

【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30年8月9日(2018.8.9)

【公表番号】特表2017-519835(P2017-519835A)

【公表日】平成29年7月20日(2017.7.20)

【年通号数】公開・登録公報2017-027

【出願番号】特願2017-520035(P2017-520035)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

C 0 7 D 401/10 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/12 C S P

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/53

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/4545

C 0 7 D 401/14

A 6 1 K 31/4725

C 0 7 D 401/10

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 405/14

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月29日(2018.6.29)

【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

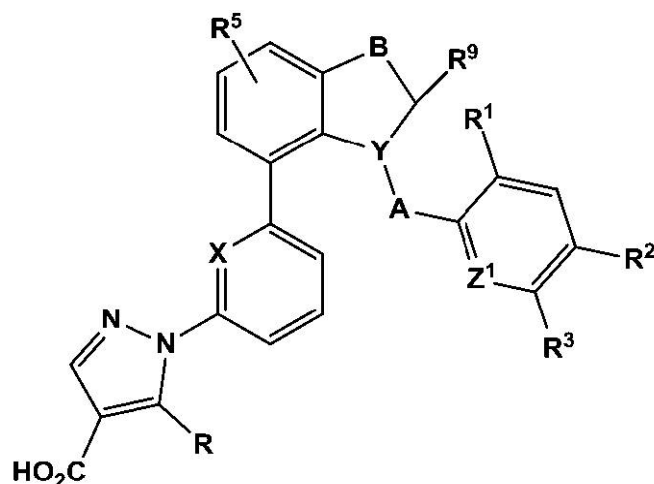
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) の化合物

## 【化 1】



(I)

またはその薬学的に許容される塩

(式中、

X は、N または CH であり；

Y は、CH または N であり；

A は、Y が CH のとき、CH<sub>2</sub>、O もしくは N (H) であり；またはA は、Y が N のとき、CH<sub>2</sub> であり；B は、O または CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> であり；Z<sup>1</sup> は、CR<sup>4</sup> または N であり；R は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルであり；R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルまたはトリフルオロメチルであり；

R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、ハロC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C(O)C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C(O)C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、C(O)ハロC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C(O)C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、C(O)C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルケノキシ、ヘテロアリール、またはCO(O)<sub>2</sub>ベンジルでN-置換されているピペリジニルであり、ここで、各シクロアルキルは、ヒドロキシにより置換されていてもよく、各アルキルまたはアルコキシは、ヒドロキシル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ、またはC<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルにより置換されていてもよく、各ヘテロアリールは、5 または 6 つの環原子、N、O および S から独立に選択される 1、2 または 3 つの環ヘテロ原子を有し、1 または 2 つのC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル置換基で置換されていてもよく；

R<sup>3</sup> は、水素、ハロゲンまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり；あるいは

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は組み合わせあって、ベンジルまたは 5 もしくは 6 員のヘテロアリールメチルで置換されていてもよい、5 または 6 員の縮合された飽和アザ環式環を形成し、前記ヘテロアリールは、N、O および S から独立に選択される 1 または 2 つの環ヘテロ原子を有し；

R<sup>4</sup> は、水素またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり；R<sup>5</sup> は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルまたはC<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルであり；

；

R<sup>7</sup> は、水素もしくはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり；または

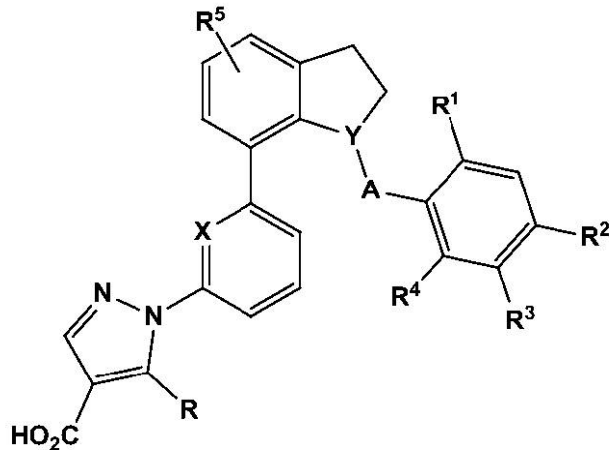
R<sup>7</sup> および R<sup>9</sup> は、それらが結合する環原子と組み合わせあって、炭素 - 炭素二重結合を形成し；

