

【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9月16日(2021.9.16)

【公表番号】特表2020-529449(P2020-529449A)

【公表日】令和2年10月8日(2020.10.8)

【年通号数】公開・登録公報2020-041

【出願番号】特願2020-506272(P2020-506272)

【国際特許分類】

C 0 7 J 63/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/19 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5375 (2006.01)
 A 6 1 K 31/439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4402 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/495 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
 A 6 1 K 31/445 (2006.01)

【F I】

C 0 7 J 63/00 C S P
 A 6 1 K 31/19
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 3/12
 A 6 1 K 31/4164
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 K 31/439
 A 6 1 K 31/4402
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/495
 A 6 1 K 31/4192
 A 6 1 K 31/445

【手続補正書】

【提出日】令和3年8月5日(2021.8.5)

【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

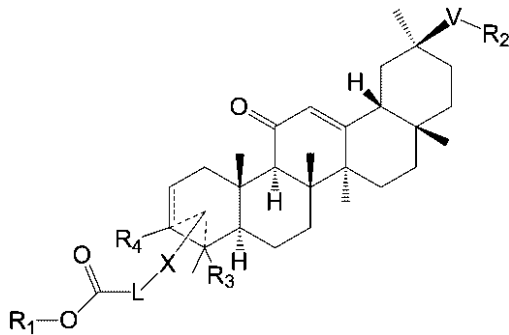
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物またはその塩：

【化 1 3 6】



I

[式中、

X は、結合、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_x)-$ 、 $-C(O)N(R_x)-$ 、 $-N(R_x)-C(O)-$ 、 $-S(O)_n-N(R_x)-$ または $-N(R_x)-S(O)_n-$ であり；

V は、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_5)-$ 、 $-C(O)N(R_5)O-$ 、 $-NH-C(O)-N(R_5)-$ または $NH-S(O)_n-$ であり；

L は、結合、アルキレン（ここで、前記アルキレンの 1 個または複数の非隣接メチレン基は $-O-$ で置き換えられている）；二価アリアルまたは二価ヘテロアリアルであるか；または L は、アルキレン- Y -アルキレンであり、ここで、 Y は、 O 、 NR_x 、 S 、 SO 、 SO_2 または二価複素環であり；ここで、前記アルキレン基は、 OH 、 $-C(O)O-R_1$ 、アルキルまたは OH もしくは $-C(O)O-R_1$ で置換されているアルキルで任意選択で置換されており；かつ前記アルキレン基の炭素及び R_x は任意選択で一緒に、複素環を形成しているが；ただし、 X が結合以外である場合、 L は、結合以外であることを条件とし；

R_1 は、ハロゲン、 OH 、アミノ、オキソ、カルボキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アルコシアシルオキシ、アルコシカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキル、ハロアルキル、オキソ、アミノ及びハロゲンで任意選択で置換されている炭素環ならびにアルキル、オキソ、アミノ及びハロゲンで任意選択で置換されている複素環で任意選択で置換されているアルキル；ならびにアルキル、ハロアルキル、オキソ、アミノ及びハロゲンで任意選択で置換されている炭素環または複素環であり；ここで、前記アルキル基のいずれかの中の 1 個または複数の非隣接メチレン基は、 O で置き換えられており；

R_2 は、 H または R_1 であり；

R_3 は、存在しないか、 Me であるが；ただし、 $-X-L-C(O)O-R_1$ が、 R_3 が懸垂している炭素から懸垂している場合、 R_3 は存在しないことを条件とし；または R_3 は、 $-Z-L-C(O)O-R_1$ であり、ここで、 Z は、結合、 $-O-$ 、 $-N(R_x)-$ 、 $-C(O)N(R_x)-$ 、 $-N(R_x)-C(O)-$ 、 $-S(O)_n-N(R_x)-$ または $-N(R_x)-S(O)_n-$ であり；かつ

R_4 は、存在しないか、 H または OH であるが；ただし、 $-X-L-C(O)O-R_1$ が、 R_4 が懸垂している炭素から懸垂している場合、 R_4 は H または存在しないことを条件とし；

