

【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26年3月27日(2014.3.27)

【公表番号】特表2013-527162(P2013-527162A)

【公表日】平成25年6月27日(2013.6.27)

【年通号数】公開・登録公報2013-034

【出願番号】特願2013-506723(P2013-506723)

【国際特許分類】

C 07 D 409/14 (2006.01)

C 07 D 451/06 (2006.01)

A 61 K 31/506 (2006.01)

A 61 K 31/46 (2006.01)

A 61 K 31/497 (2006.01)

A 61 K 31/501 (2006.01)

A 61 K 31/4545 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 5/08 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 3/08 (2006.01)

A 61 P 21/04 (2006.01)

A 61 P 15/00 (2006.01)

A 61 P 3/04 (2006.01)

A 61 P 3/06 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 1/16 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 25/18 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 31/18 (2006.01)

A 61 P 25/16 (2006.01)

A 61 P 25/14 (2006.01)

A 61 P 1/18 (2006.01)

A 61 P 27/06 (2006.01)

A 61 P 25/22 (2006.01)

A 61 P 25/24 (2006.01)

A 61 P 25/30 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 19/10 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 27/02 (2006.01)

A 61 P 9/12 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 17/00 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 409/14 C S P

C 07 D 451/06

A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/46	
A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	5/08	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/08	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/04	

【手続補正書】

【提出日】平成26年2月3日(2014.2.3)

【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

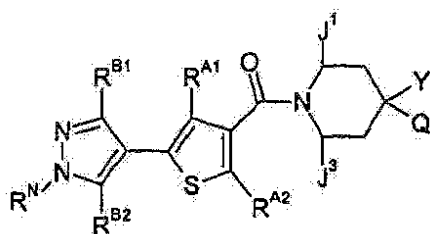
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式の化合物から選択される化合物、並びに薬学的に許容されるその塩、水和物及び溶媒和物

【化 1】



[式中、

-J¹及び-J³は一緒になって、-CH₂CH₂-若しくは-CH₂-を形成し、又は

-J¹は-Hであり、-J³は-Hであり、

-Qは、独立に、C₅~₁₀ヘテロアリールであり、n個の置換基-R^Fを有し、

nは、独立に、0、1、2又は3であり、

各-R^Fは、独立に、-R^Z、-F、-Cl、-CF₃、-OH、-OR^Z、-OCF₃、-CN、-NH₂、-NHR^{ZZ}、-NR^{ZZ}₂、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ又はアゼピノであり、
各-R^Zは、独立に、飽和脂肪族C₁~₆アルキル又は飽和C₃~₆シクロアルキルであり、-F、-OH、-OR^{ZZ}、-OCH₂F、-OCHF₂及び-OCF₃から選択される一つ又は複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

各-R^{ZZ}は、独立に、飽和脂肪族C₁~₄アルキルであり、

各アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ及びアゼピノは、一つ又は複数の飽和脂肪族C₁~₄アルキル基で場合により置換されていてもよく、

-Yは、独立に、-Y¹、-Y²、-Y³、-Y⁴、-Y⁵、-Y⁶又は-Y⁷であり、

-Y¹は、独立に、-OHであり、

-Y²は、独立に、-Y^{2A}、-Y^{2B}、-Y^{2C}又は-Y^{2D}であり、

-Y³は、独立に、-Y^{3A}、-Y^{3B}、-Y^{3C}又は-Y^{3D}であり、

-Y⁴は、独立に、-F又は-Clであり、

-Y⁵は、独立に、-CNであり、

-Y⁶は、独立に、-NH₂であり、

-Y⁷は、独立に、-Y^{7A}、-Y^{7B}又は-Y^{7C}であり、

-Y^{2A}は、独立に、-OR^{YA}であり、

-Y^{2B}は、独立に、-OR^{YB}であり、

-Y^{2C}は、独立に、-OR^{YC}であり、

-Y^{2D}は、独立に、-OR^{YD}であり、

-Y^{3A}は、独立に、-R^{YA}であり、

-Y^{3B}は、独立に、-R^{YB}であり、

-Y^{3C}は、独立に、-R^{YC}であり、

-Y^{3D}は、独立に、-R^{YD}であり、

-Y^{7A}は、独立に、-NHR^{YA}、-NHR^{YB}、-NHR^{YC}又は-NHR^{YD}であり、

-Y^{7B}は、独立に、-NR^{YA}₂、-NR^{YB}₂、-NR^{YC}₂、-NR^{YD}₂、-NR^{YAR}^{YB}、-NR^{YAR}^{YC}、-NR^{YAR}^{YD}、-NR^{YBR}^{YC}、-NR^{YBR}^{YD}又は-NR^{YCR}^{YD}であり、

