

【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31年4月25日 (2019.4.25)

【公表番号】特表2018-515594(P2018-515594A)

【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2017-567558(P2017-567558)

【国際特許分類】

C 07 D 249/08 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 13/08 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 1/16 (2006.01)

A 61 P 5/16 (2006.01)

A 61 P 5/12 (2006.01)

A 61 P 19/00 (2006.01)

A 61 P 37/04 (2006.01)

A 61 P 31/18 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 K 31/4196 (2006.01)

A 61 P 5/28 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 31/06 (2006.01)

【F I】

C 07 D 249/08 5 3 5

C 07 D 249/08 C S P

A 61 P 35/00

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 13/08

A 61 P 31/04

A 61 P 13/12

A 61 P 1/16

A 61 P 5/16

A 61 P 5/12

A 61 P 19/00

A 61 P 37/04

A 61 P 31/18

A 61 P 35/02

A 61 P 3/10

A 61 K 31/4196

A 61 P 5/28

A 61 P 9/00

A 61 P 31/06

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月12日 (2019.3.12)

【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

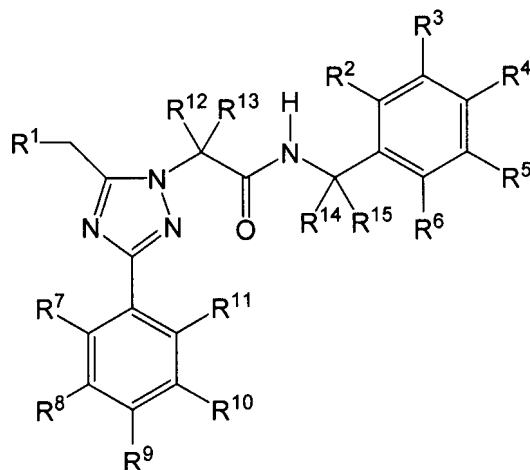
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 - 1 の化合物：

【化 1】



あるいはその薬学的に受理可能な塩、

式中、 R^1 は、H、(C 1 - 4) アルキルまたは (C 1 - 4) アルキルオキシであり、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルキルオキシは 1 ~ 3 のフルオロで任意に置換される；

R^2 および R^6 は、独立に H、(C 1 - 4) アルキル、(C 1 - 4) アルキルオキシ、CN およびハロゲンから選択され、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルキルオキシは 1 ~ 3 のフルオロで任意に置換される；

R^3 、 R^4 および R^5 は、独立に H、(C 1 - 4) アルキル、(C 1 - 4) アルキルオキシ、(C 1 - 4) アルキルスルホニル、 $C(O) - NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O) - OR^{16}$ 、 $S(O)_2 - NR^{16}R^{17}$ 、CN、およびハロゲンから選択され、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルキルオキシは 1 ~ 3 のフルオロで任意に置換される；

R^7 、 R^8 、 R^{10} および R^{11} は、H と F から独立して選ばれる；

R^9 は H、(C 1 - 4) アルキル、(C 1 - 4) アルキルオキシ、(C 1 - 4) アルキルスルホニル、 $C(O) - NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O) - OR^{16}$ 、 $S(O)_2 - NR^{16}R^{17}$ 、CN、およびハロゲンから選択され、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルキルオキシは 1 ~ 3 のフルオロで任意に置換される；

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、独立に H、および (C 1 - 4) アルキルから選択される；

R^{16} および R^{17} は、存在する場合にはそれぞれ、H および (C 1 - 4) アルキルから独立して選択される。

【請求項 2】

R^7 および R^{11} は H であり、および / または R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} が H であり、および / または R^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^9 は (C 1 - 4) アルキル、(C 1 - 4) アルキルオキシ、CN、およびハロゲンから選択され、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルキルオキシは 1 ~

3 のフルオロで任意に置換される、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に受理可能な塩。

【請求項 3】

R⁹ は (C 1 - 4) アルキル、(C 1 - 4) アルキルオキシ、CN、およびハロゲンから選択され、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルキルオキシは 1 ~ 3 のフルオロで任意に置換される、請求項 1 または 2 記載の化合物またはその薬学的に受理可能な塩。

【請求項 4】

R¹ は H、メチルまたはメトキシ、たとえばメチルである、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に受理可能な塩。

【請求項 5】

R² および R⁶ は各々独立に H とハロゲンから選ばれ、任意に H およびフルオロから選ばれ、たとえば R² および R⁶ は各々 H である、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に受理可能な塩。

【請求項 6】

R³、R⁴ および R⁵ は、独立に H、ハロゲン、CN、(C 1 - 4) アルキル、および (C 1 - 4) アルキルオキシから選ばれ、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルキルオキシは 1 ~ 3 のフルオロで任意に置換される；任意に R³、R⁴ および R⁵ は、独立に H、フルオロ、クロロ、メトキシ、CN、トリフルオロメチル、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に受理可能な塩。

【請求項 7】

R⁹ はメチル、クロロ、およびトリフルオロメトキシから選ばれ、たとえば R⁹ はクロロである、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に受理可能な塩。

【請求項 8】

a. R⁸ と R¹⁰ のうちの 1 つは H であり、他方はフルオロである；
b. R⁸ と R¹⁰ は両方とも H である；または
c. R⁹ はクロロであり、R⁸ と R¹⁰ のうちの 1 つは H であり、R⁸ と R¹⁰ の他方はフルオロである、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に受理可能な塩。

