

【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6日 (2017.4.6)

【公表番号】特表2016-514117(P2016-514117A)

【公表日】平成28年5月19日 (2016.5.19)

【年通号数】公開・登録公報2016-030

【出願番号】特願2015-562180(P2015-562180)

【国際特許分類】

C 0 7 D 239/42 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/30 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 239/42 C S P Z

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/30

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 13/12

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月6日 (2017.3.6)

【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

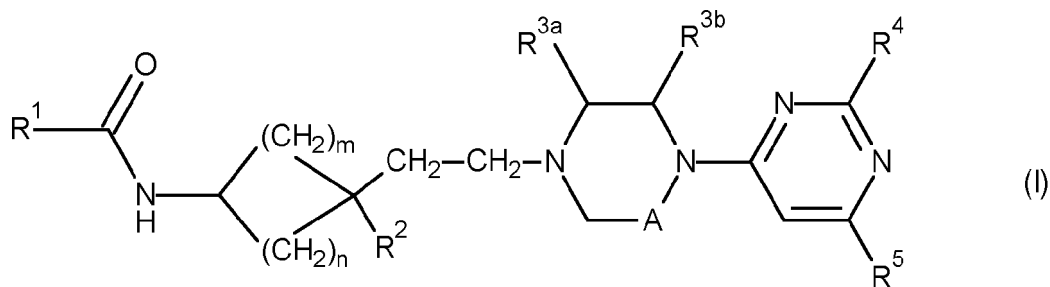
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物、これら化合物の N - オキサイド、または医薬として許容される塩。

【化 1】



[式中、

m は 1 または 2 であり、

n は 1 または 2 であり、

A は、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CHFCH_2 および CF_2CH_2 からなる群から選択され、

R^1 は、 OH 、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルコキシ、フッ素化 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルコキシおよびカルボニル酸素からなる群から選択される 1 個もしくは 2 個の酸素含有基を有し、および、フッ素、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルキルおよびフッ素化 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルキルから選択される 1 個もしくは 2 個の基をさらに有していても良い $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルであり；

R^2 は、水素およびフッ素からなる群から選択され、

R^{3a} は、水素およびメチルからなる群から選択され、

R^{3b} は、水素およびメチルからなる群から選択され、

R^4 は、分岐 $\text{C}_4 - \text{C}_6$ アルキルまたは分岐フッ素化 $\text{C}_4 - \text{C}_6$ アルキルであり、

R^5 は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、フッ素化 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルコキシ - $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、フッ素化 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルコキシ - $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、フッ素化ヒドロキシ - $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、オキセタニル、フッ素化オキセタニル、オキサニル、フッ素化オキサニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_5$ シクロアルキル、フッ素化 $\text{C}_3 - \text{C}_5$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_5$ シクロアルキル - $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、フッ素化 $\text{C}_3 - \text{C}_5$ シクロアルキル - $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_5$ シクロアルコキシ - $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキルおよびフッ素化 $\text{C}_3 - \text{C}_5$ シクロアルコキシ - $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキルからなる群から選択され、最後に挙げた 6 個の基の群におけるシクロアルキル部分はヒドロキシル、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルコキシ、フッ素化 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルキルおよびフッ素化 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルキルから選択される 1 個もしくは 2 個の基を有していても良く、最後に挙げた 2 個の基におけるシクロアルコキシ部分はヒドロキシル、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルコキシ、フッ素化 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルキルおよびフッ素化 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルキルから選択される 1 個もしくは 2 個の基を有していても良い。]

【請求項 2】

R^1 が、 OH 、メトキシおよびカルボニル酸素からなる群から選択される 1 個の酸素含有基を有し、フッ素、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルキルおよびフッ素化 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルキルから選択される 1 個の基をさらに有していても良い $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキ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 3】

