

【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 3 年 2 月 12 日 (2021.2.12)

【公表番号】特表 2020-510041 (P2020-510041A)

【公表日】令和 2 年 4 月 2 日 (2020.4.2)

【年通号数】公開・登録公報 2020-013

【出願番号】特願 2019-549366 (P2019-549366)

【国際特許分類】

C 07D 487/04 (2006.01)

C 07D 491/147 (2006.01)

A 61K 31/519 (2006.01)

A 61P 25/22 (2006.01)

A 61P 25/24 (2006.01)

A 61P 25/28 (2006.01)

A 61P 25/08 (2006.01)

A 61P 21/02 (2006.01)

A 61P 25/04 (2006.01)

A 61P 3/04 (2006.01)

A 61P 11/06 (2006.01)

A 61P 11/14 (2006.01)

A 61P 13/00 (2006.01)

A 61P 1/04 (2006.01)

A 61P 1/00 (2006.01)

【FI】

C 07D 487/04 1 4 4

C 07D 491/147 C S P

A 61K 31/519

A 61P 25/22

A 61P 25/24

A 61P 25/28

A 61P 25/08

A 61P 21/02

A 61P 25/04

A 61P 3/04

A 61P 11/06

A 61P 11/14

A 61P 13/00

A 61P 1/04

A 61P 1/00

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 12 月 22 日 (2020.12.22)

【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

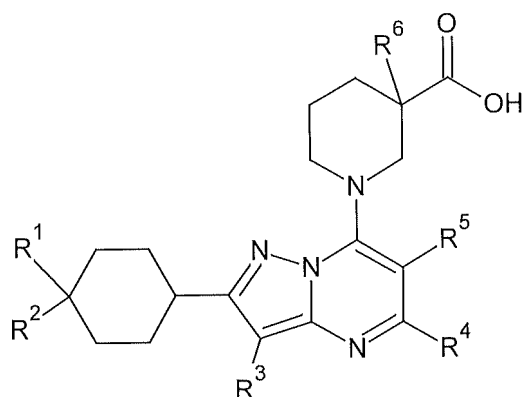
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物 ;
【化 1】



(I)

[式中、

R¹ および R² は、独立して、水素、ハロゲン原子、C₁ ~ 6 アルキル、ハロ C₁ ~ 6 アルキルから選択され；

R³ は、水素、ハロゲン原子、C₁ ~ 6 アルキル、シアノ基であり；

R⁴ は、C₁ ~ 6 アルキルであり；

R⁵ は、1 個または複数個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよい C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 5 シクロアルキル；C₃ ~ 5 シクロアルキル C₁ ~ 6 アルキル、ジアルキルアミノ、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルコキシ C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルチオ基、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル C₁ ~ 6 アルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル C₁ ~ 6 アルキルであり；

または R⁴ および R⁵ は一緒になって、置換されていないか、もしくは 1 個以上の C₁ ~ 3 アルキル、C₁ ~ 3 アルコキシ、ハロ C₁ ~ 3 アルキル、C₁ ~ 3 アルキルカルボニルで置換されている 3 ~ 7 員飽和環を形成し、ここで、環員は、炭素、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択され；

R⁶ は、水素、ハロゲン原子または C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルコキシ C₁ ~ 6 アルキル、ハロ C₁ ~ 6 アルキルまたはアミノ基である]

またはその薬学的に許容される塩、生物学的に活性な代謝産物、プロドラッグ、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物および水和物。

【請求項 2】

R¹ および R² は、独立して、水素、ハロゲン原子、C₁ ~ 6 アルキル、ハロ C₁ ~ 6 アルキルから選択され；

R³ は、水素、ハロゲン原子、C₁ ~ 6 アルキル、シアノ基であり；

R⁴ は、C₁ ~ 6 アルキルであり；

R⁵ は、1 個または複数個のハロゲン原子で場合により置換されていてもよい C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 5 シクロアルキル；C₃ ~ 5 シクロアルキル C₁ ~ 6 アルキル、ジアルキルアミノ、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルコキシ C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルチオ基、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル C₁ ~ 6 アルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル C₁ ~ 6 アルキルであり；

