

【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6月25日(2020.6.25)

【公表番号】特表2019-519599(P2019-519599A)

【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2019-510577(P2019-510577)

【国際特許分類】

C 07 C 237/24 (2006.01)
C 07 D 213/40 (2006.01)
C 07 D 213/61 (2006.01)
C 07 D 261/08 (2006.01)
C 07 D 263/32 (2006.01)
C 07 D 231/12 (2006.01)
C 07 D 241/12 (2006.01)
C 07 D 213/71 (2006.01)
C 07 D 213/85 (2006.01)
C 07 D 213/65 (2006.01)
C 07 D 213/64 (2006.01)
C 07 D 271/06 (2006.01)
C 07 D 307/52 (2006.01)
C 07 D 277/28 (2006.01)
C 07 D 233/64 (2006.01)
C 07 D 471/04 (2006.01)
C 07 D 333/20 (2006.01)
C 07 D 239/34 (2006.01)
C 07 D 237/08 (2006.01)
C 07 D 239/26 (2006.01)
C 07 D 213/84 (2006.01)
C 07 D 209/16 (2006.01)
A 61 K 31/44 (2006.01)
A 61 K 31/42 (2006.01)
A 61 K 31/421 (2006.01)
A 61 K 31/415 (2006.01)
A 61 K 31/4965 (2006.01)
A 61 K 31/4402 (2006.01)
A 61 K 31/4406 (2006.01)
A 61 K 31/4245 (2006.01)
A 61 K 31/341 (2006.01)
A 61 K 31/426 (2006.01)
A 61 K 31/4164 (2006.01)
A 61 K 31/437 (2006.01)
A 61 K 31/381 (2006.01)
A 61 K 31/4045 (2006.01)
A 61 K 31/505 (2006.01)
A 61 K 31/50 (2006.01)
A 61 K 31/4409 (2006.01)
A 61 K 31/165 (2006.01)
A 61 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	9/14	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	5/40	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/08	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
C 0 7 C	311/46	(2006.01)
C 0 7 C	323/40	(2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C	237/24	C S P
C 0 7 D	213/40	
C 0 7 D	213/61	
C 0 7 D	261/08	
C 0 7 D	263/32	
C 0 7 D	231/12	C
C 0 7 D	241/12	
C 0 7 D	213/71	
C 0 7 D	213/85	

C 0 7 D	213/65	
C 0 7 D	213/64	
C 0 7 D	271/06	
C 0 7 D	307/52	
C 0 7 D	277/28	
C 0 7 D	233/64	1 0 5
C 0 7 D	471/04	1 0 8 A
C 0 7 D	333/20	
C 0 7 D	239/34	
C 0 7 D	237/08	
C 0 7 D	239/26	
C 0 7 D	471/04	1 0 1
C 0 7 D	213/84	Z
C 0 7 D	231/12	E
C 0 7 D	209/16	
A 6 1 K	31/44	
A 6 1 K	31/42	
A 6 1 K	31/421	
A 6 1 K	31/415	
A 6 1 K	31/4965	
A 6 1 K	31/4402	
A 6 1 K	31/4406	
A 6 1 K	31/4245	
A 6 1 K	31/341	
A 6 1 K	31/426	
A 6 1 K	31/4164	
A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/381	
A 6 1 K	31/4045	
A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K	31/50	
A 6 1 K	31/4409	
A 6 1 K	31/165	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/06	

A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 5/14
 A 6 1 P 9/14
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 5/40
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 17/08
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 13/02
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 37/06
 C 0 7 C 311/46
 C 0 7 C 323/40

【手続補正書】

【提出日】令和2年5月8日(2020.5.8)

【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

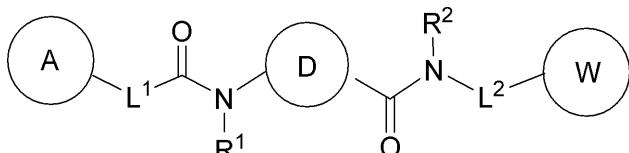
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物：

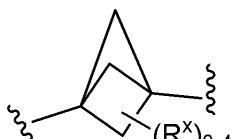


式(I)

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体

[式中、

Dは、



であり；

L¹ は、2～7員のヘテロアルキレンであり、L² は、C₁～C₆アルキレンまたは2～7員のヘテロアルキレンから選択され、ここで、各アルキレンまたはヘテロアルキレンは、1～5個のR^Xで任意選択で置換されており；

R¹ 及び R² はそれぞれ、水素またはC₁～C₆アルキルであり；

A 及び W はそれぞれ独立に、フェニルまたは5～6員のヘテロアリールであり、ここで、各フェニルまたは5～6員のヘテロアリールは、1～5個のR^Yで任意選択で置換されており；

各 R^X は、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁～C₆アルキル、ハロ-C₁～C₆アルキル、アミノ-C₁～C₆アルキル、シアノ-C₁～C₆アルキル、オキソ、ハロ、シアノ、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-SR^E、-S(O)R^D、及び-S(O)₂R^D からなる群から独立に選択され；

各 R^Y は、水素、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ-C₁～C₆アルキル、ハロ-C₁～C₆アルキル、ハロ-C₁～C₆アルコキシ、アミノ-C₁～C₆アルキル、シアノ-C₁～C₆アルキル、オキソ、ハロ、シアノ、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-S(R^F)_m、-S(O)R^D、-S(O)₂R^D、及び G¹ からなる群から独立に選択されるか；または

隣接する原子上の2個のR^Y基は、それらが結合している原子と一緒に、1～5個のR^Xで任意選択で置換されている3～7員の縮合シクロアルキル、3～7員のヘテロシクリル、アリール、または5～6員のヘテロアリールを形成しており；

各 G¹ は独立に、C₃～C₆シクロアルキル、4～7員のヘテロシクリル、アリール、または5～6員のヘテロアリールであり、ここで、各 C₃～C₆シクロアルキル、4～7員のヘテロシクリル、アリール、または5～6員のヘテロアリールは、1～3個のR^Zで任意選択で置換されており；

各 R^Z は、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁～C₆アルキル、ハロ-C₁～C₆アルキル、ハロ、シアノ、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、及び-S(O)₂R^D からなる群から独立に選択され；

R^A は出現する毎に独立に、水素、C₁～C₆アルキル、ハロ-C₁～C₆アルキル、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、または-C(O)OR^D であり；

R^B 及び R^C のそれぞれは独立に、水素またはC₁～C₆アルキルであるか；または

R^B 及び R^C は、それらが結合している原子と一緒に、1～3個のR^Zで任意選択で置換されている3～7員のヘテロシクリルを形成しており；

各 R^D は独立に、C₁～C₆アルキル、ハロ-C₁～C₆アルキル、または-NR^B₁R^C₁ であり；

各 R^E は独立に、水素、C₁～C₆アルキル、またはハロ-C₁～C₆アルキルであり；

各 R^F は独立に、水素、C₁～C₆アルキル、ハロ、またはハロ-C₁～C₆アルキルであり；

R^B₁ 及び R^C₁ のそれぞれは独立に、水素またはC₁～C₆アルキルであり；及び m は、1、3、または5である]。

【請求項2】

D が、0個のR^Xで置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

D が、



である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

各 L^1 及び L^2 が、 $-CH_2-$ *、 $-CH_2CH_2-$ *、 $CH_2CH_2CH_2-$ *、 $-CH_2(CH_3)-$ *、 $-CH_2(CH_3)CH_2-$ *、 CH_2O- * または CH_2CH_2O- * から独立に選択され、「- *」が、それぞれ A 及び W への結合点を示す、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

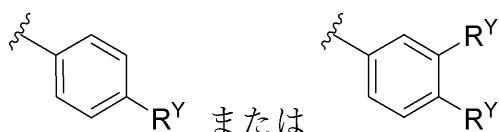
L^1 が、 CH_2O- * または CH_2CH_2O- * から独立に選択され、 L^2 が、 $-CH_2-$ *、 $-CH_2CH_2-$ *、 $CH_2CH_2CH_2-$ *、 $-CH_2(CH_3)-$ *、 $-CH_2(CH_3)CH_2-$ *、 CH_2O- * または CH_2CH_2O- * から独立に選択され、「- *」が、それぞれ A 及び W への結合点を示す、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

A が、フェニルであり、W が独立に、フェニルまたは 5 ~ 6 員のヘテロアリールであり、ここで、A 及び W がそれぞれ 1 ~ 5 個の R^Y で任意選択で置換されている、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

