

【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5年2月3日(2023.2.3)

【国際公開番号】WO2020/198466

【公表番号】特表2022-527769(P2022-527769A)

【公表日】令和4年6月6日(2022.6.6)

【年通号数】公開公報(特許)2022-100

【出願番号】特願2021-557367(P2021-557367)

【国際特許分類】

10

C 0 7 D 2 1 3 / 3 8 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 1 3 / 8 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 0 5 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 3 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 4 1 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

20

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 5 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 5 0 5 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 3 9 / 2 6 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 1 3 / 8 1 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 1 3 / 7 4 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 1 3 / 6 4 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 1 3 / 7 6 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 1 3 / 7 9 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 (2 0 0 6 . 0 1)

30

C 0 7 D 2 1 3 / 2 2 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 1 3 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 1 5 / 1 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 7 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 1 7 / 1 6 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 1 7 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 3 9 / 4 2 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 D 2 1 3 / 3 8 C S P

40

C 0 7 D 2 1 3 / 8 4 Z

A 6 1 K 3 1 / 4 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 0 0

C 0 7 D 4 0 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9

C 0 7 D 4 0 5 / 1 2

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 3

C 0 7 D 2 4 1 / 1 2

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 5

50

A 6 1 K 31/505
 C 0 7 D 239/26
 C 0 7 D 213/81
 C 0 7 D 213/74
 C 0 7 D 213/64
 C 0 7 D 213/76
 C 0 7 D 213/79
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 213/22
 C 0 7 D 413/04
 C 0 7 D 215/14
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 K 31/472
 C 0 7 D 217/16
 C 0 7 D 417/04
 C 0 7 D 239/42

10

【手続補正書】

【提出日】令和5年1月26日(2023.1.26)

20

【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

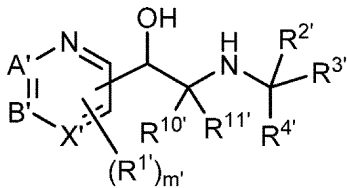
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I')による化合物またはその薬学的に許容される塩：



30

式(I')

式中、

A'、B'、及びX'はそれぞれ独立に、窒素または炭素であり；

各R¹'は独立に、ハロゲン、-R'、-CN、-NO₂、-SF₅、-OR^x、-NR^x₂、-NHR^x、-SO₂R'、-C(O)R'、-C(O)NR₂であり；

40

各R'は独立に、水素、あるいはC₁~6脂肪族、3~8員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8~10員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

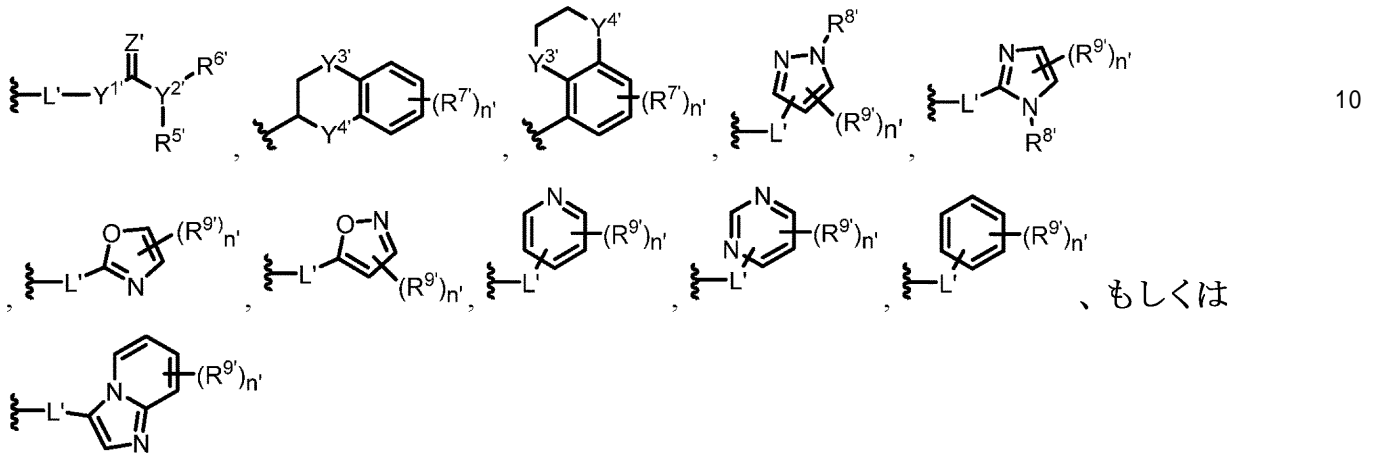
各R^xは独立に、C₁~6脂肪族、3~8員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8~10員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員飽和もしくは部分