R_5 は、 H またはアルキルであり；

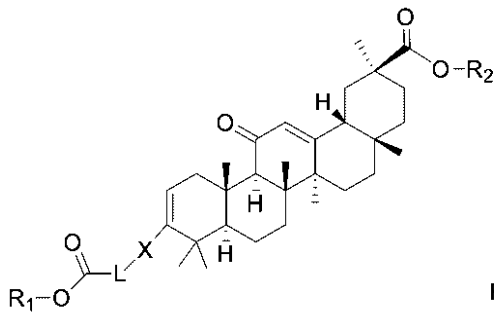
R_x は、 H 、 $-C(O)O-R_1$ 、または $-C(O)O-R_1$ で任意選択で置換されているアルキルであり；かつ

n は、1 または 2 である]。

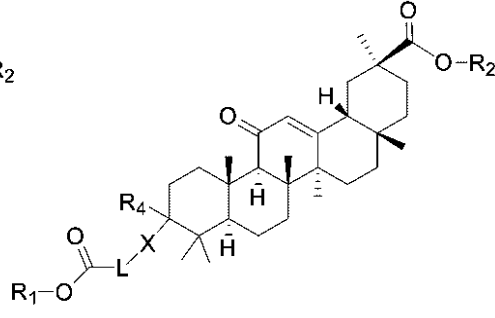
【請求項 2】

式 I a ~ I r のいずれか 1 つの構造を有する、請求項 1 に記載の化合物または塩；

【化 1 3 7】

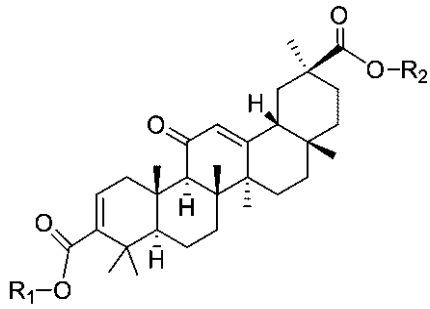


1a

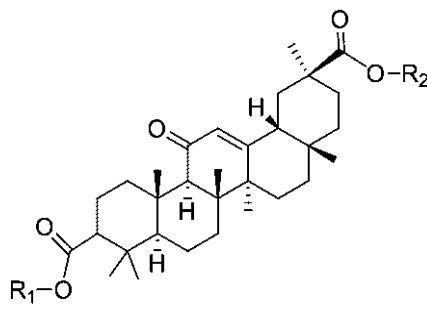


1b

【化 1 3 8】

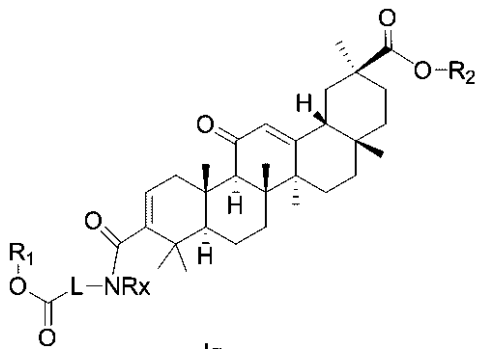


1e

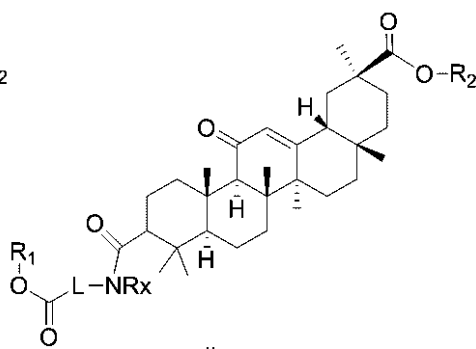


1f

【化 1 3 9】

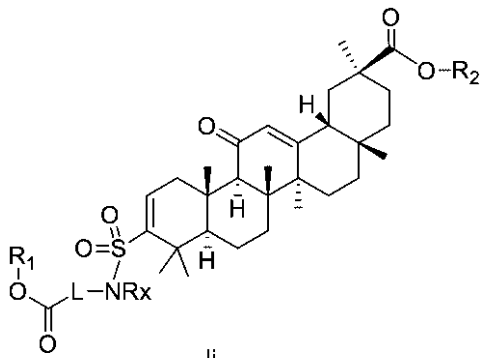


1g

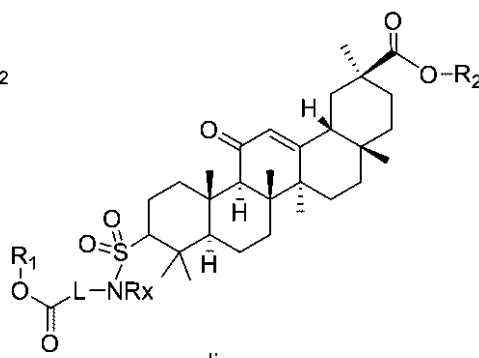


1h

【化 1 4 0】

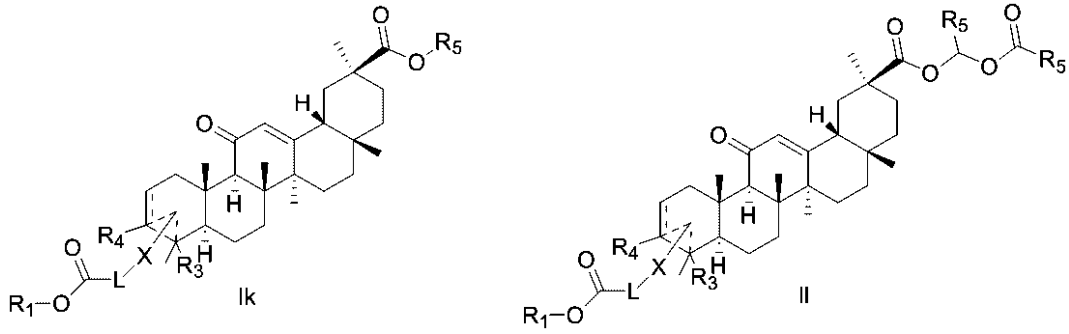


1i

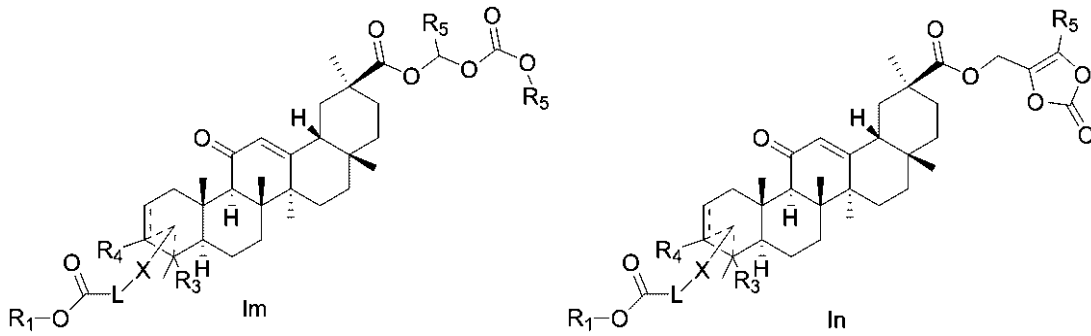


1j

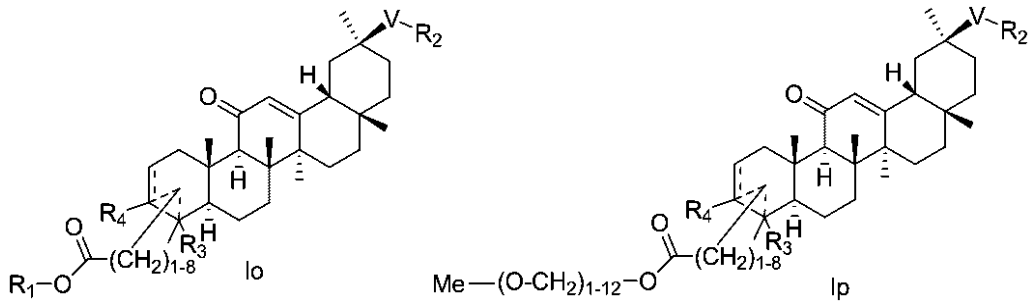
【化 1 4 1】



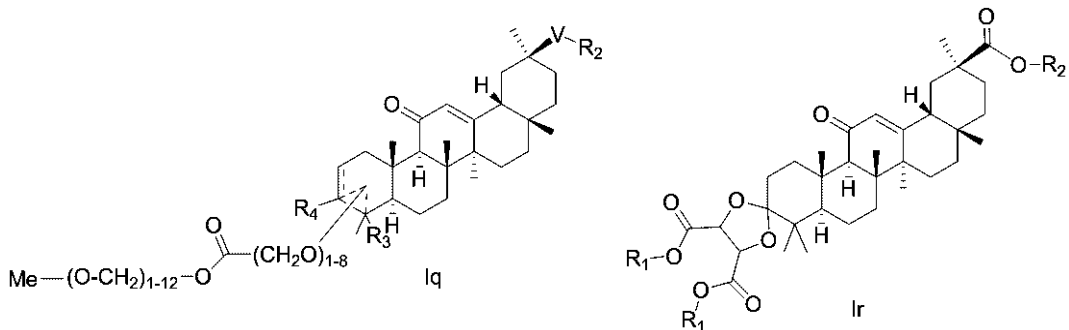
【化 1 4 2】



【化 1 4 3】



【化 1 4 4】



またはその塩。

【請求項 3】

X が、結合である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物または塩。

【請求項 4】

L が、結合である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物または塩。

【請求項 5】

X 及び L が両方とも、結合である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物または塩。

【請求項 6】

R₂ が、Hである、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 7】

R₃ が、Hである、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 8】