$R^8$  は、水素または  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；  
 $R^9$  は、水素または  $C_1 \sim C_4$  アルキルである）。

【請求項 2】

式 (I a) の化合物

【化 2】



(Ia)

またはその薬学的に許容される塩

(式中、

$X$  は、 $N$  または  $CH$  であり；

$Y$  は、 $CH$  または  $N$  であり；

$A$  は、 $Y$  が  $CH$  のとき、 $CH_2$ 、 $O$  もしくは  $N(H)$  であり；または

$A$  は、 $Y$  が  $N$  のとき、 $CH_2$  であり；

$R$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキルまたはトリフルオロメチルであり；

$R^1$  は、水素、ハロゲンまたは  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；

$R^2$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、ハロ  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C(O)C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C(O)C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $C(O)$  ハロ  $C_1 \sim C_4$  アルキルまたは  $C(O)C_1 \sim C_4$  アルコキシで  $N$ -置換されているピペリジニルであり；

$R^3$  は、水素または  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；あるいは

$R^2$  および  $R^3$  は組み合わせあって、ベンジルまたは 5 もしくは 6 員のヘテロアリールメチルで置換されていてよい、5 または 6 員の縮合された飽和アザ環式環を形成し、前記ヘテロアリールは、 $N$ 、 $O$  および  $S$  から独立に選択される 1 または 2 つの環ヘテロ原子を有し；

$R^4$  は、水素または  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、

$R^5$  は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$  アルキルまたは  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルである）。

【請求項 3】

$Y$  が  $CH$  であり、 $A$  が  $N(H)$  である、請求項 1 から 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4】

$R^2$  が、 $N$ -置換されているピペリジン-4-イルであり、前記  $N$ -置換基が、2, 2, 2-トリフルオロエチル、 $C(O)$  シクロプロピル、または  $C(O)C_1 \sim C_4$  アルキルである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

$R^1$  がメチルであり、 $R^3$  および  $R^4$  が水素である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

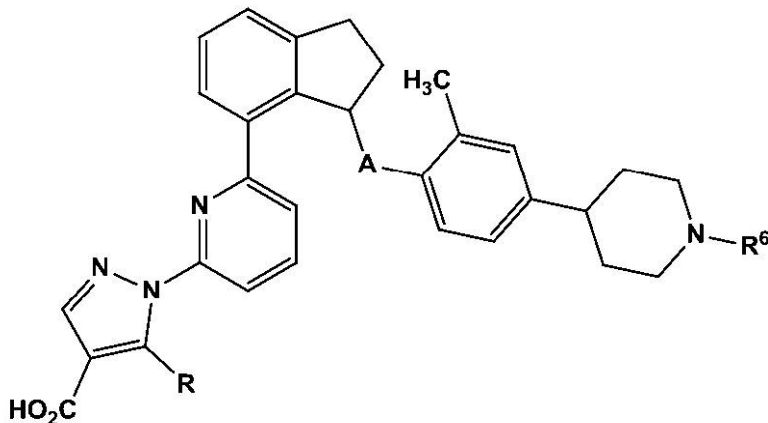
## 【請求項 6】

R がメチルまたはエチルである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

式 (I I) の化合物

## 【化 3】



(II)

(式中、

A は、O、CH<sub>2</sub> または NH であり；

R は、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり；

R<sup>6</sup> は、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、C(O)シクロプロピル、または C(O)C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである)である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

1 - (6 - (3 - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル)ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル)アミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

## 【請求項 10】

有効量の請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、緑内障の治療および眼圧のコントロールに有用な眼科用医薬組成物。

## 【請求項 11】

緑内障を治療するまたは眼圧をコントロールするための医薬組成物であって、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、治療有効量の前記医薬組成物を、患者の患眼に適用することを含む、医薬組成物。

## 【請求項 12】

前記適用することが、眼局所投与、眼球周囲注射、結膜下注射、テノン嚢下注射、前房内注射、硝子体内注射、視神経管内注射、結膜嚢に送達デバイスを埋め込むこと、強膜近傍に送達デバイスを埋め込むこと、眼内に送達デバイスを埋め込むこと、経口投与、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、非経口投与、経皮投与、および経鼻投与からなる群から選択される技術を使用して適用することを含む、請求項 11 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 13】

