

【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29年4月13日(2017.4.13)

【公表番号】特表2016-513677(P2016-513677A)

【公表日】平成28年5月16日(2016.5.16)

【年通号数】公開・登録公報2016-029

【出願番号】特願2016-502306(P2016-502306)

【国際特許分類】

C 0 7 D	403/06	(2006.01)
A 6 1 K	31/416	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/20	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/32	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	27/14	(2006.01)
A 6 1 P	27/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D	403/06	
A 6 1 K	31/416	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	27/14	
A 6 1 P	27/04	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月13日(2017.3.13)

【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

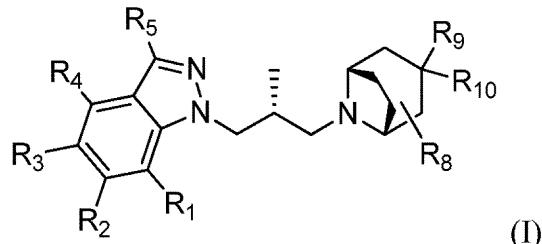
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)の化合物：

【化1】



(式中、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は各々独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、任意選択的に置換されたC<sub>1～6</sub>アルキル、任意選択的に置換されたC<sub>2～6</sub>アルケニル、任意選択的に置換されたC<sub>2～6</sub>アルキニル、任意選択的に置換されたC<sub>1～6</sub>アルコキシおよび任意選択的に置換されたC<sub>1～6</sub>ヘテロアルキルからなる群から選択され；

R<sub>5</sub>は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、任意選択的に置換されたC<sub>1～6</sub>アルキル、任意選択的に置換されたC<sub>2～6</sub>アルケニル、任意選択的に置換されたC<sub>2～6</sub>アルキニルおよび任意選択的に置換されたC<sub>1～6</sub>アルコキシからなる群から選択され；

R<sub>8</sub>は0回、1回または2回存在し、ハロゲン、ヒドロキシ、任意選択的に置換されたC<sub>1～6</sub>アルキルおよび任意選択的に置換された-O-C<sub>1～6</sub>アルキルからなる群から独立に選択され；

R<sub>9</sub>は任意選択的に置換されたC<sub>1～6</sub>アルコキシ、任意選択的に置換されたC<sub>1～6</sub>アルコキシ-C<sub>1～6</sub>アルキル、任意選択的に置換されたC<sub>2～6</sub>アルケニル、任意選択的に置換されたC<sub>2～6</sub>アルキニル、任意選択的に置換されたC<sub>2～6</sub>アルケニルオキシ、任意選択的に置換されたC<sub>2～6</sub>アルキニルオキシ、任意選択的に置換されたC<sub>1～6</sub>ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC<sub>3～6</sub>シクロアルキル-C<sub>1～6</sub>アルキル、任意選択的に置換されたC<sub>3～6</sub>シクロアルケニル-C<sub>1～6</sub>アルキルおよび任意選択的に置換されたC<sub>3～6</sub>シクロアルキルオキシからなる群から選択され；かつ

R<sub>10</sub>は水素であるか；

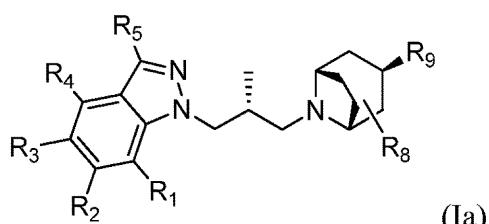
またはR<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は一緒になって、任意選択的に置換されたC<sub>1～6</sub>アルコキシ-C<sub>1～6</sub>アルキリデンを形成する)

またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、多形、立体異性体およびプロドラッグ。

【請求項2】

式(I)の前記化合物は式(Ia)の化合物：

【化2】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 3】**

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は各々独立に水素、ハロゲン、任意選択的に置換された C<sub>1～6</sub> アルキルおよび任意選択的に置換された C<sub>1～6</sub> アルコキシからなる群から選択され；かつ

R<sub>9</sub> は任意選択的に置換された C<sub>1～6</sub> アルコキシ、任意選択的に置換された C<sub>1～6</sub> アルコキシ - C<sub>1～6</sub> アルキル、任意選択的に置換された C<sub>2～6</sub> アルケニル、任意選択的に置換された C<sub>2～6</sub> アルキニル、任意選択的に置換された C<sub>2～6</sub> アルケニルオキシ、任意選択的に置換された C<sub>2～6</sub> アルキニルオキシ、任意選択的に置換された C<sub>1～6</sub> ヘテロアルキル、任意選択的に置換された C<sub>3～6</sub> シクロアルキル - C<sub>1～6</sub> アルキル、任意選択的に置換された C<sub>3～6</sub> シクロアルケニル - C<sub>1～6</sub> アルキルおよび任意選択的に置換された C<sub>3～6</sub> シクロアルキルオキシ

からなる群から選択される

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

**【請求項 4】**

R<sub>1</sub> は水素であり、かつ R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は各々独立に水素、ハロゲン、任意選択的に置換された C<sub>1～6</sub> アルキルおよび任意選択的に置換された C<sub>1～6</sub> アルコキシからなる群から選択される、請求項 3 に記載の化合物。

**【請求項 5】**

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は水素、Br、F、Cl、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH および -OCH<sub>3</sub> からなる群から独立に選択される、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 6】**

R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は水素であり、かつ R<sub>2</sub> は水素、F、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH および -OCH<sub>3</sub> からなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

**【請求項 7】**

R<sub>2</sub> は水素、F または -CH<sub>3</sub> である、請求項 6 に記載の化合物。

**【請求項 8】**

R<sub>5</sub> は水素またはメチルである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 9】**