R₄ が、Hである、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 9】

X が、存在せず、かつ L が、アリールまたはヘテロアリールである、請求項 1 から 2 及び 6 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 10】

L は、フェニル、トリアゾールまたはイソオキサゾールである、請求項 9 に記載の化合物または塩。

【請求項 11】

R₃ が、水素である、請求項 10 に記載の化合物または塩。

【請求項 12】

R₂ 及び R₄ がそれぞれ、Hである、請求項 11 に記載の化合物または塩。

【請求項 13】

X が、Oである、請求項 1 から 2 及び 6 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 14】

X が、-C(O)-である、請求項 1 から 2 及び 6 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 15】

R₁ が、ハロゲン、OH、アミノ、オキソ、カルボキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アルコシアシルオキシ、アルコシカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキル、ハロアルキル、オキソ、アミノ及びハロゲンで任意選択で置換されている炭素環ならびにアルキル、オキソ、アミノ及びハロゲンで任意選択で置換されている複素環で任意選択で置換されているアルキル；ならびにアルキル、ハロアルキル、オキソ、アミノ及びハロゲンで任意選択で置換されている複素環であり；ここで、前記アルキル中の 1 個または複数の非隣接メチレン基が、Oで置き換えられている、請求項 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 16】

R₁ が、メチル、プロピル、ヒドロキシエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1, 1 - トリフルオロメチルエチル、2 - モルホリノエチル、2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)エチル、2 - (ピリジン - 2 - イル)エチル、-CH₂-C(O)OH、-CH₂-C(O)O-Me、-CH₂-C(O)NH₂、-CH₂-C(O)NMe₂、-CH₂-C(O)O-t-ブチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル、(ピバロイルオキシ)メチル、((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル、(S)-1-((イソプロポキシカルボニル)オキシ)エチル、(R)-1-((イソプロポキシカルボニル)オキシ)エチル、2-モルホリノ-2-オキソエチル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチルまたは(R)-キヌクリジン-3-イルである、請求項 15 に記載の化合物または塩。

【請求項 17】

R₁ が、メチルである、請求項 15 に記載の化合物または塩。

【請求項 18】

HSD 2 を、請求項 1 から 17 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接触させることを含む、HSD 2 によるコルチゾンへのコルチゾールの変換を阻害する方法。

【請求項 19】

HSD 2 によるコルチゾンへのコルチゾールの変換によって媒介される疾患または状態

を処置するための組成物であって、請求項 1 から 17 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を含む、前記組成物。

【請求項 20】

哺乳類の結腸管腔へのカリウムイオン分泌を促進するための組成物であって、請求項 1 から 17 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を含む、前記組成物。

【請求項 21】

哺乳類において高カリウム血症を処置するための組成物であって、請求項 1 から 17 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を含む、前記組成物。

【請求項 22】

請求項 1 から 17 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及び薬学的に許容される担体、希釈剤または添加剤を含む、医薬組成物。

【請求項 23】

HSD2 によって媒介される状態、疾患または障害を処置するための医薬品の製造における、請求項 1 から 17 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 24】

高カリウム血症を処置するための医薬品の製造における、請求項 1 から 17 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 25】

HSD2 によって媒介される状態、疾患または障害を処置するための組成物であって、請求項 1 から 17 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を含む、前記組成物。