R^1 が、1 - ヒドロキシシクロプロピル、2 - ヒドロキシシクロプロピル、1 - ヒドロキシシクロブチル、2 - ヒドロキシシクロブチル、3 - ヒドロキシシクロブチル、3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル、2 - オキサシクロブチル、3 - ヒドロキシシクロペンチル、2 - ヒドロキシシクロペンチル、3 - ヒドロキシシクロヘキシル、4 - ヒドロキシシクロヘキシル、4 - メトキシシクロヘキシルおよび 4 - オキサシクロヘキシ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 4】

R^2 が水素である、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

m が 2 であり、および、n が 2 である、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

m および n の両方が 1 である、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^{3a} および R^{3b} が水素であるか、または、 R^{3a} がメチルであって R^{3b} が水素であるか、 R^{3a} が水素であって R^{3b} がメチルである、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

A が CH_2 である、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^4 が分岐 $C_4 - C_6$ アルキル、特に tert - ブチルである、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^5 が、置換されていないかフッ素、 $C_1 - C_2$ - アルキルおよびフッ素化 $C_1 - C_2$ - アルキルから選択される 1 個もしくは 2 個の基を有する $C_1 - C_6$ アルキル、フッ素化 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_1 - C_2$ - アルコキシ - $C_1 - C_2$ - アルキル、フッ素化 $C_1 - C_2$ - アルコキシ - $C_1 - C_2$ - アルキルおよびヒドロキシ - $C_1 - C_4$ - アルキルからなる群から選択される、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^5 が、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、1 - メチルシクロプロピル、1 - フルオロシクロプロピル、2 - フルオロシクロプロピル、2, 2 - ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、1 - フルオロシクロブチル、3, 3 - ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、メトキシメチル、エトキシメチル、2 - メトキシエチル、ジフルオロメトキシメチル、2 - (ジフルオロメトキシ)エチル、トリフルオロメトキシメチル、2 - (トリフルオロメトキシ)エチル、メトキシジフルオロメチル、エトキシジフルオロメチル、2 - メトキシ - 1, 1 - ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピルおよび 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピ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】

A が、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CHFCH_2$ または CF_2CH_2 であり；

R^1 が、4 - ヒドロキシシクロヘキシル、3 - ヒドロキシシクロブチル、または 3 - (トリフルオロメチル) - 3 - ヒドロキシシクロブチルであり；

R^2 が水素であり；

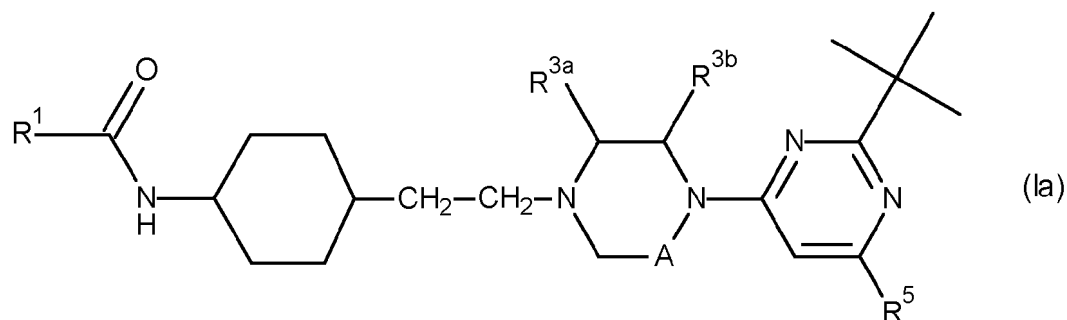
R^{3a} および R^{3b} が水素であり、または R^{3a} がメチルであって R^{3b} が水素であるか、 R^{3a} が水素であって R^{3b} がメチルであり；

