

【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2年9月17日(2020.9.17)

【公表番号】特表2019-527232(P2019-527232A)

【公表日】令和1年9月26日(2019.9.26)

【年通号数】公開・登録公報2019-039

【出願番号】特願2019-505141(P2019-505141)

【国際特許分類】

C 07 D 471/10 (2006.01)

C 07 D 487/10 (2006.01)

A 61 K 31/438 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 25/04 (2006.01)

A 61 P 25/06 (2006.01)

A 61 P 25/22 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 K 31/407 (2006.01)

C 07 D 207/28 (2006.01)

A 61 K 31/4015 (2006.01)

【F I】

C 07 D 471/10 1 0 1

C 07 D 487/10 C S P

A 61 K 31/438

A 61 P 25/00

A 61 P 25/04

A 61 P 25/06

A 61 P 25/22

A 61 P 25/28

A 61 K 31/407

C 07 D 207/28

A 61 K 31/4015

【手続補正書】

【提出日】令和2年8月5日(2020.8.5)

【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

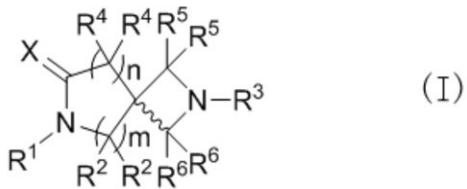
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iによって表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体及び／もしくはN-オキシド。

【化1】



(式中 :

mは、0、1又は2であり；

nは1又は2であり；

XはO又はSであり；

R¹は、水素、-C₁~C₆アルキル、-C(O)-C₁~C₆アルキル、-C(O)-O-C₁~C₆アルキル、-C₁~C₆アルキレン-C₁~C₆シクロアルキル及びフェニルからなる群から選択され；

R²は、各出現について、水素、シアノ、-C₁~C₆アルキル及びハロゲンからなる群から独立して選択され；

R³は、水素、-C₁~C₆アルキル、-C(O)-R³⁻¹、-C(O)-O-R³⁻²及びフェニルからなる群から選択され；

R³⁻¹は、水素、-C₁~C₆アルキル、-C₁~C₆ハロアルキル、-C₃~C₆シクロアルキル及びフェニルからなる群から選択され；

R³⁻²は、水素、-C₁~C₆アルキル、-C₁~C₆ハロアルキル、-C₃~C₆シクロアルキル及びフェニルからなる群から選択され；

ここで、前記C₁~C₆アルキルのいずれかは、各出現について独立して、-C(O)NR^aR^b、-NR^aR^b、ヒドロキシル、-SH、フェニル、-O-CH₂-フェニル及びハロゲンから各々独立して選択される1、2又は3個の置換基によって任意に置換されており；前記フェニルのいずれかは、各出現について独立して、-C(O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-C₁~C₃アルコキシ、ヒドロキシル及びハロゲンから各々独立して選択される1、2又は3個の置換基によって任意に置換されており；

R⁴は、各出現について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、フェニル、-C₁~C₄アルキル、-C₂~C₄アルケニル、-C₁~C₄アルコキシ、-C(O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-N(R^a)-フェニル、-N(R^a)-C₁~C₆アルキレン-フェニル、-N(R^a)-C(O)-C₁~C₆アルキル、-N(R^a)-C(O)-C₁~C₆アルキレン-フェニル、-N(R^a)-C(O)-O-C₁~C₆アルキル及びN(R^a)-C(O)-O-C₁~C₆アルキレン-フェニルからなる群から独立して選択され；ここで、C₁~C₄アルキル、C₁~C₆アルキレン、C₂~C₄アルケニル、C₁~C₄アルコキシ及びフェニルは、R^Pから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されており；又は

2個のR⁴部分は、隣接する炭素に存在する場合、これらが結合している隣接する炭素と一緒にになって、ハロゲン、ヒドロキシル、-C₁~C₃アルキル、-C₁~C₃アルコキシ、-C(O)NR^aR^b及びNR^aR^bからなる群から独立して選択される1もしくは2個の置換基によって任意に置換されている3員炭素環を形成し；