-Y^{7C}は、独立に、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ又はアゼピノであり、一つ又は複数の基-Y^{7X}で場合により置換されていてもよく、各-Y^{7X}は、独立に、飽和脂肪族C₁~₄アルキルであり、

各-R^{YA}は、独立に、飽和脂肪族C₁~₆アルキルであり、

各-R^{YB}は、独立に、飽和脂肪族ハロ-C₁~₆アルキルであり、

各-R^{YC}は、独立に、飽和脂肪族ヒドロキシ-C₁~₆アルキルであり、

各-R^{YD}は、独立に、飽和C₃~₆シクロアルキルであり、

-R^{A1}は、独立に、-H又は-R^{AA}であり、

-R^{A2}は、独立に、-H又は-R^{AA}であり、

各- R^{AA} は、独立に、- R^{AA1} 、- R^{AA2} 又は- R^{AA3} であり、
 各- R^{AA1} は、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、一つ又は複数の基-Fで場合により置換されていてもよく、
 各- R^{AA2} は、独立に、-F又は-Clであり、
 各- R^{AA3} は、独立に、-CNであり、
 - R^{B1} は、独立に、-H又は- R^{BB} であり、
 - R^{B2} は、独立に、-H又は- R^{BB} であり、
 各- R^{BB} は、独立に、- R^{BB1} 、- R^{BB2} 又は- R^{BB3} であり、
 各- R^{BB1} は、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、一つ又は複数の基-Fで場合により置換されていてもよく、
 各- R^{BB2} は、独立に、-F又は-Clであり、
 各- R^{BB3} は、独立に、-CNであり、
 - R^N は、独立に、-H又は- R^{NN} であり、
 - R^{NN} は、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 4$ アルキルである]。

【請求項 2】

- J^1 及び- J^3 が一緒になって、-CH₂CH₂-を形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

-Y及び-CH₂CH₂-架橋が、ピペリジン環の同じ面上に位置する、請求項2に記載の化合物。

【請求項 4】

-Y及び-CH₂CH₂-架橋が、ピペリジン環の反対の面上に位置する、請求項2に記載の化合物。

【請求項 5】

- J^1 が-Hであり、- J^3 が-Hである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 6】

-Qが、独立に、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ビリジル、ピリミジニル、ピリダジニル又はピラジニルであり、n個の置換基- R^F を有する、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】

-Qが、独立に、ビリジルであり、n個の置換基- R^F を有する、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

-Qが、独立に、ピリド-2-イルであり、n個の置換基- R^F を有する、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

-Qが、独立に、ピリミジニルであり、n個の置換基- R^F を有する、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

-Qが、独立に、ピリミジン-2-イルであり、n個の置換基- R^F を有する、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

-Qが、独立に、ピリミジン-4-イルであり、n個の置換基- R^F を有する、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

nが、独立に、0又は1である、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

nが、独立に、0である、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

各- R^F が、存在する場合には独立に、- R^Z 、-F、-Cl、-CF₃、-OH、-OR^Z、-OCF₃、-NH₂、-NHR^{ZZ}又は-NR^{ZZ}₂であり；

-各 R^Z は、独立に、非置換飽和脂肪族 $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

-各 R^{ZZ} は、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 4$ アルキルである、

請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

各 $-R^F$ が、存在する場合には独立に、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 又は $-NMe_2$ である、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

