

【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 0 7 D 471/10 (2006.01)

C 0 7 D 487/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/438 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 K 31/407 (2006.01)

C 0 7 D 207/28 (2006.01)

A 6 1 K 31/4015 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 471/10 1 0 1

C 0 7 D 487/10 C S P

A 6 1 K 31/438

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/28

A 6 1 K 31/407

C 0 7 D 207/28

A 6 1 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

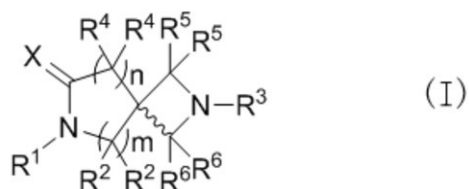
【補正の内容】

【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)-R^{3 1}、-C(O)-O-R^{3 2}及びフェニルからなる群から選択され；

R^{3 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；

R^{3 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、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、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、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 R^6 部分は、これらが結合している炭素と一緒にあって、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、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び $C_1 \sim C_6$ 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、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び $C_1 \sim C_6$ 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。

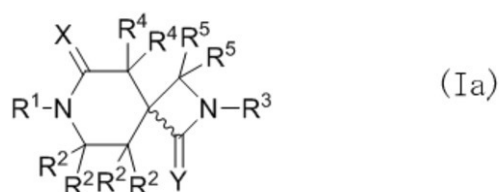
【請求項 3】

X が O であり、2 個の R^6 部分が、これらが結合している炭素と一緒にあって、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 I a 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】

R^2 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。

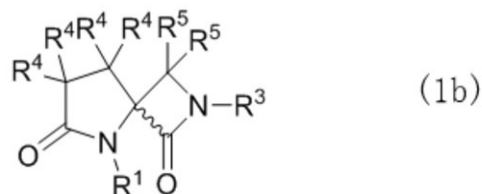
【請求項 8】

2 個の R^6 部分が、これらが結合している炭素と一緒にあって、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 1 b 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】

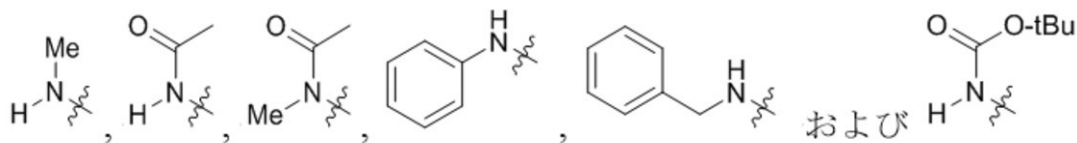
R^4 が、各出現について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)$ -フェニル、 $-N(R^a)-C_1 \sim C_6$ アルキレン-フェニル、 $-N(R^a)-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル及び $N(R^a)-C(O)-O-C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され；ここで、 R^a 及び R^b は、各々独立して、各出現について、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択される請求項 1 ～ 9

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、ヒドロキシル、メチル、 $-NH_2$ 、

【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、 $C_1 \sim C_3$ 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。

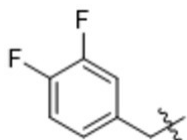
【請求項 1 4】

R^1 が、フェニルによって任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで、フェニルは、 $-C_1 \sim C_3$ 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。

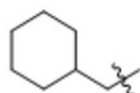
【請求項 1 6】

R^1 が $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-C_1 \sim C_6$ 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。

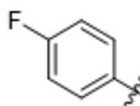
【請求項 1 8】

R^1 がフェニルであり、ここで、フェニルは、 $-C_1 \sim C_3$ 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】