50

不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

m' は、0 ~ 4 から選択される整数であり；

$R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、及び $R^{4'}$ はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、 $-NR_2'$ 、



であるか、または

$R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ は炭素と一緒に、置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリアル環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環を形成しており；

L' は、置換されていてもよい $C_1 \sim 5$ アルキレンであり；

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立に、共有結合、炭素、酸素、または、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、もしくは置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和炭素環式環で置換されていてもよい窒素であり；

Z' は、O または S であり；

$R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、または

$R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ は、 Y^2 と一緒に環状に結合して、置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリアル環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 7 ~ 12 員飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環を形成しており；

各 $R^{7'}$ は独立に、 $-R'$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_2'$ 、または $-OR'$ であり；

n' は、0 ~ 4 から選択される整数であり；

$R^{8'}$ は、水素、 $-CN$ 、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリアル環であり；かつ

各 $R^{9'}$ は独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、 $-NR_2'$ 、または置換されていてもよいアルキルであり；かつ

$R^{10'}$ 及び $R^{11'}$ はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよい $C_1 \sim 2$ 脂肪族である。

【請求項 2】

10

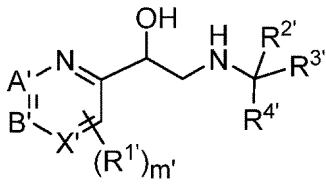
20

30

40

50

式 (II') による化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物：



式 (II')

式中、

A'、B'、及び X' はそれぞれ独立に、窒素または炭素であり；

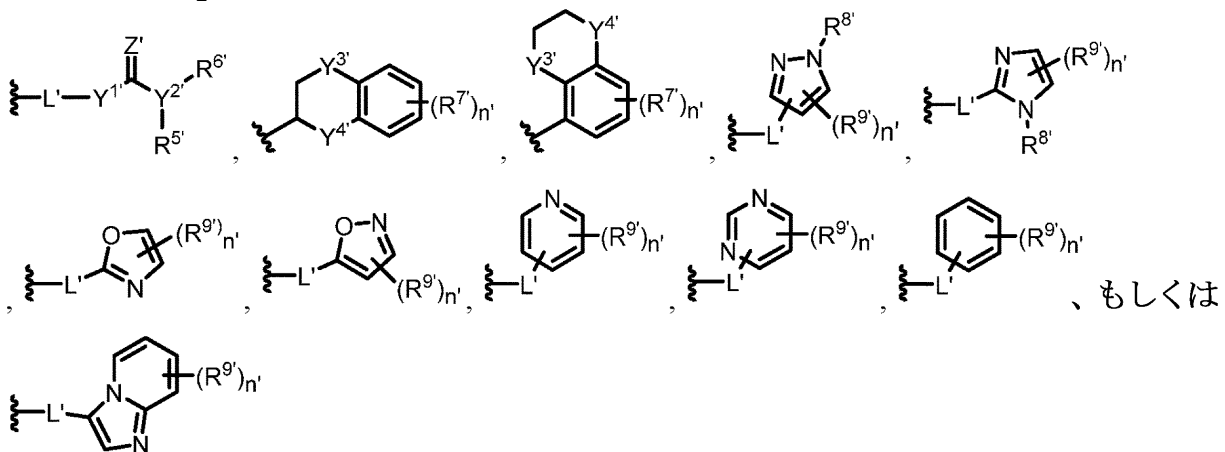
各 R¹ は独立に、ハロゲン、-R'、-CN、-NO₂、-SF₅、-OR^x、-NR^x₂、-NHR^x、-SO₂R'、-C(O)R'、-C(O)NR₂ であり；

各 R' は独立に、水素、あるいは C₁ ~ 6 脂肪族、3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8 ~ 10 員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