Y が、独立に、 $-OH$ である、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

Y が、独立に、 $-F$ である、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

Y が、独立に、 $-CN$ である、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

$-Y$ が、独立に、 $-Y^2$ であり；

$-Y^2$ が、独立に、 $-Y^{2A}$ であり；

$-Y^{2A}$ が、独立に、 $-OR^{YA}$ であり；

$-R^{YA}$ が、独立に、飽和脂肪族 $C_1 \sim 4$ アルキルである、

請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項20】

$-R^{A1}$ が、独立に、 $-H$ であり、

$-R^{A2}$ が、独立に、 $-H$ である、

請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

$-R^{B1}$ が、独立に、 $-H$ であり、

$-R^{B2}$ が、独立に、 $-H$ である、

請求項1から20のいずれか一項に記載の化合物。

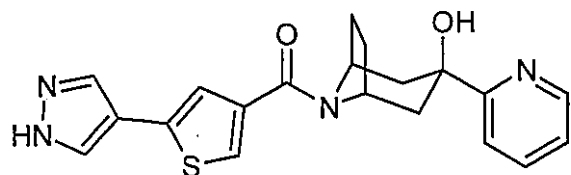
【請求項22】

$-R^N$ が、独立に、 $-H$ である、請求項1から21のいずれか一項に記載の化合物。

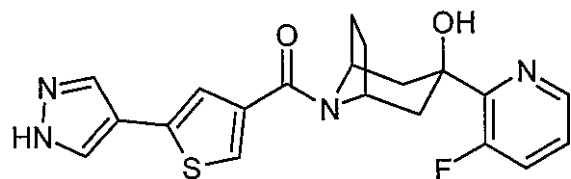
【請求項23】

次式の化合物から選択される、請求項1に記載の化合物、並びに薬学的に許容されるその塩、水和物及び溶媒和物：

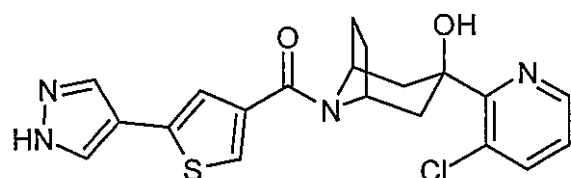
【化 2】