【請求項 2 1】

【請求項 22】

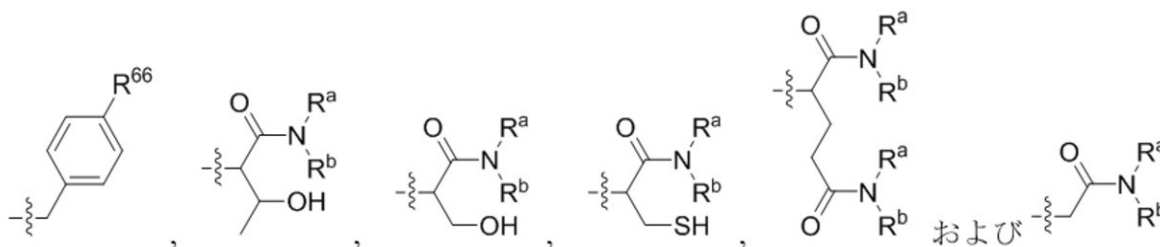
【請求項 23】

【請求項 24】

【請求項 25】

【請求項 26】

【化 8】



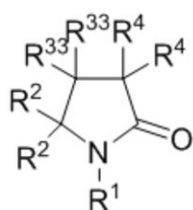
【請求項 27】

【請求項 28】

【請求項 29】

式 I 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 9】



(II)

(式中：

R^1 は、水素、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_6$ アルキル及びフェニルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-R^{21}$ 、 $-C(O)-O-R^{22}$ 及びフェニルからなる群から選択され；

R^{21} は、水素、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及びフェニルからなる群から選択され；

R^{22} は、水素、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_3 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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、 $-O-CH_2$ -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；前記フェニルのいずれかは、各出現について独立して、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_1 \sim C_3$ 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；

R^{33} 及び R^4 は、各出現について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、フェニル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $-C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)$ -フェニル、 $-N(R^a)-C_1 \sim C_6$ アルキレン-フェニル、 $-N(R^a)-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキレン-フェニル、 $-N(R^a)-C(O)-O-C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-N(R^a)-C(O)-O-C_1 \sim C_6$ 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、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ 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

R^{33} 及び R^4 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、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C_1 \sim C_3$ 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 $C_1 \sim C_3$ 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、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、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される)

【請求項 30】

R^1 が水素である請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

R^2 が $-C(O)-O-R^{22}$ である請求項 29 又は 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

R^2 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。

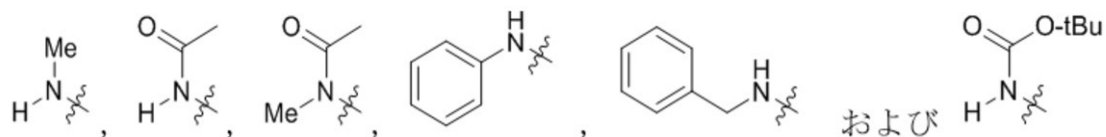
【請求項 33】

R^3 及び R^4 が、各出現について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)$ -フェニル、 $-N(R^a)-C_1 \sim C_6$ アルキレン-フェニル、 $-N(R^a)-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-N(R^a)-C(O)-O-C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_4$ 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 及び R^4 が、各出現について、水素、フルオロ、ヒドロキシル、メチル、 $-NH$

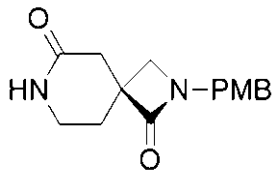
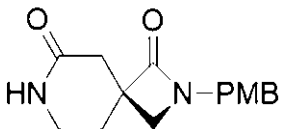
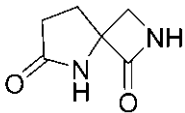
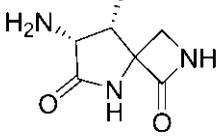
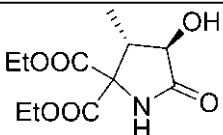
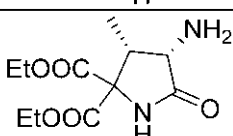
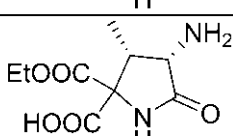
【化 10】

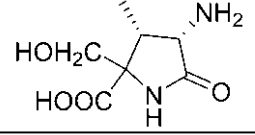
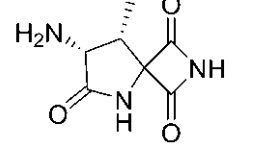
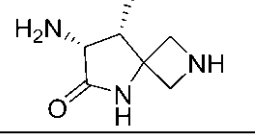
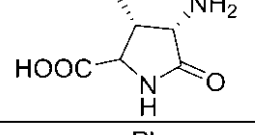
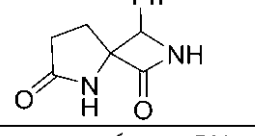
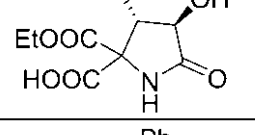
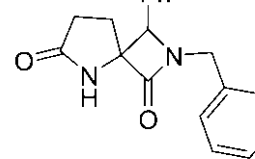