各 R^x は独立に、C₁ ~ 6 脂肪族、3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8 ~ 10 員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

m' は、0 ~ 4 から選択される整数であり；

R²'、R³'、及び R⁴' はそれぞれ独立に、ハロゲン、-R'、-CN、-NO₂、-OR'、-NR₂'、



であるか、または

R²' 及び R³' は炭素と一緒に、置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環を形成しており；

L' は、置換されていてもよい C₁ ~ 5 アルキレンであり；

10

20

30

40

50

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立に、共有結合、炭素、酸素、または、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、もしくは置換されていてもよい3~7員飽和炭素環式環で置換されていてもよい窒素であり；

Z は、OまたはSであり；

R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、または

R^5 及び R^6 は、 Y^2 と一緒に環状に結合して、置換されていてもよい3~7員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5~6員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3~7員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい7~12員飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環を形成しており；

10

各 R^7 は独立に、 $-R'$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'^2$ 、または $-OR'$ であり；

n は、0~4から選択される整数であり；

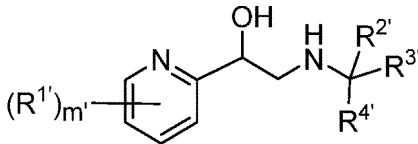
R^8 は、水素、 $-CN$ 、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリール環であり；かつ

各 R^9 は独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、 $-NR'^2$ 、または置換されていてもよいアルキルである。

20

【請求項3】

式(III')による化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物：



式(III')

30

式中、

A' 、 B' 、及び X' はそれぞれ独立に、窒素または炭素であり；

各 R^1 は独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-OR^x$ 、 $-NR^x$ 、 $-NHR^x$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR^x$ であり；

各 R' は独立に、水素、あるいは C_{1-6} 脂肪族、3~8員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8~10員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

40

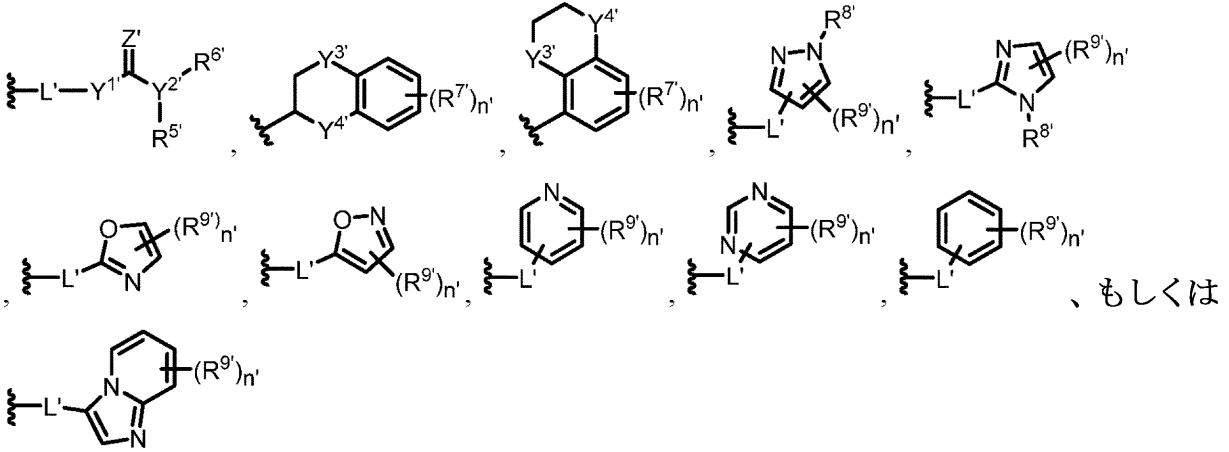
各 R^x は独立に、 C_{1-6} 脂肪族、3~8員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8~10員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

m は、0~4から選択される整数であり；

R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-O$

50

R^1 、 $-NR^2$ 、



であるか、または

R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環を形成しており；

L' は、置換されていてもよい $C_1 \sim 5$ アルキレンであり；

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立に、共有結合、炭素、酸素、または、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、もしくは置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和炭素環式環で置換されていてもよい窒素であり；

Z' は、O または S であり；

R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、または

R^5 及び R^6 は、 Y^2 と一緒に環状に結合して、置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 7 ~ 12 員飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環を形成しており；

