

【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6年5月2日(2024.5.2)

【公開番号】特開2023-70167(P2023-70167A)

【公開日】令和5年5月18日(2023.5.18)

【年通号数】公開公報(特許)2023-091

【出願番号】特願2022-177048(P2022-177048)

【国際特許分類】

A 61K 31/41(2006.01)

10

A 61P 43/00(2006.01)

A 61P 35/00(2006.01)

A 61P 25/28(2006.01)

A 61K 31/422(2006.01)

A 61K 31/4439(2006.01)

A 61K 31/427(2006.01)

A 61K 31/423(2006.01)

A 61K 31/4245(2006.01)

A 61K 31/437(2006.01)

A 61K 31/4178(2006.01)

20

A 61K 31/4196(2006.01)

A 61K 31/4155(2006.01)

【F I】

A 61K 31/41

A 61P 43/00 1 1 1

A 61P 35/00

A 61P 25/28

A 61K 31/422

A 61K 31/4439

30

A 61K 31/427

A 61K 31/423

A 61K 31/4245

A 61K 31/437

A 61K 31/4178

A 61K 31/4196

A 61K 31/4155

【手続補正書】

【提出日】令和6年4月5日(2024.4.5)

【手続補正1】

40

【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】

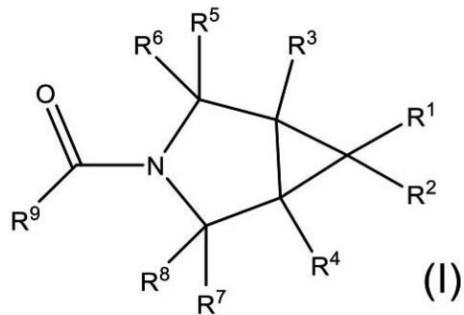
【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)：

50

## 【化1】



10

(式中、R<sup>1</sup>は、Cyc1、-CO-Cyc2または-CO NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>を表し； Cyc1は、それぞれが1から5個のR<sup>12</sup>で置換されていてもよい、5-9員の芳香族複素環、または、5員の非芳香族複素環を表し； R<sup>12</sup>は、(1)C1-4アルキル、(2)C3-7シクロアルキル、(3)C1-4ハロアルキル、(4)C1-4アルコキシ、(5)1から3個のR<sup>17</sup>で置換されていてもよいフェニル、(6)フェニルで置換されたC1-4アルキル、(7)ジメチルアミノ、(8)ピリジル、または(9)1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-3-イルを表し；

20

複数のR<sup>12</sup>は同じでも異なっていてもよく； 2個のR<sup>12</sup>は、これらR<sup>12</sup>が結合する原子とともに、C3-5シクロアルカンを形成していてもよく、該C3-5シクロアルカンの炭素原子は、1から2個のN、O、Sから選択されるヘテロ原子で置き換えられていてもよく；

R<sup>17</sup>は、C1-4アルキル、C1-4アルコキシまたはハロゲンを表し；

複数のR<sup>17</sup>は、同じでも異なっていてもよく；

Cyc2は、それぞれ1から5個のR<sup>13</sup>で置換されていてもよい、C3-12単環もしくは二環式炭素環、または、5-9員の单環もしくは二環式複素環を表し；

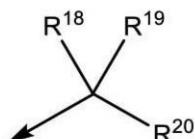
R<sup>13</sup>は、C1-4アルキル、C1-4アルコキシまたはハロゲンを表し；

複数のR<sup>13</sup>は同じでも異なっていてもよく；

R<sup>10</sup>は、

30

## 【化2】



(式中、R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>は独立してC1-4アルキルを表す)を表し；

R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>は、R<sup>18</sup>とR<sup>19</sup>が結合する炭素原子とともに、C3-5シクロアルカンを形成してもよく；

R<sup>20</sup>は、水素原子、C1-4アルキル、C1-4ハロアルキルまたはニトリルを表し； 基の中で、矢印は-CO N<の窒素原子への結合を示し；

R<sup>11</sup>は、水素原子、C1-4アルキルまたは1から9個の重水素化C1-4アルキルを表し；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して水素原子、C1-4アルキル、ハロゲンまたはC1-4アルコキシを表し；