R⁶ は、水素、ハロゲン原子または C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルコキシ C₁ ~ 6 アルキル、ハロ C₁ ~ 6 アルキルまたはアミノ基である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、生物学的に活性な代謝産物、プロドラッグ、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物および水和物。

【請求項 3】

R¹ および R² は、独立して、水素、ハロゲン原子、C₁ ~ 6 アルキル、ハロ C₁ ~ 6 アルキルから選択され；

R³ は、水素、ハロゲン原子、C₁ ~ 6 アルキル、シアノ基であり；

R⁴ は、C₁ ~ 6 アルキルであり；

R⁴ および R⁵ は一緒になって、置換されていないか、もしくは 1 個以上の C₁ ~ 3 アルキル、C₁ ~ 3 アルコキシ、ハロ C₁ ~ 3 アルキル、C₁ ~ 3 アルキルカルボニルで置換されている 3 ~ 7 員飽和環を形成し、ここで、環員は、炭素、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択され；

R⁶ は、水素、ハロゲン原子または C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルコキシ C₁ ~ 6 アルキル、ハロ C₁ ~ 6 アルキルまたはアミノ基である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、生物学的に活性な代謝産物、プロドラッグ、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物および水和物。

【請求項 4】

R⁴ は、メチルであり；R⁵ は、イソプロピルまたは C₁ ~ 6 アルコキシ C₁ ~ 6 アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

以下の群：

(3S) - 1 - [5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル]ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3S) - 1 - [5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル] - 3 - (プロパン - 2 - イル)ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3R) - 3 - メチル - 1 - [5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル]ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3R) - 1 - [5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル] - 3 - プロピルピペリジン - 3 - カルボン酸

(3S) - 1 - [5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル] - 3 - プロピルピペリジン - 3 - カルボン酸

(3R) - 3 - (フルオロメチル) - 1 - [5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル]ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3S) - 3 - (フルオロメチル) - 1 - [5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル]ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3R) - 3 - メチル - 1 - [(8S) - 8 - メチル - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル] - 5 H, 6 H, 7 H, 8 H - ピラゾロ[3, 2 - b]キナゾリン - 9 - イル]ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3R) - 3 - メチル - 1 - [(8R) - 8 - メチル - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル] - 5 H, 6 H, 7 H, 8 H - ピラゾロ[3, 2 - b]キナゾリン - 9 - イル]ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3R) - 1 - [5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル]ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3S) - 3 - メチル - 1 - [5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル]

(3 R) - 1 - { 6 - エチル - 5 - メチル - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル } - 3 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 R) - 3 - エチル - 1 - { 6 - エチル - 5 - メチル - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル } ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 S) - 1 - [2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 R) - 1 - [2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 S) - 1 - [2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - エチルピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 R) - 1 - [2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - エチルピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 R) - 1 - [2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 5 , 6 - ジエチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 R) - 3 - メチル - 1 - { 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル] - 5 H , 6 H , 7 H , 8 H - ピラゾロ [3 , 2 - b] キナゾリン - 9 - イル } ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 R) - 3 - メチル - 1 - { 5 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル] - 2 , 6 , 7 - トリアザトリシクロ [7 . 5 . 0 . 0^{3,7}] テトラデカ - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラエン - 8 - イル } ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 R) - 3 - メチル - 1 - { 5 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル] - 11 - オキサ - 2 , 6 , 7 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0^{3,7}] トリデカ - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラエン - 8 - イル } ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 S) - 3 - メチル - 1 - { 5 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル] - 12 - オキサ - 2 , 6 , 7 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0^{3,7}] トリデカ - 1 , 3 , 5 , 8 - テトラエン - 8 - イル } ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 S) - 1 - [3 - シアノ - 5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル] - 3 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 R) - 1 - [3 - シアノ - 5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル] - 3 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 R) - 1 - [2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - フルオロ - 5 - メチル - 6 - (プロパン - 2 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 R) - 1 - [6 - (2 - メトキシエチル) - 5 - メチル - 2 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル] - 3 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸

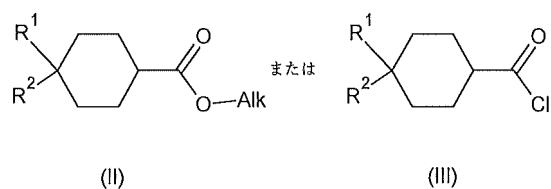
から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を調製する方法において、

工程 1) 式 (I I) のカルボン酸エステル誘導体または式 (I I I) のカルボン酸塩化物誘導体：

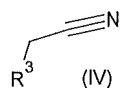
【化 2】



[式中、 R^1 および R^2 は、前記式 (I) の化合物について上で定義したものを意味する]

を、式 (I V) :

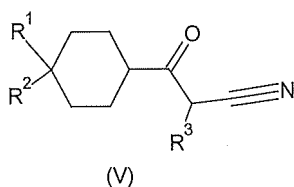
【化 3】



[式中、 R^3 は、前記式 (I) の化合物について上で定義したものを意味する]
のアセトニトリル誘導体と反応させ、次いで、

工程 2) こうして得られた式 (V) :

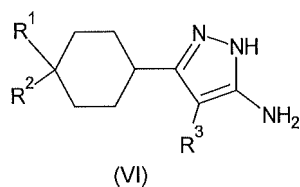
【化 4】



のアシルアセトニトリル誘導体を、

2 a) ヒドラジン水和物と反応させて式 (V I) :

【化 5】

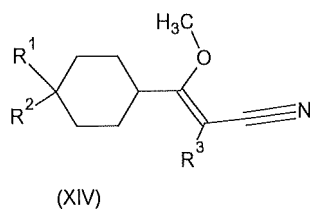


[式中、 R^1 、 R^2 は、上で定義したものを意味し、 R^3 は、水素、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基である]

の化合物を提供するか、または

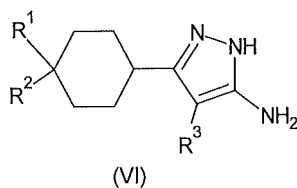
2 b) オルトギ酸トリメチルと反応させて式 (X I V) :

【化 6】



[式中、 R^1 、 R^2 は、上で定義したものを意味し、 R^3 は、シアノ基である] のマロノニトリル誘導体を提供し、この誘導体をヒドラジン水和物と反応させて式 (VI) :

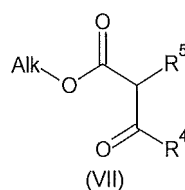
【化 7】



の化合物を提供し、次いで、

工程 3) 2 a) または 2 b) に記載される前記工程に従って得られた前記式 (VI) [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 の意味は、前記式 (I) について上に記載している] の化合物を、式 (VII) :

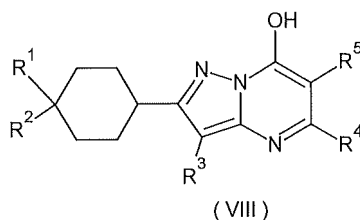
【化 8】



[式中、 R^4 および R^5 は、前記式 (I) について上で定義したものを意味する] のアシル酢酸エステル誘導体と反応させ、次いで、

工程 4) こうして得られた式 (VIII) :

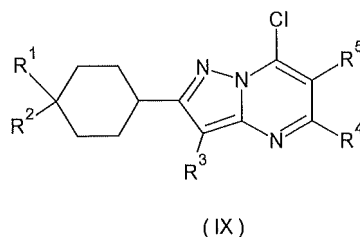
【化 9】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、前記式 (I) について上で定義したものを意味する]

の化合物を塩素化して式 (IX) :

【化 10】



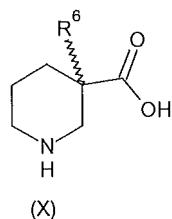
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、前記式 (I) について上で定義したものを意味する]

のクロロ誘導体を得て、

工程 5) 後者を、

5 c) 式 (X) :