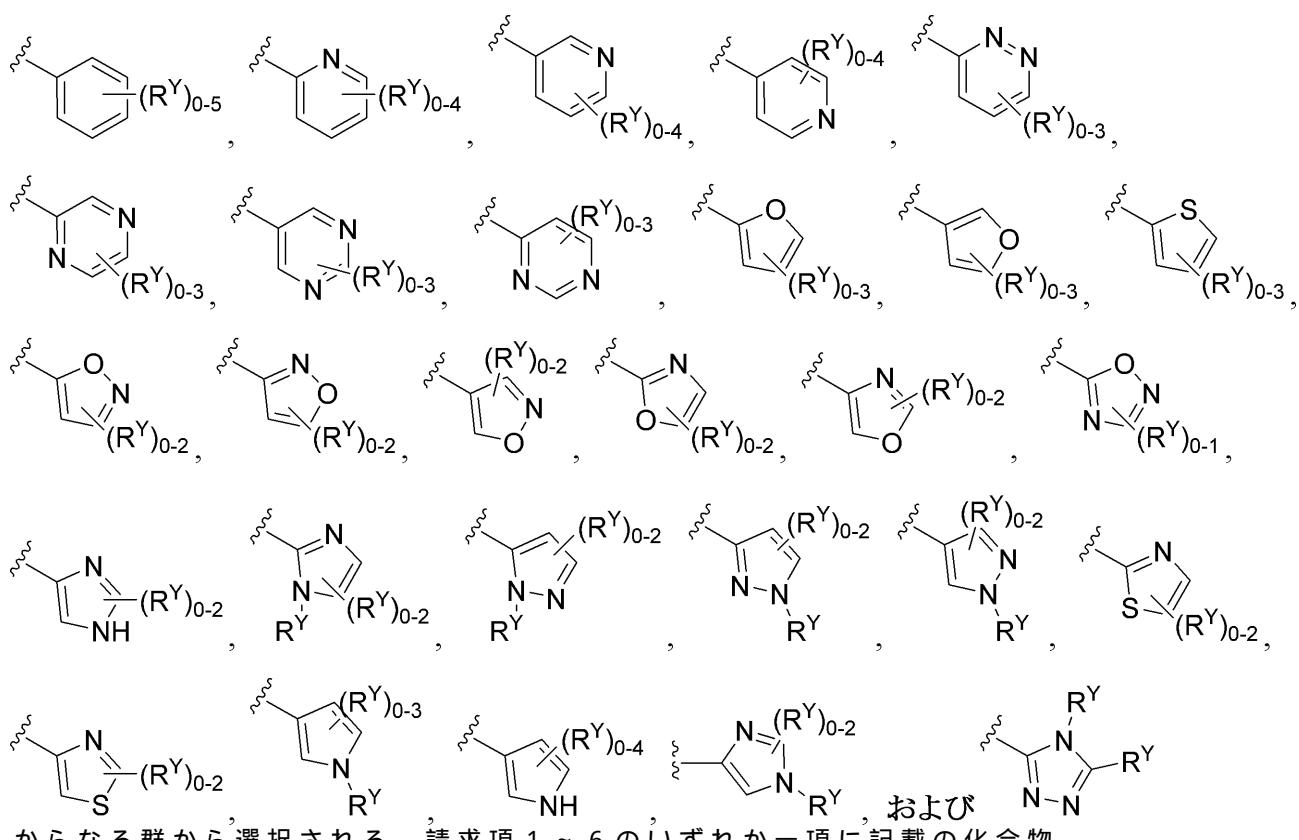
【請求項 7】

A が、



であり、

W が、



からなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

各 R^Y が独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ - $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ - $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、シアノ、- OR^A 、- $NR^B R^C$ 、- $S(O)_2 R^D$ 、- $S(R^F)_m$ 、または G^1 であるか、または隣接する原子上の 2 個の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒に、1 ~ 5 個の R^X で任意選択で置換されている 3 ~ 7 員の縮合シクロアルキル、3 ~ 7 員のヘテロシクリル、アリール、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールを形成している、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^Y が、クロロ、フルオロ、- CH_3 、- CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、- $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、- $CH(CH_3)_2$ 、- $CH_2CH(CH_3)_2$ 、- $C(CH_3)_3$ 、- CF_3 、- CH_2OCH_3 、- OCH_3 、- OCH_2CH_3 、- $OCH(CH_3)_2$ 、- $OCHF_2$ 、- OCH_2CHF_2 、 $N(CH_3)_2$ 、- $S(O)_2CH_3$ 、- $S(O)_2NH_2$ 、または SCF_3 である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

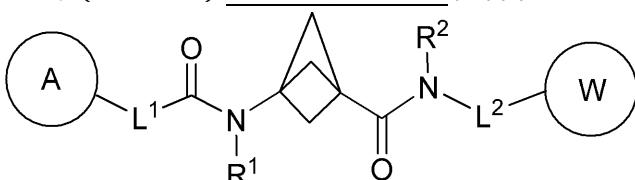
G^1 が、1 ~ 3 個の R^Z で任意選択で置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

各 R^Z が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

式 (I - b) により表される化合物：



式 (I - b)

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体 [式中、 L^1 は、 $CH_2O - ^*$ または $CH_2CH_2O - ^*$ から選択され、 L^2 が、- $CH_2 - ^*$ 、- $CH_2CH_2 - ^*$ 、 $CH_2CH_2CH_2 - ^*$ 、- $CH_2(CH_3) - ^*$ 、- $CH_2(CH_3)CH_2 - ^*$ 、 $CH_2O - ^*$ または $CH_2CH_2O - ^*$ から選択され、及び「- ^*」は、それぞれ A 及び W への結合点を示し；

R^1 及び R^2 はそれぞれ、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

A は、1 ~ 2 個の R^Y で置換されているフェニルであり；

W は、フェニルまたは 5 ~ 6 員のヘテロアリールであり、それらはそれぞれ、1 ~ 5 個の R^Y で任意選択で置換されており；

各 R^X は、オキソまたは - OR^A であり；

各 R^Y は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ - $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ - $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、シアノ、- OR^A 、- $NR^B R^C$ 、- $S(O)_2 R^D$ 、- $S(R^F)_m$ 、及び G^1 からなる群から独立に選択されるか；または

隣接する原子上の 2 個の R^Y 基は、それらが結合している原子と一緒に、1 ~ 5 個の R^X で任意選択で置換されている 3 ~ 7 員の縮合シクロアルキル、3 ~ 7 員のヘテロシクリル、アリール、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールを形成しており；

G^1 は、1 ~ 3 個の R^Z で任意選択で置換されているフェニルであり；

各 R^Z は独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^A は出現する毎に独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはハロ - $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^B 及び R^C のそれぞれは独立に、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R^D は独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ - $C_1 \sim C_6$ アルキル、または - NR^B ；

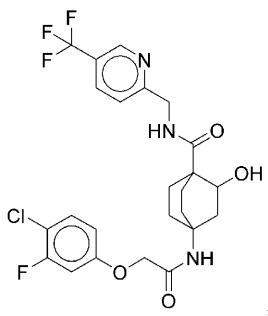
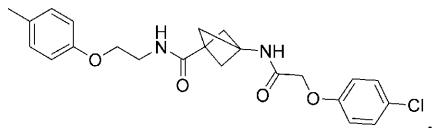
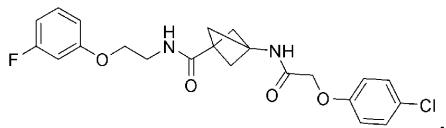
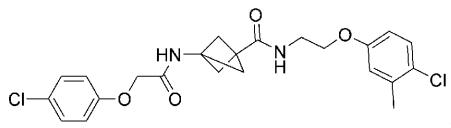
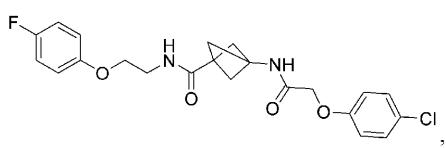
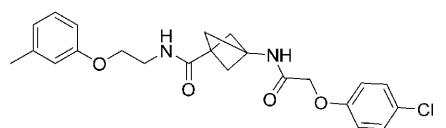
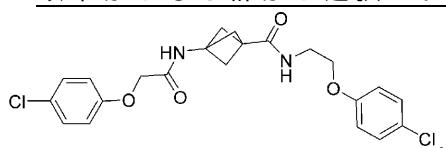
R^C 1 であり；

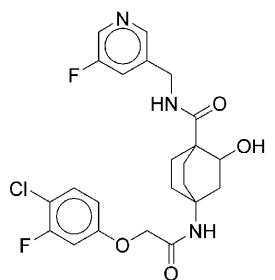
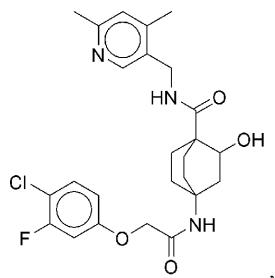
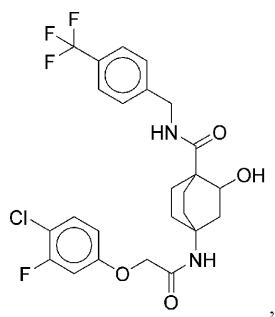
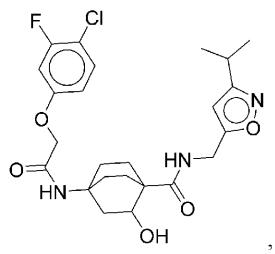
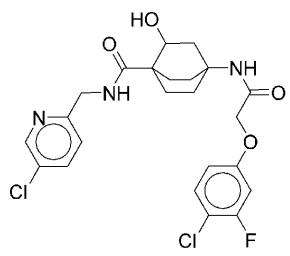
各 R^F は独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ - $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはハロであり；

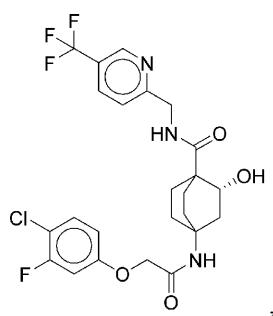
R^B 1 及び R^C 1 のそれぞれは独立に、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；及び m は、1、3、または5である]。

【請求項 1 3】

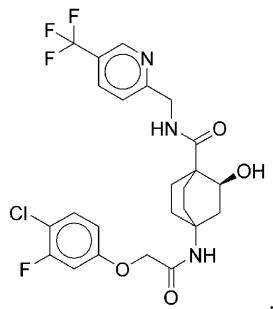
以下からなる群から選択される化合物：



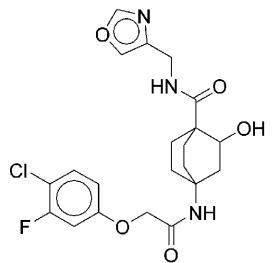




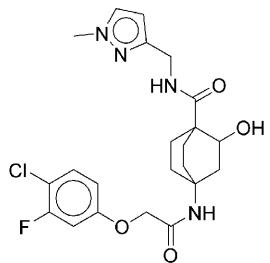
2



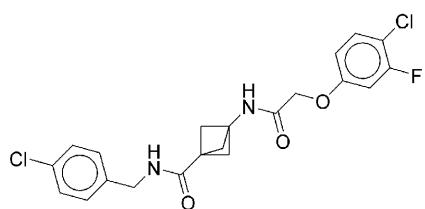
?



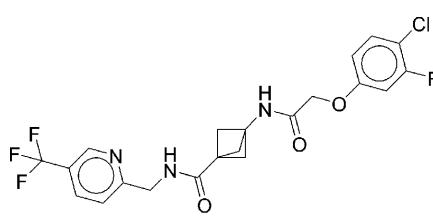
1

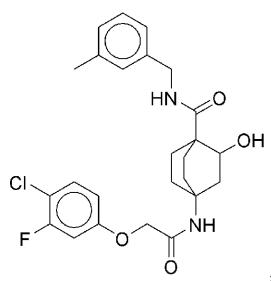
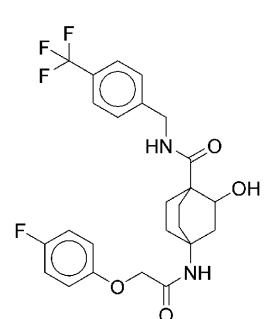
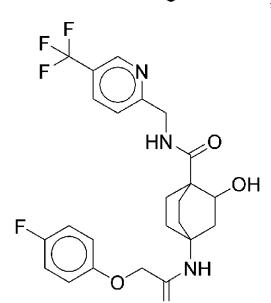
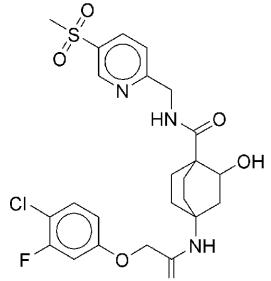
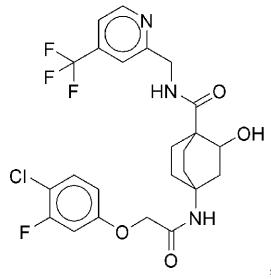
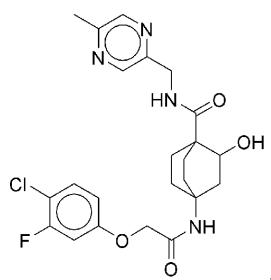