【請求項 26】

高カリウム血症を処置するための組成物であって、請求項 1 から 17 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を含む、前記組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

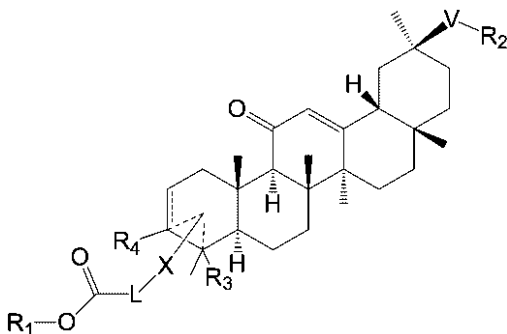
本発明の別の態様では、哺乳類において高カリウム血症を処置または予防するための方法であって、式 I の化合物を、レニン - アンジオテンシン - アルドステロンシステム (RAAS) の阻害薬と共に同時投与することを含む、前記方法を提供する。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

式 I の化合物またはその塩：

【化 136】



I

[式中、

Xは、結合、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_x)-$ 、 $-C(O)N(R_x)-$ 、 $-N(R_x)-C(O)-$ 、 $-S(O)_n-N(R_x)-$ または $-N(R_x)-S(O)_n-$ であり；

Vは、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_5)-$ 、 $-C(O)N(R_5)O-$ 、 $-NH-C(O)-N(R_5)-$ または $NH-S(O)_n-$ であり；

Lは、結合、アルキレン（ここで、前記アルキレンの1個または複数の非隣接メチレン基は $-O-$ で置き換えられている）；二価アリールまたは二価ヘテロアリールであるか；またはLは、アルキレン-Y-アルキレンであり、ここで、Yは、O、 NR_x 、S、 SO 、 SO_2 または二価複素環であり；ここで、前記アルキレン基は、OH、 $-C(O)O-R_1$ 、アルキルまたはOHもしくは $-C(O)O-R_1$ で置換されているアルキルで任意選択で置換されており；かつ前記アルキレン基の炭素及び R_x は任意選択で一緒に、複素環を形成しているが；ただし、Xが結合以外である場合、Lは、結合以外であることを条件とし；

R_1 は、ハロゲン、OH、アミノ、オキソ、カルボキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アルコシアシルオキシ、アルコシカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキル、ハロアルキル、オキソ、アミノ及びハロゲンで任意選択で置換されている炭素環ならびにアルキル、オキソ、アミノ及びハロゲンで任意選択で置換されている複素環で任意選択で置換されているアルキル；ならびにアルキル、ハロアルキル、オキソ、アミノ及びハロゲンで任意選択で置換されている炭素環または複素環であり；ここで、前記アルキル基のいずれかの中の1個または複数の非隣接メチレン基は、Oで置き換えられており；

R_2 は、Hまたは R_1 であり；

R_3 は、存在しないか、Meであるが；ただし、 $-X-L-C(O)O-R_1$ が、 R_3 が懸垂している炭素から懸垂している場合、 R_3 は存在しないことを条件とし；または R_3 は、 $-Z-L-C(O)O-R_1$ であり、ここで、Zは、結合、 $-O-$ 、 $-N(R_x)-$ 、 $-C(O)N(R_x)-$ 、 $-N(R_x)-C(O)-$ 、 $-S(O)_n-N(R_x)-$ または $-N(R_x)-S(O)_n-$ であり；かつ

R_4 は、存在しないか、HまたはOHであるが；ただし、 $-X-L-C(O)O-R_1$ が、 R_4 が懸垂している炭素から懸垂している場合、 R_4 はHまたは存在しないことを条件とし；

