

【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2017-519836(P2017-519836A)

【公表日】平成29年7月20日 (2017.7.20)

【年通号数】公開・登録公報2017-027

【出願番号】特願2017-520036(P2017-520036)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 401/14 C S P

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/454

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 27/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 31/53

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月29日 (2018.6.29)

【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

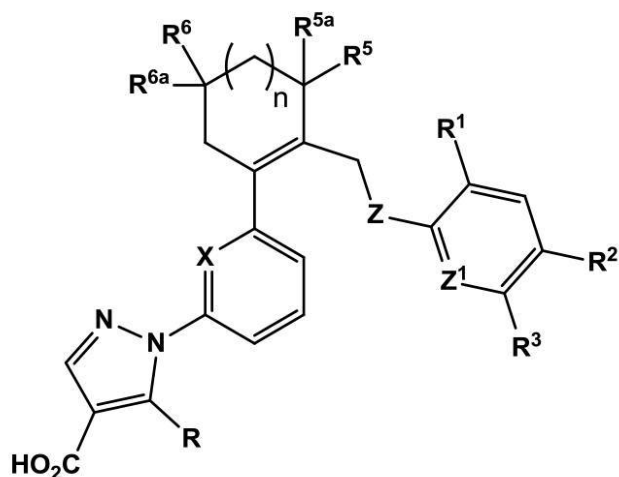
【補正の内容】

【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、

n は、0 または 1 であり；

X は、N または CH であり；

Z は、N(H)、O または CH_2 であり；

Z^1 は、 CR^4 または N であり；

R は、水素、 $C_1 \sim C_4$ 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、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはトリフルオロメチルであり；

R^2 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $S(O)_2C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C(O)C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C(O)$ ハロ $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C(O)C_1 \sim C_4$ 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、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルにより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 $C_1 \sim C_4$ アルキル置換基で置換されていてもよく、前記ピペリジニル環は、さらに、ヒドロキシルにより置換されていてもよく；

R^3 は、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；あるいは

R^2 および R^3 は組み合わせあって、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 または 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、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^5 および R^{5a} は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択され；または

R^5 および R^{5a} は組み合わせあって、スピロ環式シクロプロピル環を形成し；

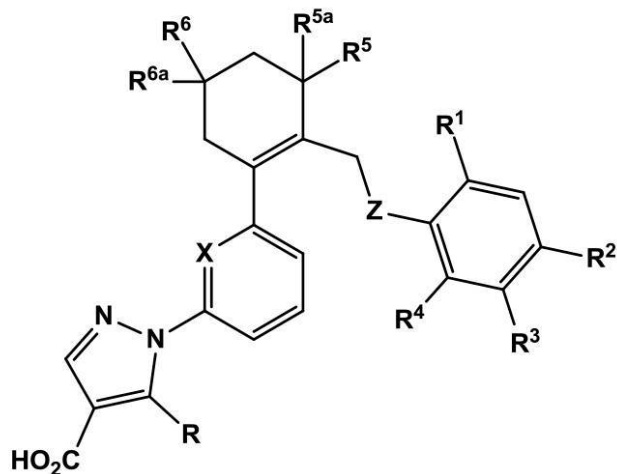
n が 0 のとき、 R^6 および R^{6a} はそれぞれ、水素であり、 n が 1 のとき、 R^6 および R^{6a} は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択され；または

R^6 および R^{6a} は組み合わせあって、スピロ環式シクロプロピル環を形成する)。

【請求項 2】

式 (I a) の化合物

【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；

Z は、O または CH₂ であり；

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 アルキルであり；

R² は、C₁ ~ C₄ アルキル、ハロ C₁ ~ C₄ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C(O)C₁ ~ C₄ アルキル（ヒドロキシルまたはアミノで置換されていてもよい）、C(O)C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C(O)C₁ ~ C₄ アルコキシ、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、S(O)₂C₃ ~ C₆ シクロアルキル、または C(O) ヘテロアリールで N - 置換されているピペリジニルであり、前記ヘテロアリールは、5 または 6 つの環原子、ならびに、N、O および S からなる群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；

