

【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 07 D 401/12	(2006.01)
A 61 P 27/06	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
A 61 K 45/06	(2006.01)
A 61 K 31/519	(2006.01)
A 61 K 31/53	(2006.01)
A 61 K 31/4985	(2006.01)
A 61 K 31/454	(2006.01)
A 61 K 31/4545	(2006.01)
C 07 D 401/14	(2006.01)
A 61 K 31/4725	(2006.01)
C 07 D 401/10	(2006.01)
C 07 D 413/14	(2006.01)
C 07 D 405/14	(2006.01)

【F I】

C 07 D 401/12	C S P
A 61 P 27/06	
A 61 P 43/00	1 2 1
A 61 K 45/00	
A 61 K 45/06	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 K 31/519	
A 61 K 31/53	
A 61 K 31/4985	
A 61 K 31/454	
A 61 K 31/4545	
C 07 D 401/14	
A 61 K 31/4725	
C 07 D 401/10	
C 07 D 413/14	
C 07 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

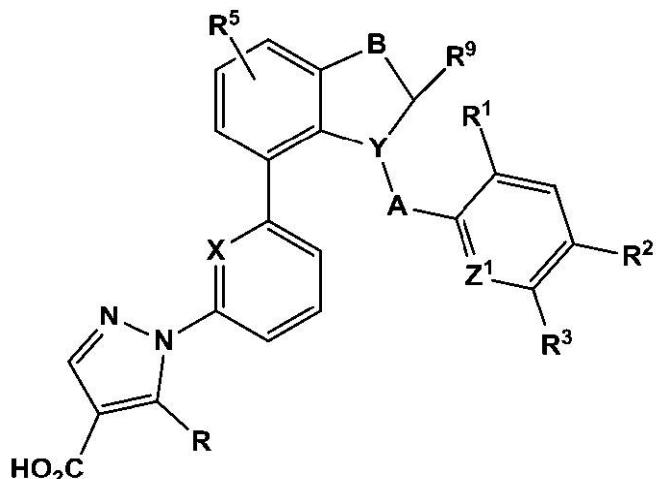
【補正の内容】

【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 C H であり；

Y は、 C H または N であり；

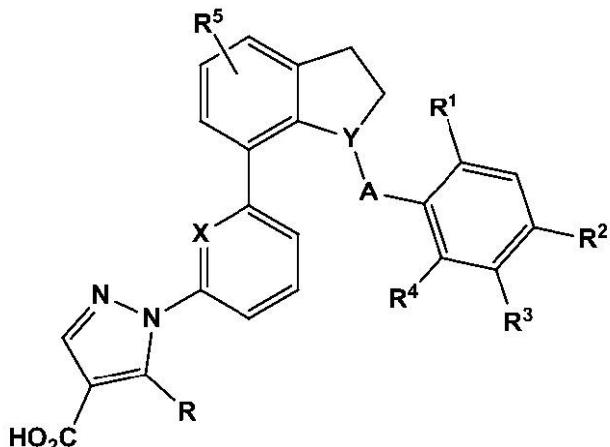
A は、 Y が C H のとき、 C H ₂ 、 O もしくは N (H) であり；またはA は、 Y が N のとき、 C H ₂ であり；B は、 O または C R ⁷ R ⁸ であり；Z ¹ は、 C R ⁴ または N であり；R は、水素、 C ₁ ~ C ₄ アルキル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルであり；R ¹ は、水素、ハロゲン、 C ₁ ~ C ₄ アルキルまたはトリフルオロメチルであり；R ² は、 C ₁ ~ C ₄ アルキル、 C ₃ ~ C ₆ シクロアルキル、ハロ C ₁ ~ C ₄ アルキル、 C (O) C ₁ ~ C ₄ アルキル、 S (O) ₂ C ₁ ~ C ₄ アルキル、 C (O) C ₃ ~ C ₆ シクロアルキル、 C (O) ハロ C ₁ ~ C ₄ アルキル、 C (O) C ₁ ~ C ₄ アルコキシ、 C (O) C ₁ ~ C ₄ アルケノキシ、ヘテロアリール、または C O (O) ₂ 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 ₁ ~ C ₄ アルコキシ、または C ₃ ~ C ₆ 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 ₁ ~ C ₄ アルキル置換基で置換されていてもよく；R ³ は、水素、ハロゲンまたは C ₁ ~ C ₄ アルキルであり；あるいはR ² および R ³ は組み合わさって、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 ⁴ は、水素または C ₁ ~ C ₄ アルキルであり；R ⁵ は、水素、ハロゲン、 C ₁ ~ C ₄ アルキルまたは C ₃ ~ C ₆ シクロアルキルであり；R ⁷ は、水素もしくは C ₁ ~ C ₄ アルキルであり；またはR ⁷ および R ⁹ は、それらが結合する環原子と組み合わさって、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 (Ia) 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、 $C(O)H$ $C_1 \sim C_4$ 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 は組み合わさって、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^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。

