

【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 2 年 7 月 27 日 (2020.7.27)

【公表番号】特表 2019-519583 (P2019-519583A)

【公表日】令和 1 年 7 月 11 日 (2019.7.11)

【年通号数】公開・登録公報 2019-027

【出願番号】特願 2018-568716 (P2018-568716)

【国際特許分類】

C 07D 471/04 (2006.01)

A 61K 31/437 (2006.01)

A 61P 1/00 (2006.01)

A 61P 1/04 (2006.01)

A 61P 1/18 (2006.01)

A 61P 3/10 (2006.01)

A 61P 9/10 (2006.01)

A 61P 9/00 (2006.01)

A 61P 9/12 (2006.01)

A 61P 11/00 (2006.01)

A 61P 11/06 (2006.01)

A 61P 13/00 (2006.01)

A 61P 21/00 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

A 61P 25/04 (2006.01)

A 61P 25/14 (2006.01)

A 61P 25/16 (2006.01)

A 61P 25/18 (2006.01)

A 61P 25/20 (2006.01)

A 61P 25/28 (2006.01)

A 61P 27/06 (2006.01)

A 61P 31/12 (2006.01)

A 61P 37/02 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61P 25/30 (2006.01)

【FI】

C 07D 471/04 104H

C 07D 471/04 C S P

A 61K 31/437

A 61P 1/00

A 61P 1/04

A 61P 1/18

A 61P 3/10

A 61P 9/10 101

A 61P 9/10

A 61P 9/00

A 61P 9/12

A 61P 11/00

A 61P 11/06

A 61P 13/00

A 61P 21/00

A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/04
 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 25/28
 A 6 1 P 27/06
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 25/30

【手続補正書】

【提出日】令和2年6月8日(2020.6.8)

【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

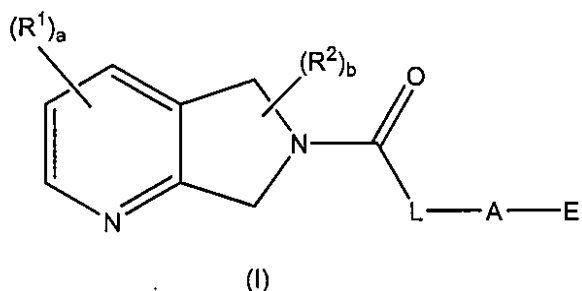
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



〔式中、

各 R^1 は、存在する場合、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-SF_5$ 、ニトロ、任意選択で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、任意選択で置換されていてもよい ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、任意選択で置換されていてもよい ($C_2 \sim C_6$) アルキニル、任意選択で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、任意選択で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、任意選択で置換されていてもよい ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、任意選択で置換されていてもよい $-O-(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $-N(R^3)(R^4)$ 、 $-N(R^3)(C=(O)(R^4))$ 、 $-C(=O)N(R^3)(R^4)$ 、 $-O-C(=O)-N(R^3)(R^4)$ 、 $-C(=O)-R^3$ 、および $-C(=O)-OR^3$ からなる群から選択され；

a は、0、1、2、および3から選択される整数であり；

各 R^2 は、存在する場合、独立して、ヒドロキシ、 $-SF_5$ 、ニトロ、任意選択で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、任意選択で置換されていてもよい ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、任意選択で置換されていてもよい ($C_2 \sim C_6$) アルキニル、任意選択で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、任意選択で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-N(R^3)(R^4)$ 、 $-N(R^3)(C=(O)(R^4))$ 、 $-C(=O)N(R^3)(R^4)$ 、 $-O-C(=O)-N(R^3)(R^4)$ 、 $-C(=O)-R^3$ 、および $-C(=O)-OR^3$ からなる群から選択され；

b は、0、1、2、3、および 4 から選択される整数であり；

L は、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-O-$ 、および $-NH-$ から選択され、ここで m は、1 および 2 から選択される整数であり；

A は、存在しないか、または $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルおよび $(4 \sim 10$ 員環) ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで前記シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルはそれぞれ、任意選択で、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-SF_5$ 、ニトロ、任意選択で置換されていてもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、任意選択で置換されていてもよい $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、任意選択で置換されていてもよい $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、任意選択で置換されていてもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、任意選択で置換されていてもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-N(R^3)(R^4)$ 、 $-N(R^3)(C(=O)R^4)$ 、 $-C(=O)N(R^3)(R^4)$ 、 $-O-C(=O)-N(R^3)(R^4)$ 、 $-C(=O)-R^3$ 、および $-C(=O)-OR^3$ からなる群から独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよく；

E は、 $(C_3 \sim C_{12})$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールおよび $(5 \sim 10$ 員環) ヘテロアリールから選択され、ここで前記シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-SF_5$ 、ニトロ、任意選択で置換されていてもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、任意選択で置換されていてもよい $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、任意選択で置換されていてもよい $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、任意選択で置換されていてもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、任意選択で置換されていてもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、任意選択で置換されていてもよい $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、メチルオキセタニル、 $-N(R^3)(R^4)$ 、 $-N(R^3)(C(=O)R^4)$ 、 $-C(=O)N(R^3)(R^4)$ 、 $-O-C(=O)-N(R^3)(R^4)$ 、 $-C(=O)-R^3$ 、および $-C(=O)-OR^3$ からなる群から独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよく；