R³ は、水素または C₁ ~ C₄ アルキルであり；あるいは

R² および R³ は組み合わせあって、ベンジルまたは 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 または 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 または 2 つの環ヘテロ原子を有し；

R⁵ および R^{5a} は、水素および C₁ ~ C₄ アルキルからなる群から独立に選択され；または

R⁵ および R^{5a} は組み合わせあって、スピロ環式シクロプロピル環を形成し；

R⁶ および R^{6a} は、水素および C₁ ~ C₄ アルキルからなる群から独立に選択され；または

R⁶ および R^{6a} は組み合わせあって、スピロ環式シクロプロピル環を形成する]。

【請求項 3】

Z が O である、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【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、ハロ C₁ ~ C₄ アルキル、C(O)シクロプロピル、S(O)₂シクロプロピル、S(O)₂C₁ ~ C₄ アルキル、C(O)シクロブチル、C(O)N(C₁ ~ C₄ アルキル)₂、C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、C(O)C₁ ~ C₄ アルコキシ、またはヒドロキシルもしくはアミノで置換されている 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、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

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、C(O)(1 - ヒドロキシエチル)、S(O)₂エチル、S(O)₂シクロプロピル、C(O)エチル、C(O)イソプロピル、C(O)N(メチル)₂、またはC(O)N(エチル)₂である、請求項 1 から 4 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。

【請求項 6】

R¹ がメチルであり、R³ および R⁴ が水素である、請求項 1 から 5 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。

【請求項 7】

R¹ および R⁴ が水素であり、R³ がエチルである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R⁵ がメチルであり、R^{5a}、R⁶ および R^{6a} が水素である；または R⁶ がメチルであり、R⁵、R^{5a} および R^{6a} が水素である、請求項 1 から 7 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。

【請求項 9】

R⁵ および R^{5a} がメチルであり、または R⁵ および R^{5a} が組み合わさって、スピロ環式シクロプロピル環を形成し；R⁶ および R^{6a} が水素である、請求項 1 から 7 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。

【請求項 10】

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 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。

【請求項 11】

R がメチルまたはエチルである、請求項 1 から 10 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。

【請求項 12】

R がトリフルオロメチルである、請求項 1 から 10 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。

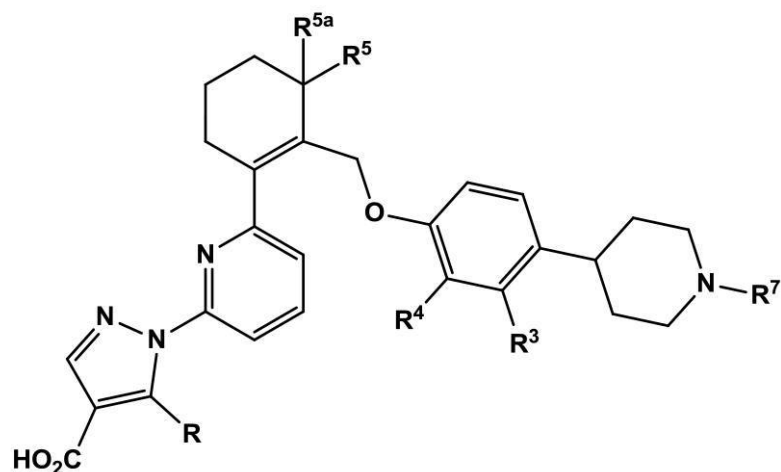
【請求項 13】

X が N である、請求項 1 から 12 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。

【請求項 14】

化合物が、式 (I I)

【化 3】



(II)

(式中、

R は、トリフルオロメチル、メチルまたはエチルであり；

R³ は、水素またはエチルであり；R⁴ は、水素、メチルまたはエチルであり；R⁵ および R^{5a} は、水素およびメチルからそれぞれ独立に選択され；

R⁷ は、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、C(O)エチル、C(O)イソプロピル、C(O)(ヒドロキシメチル)、C(O)(1 - ヒドロキシエチル)、CO₂メチル、C(O)シクロプロピル、C(O)シクロブチル、C(O)N(メチル)₂、C(O)N(エチル)₂、S(O)₂メチル、S(O)₂エチル、またはS(O)₂シクロプロピルである)により表される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R⁷ が 2, 2, 2 - トリフルオロエチル、C(O)(1 - ヒドロキシエチル)、または C(O)シクロプロピルである、請求項 14 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

