

【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】平成28年9月1日(2016.9.1)

【公表番号】特表2015-522617(P2015-522617A)

【公表日】平成27年8月6日(2015.8.6)

【年通号数】公開・登録公報2015-050

【出願番号】特願2015-523185(P2015-523185)

【国際特許分類】

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 417/12

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 21/02

【手続補正書】

【提出日】平成28年7月14日(2016.7.14)

【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

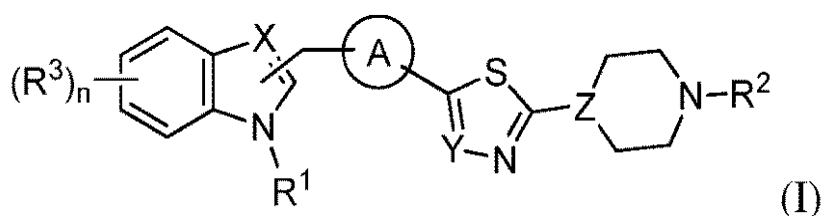
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I ) の化合物またはその医薬的に許容可能な塩：



式 ( I ) の化合物において、

X、Y、および Z は、それぞれ独立して C H または N であり；

R<sup>1</sup> は、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、または C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルであり；

R<sup>2</sup> は、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、または C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルであり；

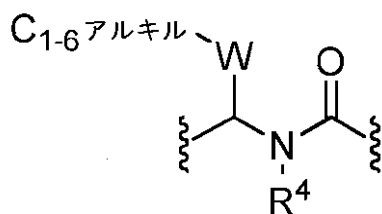
各 R<sup>3</sup> は、独立してハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、シアノ、アミノ、または - C F<sub>3</sub> であり；

n は 0、1、または 2 であり；かつ、

モイエティ A が、

( a ) C<sub>1</sub> - 6 アルキルで置換された 5 員ヘテロアリアル環；または

( b )



であり；

ここで、Wは5員ヘテロアリール環、 $-C(O)NHNHC(O)-$ 、 $-C(NH)NH-$ 、または $-C(O)NHNH-$ であり；かつ

$R^4$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルである。

【請求項2】

XがCHであることを特徴とする請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項3】

YがCHであることを特徴とする請求項1 又は2に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項4】

YがNであることを特徴とする請求項1 又は2に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項5】

ZがCHであることを特徴とする請求項1 ～4の何れか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項6】

ZがNであることを特徴とする請求項1 ～4の何れか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項7】

$R^1$ がHまたはメチルであることを特徴とする請求項1 ～6の何れか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項8】

$R^2$ がHまたはメチルであることを特徴とする請求項1 ～7の何れか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項9】

nが0または1であることを特徴とする請求項1 ～8の何れか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項10】

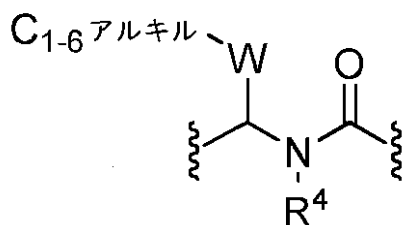
モイエティAが、 $C_{1-6}$ アルキルで置換された5員ヘテロアリール環であることを特徴とする請求項1 ～9の何れか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項11】

モイエティAが、それぞれ $C_{1-6}$ アルキルで置換された、ピロロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、またはテトラゾリルであることを特徴とする請求項10に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項12】

モイエティAが、



であることを特徴とする請求項 1 ～ 9 の何れか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項 13】

W が 5 員ヘテロアリアル環であることを特徴とする請求項 12 に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項 14】

W が、ピロロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、またはテトラゾリルであることを特徴とする請求項 12 に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

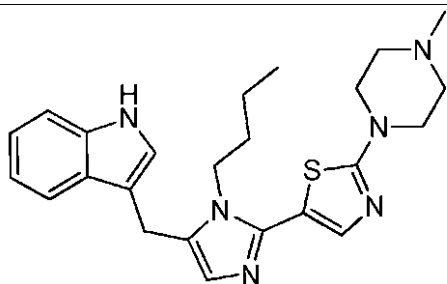
【請求項 15】

W が - C ( O ) N H N H C ( O ) - 、 - C ( N H ) N H - 、または - C ( O ) N H N H - であることを特徴とする請求項 12 に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