R^a及びR^bは、各々独立して、各出現について、水素、-C₁~C₄アルキル及びCH₂-フェニルからなる群から選択され；又はR^a及びR^bは、これらが結合している窒素と一緒にになって、4~6員複素環を形成し；

R⁵は、各出現について、水素、-C₁~C₃アルキル、フェニル及びハロゲンからなる群から独立して選択され；ここで、フェニルは、R^Pから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されており；又は2個のR⁵部分は、これらが結合している炭素と一緒にになって、カルボニル又はチオカルボニル部分を形成し；

R⁶は、各出現について、水素、-C₁~C₃アルキル、フェニル及びハロゲンからな

る群から独立して選択され；ここで、フェニルは、R^Pから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されており；又は2個のR⁶部分は、これらが結合している炭素と一緒にになって、カルボニル又はチオカルボニル部分を形成し；

R^Pは、各出現について、カルボキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、-NR^aR^b、フェニル、-C₁~C₆アルコキシ及びC₁~C₆アルキルからなる群から独立して選択され；ここで、各フェニル、C₁~C₆アルコキシ及びC₁~C₆アルキルは、ハロゲン及びヒドロキシルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基によって任意に置換されている）

【請求項2】

mが2であり、nが1である請求項1に記載の化合物。

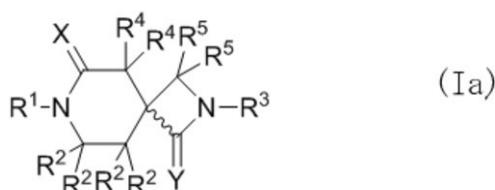
【請求項3】

XがOであり、2個のR⁶部分が、これらが結合している炭素と一緒にになって、カルボニル部分を形成している請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

式Iaによって表される請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物。

【化2】



（式中、Yはカルボニル又はチオカルボニルである）

【請求項5】

X及びYが共にカルボニルである請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R²が、各出現について、水素である請求項4に記載の化合物。

【請求項7】

mが0であり、nが2である請求項1に記載の化合物。

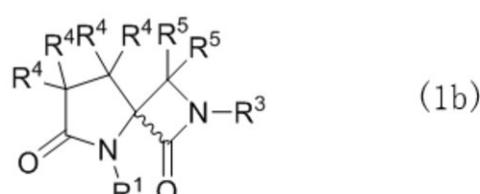
【請求項8】

2個のR⁶部分が、これらが結合している炭素と一緒にになって、カルボニル部分を形成している請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

式1bによって表される請求項7又は8に記載の化合物。

【化3】



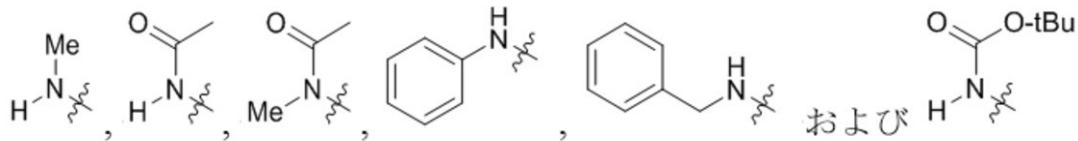
【請求項10】

R⁴が、各出現について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、-C₁~C₄アルキル、-NR^aR^b、-N(R^a)-フェニル、-N(R^a)-C₁~C₆アルキレン-フェニル、-N(R^a)-C(O)-C₁~C₆アルキル及びN(R^a)-C(O)-O-C₁~C₆アルキルからなる群から独立して選択され；ここで、R^a及びR^bは、各々独立して、各出現について、水素及びC₁~C₃アルキルからなる群から選択される請求項1~9

のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R^4 が、各出現について、水素、フルオロ、ヒドロキシリ、メチル、-NH₂、
【化 4】



からなる群から独立して選択される請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^5 が、各出現について、水素、C₁ ~ C₃ アルキル及びフェニルからなる群から独立して選択される請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^1 が水素である請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

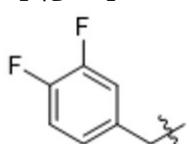
【請求項 1 4】

R^1 が、フェニルによって任意に置換されている -C₁ ~ C₆ アルキルであり、ここで、フェニルは、-C₁ ~ C₃ アルコキシ及びフルオロから各々独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基によって任意に置換されている請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^1 が、メチル、イソブチル及び