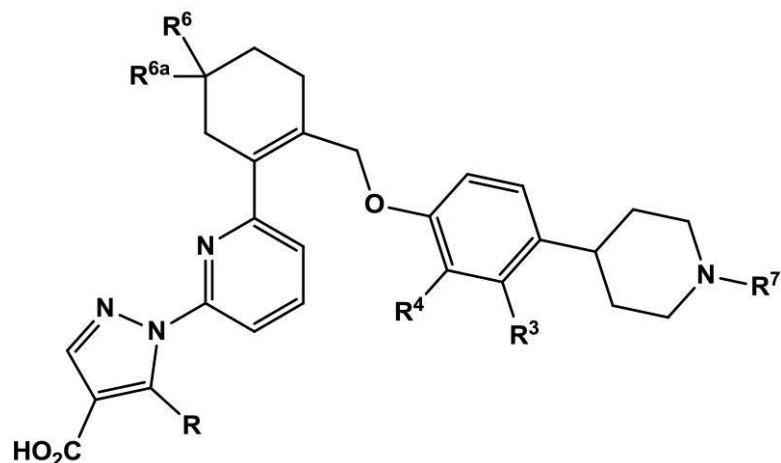
【請求項 16】

R⁵ がメチルであり、R^{5a} が水素である、請求項 14 または請求項 15 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

化合物が、式 (III)

【化 4】



(III)

(式中、

R は、トリフルオロメチル、メチルまたはエチルであり；

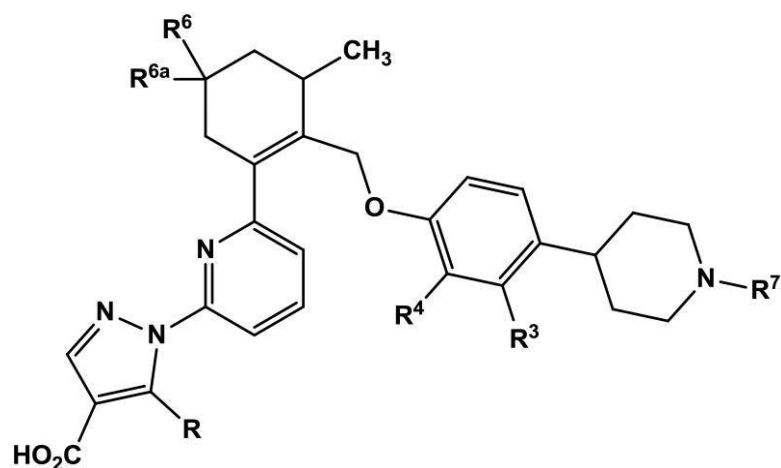
R³ は、水素またはエチルであり；R⁴ は、水素、メチルまたはエチルであり；R⁶ および R^{6a} は、水素およびメチルからそれぞれ独立に選択され；

R⁷ は、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、C(O)エチル、C(O)イソプロピル、C(O)(ヒドロキシメチル)、C(O)(1 - ヒドロキシエチル)、CO₂メチル、C(O)シクロプロピル、C(O)シクロブチル、C(O)N(メチル)₂、C(O)N(エチル)₂、S(O)₂メチル、S(O)₂エチル、またはS(O)₂シクロプロピルである)により表される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

化合物が、式 (III) である。

【化 5】



(III)

(式中、

R は、トリフルオロメチル、メチルまたはエチルであり；

R³ は、水素またはエチルであり；R⁴ は、水素、メチルまたはエチルであり；R⁶ および R^{6a} は、水素およびメチルからそれぞれ独立に選択され；R⁷ は、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、C(O)エチル、C(O)イソプロピル、C

