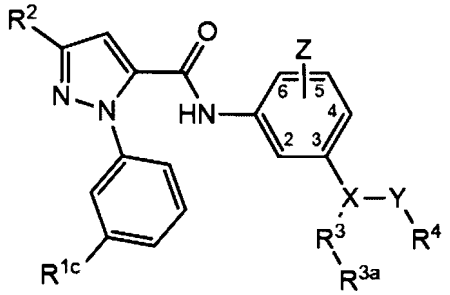
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和3年12月9日(2021.12.9)

【公開番号】特開2021-169499(P2021-169499A)
【公開日】令和3年10月28日(2021.10.28)
【年通号数】公開・登録公報2021-052
【出願番号】特願2021-116716(P2021-116716)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 231/14 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 231/56 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 401/04 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 401/12 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 401/14 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 403/04 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 403/12 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 405/04 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 405/12 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 409/04 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 413/04 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 417/04 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 417/12 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 231/14 ＣＳＰ
Ｃ０７Ｄ 231/56 Ｆ
Ｃ０７Ｄ 401/04
Ｃ０７Ｄ 401/12
Ｃ０７Ｄ 401/14
Ｃ０７Ｄ 403/04
Ｃ０７Ｄ 403/12
Ｃ０７Ｄ 405/04
Ｃ０７Ｄ 405/12
Ｃ０７Ｄ 409/04
Ｃ０７Ｄ 413/04
Ｃ０７Ｄ 417/04
Ｃ０７Ｄ 417/12

【手続補正書】
【提出日】令和3年10月4日(2021.10.4)
【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ＩＩによって表される化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

【化１】



（Ⅱ）

式中、

Ｘは、ＣＨ、Ｃ（ＯＨ）、Ｃ（Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）、－Ｃ（ＮＨ$_2$）、－Ｃ（ＮＲ^{a}Ｒ^b）、またはＮを表し、

－Ｙ－Ｒ^{4}は、－（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）－Ｒ^4、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－Ｒ^4、－ＣＨ$_2$ＮＨ－Ｒ^4、－ＣＨ$_2$Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）－Ｒ^4、－ＣＲ^{a}Ｒ^b－Ｒ^4、－ＮＨ－Ｒ^4、－ＮＨＣＨ$_2$－Ｒ^4、－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｒ^4、－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）－Ｒ^4、－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）ＣＨ$_2$－Ｒ^4、－Ｎ（（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＨ）－Ｒ^4、－Ｎ［（Ｃ$_3$－Ｃ$_8$）シクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル］Ｒ^4、－ヘテロシクリル－Ｒ^4、－ＯＲ^4、－ＯＣＨ$_2$－Ｒ^4、または－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{4}を表し、前記－（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）－Ｒ^{4}の（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル部分は任意選択で置換され、

Ｚは存在しないか、またはハロ及び（Ｃ$_3$－Ｃ$_8$）シクロアルキルからなる群から独立して選択される１つ以上の置換基を表し、

Ｒ^{1c}は、アミノ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＣＯＮＲ^{a}Ｒ^b、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ（ＯＨ）、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ（Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ（Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル）、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ（Ｃ（Ｏ）Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）、または－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ（Ｃ（Ｏ）（ＯＣＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）ＯＣ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）を表し、

Ｒ^{2}は、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）フルオロアルキル、－ＣＯＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、またはシアノを表し、

Ｒ^{3}は、－ＮＨ－、－Ｏ－、任意選択で置換されたアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルを表し、

Ｒ^{3a}は存在しないか、またはハロ、ヒドロキシ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アミノ、アミノ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、シアノ、－ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、（ＣＨ$_2$）$_r$ＯＲ^a、（ＣＨ$_2$）$_r$ＮＲ^{a}Ｒ^b、ＮＲ^{a}Ｃ（Ｏ）Ｒ^b、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、ＮＲ^{a}Ｒ^{b}およびＯＣＨ$_2$Ｒ^{a}からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基を表すか、あるいは代替的に、Ｒ^{3a}は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を含有する５または６員芳香族複素環であり、

Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシ、任意選択で置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、任意選択で置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_8$）シクロアルキル、ヘテロシクリル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_3$－Ｃ$_8$）シクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）ＯＨ、－ＣＨ（ＮＨ$_2$）ＣＨ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、任意選択で置換されたアリール、ヘテロアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－ＣＨ$_2$Ｓ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、アミノ、もしくはシアノを表し、

各Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、独立して、Ｈ、（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキル、（アリール（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^c、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^c、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{c}であり、

