

【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1年6月6日(2019.6.6)

【公表番号】特表2018-515499(P2018-515499A)  
【公表日】平成30年6月14日(2018.6.14)  
【年通号数】公開・登録公報2018-022  
【出願番号】特願2017-557942(P2017-557942)  
【国際特許分類】

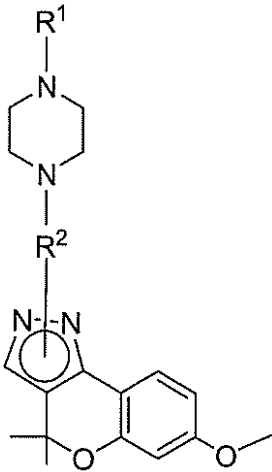
C 0 7 D 491/052 (2006.01)  
A 6 1 K 31/496 (2006.01)  
A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
A 6 1 P 25/16 (2006.01)  
A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
A 6 1 P 25/04 (2006.01)  
A 6 1 P 19/10 (2006.01)  
A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 491/052  
A 6 1 K 31/496  
A 6 1 P 43/00 1 1 1  
A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 25/16  
A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 25/04  
A 6 1 P 19/10  
A 6 1 P 35/00

【手続補正書】  
【提出日】平成31年4月25日(2019.4.25)  
【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(I)

(式中、

- R<sup>1</sup> は、置換されていてもよいアリールまたは基 - C(O)R<sup>3</sup> から選択され、R<sup>3</sup> は、アリール、複素環、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルまたは基 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - アリールから選択され、n は、1、2、3 または 4 から選択される値であり、

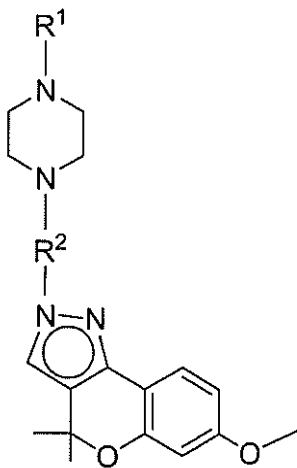
- R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレンまたは基 - R<sup>4</sup> - C(O) - NH - R<sup>5</sup> - から選択され、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、同じまたは異なる C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレンである)

を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 2】

式(II)

## 【化 2】



式(II)

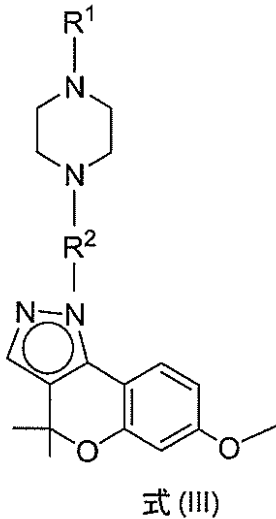
(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、請求項 1 で定義する通りである)

を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 3】

式(III)

## 【化 3】



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、請求項 1 で定義する通りである)

を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 4】

$R^1$  が基 -  $C(O)R^3$  である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 5】

$R^3$  がアリールである、請求項 4 に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 6】

$R^3$  がフェニルである、請求項 5 に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 7】

$R^3$  が複素環である、請求項 4 に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 8】

$R^3$  が、フラン、チオフェンまたはテトラヒドロフランから選択される、請求項 7 に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 9】

$R^3$  がシクロヘキシルである、請求項 4 に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 10】

$R^3$  が  $C_1 \sim C_4$  アルキルである、請求項 4 に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 11】

$R^2$  が  $C_1 \sim C_4$  アルキレンである、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 12】

$R^2$  がエチレンである、請求項 11 に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 13】

- 1 - (2 - (4 - (2 - フロイル) ピペラジニル) エチル) - 1, 4 - ジヒドロ - 7 -
- メトキシ - 4, 4 - ジメチルクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール
- 2 - (2 - (4 - フロイルピペラジニル) エチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4, 4 - ジメチルクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール

- 1 - ( 2 - ( 4 - ベンゾイル - ピペラジニル ) エチル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルククロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール
- 2 - ( 2 - ( 4 - ベンゾイル - ピペラジニル ) エチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルククロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール
- 1 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - チエノイル ) ピペラジニル ) エチル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルククロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール
- 2 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - チエノイル ) ピペラジニル ) エチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルククロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール
- 2 - ( 4 - フェノキシアセチルピペラジニル ) エチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルククロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール
- 2 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - テトラヒドロフロイル ) ピペラジニル ) エチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルククロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール
- 2 - ( 2 - ( 4 - シクロヘキシルカルボニル - ピペラジニル ) エチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルククロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール
- 2 - ( 2 - ( 4 - ピパロイル - ピペラジニル ) エチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルククロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール

からなる群から選択される、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

R<sup>1</sup> が置換されていてもよいフェニルである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 5】

R<sup>1</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルオキシで置換されたフェニルである、請求項 1 4 に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 6】

R<sup>1</sup> が、少なくとも 1 つのメチルまたはメトキシで置換されたフェニルである、請求項 1 5 に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 7】

R<sup>2</sup> が、基 - R<sup>4</sup> - C ( O ) - NHR<sup>5</sup> - であり、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、同じまたは異なる C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレンである、請求項 1 4 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 8】

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> がメチレンである、請求項 1 7 に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 9】

- 1 - ( 2 - ( 4 - フェニルピペラジニル ) アセトアミドメチル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルククロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール
- 1 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル ) アセトアミドメチル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルククロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール
- 1 - ( 2 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジメチルフェニル ) ピペラジニル ) アセトアミドメチル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルククロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール
- 1 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) ピペラジニル ) アセトアミドメチル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルククロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール
- 2 - ( 2 - ( 4 - フェニルピペラジニル ) アセトアミドメチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルククロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール
- 2 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル ) アセトアミドメチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルククロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール
- 2 - ( 2 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジメチルフェニル ) ピペラジニル ) アセトアミドメチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルククロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール

) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルクロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール

からなる群から選択される、請求項 14 から 18 のいずれか一項に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 20】

請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つ化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項 21】

別の有効成分をさらに含む、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬。

【請求項 23】

請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、GPR55 受容体に関連する障害の治療および/または予防のための医薬。

【請求項 24】

前記障害が、糖尿病、パーキンソン病、多発性硬化症、神経障害性疼痛、骨粗鬆症、胆管細胞癌、乳がん、卵巣がんおよび前立腺がん、神経膠芽腫および皮膚癌から選択される、請求項 23 に記載の医薬。

【請求項 25】

GPR55 受容体に関連した生物学的アッセイにおける試薬の製造のために請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を使用する方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0096

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0096】

【表 3】

表3.Master(Schrodinger、LLC、ニューヨーク、米国)において統合したQikProp 3.5によって算出した物理化学的記述[薬物範囲95%]。

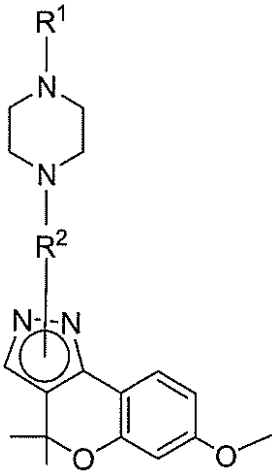
Comp.	QPlogS <sup>a</sup>	QlogBB <sup>b</sup>	QPlogHERG <sup>c</sup>	QPPCaco <sup>d</sup>	GIにおけるヒト口腔吸収% <sup>e</sup>
1	-4.1	-0.05	-6.779	559	100
2	-4.1	0.08	-7.051	774	100
3	-4.7	0.01	-7.076	641	100
4	-5.2	0.08	-7.524	796	100
5	-4.8	0.12	-6.755	642	100
6	-4.9	0.25	-7.085	880	100
7	-4.4	0.03	-6.334	589	100
8	-2.9	0.13	-5.028	512	89
9	-4.6	0.30	-5.133	832	100
10	-3.9	0.27	-5.041	750	100
11	-4.8	0.11	-5.803	529	100
12	-4.7	0.10	-6.064	504	100
13	-4.8	0.05	-5.588	529	100
14	-4.7	0.04	-5.842	504	100
15	-5.5	0.10	-5.543	529	100
16	-5.5	0.09	-5.789	504	100
17	-4.5	0.06	-5.395	529	100
LPI	-3.4	-4.84	-4.139	5	11

