピル、trans-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル基又はその混合物であり、或いはR¹⁻⁴のそれぞれが2-(4-フルオロフェニル)-エチル基であり、

2) 少なくとも1個の描写ピロリジニルジカルボキサミド基が、(S,S)配置を有し、かつ R^{1-4} のそれぞれが2-(4-フルオロフェニル)エチル以外であるときには、 C_3-C_{18} ヒドロカルビル基以外の各描写R置換基は、trans-2-フェニルシクロプロピル、trans-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル基又はその混合物であり、

3) -Aが-C(O)NH- R^4 であるとき、 R^{1-4} の2個以下が、 C_8-C_{18} ヒドロカルビル基であり、及び

4) Aがヒドリドであるとき、 R^{1-3} の1個は、 C_8-C_{18} ヒドロカルビル基であってよく、かつ描写 R^3 含有ピロリジニルカルボキサミド基は、R若しくはS配置のどちらか、又は両配置の混合物を有してよく；

-Zは、ハロゲン、-H、-NH₂、-OH、-OCH₃、-NO₂、-OCH₂CO₂H、-O(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂CO₂H、
 -OCH₂CONH(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂CO₂H、-NHCOCH₂O-(CH₂CH₂O)_nCH₂CO₂H、
 -OCH₂CONHCH₂CONHCH(CHOH)CO₂H、-OCH₂CONHCH₂CONHCHCO₂H(CH₂CO₂H)、
 -OCH₂CONHCH₂CONHCH(CHOH)(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂CO₂H、
 -OCH₂CONHCH₂CONHCH[(CH₂)₄NH₂]CO₂H、
 -OCH₂CONHCH₂CONHCH(CH₂OH)CO{NHCH[(CH₂)₄NH₂]CO}_mNHCH-[(CH₂)₄NH₂]CO₂H(配列番号：3～8)、

-OCH₂CONHCH₂CO{NHCH[(CH₂)₄NH₂]CO}_pNHCH[(CH₂)₄NH₂]CO₂H(配列番号：9～13)及び

-OCH₂CONHCH₂CO{NHCH(CH₂OH)CO}_qNHCH(CH₂OH)CO₂H(配列番号：14～18)の1個以上であり；

Wは、窒素(N)又はCHであり；

「n」は、その平均値が1～約8である数であり；

「m」は、その値が1～約6である数であり；

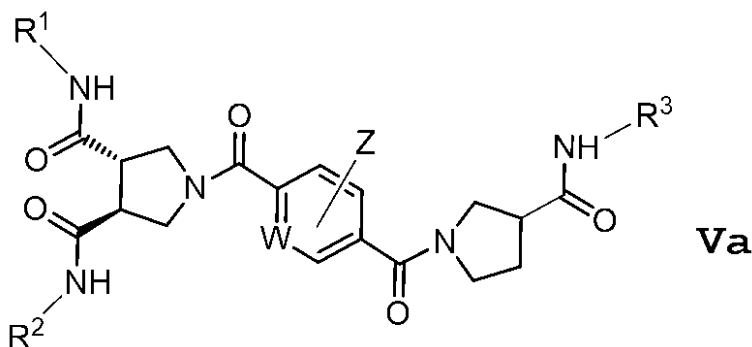
「p」は、その値が1～約6である数であり；及び

「q」は、その値が1～約6である数である)

【請求項2】

Aが、ヒドリドであり、かつ前記化合物が、下記構造式Va、

【化2】



(式中、 R^{1-3} 、W及びZ部分は前記のとおりである)

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^{1-3} の1個が、 C_8-C_{18} ヒドロカルビル基である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^{1-3} のそれぞれが、trans-2-フェニル-シクロプロピル基、trans-2-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピル基又はその混合物である、請求項2に記載の化合物。