各R^c及びR^dは、独立して、Hまたは（C_1－C_8）アルキルであり、
ｒは、各出現に関して独立して、０、１、２、または３であり、かつ
任意のキラル中心の立体化学的構造はＲ、Ｓ、またはＲ及びＳの混合物であり、
さらに、任意選択の置換基はいずれも、ハロゲン、（C_1－C_8）アルキル、アリール（C_1－C_8）アルキル、ヒドロキシ、（C_1－C_8）アルコキシ、アミノ、オキソ（＝Ｏ）およびシアノから選択される、
前記化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
前記式II中、
Ｘは、ＣＨ、Ｃ（ＯＨ）または－Ｃ（NH_2）を表し、
－Ｙ－R^4は、－（（C_1－C_6）アルキル）－R^4、－ＮＨ－R^4、－ＮＨＣH_2－R^4、－ＯR^4または－ＯＣH_2－R^4を表し
Ｚは存在しないか、またはハロを表し、
R^{1c}は、アミノ（C_1－C_6）アルキルを表し、
R^2は、（C_1－C_6）フルオロアルキルを表し、
R^3は、任意選択で置換されたアリールまたは任意選択で置換されたヘテロアリールを表し、
R^{3a}は存在しないか、またはヒドロキシ、（C_1－C_6）アルコキシ、アミノおよびシアノからなる群から独立して選択される１つ以上の置換基を表し、
R^4は、任意選択で置換された（C_3－C_8）シクロアルキル、または任意選択で置換された（C_3－C_8）シクロアルキル（C_1－C_6）アルキルを表す、
請求項１に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
前記式II中、
Ｘは、ＣＨ、Ｃ（ＯＨ）または－Ｃ（NH_2）を表し、
－Ｙ－R^4は、－（（C_1－C_6）アルキル）－R^4、－ＮＨ－R^4、－ＮＨＣH_2－R^4、または－ＯＣH_2－R^4を表し
Ｚは存在しないか、またはハロを表し、
R^{1c}は、アミノ（C_1－C_6）アルキル、または－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2を表し、
R^2は、（C_1－C_6）フルオロアルキル、－ＣＯNH_2、またはシアノを表し、
R^3は、任意選択で置換されたアリールまたは任意選択で置換されたヘテロアリールを表し、
R^{3a}は存在しないか、またはハロ、ヒドロキシ、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）アルコキシ、アミノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、シアノ、－ＮＨＣ（Ｏ）（C_1－C_6）アルキル、および－SO_2NH_2からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基を表し、
R^4は、任意選択で置換された（C_3－C_8）シクロアルキル、または（C_3－C_8）シクロアルキル（C_1－C_6）アルキルを表す、
請求項１に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
ＸがＣＨを表す、請求項１～３のいずれかに記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５】
Ｘが－ＣNH_2を表す、請求項１～３のいずれかに記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６】
ＸがＣＯＨを表す、請求項１～３のいずれかに記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
－Ｘ－Ｙ－が、－ＣＨＮＨＣH_2－、－ＣＨＣH_2ＣH_2－、－Ｃ（ＯＨ）ＣH_2ＣＨ

$_2$－または－ＣＨＯＣＨ$_2$－を表す、請求項１～３のいずれかに記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