各 R^7 は独立に、 $-R^1$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^2$ 、または $-OR^1$ であり；

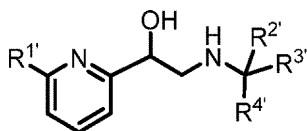
n' は、0 ~ 4 から選択される整数であり；

R^8 は、水素、 $-CN$ 、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリール環であり；かつ

各 R^9 は独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、 $-NR^2$ 、または置換されていてもよいアルキルである。

【請求項 4】

式 (XVII') による化合物またはその薬学的に許容される塩：



式 (XVIII')

式中、

10

20

30

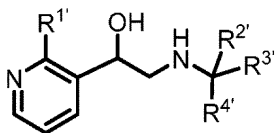
40

50

$R^{1'}$ は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；
 各 R' は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；かつ
 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、及び $R^{4'}$ はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、もしくは $-NR_2'$ であるか、または
 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ は炭素と一緒に、置換されていてもよい 3 ~ 7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成している。

【請求項 5】

式 (XXII') による化合物またはその薬学的に許容される塩：



式 (XXII')

10

式中、

$R^{1'}$ は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；
 各 R' は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；かつ
 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、及び $R^{4'}$ はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、もしくは $-NR_2'$ であるか、または
 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ は炭素と一緒に、置換されていてもよい 3 ~ 7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成している。

20

【請求項 6】

$R^{1'}$ が、ハロゲン、 $-CN$ 、または置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、任意で、 $R^{1'}$ が、

(i) $-CN$ であるか；または

(ii) 置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；任意で、 $R^{1'}$ が、メチルまたは $-CF_3$ である、

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

(a) $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ が炭素と一緒に、置換されていてもよい 3 ~ 7 員シクロアルキルまたは複素環式環を形成しているか；

(b) $R^{2'}$ が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；任意で、 $R^{2'}$ がメチルであるか；

(c) $R^{3'}$ が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；任意で、 $R^{3'}$ がメチルであるか；または

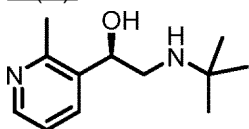
(d) $R^{4'}$ が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；任意で、 $R^{4'}$ がメチルである、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

次の構造式の 1 つを有するか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物：

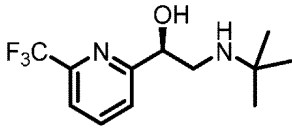
(i)



;

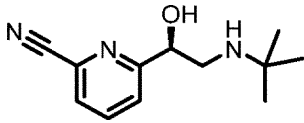
(ii)

50



；または

(iii)



10

【請求項 9】

アドレナリン受容体のアゴニスト、部分アゴニストまたはアンタゴニストである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

1 - アドレナリン受容体アゴニスト、 2 - アドレナリン受容体アゴニストまたは非選択的 1 / 2 - アドレナリン受容体アゴニストである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

1 - アドレナリン受容体アゴニストである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

2 - アドレナリン受容体アゴニストである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

非選択的 1 / 2 - アドレナリンアゴニストである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容される添加剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、疾患を有する対象を処置する方法に使用するための医薬組成物であって、任意で、

(i) 該疾患がアドレナリン受容体と関連している；

(ii) 該疾患が神経変性疾患であり、任意で、該疾患が、MCI (軽度認知障害)、aMCI (健忘MCI)、血管性認知症、混合型認知症、FTD (前頭側頭型認知症；ピック病)、HD (ハンチントン病)、レット症候群、PSP (進行性核上麻痺)、CBD (大脳皮質基底核変性症)、SCA (脊髄小脳失調症)、MSA (多系統萎縮症多発性萎縮症)、SDS (シャイ-ドレーガー症候群)、オリブ橋小脳萎縮症、TBI (外傷性脳損傷)、CTE (慢性外傷性脳症)、卒中、WKS (ウェルニッケ-コルサコフ症候群；アルコール性認知症&チアミン欠乏症)、正常圧水頭症、過眠症/ナルコレプシー、ASD (自閉スペクトラム障害)、FXS (脆弱X症候群)、TSC (結節性硬化症)、プリオン関連疾患 (CJD など)、抑うつ性障害、DLB (レビー小体型認知症)、PD (パーキンソン病)、PDD (PD認知症)、ADHD (注意欠陥多動性障害)、アルツハイマー病 (AD)、早期AD、及びダウン症候群 (DS) からなる群から選択される1つまたは複数である；