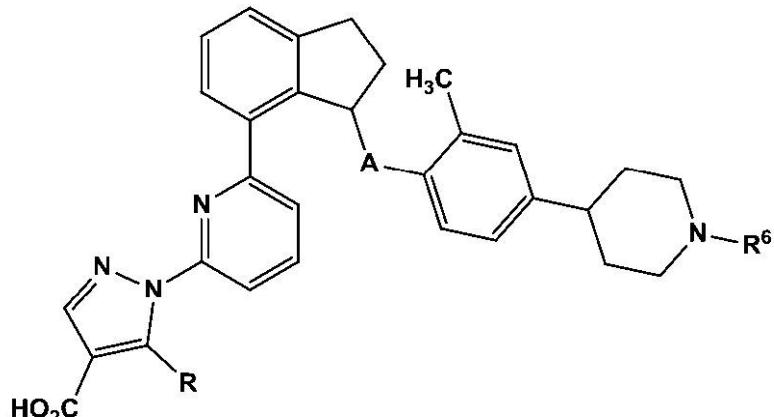
【請求項 6】

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、C H₂ 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；

R⁶ 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)C₁ ~ C₄ 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 - 1 H - インデン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 H - 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、テノン囊下注射、前房内注射、硝子体内注射、視神経管内注射、結膜囊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、シルデナフィル、タadalafil、およびバルデナ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
40-3 (+)	0.5
41. b). (-)	18
41. b). (+)	0.5
42. b). (-)	93
42. b). (+)	0.5
43 (+)	1
43 (-)	23
44 (+)	0.5
44 (-)	9.9

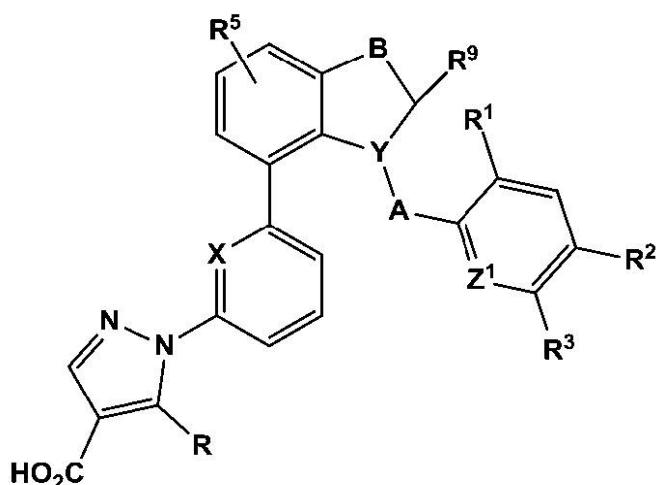
63a	2
63b	60
64-1	2
64-2	3
64-3	1
64-4	0.5
64-5	0.5
64-6	1.4
64-7	0.5
64-8	0.5