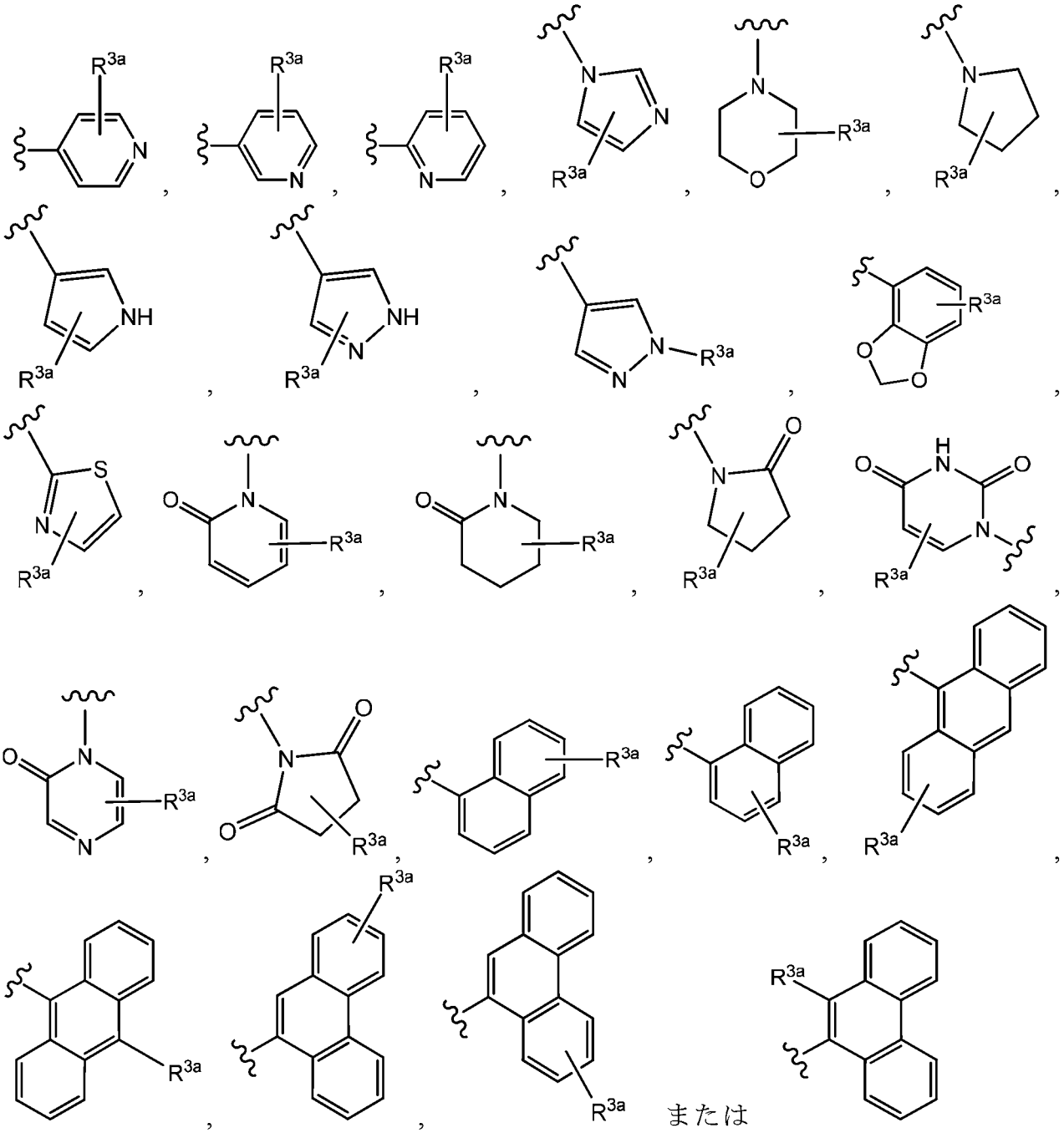
【請求項８】

Ｒ^{3}がフェニレン－Ｒ$^{3\ a}$を表す、請求項１～７のいずれかに記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項９】

－Ｒ^3－Ｒ$^{3\ a}$が、

【化２】



を表す、請求項１および４～７のいずれかに記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１０】

Ｒ$^{3\ a}$が存在しない、請求項１～９のいずれかに記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１１】

R^3がフェニルであり、かつR^{3a}がオルト、メタ、またはパラ－ＯＨであるか、R^3がフェニルであり、かつR^{3a}がオルト、メタ、またはパラ－NH_2であるか、またはR^3がフェニルであり、かつR^{3a}がオルト、メタ、またはパラ－ＣＮである、請求項１～８および１０のいずれかに記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１２】

Ｚが存在しないか、フルオロ、クロロ、または２－Ｆ、３－Ｆ、５－Ｆ、６－Ｆ、６－Ｃｌ、または５－（C_3－C_8）シクロアルキルを表し、任意選択で、Ｚが６－Ｆを表す、請求項１および３～１１のいずれかに記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

R^{1c}が、アミノメチルを表す、請求項１～１２のいずれかに記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１４】

R^2が、－CF_3、－$CONH_2$、またはシアノである、請求項１および３～１３のいずれかに記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１５】

R^4がシクロプロピルである、請求項１～１４のいずれかに記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１６】

請求項１～１５のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物であって、
任意選択で、非経口投与用に製剤化されるか、または経口投与用に製剤化され、
任意選択で、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態の予防処置または治療処置用に製剤化される、前記薬学的組成物。

【請求項１７】

望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態を治療または予防に使用するための、請求項１～１６のいずれか１項に記載の前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１８】

望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる前記疾患または病態が、卒中、炎症、再灌流傷害、急性心筋梗塞、深部静脈血栓、線維素溶解性治療後の病態、扁桃炎、浮腫、血管浮腫、遺伝性血管浮腫、敗血症、関節炎、出血、心肺バイパス中の失血、炎症性腸疾患、真性糖尿病、網膜症、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑変性症、加齢黄斑浮腫、加齢黄斑変性症、増殖性網膜症、神経障害、高血圧症、脳浮腫、増加したアルブミン排泄、顕性アルブミン尿、及び腎症からなる群から選択される、請求項１７に記載の使用のための前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１９】

望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる前記疾患または病態が、血管浮腫である、請求項１７に記載の使用のための前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２０】

望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる前記疾患または病態が、遺伝性血管浮腫である、請求項１７に記載の使用のための前記化合物またはその薬学的に許容される塩。