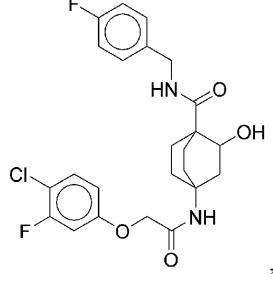
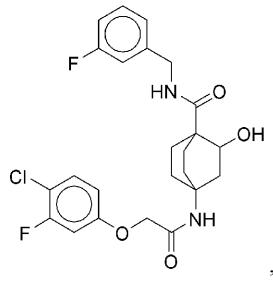
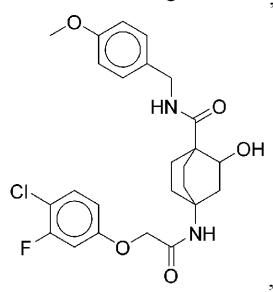
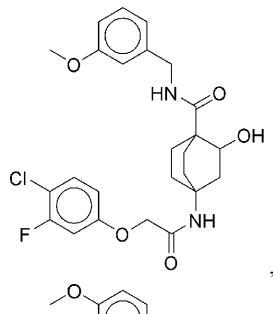
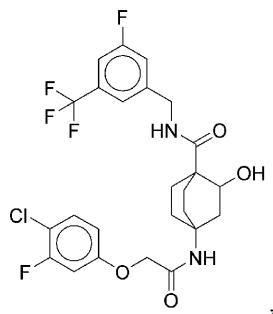
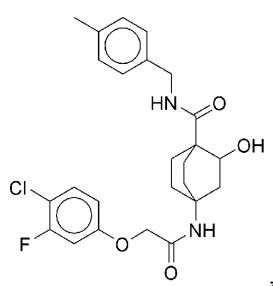
2

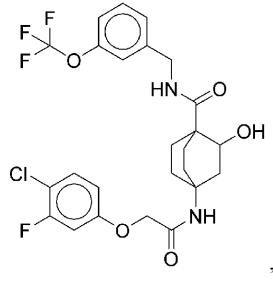
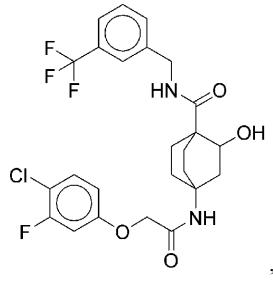
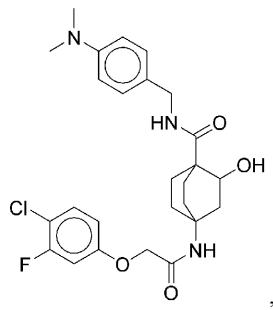
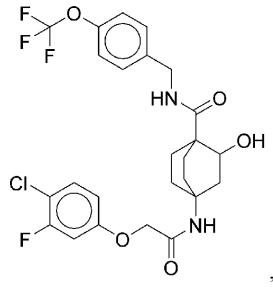
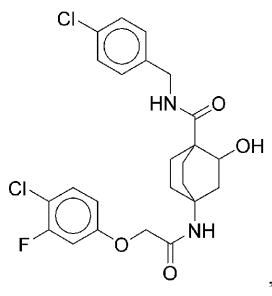
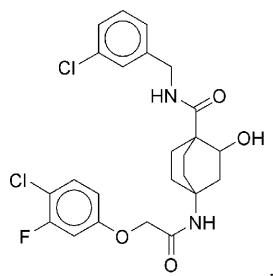


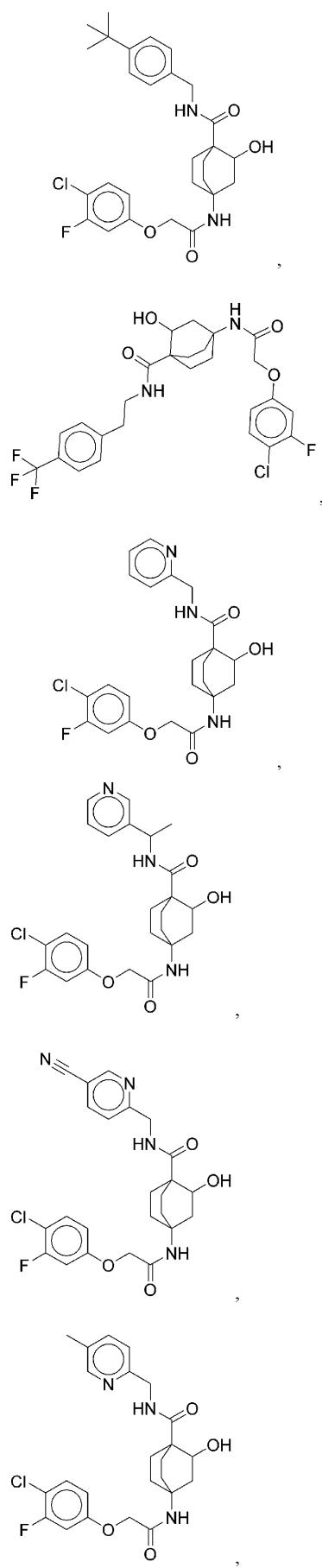
10

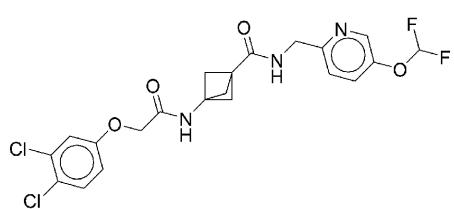
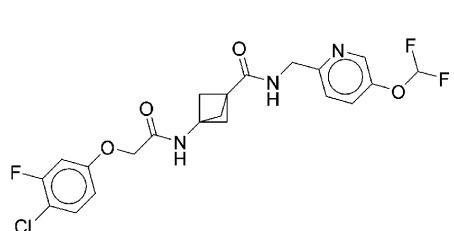
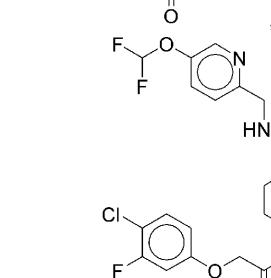
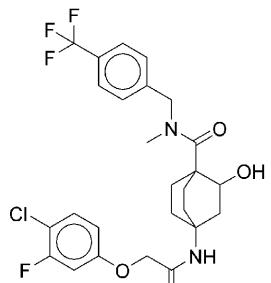
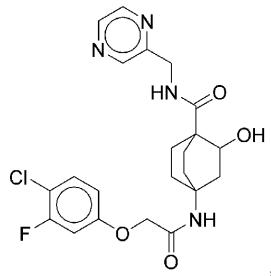
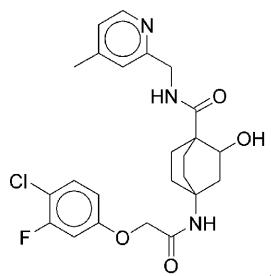


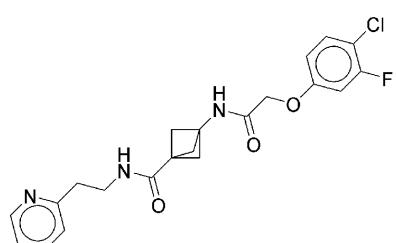
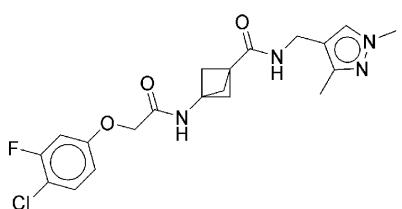
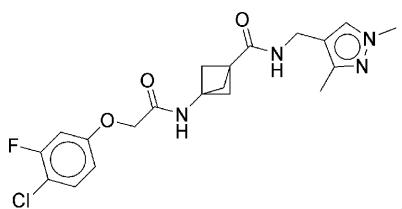
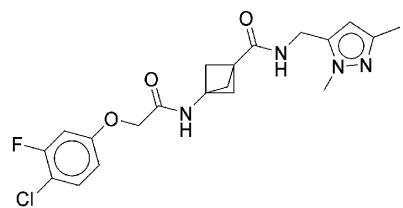
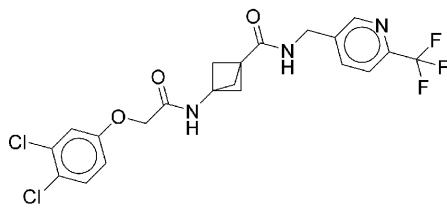
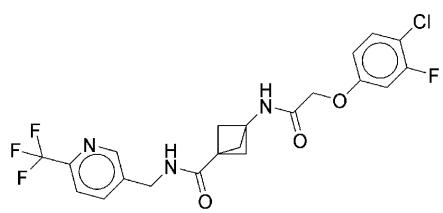


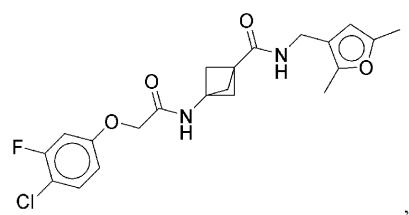
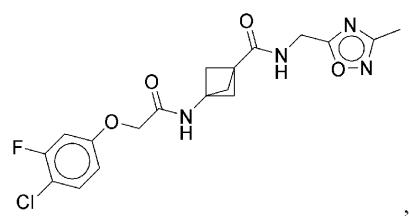
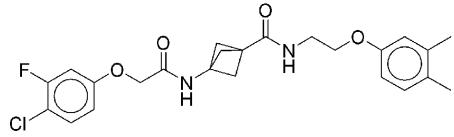
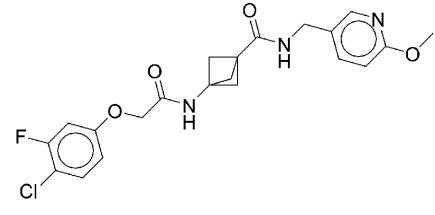
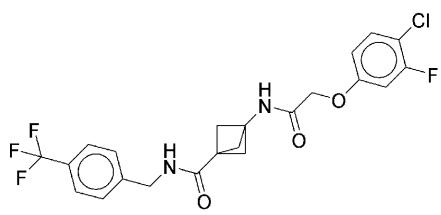
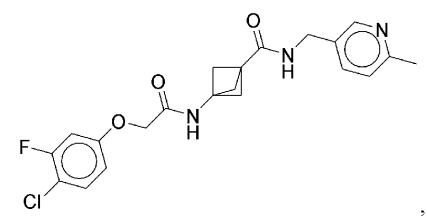
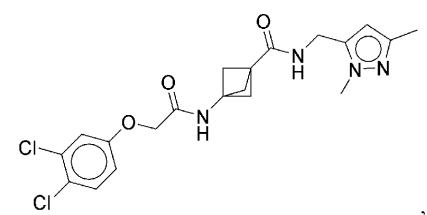


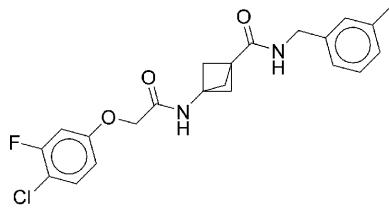
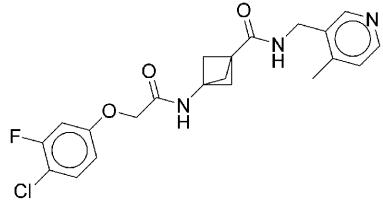
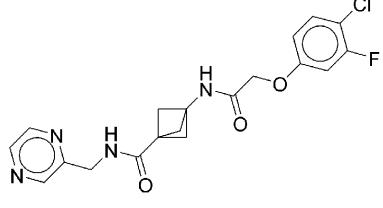
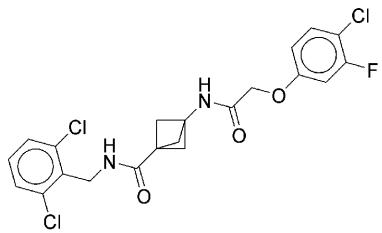
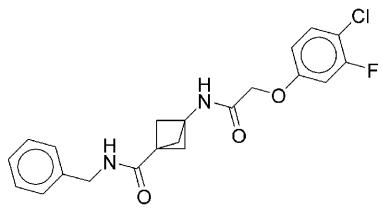
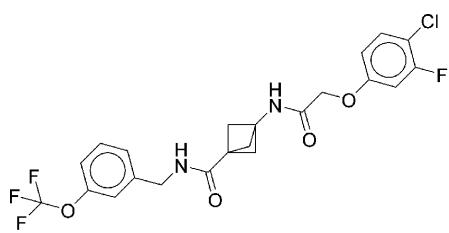