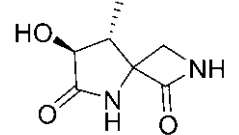
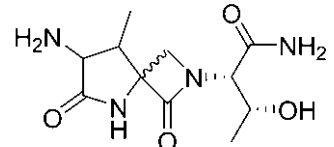
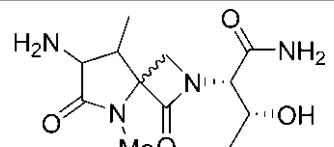
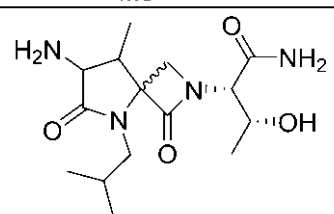
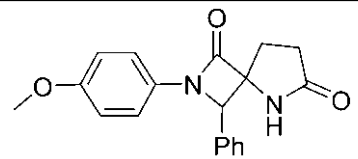
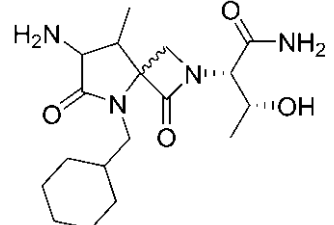
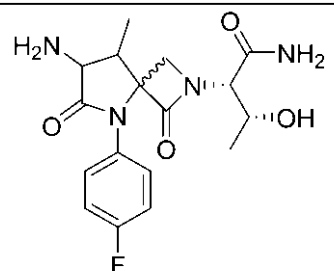
からなる群から独立して選択される請求項 33 に記載の化合物。

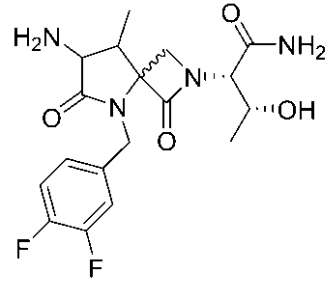
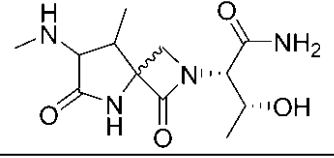
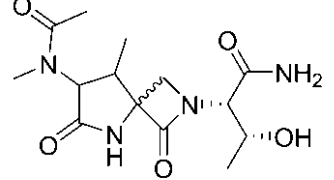
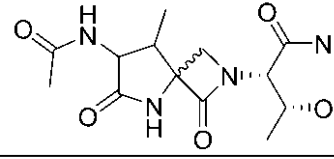
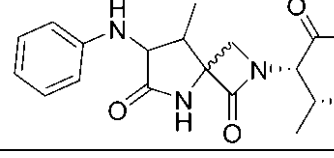
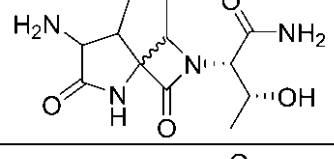
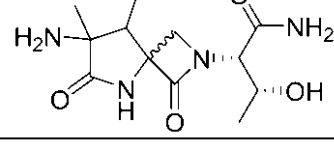
【請求項 35】

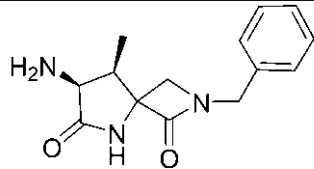
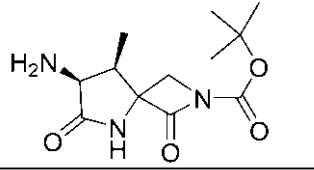
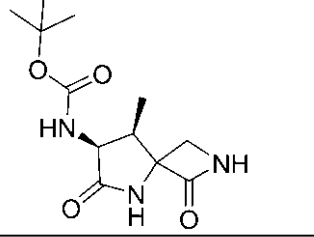
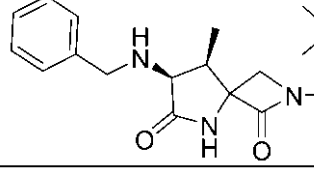
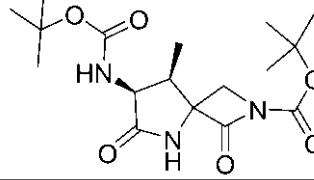
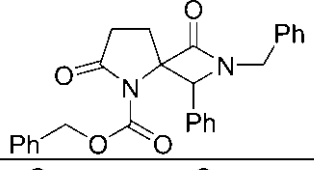
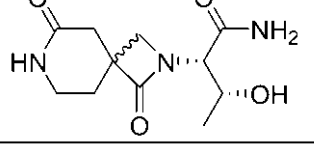
以下の化合物 AA-1、化合物 AA-2 及び化合物 AB～DN からなる群から選択される化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩及び／もしくは立体異性体及び／もしくは N-オキシド。

