

【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29年12月7日 (2017.12.7)

【公表番号】特表2016-535042(P2016-535042A)

【公表日】平成28年11月10日 (2016.11.10)

【年通号数】公開・登録公報2016-063

【出願番号】特願2016-527174(P2016-527174)

【国際特許分類】

C 0 7 D 235/12 (2006.01)

C 0 7 D 235/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 235/12 C S P

C 0 7 D 235/14

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 21/02
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 33/00
 A 6 1 P 3/04

【手続補正書】

【提出日】平成29年10月24日(2017.10.24)

【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

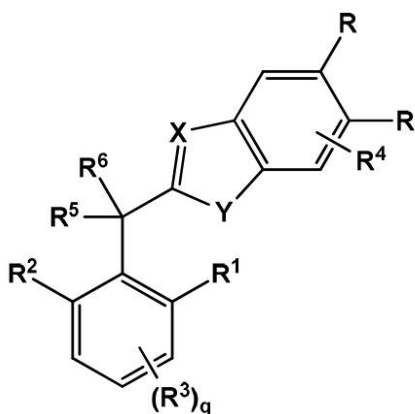
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) による化合物、またはその塩もしくは互変異性体

【化 1】



(I)

(式中、

X は、N または CH であり、

Y は、N (H) または O であり、

一方の R は、シアノであり、他方の R は、水素または R⁴ であり、R¹ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ C₁ ~ C₆ アルキル、ハロ C₁ ~ C₆ アルコキシまたは S (O)_p C₁ ~ C₆ アルキルであり、R² は、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ C₁ ~ C₆ アルキルまたは S (O)_p C₁ ~ C₆ アルキルであり、

p は、0、1 または 2 であり、

q は、0、1 または 2 であり、

R³ は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ C₄ アルキル、ハロ C₁ ~ C₄ アルキル C₁ ~ C₄ アルコキシまたはハロ C₁ ~ C₄ アルコキシであり、R⁴ は、ハロゲンおよび C₁ ~ C₆ アルキルから出現する毎に独立して選択される、0、

1つまたは2つの置換基であり、

R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

R^6 は、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、モノおよびジ - $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、アミノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $[CR^8_2]_n R^7$ 、 $[CR^8_2]_n C(O)R^7$ 、 $O[CR^8_2]_n R^7$ 、 $NHC(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NHS(O_2)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(CH_2)_n R^9$ 、 $O(CH_2)_n R^9$ 、 $C(O)R^7$ 、 $N(H)[CR^A_2]_n R^7$ 、 $O[CR^A_2]_n C(O)R^7$ 、 $N(H)[CR^8_2]_n C(O)R^7$ またはテトラゾリルであり、

n は、1、2、3または4であり、

R^7 は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノまたはモノおよびジ - $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノであり、

R^8 は、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルから出現する毎に独立して選択され、

R^9 は、N、OまたはSから選択される1~4個の環ヘテロ原子を有し、0、1つまたは2つの $C_1 \sim C_4$ アルキル基により場合により置換されている5員のヘテロアリールである)。

【請求項2】

XがNであり、YがN(H)またはOである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

XがNであり、YがN(H)である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^4 が存在しない、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 が水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルコキシである、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

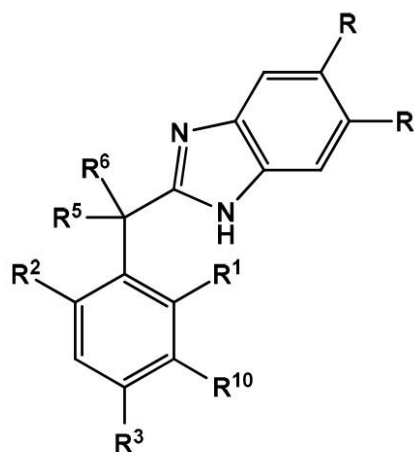
【請求項6】

R^2 が $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルコキシである、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(II)：

【化2】



(II)

(式中、一方のRがシアノであり、他方のRは水素であり、

R^1 は、水素、メチル、メトキシ、エチルまたはエチルオキシであり、

R^2 は、メチル、メトキシ、エチルまたはエチルオキシであり、

R³ は、水素、メチル、メトキシ、エチルまたはエチルオキシであり、

R¹⁰ は、水素またはハロゲンである)

による、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩もしくは互変異性体。

【請求項 8】

R⁵ が、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、ハロ C₁ ~ C₄ アルキルまたは C₃ ~ C₆ シクロアルキルである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R⁶ がヒドロキシル、アミノ、C₁ ~ C₄ アルキル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、モノおよびジ - C₁ ~ C₄ アルキルアミノ、または CH₂C(O)NH₂ である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

X が、N であり、

Y が、N(H) であり、

一方の R がシアノであり、他方の R が水素であり、

R¹ が、水素、メチル、メトキシ、エチルまたはエチルオキシであり、

R² が、メチル、メトキシ、エチルまたはエチルオキシであり、

R³ が、水素またはメチルであり、

R⁴ が、存在せず、

R⁵ が、ヒドロキシル、アミノ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノまたは CH₂C(O)NH₂ であり、

R⁶ が、水素、メチル、シクロプロピルまたはトリフルオロメチルであり、

R¹⁰ が、水素、クロロまたはプロモである、

請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

(±) - 2 - (ヒドロキシ(2 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルフェニル)メチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニトリル；

(±) - 2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルフェニル)エチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニトリル；

(±) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルフェニル)エチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニトリル；

(±) - 2 - (1 - (3 - プロモ - 6 - メトキシ - 2, 4 - ジメチルフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニトリル；

(+) または (-) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルフェニル) - 1 - (メチルアミノ)エチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニトリル；

(-) または (+) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルフェニル) - 1 - (メチルアミノ)エチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニトリル；