【化 5】



からなる群から選択される請求項 1 4 に記載の化合物。

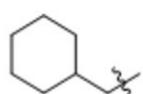
【請求項 1 6】

R^1 が -C₁ ~ C₆ アルキル -C₁ ~ C₆ シクロアルキルである請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

R^1 が

【化 6】



である請求項 1 6 に記載の化合物。

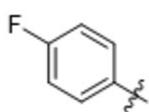
【請求項 1 8】

R^1 がフェニルであり、ここで、フェニルは、-C₁ ~ C₃ アルコキシ及びフルオロから各々独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基によって任意に置換されている請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R^1 が

【化 7】



である請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

R^1 が $-C(O)-O-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、ヒドロキシリ、 $-SH$ 、フェニル、 $-O-CH_2$ -フェニル及びハロゲンから各々独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基によって任意に置換されており；ここで、各フェニルは、各出現について独立して、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ヒドロキシリ及びハロゲンから各々独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基によって任意に置換されている請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R^1 が $-C(O)-O-CH_2$ -フェニルである請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

R^3 が水素である請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

R^3 が $-C(O)-O-C_1 \sim C_6$ アルキルである請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

R^3 が $-C(O)-O-tert-ブチル$ である請求項 23 に記載の化合物。

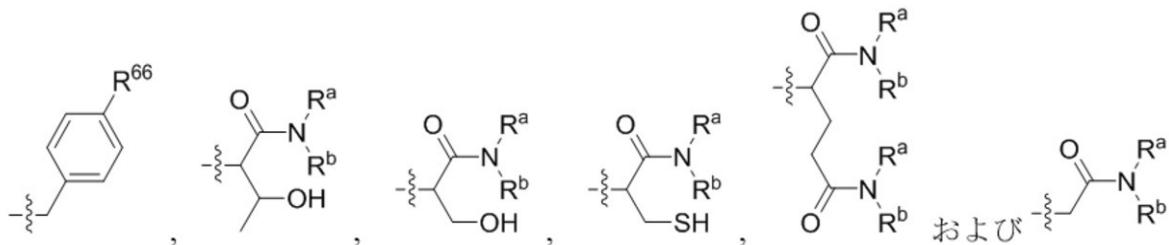
【請求項 25】

R^3 が $-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、ヒドロキシリ、 $-SH$ 、フェニル、 $-O-CH_2$ -フェニル及びハロゲンから各々独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基によって任意に置換されており；ならびに、ここで、フェニルは、各出現について独立して、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ヒドロキシリ及びハロゲンから各々独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基によって任意に置換されている請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

R^3 が：

【化 8】



(式中：

R^{66} は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から選択され；ならびに、 R^a 及び R^b は、各出現について、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から各々独立して選択される) からなる群から選択される請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

R^{66} が水素又はメトキシである請求項 26 に記載の化合物。

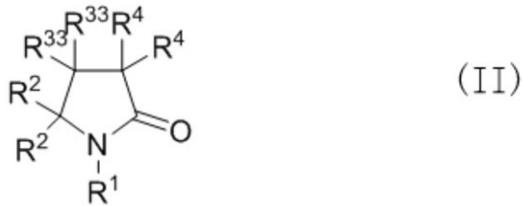
【請求項 28】

R^a 及び R^b が水素である請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 29】

式 II によって表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体及び／もしくは N -オキシド。

【化9】



(式中：

R¹ は、水素、-C₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)-C₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)-O-C₁ ~ C₆ アルキル及びフェニルからなる群から選択され；