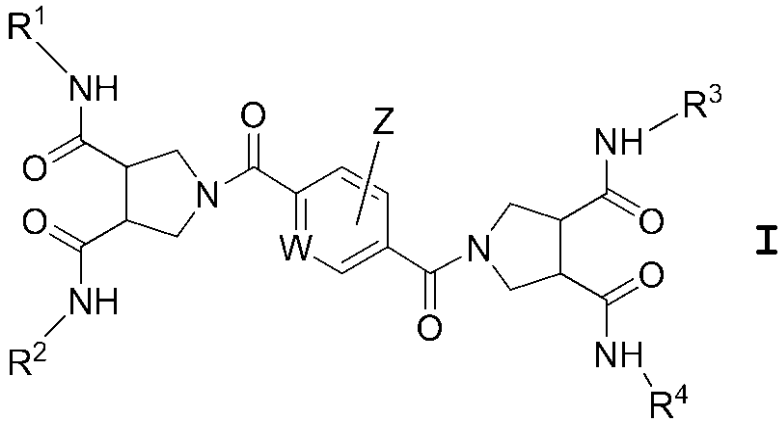
【請求項5】

Wが、CHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

-Aが、-C(O)NH- R^4 であり、かつ前記化合物が、下記構造式I、

【化3】



を有し、かつ式中、 R^1 - R^4 、 W 及び Z 部分は前記のとおりである、請求項5に記載の化合物。

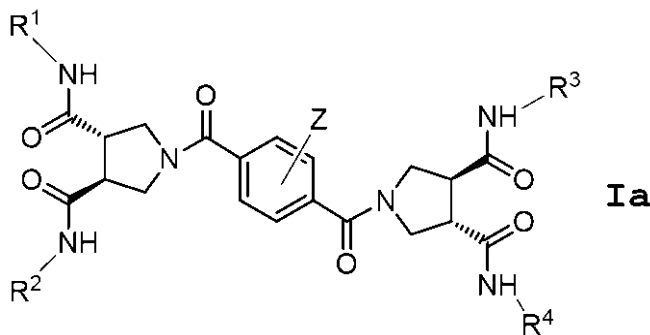
【請求項7】

各描写ピロリジニルジカルボキサミド基が、(S,S)配置を有する、請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

W が、 CH であり、かつ前記化合物が、下記構造式Ia、

【化4】



を有し、かつ式中、 R^1 - R^4 及び Z 部分は前記のとおりである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

- Z が、ハロゲン、-H、- NH_2 、-OH、- OCH_3 及び- NO_2 の1個以上から成る群より選択さる、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

- Z が、- OCH_2CO_2H 、- $O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2CO_2H$ 、- $OCH_2CONH(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2CO_2H$ 、- $NHCOCH_2O-(CH_2CH_2O)_nCH_2CO_2H$ 、- $OCH_2CONHCH_2CONHCH(CHOH)CO_2H$ 、- $OCH_2CONHCH_2CONHCHCO_2H(CH_2CO_2H)$ 、- $OCH_2CONHCH_2CONHCH(CHOH)(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2CO_2H$ 、- $OCH_2CONHCH_2CONHCH[(CH_2)_4NH_2]CO_2H$ 、- $OCH_2CONHCH_2CONHCH(CH_2OH)CO\{NHCH[(CH_2)_4NH_2]CO\}_mNHCH-[(CH_2)_4NH_2]CO_2H$ (配列番号：3~8)、- $OCH_2CONHCH_2CO\{NHCH[(CH_2)_4NH_2]CO\}_pNHCH[(CH_2)_4NH_2]CO_2H$ (配列番号：9~13)及び- $OCH_2CONHCH_2CO\{NHCH(CH_2OH)CO\}_qNHCH(CH_2OH)CO_2H$ (配列番号：14~18)の1個以上から成る群より選択され；

「 n 」は、その平均値が1~約8である数であり；

「 m 」は、その値が1~約6である数であり；

「 p 」は、その値が1~約6である数であり；及び

「 q 」は、その値が1~約6である数である、

請求項8に記載の化合物。

【請求項11】

R^{1-4} の少なくとも2個が、(1*S*,2*R*)配置を有するtrans-2-フェニル-シクロプロピル基又はtrans-2-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピル基であり、かつ残りの2個の R^{1-4} の少なくとも1個が C_3-C_{18} ヒドロカルビル基である、請求項8に記載の化合物。

