

【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28年6月2日 (2016.6.2)

【公開番号】特開2016-53066(P2016-53066A)

【公開日】平成28年4月14日 (2016.4.14)

【年通号数】公開・登録公報2016-023

【出願番号】特願2015-218025(P2015-218025)

【国際特許分類】

C 07 D 401/04 (2006.01)

A 61 K 31/517 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 37/02 (2006.01)

A 61 P 31/12 (2006.01)

A 61 P 37/08 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

A 61 P 27/02 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 17/00 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 15/00 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 1/02 (2006.01)

A 61 P 7/06 (2006.01)

【F I】

C 07 D 401/04 C S P

A 61 K 31/517

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 P 29/00

A 61 P 37/02

A 61 P 31/12

A 61 P 37/08

A 61 P 31/04

A 61 P 27/02

A 61 P 9/00

A 61 P 17/00

A 61 P 19/02

A 61 P 15/00

A 61 P 1/04

A 61 P 9/10

A 61 P 13/12

A 61 P 1/02

A 61 P 7/06

【手続補正書】

【提出日】平成28年3月18日(2016.3.18)

【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

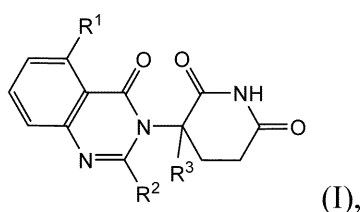
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

望ましくない血管新生を伴う疾患又は障害；疼痛；黄斑変性又は関連症候群；皮膚病；肺障害；石綿関連障害；寄生虫病；免疫不全障害；CNS障害；アテローム硬化症又は関連障害；異常ヘモグロビン症又は関連障害；又はTNF 関連障害；の治療、管理又は予防における使用のための医薬組成物であって、下記式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは立体異性体を含む前記医薬組成物：

【化1】



式中、

$R^1$  は、ハロ； $-(CH_2)_nOH$ ；1つ以上のハロで任意に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；1つ以上のハロで任意に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ；又は、

$-(CH_2)_nNHR^a$  であり；式中、 $R^a$  は、

水素；

1つ以上のハロで任意に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；

$-(CH_2)_n$ -(6から10員のアリール)；

$-C(O)-(CH_2)_n$ -(6から10員のアリール)又は $-C(O)-(CH_2)_n$ -(6から10員のヘテロアリール) (式中、アリール又はヘテロアリールは、ハロ； $-SCF_3$ ；それ自体が1つ以上のハロで任意に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；若しくはそれ自体が1つ以上のハロで任意に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ；の1つ以上で任意に置換されている。)；

アルキルが1つ以上のハロで任意に置換された $-C(O)-(C_1 \sim C_8)$ アルキル；

$-C(O)-(CH_2)_n-(C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル)；

$-C(O)-(CH_2)_n-NR^bR^c$  (式中、 $R^b$  及び  $R^c$  は、それぞれ独立に：

水素；

1つ以上のハロで任意に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；

1つ以上のハロで任意に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ；又は

ハロ；それ自体が1つ以上のハロで任意に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；若しくはそれ自体が1つ以上のハロで任意に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ；の1つ以上で任意に置換された6から10員のアリールである。)；

$-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル；或いは

$-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -(6から10員のアリール)であり；

$R^2$  は、水素； $-(CH_2)_nOH$ ；フェニル； $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル；又は1つ以上のハロで任意に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

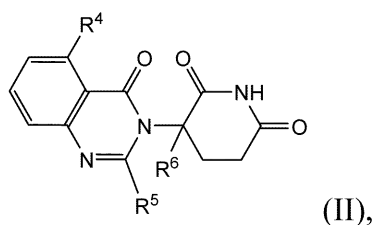
$R^3$  は、水素；又は1つ以上のハロで任意に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

$n$  は、0、1又は2である。

【請求項2】

前記化合物が、式(II)の構造を有する化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは立体異性体である、請求項1記載の医薬組成物：