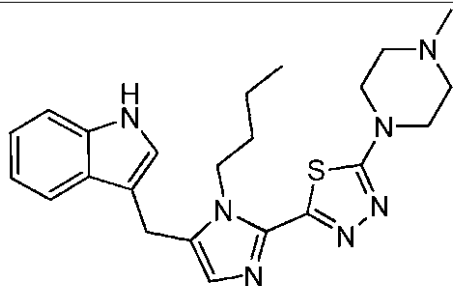
【請求項 16】

R<sup>4</sup> が H、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルであることを特徴とする請求項 1 ～ 9 及び 12 ～ 15 の何れか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

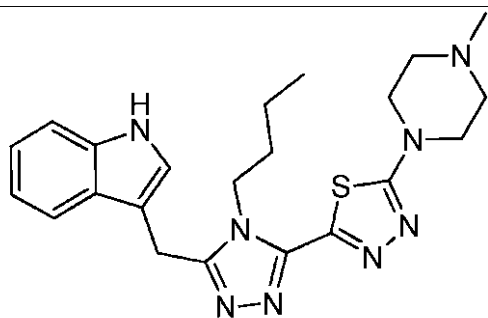
【請求項 17】



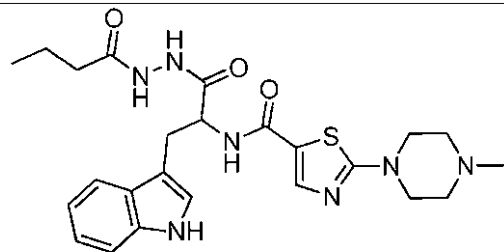
5- (5- ( (1H-インドール-3-イル) メチル) -1-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル) -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール；



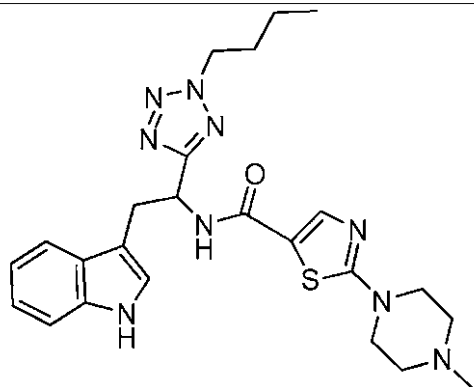
2- (5- ( (1H-インドール-3-イル) メチル) -1-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル) -5- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1, 3, 4-チアジアゾール；



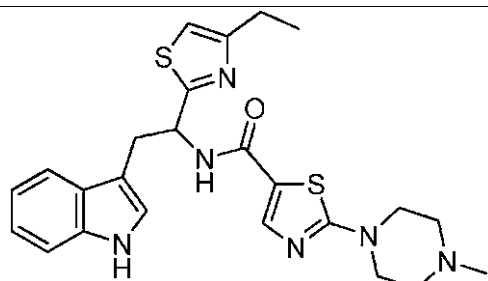
2- (5- ( (1H-インドール-3-イル) メチル) -4-ブチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -5- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1, 3, 4-チアジアゾール ;



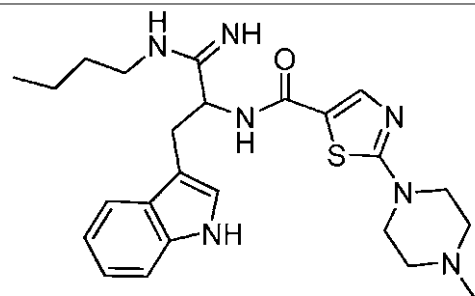
N- (1- (2-ブチリルヒドラジニル) -3- (1H-インドール-3-イル) -1-オキソプロパン-2-イル) -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール -5-カルボキサミド ;



