

【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 8 月 5 日 (2021.8.5)

【公表番号】特表 2020-524166 (P2020-524166A)

【公表日】令和 2 年 8 月 13 日 (2020.8.13)

【年通号数】公開・登録公報 2020-032

【出願番号】特願 2019-570553 (P2019-570553)

【国際特許分類】

C 07D 403/12 (2006.01)

A 61K 31/4192 (2006.01)

A 61K 31/4196 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

A 61P 35/02 (2006.01)

A 61P 27/02 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

A 61P 25/28 (2006.01)

A 61P 7/00 (2006.01)

A 61P 9/10 (2006.01)

A 61P 9/04 (2006.01)

A 61P 9/00 (2006.01)

A 61P 25/02 (2006.01)

A 61P 13/12 (2006.01)

A 61P 3/10 (2006.01)

A 61P 3/00 (2006.01)

A 61P 25/18 (2006.01)

A 61P 3/06 (2006.01)

A 61P 13/02 (2006.01)

A 61P 25/08 (2006.01)

【F I】

C 07D 403/12 C S P

A 61K 31/4192

A 61K 31/4196

A 61P 43/00 1 1 1

A 61P 35/00

A 61P 35/02

A 61P 43/00 1 0 5

A 61P 27/02

A 61P 25/00

A 61P 25/28

A 61P 7/00

A 61P 9/10

A 61P 9/04

A 61P 9/00

A 61P 25/02 1 0 1

A 61P 25/02

A 61P 13/12

A 61P 3/10

A 61P 3/00

A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 13/02
 A 6 1 P 25/08

【手続補正書】

【提出日】令和3年6月18日(2021.6.18)

【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

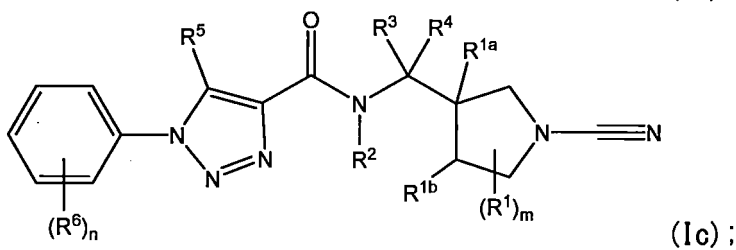
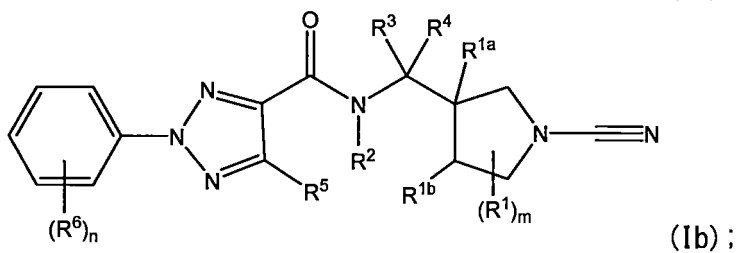
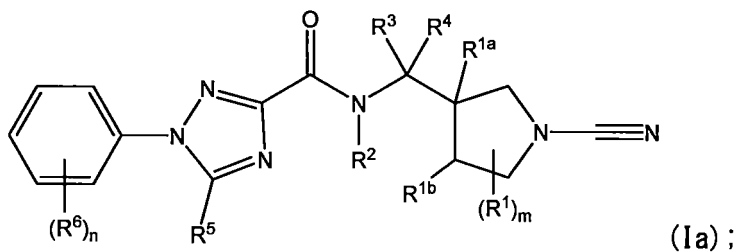
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(Ia)、(Ib)、および(Ic)から選択される、式(I)の化合物、その互変異性体、あるいは前記化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩：

【化1】



(式中、mは0～5であり；

nは0～5であり；

各R¹は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ、および(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキルから独立に選択され；

R^{1a}およびR^{1b}は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ、および(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキルから各々独立に選択され；

R²は、水素、(C₁～C₆)アルキル、および(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキルから選択される；

あるいはR^{1b}はR²と共に、N、O、Sから独立に選択される1～2個のヘテロ原子を含

む 5 ~ 6 員の複素環を形成してもよく、前記ヘテロ原子のうち少なくとも 1 個は N であり；

前記複素環は必要に応じて、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキル、およびハロ(C₁ ~ C₆) アルコキシから独立に選択された 1 ~ 4 個の置換基でさらに置換されていてもよく；

R³と R⁴は、水素、シアノ、および(C₁ ~ C₆) アルキルから各々独立に選択されるか、R³と R⁴は共に 3 ~ 6 員のシクロアルキル環を形成し；

R⁵は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(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、NH(C₁ ~ C₆) アルキル、N((C₁ ~ C₆) アルキル)₂、C(O)NH(C₁ ~ C₆) アルキル、C(O)N((C₁ ~ C₆) アルキル)₂、NHC(O)(C₁ ~ C₆) アルキル、N((C₁ ~ C₆) アルキル)C(O)(C₁ ~ C₆) アルキル、C(O)(C₁ ~ C₆) アルキル、C(O)O(C₁ ~ C₆) アルキル、CO₂H、CONH₂、SO₂NH(C₁ ~ C₆) アルキル、および SO₂N((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ から選択され；かつ