R^3 および R^4 は、出現ごとに、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されていてもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択されるか；または R^3 および R^4 は、それらが結合する窒素と一緒にあって、任意選択で置換されていてもよい $(4 \sim 6$ 員環) ヘテロシクロアルキルを形成する]

の化合物もしくはその N - 酸化物、または前記化合物もしくは前記 N - 酸化物の医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

L が、 $-(CH_2)_m-$ であり、m が、1 および 2 から選択される整数である、請求項 1 に記載の化合物、もしくはその N - 酸化物、または前記化合物もしくは前記 N - 酸化物の医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

A が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルからなる群から選択される $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルであり、ここで前記シクロアルキルは、任意選択で、ハロゲン、シアノ、 $-N(R^3)(R^4)$ 、任意選択で置換されていてもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および任意選択で置換されていてもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 ～ 2 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその N - 酸化物、または前記化合物もしくは前記 N - 酸化物の医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

A が、シクロプロピルである、請求項 3 に記載の化合物もしくはその N - 酸化物、または前記化合物もしくは前記 N - 酸化物の医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

A が、アゼチジニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロトリアジニル、テトラヒドロピラゾリル、テトラヒドロオキサジニル、テトラヒドロピリミジニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル

、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアジニル、テトラヒドロチアジニル、テトラヒドロオキサゾリル、オキセタニル、ジオキセタニル、ジオキサニル、ジオキサニル、およびオキサチアジニルからなる群から選択される（４～６員環）ヘテロシクロアルキルであり、ここで前記ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、ハロゲン、シアノ、 $-N(R^3)(R^4)$ 、任意選択で置換されていてもよい（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル、および任意選択で置換されていてもよい（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシからなる群から独立して選択される１～３個の置換基で置換されていてもよい、請求項１～２のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのＮ－酸化物、または前記化合物もしくは前記Ｎ－酸化物の医薬的に許容される塩。

【請求項６】

Aが、（４～６員環）ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、アゼチジニルである、請求項５に記載の化合物もしくはそのＮ－酸化物、または前記化合物もしくは前記Ｎ－酸化物の医薬的に許容される塩。

【請求項７】

Eが、トリアゾリル、イミダゾリル、フラニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、１，２，３－、１，２，４－、１，２，５－、または１，３，４－オキサジアゾリル、オキサゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、インタゾリル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソベンゾチオフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾジオキサニル、フラノピリジニル、プリニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、チエノピリジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリジニル、アントラニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、オキソクロマニル、および１，４－ベンズオキサジニルからなる群から選択される（５～１０員環）ヘテロアリールであり、ここで前記ヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、シアノ、 $-N(R^3)(R^4)$ 、任意選択で置換されていてもよい（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル、および任意選択で置換されていてもよい（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシからなる群から独立して選択される１～３個の置換基で置換されていてもよい、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのＮ－酸化物、または前記化合物もしくは前記Ｎ－酸化物の医薬的に許容される塩。

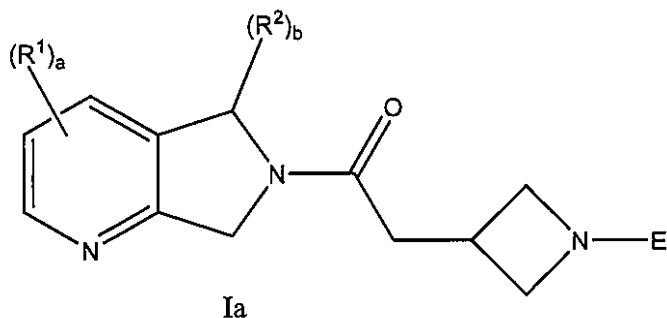
【請求項８】

前記ヘテロアリールが、トリアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群から選択される（５～６員環）窒素含有ヘテロアリールであり、ここで前記窒素含有ヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、シアノ、 $-N(R^3)(R^4)$ 、任意選択で置換されていてもよい（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル、および任意選択で置換されていてもよい（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシからなる群から独立して選択される１～３個の置換基で置換されていてもよい、請求項７に記載の化合物もしくはそのＮ－酸化物、または前記化合物もしくは前記Ｎ－酸化物の医薬的に許容される塩。

【請求項９】

式 I a：

【化 2】



[式中、

各 R^1 は、存在する場合、独立して、ハロゲン、任意選択で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、および任意選択で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルコキシからなる群から選択され；

a は、1、2 および 3 から選択される整数であり；

R^2 は、存在する場合、任意選択で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；

b は、0 および 1 から選択される整数であり；

E は、(5～6員環)ヘテロアリールであり、ここで前記ヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、シアノ、任意選択で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、任意選択で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、および $-N(R^3)(R^4)$ からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよく、ここで R^3 および R^4 は、出現ごとに、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルから選択される]