## 【化 2】



(II),

式中、

R<sup>4</sup>は、ハロ；-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH；1つ以上のハロで任意に置換された(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル；又は1つ以上のハロで任意に置換された(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシであり；

R<sup>5</sup>は、水素；-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH；フェニル；-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル；又は1つ以上のハロで任意に置換された(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルであり；

R<sup>6</sup>は、水素；又は1つ以上のハロで任意に置換された(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルであり；

nは、0、1又は2である。

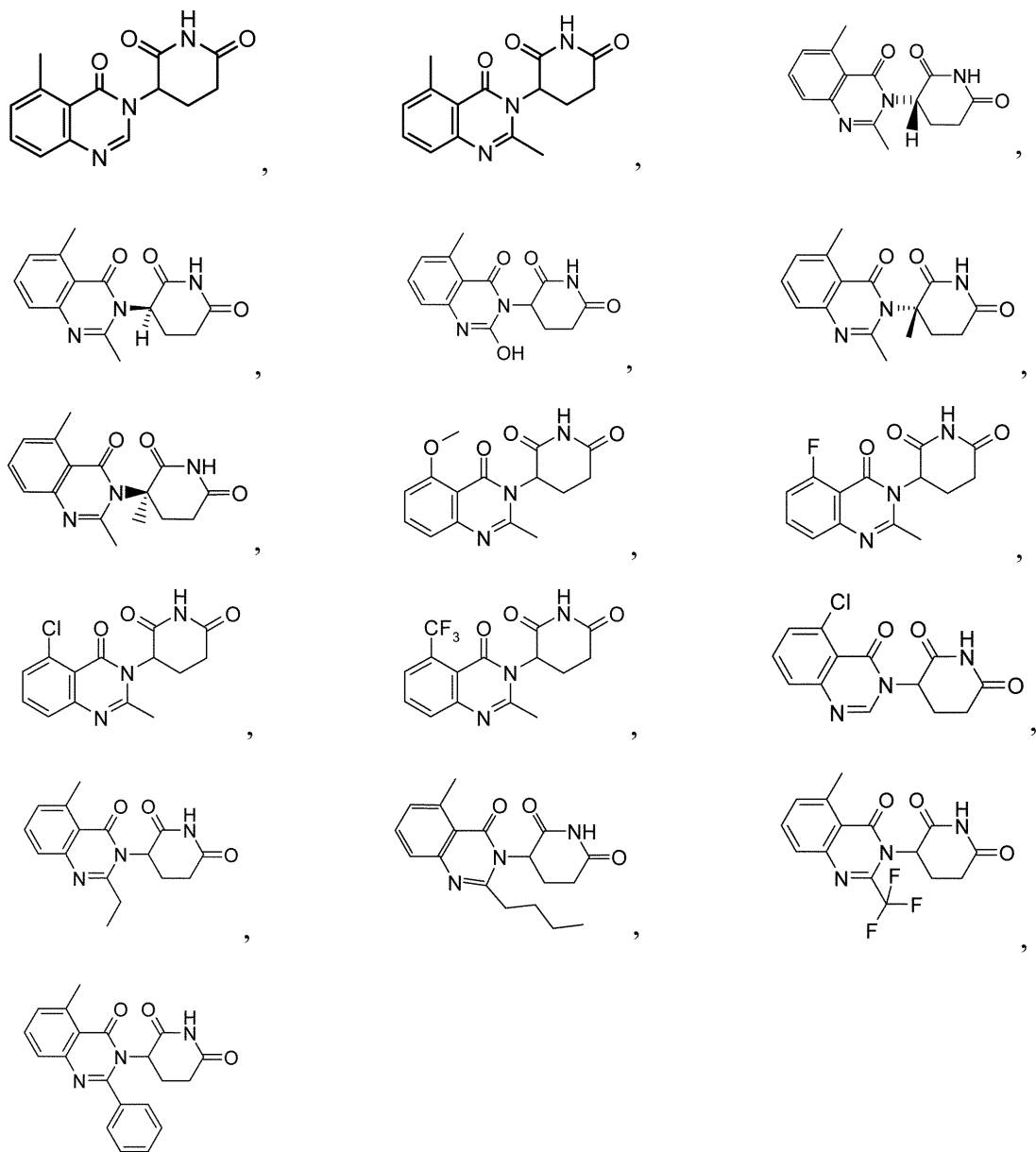
## 【請求項 3】

R<sup>4</sup>がメチル若しくはメトキシであり、又はR<sup>4</sup>がF若しくはClであり、又はR<sup>4</sup>が-CF<sub>3</sub>である、請求項2記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