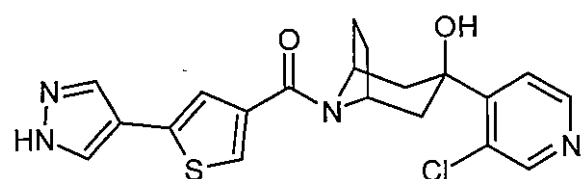
(XX-01),



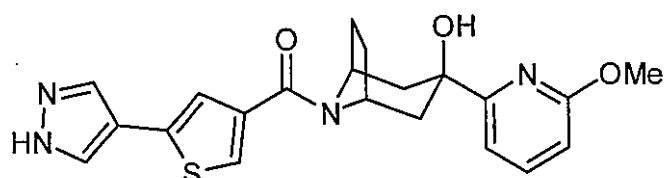
(XX-02),



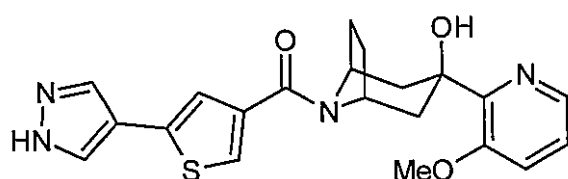
(XX-03),



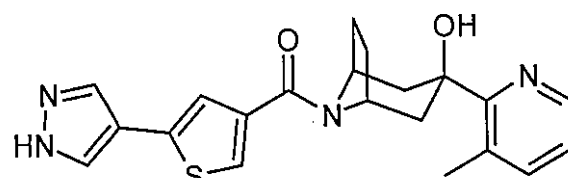
(XX-04),



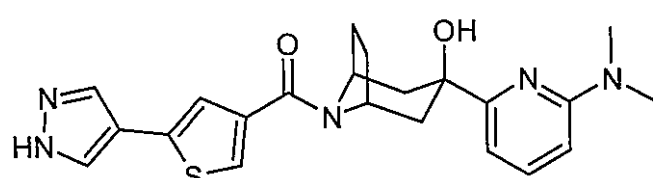
(XX-05),



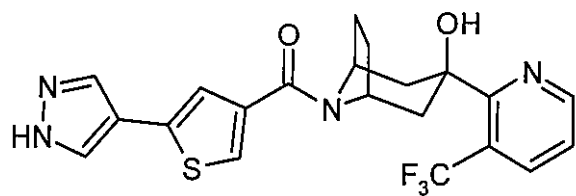
(XX-06),



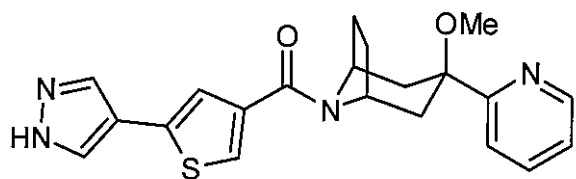
(XX-07),



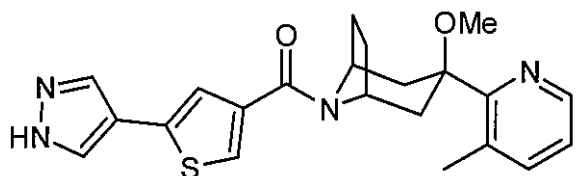
(XX-08),



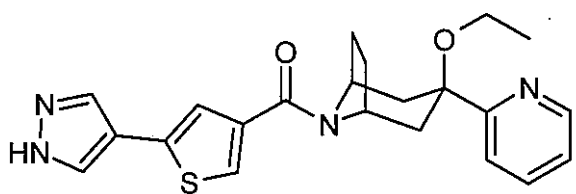
(XX-09)、



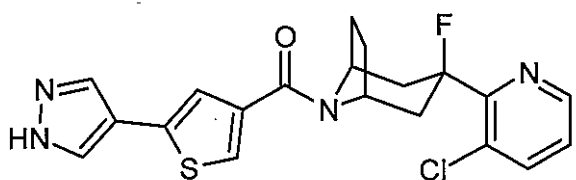
(XX-10)、



(XX-11)、

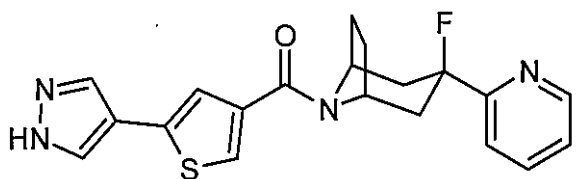


(XX-12)、



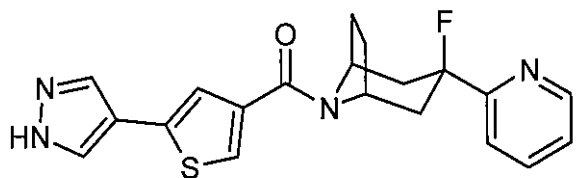
(XX-13)、

PA 混合物



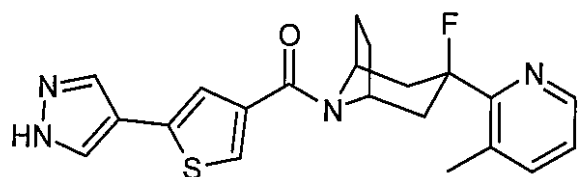
(XX-14)、

PA 異性体 1



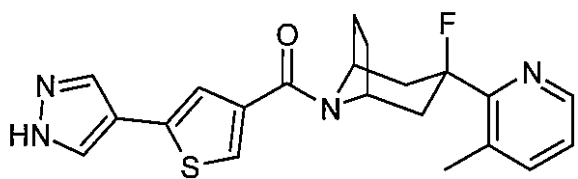
(XX-15)、

PA 異性体 2



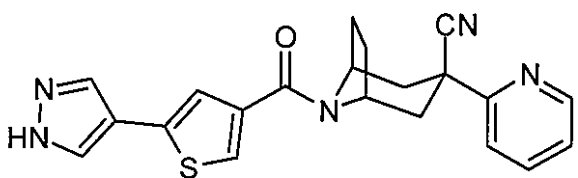
(XX-16)、

PA 異性体 1