遮断薬、プロスタグランジン類似体、sGC 刺激剤、NO 前駆体、炭酸脱水酵素阻害剤、2 作動薬、有糸分裂剤、および神経保護剤からなる群から選択される緑内障治療剤を、患者の患眼に投与することをさらに含む、請求項 11 または 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

P D E - V 阻害剤を患者の患眼に投与することをさらに含む、請求項 1 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

## 【請求項 1 5】

前記 P D E - V 阻害剤が、シルденаフィル、タダラフィル、およびバルденаフィルから選択される、請求項 1 4 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】0 7 7 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 7 7 7】

【表 2 3 - 5】

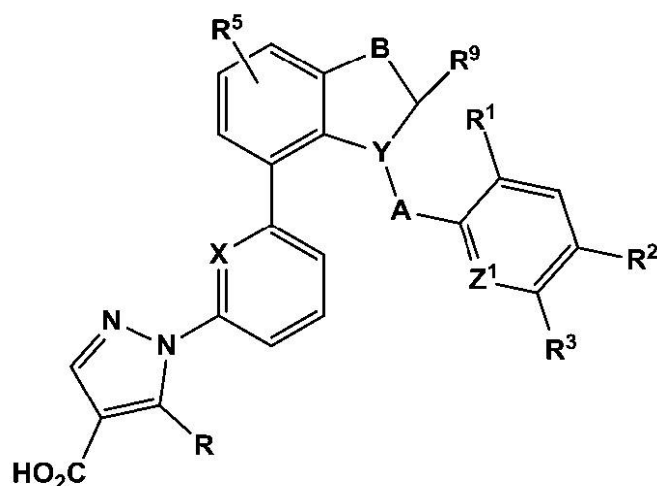
40-3 (-)	49	63a	2
40-3 (+)	0.5	63b	60
41. b). (-)	18	64-1	2
41. b). (+)	0.5	64-2	3
42. b). (-)	93	64-3	1
42. b). (+)	0.5	64-4	0.5
43 (+)	1	64-5	0.5
43 (-)	23	64-6	1.4
44 (+)	0.5	64-7	0.5
44 (-)	9.9	64-8	0.5

本発明は、以下の態様を含む。

[ 1 ]

式 ( I ) の化合物

【化 2 4 8】



(I)

またはその薬学的に許容される塩

(式中、

Xは、NまたはCHであり；

Yは、CHまたはNであり；

Aは、YがCHのとき、CH<sub>2</sub>、OもしくはN(H)であり；または

Aは、YがNのとき、CH<sub>2</sub>であり；

Bは、OまたはCR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

Z<sup>1</sup>は、CR<sup>4</sup>またはNであり；

Rは、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルであり；

R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルまたはトリフルオロメチルであり；

R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、ハロC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C(O)C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C(O)C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、C(O)ハロC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C(O)C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、C(O)C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルケノキシ、ヘテロアリール、またはCO(O)<sub>2</sub>ベンジルでN-置換されているピペリジニルであり、ここで、各シクロアルキルは、ヒドロキシにより置換されていてもよく、各アルキルまたはアルコキシは、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、またはC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルにより置換されていてもよく、各ヘテロアリールは、5または6つの環原子、N、OおよびSから独立に選択される1、2または3つの環ヘテロ原子を有し、1または2つのC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換基で置換されていてもよく；

R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり；あるいは

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は組み合わせあって、ベンジルまたは5もしくは6員のヘテロアリールメチルで置換されていてもよい、5または6員の縮合された飽和アザ環式環を形成し、前記ヘテロアリールは、N、OおよびSから独立に選択される1または2つの環ヘテロ原子を有し；