前記化合物が以下の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは立体異性体である、請求項2記載の医薬組成物：

## 【化 3】

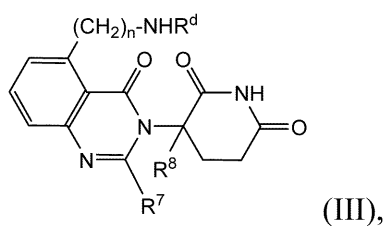


。

## 【請求項 5】

前記化合物が、式(III)の構造を有する化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは立体異性体である、請求項1記載の医薬組成物：

## 【化 4】



式中、

 $R^d$ は、

水素；

1つ以上のハロで任意に置換された( $C_1 \sim C_6$ )アルキル；

アルキルが1つ以上のハロで任意に置換された $-C(O)-(C_1 \sim C_8)$ アルキル；

$-C(O)-(CH_2)_n-(C_3 \sim C_{10})$ -シクロアルキル)；

$-C(O)-(CH_2)_n-NR^eR^f$  (式中、 $R^e$ 及び $R^f$ は、それぞれ独立に、

水素；

1つ以上のハロで任意に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；若しくは

1つ以上のハロで任意に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである)；又は

$-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

$R^7$ は、水素； $-(CH_2)_nOH$ ；フェニル； $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル；又は1つ以上のハロで任意に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