R^4 が tert - ブチルである、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

下記式 Ia：

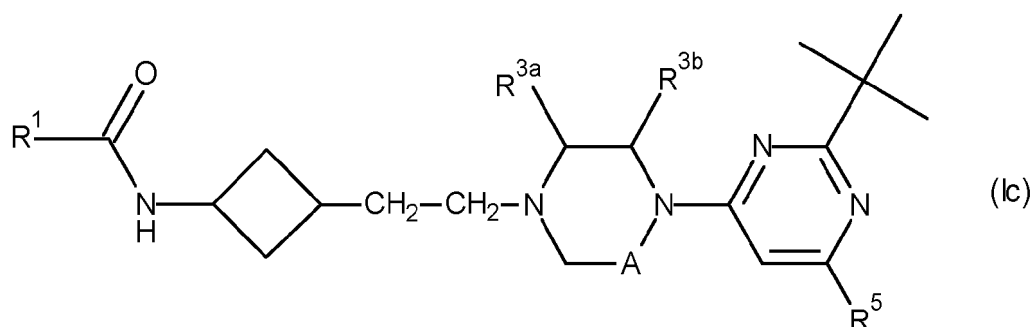
【化 2】



[式中、 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 および A は請求項 1 から 12 のいずれか 1 項で定義の通りである。] の化合物であるか、または、

下記式 I c :

【化 3】



[式中、 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 および A は請求項 1 から 12 のいずれか 1 項で定義の通りである。] の化合物である、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、これら化合物の N - オキサイド、または医薬として許容される塩。

【請求項 1 4】

N - [4 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド ;

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド ;

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド ;

シス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド ;

シス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - シクロブチル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド ;

N - [4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシアミド、

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - シクロブチル
- ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒド

トランス - N - 「シス - 4 - 「2 - 「4 - 「2 - tert - ブチル - 6 - (トリフルオ

N - [4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - ブチル - 6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシアミド、

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [(3 S) - 4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エ

シス - N - 「シス - 3 - 「2 - 「4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - シクロブチル - ピ

リミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

N - [4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - ブチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

トランス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - ブチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

トランス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - ブチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

シス - N - [トランス - 4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - ブチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

シス - N - [シス - 4 - [2 - [4 - [2 - t e r t - ブチル - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド、

トランス - N - [4 - [2 - [(3 S) - 4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - トランス - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサカルボキシアミド；

N - [3 - [2 - [(3 S) - 4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロブチル] - トランス - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサカルボキシアミド；

シス - N - [4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - トランス - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサカルボキシアミド；

シス - N - [4 - [2 - [(3 S) - 4 - [2 - t e r t - ブチル - 6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - トランス - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサカルボキシアミド、

トランス - N - [(1 S) - 3 - [2 - [(3 S) - 4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロペンチル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサカルボキシアミド；

トランス - N - [4 - [2 - [(3 S) - 4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサカルボキシアミド；

トランス - N - [4 - [2 - [(3 S) - 4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - メトキシ - シクロブタンカルボキシアミド；

トランス - N - [4 - [2 - [(3 S) - 4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド；

トランス - N - [4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - メトキシ - シクロブタンカルボキシアミド；

トランス - N - [4 - [2 - [4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - イソプロピル - ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] エチル] シクロヘキシル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキシアミド

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、またはこれら化合物の N - オキサイドもしくは医薬として許容される塩。

【請求項 15】

適宜に少なくとも一つの生理的に許容される担体または補助物質とともに、少なくとも一つの請求項 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 1 6】

有効量の少なくとも一つの請求項 1 から 1 4 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物を含む、ドーパミン D₃ 受容体リガンドによる治療に感受性である医学的障害もしくは状態を治療するための医薬組成物であって、前記医学的障害が中枢神経系の障害または状態であるか、または糖尿病性腎症などの腎機能障害である医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記医学的障害が、パーキンソン病、統合失調症、双極性障害、抑鬱、意欲障害、不安、運動障害、特に L - D O P A 誘発性運動障害 (L I D)、認知機能障害、疼痛、薬物乱用関連の障害および摂食障害の群から選択される障害または状態である、請求項 1 6 に記載の組成物。