R<sup>4</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり；

R<sup>5</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルであり；

；

R<sup>7</sup>は、水素もしくはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり；または

R<sup>7</sup>およびR<sup>9</sup>は、それらが結合する環原子と組み合わせあって、炭素-炭素二重結合を形成し；

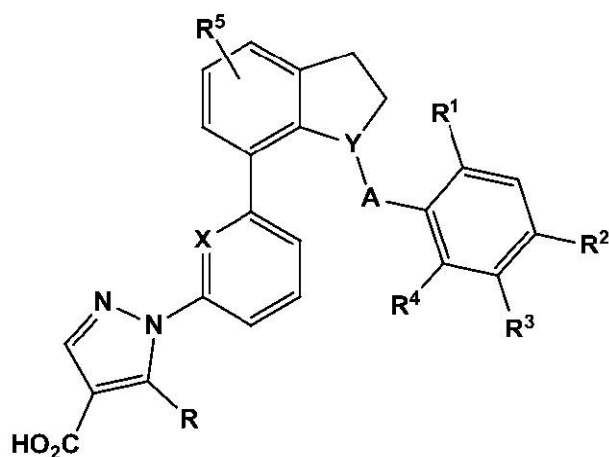
R<sup>8</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり；

R<sup>9</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである )。

[ 2 ]

式 ( I a ) の化合物

【化 2 4 9】



(Ia)

またはその薬学的に許容される塩

( 式中、

X は、N または CH であり；

Y は、CH または N であり；

A は、Y が CH のとき、CH<sub>2</sub>、O もしくは N ( H ) であり；または

A は、Y が N のとき、CH<sub>2</sub> であり；

R は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルまたはトリフルオロメチルであり；

R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり；

R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、ハロ C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C ( O ) C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C ( O ) C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、C ( O ) ハロ C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルまたは C ( O ) C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシで N - 置換されているピペリジニルであり；

R<sup>3</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり；あるいは

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は組み合わせあって、ベンジルまたは 5 もしくは 6 員のヘテロアリールメチルで置換されていてもよい、5 または 6 員の縮合された飽和アザ環式環を形成し、前記ヘテロアリールは、N、O および S から独立に選択される 1 または 2 つの環ヘテロ原子を有し；

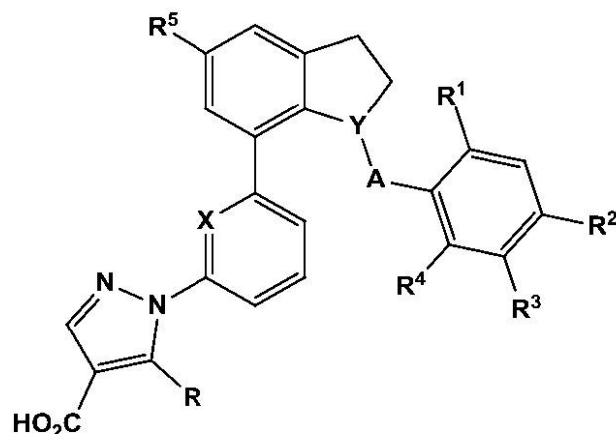
R<sup>4</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり、

R<sup>5</sup> は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルまたは C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルである )。

[ 3 ]

式 ( I b )

【化 2 5 0】



(Ib)

により表される、[ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物。

[ 4 ]

Y が CH であり、A が O である、[ 1 ] から [ 3 ] のいずれかに記載の化合物。

[ 5 ]

Y が CH であり、A が N ( H ) である、[ 1 ] から [ 3 ] のいずれかに記載の化合物。

[ 6 ]

Y が N であり、A が CH<sub>2</sub> である、[ 1 ] から [ 3 ] のいずれかに記載の化合物。

[ 7 ]

R<sup>2</sup> が、N - 置換されているピペリジン - 4 - イルであり、前記 N - 置換基が、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、C ( O ) シクロプロピル、または C ( O ) C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである、[ 1 ] から [ 6 ] のいずれかに記載の化合物。

[ 8 ]

R<sup>1</sup> が水素またはメチルであり；R<sup>3</sup> が水素、メチルまたはエチルであり、ここで、R<sup>1</sup> または R<sup>3</sup> のうちの少なくとも 1 つが水素であり；R<sup>4</sup> が水素である、[ 1 ] から [ 7 ] のいずれかに記載の化合物。

[ 9 ]

R<sup>1</sup> がメチルであり、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が水素である、[ 1 ] から [ 7 ] のいずれかに記載の化合物。

[ 10 ]

R<sup>1</sup> および R<sup>4</sup> が水素であり、R<sup>3</sup> がエチルである、[ 1 ] から [ 7 ] のいずれかに記載の化合物。

[ 11 ]

R がトリフルオロメチル、メチルまたはエチルである、[ 1 ] から [ 10 ] のいずれかに記載の化合物。

[ 12 ]