R<sup>9</sup>は、1から3個のR<sup>14</sup>で置換されていてもよいイミダゾールまたは1から3個のR<sup>15</sup>で置換されていてもよいピラゾールを表し；

R<sup>14</sup>は、(1)C1-8アルキル、(2)C1-4アルキルで置換されていてもよいC3-7シクロアルキル、(3)C1-8ハロアルキル、(4)1から3個のR<sup>16</sup>で置換されていてもよいCyc3で置換されたC1-8アルキル、または(5)フェノキシで置

40

50

換された C 1 - 8 アルキルを表し；

Cyc3 は、フェニル、C3 - 7 シクロアルキル、ピリジル、チアゾリルまたはテトラヒドロピラニルを表し；

R<sup>16</sup> は、C1 - 4 アルキル、ハロゲン、C1 - 4 アルコキシまたはシアノを表し；

複数の R<sup>14</sup> は、同じでも異なっていてもよく；

複数の R<sup>16</sup> は、同じでも異なっていてもよく；

R<sup>15</sup> は、(1) C1 - 8 アルキル、(2) C1 - 4 アルキルで置換されていてもよい C3 - 7 シクロアルキル、(3) C1 - 8 ハロアルキル、(4) 1 から 3 個の R<sup>21</sup> で置換されていてもよい Cyc4 で置換された C1 - 8 アルキル、または(5) フェノキシで置換された C1 - 8 アルキルを表し；

10

Cyc4 はフェニル、C3 - 7 シクロアルキル、ピリジル、チアゾリルまたはテトラヒドロピラニルを表し；

R<sup>21</sup> は、C1 - 4 アルキル、ハロゲン、C1 - 4 アルコキシまたはシアノを表し；

複数の R<sup>15</sup> は同じでも異なっていてもよく；

複数の R<sup>21</sup> は同じでも異なっていてもよく；

それぞれの水素分子は重水素原子またはトリチウム原子でもよい；

ただし、((1R, 5S, 6r) - 6 - (シクロプロパンカルボニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) (5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン、(5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - [(1R, 5S) - 6 - [(2R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル] - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル] メタノン、(5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - [(1S, 5R) - 6 - [(2S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル] - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル] メタノン、[(1S, 5R) - 6 - (2, 2 - ジメチルピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル] - (5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン、および(5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - [(1S, 5R) - 6 - (5 - メチル - 4 - フェニル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル] メタノンは除く) で表される化合物またはその塩および薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

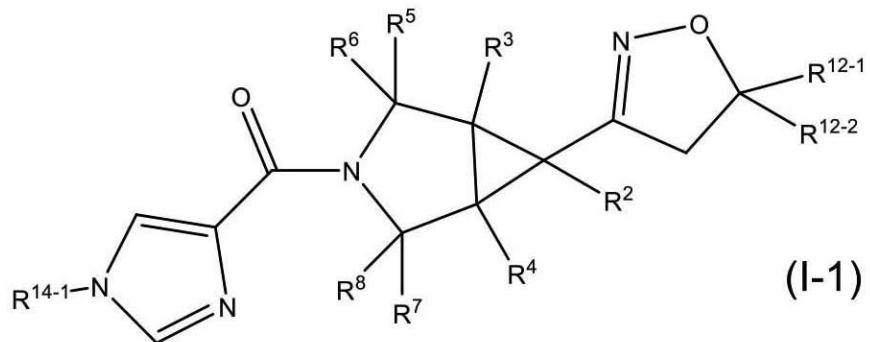
20

20

20

20

## 【化3】



(式中、R<sup>12-1</sup>およびR<sup>12-2</sup>は、独立してC<sub>1</sub>-4アルキルを表し、R<sup>12-1</sup>とR<sup>12-2</sup>は、R<sup>12-1</sup>とR<sup>12-2</sup>が結合する原子とともに、C<sub>3</sub>-5シクロアルカンを形成してもよい、R<sup>14-1</sup>は、C<sub>1</sub>-4アルキル、または、C<sub>1</sub>-4アルキルで置換されていてもよいC<sub>3</sub>-5シクロアルキルを表し、その他の記号は、請求項1に記載のものと同じ意味を表す)で表される化合物またはその塩である、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項6】