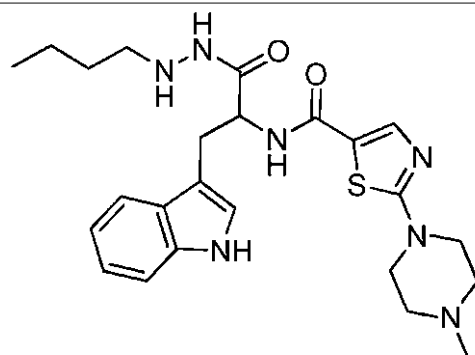
N- (1- (2-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル) -2- (1H-インドール-3-イル) エチル) -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-5-カルボキサミド ;



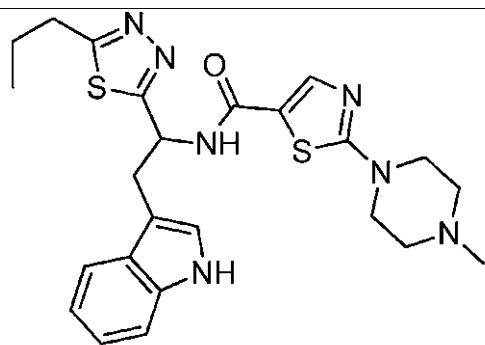
N- (1- (4-エチルチアゾール-2-イル) -2- (1H-インドール-3-イル) エチル) -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-5-カルボキサミド；



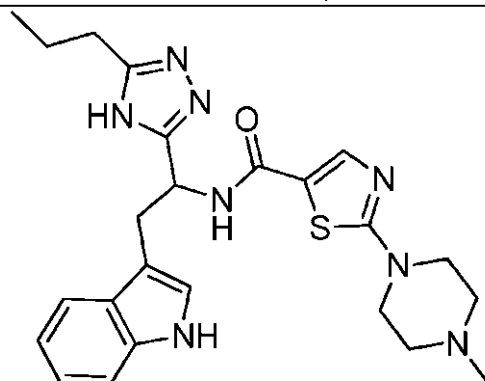
N- (1- (ブチルアミノ) -1-イミノ-3- (1H-インドール-3-イル) プロパン-2-イル) -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-5-カルボキサミド；



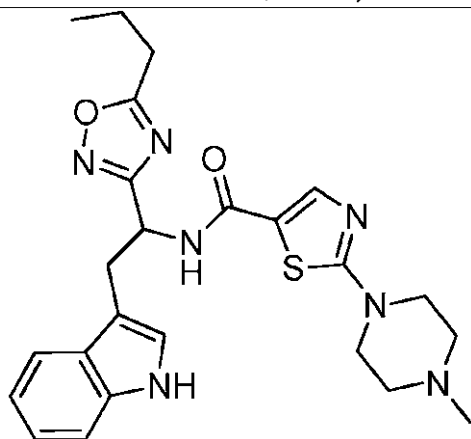
N- (1- (2-ブチルヒドラジニル) -3- (1H-インドール-3-イル) -1-オキソプロパン-2-イル) -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-5-カルボキサミド；



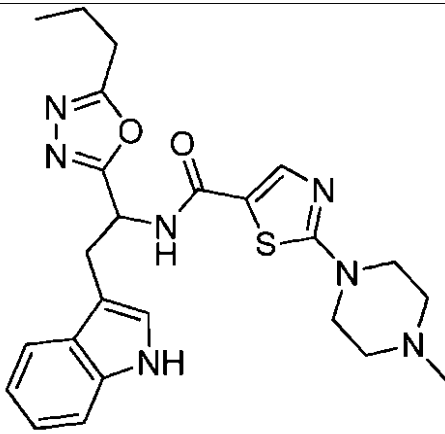
N- (2- (1H-インドール-3-イル) -1- (5-プロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) エチル) -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-5-カルボキサミド；



N- (2- (1H-インドール-3-イル) -1- (5-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) エチル) -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-5-カルボキサミド；



N- (2- (1H-インドール-3-イル) -1- (5-プロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) エチル) -2- (4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-5-カルボキサミド；および



N-(2-(1H-インドール-3-イル)-1-(5-プロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-5-カルボキサミド

からなる群より選択される化合物およびその医薬的に許容可能な塩。

【請求項18】

(a) 少なくとも1つの請求項1～17の何れか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩、および(b) 医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項19】

自食作用またはPI3K-AKT-MTOR経路に関連した病気又は病状を処置することが必要な被験者に対して投与される請求項1～17の何れか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項20】