R がトリフルオロメチルである、[ 1 ] から [ 11 ] のいずれかに記載の化合物。

[ 13 ]

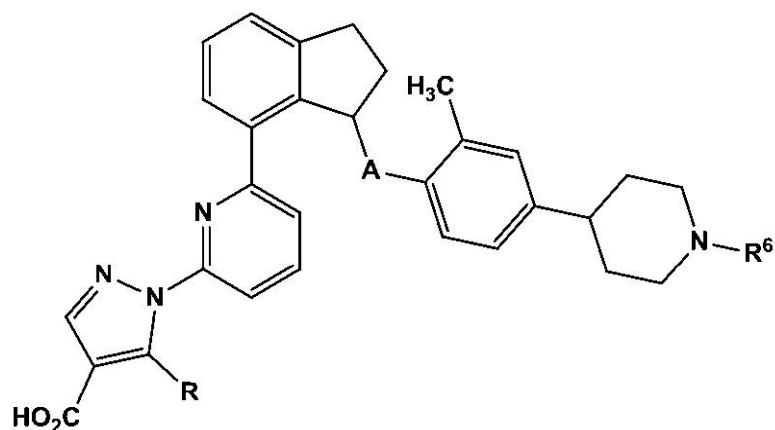
R がメチルまたはエチルである、[ 1 ] から [ 11 ] のいずれかに記載の化合物。

[ 14 ]

式 ( I I ) の化合物



## 【化 2 5 1】



(II)

(式中、

A は、O、CH<sub>2</sub> または NH であり；

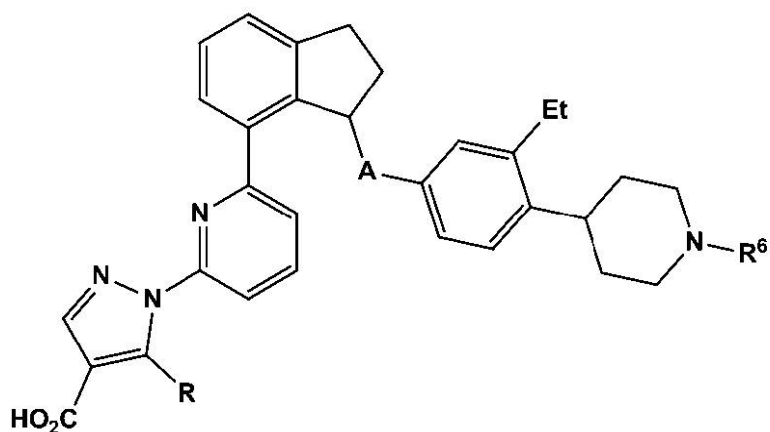
R は、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり；

R<sup>6</sup> は、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、C(O)シクロプロピル、または C(O)C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである) である、[ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物。

[ 1 5 ]

式 ( I I I ) の化合物

## 【化 2 5 2】



(III)

(式中、

A は、O または NH であり；

R は、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり；

R<sup>6</sup> は、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、C(O)シクロプロピル、または C(O)C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである) である、[ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物。

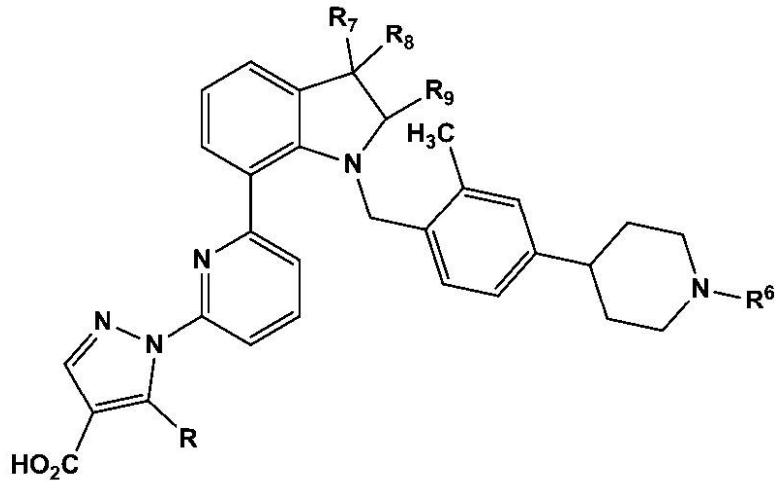
[ 1 6 ]