$R^8$ は、水素；又は1つ以上のハロで任意に置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

$n$ は、0、1又は2である。

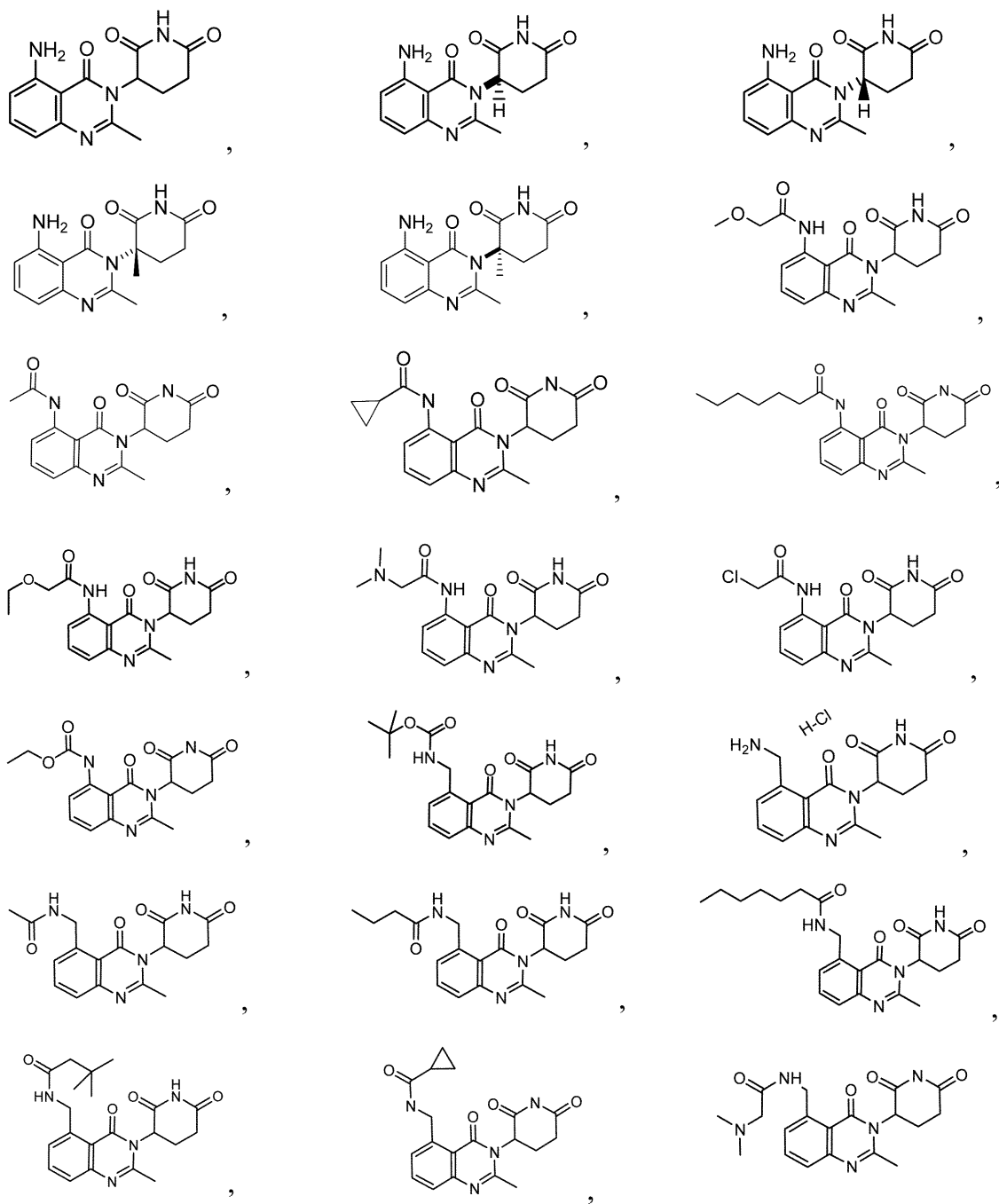
【請求項6】

$R^7$ がメチルであり、又は $R^d$ が $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、又は $R^d$ が $-C(O)-CH_2-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルである、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記化合物が以下の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは立体異性体である、請求項5記載の医薬組成物：

## 【化 5】

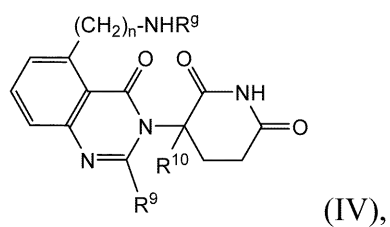


。

## 【請求項 8】

前記化合物が、式(IV)の構造を有する化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは立体異性体である、請求項1記載の医薬組成物：

## 【化 6】



式中、

R<sup>g</sup>は、

- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - (6から10員のアリール) ;

-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - (6から10員のアリール) 又は -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - (6から10員のヘテロアリール) (式中、アリール又はヘテロアリールは、ハロ ; -SCF<sub>3</sub>; それ自体が1つ以上のハロで任意に置換された (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル ; 若しくはそれ自体が1つ以上のハロで任意に置換された (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ ; の1つ以上で任意に置換されている。 ) ;

-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -NHR<sup>h</sup> (式中、R<sup>h</sup>は、

ハロ ; それ自体が1つ以上のハロで任意に置換された (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル ; 若しくはそれ自体が1つ以上のハロで任意に置換された (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ ; の1つ以上で任意に置換された6から10員のアリールである。 ) ; 又は

-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - (6から10員のアリール) であり ;