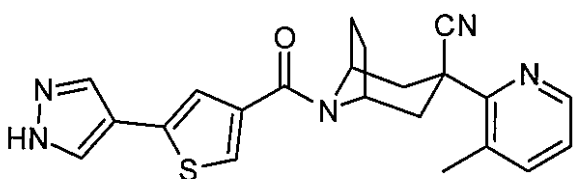


(XX-17)、

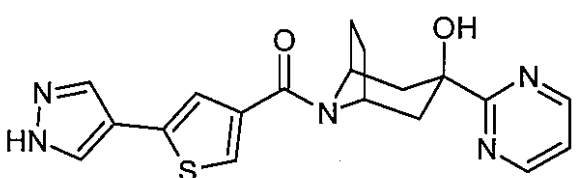
PA 異性体 2



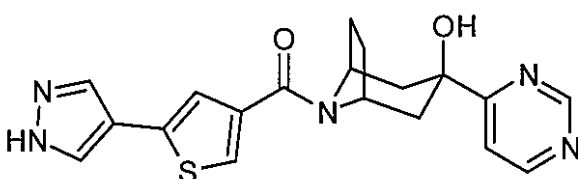
(XX-18)、



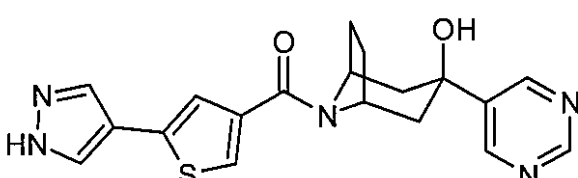
(XX-19)、



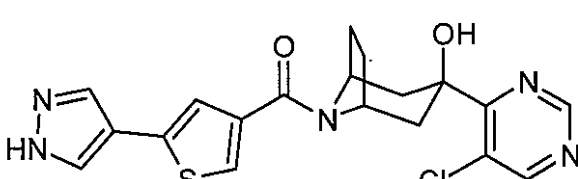
(XX-20)、



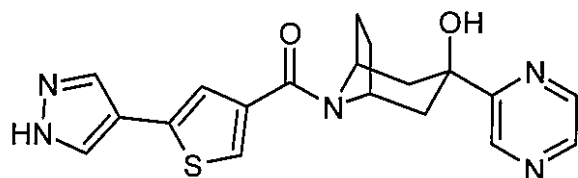
(XX-21)、



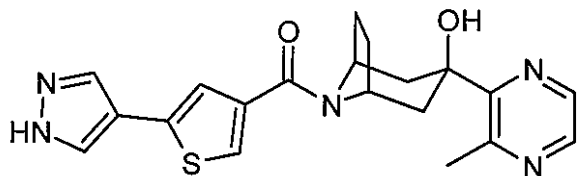
(XX-22)、



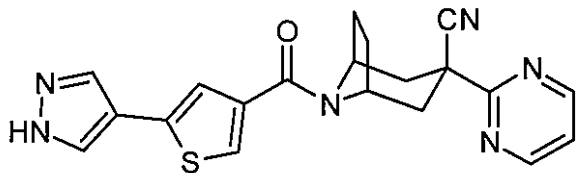
(XX-23)、



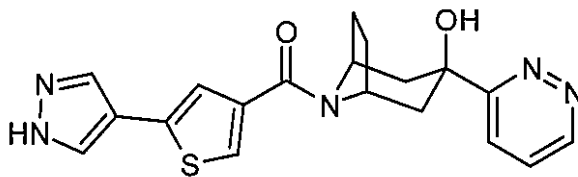
(XX-24)、



(XX-25)、

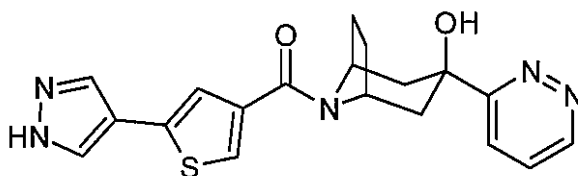


(XX-26)、



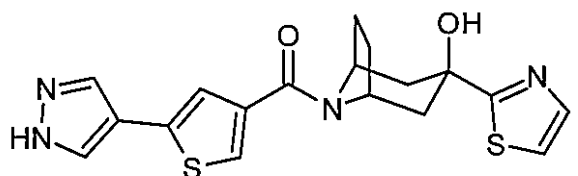
(XX-27)、

PA 異性体 1

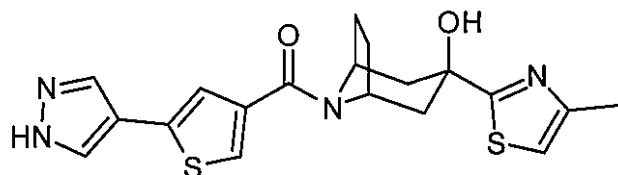


(XX-28)、

PA 異性体 2

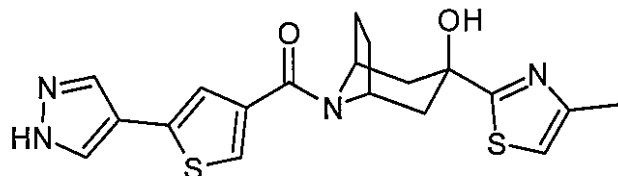


(XX-29)、



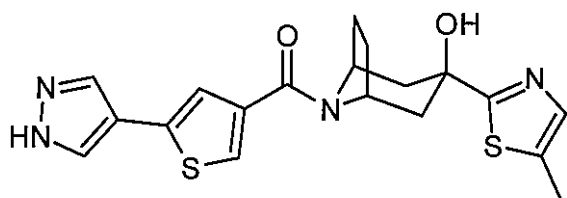
(XX-30)、

PA 異性体 1



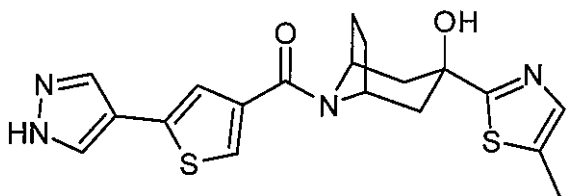
(XX-31)、

PA 異性体 2



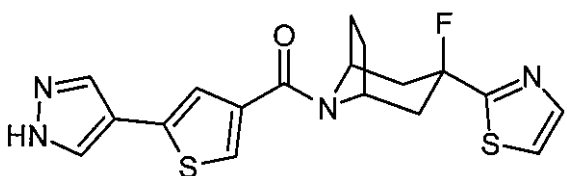
