

【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2017-519025(P2017-519025A)

【公表日】平成29年7月13日(2017.7.13)

【年通号数】公開・登録公報2017-026

【出願番号】特願2016-574921(P2016-574921)

【国際特許分類】

C 07 D 409/14 (2006.01)

A 61 K 31/4545 (2006.01)

A 61 P 27/02 (2006.01)

A 61 P 27/06 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 31/519 (2006.01)

A 61 K 31/4985 (2006.01)

A 61 K 31/53 (2006.01)

【F I】

C 07 D 409/14

A 61 K 31/4545

A 61 P 27/02

A 61 P 27/06

A 61 K 45/00

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 K 31/519

A 61 K 31/4985

A 61 K 31/53

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月28日(2018.6.28)

【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

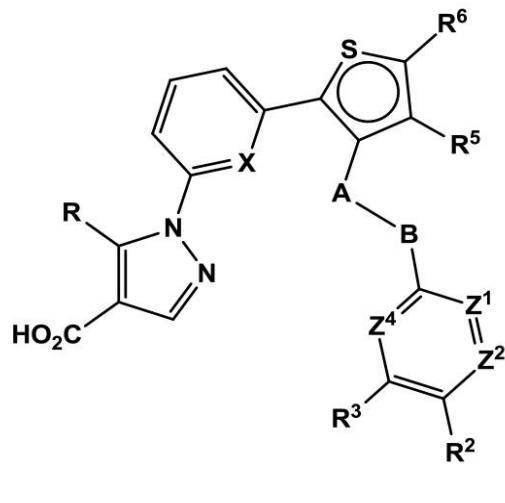
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)による化合物

【化1】



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；

Z¹は、NまたはCR¹であり；

Z²は、NまたはCHであり；

Z⁴は、NまたはCR⁴であり；

Aは、CHR^AまたはOであり、ここで、R^Aは、水素またはC₁～C₄アルキルであり；

Bは、CHR^A、OまたはN(H)であり；ここで、AおよびBの一方または両方が、CHR^A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)NH(C₁～C₄アルキル)、C(O)N(C₁～C₄アルキル)₂、S(O)₂C₁～C₄アルキル、C(O)C₃～C₆シクロアルキル、ヘテロ環、C(O)ヘテロ環、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)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、C₁～C₄アルコキシ、C₃～C₆シクロアルキルまたはヘテロ環により置換されていてもよく、各ヘテロ環は、4、5または6つの環原子、および1または2つの環酸素原子を有し、前記ヘテロ環は、1または2つのC₁～C₄アルキルまたはヒドロキシ置換基で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C₁～C₄アルキル置換基で置換されていてもよく、前記ピペラジニルは、さらに、ヒドロキシにより、または1～4つの独立に選択されたC₁～C₄アルキル基により置換されていてもよく；

R³は、水素、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、ヒドロキシメチルまたはC₁～C₄アルコキシであり；

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もしくは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、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、ヒドロキシメチル、ハロC₁～C₄アル

キルまたはC₁～C₄アルコキシであり；

R⁵は、水素、C₁～C₄アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲンまたはC₃～C₆シクロアルキルであり；

R⁶は、水素、C₁～C₄アルキル、ハロゲンまたはC₃～C₆シクロアルキルである]。

【請求項2】

Z¹がNであり、Z²がCHであり、Z⁴がCR⁴であるか、

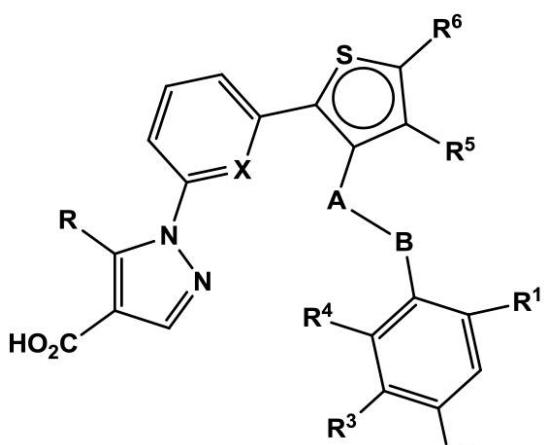
Z¹がCR¹であり、Z²がCHであり、Z⁴がNであるか、

Z¹がCR¹であり、Z²がNであり、Z⁴がCR⁴である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式(Ia)による化合物