R<sup>g</sup>は、水素 ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH ; フェニル ; -O-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル ; 又は1つ以上のハロで任意に置換された (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルであり ;

R<sup>10</sup>は、水素 ; 又は1つ以上のハロで任意に置換された (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルであり ;

nは、0、1又は2である。

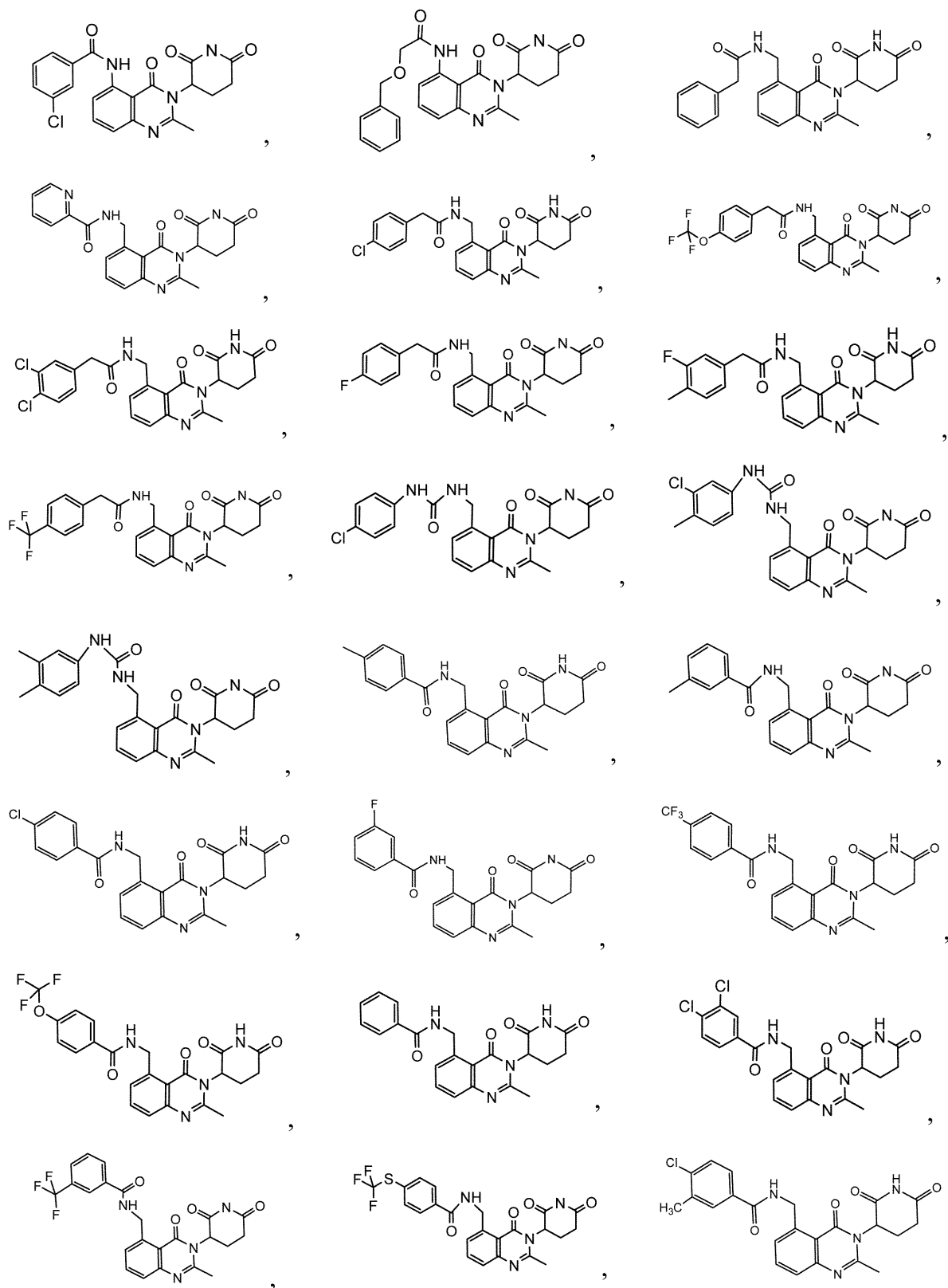
【請求項 9】

R<sup>g</sup>がメチルであり ; 又は、R<sup>g</sup>が -C(O)-フェニル、-C(O)-CH<sub>2</sub>-フェニル若しくは -C(O)-NH-フェニルであり ; 式中、任意に、フェニルが1以上のメチル、-CF<sub>3</sub>又はハロゲンで置換されている、請求項8記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記化合物が、以下の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは立体異性体である、請求項8記載の医薬組成物 :

## 【化 7】



。

## 【請求項 11】

前記望ましくない血管新生を伴う疾患又は障害が、炎症性疾患、自己免疫性疾患、ウイルス性疾患、遺伝子疾患、アレルギー疾患、細菌性疾患、眼新生血管疾患、脈絡膜新生血管疾患、網膜新生血管疾患、又は皮膚潮紅である、請求項1～10のいずれか1項記載の医薬組成物。



## 【請求項 1 2】

前記望ましくない血管新生を伴う疾患又は障害が、関節炎、子宮内膜症、クローン病、心不全、進行性心不全、腎障害、内毒血症、毒素ショック症候群、骨関節炎、レトロウイルス複製、消耗、髄膜炎、シリカ誘発線維症、石綿誘発線維症、獣医学的障害、悪性腫瘍に伴うカルシウム過剰血症、卒中、循環器系ショック、歯根膜炎、歯齦炎、大球性貧血、難治性貧血、又は5q欠失症候群である、請求項1～10のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