各 R⁶は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(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、NH(C₁ ~ C₆) アルキル、N((C₁ ~ C₆) アルキル)₂、C(O)NH(C₁ ~ C₆) アルキル、C(O)N((C₁ ~ C₆) アルキル)₂、NHC(O)(C₁ ~ C₆) アルキル、N((C₁ ~ C₆) アルキル)C(O)(C₁ ~ C₆) アルキル、C(O)(C₁ ~ C₆) アルキル、C(O)O(C₁ ~ C₆) アルキル、CO₂H、CONH₂、SO₂NH(C₁ ~ C₆) アルキル、および SO₂N((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ から独立に選択される)。

【請求項 2】

m は 0、1、または 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹はクロロ、フルオロ、メチル、エチル、およびメトキシから選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^{1a}は水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、およびメトキシメチルから選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{1b}は水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、およびメトキシメチルから選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R²は水素およびメチルから選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^{1b}は R²と共に、N、O および S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員の複素環を形成し、前記ヘテロ原子のうち少なくとも 1 個は N であり；前記複素環は必要に応じて、フルオロ、クロロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、メチル、およびメトキシから独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基でさらに置換されていてもよい、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R³は水素およびメチルから選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R⁴は水素、シアノ、およびメチルから選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁵は水素、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ、およびメトキシメチルから選択される、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

n は 0、1、または 2 であり；かつ各 R⁶はクロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、C F₃、および O C F₃から独立に選択される、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

各 R⁶はクロロおよびシアノから独立に選択される、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

以下から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その互変異性体、あるいは前記化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩：

(R) - 1 - (3 - シアノフェニル) - N - ((1 - シアノピロリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド；

(S) - 1 - (3 - シアノフェニル) - N - ((1 - シアノピロリジン - 3 - イル)メチル) - N - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド；

N - ((1 - シアノピロリジン - 3 - イル)メチル) - 1 - フェニル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド；

N - ((2 R) - 1 - シアノ - 2 - メチルピロリジン - 3 - イル)メチル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド；

N - ((2 R, 3 R) - 1 - シアノ - 2 - メチルピロリジン - 3 - イル)メチル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド；

N - ((2 R, 3 S) - 1 - シアノ - 2 - メチルピロリジン - 3 - イル)メチル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド；

(R) - 1 - (3 - シアノフェニル) - N - ((1 - シアノピロリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド；

(R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - N - ((1 - シアノピロリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド；

(R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - N - ((1 - シアノピロリジン - 3 - イル)メチル) - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド；および

(R) - N - ((1 - シアノピロリジン - 3 - イル)メチル) - 1 - フェニル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド。

【請求項 14】

医薬として使用するための、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、あるいは前記化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

中枢神経系 (CNS) 障害；神経変性疾患；多発性硬化症；ミトコンドリア脳症・乳酸アシドーシス・脳卒中様症候群；レーベル遺伝性視神経症；神経障害；運動失調；網膜色素変性症；母性遺伝性リー症候群；ダノン病；糖尿病；糖尿病性腎症；代謝障害；心不全；心筋梗塞を引き起こす虚血性心疾患；精神病；統合失調症；多種スルファターゼ欠損症；ムコ脂質症 II 型；ムコ脂質症 III 型；ムコ脂質症 IV 型；GM1 ガングリオシド蓄積症；神経セロイドリポフスチン沈着症；アルパーズ病；パーズ症候群；酸化異常；カルニチン - アシル - カルニチン欠乏症；カルニチン欠乏症；クレアチン欠乏症候群；補酵素 Q10 欠乏症；複合体 I 欠損症；複合体 II 欠損症；複合体 III 欠損症；複合体 IV 欠損症；複合体 V 欠損症；チトクロム c 酸化酵素 (COX) 欠損症；慢性進行性外眼筋麻痺症候群；カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT) I 欠損症；カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT) II 欠損症；グルタル酸尿症 II 型；カーンズ・セイヤー症候群；乳酸アシドーシス；長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症；リー病または症候群；乳児致死性心筋症；ルフト病；中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症；赤色ぼ

る線維・ミオクロースてんかん症候群；ミトコンドリア細胞症；ミトコンドリア劣性運動失調症候群；ミトコンドリアDNA欠乏症候群；ミトコンドリア神経性胃腸管系脳筋症（myoneurogastrointestinal disorder and encephalopathy）；ピアソン症候群；ピルビン酸脱水酵素欠損症；ピルビン酸カルボキシ基転移酵素欠損症；POLG変異；中鎖／短鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素欠損症；極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症；ならびに加齢に伴う認知機能や筋力の低下から選択される、ミトコンドリアの機能不全を伴う障害または疾患の治療に使用するための、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、あるいは前記化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項16】