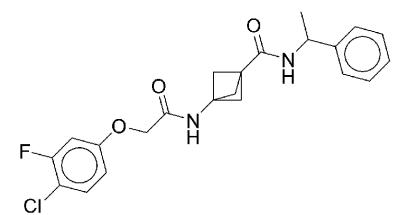
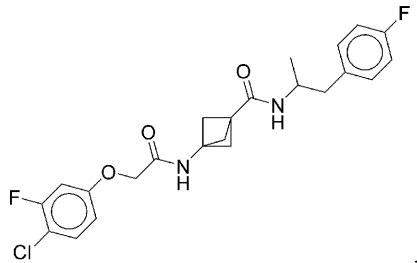
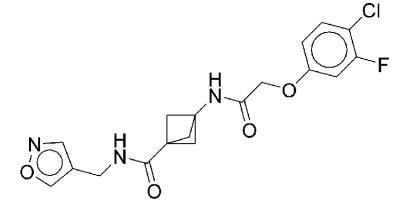
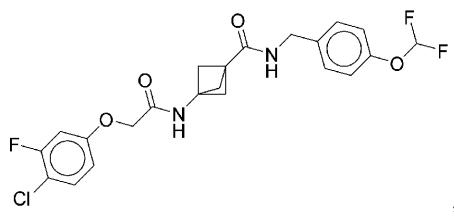
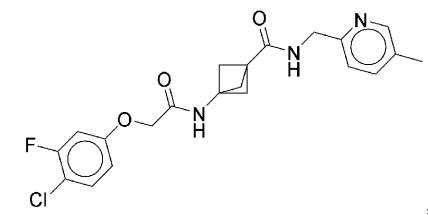
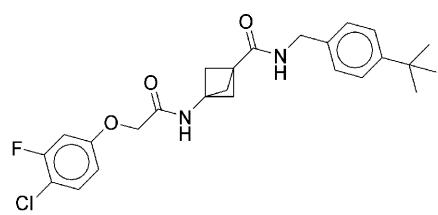


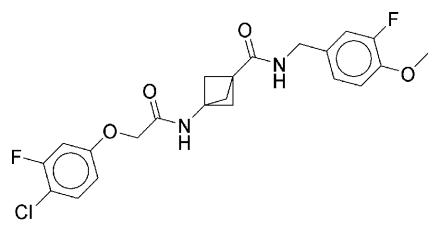




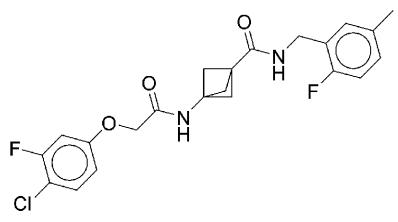




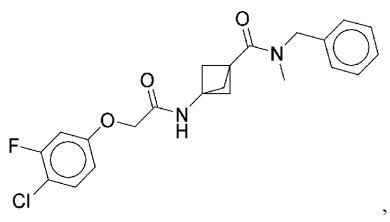




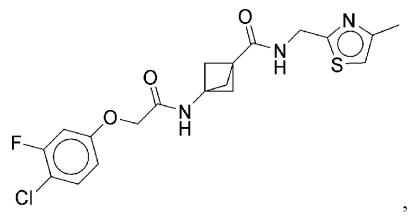
,



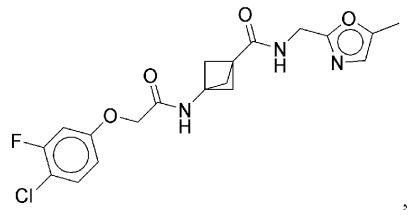
,



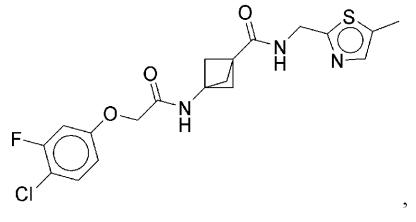
,



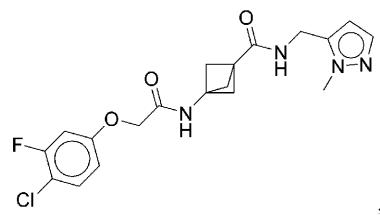
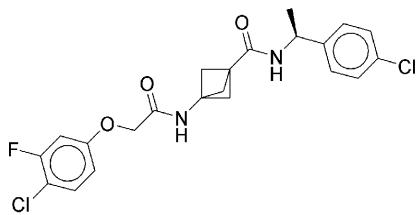
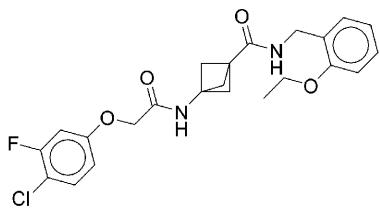
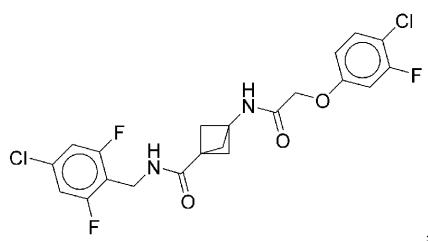
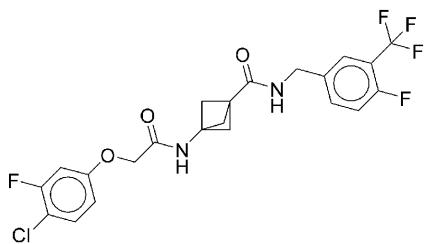
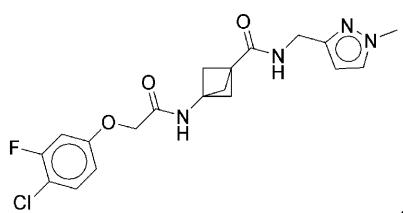
,

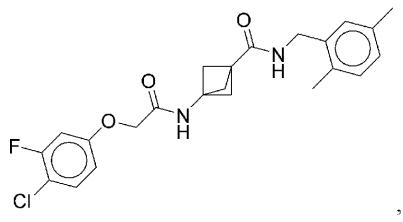
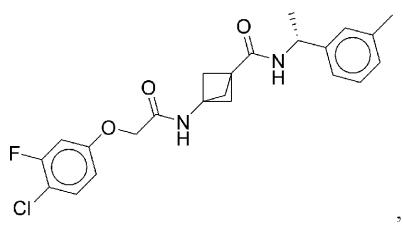
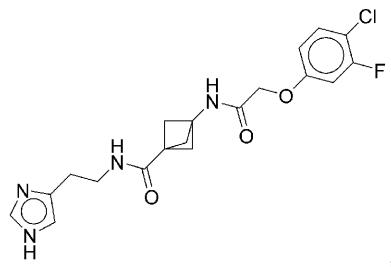
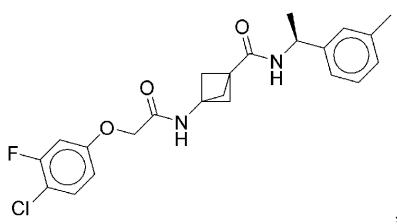
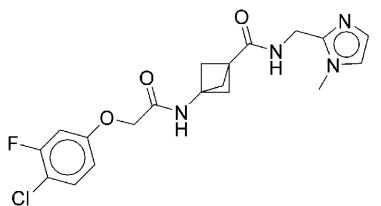
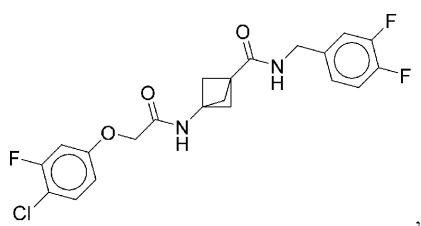


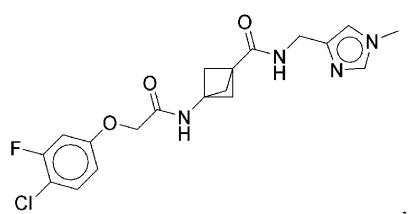
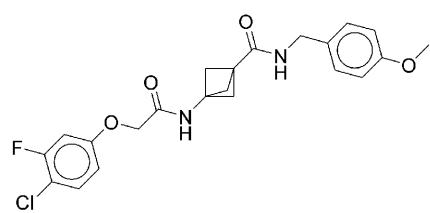
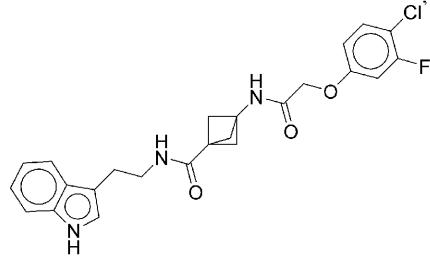
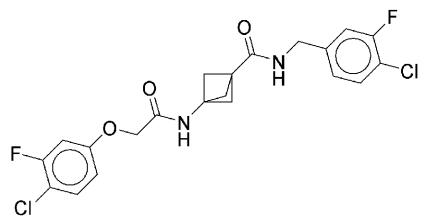
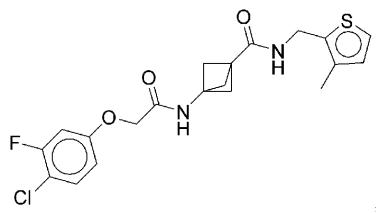
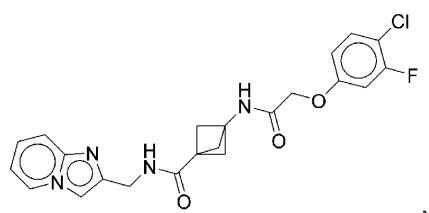
,