<sup>a</sup>水への溶解度の予測[-6.5/0.5];<sup>b</sup>血液脳関門通過の予測[-3.0/1.2];<sup>c</sup>HERG K<sup>+</sup>チャネル(log I C<sub>50</sub>)[>-5];<sup>d</sup>Caco-2細胞におけるnm/sでの見かけの透過性[低<25、良>500];<sup>e</sup>消化管(GI)におけるヒト口腔吸収[低<25%]。

本発明の態様

態様 1  
式 ( I )

## 【化 8】



式(I)

(式中、

-  $R^1$  は、置換されていてもよいアリールまたは基 -  $C(O)R^3$  から選択され、 $R^3$  は、アリール、複素環、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルまたは基 -  $(CH_2)_n - O -$  アリールから選択され、 $n$  は、1、2、3または4から選択される値であり、

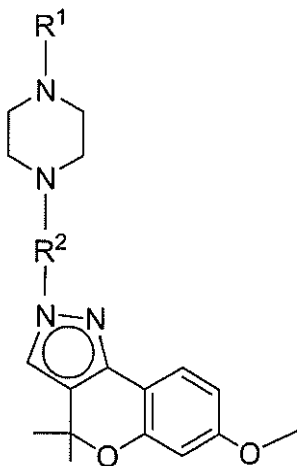
-  $R^2$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキレンまたは基 -  $R^4 - C(O) - NH - R^5 -$  から選択され、 $R^4$  および  $R^5$  は、同じまたは異なる  $C_1 \sim C_6$  アルキレンである)

を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

態様 2

式 (I I)

## 【化 9】



式(II)

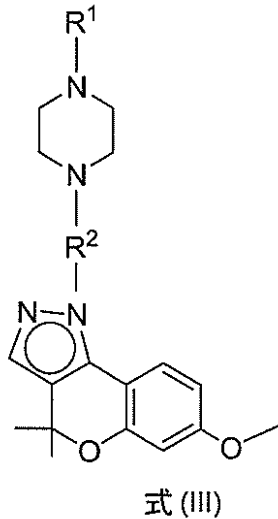
(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、態様 1 で定義する通りである)

を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

態様 3

式 (I I I)

【化 1 0】



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、態様 1 で定義する通りである)

を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

態様 4

$R^1$  が基 - C(O) $R^3$  である、態様 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 5

$R^3$  がアリールである、態様 4 に記載の化合物。

態様 6

$R^3$  がフェニルである、態様 5 に記載の化合物。

態様 7

$R^3$  が複素環である、態様 4 に記載の化合物。

態様 8

$R^3$  が、フラン、チオフェンまたはテトラヒドロフランから選択される、態様 7 に記載の化合物。

態様 9

$R^3$  がシクロヘキシルである、態様 4 に記載の化合物。

態様 1 0

$R^3$  が  $C_1 \sim C_4$  アルキルである、態様 4 に記載の化合物。

態様 1 1

$R^2$  が  $C_1 \sim C_4$  アルキレンである、態様 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 1 2