R² は、水素、-C₁ ~ C₆ アルキル、-C(O)-R²、-C(O)-O-R² 及びフェニルからなる群から選択され；

R² は、水素、-C₁ ~ C₆ アルキル、-C₁ ~ C₆ ハロアルキル、-C₃ ~ C₆ シクロアルキル及びフェニルからなる群から選択され；

R² は、水素、-C₁ ~ C₆ アルキル、-C₁ ~ C₆ ハロアルキル、-C₃ ~ C₆ シクロアルキル及びフェニルからなる群から選択され；

ここで、前記C₁ ~ C₆ アルキルのいずれかは、各出現について独立して、-C(O)NR^aR^b、-NR^aR^b、ヒドロキシル、-SH、フェニル、-O-CH₂-フェニル及びハロゲンから各々独立して選択される1、2又は3個の置換基によって任意に置換されており；前記フェニルのいずれかは、各出現について独立して、-C(O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-C₁ ~ C₃ アルコキシ、ヒドロキシル及びハロゲンから各々独立して選択される1、2又は3個の置換基によって任意に置換されており；

R³ 及びR⁴ は、各出現について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、-C₁ ~ C₄ アルキル、-C₂ ~ C₄ アルケニル、-C₁ ~ C₄ アルコキシ、-C(O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-N(R^a)-フェニル、-N(R^a)-C₁ ~ C₆ アルキレン-フェニル、-N(R^a)-C(O)-C₁ ~ C₆ アルキル、-N(R^a)-C(O)-C₁ ~ C₆ アルキレン-フェニル、-N(R^a)-C(O)-O-C₁ ~ C₆ アルキル及び-N(R^a)-C(O)-O-C₁ ~ C₆ アルキレン-フェニルからなる群から独立して選択され；ここで、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキレン、C₂ ~ C₄ アルケニル、C₁ ~ C₄ アルコキシ及びフェニルは、R^P から選択される1個以上の置換基によって任意に置換されており；又は

R³ 及びR⁴ は一緒になって、これらが結合している隣接する炭素と3員炭素環を形成し、ここで、前記3員炭素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、-C₁ ~ C₃ アルキル、-C₁ ~ C₃ アルコキシ、-C(O)NR^aR^b 及び-NR^aR^b からなる群から独立して選択される1もしくは2個の置換基によって任意に置換されており；

R^a 及びR^b は、各々独立して、各出現について、水素及びC₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択され；又は、R^a 及びR^b は、これらが結合している窒素と一緒にになって、4 ~ 6員複素環を形成し；ならびに

R^P は、独立して、各出現について、ハロゲン及びヒドロキシルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基によって任意に置換されている、カルボキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、-NR^aR^b、フェニル、C₁ ~ C₆ アルコキシ及びC₁ ~ C₆ アルキルからなる群から選択される)

【請求項30】

R¹ が水素である請求項29に記載の化合物。

【請求項31】

R² が-C(O)-O-R² である請求項29又は30に記載の化合物。

【請求項32】

R² が-C(O)-O-Et 又はC(O)-O-H である請求項29 ~ 31のいずれか一項に記載の化合物。

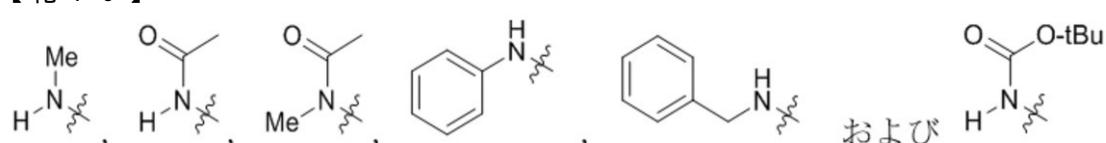
【請求項33】

$R^{3\sim 3}$ 及び $R^{4\sim 4}$ が、各出現について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、-C₁~C₄アルキル、-NR^aR^b、-N(R^a)-フェニル、-N(R^a)-C₁~C₆アルキレン-フェニル、-N(R^a)-C(O)-C₁~C₆アルキル及び-N(R^a)-C(O)-O-C₁~C₆アルキルからなる群から独立して選択され；ここで、R^a及びR^bは、各々独立して、各出現について、水素及びC₁~C₄アルキルからなる群から選択される請求項29~32のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項34】