R_5 は、Hまたはアルキルであり；

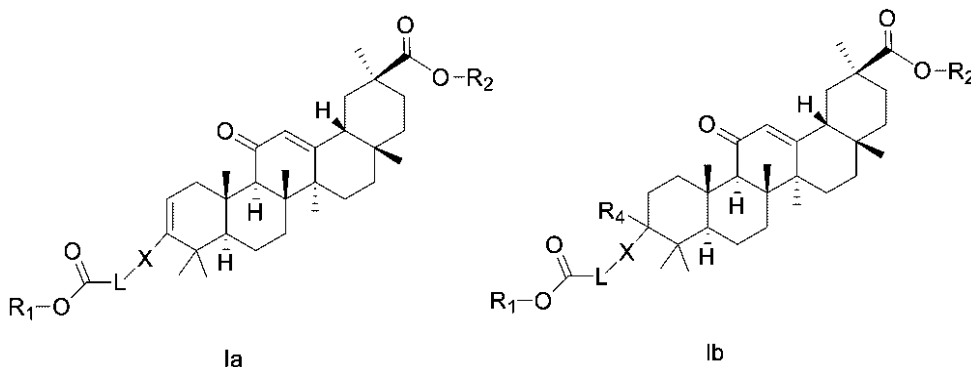
R_x は、H、 $-C(O)O-R_1$ 、または $-C(O)O-R_1$ で任意選択で置換されているアルキルであり；かつ

nは、1または2である]。

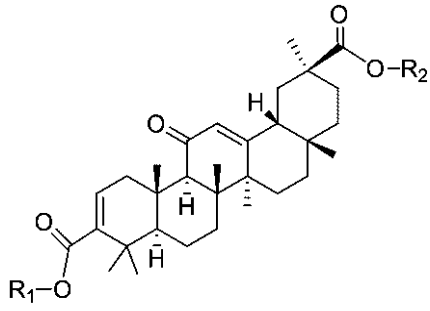
(項目2)