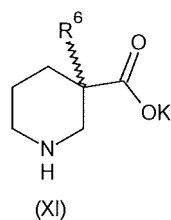
【化 1 1】



[式中、 R^6 は、前記式 (I) について上で定義したものを意味する]
 のニペコチン酸誘導体と反応させ、得られた前記式 (I) の誘導体およびその光学対掌体またはラセミ体および / もしくは塩を、所定の場合、新しい置換基の導入および / または既存の置換基の修飾または除去によって前記式 (I) の他の化合物およびその光学対掌体またはラセミ体および / もしくは塩に変換することができ、または

5 d) 式 (XI) :

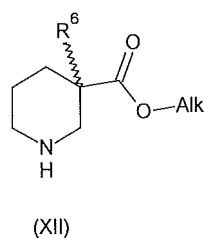
【化 1 2】



[式中、 R^6 は、前記式 (I) について上で定義したものを意味する]
 のそのアルカリ金属塩と反応させ、得られた前記式 (I) の化合物およびその光学対掌体またはラセミ体および / もしくは塩を、場合により、新しい置換基の導入および / または既存の置換基の修飾または除去によって前記式 (I) の他の化合物およびその光学対掌体またはラセミ体および / もしくは塩に変換することができ、または

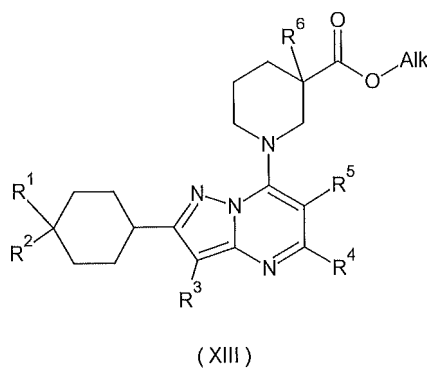
5 e) 式 (XII) :

【化 1 3】



[式中、 R^6 は、前記式 (I) について上で定義したものを意味する]
 のニペコチン酸エステル誘導体と反応させて式 (XIII) :

【化 1 4】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、前記式 (I) について上で定義したものを意味する]

のエステル誘導体を提供し、最終的に後者を強塩基または強酸で鹸化し、得られた前記式 (I) の誘導体およびその光学対掌体またはラセミ体および / もしくは塩を、場合により、新しい置換基の導入および / または既存の置換基の修飾または除去によって前記式 (I) の他の化合物およびその光学対掌体またはラセミ体および / もしくは塩に変換することができる、ことを特徴とする方法。

【請求項 7】

有効成分として請求項 1 に記載の治療有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、生物学的に活性な代謝産物、プロドラッグ、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物および水和物と薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の治療有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、生物学的に活性な代謝産物、プロドラッグ、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物および水和物と 1 つ以上の治療効果のある共薬剤とを含む、組み合わせ物。

【請求項 9】

有効成分として請求項 1 に記載の治療有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、生物学的に活性な代謝産物、プロドラッグ、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物および水和物ならびにその光学対掌体またはラセミ体および / もしくは塩と薬学的に許容される賦形剤とを混合することを特徴とする、 $GABA_B$ 受容体ポジティブアロステリックモジュレーター効果を有する医薬組成物の製造方法。

【請求項 10】

$GABA_B$ 受容体ポジティブアロステリックモジュレーターとして使用するための、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、生物学的に活性な代謝産物、プロドラッグ、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物および水和物。

【請求項 11】

$GABA_B$ 受容体ポジティブアロステリックモジュレーター活性に関連する障害の治療または予防のための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記障害が、精神障害（不安、パニック障害、心的外傷後障害、うつ病、統合失調症など）、神経発達障害（自閉症スペクトラム障害、強迫性障害、脆弱 X 症候群など）、認知障害、てんかん、痙縮、骨格筋硬直、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、脳性麻痺、本態性振戦、疼痛（神経障害性疼痛、内臓痛、変形性関節症）、薬物乱用（コカイン、ニコチン、アルコール）、肥満、過食、喘息、咳、尿失禁、胃食道逆流症、一過性下部食道括約筋弛緩、過敏性腸症候群の群から選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

1 つ以上の治療効果のある共薬剤とともに用いられる、請求項 7、11 または 12 に記載の医薬組成物。