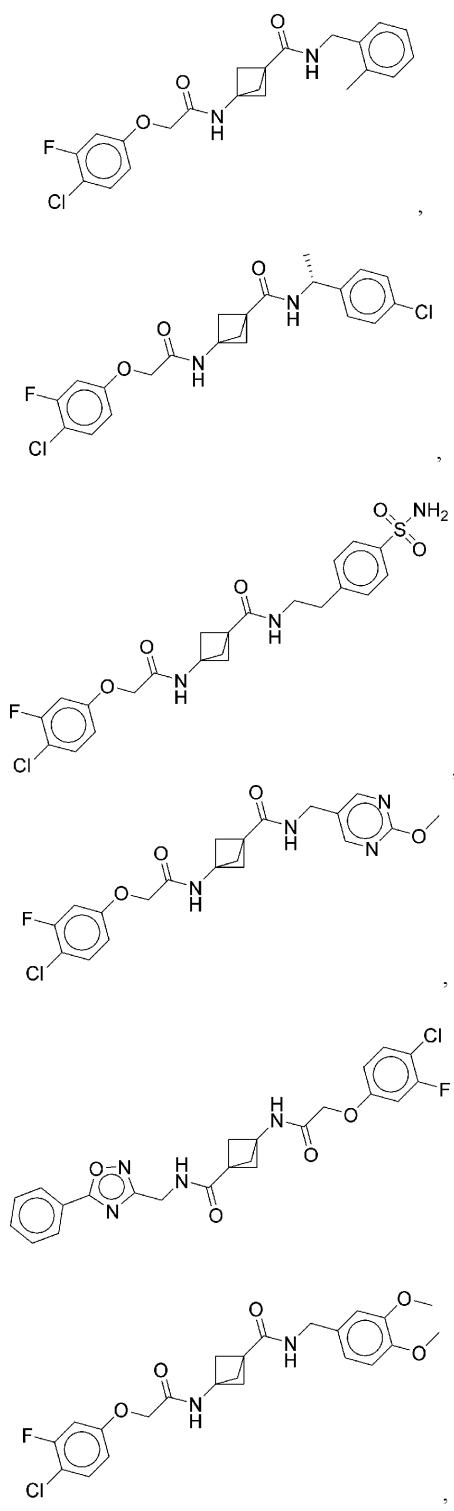


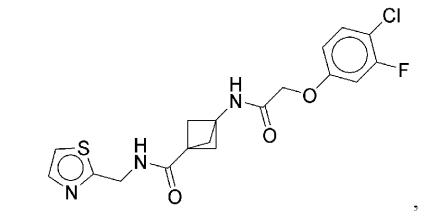
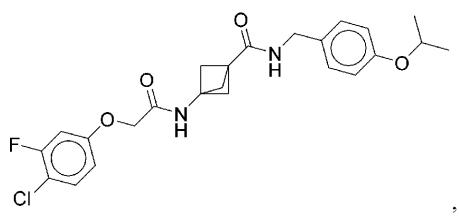
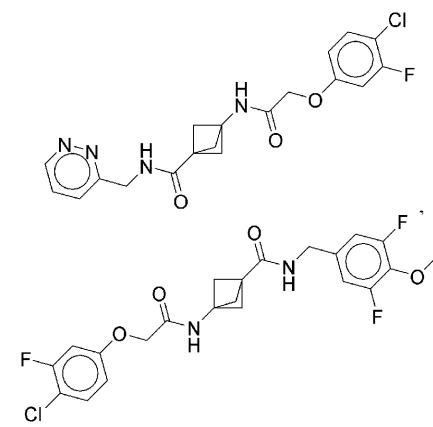
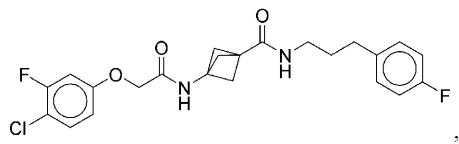
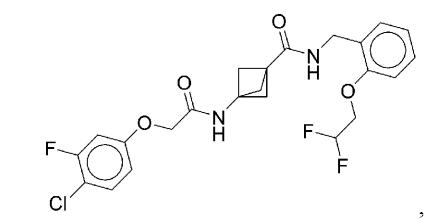
,

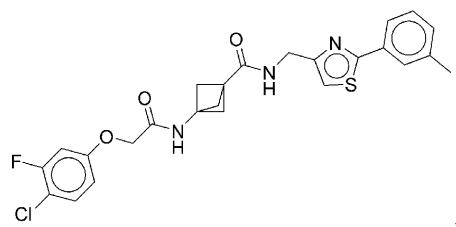
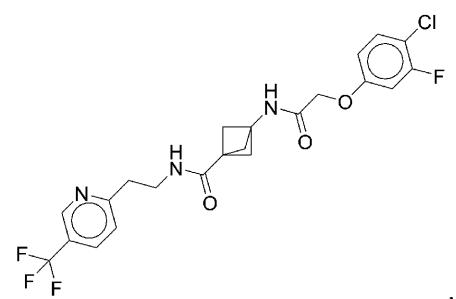
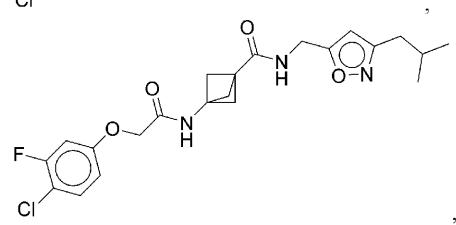
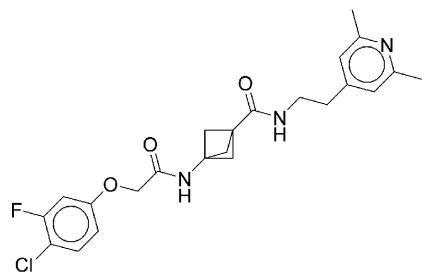
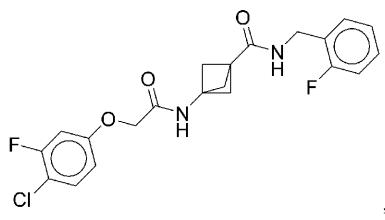
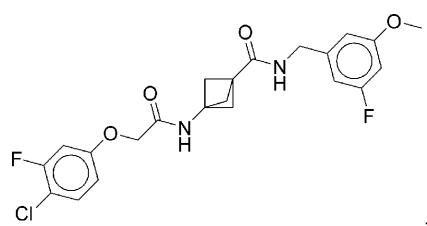


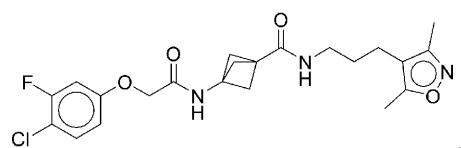
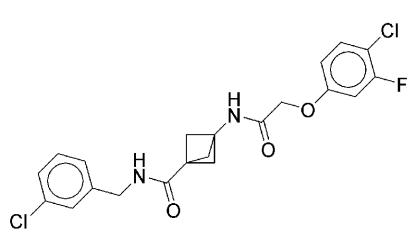
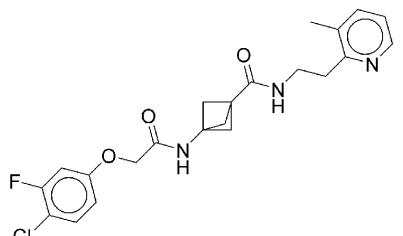
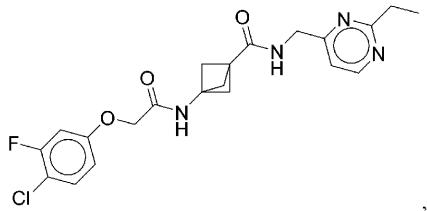
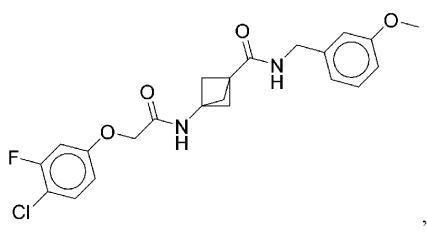
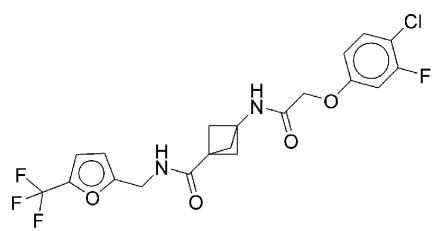


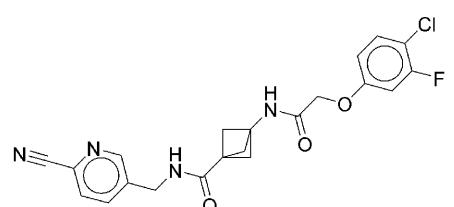
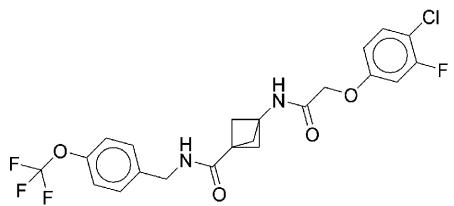
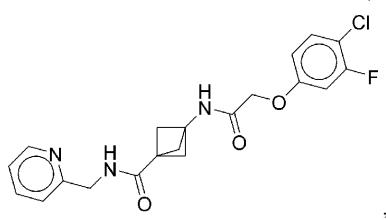
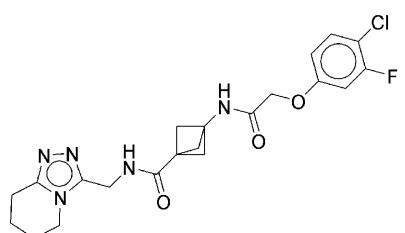
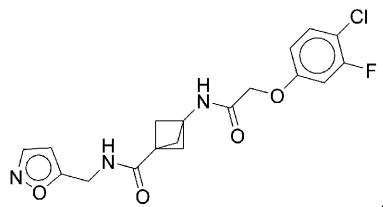
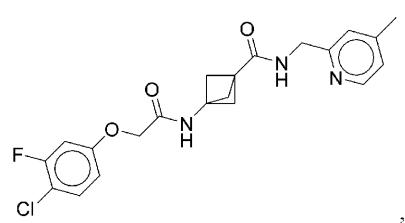