【請求項12】

R^{1-4} のそれぞれが、(1*S*,2*R*)配置を有するtrans-2-フェニルシクロプロピル基又はtrans-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル基である、請求項8に記載の化合物。

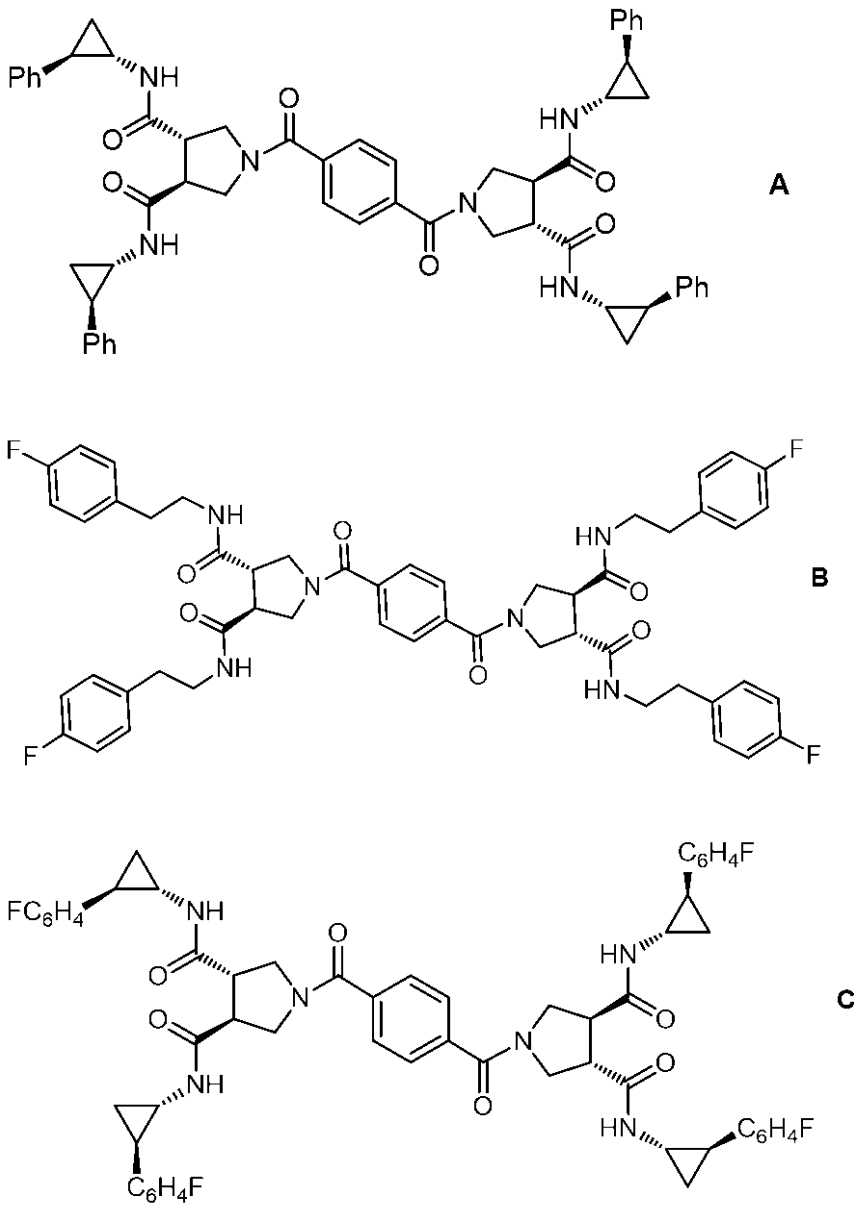
【請求項13】

単一エナンチオマーである、請求項8に記載の化合物。

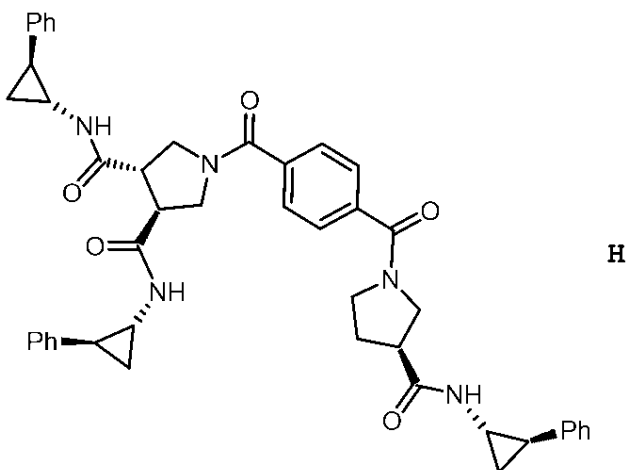
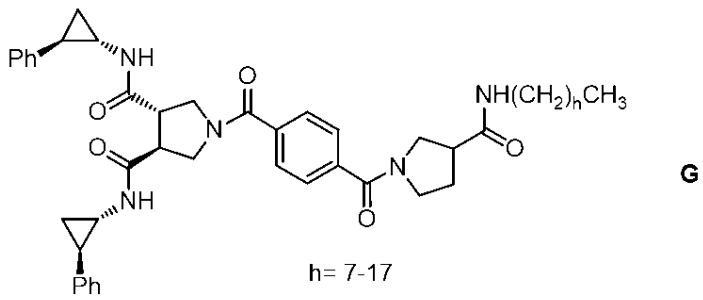
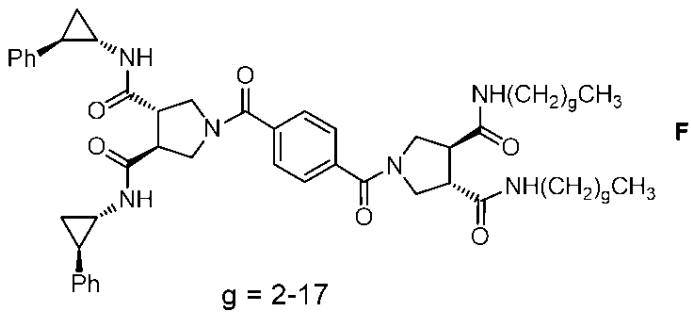