(O)(ヒドロキシメチル)、C(O)(1-ヒドロキシエチル)、CO₂メチル、C(O)シクロプロピル、C(O)シクロブチル、C(O)N(メチル)₂、C(O)N(エチル)₂、S(O)₂メチル、S(O)₂エチル、またはS(O)₂シクロプロピルである)により表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項19】

R⁷が2,2,2-トリフルオロエチル、C(O)(1-ヒドロキシエチル)、またはC(O)シクロプロピルである、請求項17または請求項18に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

R⁶がメチルであり、R^{6a}が水素である、請求項17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。

【請求項21】

1-(6-(2-(4-(1-(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルフェノキシ)メチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(6-(2-(2-メチル-4-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)フェノキシ)メチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(6-(2-(4-(1-(メトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルフェノキシ)メチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(6-(2-(2-メチル-4-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)メチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(6-(2-(4-(1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルフェノキシ)メチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(6-(2-(4-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルフェノキシ)メチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(6-(2-(4-(1-(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)メチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(6-(2-(4-(1-(ジエチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルフェノキシ)メチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(6-(2-(4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルフェノキシ)メチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(6-(2-(4-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルフェノキシ)メチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(6-(2-(4-(1-イソブチリルピペリジン-4-イル)-2-メチルフェノキシ)メチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(6-(2-(4-(1-(シクロブタンカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルフェノキシ)メチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(6-(2-(4-(1-(エチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルフェノキシ)メチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)

- 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

(S) - 1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (2 - ヒドロキシプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

(R) - 1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (2 - ヒドロキシプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - (6 - (2 - ((2 - メチル - 4 - (1 - ピコリノイルピペリジン - 4 - イル) フェノキシ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - (6 - (2 - ((2 - ((2 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - (6 - (2 - ((2 - メチル - 4 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) フェノキシ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - (6 - (2 - ((2 - (キノリン - 2 - イルメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

;

1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - エチルフェノキシ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - エチルフェノキシ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - (6 - (2 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

;

1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - (6' - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) メチル) - 2', 3', 4', 5' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

;

1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (2 - アミノアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

(+) - 1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) メチル) - 5 - メチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

(-) - 1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) メチル) - 5 - メチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

(+) - 1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4

ボン酸；

(-) - 1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - エチルフェノキシ) メチル) - 3 - メチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カル

ボン酸；

1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) メチル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

(+) - 1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - エチルフェノキシ) メチル) - 3 - メチルシクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カ

ルボン酸；

(-) - 1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - エチルフェノキシ) メチル) - 3 - メチルシクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カ

ルボン酸；

1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (ジメチルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) メチル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) メチル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - (6 - (2 - ((2 - メチル - 4 - (1 - プロピオニルピペリジン - 4 - イル) フェノキシ) メチル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (メトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) メチル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - (6 - (2 - ((2 - メチル - 4 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) フェノキシ) メチル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - (6 - (2 - ((2 - メチル - 4 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) フェノキシ) メチル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - (6 - (2 - (((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - エチルフェニル) アミノ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - (6 - (2 - (((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) アミノ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - (6 - (2 - (((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

(±) - 1 - (6 ' - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) メチル) - 3 ' - メチル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' - テトラヒドロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

(±) - 1 - (6 - (3 - メチル - 2 - ((2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ; および

(±) - 1 - (6 - (2 - ((4 - ((3 , 4 - t r a n s) - 1 - (シクロプロパンカルボニル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) フェノキシ) メチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - エチルフェノキシ) メチル) - 3 - メチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸である請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - エチルフェノキシ) メチル) - 3 - メチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸である請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

1 - (6 - (2 - ((4 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) メチル) - 3 - メチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸である請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 2 4 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 2 6】

有効量の請求項 1 から 2 4 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。

【請求項 2 7】

請求項 1 から 2 4 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み、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者の患眼に適用することを含む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の使用のための、医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記方法が、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含む、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記方法が、アドレナリン受容体拮抗薬、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、縮瞳剤、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 2 7 または請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