前記神経変性疾患は、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、虚血、脳卒中、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症；ならびにシヌクレイン、パーキン、およびPTEN誘導推定キナーゼ1（PINK1）の変異に関連するパーキンソン病、パーキンが変異している常染色体劣性若年性パーキンソン病から選択される、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

乳がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、腎がん、胃がん、結腸がん、精巣がん、頭頸部がん、膵臓がん、脳がん、黒色腫、骨がん、組織器官のがん、血液細胞のがん、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、大腸がん、非小細胞肺がん；アポトーシス経路が調節不全であるがん；ならびにBCL-2ファミリーのタンパク質が変異、過剰発現または低発現しているがんから選択されるがんの治療に使用するための、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、あるいは前記化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

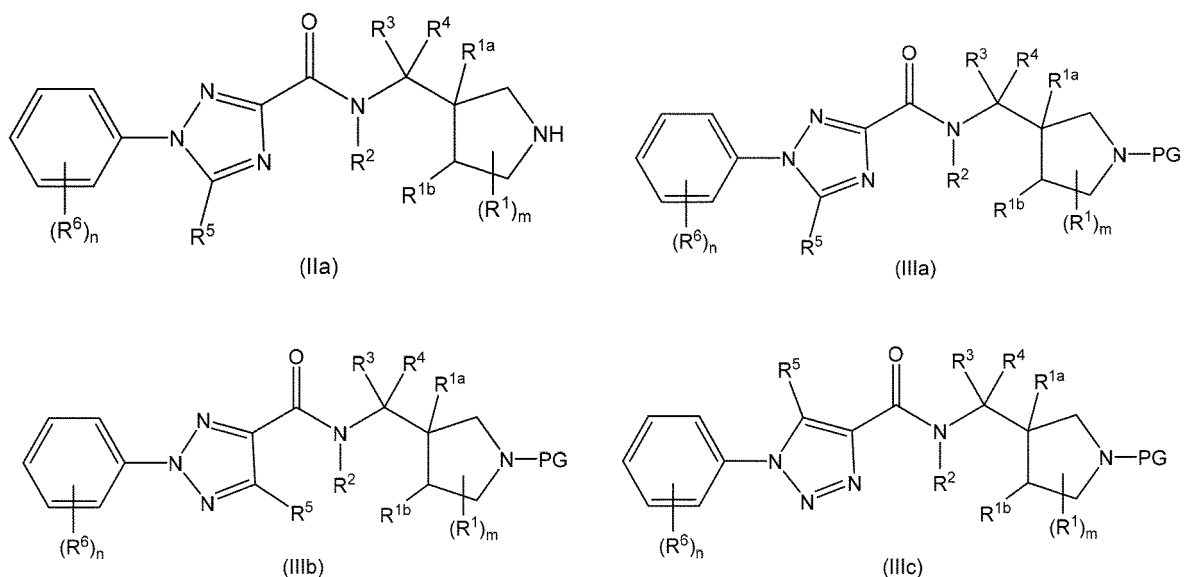
【請求項18】

請求項1～13のいずれか一項に記載の式(I)の化合物、あるいは前記化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含有する医薬組成物。

【請求項19】

式(IIa)、(IIIa)、(IIIb)および(IIIc)から選択される化合物、その互変異性体、あるいは前記化合物または互変異性体の塩；

【化2】



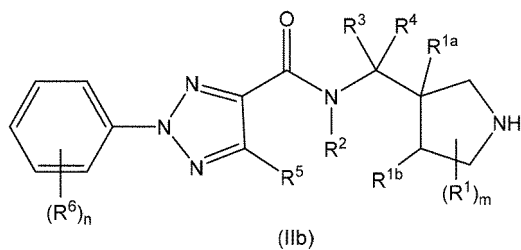
(式中、PGはBOCおよびCBZから選択される保護基であり、m、n、R¹、R^{1a}、R^{1b}、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は請求項1～12のいずれか一項に定義されたと

おりである)。

【請求項 20】

式 (IIb) の化合物、その互変異性体、あるいは前記化合物または互変異性体の塩：

【化 3】

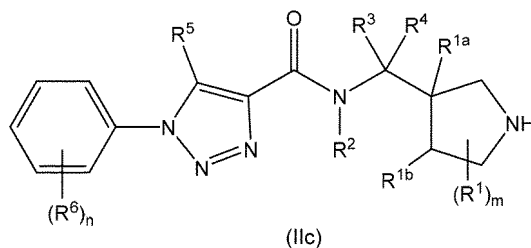


(式中、PGはBOCおよびCBZから選択される保護基であり；nは1または2であり；かつ、m、R¹、R^{1a}、R^{1b}、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は請求項1～12のいずれか一項に定義されたとおりである)。

【請求項 21】

式 (IIc) の化合物、その互変異性体、あるいは前記化合物または互変異性体の塩：

【化 4】



(式中、PGはBOCおよびCBZから選択される保護基であり；R²は水素およびメチルから選択され；かつ、m、n、R¹、R^{1a}、R^{1b}、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は請求項1～12のいずれか一項に定義されたとおりである)。