式Ia~Irのいずれか1つの構造を有する、項目1に記載の化合物または塩；

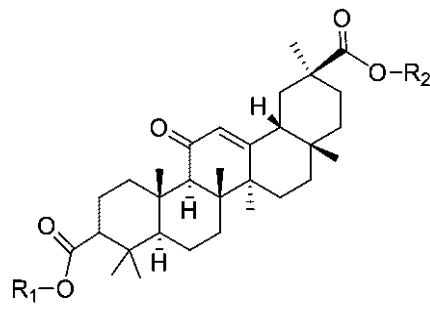
【化137】



【化 1 3 8】

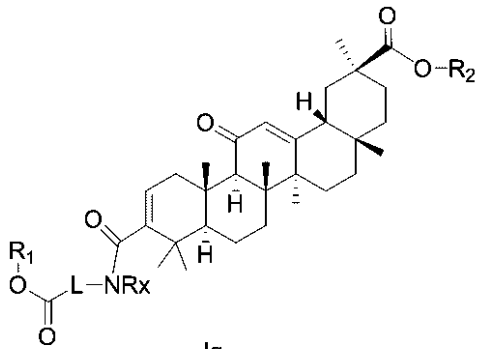


1e

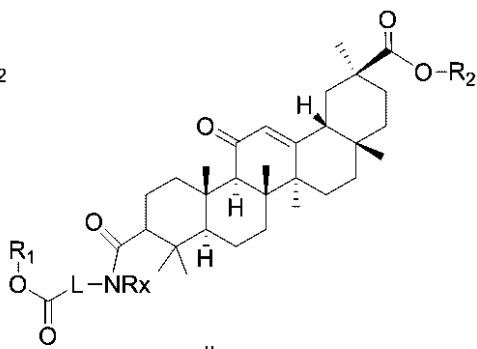


1f

【化 1 3 9】

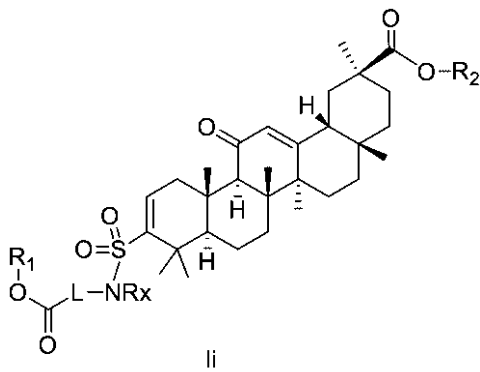


1g

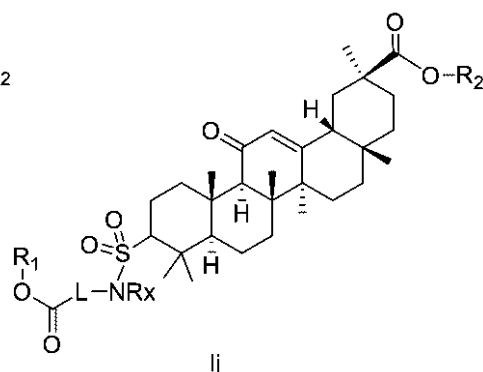


1h

【化 1 4 0】

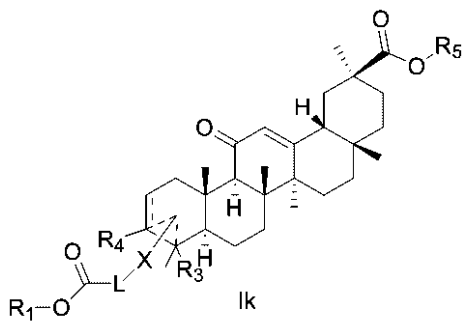


1i

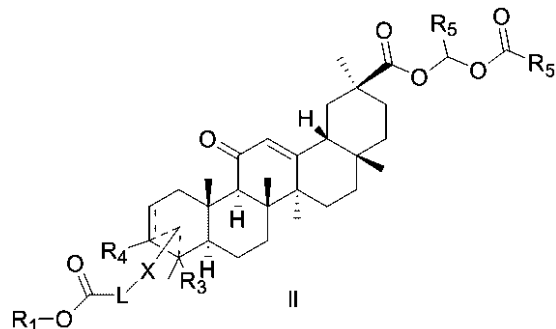


1j

【化 1 4 1】

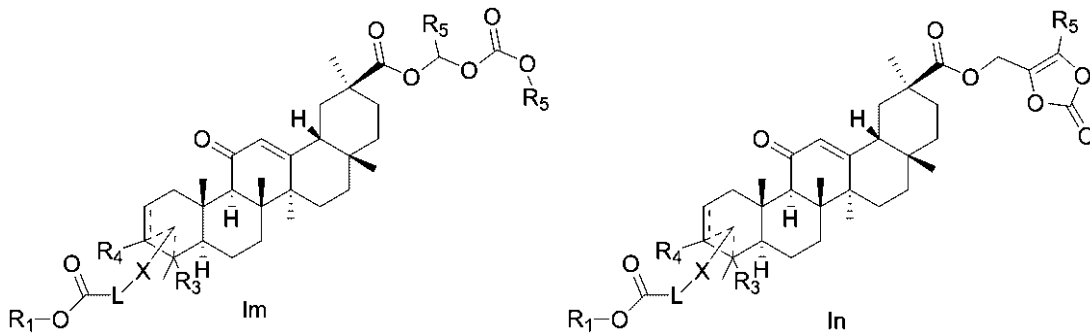


1k

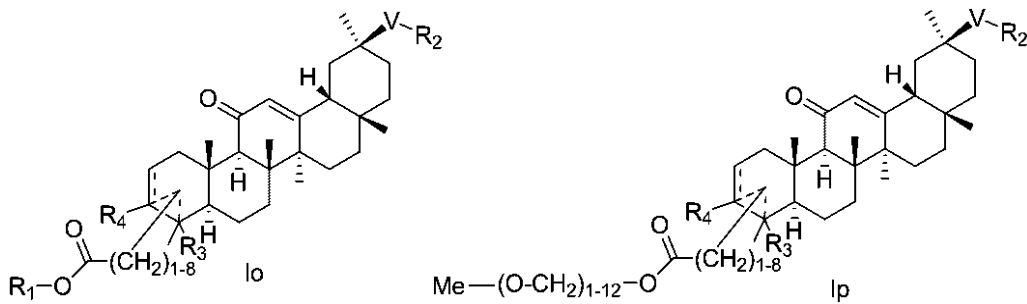


1l

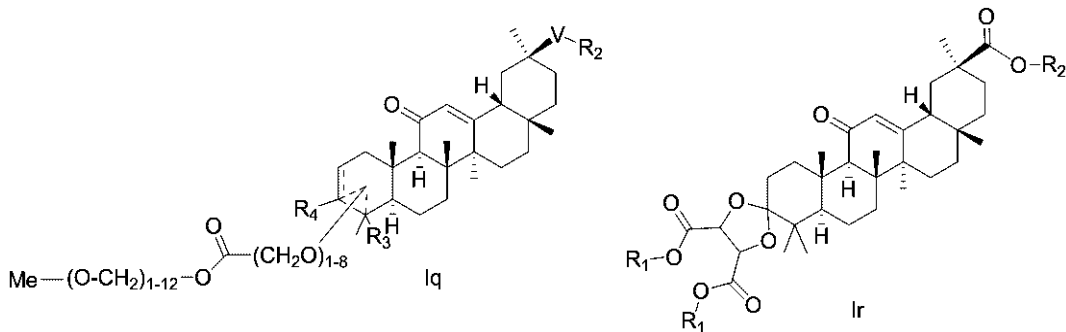
【化 1 4 2】



【化 1 4 3】



【化 1 4 4】



またはその塩。

(項目 3)