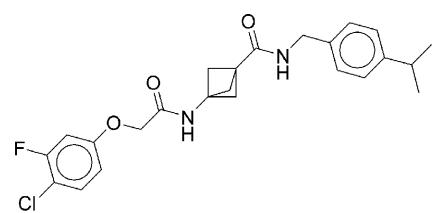




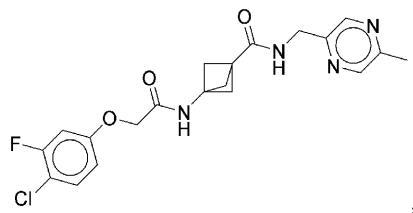




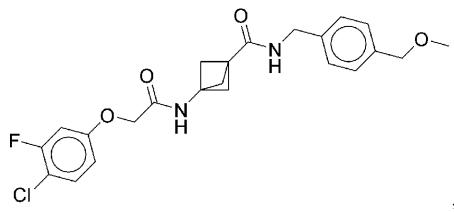




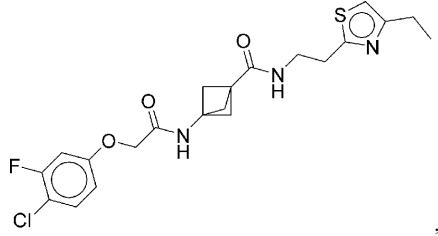
,



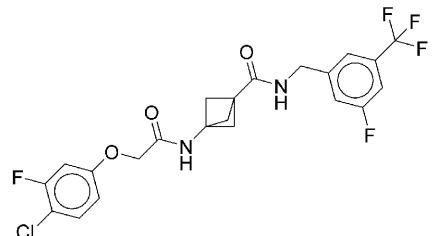
,



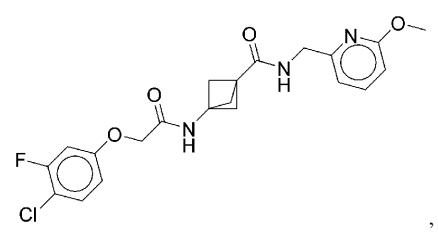
,



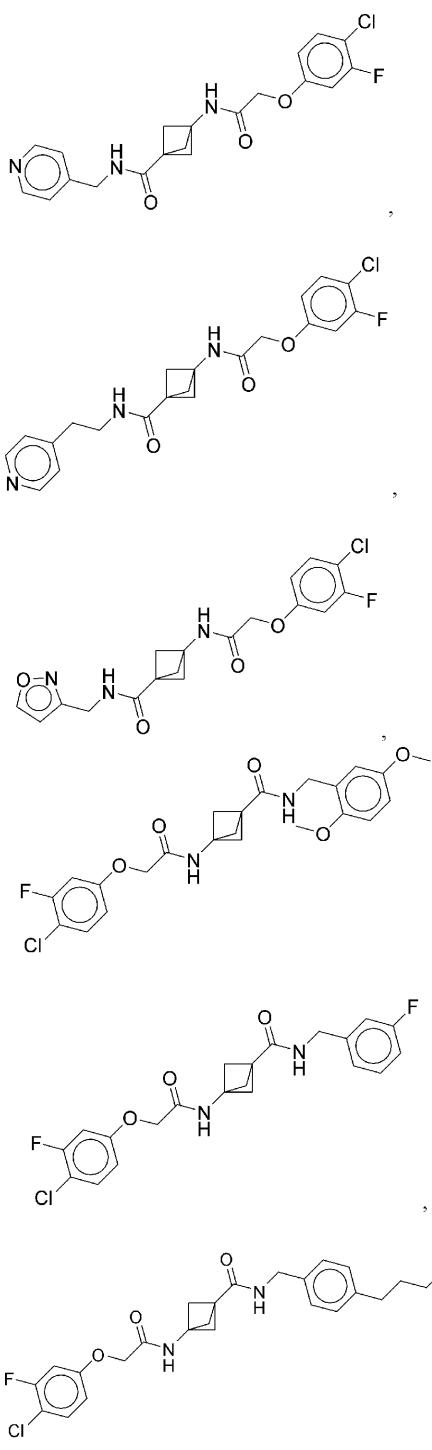
,

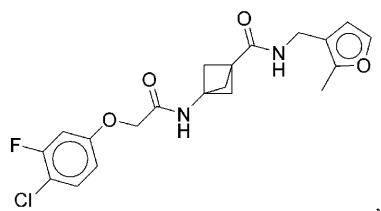
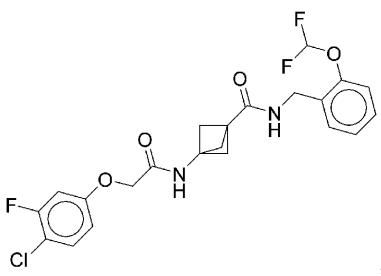
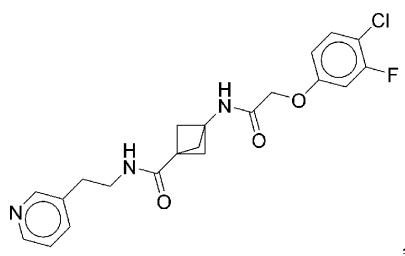
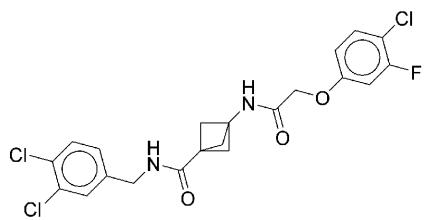
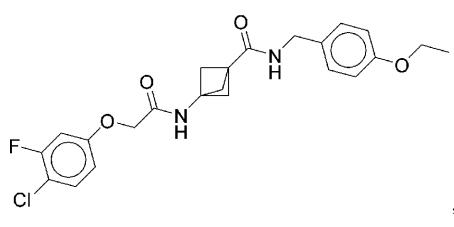
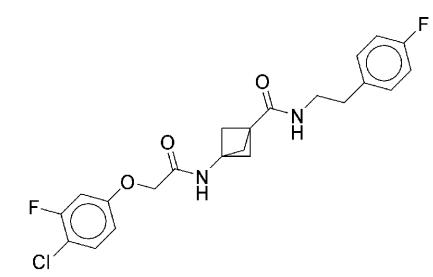


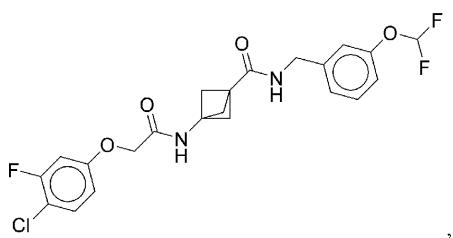
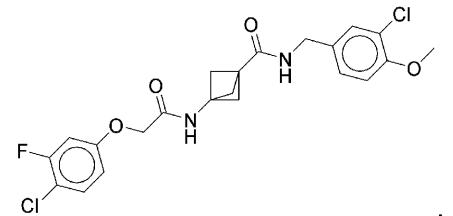
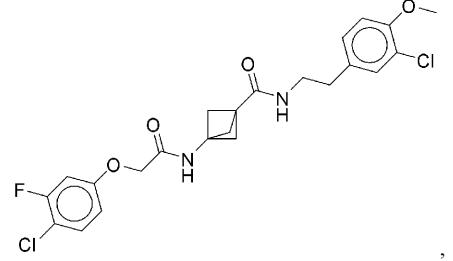
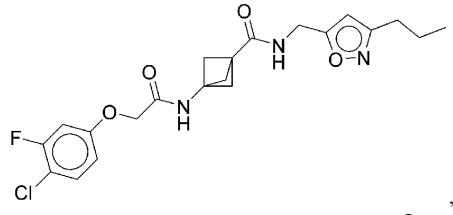
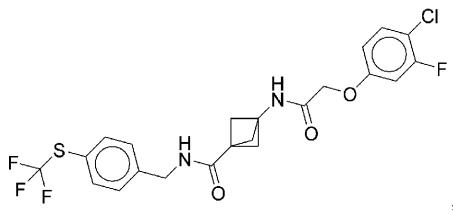
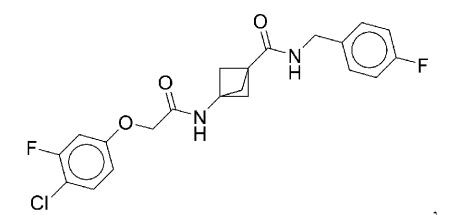
,

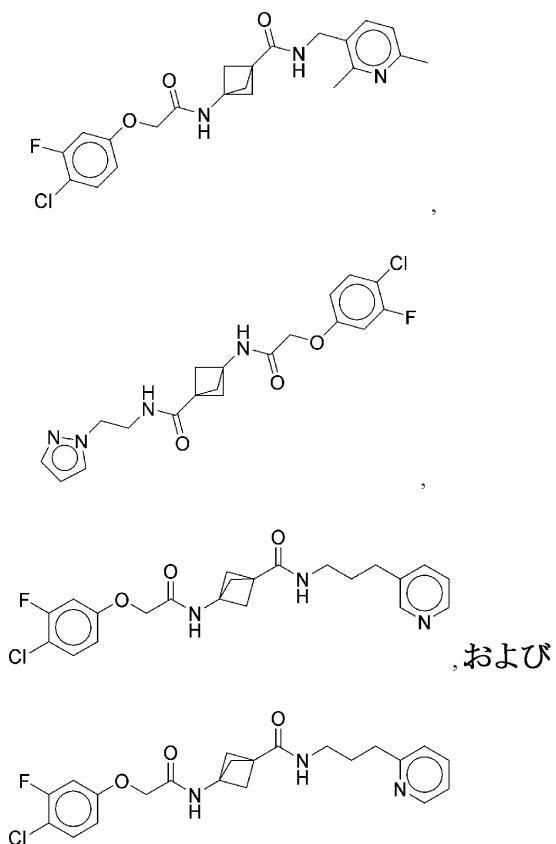


,









またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む、薬学的に許容される組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体を含む、それを必要とする対象において、神経変性疾患、白質ジストロフィー、がん、炎症性疾患、筋骨格疾患、または代謝性疾患を処置する際に使用するための組成物。

【請求項 1 6】

前記神経変性疾患が、白質ジストロフィー、白質脳症、ミエリン形成不全もしくは脱髓疾患、知的障害症候群、認知障害、神経膠細胞機能不全、外傷性脳損傷または毒素誘発性脳損傷を含む、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記神経変性疾患が、白質消失病、CNSミエリン形成不全を伴う小児期運動失調、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、クロイツフェルト・ヤコブ病、前頭側頭型認知症、ゲルストマン・シュトラウスラー・シャインカー病、ハンチントン病、HIV関連認知症、レビー小体型認知症、クールー病、多発性硬化症、パーキンソン病、またはプリオント病を含む、請求項 1 5 または 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記神経変性疾患が白質消失病を含む、請求項 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記がんが、膵臓癌、乳癌、多発性骨髄腫、または分泌細胞の癌を含む、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記炎症性疾患が、手術後認知機能不全、関節リウマチ、乾癬性関節炎、または若年性

特発性関節炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、重症筋無力症、若年発症型糖尿病、1型糖尿病、ギラン・バレー症候群、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、乾癬、シェーグレン症候群、脈管炎、糸球体腎炎、自己免疫甲状腺炎、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、魚鱗癬、グレーブス眼症、炎症性腸疾患、アジソン病、白斑、喘息、尋常性ざそう、セリック病、慢性前立腺炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、サルコイドーシス、移植拒絶、間質性膀胱炎、アテローム硬化症、またはアトピー性皮膚炎を含む、請求項15に記載の組成物。

【請求項21】

前記筋骨格疾患が、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー筋ジストロフィー、遠位筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、エメリー・ドレフュス型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、緊張性筋ジストロフィー、多発性硬化症、筋委縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、進行性筋委縮症、進行性球麻痺、偽性延髄麻痺、脊髄性筋萎縮症、進行性球脊髄性筋委縮症、脊髄症縮、脊髄性筋萎縮症、重症筋無力症、神経痛、線維筋痛症、マチャド・ジョセフ病、有痛性痙攣・線維束性収縮症候群、フリードライヒ運動失調、筋萎縮症、サルコペニア、悪液質、封入体筋障害、運動ニューロン疾患、または麻痺を含む、請求項15に記載の組成物。

【請求項22】

前記代謝性疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、肝臓線維症、肥満、心疾患、アテローム硬化症、関節炎、シスチン蓄積症、I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠性糖尿病、フェニルケトン尿症、増殖性網膜障害、またはカーンズ・セイヤ病を含む、請求項15に記載の組成物。

【請求項23】

がんを処置するための薬剤、神経変性疾患を処置するための薬剤、白質ジストロフィーを処置するための薬剤、炎症性疾患を処置するための薬剤、筋骨格疾患を処置するための薬剤、代謝性疾患を処置するための薬剤、及びeIF2B、eIF2、またはeIF2経路もしくはISR経路の成分の機能減少と関連する疾患または障害を処置するための薬剤からなる群から選択される第2の薬剤と組み合わせて用いられることを特徴とする、請求項15～22に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