(XX-32)、

PA 異性体 1



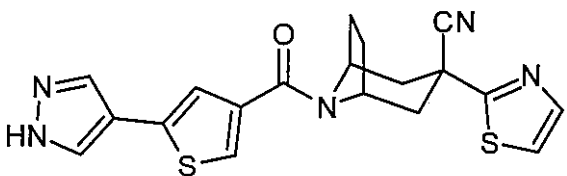
(XX-33)、

PA 異性体 2

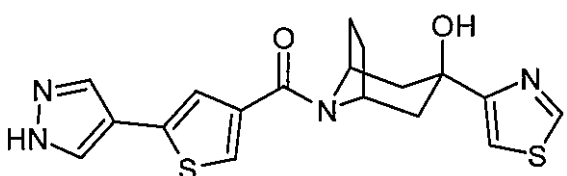


(XX-34)、

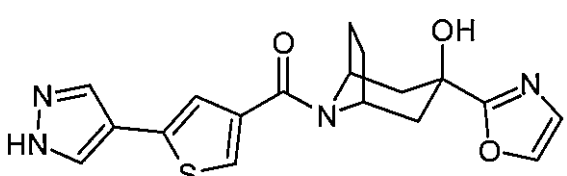
PA 異性体 1



(XX-35)、

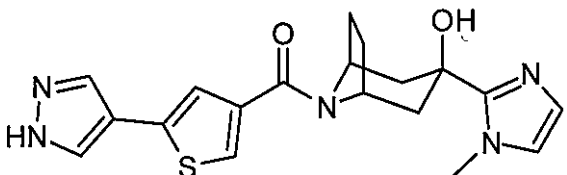


(XX-36)、

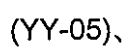
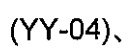
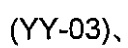
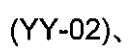
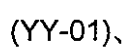
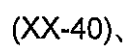
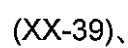


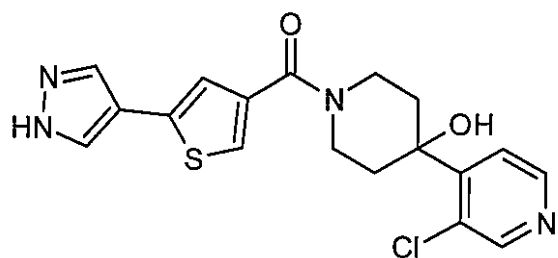
(XX-37)、

PA 混合物

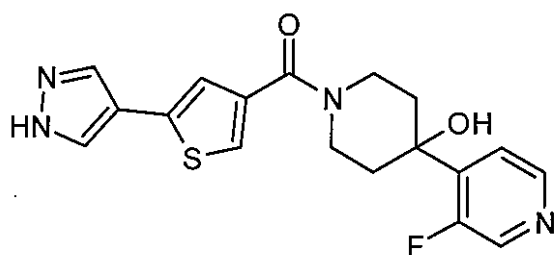


(XX-38)、

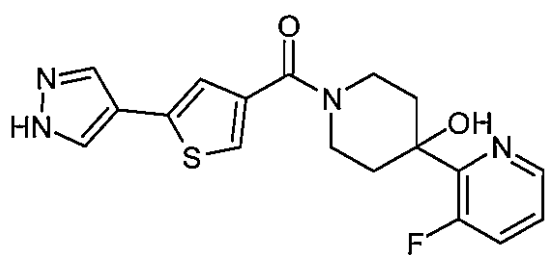




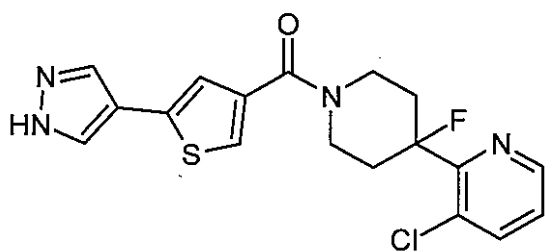
(YY-06)、



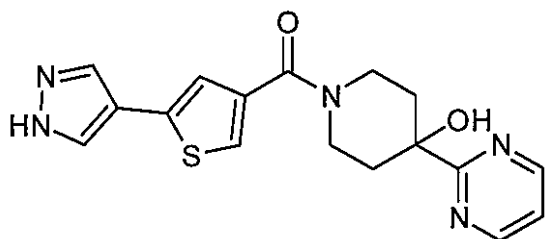
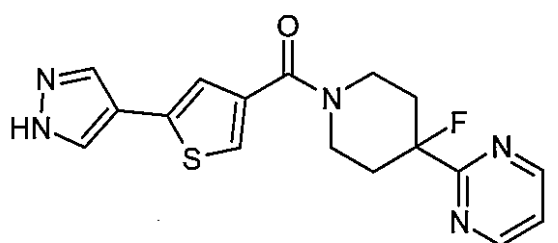
(YY-07)、