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、請求項 2 7 から 2 9 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 3 1】

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、請求項 3 0 に記載の 医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 3】

本発明のさらなる態様では、s G C 活性化剤は、単独で、または緑内障の治療に適している第 2 の治療剤と組み合わせて投与されてもよい。ある特定の好ましい第 2 の治療剤としては、アドレナリン受容体拮抗薬、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、縮瞳剤 (miotics)、P D E - V 阻害剤、R h o キナーゼ阻害剤、および神経保護剤が挙げられる。1 つの好ましい組合せにおいては、ラタナプロスト (Latanoprost) およびトラボプロストからなる群から選択されるプロスタグランジン F 2 類似体が、式 (I) またはその部分式の s G C 活性化剤と組み合わせて投与される。別の好ましい組合せにおいては、シルденаフィル、タダラフィル、バルденаフィル、ウデナフィル、アバナフィル、ロデナフィル、およびミロデナフィルからなる群から選択される P D E - V 阻害剤が、式 (I) またはその部分式の s G C 活性化剤と組み合わせて投与される。さらに別の好ましい組合せにおいては、式 (I) またはその部分式の s G C 活性化剤は、s G C 刺激剤 (例えば、リオシグアト)、または N O 前駆体 (例えば、ニトロプロシドナトリウムもしくはニトログリセリン) と組み合わせて投与される。別の好ましい組合せにおいては、式 (I) またはその部分式の s G C 活性化剤は、R h o キナーゼ阻害剤 (例えば、A R - 1 3 3 2 4 のみ、または A R - 1 3 3 2 4 とラタナプロストとの組合せ) と組み合わせて投与される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 4 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 4 7】

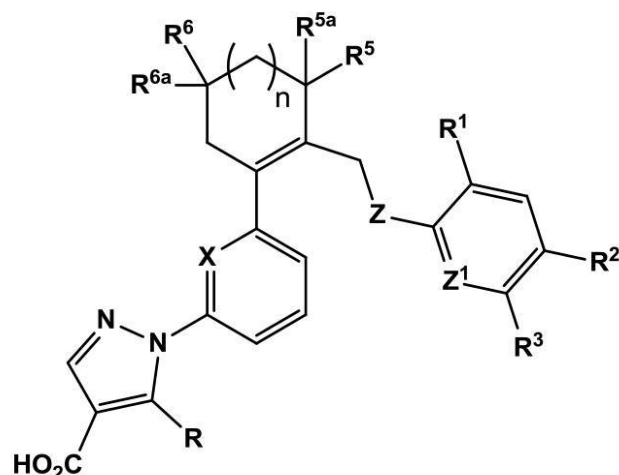
【表 1 1 - 2】

実施例 4-2	8.4	実施例 15b	1
実施例 16a	0.5	実施例 22(b) (-)	5.5
実施例 16b	3	実施例 23	3.5
実施例 17a	0.5	実施例 24-1	19
実施例 17b	1.4	実施例 24-2	2.4
実施例 18a	0.5	実施例 24-3	22
実施例 18b	8.9	実施例 24-4	2.4
実施例 19a	0.5	実施例 25	5
実施例 19b	8	実施例 26	0.5
実施例 20(b) (+)	0.5	実施例 27-1	2.4
実施例 20b (-)	2	実施例 27-2	5
実施例 21	2.4	実施例 28	22
実施例 22(b) (+)	1	実施例 29-1	3.9
		実施例 29-2	420

本発明は以下の態様を包含し得る。

[1] 式 (I) による化合物

【化 1 3 5 - 1】



またはその薬学的に許容される塩

(式中、

n は、0 または 1 であり；

X は、N または CH であり；

Z は、N (H)、O または CH_2 であり；

Z^1 は、 CR^4 または N であり；

R は、水素、 $C_1 \sim C_4$ 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、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはトリフルオロメチルであり；

R^2 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ハロ $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $S(O)_2C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C(O)C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C(O)$ ハロ $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C(O)C_1 \sim C_4$ 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、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルにより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 $C_1 \sim C_4$ アルキル置換基で置換されていてもよく、前記ピペリジニル環は、さらに、ヒドロキシルにより置換されていてもよく；