AA-1	
AA-2	
AB	
AC	
AD	
AE	
AF	

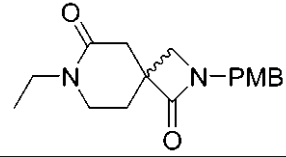
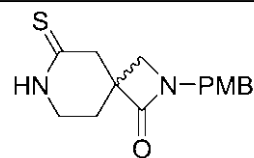
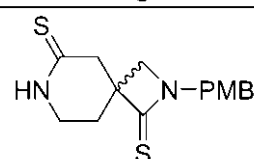
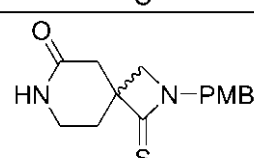
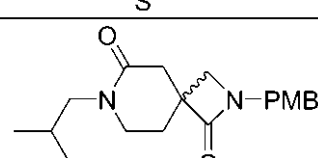
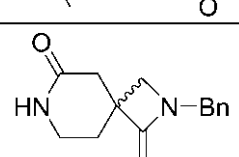
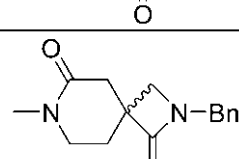
AG	
AH	
AI	
AJ	
AK	
AL	
AM	

AN	 <p>Chemical structure of a bicyclic amide. It features a five-membered ring fused to a four-membered ring. The five-membered ring has a carbonyl group and a hydroxyl group. The four-membered ring has a carbonyl group and an NH group.</p>
AO, AP	 <p>Chemical structure of a bicyclic amide. It features a five-membered ring fused to a four-membered ring. The five-membered ring has a carbonyl group and an amide group. The four-membered ring has a carbonyl group and an NH group. A hydroxyl group is attached to the side chain.</p>
AQ, AR	 <p>Chemical structure of a bicyclic amide. It features a five-membered ring fused to a four-membered ring. The five-membered ring has a carbonyl group and an amide group. The four-membered ring has a carbonyl group and an NH group. A methoxy group is attached to the side chain.</p>
AS, AT	 <p>Chemical structure of a bicyclic amide. It features a five-membered ring fused to a four-membered ring. The five-membered ring has a carbonyl group and an amide group. The four-membered ring has a carbonyl group and an NH group. An isopropyl group is attached to the side chain.</p>
AU	 <p>Chemical structure of a bicyclic amide. It features a five-membered ring fused to a four-membered ring. The five-membered ring has a carbonyl group and an amide group. The four-membered ring has a carbonyl group and an NH group. A phenyl group is attached to the side chain.</p>
AV, AW	 <p>Chemical structure of a bicyclic amide. It features a five-membered ring fused to a four-membered ring. The five-membered ring has a carbonyl group and an amide group. The four-membered ring has a carbonyl group and an NH group. A cyclohexyl group is attached to the side chain.</p>
AX, AY	 <p>Chemical structure of a bicyclic amide. It features a five-membered ring fused to a four-membered ring. The five-membered ring has a carbonyl group and an amide group. The four-membered ring has a carbonyl group and an NH group. A fluorophenyl group is attached to the side chain.</p>