$R^{3\sim 3}$ 及び $R^{4\sim 4}$ が、各出現について、水素、フルオロ、ヒドロキシル、メチル、-NH²、

【化10】



からなる群から独立して選択される請求項33に記載の化合物。

【請求項35】

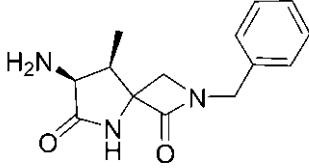
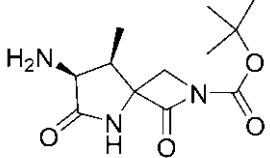
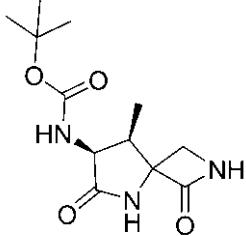
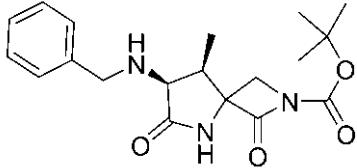
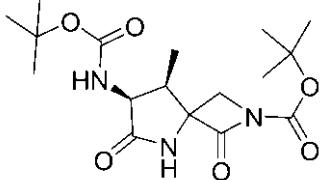
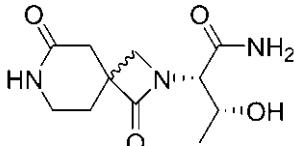
以下の化合物AA-1、化合物AA-2及び化合物AB~DNからなる群から選択される化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩及び／もしくは立体異性体及び／もしくはN-オキシド。

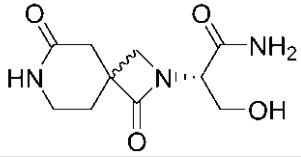
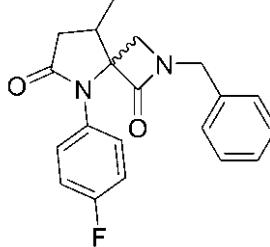
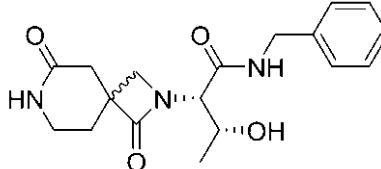
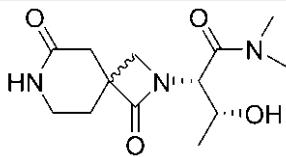
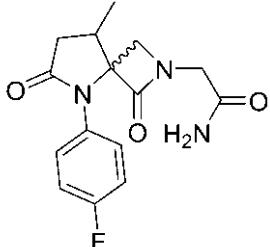
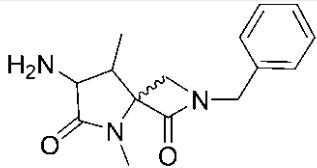
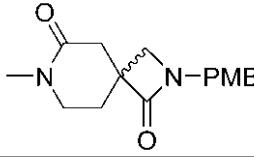
AA-1	
AA-2	
AB	
AC	
AD	
AE	
AF	

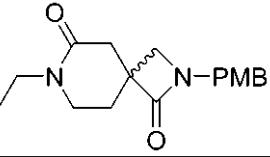
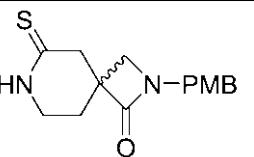
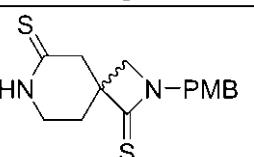
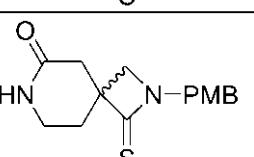
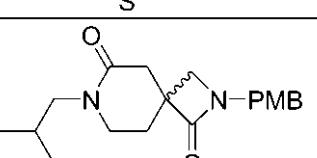
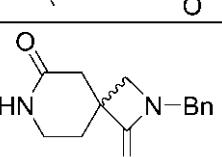
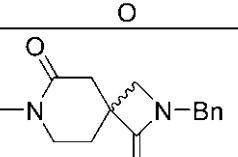
AG	
AH	
AI	
AJ	
AK	
AL	
AM	