(iii) 該対象がヒトである；および/または

(iv) 該化合物が前記対象に、経口、腸内、局所、吸入、経粘膜、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、鼻腔内、硬膜外、脳内、脳室内、皮膚上、羊膜外、動脈内、関節内、心臓内

50

海綿体内、皮内、病変内、眼内、骨内注入、腹腔内、髄腔内、子宮内、腔内、膀胱内、硝子体内、経皮、血管周囲、頬側、膺、舌下、または直腸経路を介して投与される、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】0043

【補正方法】変更

【補正の内容】

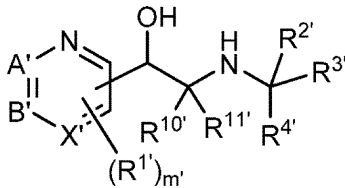
【0043】

本明細書の実施例セクションにおいて実証されるとおり、本開示の化合物は予想外に有利な特性を示すことが意外にも判明した。例えば、本開示の化合物は、 β 2アドレナリン受容体の低nM (< 10 nM) 部分アゴニストとして作用することが意外にも判明した。さらに、本開示の化合物は、血液脳関門を通過し、かつ脳脊髄液に蓄積する予想外に高い能力を示す。加えて、本開示の化合物は、優れた経口生物学的利用能及び安定性を示す一方で、同時に、低い毒性及び薬物-薬物相互作用についての低い可能性を示す。

10

[本発明1001]

式(I')による化合物またはその薬学的に許容される塩：



20

式(I')

式中、

A'、B'、及びX'はそれぞれ独立に、窒素または炭素であり；

各R^{1'}は独立に、ハロゲン、-R'、-CN、-NO₂、-SF₅、-OR^x、-NR^x₂、-NHR^x、-SO₂R'、-C(O)R'、-C(O)NR₂であり；

各R'は独立に、水素、あるいはC₁~6脂肪族、3~8員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8~10員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

30

各R^xは独立に、C₁~6脂肪族、3~8員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8~10員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

40

m'は、0~4から選択される整数であり；

R^{2'}、R^{3'}、及びR^{4'}はそれぞれ独立に、ハロゲン、-R'、-CN、-NO₂、-OR'、-NR₂、

50

式中、

A'、B'、及びX'はそれぞれ独立に、窒素または炭素であり；

各R^{1'}は独立に、ハロゲン、-R'、-CN、-NO₂、-SF₅、-OR^x、-NR^x₂、-NHR^x、-SO₂R'、-C(O)R'、-C(O)NR₂であり；

各R'は独立に、水素、あるいはC₁~6脂肪族、3~8員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8~10員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

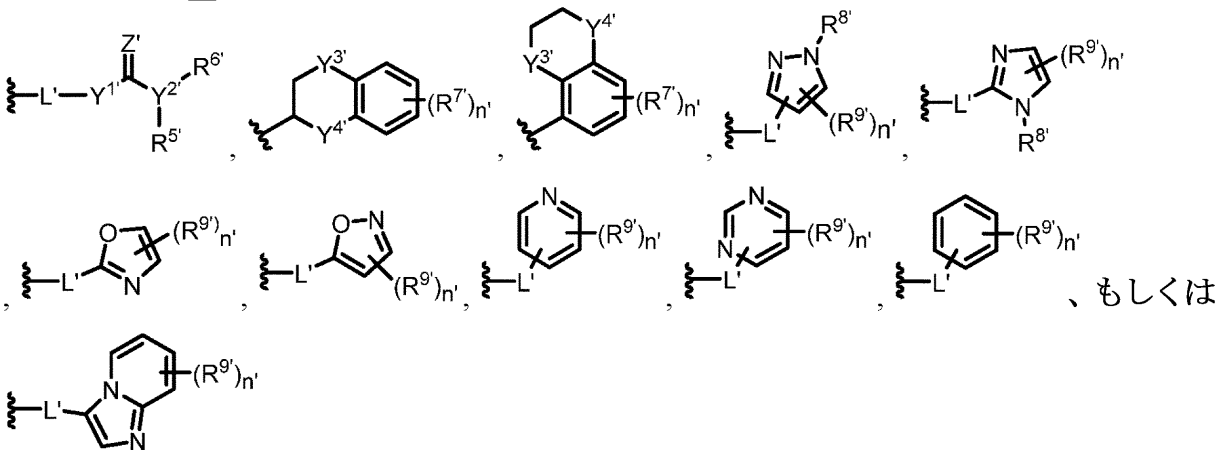
10

各R^xは独立に、C₁~6脂肪族、3~8員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8~10員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