前記疼痛が、侵害性疼痛、神経性疼痛、侵害性疼痛と神経性疼痛の混合疼痛、内臓痛、片頭痛、頭痛、又は手術後疼痛である、請求項1～10のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

前記侵害性疼痛が、化学的火傷若しくは熱傷、皮膚の切断、皮膚の挫傷、骨関節炎、リウマチ様関節炎、腱炎、又は筋筋膜疼痛に伴う疼痛である、請求項13記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 5】

前記神経性疼痛が、I型CRPS、II型CRPS、反射交感神経性異栄養症(RSD)、反射神経血管性異栄養症、反射異栄養症、交感神経維持疼痛症候群、灼熱痛、骨のズーデック萎縮、痛覚神経異栄養症、肩手症候群、外傷後異栄養症、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、癌関連疼痛、幻肢痛、線維筋痛、慢性疲労症候群、脊髄傷害性疼痛、中枢卒中後疼痛、神経根障害、糖尿病性神経痛、卒中後疼痛、又は梅毒性神経痛である、請求項13記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 6】

前記黄斑変性(MD)又は関連症候群が、萎縮性(乾燥)MD、滲出性(湿潤)MD、年齢関連黄斑(ARM)、脈絡膜血管新生(CNVM)、網膜色素上皮細胞剥離(PED)、又は網膜色素上皮細胞(RPE)の萎縮である、請求項1～10のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 7】

前記皮膚病が、角化症又は関連症状、乳頭腫ウイルスに伴う感染症、砒素性角化症、レーザー-トレラー兆候、いぼ状ジスケラトーマ、小棘性束毛、変異性紅斑角皮症、胎児魚鱗癬(ハーリキン魚鱗癬)、指結節、皮膚黒色棘細胞腫、汗孔角化症、乾癬、扁平上皮細胞癌、融合性及び網状乳頭腫症、先端線維性軟肉腫、皮角、カウデン病(多発性過誤腫症候群)、黒色丘疹性皮膚病、表皮神経症候群、尋常魚鱗癬、伝染性軟属腫、結節性痒疹、黒色表皮腫、座瘡、又は皰である、請求項1～10のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 8】