本発明は、以下の態様を含む。

[1]

式 (I) の化合物

【化248】



(I)

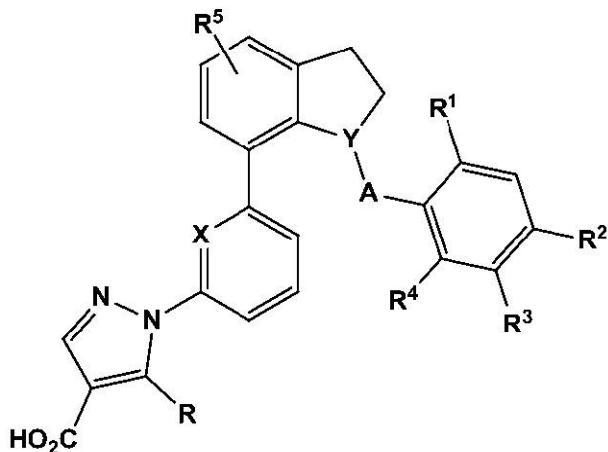
またはその薬学的に許容される塩(式中、Xは、NまたはCHであり；Yは、CHまたはNであり；Aは、YがCHのとき、CH₂、OもしくはN(H)であり；またはAは、YがNのとき、CH₂であり；Bは、OまたはCR⁷R⁸であり；Z¹は、CR⁴またはNであり；Rは、水素、C₁～C₄アルキル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルであり；R¹は、水素、ハロゲン、C₁～C₄アルキルまたはトリフルオロメチルであり；R²は、C₁～C₄アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、ハロC₁～C₄アルキル、C(O)C₁～C₄アルキル、S(O), C₁～C₄アルキル、C(O)C₃～C₆シクロアルキル、C(O)ハロC₁～C₄アルキル、C(O)C₁～C₄アルコキシ、C(O)C₁～C₄アルケノキシ、ヘテロアリール、またはCO(O), 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もよく、各アルキルまたはアルコキシは、ヒドロキシル、C₁～C₄アルコキシ、またはC₃～C₆シクロアルキルにより置換されてもよく、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C₁～C₄アルキル置換基で置換されてもよく；R³は、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；あるいはR²およびR³は組み合わさって、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；R⁴は、水素またはC₁～C₄アルキルであり；R⁵は、水素、ハロゲン、C₁～C₄アルキルまたはC₃～C₆シクロアルキルであり；R⁷は、水素もしくはC₁～C₄アルキルであり；またはR⁷およびR⁹は、それらが結合する環原子と組み合わさって、炭素-炭素二重結合を形成し；R⁸は、水素またはC₁～C₄アルキルであり；

R⁹ は、水素またはC₁～C₄アルキルである)。

[2]

式(Ia)の化合物

【化249】



(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、CH₂、OもしくはN(H)であり；または

Aは、YがNのとき、CH₂であり；

Rは、水素、C₁～C₄アルキルまたはトリフルオロメチルであり；

R¹は、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R²は、C₁～C₄アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、ハロC₁～C₄アルキル、C(O)C₁～C₄アルキル、C(O)C₃～C₆シクロアルキル、C(O)ハロC₁～C₄アルキルまたはC(O)C₁～C₄アルコキシでN-置換されているピペリジニルであり；