【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；

Aは、CHR^AまたはOであり、ここで、R^Aは、水素またはC₁～C₄アルキルであり；

Bは、CHR^A、OまたはN(H)であり；ここで、AおよびBの一方または両方が、CHR^Aであり；あるいは

Rは、C₁～C₄アルキルまたはトリフルオロメチルであり；

R¹およびR⁴は、水素、ハロゲンもしくはC₁～C₄アルキルからそれぞれ独立に選択され；または

R⁴は、ハロC₁～C₄アルキルもしくはC₁～C₄アルコキシであり；

R²は、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキル-C₁～C₄アルキル、ハロC₁～C₄アルキル、C(O)C₁～C₄アルキル(アルキルは、ヒドロキシルもしくはアミノにより置換されていてもよい)、C(O)C₁～C₄アルキル、C(O)C₃～C₆シクロアルキル(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い)、C(O)C₁～C₃～C₆シクロアルキル、C(O)ハロC₁～C₄アルキル、C(O)ヘテロ環、C(O)NH(C₁～C₄アルキル)、C(O)N(C₁～C₄アルキル)₂、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、ここで、前記ピペラジニルは、さらに、ヒドロキシにより、もしくは1～4つの独立に選択されたC₁～C₄アルキル基により置換されていてもよく、前記ヘテロ環は、1もしくは2つの環酸素原子を有し0、1もしくは2個のC₁～C₄アルキル基で置換されている4～6員の飽和

環であり；

R³は、水素、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、ヒドロキシメチルもしくはC₁～C₄アルコキシであり；または

R²およびR³は組み合わさって、ベンジルもしくは5、6、9もしくは10員のヘテロアリールメチルで置換されていてもよい、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、1もしくは2つの環、ならびに、N、OおよびSから独立に選択される1もしくは2つの環ヘテロ原子を有し；

R⁵は、水素、C₁～C₄アルキル、ハロゲンまたはC₃～C₆シクロアルキルであり；

R⁶は、水素、C₁～C₄アルキル、ハロゲンまたはC₃～C₆シクロアルキルである]

。

【請求項4】

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、C(O)シクロプロピル、C(O)C₁～C₄アルキル、ハロC₁～C₄アルキル、またはC(O)C₁～C₄アルコキシであるか、

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、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】

R¹がメチルであり、R³およびR⁴が水素であるか、

R¹およびR⁴が水素であり、R³がエチルまたはメトキシであるか、

R¹およびR³が水素であり、R⁴がメトキシである、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がトリフルオロメチル、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】

R⁵が水素、C₁～C₄アルキル、シクロプロピルまたはトリフルオロメチルであり、R⁶が水素、C₁～C₄アルキル、シクロプロピルまたはクロロである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

AがCH₂またはCH(CH₃)であり、BがCH₂、OまたはN(H)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9】

AがCH₂であり；

BがOまたはN(H)であり；

Rがメチルまたはエチルであり；

R¹がメチルであり；

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、C(O)シクロプロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、またはC(O)C₁～C₄アルキルであり；

R³が水素、メチル、エチルまたはメトキシであり；

R⁴が水素であり；

R⁵が水素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり；R⁶が水素、メチル、シクロプロピルまたはクロロであり、R⁵またはR⁶のうちの少なくとも1つが水素ではない、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】

請求項1から9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11】

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、請求項1から9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、治療有効量の医薬組成物を、患者の患眼に適用することを含む方法。

【請求項 1 2】

遮断薬、プロスタグランジン類似体、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1_1に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 7 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 7 8】

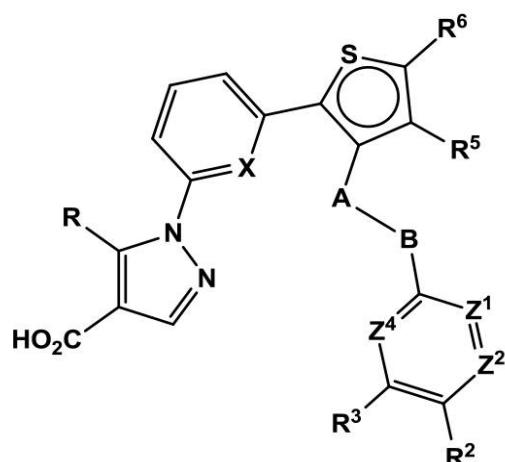
【表 2 1 - 4】

実施例 35-10	≤ 0.0005	実施例 43	0.887
実施例 35-11	0.16	実施例 44	0.13
実施例 35-12	0.001	実施例 45	≤ 0.0005
実施例 35-13	0.001	実施例 46	0.003