(±) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) - 1 - (メチルアミノ)エチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニトリル；

(±) - 2 - (1 - (3 - クロロ - 6 - メトキシ - 2, 4 - ジメチルフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (メチルアミノ)エチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニトリル；

(±) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - メトキシ - 6 - メチルフェニル) - 1 - (メチルアミノ)エチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボニトリル；

(±) - 2 - (1 - アミノ - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルフェニル)エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニトリル ;

(±) - 2 - (1 - (3 - ブロモ - 6 - メトキシ - 2, 4 - ジメチルフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (メチルアミノ)エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニトリル ;

(±) - 2 - (アミノ (2 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルフェニル)メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニトリル ;

(±) - 2 - (1 - アミノ - 1 - (2 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルフェニル)エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニトリル ;

(±) - 2 - (アミノ (シクロプロピル) (2 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルフェニル)メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニトリル ;

(±) - 2 - (1 - (5 - シアノ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (2 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルフェニル)エトキシ)アセトアミド ;

(+) または (-) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルフェニル)エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニトリル ;

(-) または (+) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルフェニル)エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニトリル ;

(±) - 2 - ((2, 6 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (メチルアミノ)メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニトリル ;

(±) - 2 - (1 - (2, 6 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (メチルアミノ)エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニトリル、ならびにその塩、立体異性体および互変異性体からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩もしくは互変異性体。

【請求項 1 2】

1 種または複数の薬学的に許容される担体および治療有効量の請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

治療有効量の請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物および第 2 の治療活性剤を含む、組合せ物、特に組合せ医薬。

【請求項 1 4】

対象における補体代替経路の活性をモジュレートするための医薬組成物であって、治療有効量の請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

対象において補体活性化により媒介される、特に前記補体代替経路の活性化により媒介される、障害または疾患を処置するための医薬組成物であって、治療有効量の請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記疾患または障害が、加齢黄斑変性、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、ブドウ膜炎、網膜色素変性、黄斑浮腫、ベーチェットブドウ膜炎、多病巣性脈絡膜炎、フォークト・小柳・原田症候群、中間部ブドウ膜炎、バードショット網脈絡膜炎、交感性眼炎、眼部瘢痕性類天疱瘡、眼天疱瘡、非動脈炎性虚血性視神経症、手術後炎症、網膜静脈閉塞症、神経障害、多発性硬化症、卒中、ギラン・バレー症候群、外傷性脳障害、パーキンソン病、不適切または望ましくない補体活性化の障害、血液透析合併症、超急性同種移植片拒絶、異種移植片拒絶、インターロイキン - 2 治療期間中の IL - 2 誘導毒性、炎症性疾患、自己免疫疾患の炎症、クローン病、成人型呼吸窮迫症候群、心筋炎、虚血後再灌流状態、心筋梗塞、バルーン血管形成、心肺バイパスまたは腎臓バイパスにおけるポストポンプ症候群、アテローム性動脈硬化症、血液透析、腎虚血、大動脈再建後の腸間膜動脈再灌流、感染症

または敗血症、免疫複合体障害および自己免疫疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（SLE）、SLE腎炎、増殖性腎炎、肝線維症、溶血性貧血、重症筋無力症、組織再生、神経再生、呼吸困難、喀血、ARDS、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気腫、肺塞栓症および梗塞、肺炎、線維形成塵疾患、肺線維症、喘息、アレルギー、気管支収縮、過敏性肺炎、寄生虫症、グッドパスチャー症候群、肺脈管炎、微量免疫型脈管炎、免疫複合体関連炎症、抗リン脂質症候群、糸球体腎炎および肥満からなる群から選択される、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

加齢黄斑変性を処置するための医薬組成物であって、有効量の請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項18】

医薬として使用するための、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

対象における、補体活性化または前記補体代替経路活性化により媒介される障害または疾患を処置するための医薬の製造における、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項20】

加齢黄斑変性の処置のための、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項21】

加齢黄斑変性、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、ブドウ膜炎、網膜色素変性、黄斑浮腫、ベージェットブドウ膜炎、多病巣性脈絡膜炎、フォークト・小柳・原田症候群、中間部ブドウ膜炎、バードショット網脈絡膜炎、交感性眼炎、眼部瘢痕性類天疱瘡、眼天疱瘡、非動脈炎性虚血性視神経症、手術後炎症、網膜静脈閉塞症、神経障害、多発性硬化症、卒中、ギラン・バレー症候群、外傷性脳障害、パーキンソン病、不適切または望ましくない補体活性化の障害、血液透析合併症、超急性同種移植片拒絶、異種移植片拒絶、インターロイキン-2治療期間中のIL-2誘導毒性、炎症性疾患、自己免疫疾患の炎症、クローン病、成人型呼吸窮迫症候群、心筋炎、虚血後再灌流状態、心筋梗塞、バルーン血管形成、心肺バイパスまたは腎臓バイパスにおけるポストポンプ症候群、アテローム性動脈硬化症、血液透析、腎虚血、大動脈再建後の腸間膜動脈再灌流、感染症または敗血症、免疫複合体障害および自己免疫疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（SLE）、SLE腎炎、増殖性腎炎、肝線維症、溶血性貧血、重症筋無力症、組織再生、神経再生、呼吸困難、喀血、ARDS、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気腫、肺塞栓症および梗塞、肺炎、線維形成塵疾患、肺線維症、喘息、アレルギー、気管支収縮、過敏性肺炎、寄生虫症、グッドパスチャー症候群、肺脈管炎、微量免疫型脈管炎、免疫複合体関連炎症、抗リン脂質症候群、糸球体腎炎および肥満の処置に使用するための、請求項1から11に記載の化合物。