- 一般式(I)で示される化合物またはその塩が、  
 (1) [(1R,5S,6r)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] [(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノン；  
 (2) [(1R,5S,6r)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] [(1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)メタノン；  
 (3) [(1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R,5S,6r)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン；  
 (4) [(1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R,5S,6r)-6-メチル-6-(4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン；  
 (5) {1-[(2S)-ブタン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル} [(1R,5S,6S)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン；  
 (6) [(1R,5S,6r)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] [(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノン；  
 (7) [(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R,5S,6r)-6-メチル-6-(4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン；  
 (8) [(1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R,5S,6r)-6-(4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン、および、  
 (9) [1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル] [(1R,5S,6r)-6-(4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノンからなる群から選択される化合物またはその塩である、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。  
 【請求項7】  
 R<sup>9</sup>が、1から3個のR<sup>15</sup>で置換されていてもよいピラゾールを表す、請求項1～3

10

20

30

40

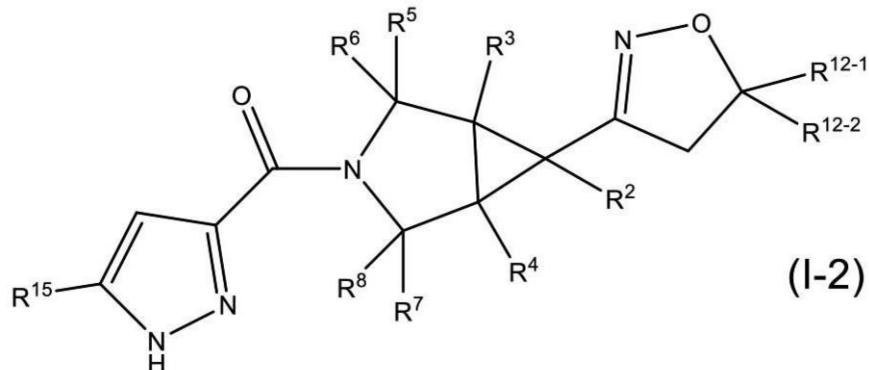
50

のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 8】**

一般式(I)で表される化合物またはその塩が、一般式(I-2)：

**【化4】**



10

20

30

40

(式中、すべての記号は、請求項1または請求項5に記載のものと同じ意味を表す)で表される化合物またはその塩である、請求項1～3および7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 9】**

一般式(I)で示される化合物またはその塩が、

(1) [(1R,5S,6r)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン；

(2) (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R,5S,6r)-6-(2-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン；

(3) [5-(1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-3-イル] [(1R,5S,6r)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン；

(4) [(1R,5S,6r)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン、および、

(5) (5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R,5S,6r)-6-メチル-6-(4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノンからなる群から選択される化合物またはその塩である、請求項1～3、7および8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 10】**

R<sup>1</sup>が-CO-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>を表す、請求項1記載の医薬組成物。

**【請求項 11】**

R<sup>10</sup>がイソプロピル、tert-ブチル、1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-メチルシクロプロピル、1-(トリフルオロメチル)シクロプロピルまたは1-シアノシクロプロピルを表す、請求項10記載の医薬組成物。

**【請求項 12】**

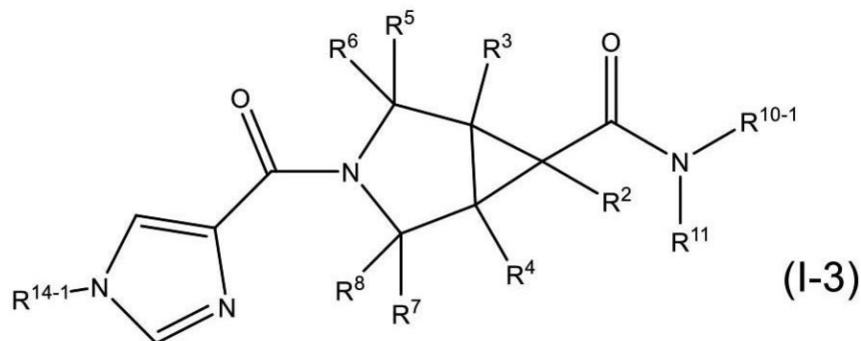
R<sup>9</sup>が、1から3個のR<sup>14</sup>で置換されていてよいイミダゾールを表す、請求項10または11記載の医薬組成物。

