

【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3月22日 (2018.3.22)

【公表番号】特表2017-509601 (P2017-509601A)

【公表日】平成29年4月6日 (2017.4.6)

【年通号数】公開・登録公報2017-014

【出願番号】特願2016-551806 (P2016-551806)

【国際特許分類】

C 0 7 D 241/26 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/36 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 241/26 C S P

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/36

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/24

C 0 7 D 403/04

C 0 7 D 401/04

A 6 1 K 31/497

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 413/14

A 6 1 K 31/5377

【手続補正書】

【提出日】平成30年2月9日 (2018.2.9)

【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

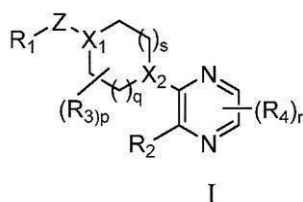
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



(式中、

R_1 が、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基により任意選択で置換されるフェニルであり、

X_1 が N であり、かつ X_2 が CH であるか、

X_1 が CH であり、かつ X_2 が N であるか、

X_1 が N であり、かつ X_2 が N であり、

X_1 が N である場合、Z は、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ハロアルキレン、 $-C(O)-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群から選択され、

X_1 が CH である場合、Z は、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ハロアルキレン、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群から選択され、

q が、1 であり、

s が、1 であり、

R_2 が、 $-NR_6R_7$ であり、

R_3 は、それぞれ、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、およびトリフルオロメチルからなる群から選択され、

p が、0、1、または 2 であり、

R_4 は、それぞれ、独立して、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、 C_{3-6} ヘテロシクリル、 $-C(O)-R_8$ 、 $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$ 、および $-C(O)-OR_{11}$ からなる群から選択され、

r が、1 または 2 であり、

R_6 が、水素であり、

R_7 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、および C_{3-6} ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R_8 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-10} ヘテロアリール、および C_{3-6} ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R_9 が、水素および C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、

R_{10} が、水素、 C_{1-6} アルキル、および C_{3-8} シクロアルキルからなる群から選択されるか、

R_9 および R_{10} は、それらが結合する窒素と一緒に、N、O、および S の群から選択される 1 個の追加の環ヘテロ原子を任意選択で有する 4 ~ 7 員飽和環を形成し、かつ環炭素原子のいずれか上においてシアノ、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、 C_{3-6} ヘテロシクリル、 C_{1-9} アミド、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基により任意選択で置換され、かつ任意の付加的な環窒素上において、水素、 C_{3-8} シクロアルキル、および C_{1-6} アルキルからなる群から選択される置換基により置換され、

R_{11} が、水素および C_{3-8} シクロアルキルからなる群から選択される)
またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

X_1 が CH であり、かつ X_2 が N 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できる塩。

【請求項 3】

X_1 が N であり、かつ X_2 が N 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できる塩。

【請求項 4】

R_4 がシアノである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

Z が、 C_{1-6} アルキレンである、請求項 1 ~ 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できる塩。

【請求項 6】

Z が、-O- である、請求項 1 ~ 2 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できる塩。

【請求項 7】

Z が、-C(O)- である、請求項 1 ~ 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できる塩。

【請求項 8】

5 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (4 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2, 3 - ジカルボニトリル、
 5 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2, 3 - ジカルボニトリル、
 5 - (4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2, 3 - ジカルボニトリル、
 (R) - 5 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2, 3 - ジカルボニトリル、
 5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2, 3 - ジカルボニトリル、
 5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - シアノ - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸、
 6 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - シアノ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸、
 3 - シアノ - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (4 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸、
 3 - シアノ - 5 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (4 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸、
 3 - シアノ - 5 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸、
 3 - シアノ - 6 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸、
 5 - (4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - シアノ - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸、
 6 - (4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - シアノ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸、
 (R) - 3 - シアノ - 5 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸、
 (R) - 3 - シアノ - 6 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸、
 6 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸、
 3 - クロロ - 6 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5