【請求項 9】

以下から選ばれた請求項 1 記載の化合物

N - (3 - フルオロベンジル) - 2 - [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] アセトアミド、
N - ベンジル - 2 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メトキシメチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] アセトアミド、
N - ベンジル - 2 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] アセトアミド、
N - (3 - フルオロベンジル) - 2 - {3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル] - 5 - メトキシメチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル} アセトアミド、
N - (3 - クロロベンジル) - 2 - [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] アセトアミド、
N - (3 - シアノベンジル) - 2 - [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル - 5 - エチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] アセトアミド、
N - [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 - [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] アセトアミド、
N - (3 - メトキシベンジル) - 2 - [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] アセトアミド、
N - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 2 - [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] アセトアミド

、
 N - (2 - フルオロベンジル) - 2 - [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] アセトアミド、
 N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] アセトアミド、
 N - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] アセトアミド、
 またはその薬学的に受理可能な塩類。

【請求項 10】

請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に受理可能な塩、および薬学的に受理可能な補形薬を含む医薬品組成物。

【請求項 11】

療法で使用される請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその薬学的に受理可能な塩。

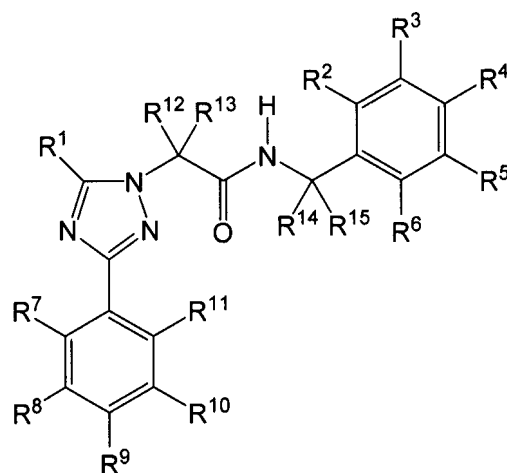
【請求項 12】

細胞内の環式 AMP 過剰シグナリングにより媒介される疾病または病気の治療または予防のために使用される、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその薬学的に受理可能な塩。

【請求項 13】

式 - 2 の化合物あるいはその薬学的に受理可能な塩である、療法で使用される化合物：

【化 2】



式中、 R^1 は、H、(C 1 - 6) アルキルまたは (C 3 - 7) シクロアルキルであり、該 (C 1 - 6) アルキルおよび (C 3 - 7) シクロアルキルは任意に、OH、(C 1 - 4) アルキルオキシ、(C 1 - 4) アルキルスルホニル、 $C(O) - NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O) - OR^{16}$ 、 $S(O)_2 - NR^{16}R^{17}$ 、CN およびハロゲンから選択される 1 - 3 の置換基で置換される；

R^2 および R^6 は、独立に、H、(C 1 - 4) アルキル、(C 1 - 4) アルキルオキシ、CN、およびハロゲンから選択され、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルキルオキシは 1 ~ 3 のフルオロで任意に置換される；

R^3 、 R^4 および R^5 は、独立して、H、(C 1 - 4) アルキル、(C 1 - 4) アルキルオキシ、(C 1 - 4) アルキルスルホニル、 $C(O) - NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O) - OR^{16}$ 、 $S(O)_2 - NR^{16}R^{17}$ 、CN およびハロゲンから選択され、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルキルオキシは 1 ~ 3 のフルオロで任意に置換される；

R^7 、 R^8 、 R^{10} および R^{11} は、H と F から独立して選ばれる；

R^9 は H、(C 1 - 4) アルキル、(C 1 - 4) アルキルオキシ、(C 1 - 4) アルキルスルホニル、 $C(O) - NR^{16}R^{17}$ 、 $C(O) - OR^{16}$ 、 $S(O)_2 - NR^{16}R^{17}$ 、CN、およびハロゲンから選択され、該 (C 1 - 4) アルキルおよび (C 1 - 4) アルキルオキシは 1 ~ 3 のフルオロで任意に置換される；

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、独立に H、および (C 1 - 4) アルキルから選択される；

R^{16} および R^{17} は、存在する場合にはそれぞれ、H および (C 1 - 4) アルキルから独立して選択される。

【請求項 14】

療法が細胞内環式 AMP 過剰シグナリングにより媒介される疾病または病気の治療または予防である、請求項 13 記載の使用のための化合物。

【請求項 15】

細胞内環式 AMP 過剰シグナリングが以下により引き起こされる、請求項 12 から 14 のいずれか 1 項記載の、使用のための化合物：

- a . 腺腫によって生産された過度のホルモンレベル、
- b . G タンパク質と組み合わされたレセプター (GPCR) 中の機能獲得型の遺伝子突然変異；
- c . G タンパク質 G_s の α - サブユニットをコード化する、GNAS1 遺伝子内の活性化突然変異；または
- d . 細菌毒素。

【請求項 16】

病気は癌である、請求項 12 から 15 のいずれか 1 項記載の、使用のための化合物。

【請求項 17】

癌は前立腺癌である、請求項 16 記載の、使用のための化合物。

【請求項 18】

病気は以下である、請求項 12 から 15 のいずれか 1 項記載の、使用のための化合物：

- a . 下垂体腺腫、クッシング病、腎多嚢胞病または多嚢胞性肝疾患；
- b . 甲状腺機能亢進症、ヤンセン骨幹端軟骨異形成症、上皮小体機能亢進症または家族性男性限定性早熟症；
- c . マククーン - オルブライト症候群；
- d . コレラ、百日咳、炭疽菌または結核；
- e . HIV、AIDS または分類不能型免疫不全 (CVID)；
- f . 黒色腫、膵臓癌、白血病、前立腺癌、副腎皮質の腫瘍、精巣癌、原発性色素性結節状副腎皮質病変 (PPNAD) またはカ - ニ - 複合；
- g . 常染色体優性多発性嚢胞腎症 (ADPKD) または常染色体劣性多発性嚢胞腎症 (ARPKD)；
- h . ヤングタイプ 5 の成人発症型糖尿病 (MODY5)；または
- i . 心臓肥大。