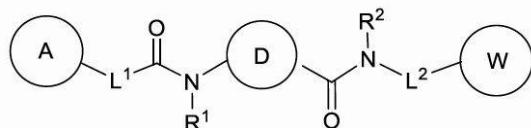
【補正の内容】

【0055】

別の態様では、本発明は、タンパク質合成をモジュレートする（例えば、減少させる）遺伝子または遺伝子産物（例えば、RNAまたはタンパク質）におけるアミノ酸変異（例えば、アミノ酸欠失、アミノ酸付加、またはアミノ酸置換）に関連する疾患または障害を処置する際に使用するための組成物に関する。一部の実施形態では、式（I）の化合物を含む組成物は、対象において、変異GEF複合体の残留GEF活性を増強する。

【本発明1001】

式（I）の化合物：



式（I）

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体
[式中、

Dは、架橋単環式シクロアルキル、架橋単環式ヘテロシクリル、またはクバニルであり

、ここで、各架橋单環式シクロアルキル、架橋单環式ヘテロシクリル、またはクバニルは、1~4個のR^Xで任意選択で置換されており；

L¹及びL²はそれぞれ独立に、C₁~C₆アルキレンまたは2~7員のヘテロアルキレンであり、ここで、各C₁~C₆アルキレンまたは2~7員のヘテロアルキレンは、1~5個のR^Xで任意選択で置換されており；

R¹及びR²はそれぞれ独立に、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ-C₁~C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁~C₆アルキル、シリルオキシ-C₁~C₆アルキルであり；

A及びWはそれぞれ独立に、フェニルまたは5~6員のヘテロアリールであり、ここで、各フェニルまたは5~6員のヘテロアリールは、1~5個のR^Yで任意選択で置換されており；

各R^Xは、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルキル、アミノ-C₁~C₆アルキル、シアノ-C₁~C₆アルキル、オキソ、ハロ、シアノ、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-SR^E、-S(O)R^D、及び-S(O)₂R^Dからなる群から独立に選択され；

各R^Yは、水素、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ-C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルコキシ、アミノ-C₁~C₆アルキル、シアノ-C₁~C₆アルキル、オキソ、ハロ、シアノ、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-S(R^F)_m、-S(O)R^D、-S(O)₂R^D、及びG¹からなる群から独立に選択されるか；または

隣接する原子上の2個のR^Y基は、それらが結合している原子と一緒に、1~5個のR^Xで任意選択で置換されている3~7員の縮合シクロアルキル、3~7員のヘテロシクリル、アリール、または5~6員のヘテロアリールを形成してあり；

各G¹は独立に、C₃~C₆シクロアルキル、4~7員のヘテロシクリル、アリール、または5~6員のヘテロアリールであり、ここで、各C₃~C₆シクロアルキル、4~7員のヘテロシクリル、アリール、または5~6員のヘテロアリールは、1~3個のR^Zで任意選択で置換されており；

各R^Zは、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルキル、ハロ、シアノ、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、及び-S(O)₂R^Dからなる群から独立に選択され；

R^Aは出現する毎に独立に、水素、C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルキル、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、または-C(O)OR^Dであり；

R^B及びR^Cのそれぞれは独立に、水素またはC₁~C₆アルキルであるか；または

R^B及びR^Cは、それらが結合している原子と一緒に、1~3個のR^Zで任意選択で置換されている3~7員のヘテロシクリルを形成してあり；

各R^Dは独立に、C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルキル、または-NR^B₁R^C₁であり；

各R^Eは独立に、水素、C₁~C₆アルキル、またはハロ-C₁~C₆アルキルであり；

各R^Fは独立に、水素、C₁~C₆アルキル、ハロ、またはハロ-C₁~C₆アルキルであり；

R^B₁及びR^C₁のそれぞれは独立に、水素またはC₁~C₆アルキルであり；

mは、1、3、または5である]。

[本発明1002]

Dが、1~4個のR^Xで任意選択で置換されている架橋单環式シクロアルキルである、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

Dが、1~4個のR^Xで任意選択で置換されている架橋4~6員の单環式シクロアルキルで

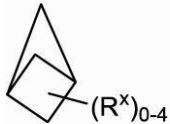
ある、本発明1001～1002のいずれかの化合物。

[本発明1004]

Dが、1～4個のR^Xで任意選択で置換されているビシクロ[1.1.1]ペンタンである、本発明1001～1003のいずれかの化合物。

[本発明1005]

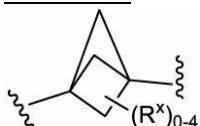
Dが、



である、本発明1001～1004のいずれかの化合物。

[本発明1006]

Dが、



である、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1007]

Dが、0個のR^Xで置換されている、本発明1001～1006のいずれかの化合物。

[本発明1008]

Dが、



である、本発明1001～1007のいずれかの化合物。

[本発明1009]

L¹及びL²の少なくとも1個が独立に、1～5個のR^Xにより任意選択で置換されている2～7員のヘテロアルキレンである、本発明1001～1008のいずれかの化合物。

[本発明1010]

L¹が、2～7員のヘテロアルキレンであり、L²が、C₁～C₆アルキレンまたは2～7員のヘテロアルキレンから独立に選択され、ここで、各アルキレン及びヘテロアルキレンが、1～5個のR^Xにより任意選択で置換されている、本発明1001～1009のいずれかの化合物。

[本発明1011]

L¹及びL²の両方が独立に、0個のR^Xにより置換されている2～7員のヘテロアルキレンである、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1012]

各L¹及びL²が、-CH₂-^{*}、-CH₂CH₂-^{*}、CH₂CH₂CH₂-^{*}、-CH₂(CH₃)-^{*}、-CH₂(CH₃)CH₂-^{*}、CH₂O-^{*}またはCH₂CH₂O-^{*}から独立に選択され、「-^{*}」が、それぞれA及びWへの結合点を示す、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1013]

L¹が、CH₂O-^{*}またはCH₂CH₂O-^{*}から独立に選択され、L²が、-CH₂-^{*}、-CH₂CH₂-^{*}、CH₂CH₂CH₂-^{*}、-CH₂(CH₃)-^{*}、-CH₂(CH₃)CH₂-^{*}、CH₂O-^{*}またはCH₂CH₂O-^{*}から独立に選択され、「-^{*}」が、それぞれA及びWへの結合点を示す、本発明1001～1012のいずれかの化合物。

[本発明1014]

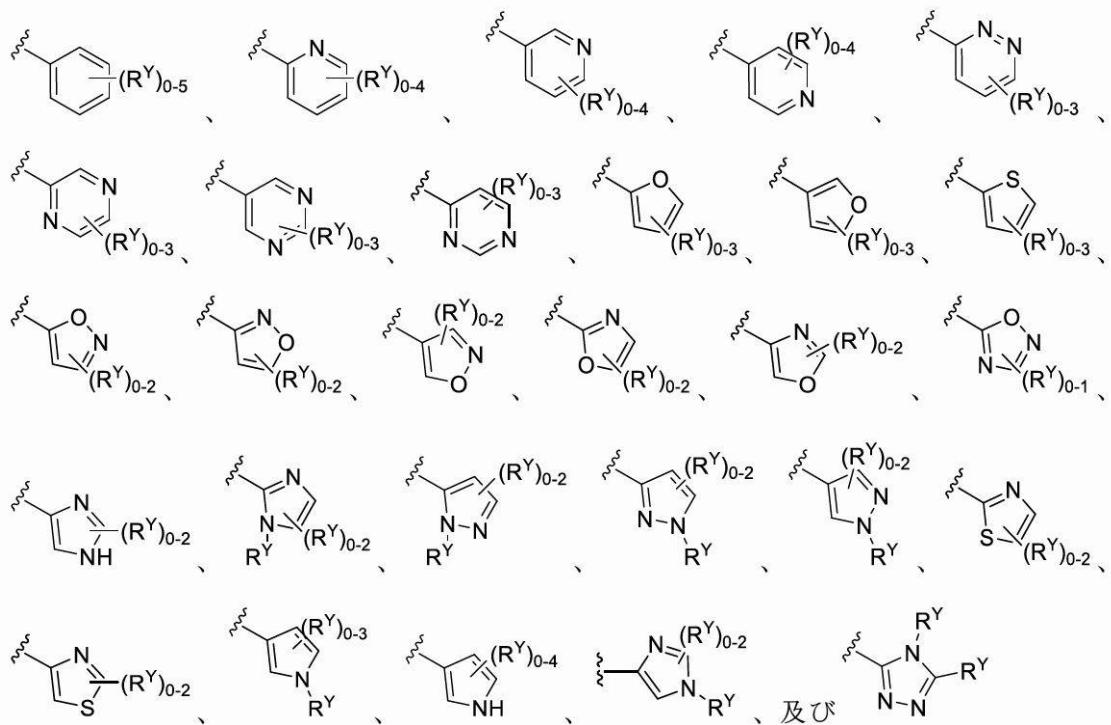
R¹及びR²がそれぞれ、水素またはC₁～C₆アルキルである、本発明1001～1013のいずれかの化合物。

[本発明1015]

Aが、フェニルであり、Wが独立に、1～5個のR^Yで任意選択で置換されているフェニルまたは5～6員のヘテロアリールである、本発明1001～1014のいずれかの化合物。

[本発明 1016]

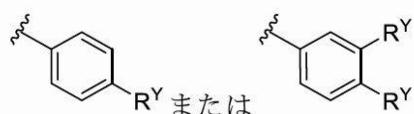
A 及び W のそれぞれが、



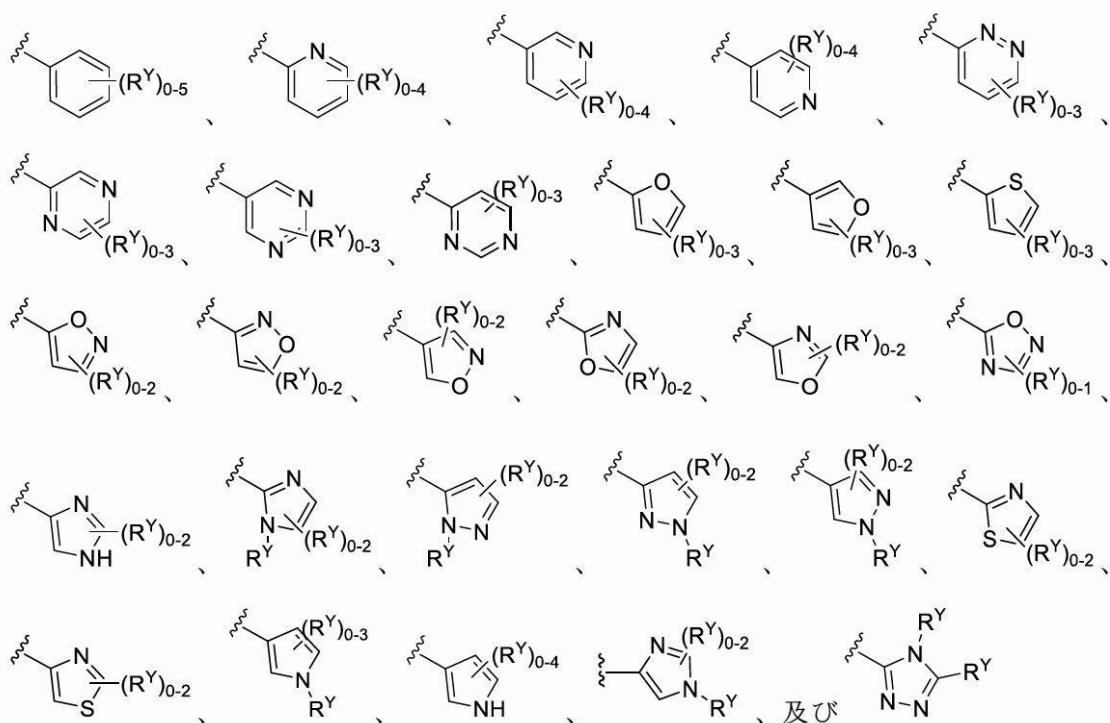
から選択される、本発明1001～1015のいずれかの化合物。

[本発明1017]