- (イソプロピルアミノ)ピラジン - 2 - カルボニトリル、
5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 3 - シア
ノ - 6 - (イソプロピルアミノ) - N, N - ジメチルピラジン - 2 - カルボキサミド、
3 - シアノ - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (4 - (2, 4 - ジフルオロベンジル
)ピペラジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルピラジン - 2 - カルボキサミド、
3 - シアノ - 5 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 6
- (イソプロピルアミノ) - N, N - ジメチルピラジン - 2 - カルボキサミド、
3 - シアノ - 6 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 5
- (イソプロピルアミノ) - N, N - ジメチルピラジン - 2 - カルボキサミド、
5 - (4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル)ピペリジン - 1 - イル) - 3 - シア
ノ - 6 - (イソプロピルアミノ) - N, N - ジメチルピラジン - 2 - カルボキサミド、
6 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプ
ロピルアミノ) - N, N - ジメチルピラジン - 2 - カルボキサミド、
6 - (4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル)ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イ
ソプロピルアミノ) - N, N - ジメチルピラジン - 2 - カルボキサミド、
(R) - 6 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル)フルオロメチル)ピペリジン - 1
- イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド、
(S) - 6 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル)フルオロメチル)ピペリジン - 1
- イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド、
(6 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプ
ロピルアミノ)ピラジン - 2 - イル)(3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル)メタノン、
5 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロ
ピルアミノ) - N, N - ジメチルピラジン - 2 - カルボキサミド、
(R) - 5 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル)
フルオロメチル)ピペリジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリル、
6 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロ
ピルアミノ)ピラジン - 2 - カルボニトリル、
5 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロ
ピルアミノ)ピラジン - 2 - カルボニトリル、
5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (シ
クロプロピルアミノ)ピラジン - 2 - カルボニトリル、
(S) - 5 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル)フルオロメチル)ピペリジン - 1
- イル) - 6 - (イソプロピルアミノ)ピラジン - 2 - カルボニトリル、
(R) - 5 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル)フルオロメチル)ピペリジン - 1
- イル) - 6 - (イソプロピルアミノ)ピラジン - 2 - カルボニトリル、および
6 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロ
ピルアミノ) - 3 - モルホリノピラジン - 2 - カルボニトリル、
 または前記のいずれか一つの化合物の薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、
 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 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できる塩と、薬学的に許容できる医薬品添加剤とを含む医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 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できる塩を含む薬剤。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 8 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できる塩を含む、パーキンソン病、レボドパ誘発性ジスキネジア、ハンチントン病、薬物依存症、摂食障害、認識力障害、精神分裂病、躁うつ病、およびうつ病から選択される疾患の治療剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

式中、

R_1 は、任意選択で置換される $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択で置換される $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、任意選択で置換される $C_6 \sim 10$ アリール、および任意選択で置換される $C_1 \sim 10$ ヘテロアリールからなる群から選択され、

X_1 は N であり、かつ X_2 は CH であるか、

X_1 は CH であり、かつ X_2 は N であるか、

X_1 は N であり、かつ X_2 は N であり、

X_1 が N である場合、Z は、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキレン、 $-C(O)-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群から選択され、

X_1 が CH である場合、Z は、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキレン、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群から選択され、

q は、0、1、または 2 であり、

s は、0、1、または 2 であり、

R_2 は、 $-OR_5$ または $-NR_6R_7$ であり、

R_3 は、それぞれ、独立して $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、およびトリフルオロメチルからなる群から選択され、

p は、0、1、または 2 であり、

R_4 は、それぞれ、独立して、任意選択で置換される $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、任意選択で置換される $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $-C(O)-R_8$ 、 $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$ 、および $-C(O)-OR_{11}$ からなる群から選択され、

r は、1 または 2 であり、

R_5 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_3 \sim 8$ シクロアルキルからなる群から選択され、

R_6 は、水素および $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

R_7 は、任意選択で置換される $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択で置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意選択で置換される $C_1 \sim 10$ ヘテロアリール、および任意選択で置換される $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R_8 は、水素、任意選択で置換される $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択で置換される $C_6 \sim 10$ アリール、任意選択で置換される $C_1 \sim 10$ ヘテロアリール、および任意選択で置換される $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R_9 は、水素および任意選択で置換される $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