m'は、0~4から選択される整数であり；

R^{2'}、R^{3'}、及びR^{4'}はそれぞれ独立に、ハロゲン、-R'、-CN、-NO₂、-OR'、-NR₂'、

20



30

であるか、または

R^{2'}及びR^{3'}は炭素と一緒に、置換されていてもよい3~7員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5~6員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3~7員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環を形成しており；

40

L'は、置換されていてもよいC₁~5アルキレンであり；

Y^{1'}、Y^{2'}、Y^{3'}、及びY^{4'}はそれぞれ独立に、共有結合、炭素、酸素、または、水素、置換されていてもよいC₁~6アルキル、もしくは置換されていてもよい3~7員飽和炭素環式環で置換されていてもよい窒素であり；

Z'は、OまたはSであり；

R^{5'}及びR^{6'}はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、または

R^{5'}及びR^{6'}は、Y^{2'}と一緒に環状に結合して、置換されていてもよい3~7員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5~6員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立

50

に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 7 ~ 12 員飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環を形成しており；

各 R^{7'} は独立に、- R'、ハロゲン、- CN、- NO₂、- NR'₂、または - OR' であり；

n' は、0 ~ 4 から選択される整数であり；

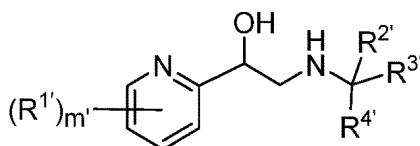
R^{8'} は、水素、- CN、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリール環であり；かつ

各 R^{9'} は独立に、水素、ハロゲン、- CN、- OR^x、- NR'₂、または置換されていてもよいアルキルである。

10

[本発明 1003]

式 (III') による化合物またはその薬学的に許容される塩；



式 (III')

20

式中、

A'、B'、及び X' はそれぞれ独立に、窒素または炭素であり；

各 R¹ は独立に、ハロゲン、- R'、- CN、- NO₂、- SF₅、- OR^x、- NR^x₂、- NHR^x、- SO₂R'、- C(O)R'、- C(O)NR₂ であり；

各 R' は独立に、水素、あるいは C₁ ~ 6 脂肪族、3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8 ~ 10 員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

30

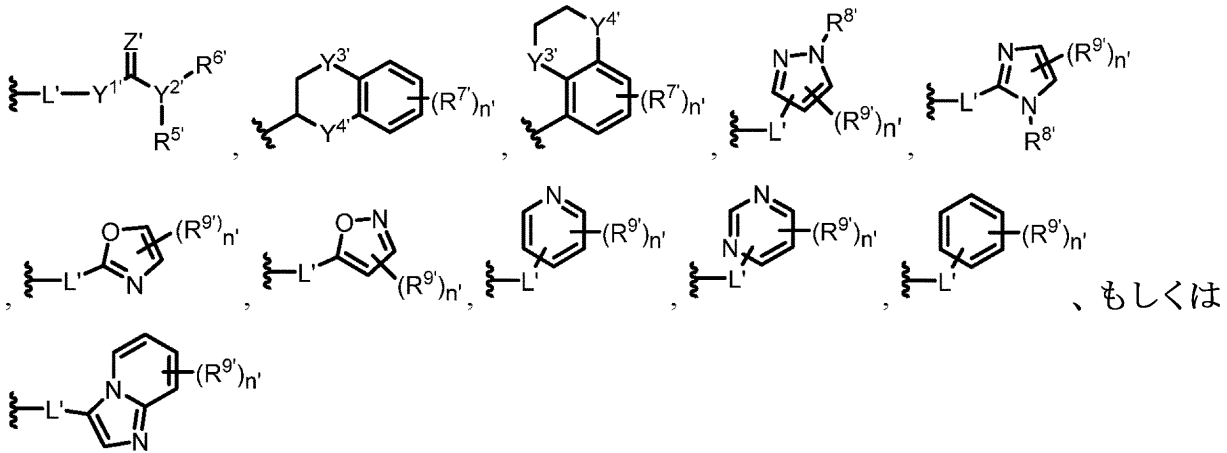
各 R^x は独立に、C₁ ~ 6 脂肪族、3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、フェニル、8 ~ 10 員二環式部分不飽和もしくは芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員二環式部分不飽和もしくはヘテロ芳香環から選択される置換されていてもよい基であり；