AN	
AO, AP	
AQ, AR	
AS, AT	
AU	
AV, AW	
AX, AY	

AZ, BA	
BB, BC	
BD, BE	
BF, BG	
BH, BI	
BJ, BK	
BL, BM	

BN	
BO	
BP	
BQ	
BR	
BS	
BT, BU	

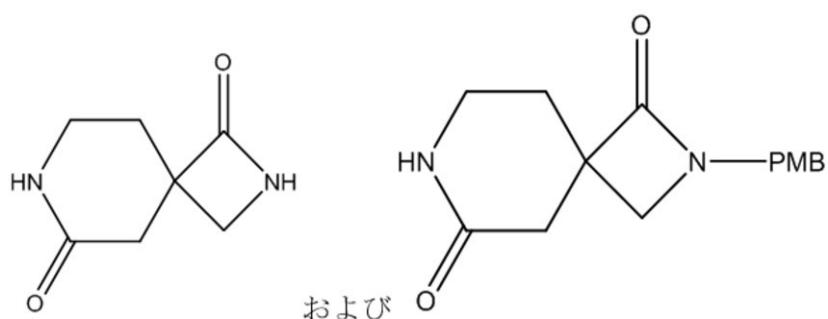
BV, BW	
BX, BY	
CA, CB	
CC, CD	
CE, CF	
CG, CH	
CI, CJ	

CK, CL	
CM, CN	
CO, CP	
CQ, CR	
CS, CT	
CU, CV	
CW, CX	

CY, CZ	
DA, DB	
DC, DD	
DE, DF	
DG, DH	
DI, DJ	
DK, DL	
DM, DN	

【請求項 3 6】

【化 1 1】



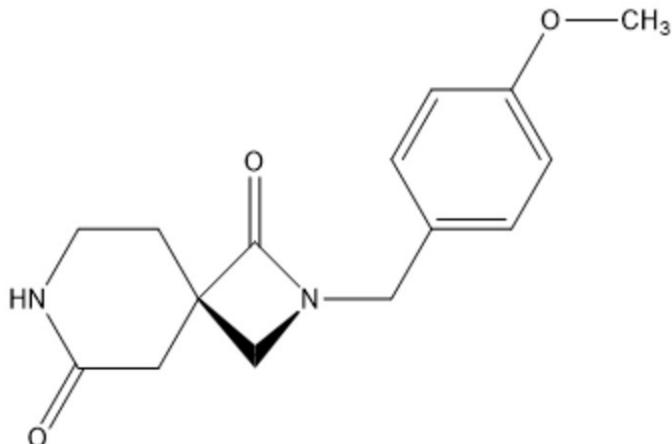
から選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体及び／もしくはN-オ

キシド。

【請求項 3 7】

式：

【化 1 2】



を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3 8】

前記化合物が結晶形態 A にあり、前記結晶形態 A が、以下とほぼ同等の単位格子パラメータによって特徴付けられる請求項 3 7 に記載の化合物。

格子寸法

$$\begin{aligned} a &= 6.348 (3) \text{ } \text{, } = 90^\circ \\ b &= 9.402 (4) \text{ } \text{, } = 90^\circ \\ c &= 4.7.10 (2) \text{ } \text{, } = 90^\circ ; \end{aligned}$$

空間群 = $P\bar{2}_1\bar{2}_1\bar{2}_1$;

体積 = 2811 (2) ;

結晶系 = 斜方晶；及び

単位格子当たりの分子 = 8。

【請求項 3 9】

請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 4 0】

経口投与、非経口投与、局所投与、腔内投与、直腸内投与、舌下投与、点眼投与、経皮投与又は鼻噴投与の適用用である請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

治療的有効量の請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物を含む、うつ病、アルツハイマー病、注意欠陥障害、統合失調症又は不安の治療用の医薬組成物。

【請求項 4 2】

治療的有効量の請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物を含む、偏頭痛の治療用の医薬組成物。

【請求項 4 3】

治療的有効量の請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物を含む、神経障害性疼痛の治療用医薬組成物。

【請求項 4 4】

治療的有効量の請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物を含む、外傷性脳損傷の治療用の医薬組成物。

【請求項 4 5】

治療的有効量の請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物を含む、シナプス機能不全に関連する神経発達障害の治療用の医薬組成物。