X が、結合である、項目 1 または項目 2 に記載の化合物または塩。

(項目 4)

L が、結合である、項目 1 または項目 2 に記載の化合物または塩。

(項目 5)

X 及び L が両方とも、結合である、項目 1 または項目 2 に記載の化合物または塩。

(項目 6)

R₂ が、H である、項目 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

(項目 7)

R₃ が、H である、項目 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

(項目 8)

R₄ が、H である、項目 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

(項目 9)

X が、存在せず、かつ L が、アリールまたはヘテロアリールである、項目 1 から 2 及び 6 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

(項目 10)

L は、フェニル、トリアゾールまたはイソキサゾールである、項目 9 に記載の化合物

または塩。

(項目 1 1)

R₃ が、水素である、項目 1 0 に記載の化合物または塩。

(項目 1 2)

R₂ 及び R₄ がそれぞれ、H である、項目 1 1 に記載の化合物または塩。

(項目 1 3)

X が、O である、項目 1 から 2 及び 6 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

(項目 1 4)

X が、- C (O) - である、項目 1 から 2 及び 6 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

(項目 1 5)

R₁ が、ハロゲン、OH、アミノ、オキソ、カルボキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アルコシアシルオキシ、アルコシカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキル、ハロアルキル、オキソ、アミノ及びハロゲンで任意選択で置換されている炭素環ならびにアルキル、オキソ、アミノ及びハロゲンで任意選択で置換されている複素環で任意選択で置換されているアルキル；ならびにアルキル、ハロアルキル、オキソ、アミノ及びハロゲンで任意選択で置換されている複素環であり；ここで、前記アルキル中の 1 個または複数の非隣接メチレン基が、O で置き換えられている、項目 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

(項目 1 6)

R₁ が、メチル、プロピル、ヒドロキシエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1, 1 - トリフルオロメチルエチル、2 - モルホリノエチル、2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル、2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル、- CH₂ - C (O) OH、- CH₂ - C (O) O - Me、- CH₂ - C (O) NH₂、- CH₂ - C (O) NMe₂、- CH₂ - C (O) O - t - ブチル、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) メチル、(ピパロイルオキシ) メチル、((イソプロポキシカルボニル) オキシ) メチル、(S) - 1 - ((イソプロポキシカルボニル) オキシ) エチル、(R) - 1 - ((イソプロポキシカルボニル) オキシ) エチル、2 - モルホリノ - 2 - オキソエチル、2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチルまたは (R) - キヌクリジン - 3 - イルである、項目 1 5 に記載の化合物または塩。

(項目 1 7)

R₁ が、メチルである、項目 1 5 に記載の化合物または塩。

(項目 1 8)

HSD 2 を、項目 1 から 1 7 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接触させることを含む、HSD 2 によるコルチゾンへのコルチゾールの変換を阻害する方法。

(項目 1 9)

HSD 2 によるコルチゾンへのコルチゾールの変換によって媒介される疾患または状態を処置するための方法であって、前記哺乳類に、有効量の項目 1 から 1 7 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を投与することを含む、前記方法。

(項目 2 0)

哺乳類の結腸管腔へのカリウムイオン分泌を促進するための方法であって、前記哺乳類に、有効量の項目 1 から 1 7 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を投与することを含む、前記方法。

(項目 2 1)

哺乳類において高カリウム血症を処置するための方法であって、前記哺乳類に、有効量の項目 1 から 1 7 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を投与することを含む、前記方法。

(項目 2 2)

項目 1 から 1 7 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及び薬

学的に許容される担体、希釈剤または添加剤を含む、医薬組成物。

(項目 2 3)

H S D 2 によって媒介される状態、疾患または障害を処置するための医薬品の製造における、項目 1 から 1 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(項目 2 4)

高カリウム血症を処置するための医薬品の製造における、項目 1 から 1 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。