m' は、0 ~ 4 から選択される整数であり；

R^{2'}、R^{3'}、及び R^{4'} はそれぞれ独立に、ハロゲン、- R'、- CN、- NO₂、- OR'、- NR₂、

40

50



10

であるか、または

$R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ は炭素と一緒に、置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環を形成しており；

20

L' は、置換されていてもよい $C_1 \sim 5$ アルキレンであり；

Y^1' 、 Y^2' 、 Y^3' 、及び Y^4' はそれぞれ独立に、共有結合、炭素、酸素、または、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、もしくは置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和炭素環式環で置換されていてもよい窒素であり；

Z' は、O または S であり；

$R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ はそれぞれ独立に、水素または置換されていてもよいアルキルであるか、または

$R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ は、 $Y^{2'}$ と一緒に環状に結合して、置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和炭素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 7 ~ 12 員飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環を形成しており；

30

各 $R^{7'}$ は独立に、 $-R'$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'^2$ 、または $-OR'$ であり；

n' は、0 ~ 4 から選択される整数であり；

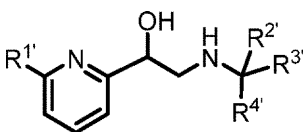
$R^{8'}$ は、水素、 $-CN$ 、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリール環であり；かつ

各 $R^{9'}$ は独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^x$ 、 $-NR'^2$ 、または置換されていてもよいアルキルである。

40

[本発明 1004]

式 (XVII') による化合物またはその薬学的に許容される塩；



式 (XVIII)

式中、

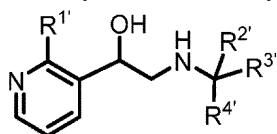
$R^{1'}$ は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；

50

各 R^1 は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；かつ
 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R^1$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^1$ 、もしくは $-NR_2$ であるか、または
 R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、置換されていてもよい 3 ~ 7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成している。

[本発明 1005]

式 (XXII') による化合物またはその薬学的に許容される塩：



式 (XXII')

10

式中、

R^1 は、ハロゲン、 $-R^1$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり；

各 R^1 は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；かつ

R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 $-R^1$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^1$ 、もしくは $-NR_2$ であるか、または

R^2 及び R^3 は炭素と一緒に、置換されていてもよい 3 ~ 7 員シクロアルキルもしくは複素環式環を形成している。

20

[本発明 1006]

R^1 が、ハロゲン、 $-CN$ 、または置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、本発明 1001 ~ 1005 のいずれかの化合物。

[本発明 1007]

R^1 が、 $-CN$ である、本発明 1006 の化合物。

[本発明 1008]

R^1 が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、本発明 1006 の化合物。

[本発明 1009]

R^1 が、メチルである、本発明 1008 の化合物。

[本発明 1010]

R^1 が、 $-CF_3$ である、本発明 1008 の化合物。

30

[本発明 1011]

R^2 及び R^3 が炭素と一緒に、置換されていてもよい 3 ~ 7 員シクロアルキルまたは複素環式環を形成している、本発明 1001 ~ 1010 のいずれかの化合物。

[本発明 1012]

R^2 が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、本発明 1001 ~ 1010 のいずれかの化合物。

[本発明 1013]

R^2 が、メチルである、本発明 1012 の化合物。

[本発明 1014]

R^3 が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、本発明 1001 ~ 1010 のいずれかの化合物。

40

[本発明 1015]

R^3 が、メチルである、本発明 1014 の化合物。

[本発明 1016]

R^4 が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、本発明 1001 ~ 1010 のいずれかの化合物。