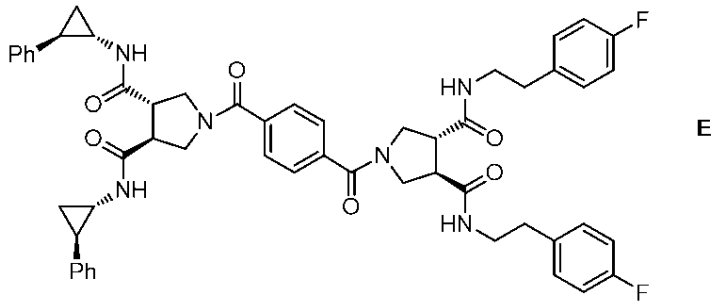
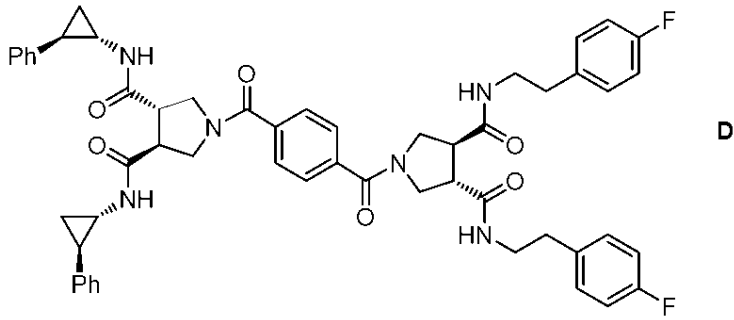
【請求項14】

下記式A、B、C、D、E、F、G及びHの1つ以上から成る群より選択される構造を有する、請求項8に記載の化合物。

【化5】



【化 6】



【請求項 15】

インビトロ培養ヒトPMA分化THP-1細胞及びマウスマクロファージの一方又は両方からのTNF の遊離を誘発するのに有効な濃度の請求項1に記載の化合物を含む医薬組成物であって、前記化合物が、生理的に耐えられる希釈剤に溶解又は分散されていることを特徴とする医薬組成物。