R^3 は、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

あるいは R^2 および R^3 は組み合わせあって、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 または 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、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^5 および R^{5a} は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択され；または

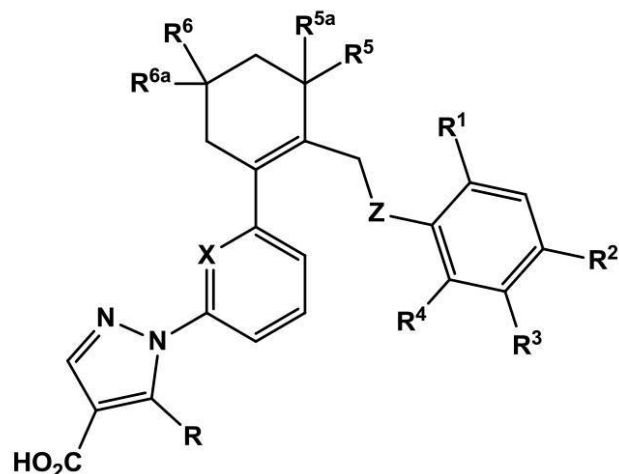
R^5 および R^{5a} は組み合わせあって、スピロ環式シクロプロピル環を形成し；

n が 0 のとき、 R^6 および R^{6a} はそれぞれ、水素であり、 n が 1 のとき、 R^6 および R^{6a} は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択され；または

R^6 および R^{6a} は組み合わせあって、スピロ環式シクロプロピル環を形成する)。

[2] 式 (I a) の化合物

【化 1 3 5 - 2】



(1a)

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；

Z は、O または CH₂ であり；

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 アルキルであり；

R² は、C₁ ~ C₄ アルキル、ハロ C₁ ~ C₄ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C(O)C₁ ~ C₄ アルキル（ヒドロキシルまたはアミノで置換されていてもよい）、C(O)C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C(O)C₁ ~ C₄ アルコキシ、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、S(O)₂C₃ ~ C₆ シクロアルキル、または C(O) ヘテロアリールで N - 置換されているピペリジニルであり、前記ヘテロアリールは、5 または 6 つの環原子、ならびに、N、O および S からなる群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；

R³ は、水素または C₁ ~ C₄ アルキルであり；あるいは

R² および R³ は組み合わせあって、ベンジルまたは 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 または 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 または 2 つの環ヘテロ原子を有し；

R⁵ および R^{5a} は、水素および C₁ ~ C₄ アルキルからなる群から独立に選択され；または

R⁵ および R^{5a} は組み合わせあって、スピロ環式シクロプロピル環を形成し；

R⁶ および R^{6a} は、水素および C₁ ~ C₄ アルキルからなる群から独立に選択され；または

R⁶ および R^{6a} は組み合わせあって、スピロ環式シクロプロピル環を形成する]。

[3] Z が O である、上記 [2] に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[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、ハロ C₁ ~ C₄ アルキル、C(O)シクロプロピル、S(O)₂シクロプロピル、S(O)₂C₁ ~ C₄ アルキル、C(O)シクロブチル、C(O)N(C₁ ~ C₄ アルキル)₂、C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、C(O)C₁ ~ C₄ アルコキシ、またはヒドロキシルもしくはアミノで置換されている C(O)C₁ ~ C₄ アルキルである、上記 [1] から [3] 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。

[5] 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、C (O) (1 - ヒドロキシエチル)、S (O)₂ エチル、S (O)₂ シクロプロピル、C (O) エチル、C (O) イソプロピル、C (O) N (メチル)₂、または C (O) N (エチル)₂ である、上記 [1] から [4] 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。

[6] R¹ がメチルであり、R³ および R⁴ が水素である、上記 [1] から [5] 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。

[7] R¹ および R⁴ が水素であり、R³ がエチルである、上記 [1] から [5] 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。