(YY-08)、



(YY-09)、

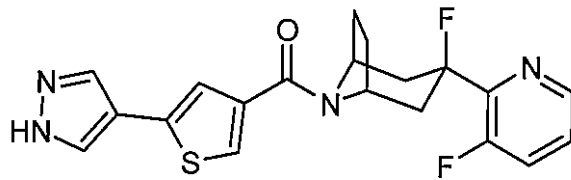
(YY-10)、
および

(YY-11).

【請求項 2 4】

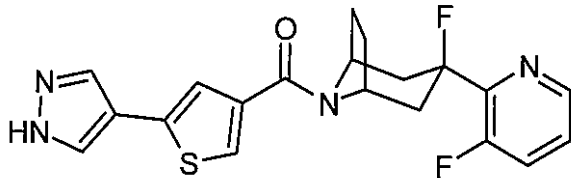
次式の化合物から選択される、請求項1に記載の化合物、並びに薬学的に許容されるその塩、水和物及び溶媒和物。

【化 3】

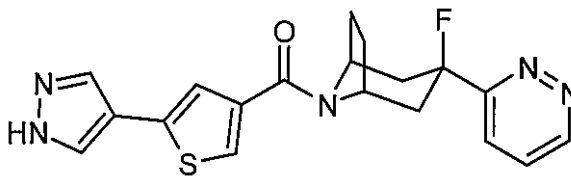


(XX-41)、

PA異性体 1

(XX-42)、
および

PA異性体 2



(XX-43).

PA異性体 1

【請求項 25】

請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 26】

請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物を薬学的に許容される担体又は賦形剤と混合するステップを含む、医薬組成物の調製方法。

【請求項 27】

細胞を有効量の請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物と接触させるステップを含む、前記細胞における11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型の機能をインビトロで阻害する方法。

【請求項 28】

療法によってヒト又は動物を治療する方法で使用するための、請求項25に記載の組成物。

【請求項 29】

療法による11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型の阻害によって緩和されるヒト又は動物の障害の治療又は予防方法において使用するための、請求項25に記載の組成物。

【請求項 30】

前記治療又は予防が、

- (1) クッシング症候群、
- (2) 2型糖尿病及び耐糖能障害、
- (3) 筋強直性ジストロフィー、プラダーウィリー、リボジストロフィー、多嚢胞性卵巣症候群、消化器系糖尿病などのインスリン抵抗症候群、
- (4) 肥満及び体重過多、
- (5) 脂質異常症を含む脂質障害、
- (6) 心筋梗塞及び末梢血管疾患を含むアテローム性動脈硬化症及びその続発症、
- (7) メタボリック症候群、
- (8) 脂肪性肝炎/脂肪肝及び非アルコール性脂肪性肝疾患、

(9)2型糖尿病、ブドウ糖不耐性及び老化、並びに精神障害及び統合失調症前症における認知機能障害、

(10)アルツハイマー病などの認知症、多発脳梗塞性認知症、レビー小体認知症、前頭側頭型認知症(ピック病を含む)、進行性核上性麻痺、コルサコフ症候群、ピンスワンガー病、HIV関連認知症、クロイツフェルトヤコブ病(CJD)、多発性硬化症、運動ニューロン疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、ニーマンピック病C型、正常圧水頭症及びダウン症候群、

(11)軽度認知障害(認知機能障害、非認知症)、

(12)脾疾患における細胞機能障害、

(13)緑内障、

(14)不安症、

(15)うつ病及び他の感情障害、一般的な(メランコリー型)及び非定型うつ病、気分変調症、分娩後うつ病、双極性感情障害、薬物誘発性感情障害、不安症、外傷後ストレス障害、パニック、恐怖症、