前記肺障害が、原発性肺高血圧症(PPH);続発性肺高血圧症;家族性PPH;散発性PPH;前毛細血管肺高血圧症;肺動脈性高血圧症;肺動脈高血圧症;特発性肺高血圧症;血栓性肺動脈症;多陰性肺動脈症;機能性クラスIからIVの肺高血圧症;又は、左心室機能不全、僧帽弁疾患、収縮性心膜炎、大動脈弁狭窄、心筋疾患、縦隔線維症、異常肺静脈排出、肺静脈閉塞症、膠原血管病、先天性心疾患、HIVウイルス感染、先天性心疾患、肺静脈高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、組織間液肺疾患、睡眠時呼吸障害、肺泡低換気障害、慢性高所被曝、新生児肺疾患、肺泡毛細血管異形成症、鎌状赤血球病、凝血障害、慢性血栓閉塞症、結合組織疾患、狼瘡、住血吸虫病、類肉腫症、又は肺毛細血管腫に関連する肺高血圧症である、請求項1～10のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 9】

前記石綿関連障害が、中皮腫、石綿症、悪性胸水、良性滲出、胸膜ブレーク、胸膜石灰化、拡散性胸膜肥大、丸形肺拡張不全、又は線維塊である、請求項1～10のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 0】

前記寄生虫性疾患が、マラリア、バベシア症、トリパノソーマ症、リーシュマニア症、トキソプラズマ症、髄膜脳炎、角膜炎、アメーバ症、ジアルジア虫症、クリプトスポリジウム症、イソスポーラ症、シクロスポーラ症、微孢子虫症、回虫症、鞭虫症、鉤虫症、糞線虫症、トキソカラ症、旋毛虫症、リンパフィラリア症、オンコセルカ症、フィラリア症、住血吸虫病、又は動物住血吸虫によって引き起こされる皮膚炎である、請求項1～10の

いずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記免疫不全障害が、アデノシンデアミナーゼ欠損、正常又は高量のIgによる抗体欠損、血管拡張性失調症、ベアリンパ球症候群、分類不能型免疫不全症、高IgMによるIg欠損、Ig重鎖欠損、IgA欠損、胸腺腫免疫不全、網状異形成、ネゼロフ症候群、選択的IgGサブクラス欠損、一過性乳児低ガンマグロブリン血症、ウイストコット-アルドリッチ症候群、X染色体性無ガンマグロブリン血症、又はX染色体性重度複合免疫不全である、請求項1～10のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記CNS障害が、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、ツレット症候群、せん妄、意識攪乱、健忘障害、又は軽度の記憶障害である、請求項1～10のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記異常ヘモグロビン症又は関連障害が、異常ヘモグロビン症、又は鎌形細胞貧血である、請求項1～10のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記TNF 関連障害が、内毒素血症又は毒素ショック症候群；悪液質；成人呼吸促迫症候群；関節炎；カルシウム過剰血症；移植片対宿主反応；大脳マラリア；炎症；腫瘍成長；慢性肺炎炎症性疾患；再灌流傷害；心筋梗塞；卒中；循環器系ショック；リウマチ様関節炎；クローン病；HIV感染；AIDS；リウマチ様脊椎炎；骨関節炎；乾癬性関節炎；敗血症性ショック；敗血症；内毒素ショック；移植片対宿主病；消耗；クローン病；潰瘍性大腸炎；多発性硬化症；全身性紅斑性狼瘡；ハンセン病におけるENL；血行動態性ショック；虚血後再灌流傷害；マラリア；マイコバクテリア感染症；髄膜炎；乾癬；鬱血性心不全；線維性疾患；喘息；自己免疫疾患；放射線障害；過酸素肺胞傷害；ウイルス感染症；ウイルス性結膜炎；又はアトピー性皮膚炎である、請求項1～10のいずれか1項記載の医薬組成物。