AZ, BA	 <chem>CC(C)C(N)C(=O)N[C@@H]1C(=O)N2C(=O)C(C)C(N)C2=O[C@H]1Cc1ccc(F)c(F)c1</chem>
BB, BC	 <chem>CC(C)C(N)C(=O)N[C@@H]1C(=O)N2C(=O)C(C)C(N)C2=O[C@H]1C</chem>
BD, BE	 <chem>CC(C)C(N)C(=O)N[C@@H]1C(=O)N2C(=O)C(C)C(N)C2=O[C@H]1NC(=O)C</chem>
BF, BG	 <chem>CC(C)C(N)C(=O)N[C@@H]1C(=O)N2C(=O)C(C)C(N)C2=O[C@H]1NC(=O)C</chem>
BH, BI	 <chem>CC(C)C(N)C(=O)N[C@@H]1C(=O)N2C(=O)C(C)C(N)C2=O[C@H]1NC(=O)c3ccccc3</chem>
BJ, BK	 <chem>CC(C)C(N)C(=O)N[C@@H]1C(=O)N2C(=O)C(C)C(N)C2=O[C@H]1C</chem>
BL, BM	 <chem>CC(C)C(N)C(=O)N[C@@H]1C(=O)N2C(=O)C(C)C(N)C2=O[C@H]1C</chem>

BN	
BO	
BP	
BQ	
BR	
BS	
BT, BU	

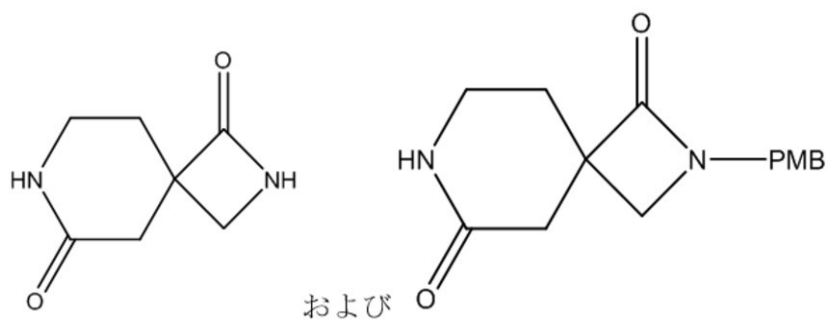
BV, BW	
BX, BY	
CA, CB	
CC, CD	
CE, CF	
CG, CH	
CI, CJ	

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 36】

【化 11】



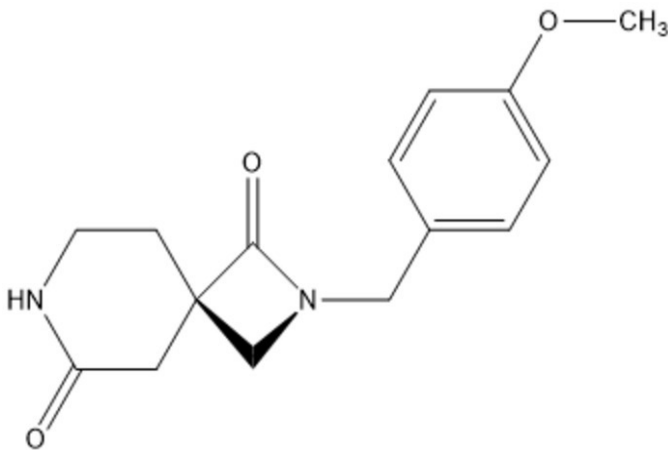
から選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体及び / もしくは N - オ

キシド。

【請求項 37】

式：

【化 12】



を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 38】

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 37 に記載の化合物。

格子寸法

$$a = 6.348(3) \text{ \AA}, \quad \beta = 90^\circ$$

$$b = 9.402(4) \text{ \AA}, \quad \gamma = 90^\circ$$

$$c = 47.10(2) \text{ \AA}, \quad \alpha = 90^\circ;$$

$$\text{空間群} = P2_12_12_1;$$

$$\text{体積} = 2811(2) \text{ \AA}^3;$$

結晶系 = 斜方晶；及び

単位格子当たりの分子 = 8。

【請求項 39】

請求項 1 ~ 38 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 40】

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 39 に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

治療的有效量の請求項 1 ~ 38 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 42】

治療的有效量の請求項 1 ~ 38 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 43】

治療的有效量の請求項 1 ~ 38 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 44】

治療的有效量の請求項 1 ~ 38 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 45】

治療的有效量の請求項 1 ~ 38 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。