(16)せん妄及び急性錯乱状態、

(17)炎症性疾患、

(18)骨粗鬆症、

(19)心筋梗塞、例えば、心筋梗塞後の左心室機能障害を予防するため、又は

(20)脳卒中、例えば、心血管発作後の虚血性ニューロン欠損を制限するため；
又は：

(1)高血糖症、

(2)ブドウ糖不耐性及び耐糖能障害、

(3)インスリン抵抗性、

(4)高脂血症、

(5)高トリグリセリド血症、

(6)高コレステロール血症、

(7)低HDLレベル、

(8)高LDLレベル、

(9)血管再狭窄、

(10)腹部肥満、

(11)神経変性疾患、

(12)網膜症、

(13)神経障害、

(14)高血圧、又は

(15)インスリン抵抗性が構成要素となる他の疾患；

又は：

喘息、慢性閉塞性肺疾患、皮膚疾患、関節リウマチ及び他の関節症、炎症性腸疾患、並びに巨細胞関節炎/リウマチ性多発筋痛などの炎症性疾患を治療するために使用されるグルココルチコイドの有害作用；

又は：

2型糖尿病及び肥満などの障害、並びにインスリン抵抗性、高血圧、脂質障害、及び虚血性(冠動脈)心疾患などの心血管障害を含む関連障害を含むメタボリック症候群；

又は：

アルツハイマー病を含む軽度認知障害及び初期認知症などのCNS障害の治療又は予防である、請求項25に記載の組成物。

【請求項31】

11 -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型の阻害によって緩和されるヒト又は動物の障害の治療又は予防のための医薬品の製造における、請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項32】

前記治療又は予防が、

- (1) クッシング症候群、
- (2) 2型糖尿病及び耐糖能障害、
- (3) 筋強直性ジストロフィー、プラダーウィリー、リボジストロフィー、多嚢胞性卵巣症候群、消化器系糖尿病などのインスリン抵抗症候群、
- (4) 肥満及び体重過多、
- (5) 脂質異常症を含む脂質障害、
- (6) 心筋梗塞及び末梢血管疾患を含むアテローム性動脈硬化症及びその続発症、
- (7) メタボリック症候群、
- (8) 脂肪性肝炎/脂肪肝及び非アルコール性脂肪性肝疾患、
- (9) 2型糖尿病、ブドウ糖不耐性及び老化、並びに精神障害及び統合失調症前症における認知機能障害、
- (10) アルツハイマー病などの認知症、多発脳梗塞性認知症、レビー小体認知症、前頭側頭型認知症(ピック病を含む)、進行性核上性麻痺、コルサコフ症候群、ビンスワンガー病、HIV関連認知症、クロイツフェルトヤコブ病(CJD)、多発性硬化症、運動ニューロン疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、ニーマンピック病C型、正常圧水頭症及びダウン症候群、
- (11) 軽度認知障害(認知機能障害、非認知症)、
- (12) 脾疾患における細胞機能障害、
- (13) 緑内障、
- (14) 不安症、
- (15) うつ病及び他の感情障害、一般的な(メランコリー型)及び非定型うつ病、気分変調症、分娩後うつ病、双極性感情障害、薬物誘発性感情障害、不安症、外傷後ストレス障害、パニック、恐怖症、
- (16) せん妄及び急性錯乱状態、
- (17) 炎症性疾患、
- (18) 骨粗鬆症、
- (19) 心筋梗塞、例えば、心筋梗塞後の左心室機能障害を予防するため、又は
- (20) 脳卒中、例えば、心血管発作後の虚血性ニューロン欠損を制限するため；

又は：

- (1) 高血糖症、
- (2) ブドウ糖不耐性及び耐糖能障害、
- (3) インスリン抵抗性、
- (4) 高脂血症、
- (5) 高トリグリセリド血症、
- (6) 高コレステロール血症、
- (7) 低HDLレベル、
- (8) 高LDLレベル、
- (9) 血管再狭窄、
- (10) 腹部肥満、
- (11) 神経変性疾患、
- (12) 網膜症、
- (13) 神経障害、
- (14) 高血圧、又は
- (15) インスリン抵抗性が構成要素となる他の疾患；

又は：

喘息、慢性閉塞性肺疾患、皮膚疾患、関節リウマチ及び他の関節症、炎症性腸疾患、並びに巨細胞関節炎/リウマチ性多発筋痛などの炎症性疾患を治療するために使用されるグルココルチコイドの有害作用；

又は：

2型糖尿病及び肥満などの障害、並びにインスリン抵抗性、高血圧、脂質障害、及び虚血性(冠動脈)心疾患などの心血管障害を含む関連障害を含むメタボリック症候群；

又は：

アルツハイマー病を含む軽度認知障害及び初期認知症などのCNS障害の治療又は予防である、請求項31に記載の組成物。