病気又は病状が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レヴィー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症又は筋萎縮性側索硬化症であることを特徴とする請求項19に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項21】

自食作用またはPI3K-AKT-MTOR経路に関連した病気又は病状を処置するための、請求項1～17の何れか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩の使用。

【請求項22】

病気又は病状が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レヴィー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症又は筋萎縮性側索硬化症であることを特徴とする請求項21に記載の使用。

【請求項23】

自食作用またはPI3K-AKT-MTOR経路に関連した病気又は病状の処置のための薬剤の製造における、少なくとも1つの請求項1～17の何れか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩の使用。

【請求項24】

病気又は病状が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レヴィー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症又は筋萎縮性側索硬化症であることを特徴とする請求項23に記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

2つのメカニズムが、これらの神経変性のプロセスに関与する。第1に、誤った折りたたみ構造のタンパク質及び/又は凝集体化したタンパク質は、種々の細胞膜構造に固定(anchor)される。誤った折りたたみ構造の分子又は凝集体化した分子の細胞膜又はオルガネラ(例えば、ミトコンドリア又はリソソーム)の膜への結合は、タンパク質の転写、自食作用(オートファジー)、ミトコンドリア機能、及び孔(ポア)の形成に干渉し得る。一例を挙げると、神経毒性SYNは凝集し、そしてシヌクレインタンパク質のC末端領域の特徴的な部分によって細胞膜中の脂質と相互作用する。この領域に対して結合する化合物は、タンパク質-タンパク質又はタンパク質-脂質の相互作用を阻害することができ、従って、神経毒性SYNのオリゴマー化及び膜相互作用をブロックすることに使用され得る。第2のプロセスにおいて、凝集体化したタンパク質は、固定されたサブユニットから放出され、そして隣接する細胞へ伝搬する。この毒性タンパク質凝集体の細胞から細胞への伝搬は、次に、神経変性の解剖学的進行及び症状の悪化の原因となり得る。ターゲットタンパク質と相互作用する小分子製剤は、放出及び/又は伝搬を制限することができ、従って凝集体化したタンパク質の神経毒性の影響を低減させることができる。従って、そのような化合物は、AD、PD、LBD、MSA及び関連した神経変性の状態についての新たな治療を提供することができる。

[ 先行技術文献 ]

[ 特許文献 ]

[ 特許文献 1 ] 国際公開第 2011/084642 号

【 手続補正 3 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0029

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0029 】

式(I)のいくつかの実施形態において、XはCHである。ある場合には、XはNである。ある場合には、YはCHである。ある場合には、YはNである。ある場合には、ZはCHである。ある場合には、ZはNである。

【 手続補正 4 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0050

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0050 】

式(III)の他の実施形態において、Wは、 $-C(O)NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NHNH-$ 、または $-C(NH)NH-$ である。

【 手続補正 5 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0056

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0056 】

開示された医薬的な組成物は、開示された化合物の医薬的に許容可能な塩として製剤化されても良い。医薬的に許容可能な塩は、遊離塩基の所望の薬理学的な活性を有する化合物の遊離塩基形態の非毒性塩である。これら塩は、無機酸または有機酸由来であって良い。医薬的に許容可能な塩の非限定的な例は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオル酸塩(propiolates)、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル



酸塩、マレイン酸塩、ブチン - 1 , 4 - ジオエート ( butyne-1,4-dioates )、ヘキシン - 1 , 6 - ジオエート ( hexyne-1,6-dioates )、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、プロピルスルホン酸塩、ベシル酸塩、キシレンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、およびマンデル酸塩を含む。他の適する医薬的に許容可能な塩のリストはRemington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985に見出される。

なお本発明において更に下記の形態が可能である。

( 形態 1 )

自食作用または P I 3 K - A K T - M T O R 経路に関連した病気又は病状を処置する方法であって、有効量の少なくとも 1 つの式 ( I ) の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を該処置の必要がある被験者に対して投与することを含む方法。

( 形態 2 )

病気又は病状が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レヴィー小体型認知症、P D 認知症、多系統萎縮症および筋萎縮性側索硬化症であることを特徴とする方法。