

【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

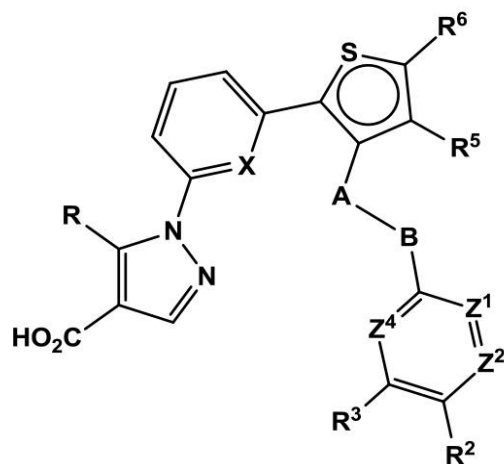
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) による化合物

【化 1】



(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、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 は組み合わせさせて、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 $C_1 \sim C_4$ アルコキシであり；

R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲンまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲンまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである]

【請求項 2】

Z^1 が N であり、 Z^2 が CH であり、 Z^4 が CR^4 である か、

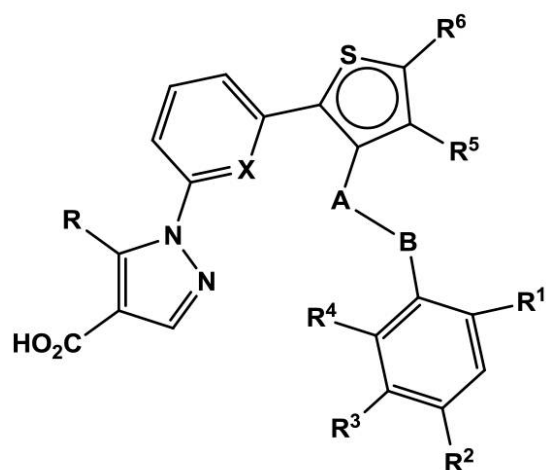
Z^1 が CR^1 であり、 Z^2 が CH であり、 Z^4 が N である か、

Z^1 が CR^1 であり、 Z^2 が N であり、 Z^4 が CR^4 である、請求項 1 に記載の化合物

【請求項 3】

式 (I a) 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 $C_1 \sim C_4$ 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、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはトリフルオロメチルであり；

R^1 および R^4 は、水素、ハロゲンもしくは $C_1 \sim C_4$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；または

R^4 は、ハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシであり；

R^2 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim C_4$ 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)、 $C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C(O)C_3 \sim C_6$ 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)、 $C(O)CH_2 - C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C(O)$ ハロ $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C(O)$ ヘテロ環、 $C(O)NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $C(O)N(C_1 \sim C_4$ アルキル)₂、 $C(O)C_1 \sim C_4$ 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、前記ピペリジニルは、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 $C_1 \sim C_4$ 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 $C_1 \sim C_4$ アルキル基で置換されている 4 ~ 6 員の飽和

環であり；

R^3 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシメチルもしくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシであり；または

R^2 および R^3 は組み合わせあって、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；

R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲンまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲンまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである]

。

【請求項 4】

R^2 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、 $C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_4$ アルキル、または $C(O)C_1 \sim C_4$ アルコキシであるか、

R^2 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 $C(O)C_1 \sim C_4$ 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】

R^1 がメチルであり、 R^3 および R^4 が水素であるか、

R^1 および R^4 が水素であり、 R^3 がエチルまたはメトキシであるか、

R^1 および R^3 が水素であり、 R^4 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】

R^5 が水素、 $C_1 \sim C_4$ 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、 R^6 が水素、 $C_1 \sim C_4$ 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 CH_2 または $CH(CH_3)$ であり、B が CH_2 、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 CH_2 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；

R^1 がメチルであり；

R^2 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 $C(O)C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 が水素、メチル、エチルまたはメトキシであり；

R^4 が水素であり；

R^5 が水素、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり； R^6 が水素、メチル、シクロプロピルまたはクロロであり、 R^5 または R^6 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

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】

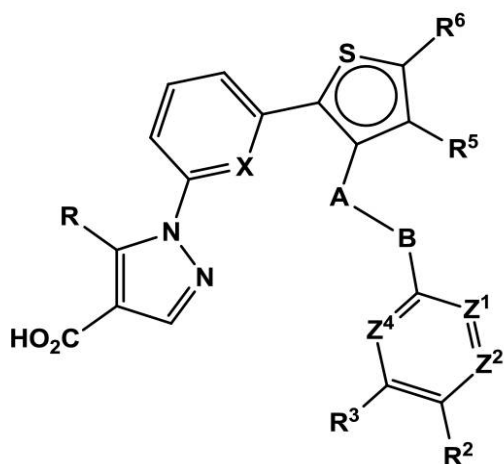
【表 2 1 - 4】

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 C H であり；

Z¹ は、N または C R¹ であり；

Z² は、N または C H であり；

Z⁴ は、N または C R⁴ であり；

A は、C H R^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

i

B は、 CHR^A 、O または $\text{N}(\text{H})$ 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、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 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；

R^1 は、水素、ハロゲンまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり；

R^2 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、ハロ $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、ヘテロ環、 $\text{C}(\text{O})$ ヘテロ環、 $\text{C}(\text{O})$ ハロ $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルケノキシ、ヘテロアリール、または $\text{CO}(\text{O})_2$ 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、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 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 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 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 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 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 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基により置換されていてもよく；

R^3 は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、ヒドロキシメチルまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシであり；

R^2 および R^3 は組み合わせさせて、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；

R^4 は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、ヒドロキシメチル、ハロ $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシであり；

R^5 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲンまたは $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルであり；

R^6 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、ハロゲンまたは $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルである]

o

[2] Z^1 が N であり、 Z^2 が CH であり、 Z^4 が CR^4 である、[1] に記載の化合物

o

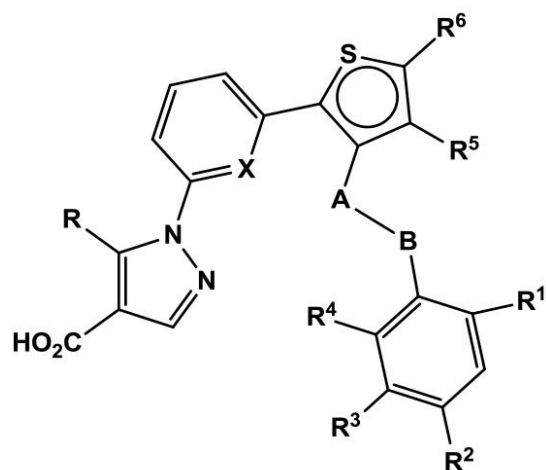
[3] Z^1 が CR^1 であり、 Z^2 が CH であり、 Z^4 が N である、[1] に記載の化合物

o

[4] Z^1 が CR^1 であり、 Z^2 が N であり、 Z^4 が CR^4 である、[1] に記載の化合物。

[5] 式 (I a) 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)CH₂ - 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、前記ピペリジニルは、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 は組み合わせあって、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]

°

[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、結膜嚢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、 α 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денаフィル、タダラフィル、およびバルденаフィルから選択される、[2 2] に記載の方法。