R_{10} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_3 \sim 8$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、

R_9 および R_{10} は、それらが結合する窒素と一緒に、N、O、および S の群から選択される 1 個の追加の環ヘテロ原子を任意選択で有する 4 ~ 7 員飽和環を形成し、かつ環炭素原子のいずれか上において、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、任意選択で置換される $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_1 \sim 9$ アミド、任意選択で置換される $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 4$ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基により任意選択で置換され、かつ任意の付加的な環窒素上において、水素、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、および任意選択で置換される $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される置換基により置換され、

R_{11} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_3 \sim 8$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 0 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 0 7 】

本発明の化合物は、G P R 6 のモジュレーターであり、様々な神経疾患および精神疾患、例えばパーキンソン病、レボドパ誘発性ジスキネジア、およびハンチントン病を含めた運動障害、薬物依存症、摂食障害、認識力障害、精神分裂病、躁うつ病、およびうつ病の治療に役立つ。したがって本発明はまた、本発明の化合物の有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む、本明細書中で述べるG P R 6 と関係のある病気の治療方法を提供する。本発明は、本発明の化合物の薬剤としての使用法を提供し、これには本明細書中で述べるG P R 6 と関係のある病気の治療方法および本明細書中で述べるG P R 6 と関係のある病気の治療のための薬剤の製造方法が含まれる。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 7 9

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 7 9 】

実施例 7 : 3 - シアノ - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸および 3 - シアノ - 5 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸

【手続補正 5】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 2 7 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 7 2 】

本明細書中で使用される用語「病気」、「障害」、および「疾患」は、任意の不健康または異常な状態と関係がある。用語「G P R 6 と関連のある病気」には、G P R 6 のモジュレーターが治療効果をもたらす病気、障害、および疾患、例えばパーキンソン病、レボドパ誘発性ジスキネジア、ハンチントン病、薬物依存症、摂食障害、認識力障害、精神分裂病、躁うつ病、およびうつ病が含まれる。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 2 7 6

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 7 6 】

パーキンソン病 (P D) の病理学的に顕著な特徴は、黒質内の神経細胞の喪失である。黒質線条体経路の退化は、ドーパミンの線条体濃度の低減を引き起こし、結果として運動性および非運動性の臨床的徴候を生ずる。多くのパーキンソン病患者は、ドーパミンのプロドラッグであるレボドパで治療される。レボドパは、誘発性ジスキネジア (L I D) 、衝動制御障害 (I C D) 、精神病の症状、および睡眠障害を含めた共通の重篤な副作用を有する。L I D は進行性である (P D 患者の 9 0 % が 1 0 年以内に L I D を発現する) 。不可逆性の順応は、直接路の過敏症につながる脱感作の低下を含めて L I D の齧齒動物モデルの M S N における D 1 受容体のシグナル伝達で生ずる。D 2 でなく D 1 受容体の遺伝子不活性化は、マウスにおける L I D を止める。しかしながら D 1 受容体のシグナル伝達の遮断は、L - D O P A の抗パーキンソン病効果に影響を与えない。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 7 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 7 8】

本発明の化合物は、1種類または複数種類の障害、疾患、または病気の治療のための1種類または複数種類の薬理学的に有効な化合物または治療法と組み合わせることができ、この場合、指示されるGPR6を、パーキンソン病、レボドパ誘発性ジスキネジア、ハンチントン病、薬物依存症、摂食障害、認識力障害、精神分裂病、躁うつ病、およびうつ病を治療するための1種類または複数種類の化合物または治療法と組み合わせることで同時に、連続して、または別々に投与することができる。そのような組合せは、より少ない副作用、普通は受けられない(undeserved)患者集団を治療する能力の向上、または相乗活性を含めて顕著な治療上の利点をもたらすことができる。具体的には本発明の化合物は、パーキンソン病の治療のためにレボドパと共に投与される。本発明は、レボドパと組み合わせた本発明の化合物の有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む、パーキンソン病の治療方法を提供する。本発明はまた、薬剤の製造のための使用法を含めて、パーキンソン病の治療のためのレボドパと組み合わせた本発明の化合物の使用法を提供する。