[8] R⁵ がメチルであり、R^{5a}、R⁶ および R^{6a} が水素である；

または R⁶ がメチルであり、R⁵、R^{5a} および R^{6a} が水素である、上記 [1] から [7] のいずれか一項に記載の化合物。

[9] R⁵ および R^{5a} がメチルであり、または R⁵ および R^{5a} が組み合わさって、スピロ環式シクロプロピル環を形成し；

R⁶ および R^{6a} が水素である、上記 [1] から [7] のいずれか一項に記載の化合物。

[10] R がトリフルオロメチル、メチルまたはエチルである、上記 [1] から [9] のいずれか一項に記載の化合物。

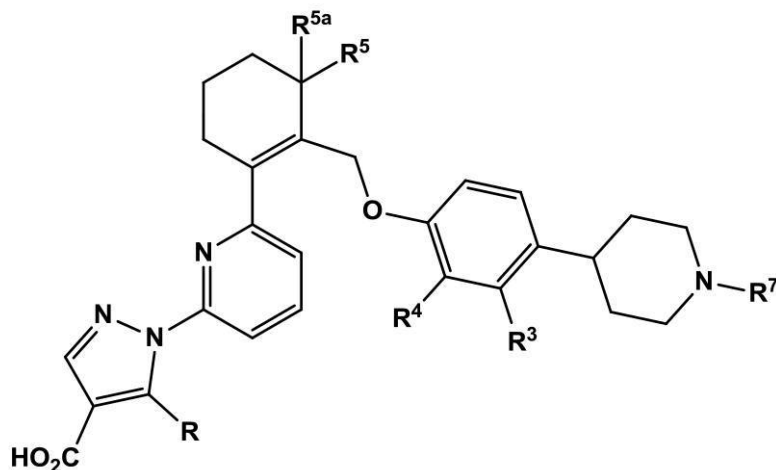
[11] R がメチルまたはエチルである、上記 [1] から [10] のいずれか一項に記載の化合物。

[12] R がトリフルオロメチルである、上記 [1] から [10] のいずれか一項に記載の化合物。

[13] X が N である、上記 [1] から [12] のいずれか一項に記載の化合物。

[14] 化合物が、式 (I I)

【化 1 3 5 - 3】



(II)

(式中、R は、トリフルオロメチル、メチルまたはエチルであり；

R³ は、水素またはエチルであり；

R⁴ は、水素、メチルまたはエチルであり；

R⁵ および R^{5a} は、水素およびメチルからそれぞれ独立に選択され；

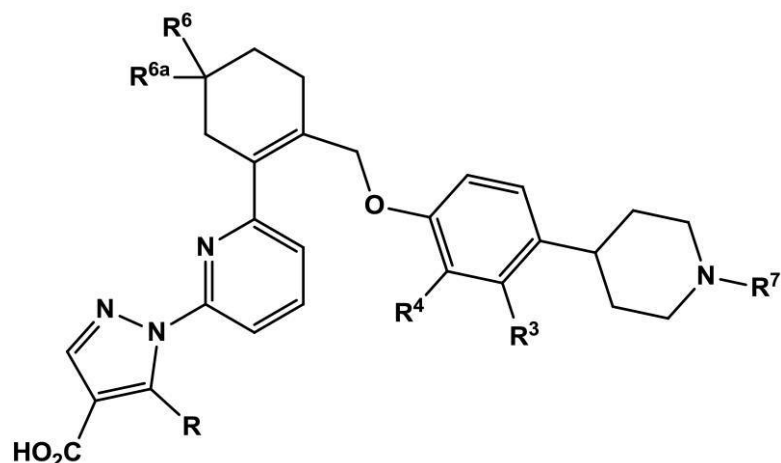
R⁷ は、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、C (O) エチル、C (O) イソプロピル、C (O) (ヒドロキシメチル)、C (O) (1 - ヒドロキシエチル)、C O₂ メチル、C (O) シクロプロピル、C (O) シクロブチル、C (O) N (メチル)₂、C (O) N (エチル)₂、S (O)₂ メチル、S (O)₂ エチル、または S (O)₂ シクロプロピルである) により表される、上記 [2] に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[15] R⁷ が 2, 2, 2 - トリフルオロエチル、C (O) (1 - ヒドロキシエチル)、または C (O) シクロプロピルである、上記 [14] に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[1 6] R^5 がメチルであり、 R^{5a} が水素である、上記 [1 4] または上記 [1 5] に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[1 7] 化合物が、式 (I I I)