なお、本発明には、以下の実施形態が包含されるものとする。

【1】式(I)による化合物

【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CHであり；

Z¹は、NまたはCR¹であり；

Z²は、NまたはCHであり；

Z⁴は、NまたはCR⁴であり；

Aは、CHR^AまたはOであり、ここで、R^Aは、水素またはC₁～C₄アルキルであり

Bは、C H R^A、OまたはN (H)であり；ここで、AおよびBの一方または両方が、C H R^A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) NH (C₁ ~ C₄ アルキル)、C (O) N (C₁ ~ C₄ アルキル)₂、S (O)₂ C₁ ~ C₄アルキル、C (O) C₃ ~ C₆シクロアルキル、ヘテロ環、C (O) ヘテロ環、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、C₁ ~ C₄ アルコキシ、C₃ ~ C₆ シクロアルキルまたはヘテロ環により置換されていてもよく、各ヘテロ環は、4、5または6つの環原子、および1または2つの環酸素原子を有し、前記ヘテロ環は、1または2つのC₁ ~ C₄ アルキルまたはヒドロキシ置換基で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C₁ ~ C₄ アルキル置換基で置換されていてもよく、前記ピペラジニルは、さらに、ヒドロキシにより、または1 ~ 4つの独立に選択されたC₁ ~ C₄ アルキル基により置換されていてもよく；

R³は、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₄アルキル、C₃ ~ C₆シクロアルキル、ヒドロキシメチルまたはC₁ ~ C₄ アルコキシであり；

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もしくは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、ハロゲン、C₁ ~ C₄アルキル、ヒドロキシメチル、ハロC₁ ~ C₄ アルキルまたはC₁ ~ C₄ アルコキシであり；

R⁵は、水素、C₁ ~ C₄アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲンまたはC₃ ~ C₆シクロアルキルであり；

R⁶は、水素、C₁ ~ C₄アルキル、ハロゲンまたはC₃ ~ C₆シクロアルキルである】

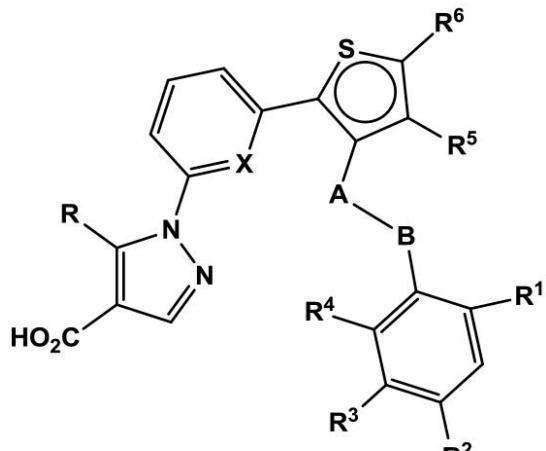
。 [2] Z¹がNであり、Z²がCHであり、Z⁴がCR⁴である、[1]に記載の化合物