**【請求項 13】**

一般式(I)で表される化合物またはその塩が、一般式(I-3)

50

## 【化5】



10

(式中、R<sup>10-1</sup>は、イソプロピル、tert-ブチル、1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-メチルシクロプロピル、1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル、または1-シアノシクロプロピルを表し、その他の記号は、請求項1または請求項5に記載のものと同じ意味を表す)で表される化合物またはその塩である、請求項1、および10から12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項14】

一般式(I)で示される化合物またはその塩が、

(1)(1R,5S,6r)-N-tert-ブチル-6-メチル-3-[1-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド；  
 (2)(1R,5S,6r)-N-tert-ブチル-3-[1-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド；  
 (3)(1R,5S,6r)-N-(プロパン-2-イル)-3-[1-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド、および  
 (4)(1R,5S,6r)-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-[1-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミドからなる群から選択される化合物またはその塩である、請求項1、および10から13のいずれか一項に記載の医薬組成物。  
 20  
 30

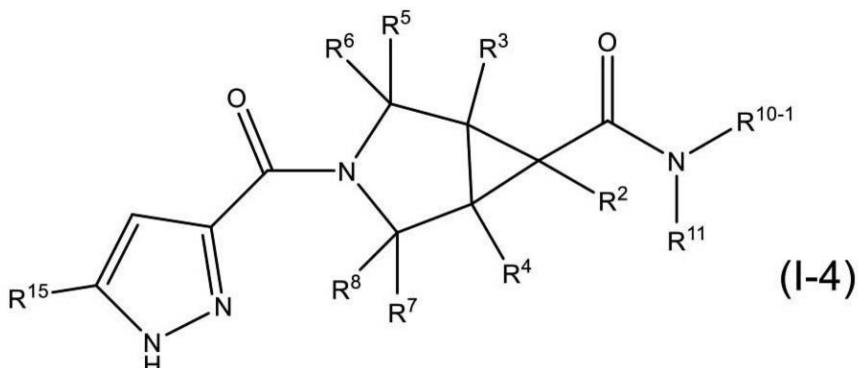
## 【請求項15】

R<sup>9</sup>が、1から3個のR<sup>15</sup>で置換されていてもよいピラゾールを表す、請求項10または11記載の医薬組成物。

## 【請求項16】

一般式(I)で示される化合物またはその塩が、一般式(I-4)

## 【化6】



40

50

(式中、全ての記号は請求項 1 または請求項 13 に記載のものと同じ意味を表す)で表される化合物またはその塩である、請求項 1、10、11 および 15 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 17】

一般式 (I) で示される化合物またはその塩が、

(1) (1R, 5S, 6r)-N-(プロパン-2-イル)-3-[5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド；  
 (2) (1R, 5S, 6r)-N-tert-ブチル-6-メチル-3-[5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド；

(3) (1R, 5S, 6r)-N-tert-ブチル-N-メチル-3-[5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド、および

(4) (1R, 5S, 6r)-N-メチル-N-(1-メチルシクロプロピル)-3-[5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミドからなる群から選択される化合物またはその塩である、請求項 1、10、11、15 および 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 18】

KDM5 阻害剤である請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。 20

#### 【請求項 19】

KDM5 関連疾患の予防および / または治療剤である、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 20】

KDM5 関連疾患が、がんまたはアルツハイマー病である請求項 19 記載の医薬組成物。

#### 【請求項 21】

請求項 1 記載の一般式 (I) で表される化合物またはその塩を有効成分として含む KDM5 関連疾患の予防および / または治療剤。 30

#### 【請求項 22】

[(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル][1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノンまたはその塩および薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。