【化 1 3 5 - 4】



(III)

(式中、 R は、トリフルオロメチル、メチルまたはエチルであり；

R^3 は、水素またはエチルであり；

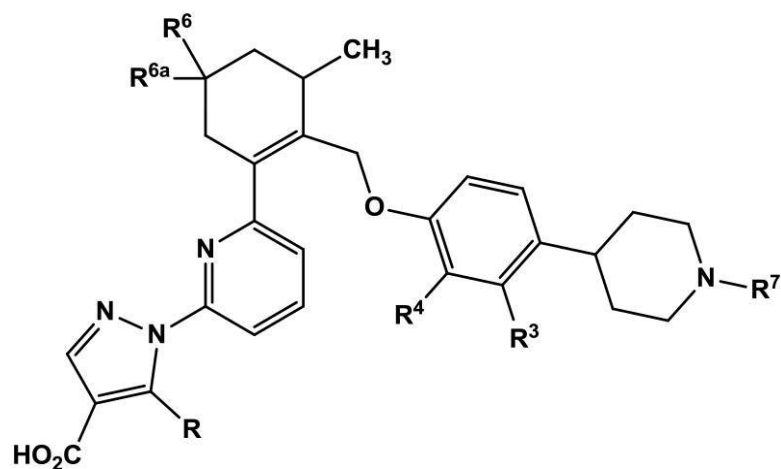
R^4 は、水素、メチルまたはエチルであり；

R^6 および R^{6a} は、水素およびメチルからそれぞれ独立に選択され；

R^7 は、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、 $C(O)$ エチル、 $C(O)$ イソプロピル、 $C(O)$ (ヒドロキシメチル)、 $C(O)$ (1 - ヒドロキシエチル)、 CO_2 メチル、 $C(O)$ シクロプロピル、 $C(O)$ シクロブチル、 $C(O)N$ (メチル) $_2$ 、 $C(O)N$ (エチル) $_2$ 、 $S(O)_2$ メチル、 $S(O)_2$ エチル、または $S(O)_2$ シクロプロピルである) により表される、上記 [2] に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[1 8] 化合物が、式 (I I I)

【化 1 3 5 - 5】



(III)

(式中、 R は、トリフルオロメチル、メチルまたはエチルであり；

R^3 は、水素またはエチルであり；

R^4 は、水素、メチルまたはエチルであり；

R^6 および R^{6a} は、水素およびメチルからそれぞれ独立に選択され；

R^7 は、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、 $C(O)$ エチル、 $C(O)$ イソプロピル、 C

(O)(ヒドロキシメチル)、C(O)(1-ヒドロキシエチル)、CO₂メチル、C(O)シクロプロピル、C(O)シクロブチル、C(O)N(メチル)₂、C(O)N(エチル)₂、S(O)₂メチル、S(O)₂エチル、またはS(O)₂シクロプロピルである)により表される、上記[1]に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[19] R⁷が2,2,2-トリフルオロエチル、C(O)(1-ヒドロキシエチル)、またはC(O)シクロプロピルである、上記[17]または上記[18]に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[20] R⁶がメチルであり、R^{6a}が水素である、上記[17]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。

[21] 上記[1]から[20]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。

[22] 有効量の上記[1]から[20]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。

[23] 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、上記[1]から[20]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。

[24] 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含む、上記[23]に記載の方法。

[25] アドレナリン受容体拮抗薬、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、縮瞳剤、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、上記[23]または上記[24]に記載の方法。

[26] PDE-V阻害剤を患者の患眼に投与することをさらに含む、上記[23]から[25]のいずれか一項に記載の方法。

[27] 前記PDE-V阻害剤が、シルденаフィル、タダラフィル、およびバルデナフィルから選択される、上記[26]に記載の方法。