【請求項16】

前記化合物が、単一エナンチオマーである、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

免疫原特異的液性免疫応答を増強するための医薬組成物であって、アジュバント有効量の請求項1に記載の化合物及び前記応答が増強される免疫原を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項18】

免疫原特異的液性免疫応答を増強するための医薬組成物の製造における、請求項1に記載の化合物の使用であって、前記医薬組成物が、アジュバント有効量の請求項1に記載の化合物及び前記応答が増強される免疫原を含むことを特徴とする使用。

【請求項19】

前記化合物が、インビボで、免疫細胞と接触されるものである、請求項18に記載の使用。

【請求項20】

前記化合物が、単一エナンチオマーである、請求項19に記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

式V中、-Zは、ハロゲン(フルオロ、クロロ、又はプロモ)、-H、-NH₂、-OH、-OCH₃、-NO₂、-OCH₂CO₂H、-O(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂CO₂H、-OCH₂CONH(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂CO₂H、-NHCOCH₂O-(CH₂CH₂O)_nCH₂CO₂H、-OCH₂CONHCH₂CONHCH(CHOH)CO₂H、-OCH₂CONHCH₂CONHCHCO₂H(CH₂CO₂H)、-OCH₂CONHCH₂CONHCH(CHOH)(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂CO₂H、-OCH₂CONHCH₂CONHCH[(CH₂)₄NH₂]CO₂H、-OCH₂CONHCH₂CONHCH(CH₂OH)CO{NHCH[(CH₂)₄NH₂]CO}_mNHCH-[(CH₂)₄NH₂]CO₂H(配列番号：3～8)、-OCH₂CONHCH₂CO{NHCH[(CH₂)₄NH₂]CO}_pNHCH[(CH₂)₄NH₂]CO₂H(配列番号：9～13)、及び-OCH₂CONHCH₂CO{NHCH(CH₂OH)CO}_qNHCH(CH₂OH)CO₂H(配列番号：14～18)の1個以上である。下記データは、式Vの化合物(その-Z基は、上記基の中の1個である)を用いて、培養ヒトTHP-1細胞及び/又はマウス単球からのTNF の遊離を誘発する際の活性を示す。

「n」は、その平均値が1～約8、好ましくは2～約5である数である。従って、1～約5個の連鎖オキシエチレン基を有するオリゴポリオキシエチレン基は、Z置換基内で結合しているものと考えられる。オリゴオキシエチレンは典型的に、異なる数の反復オキシエチレン単位を有する混合物であり、従って「n」は平均値を有する数と呼ばれる。

「m」は、その値が1～約6、好ましくは2～約5である数である。

「p」は、その値が1～約6、好ましくは2～約5である数である。

「q」は、その値が1～約6、好ましくは2～約5である数である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

式V中、-Zは、ハロゲン(フルオロ、クロロ、又はプロモ)、-H、-NH₂、-OH、

- OCH₃、 -NO₂、 -OCH₂CO₂H、 -O(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂CO₂H、
- OCH₂CONH(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂CO₂H、 -NHCOCH₂O-(CH₂CH₂O)_nCH₂CO₂H、
- OCH₂CONHCH₂CONHCH(CHOH)CO₂H、 -OCH₂CONHCH₂CONHCHCO₂H(CH₂CO₂H)、
- OCH₂CONHCH₂CONHCH(CHOH)(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂CO₂H、
- OCH₂CONHCH₂CONHCH[(CH₂)₄NH₂]CO₂H、
- OCH₂CONHCH₂CONHCH(CH₂OH)CO{NHCH[(CH₂)₄NH₂]CO}_mNHCH-[(CH₂)₄NH₂]CO₂H(配列番号：3
~ 8)、 -OCH₂CONHCH₂CO{NHCH[(CH₂)₄NH₂]CO}_pNHCH[(CH₂)₄NH₂]CO₂H(配列番号：9 ~ 13)及び
- OCH₂CONHCH₂CO{NHCH(CH₂OH)CO}_qNHCH(CH₂OH)CO₂H(配列番号：14 ~ 18)の1つ以上である。