。 [3] Z¹がCR¹であり、Z²がCHであり、Z⁴がNである、[1]に記載の化合物

。 [4] Z¹がCR¹であり、Z²がNであり、Z⁴がCR⁴である、[1]に記載の化合物。

[5] 式(Ia)による化合物

【化2】

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；Aは、CHR^AまたはOであり、ここで、R^Aは、水素またはC₁～C₄アルキルであり；Bは、CHR^A、OまたはN(H)であり；ここで、AおよびBの一方または両方が、CHR^Aであり；あるいはRは、C₁～C₄アルキルまたはトリフルオロメチルであり；R¹およびR⁴は、水素、ハロゲンもしくはC₁～C₄アルキルからそれぞれ独立に選択され；またはR⁴は、ハロC₁～C₄アルキルもしくはC₁～C₄アルコキシであり；R²は、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキル-C₁～C₄アルキル、ハロC₁～C₄アルキル、C(O)C₁～C₄アルキル(アルキルは、ヒドロキシルもしくはアミノにより置換されていてもよい)、C(O)C₁～C₄アルキル、C(O)C₃～C₆シクロアルキル(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い)、C(O)C₂-C₃～C₆シクロアルキル、C(O)ハロC₁～C₄アルキル、C(O)ヘテ口環、C(O)NH(C₁～C₄アルキル)、C(O)N(C₁～C₄アルキル)₂、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、ここで、前記ピペラジニルは、さらに、ヒドロキシにより、もしくは1～4つの独立に選択されたC₁～C₄アルキル基により置換されていてもよく、前記ヘテ口環は、1もしくは2つの環酸素原子を有し0、1もしくは2個のC₁～C₄アルキル基で置換されている4～6員の飽和環であり；R³は、水素、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、ヒドロキシメチルもしくはC₁～C₄アルコキシであり；またはR²およびR³は組み合わさって、ベンジルもしくは5、6、9もしくは10員のヘテ口アリールメチルで置換されていてもよい、6員の縮合された飽和アザ環式環を形成し、前記ヘテ口アリールは、1もしくは2つの環、ならびに、N、OおよびSから独立に選択される1もしくは2つの環ヘテ口原子を有し；R⁵は、水素、C₁～C₄アルキル、ハロゲンまたはC₃～C₆シクロアルキルであり；R⁶は、水素、C₁～C₄アルキル、ハロゲンまたはC₃～C₆シクロアルキルである】。
[6] 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、C(O)シクロプロピル、C(O)C₁～C₄アルキル、ハロC₁～C₄アルキル、または

C (O) C₁ ~ C₄ アルコキシである、[1]から[5]のいずれか一項に記載の化合物。

[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]のいずれか一項に記載の化合物。

[8] R¹ がメチルであり、R³ およびR⁴ が水素である、[1]から[7]のいずれか一項に記載の化合物。

[9] R¹ およびR⁴ が水素であり、R³ がエチルである、[1]から[7]のいずれか一項に記載の化合物。

[10] R¹ およびR⁴ が水素であり、R³ がメトキシである、[1]から[7]のいずれか一項に記載の化合物。

[11] R¹ およびR³ が水素であり、R⁴ がメトキシである、[1]から[7]のいずれか一項に記載の化合物。

[12] 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[11]のいずれか一項に記載の化合物。

[13] R がメチルまたはエチルである、[1]から[12]のいずれか一項に記載の化合物。

[14] R がトリフルオロメチルである、[1]から[12]のいずれか一項に記載の化合物。

[15] R⁵ が水素、C₁ ~ C₄ アルキル、シクロプロピルまたはトリフルオロメチルであり、R⁶ が水素、C₁ ~ C₄ アルキル、シクロプロピルまたはクロロである、[1]から[14]のいずれか一項に記載の化合物。

[16] R⁵ が水素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり、R⁶ が水素、メチル、シクロプロピルまたはクロロである、[1]から[15]のいずれか一項に記載の化合物。

[17] R⁵ が水素またはメチルであり、R⁶ が水素またはメチルであり、R⁵ またはR⁶ のうちの少なくとも1つがメチルである、[1]から[16]のいずれか一項に記載の化合物。

[18] A がCH₂ またはCH (CH₃) であり、B がCH₂、O またはN (H) である、[1]から[7]のいずれか一項に記載の化合物。

[19] A がCH₂ であり；

B がO またはN (H) であり；

R がメチルまたはエチルであり；

R¹ がメチルであり；

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、C (O) シクロプロピル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、またはC (O) C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R³ が水素、メチル、エチルまたはメトキシであり；

R⁴ が水素であり；

R⁵ が水素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり；R⁶ が水素、メチル、シクロプロピルまたはクロロであり、R⁵ またはR⁶ のうちの少なくとも1つが水素ではない、[1]から[13]または[15]から[18]のいずれか一項に記載の化合物。

[20] [1]から[19]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。

[21] 有効量の[1]から[19]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。

[22] 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[19]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、治療有効量の医薬組成物を、患者の患眼に適用することを含む方法。

[2 3] 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することを適用することを含む、[2 2] に記載の方法。

[2 4] 遮断薬、プロスタグランジン類似体、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、[2 2] または [2 3] に記載の方法。

[2 5] 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、[2 2] から [2 4] のいずれか一項に記載の方法。

[2 6] 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、[2 2] に記載の方法。