$R^2$  がエチレンである、態様 1 1 に記載の化合物。

態様 1 3

- 1 - (2 - (4 - (2 - フロイル) ピペラジニル) エチル) - 1, 4 - ジヒドロ - 7 -
- メトキシ - 4, 4 - ジメチルクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール
- 2 - (2 - (4 - フロイルピペラジニル) エチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 7 - メトキ
- シ - 4, 4 - ジメチルクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール
- 1 - (2 - (4 - ベンゾイル - ピペラジニル) エチル) - 1, 4 - ジヒドロ - 7 - メ
- トキシ - 4, 4 - ジメチルクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール
- 2 - (2 - (4 - ベンゾイル - ピペラジニル) エチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 7 - メ
- トキシ - 4, 4 - ジメチルクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール
- 1 - (2 - (4 - (2 - チエノイル) ピペラジニル) エチル) - 1, 4 - ジヒドロ -
- 7 - メトキシ - 4, 4 - ジメチルクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール
- 2 - (2 - (4 - (2 - チエノイル) ピペラジニル) エチル) - 2, 4 - ジヒドロ -
- 7 - メトキシ - 4, 4 - ジメチルクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール

- 2 - ( 4 - フェノキシアセチルピペラジニル ) エチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルクロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール

- 2 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - テトラヒドロフロイル ) ピペラジニル ) エチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルクロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール

- 2 - ( 2 - ( 4 - シクロヘキシルカルボニル - ピペラジニル ) エチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルクロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール

- 2 - ( 2 - ( 4 - ビパロイル - ピペラジニル ) エチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルクロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール

からなる群から選択される、態様 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

#### 態様 1 4

$R^1$  が置換されていてもよいフェニルである、態様 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

#### 態様 1 5

$R^1$  が、 $C_1 \sim C_4$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_4$  アルキルオキシで置換されたフェニルである、態様 1 4 に記載の化合物。

#### 態様 1 6

$R^1$  が、少なくとも 1 つのメチルまたはメトキシで置換されたフェニルである、態様 1 5 に記載の化合物。

#### 態様 1 7

$R^2$  が、基 -  $R^4 - C(O) - NHR^5$  - であり、 $R^4$  および  $R^5$  は、同じまたは異なる  $C_1 \sim C_4$  アルキレンである、態様 1 4 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物。

#### 態様 1 8

$R^4$  および  $R^5$  がメチレンである、態様 1 7 に記載の化合物。

#### 態様 1 9

- 1 - ( 2 - ( 4 - フェニルピペラジニル ) アセトアミドメチル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルクロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール

- 1 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル ) アセトアミドメチル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルクロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール

- 1 - ( 2 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジメチルフェニル ) ピペラジニル ) アセトアミドメチル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルクロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール

- 1 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) ピペラジニル ) アセトアミドメチル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルクロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール

- 2 - ( 2 - ( 4 - フェニルピペラジニル ) アセトアミドメチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルクロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール

- 2 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル ) アセトアミドメチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルクロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール

- 2 - ( 2 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジメチルフェニル ) ピペラジニル ) アセトアミドメチル ) - 2 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチルクロメノ [ 4 , 3 - c ] ピラゾール

からなる群から選択される、態様 1 4 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つ化合物を含む医薬組成物。

#### 態様 2 0

別の有効成分をさらに含む、態様 2 0 に記載の医薬組成物。

#### 態様 2 1

別の有効成分をさらに含む、態様 2 0 に記載の医薬組成物。

#### 態様 2 2

医薬の製造のための態様 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

#### 態様 2 3

GPR55 受容体に関連する障害の治療および / または予防のための医薬の製造のための態様 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

態様 2 4

前記障害が、糖尿病、パーキンソン病、多発性硬化症、神経障害性疼痛、骨粗鬆症、胆管細胞癌、乳がん、卵巣がんおよび前立腺がん、神経膠芽腫および皮膚癌から選択される、態様 2 3 に記載の使用。

態様 2 5

G P R 5 5 受容体に関連した生物学的アッセイにおける試薬の製造のための態様 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の化合物の使用。