R<sub>9</sub> は C<sub>1～6</sub> アルコキシ、任意選択的に置換された C<sub>3～6</sub> シクロアルキル - C<sub>1～6</sub> アルコキシ、C<sub>1～6</sub> アルコキシ - C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>2～6</sub> アルケニルオキシ、C<sub>2～6</sub> アルキニルオキシおよび C<sub>3～6</sub> シクロアルキルオキシからなる群から選択される、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 10】**

R<sub>9</sub> はプロポキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、アリルオキシ、メトキシエチル、エトキシエチル、シクロペンチルオキシおよびプロブ - 2 - イニルオキシからなる群から選択される、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 11】**

R<sub>9</sub> はシクロプロピルメトキシ、アリルオキシおよびメトキシエチルからなる群から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

**【請求項 12】**

R<sub>9</sub> および R<sub>10</sub> は一緒になって、任意選択的に置換された C<sub>1～6</sub> アルコキシ - C<sub>1～6</sub> アルキリデンを形成する、請求項 1 および 3～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 13】**

任意選択的に置換された C<sub>1～6</sub> アルコキシ - C<sub>1～6</sub> アルキリデンはメトキシエチリデンである、請求項 12 に記載の化合物。

**【請求項 14】**

1 - (3 - ((1R, 3r, 5S) - 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール



1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - メトキシエチリデン) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 -イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール；

1 - ((R) - 3 - (3 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 -イル) - 2 - メチルプロピル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール；

1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (プロブ - 2 - イニルオキシ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 -イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メトキシ - 1H - インダゾール；

1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - エトキシエチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 -イル) - 2 - メチルプロピル) - 1H - インダゾール；および

1 - ((R) - 3 - ((1R, 3R, 5S) - 3 - (2 - エトキシエチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 -イル) - 2 - メチルプロピル) - 6 - メチル - 1H - インダゾール

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 1 5】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、多形もしくはプロドラッグを含む、医薬組成物。

【請求項 1 6】

ムスカリン受容体の活性を増加させるための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、前記医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記ムスカリン受容体は M 1 および / または M 4 ムスカリン受容体サブタイプのムスカリン受容体である、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記ムスカリン受容体は中枢神経系、末梢神経系、胃腸管系、心臓、眼、内分泌腺または肺のムスカリン受容体である、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記活性はムスカリン受容体活性化に関連している、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記化合物はムスカリンアゴニストである、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

ムスカリン受容体に関連する疾患または状態を処置するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、前記医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記疾患または状態は、認知機能障害、たとえば認知障害、健忘、錯乱、記憶喪失、鬱、注意欠陥、視覚認知障害および精神障害、たとえば神経精神障害、神経変性障害、認知症、加齢関連認知低下およびダウン症候群に関連する認知機能障害；神経精神障害、たとえば睡眠障害、鬱、精神病、幻覚、攻撃性、パラノイア、統合失調症、注意欠陥障害およびジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群；摂食障害、たとえば神経性食欲不振症および過食症；不安障害、たとえば強迫性障害、パニック障害、恐怖症性障害、全般性不安障害および外傷後ストレス障害；気分障害、たとえば臨床的鬱、双極性障害および大鬱病性障害；神経変性障害および状態、たとえばアルコール依存症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、H I V 認知症、レビー小体型認知症、多発性硬化症、パーキンソン病、ピック病および進行性球麻痺；ならびに他の疾患および障害、たとえば疼痛、たとえば神経因性疼痛；眼内圧上昇、緑内障、高眼圧、ドライアイ、眼瞼炎およびマイボーム腺疾患、角膜または他の眼の表面の手術により障害された角膜知覚を回復すること、アレルギー性結膜炎およびアトピー性の春季角結膜炎、翼状片、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角結膜炎、春季角結膜炎、ぶどう膜炎、

前部ぶどう膜炎、ベーチェット病、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瘢痕性類天疱瘡、ウイルス感染により引き起こされる慢性眼表面炎症、単純ヘルペス角膜炎、眼酒さ、瞼裂斑、ならびに角膜移植拒絶反応を予防するため、からなる群から選択される、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記疾患または状態は眼内圧上昇、緑内障、高眼圧、ドライアイ、眼瞼炎およびマイボーム腺疾患、角膜または他の眼の表面の手術により障害された角膜知覚を回復すること、アレルギー性結膜炎およびアトピー性の春季角結膜炎、翼状片、移植片対宿主病の眼の症状、眼アレルギー、アトピー性角結膜炎、春季角結膜炎、ぶどう膜炎、前部ぶどう膜炎、ベーチェット病、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瘢痕性類天疱瘡、ウイルス感染により引き起こされる慢性眼表面炎症、単純ヘルペス角膜炎、眼酒さ、瞼裂斑、ならびに角膜移植拒絶反応を予防するため、から選択される、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記疾患は緑内障、ドライアイ、眼瞼炎およびマイボーム腺疾患およびシェーグレン症候群からなる群から選択される、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記疾患は緑内障である、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項26】

前記疾患または状態は加齢黄斑変性、滲出型黄斑変性、萎縮型黄斑変性、地図状萎縮、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、腫瘍、網膜静脈閉塞、視神経症、眼の虚血性ニューロパシー、視神経炎、網膜色素変性および多発性硬化症による神経炎からなる群から選択される、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記化合物はムスカリン受容体アゴニストである、請求項21～25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項28】

前記化合物は涙液分泌を増加させる、請求項21～27のいずれか1項に記載の医薬組成物。