R³は、水素またはC₁～C₄アルキルであり；あるいは

R²およびR³は組み合わさって、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；

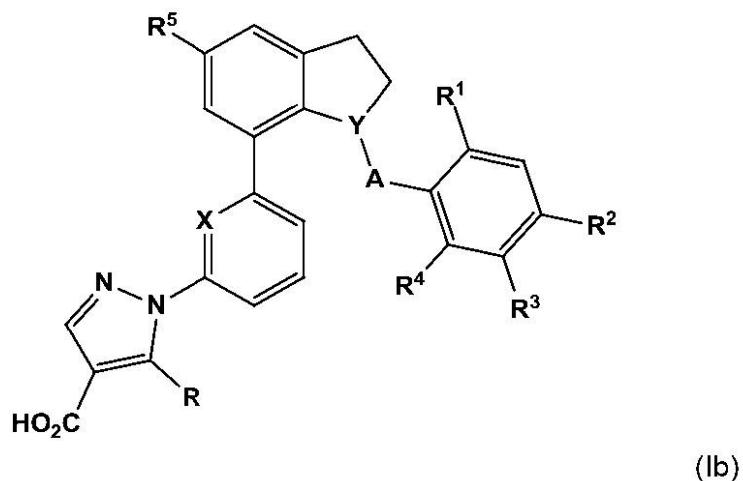
R⁴は、水素またはC₁～C₄アルキルであり、

R⁵は、水素、ハロゲン、C₁～C₄アルキルまたはC₃～C₆シクロアルキルである)。

[3]

式(Ib)

【化250】



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CH₂である、[1]から[3]のいずれかに記載の化合物。

[7]

R²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)C₁~C₄アルキルである、[1]から[6]のいずれかに記載の化合物。

[8]

R¹が水素またはメチルであり；R³が水素、メチルまたはエチルであり、ここで、R¹またはR³の少なくとも1つが水素であり；R⁴が水素である、[1]から[7]のいずれかに記載の化合物。

[9]

R¹がメチルであり、R³およびR⁴が水素である、[1]から[7]のいずれかに記載の化合物。

[10]

R¹およびR⁴が水素であり、R³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。

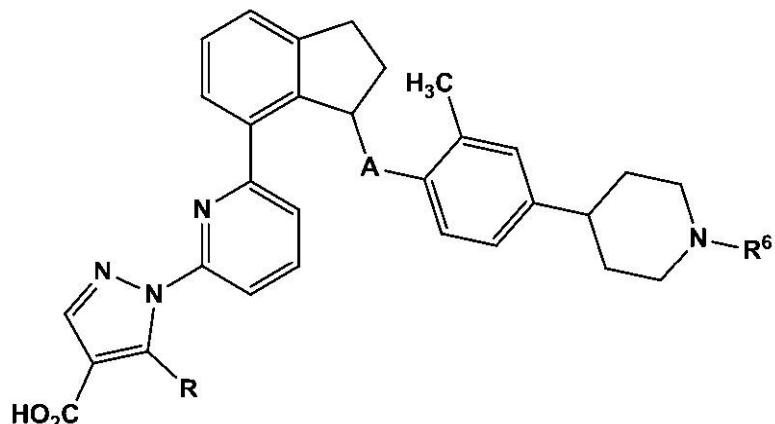
[13]

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(Ii)の化合物

【化251】



(II)

(式中、

Aは、O、CH₂またはNHであり；

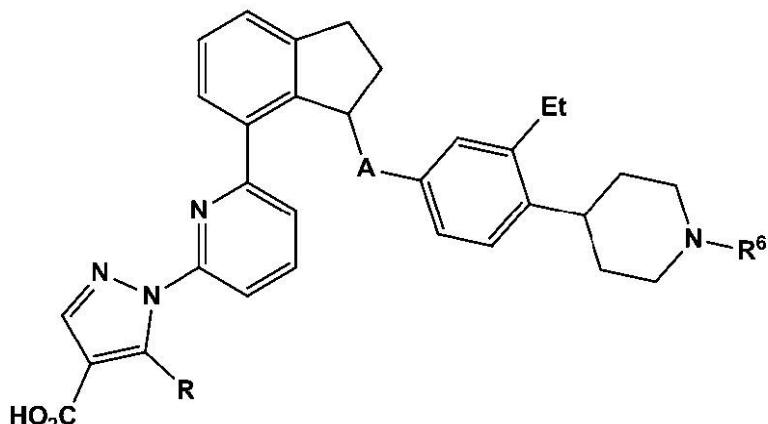
Rは、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり；