A が NH であり、R がメチルまたはエチルであり、R<sup>6</sup> が、C(O)シクロプロピル、または C(O)C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである、[ 1 4 ] または [ 1 5 ] に記載の化合物。

[ 1 7 ]

式 ( I V ) の化合物

【化 2 5 3】



(IV)

(式中、

R は、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり；

R<sup>6</sup> は、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、C (O) シクロプロピル、または C (O) C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり；R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> のそれぞれは、水素およびメチルから独立に選択される) である、[ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物。

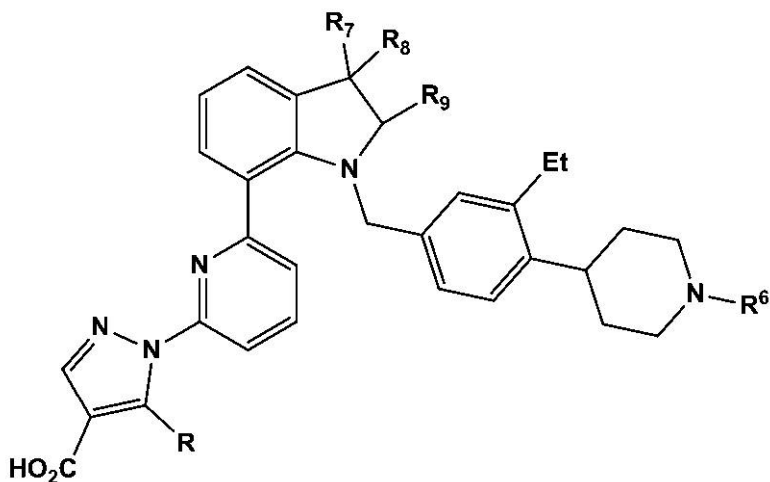
[ 1 8 ]

R がメチルまたはエチルであり、R<sup>6</sup> が 2, 2, 2 - トリフルオロエチルである、[ 1 7 ] に記載の化合物。

[ 1 9 ]

式 ( V ) の化合物

【化 2 5 4】



(V)

(式中、

R は、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり；

R<sup>6</sup> は、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、C (O) シクロプロピル、または C (O) C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり；R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> のそれぞれは、水素およびメチルから独立に選択される) である

、 [ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物。

[ 2 0 ]

R がメチルまたはエチルであり、R<sup>6</sup> が 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルである、 [ 1 9 ] に記載の化合物。

[ 2 1 ]

[ 1 ] から [ 2 0 ] のいずれかに記載の化合物、またはその塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

[ 2 2 ]

有効量の [ 1 ] から [ 2 0 ] のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、緑内障の治療および眼圧のコントロールに有用な眼科用医薬組成物。

[ 2 3 ]

緑内障を治療するまたは眼圧をコントロールする方法であって、 [ 1 から 2 0 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、治療有効量の医薬組成物を、患者の患眼に適用することを含む方法。

[ 2 4 ]

前記適用することが、眼局所投与、眼球周囲注射、結膜下注射、テノン嚢下注射、前房内注射、硝子体内注射、視神経管内注射、結膜嚢に送達デバイスを埋め込むこと、強膜近傍に送達デバイスを埋め込むこと、眼内に送達デバイスを埋め込むこと、経口投与、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、非経口投与、経皮投与、および経鼻投与からなる群から選択される技術を使用して適用することを含む、 [ 2 3 ] に記載の方法。

[ 2 5 ]

遮断薬、プロスタグランジン類似体、s G C 刺激剤、NO 前駆体、炭酸脱水酵素阻害剤、2 作動薬、有糸分裂剤、および神経保護剤からなる群から選択される緑内障治療剤を、患者の患眼に投与することをさらに含む、 [ 2 3 ] または [ 2 4 ] のいずれかに記載の方法。

[ 2 6 ]

P D E - V 阻害剤を患者の患眼に投与することをさらに含む、 [ 2 3 ] から [ 2 5 ] のいずれかに記載の方法。

[ 2 7 ]

前記 P D E - V 阻害剤が、シルденаフィル、タダラフィル、およびバルденаフィルから選択される、 [ 2 6 ] に記載の方法。