A が、



であり、Wが、



から選択される、本発明1001～1016のいずれかの化合物。

[本発明1018]

各R^Yが独立に、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ - C₁～C₆アルキル、ハロ - C₁～C₆アルキル、ハロ - C₁～C₆アルコキシ、ハロ、シアノ、-OR^A、-NR^BR^C、-S(O)₂R^D、-S(R^E)_m、またはG¹であるか、または隣接する原子上の2個のR^Y基が、それらが結合している原子と一緒に、1～5個のR^Xで任意選択で置換されている3～7員の縮合シクロアルキル、3～7員のヘテロシクリル、アリール、または5～6員のヘテロアリールを形成している、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

[本発明1019]

R^Yが、クロロ、フルオロ、-CH₃、-CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(C₂H₅)₂、-CH₂CH(C₂H₅)₂、-C(C₂H₅)₃、-CF₃、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(C₂H₅)₂、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₂CHF₂、N(C₂H₅)₂、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、またはSCF₃である、本発明1018の化合物。

[本発明1020]

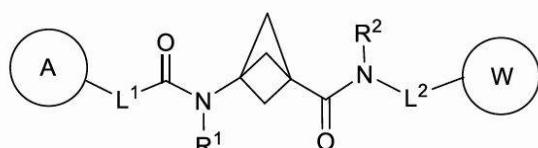
G¹が、1～3個のR^Zで任意選択で置換されているフェニルである、本発明1001～1019のいずれかの化合物。

[本発明1021]

各R^Zが、C₁～C₆アルキル（例えば、CH₃）である、本発明1020の化合物。

[本発明1022]

式(I)の化合物が、式(I-b)の化合物：



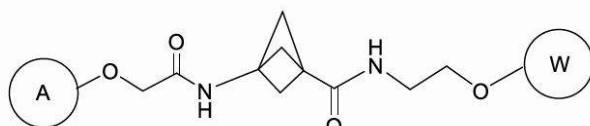
式(I-b)

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体である、本発明1001～1021のいずれかの化合物 [式中、L¹及びL²の少なくとも1個は独

立に、1~5個のR^Xにより任意選択で置換されている2~7員のヘテロアルキレンであり、ここで、「-^{*}」は、それぞれA及びWへの結合点を示し；R¹及びR²はそれぞれ、水素またはC₁~C₆アルキルであり；Aは、1~2個のR^Yで置換されているフェニルであり；Wは、フェニルまたは5~6員のヘテロアリールであり、それらはそれぞれ、1~5個のR^Yで任意選択で置換されており；各R^Xは、オキソまたは-O R^Aであり；各R^Yは、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ-C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルコキシ、ハロ、シアノ、-O R^A、-N R^B R^C、-S(O)₂ R^D、-S(R^F)_m、またはG¹からなる群から独立に選択されるか；または隣接する原子上の2個のR^Y基は、それらが結合している原子と一緒に、1~5個のR^Xで任意選択で置換されている3~7員の縮合シクロアルキル、3~7員のヘテロシクリル、アリール、または5~6員のヘテロアリールを形成しており；G¹は、1~3個のR^Zで任意選択で置換されているフェニルであり；各R^Zは独立に、C₁~C₆アルキルであり；R^Aは出現する毎に独立に、水素、C₁~C₆アルキル、またはハロ-C₁~C₆アルキルであり；R^B及びR^Cのそれぞれは独立に、水素またはC₁~C₆アルキルであり；各R^Dは独立に、C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルキル、または-N R^B R^Cであり；各R^Fは独立に、水素、C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルキル、またはハロであり；R^B及びR^Cのそれぞれは独立に、水素またはC₁~C₆アルキルであり；mは、1、3、または5である]。

[本発明1023]

式(I)の化合物が、式(I-d)の化合物：

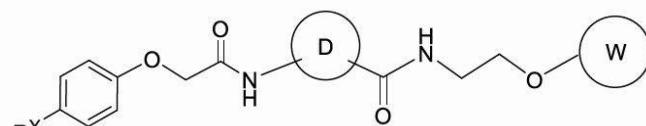


式(I-d)

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体であり、ここで、A及びWのそれぞれが、式(I)についてのとおりに定義される、本発明1001~1022のいずれかの化合物。

[本発明1024]

式(I)の化合物が、式(I-e)の化合物：

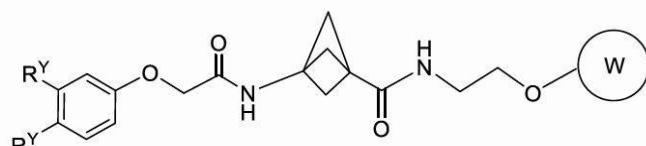


式(I-e)

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体であり、ここで、D、W及びR^Yのそれぞれが、式(I)についてのとおりに定義される、本発明1001~1021のいずれかの化合物。

[本発明1025]

式(I)の化合物が、式(I-f)の化合物：



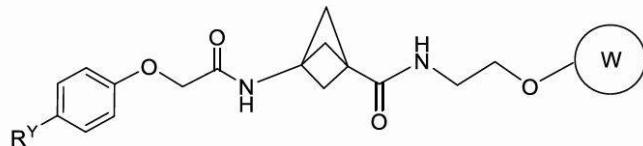
式(I-f)

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体であり、ここで、D、W及びR^Yのそれぞれが、式(I)についてのとおりに定義される

、本発明1001～1021のいずれかの化合物。

[本発明1026]

式(I)の化合物が、式(I-g)の化合物：



式(I-g)

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体であり、ここで、W及びR^Yのそれぞれが、式(I)についてのとおりに定義される、本発明1001～1023のいずれかの化合物。

[本発明1027]

表1に記載のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体から選択される、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1028]

先行本発明のいずれかの化合物及び薬学的に許容される担体を含む、薬学的に許容される組成物。

[本発明1029]

先行本発明のいずれかの式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体を含む、対象において、神経変性疾患、白質ジストロフィー、がん、炎症性疾患、筋骨格疾患、または代謝性疾患を処置する際に使用するための組成物。

[本発明1030]

前記神経変性疾患が、白質ジストロフィー、白質脳症、ミエリン形成不全もしくは脱髓疾患、知的障害症候群、認知障害、神経膠細胞機能不全、または脳損傷(例えば、外傷性脳損傷または毒素誘発性脳損傷)を含む、本発明1028の組成物。

[本発明1031]

前記神経変性疾患が、白質消失病、CNSミエリン形成不全を伴う小児期運動失調、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、前頭側頭型認知症、ゲルストマン-シュトラウスラー-シャインカー病、ハンチントン病、認知症(例えば、HIV関連認知症またはレビー小体型認知症)、クールー病、多発性硬化症、パーキンソン病、またはプリオൺ病を含む、本発明1029または1030のいずれかの組成物。

[本発明1032]

前記神経変性疾患が白質消失病を含む、本発明1029～1031のいずれかの組成物。

[本発明1033]

前記がんが、膵臓癌、乳癌、多発性骨髄腫、または分泌細胞の癌を含む、本発明1029の組成物。

[本発明1034]

前記炎症性疾患が、手術後認知機能不全、関節炎(例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、または若年性特発性関節炎)、全身性エリテマトーデス(SEL)、重症筋無力症、糖尿病(例えば、若年発症型糖尿病または1型糖尿病)、ギラン-バレー症候群、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、乾癬、シェーグレン症候群、脈管炎、糸球体腎炎、自己免疫甲状腺炎、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、魚鱗癬、グレーブス眼症、炎症性腸疾患、アジソン病、白斑、喘息(例えば、アレルギー性喘息)、尋常性ざそう、セリアック病、慢性前立腺炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、サルコイドーシス、移植拒絶、間質性膀胱炎、アテローム硬化症、またはアトピー性皮膚炎を含む、本発明1029の組成物。

[本発明1035]

前記筋骨格疾患が、筋ジストロフィー(例えば、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベ

ツカーリジストロフィー、遠位筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、エメリードレフュス型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、または緊張性筋ジストロフィー)、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、進行性筋萎縮症、進行性球麻痺、偽性延髄麻痺、脊髄性筋萎縮症、進行性球脊髄性筋萎縮症、脊髄痙攣、脊髄性筋萎縮症、重症筋無力症、神経痛、線維筋痛症、マチャド-ジョセフ病、有痛性痙攣-線維束性収縮症候群、フリードライヒ運動失調、筋消耗障害(例えば、筋萎縮症、サルコペニア、悪液質)、封入体筋障害、運動ニューロン疾患、または麻痺を含む、本発明1029の組成物。

[本発明1036]

前記代謝性疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性脂肪肝疾患(NALD)、肝臓線維症、肥満、心疾患、アテローム硬化症、関節炎、シスチン蓄積症、糖尿病(例えば、I型糖尿病、II型糖尿病、または妊娠性糖尿病)フェニルケトン尿症、増殖性網膜障害、またはカーンズ-セイヤ病を含む、本発明1029の組成物。

[本発明1037]

対象に、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体、あるいはその組成物を、第2の薬剤(例えば、がん、神経変性疾患、白質ジストロフィー、炎症性疾患、筋骨格疾患、代謝性疾患、あるいはeIF2B、eIF2、またはeIF2経路もしくはISR経路の成分の機能減少と関連する疾患または障害を処置するための薬剤)と組み合わせて投与することを含む、本発明1029~1036の組成物。

[本発明1038]

先行本発明のいずれかの式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体を含む、eIF2B活性もしくはレベル、eIF2活性もしくはレベル、またはeIF2経路もしくはISR経路の成分の活性もしくはレベルのモジュレーションと関連する疾患を処置する際に使用するための組成物。

[本発明1039]

前記モジュレーションが、eIF2B活性もしくはレベルの上昇、eIF2活性もしくはレベルの上昇、またはeIF2経路もしくはISR経路の成分の活性もしくはレベルの上昇を含む、本発明1038の組成物。

[本発明1040]

前記疾患が、eIF2経路(例えば、eIF2シグナル伝達経路)のメンバーに関する遺伝子またはタンパク質配列に対する変異に起因し得る、本発明1038の組成物。