R⁶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)C₁~C₄アルキルである)である、[1]または[2]に記載の化合物。

[15]

式(III)の化合物

【化252】



(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；

R⁶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)C₁~C₄アルキルである)である、[1]または[2]に記載の化合物。

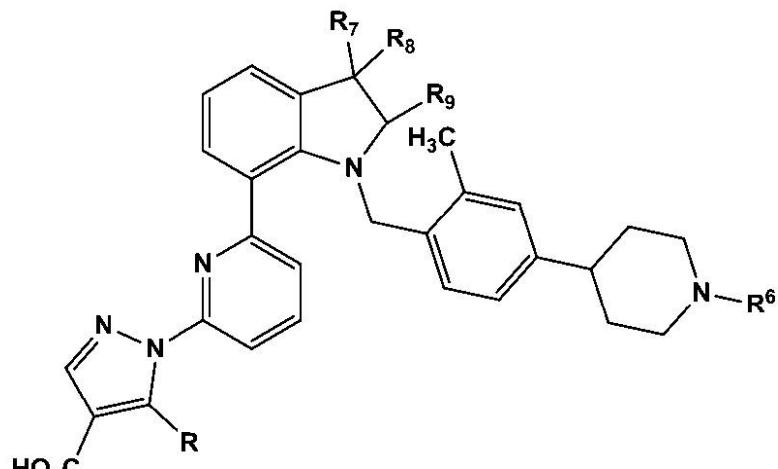
[16]

AがNHであり、Rがメチルまたはエチルであり、R⁶が、C(O)シクロプロピル、またはC(O)C₁~C₄アルキルである、[14]または[15]に記載の化合物。

[17]

式(IV)の化合物

【化253】



(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；R⁶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)C₁~C₄アルキルであり；R⁷、R⁸およびR⁹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。

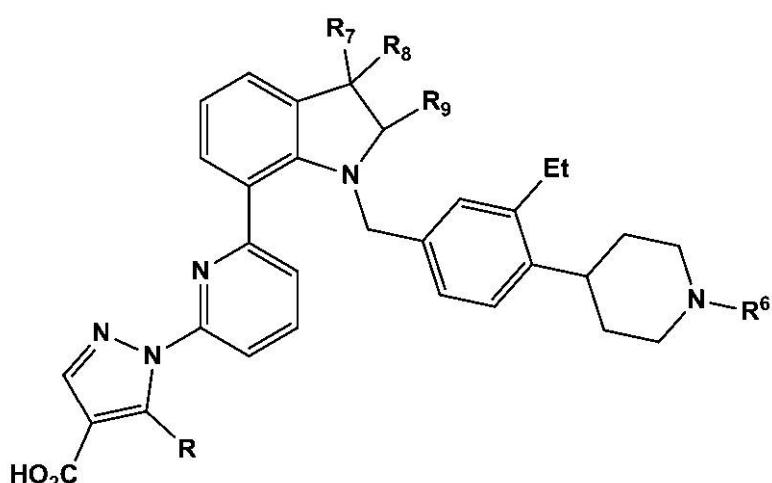
[18]

Rがメチルまたはエチルであり、R⁶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。

[19]

式(V)の化合物

【化254】



(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；R⁶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)C₁~C₄アルキルであり；R⁷、R⁸およびR⁹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。

[20]

Rがメチルまたはエチルであり、R⁶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。

[21]

[1]から[20]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。

[22]

有効量の[1]から[20]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。

[23]

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20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。

[24]

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、結膜囊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、[23]に記載の方法。

[25]

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、[23]または[24]のいずれかに記載の方法。

[26]

PDE-V阻害剤を患者の患眼に投与することをさらに含む、[23]から[25]のいずれかに記載の方法。

[27]

前記PDE-V阻害剤が、シルデナフィル、タadalafil、およびバルデナフィルから選択される、[26]に記載の方法。