の化合物もしくはその N - 酸化物、または前記化合物もしくは前記 N - 酸化物の医薬的に許容される塩。

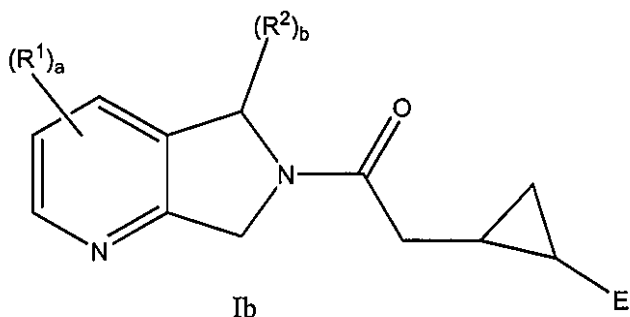
【請求項 10】

E が、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、およびピラジニルからなる群から選択される (5～6員環) 窒素含有ヘテロアリールである、請求項 9 に記載の化合物もしくはその N - 酸化物、または前記化合物もしくは前記 N - 酸化物の医薬的に許容される塩。

【請求項 11】

式 Ib：

【化 3】



[式中、

各 R^1 は、存在する場合、独立して、ハロゲン、任意選択で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、および任意選択で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルコキシからなる群から選択され；

a は、1、2 および 3 から選択される整数であり；

R^2 は、存在する場合、任意選択で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；

b は、0 および 1 から選択される整数であり；

E は、(5～6員環)ヘテロアリールであり、ここで前記ヘテロアリールは、任意選択で、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、任意選択で置換されていてもよい(C₁～C₆)アルキル、任意選択で置換されていてもよい(C₁～C₆)アルコキシ、および-N(R³)(R⁴)からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、ここでR³およびR⁴は、出現ごとに、それぞれ独立して、水素および任意選択で置換されていてもよい(C₁～C₆)アルキルから選択される]

の化合物もしくはそのN-酸化物、または前記化合物もしくは前記N-酸化物の医薬的に許容される塩。

【請求項12】

E が、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、およびピラジニルからなる群から選択される(5～6員環)窒素含有ヘテロアリールである、請求項11に記載の化合物もしくはそのN-酸化物、または前記化合物もしくは前記N-酸化物の医薬的に許容される塩。

【請求項13】

1 - (2, 4 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル) - 2 - [1 - (ピリジン - 3 - イル)アゼチジン - 3 - イル]エタノン、

1 - [2 - (メトキシメチル) - 4 - メチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル] - 2 - {1 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル]アゼチジン - 3 - イル}エタノン、

1 - (2, 4 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル) - 2 - {1 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル]アゼチジン - 3 - イル}エタノン、

1 - (3 - クロロ - 2, 4 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル) - 2 - {1 - [2 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル]アゼチジン - 3 - イル}エタノン、

1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル] - 2 - {1 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル]アゼチジン - 3 - イル}エタノン、

1 - [3 - クロロ - 2 - (メトキシメチル) - 4 - メチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル] - 2 - {1 - [2 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル]アゼチジン - 3 - イル}エタノン、および

1 - (3 - クロロ - 2, 4 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル) - 2 - [トランス - 2 - (ピリミジン - 5 - イル)シクロプロピル]エタノン

からなる群から選択される化合物、もしくはそのN-酸化物、またはその医薬的に許容される塩、もしくはそのN-酸化物の医薬的に許容される塩。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物もしくはN-酸化物、または前記化合物もしくは前記N-酸化物の医薬的に許容される塩の治療有効量、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項15】

患者におけるM4が介在する(またはM4に関連する)疾患または障害を処置するための方法であって、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物もしくはN-酸化物、または医薬的に許容される塩の治療有効量、または請求項14に記載の医薬組成物を患者に投与することを含む、上記方法。

【請求項16】

前記M4が介在する(またはM4に関連する)疾患または障害が、アルツハイマー病、統合失調症または精神病、疼痛、嗜癮、睡眠障害、認知障害(例えば軽度認知機能障害)、パーキンソン病、パーキンソン病のレボドパ誘発性ジスキネジア、ハンチントン病、ジ

スキネジア、口内乾燥、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、失禁症、緑内障、トリソミー 21（ダウン症候群）、脳のアミロイド血管症、認知症、オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性脳内出血（HCHWA-D）、クロイツフェルト-ヤコブ病、プリオン障害、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、頭部外傷、卒中、膵臓炎、封入体筋炎、他の末梢神経アミロイドーシス、糖尿病、自閉症、およびアテローム性動脈硬化症からなる群から選択される疾患または障害である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記 M4 が介在する（または M4 が関連する）疾患または障害が、アルツハイマー病、統合失調症、疼痛、嗜癖、および睡眠障害からなる群から選択される疾患または障害である、請求項 15 に記載の方法。