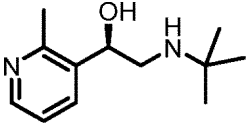
[本発明 1017]

R^4 が、メチルである、本発明 1016 の化合物。

[本発明 1018]

50

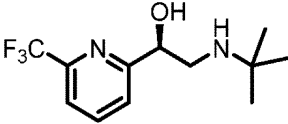
次の構造式：



を有する、本発明 1001 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明 1019]

次の構造式：

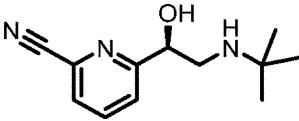


10

を有する、本発明 1001 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明 1020]

次の構造式：



20

を有する、本発明 1001 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明 1021]

アドレナリン受容体のアゴニスト、部分アゴニストまたはアンタゴニストである、本発明 1001 ~ 1020 のいずれかの化合物。

[本発明 1022]

1 - アドレナリン受容体アゴニスト、 2 - アドレナリン受容体アゴニストまたは非選択的 1 / 2 - アドレナリン受容体アゴニストである、本発明 1001 ~ 1020 のいずれかの化合物。

[本発明 1023]

1 - アドレナリン受容体アゴニストである、本発明 1001 ~ 1020 のいずれかの化合物。

[本発明 1024]

2 - アドレナリン受容体アゴニストである、本発明 1001 ~ 1020 のいずれかの化合物。

[本発明 1025]

非選択的 1 / 2 - アドレナリンアゴニストである、本発明 1001 ~ 1020 のいずれかの化合物。

[本発明 1026]

本発明 1001 ~ 1020 のいずれかの化合物と、薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組成物。

40

[本発明 1027]

疾患を有する対象を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の本発明 1001 ~ 1020 のいずれかの化合物を投与する工程を含む、前記方法。

[本発明 1028]

疾患を有する対象を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の本発明 1001 ~ 1020 のいずれかの化合物を投与し、それにより、前記対象を処置することを含む、前記方法。

[本発明 1029]

アドレナリン受容体と関連する疾患を有する対象を処置する方法であって、前記対象に

50

治療有効量の本発明 1001 ~ 1020 のいずれかの化合物を投与する工程を含む、前記方法。

[本発明 1030]

前記疾患が神経変性疾患である、本発明 1027 ~ 1029 のいずれかの方法。

[本発明 1031]

前記疾患が、MCI (軽度認知障害)、aMCI (健忘MCI)、血管性認知症、混合型認知症、FTD (前頭側頭型認知症;ピック病)、HD (ハンチントン病)、レット症候群、PSP (進行性核上麻痺)、CBD (大脳皮質基底核変性症)、SCA (脊髄小脳失調症)、MSA (多系統萎縮症多発性萎縮症)、SDS (シャイ-ドレーガー症候群)、オリブ橋小脳萎縮症、TBI (外傷性脳損傷)、CTE (慢性外傷性脳症)、卒中、WKS (ウェルニッケ-コルサコフ症候群;アルコール性認知症&チアミン欠乏症)、正常圧水頭症、過眠症/ナルコレプシー、ASD (自閉スペクトラム障害)、FXS (脆弱X症候群)、TSC (結節性硬化症)、プリオン関連疾患(CJDなど)、抑うつ性障害、DLB (レビー小体型認知症)、PD (パーキンソン病)、PDD (PD認知症)、ADHD (注意欠陥多動性障害)、アルツハイマー病(AD)、早期AD、及びダウン症候群(DS)からなる群から選択される1つまたは複数である、本発明 1030 の方法。

10

[本発明 1032]

前記対象がヒトである、本発明 1027 ~ 1031 のいずれかの方法。

[本発明 1033]

前記化合物を前記対象に、経口、腸内、局所、吸入、経粘膜、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、鼻腔内、硬膜外、脳内、脳室内、皮膚上、羊膜外、動脈内、関節内、心臓内、海綿体内、皮内、病変内、眼内、骨内注入、腹腔内、髄腔内、子宮内、膈内、膀胱内、硝子体内、経皮、血管周囲、頬側、膺、舌下、または直腸経路を介して投与する、本発明 1027 ~ 1032 のいずれかの方法。

20

30

40

50