

【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11月25日(2021.11.25)

【公表番号】特表2021-500335(P2021-500335A)

【公表日】令和3年1月7日(2021.1.7)

【年通号数】公開・登録公報2021-001

【出願番号】特願2020-521600(P2020-521600)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/282 (2006.01)

A 6 1 K 33/24 (2019.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/282

A 6 1 K 33/24

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/501

G 0 1 N 33/53 Y

G 0 1 N 33/574 D

【手続補正書】

【提出日】令和3年10月14日(2021.10.14)

【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】

免疫組織化学染色による100以下の組織病理学的スコア(Hスコア)での定義において、癌細胞が低レベルのアスパラギンシンターゼ(ASNase)を発現する対象における癌を治療するために用いられるグルタチオン低下薬。

【請求項2】

前記グルタチオン低下薬が、グルタミナーゼ-1(GLS-1)に対して選択的であるグルタミナーゼ(GLS)阻害薬である請求項1に記載のグルタチオン低下薬。

【請求項3】

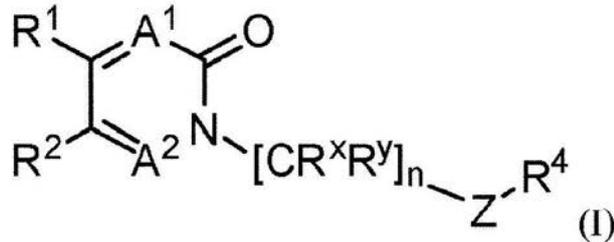
前記癌が、膀胱癌、骨髄癌、乳癌、中枢神経系の癌、子宮頸癌、結腸癌、子宮内膜癌、胃系の癌、頭頸部癌、腎臓癌、白血病、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、筋肉癌、卵巣癌、膵臓

癌、前立腺癌、皮膚癌、甲状腺癌又はこれらの変異型から選択される請求項 1 又は 2 に記載のグルタチオン低下薬。

【請求項 4】

前記 G L S - 1 阻害薬が、式 (I) で表される化合物又はその塩を有する請求項 2 に記載のグルタチオン低下薬。

【化 1】



(式中、

n は 3、4、及び 5 から選択され；

各 R^x 及び R^y は、アルキル、シアノ、H、及びハロから独立して選択され、ここで、2 つの R^x 基はこれらが結合する原子と一緒に、任意選択的にシクロアルキル環を形成し；

A^1 及び A^2 は、C - H、C - F、及び N から独立して選択され；

R^1 及び R^4 は、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、H、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、 $\text{C}(\text{R}^3)_2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{R}^3)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{C}(\text{R}^3)_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^3\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{NR}^3\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 SR^3 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ から独立して選択され、ここで、各 R^1 及び R^4 は、任意選択的に 0 ~ 3 個の R^2 基によって置換されていてもよく；

R^2 は、アルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、シクロアルキル、H、ハロ、及びハロアルキルから選択され、ここで、 R^1 及び R^2 はこれらが結合する原子と一緒に、任意選択的にアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意選択的に 0 ~ 3 個の R^2 基によって置換されていてもよく；

各 R^3 は、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、H、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、及びヒドロキシルから独立して選択され、ここで、各 R^3 は、任意選択的に 0 ~ 3 個の R^2 基によって置換されていてもよく、2 つの R^3 基はこれらが結合する原子と一緒に、任意選択的にアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意選択的に 0 ~ 3 個の R^2 基によって置換されていてもよく；

各 R^2 基は、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシアリールアルキル、アルコキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキルアルキル、アルコキシハロアルキル、アルコキシヘテロアリール、アルコキシヘテロアリールアルキル、アルコキシヘテロシクロアルキル、アルコキシヘテロシクロアルキルアルキル、アルキル、アルキルアリール、アルキルアリールアルキル、アルキルシクロアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、アルキルヘテロアリール、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクロアルキル、アルキルヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アリールハロアルキル、アリールオ

キシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルキルハロアルキル、シクロアルキルオキシ、H、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ハロアルコキシアリール、ハロアルコキシアリールアルキル、ハロアルコキシシクロアルキル、ハロアルコキシシクロアルキルアルキル、ハロアルコキシヘテロアリール、ハロアルコキシヘテロアリールアルキル、ハロアルコキシヘテロシクロアルキル、ハロアルコキシヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルキルアリール、ハロアルキルアリールアルキル、ハロアルキルシクロアルキル、ハロアルキルシクロアルキルアルキル、ハロアルキルヘテロアリール、ハロアルキルヘテロアリールアルキル、ハロアルキルヘテロシクロアルキル、ハロアルキルヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアリール、ハロアリールアルキル、ハロアリールアルキルオキシ、ハロアリールオキシ、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルキルアルキル、ハロシクロアルキルアルキルオキシ、ハロシクロアルキルオキシ、ハロヘテロアリール、ハロヘテロアリールアルキル、ハロヘテロアリールアルキルオキシ、ハロヘテロアリールオキシ、ハロヘテロシクロアルキル、ハロヘテロシクロアルキルアルキル、ハロヘテロシクロアルキルアルキルオキシ、ハロヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールハロアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルハロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヒドロキシル、オキソ、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)OC(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6S(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6S(O)_2C(R^6)_3$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)_2N(R^6)_2$ 、 $C(O)C(R^6)_3$ 、 $SC(R^6)_3$ 、 $S(O)C(R^6)_3$ 、及び $S(O)_2C(R^6)_3$ から独立して選択され；

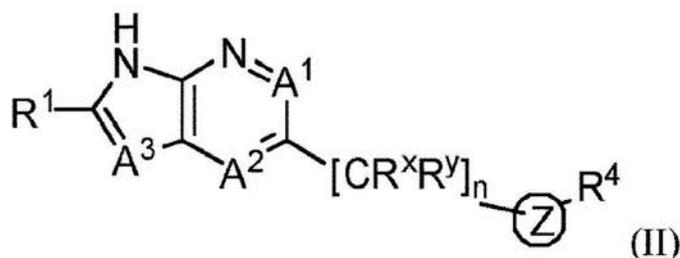
各 R^6 は、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、H、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、及びヒドロキシルから独立して選択され、ここで、2つの R^6 基はこれらが結合する原子と一緒に、任意選択的にアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意選択的に0~3個の R^x 基によって置換されていてもよく；

Zは、任意選択的に置換され得るヘテロアリールである。)

【請求項5】

前記GLS-1阻害薬が式(II)で表される化合物又はその塩を有する請求項2に記載のグルタチオン低下薬。

【化2】



(式中、

nは3、4、及び5から選択され；

各 R^x 及び R^y は、アルキル、シアノ、H、及びハロから独立して選択され、ここで、2つの R^x 基はこれらが結合する原子と一緒に、任意選択的にシクロアルキル環を形成し；

A^1 及び A^2 は、N及びCHから独立して選択され；

A^3 は、N及び CR^2 から選択され；

R^1 は、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、H、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、 $C(O)N(R^3)_2$ 、及び $C(O)C(R^3)_3$ から選択され、ここで、 R^1 は、任意選択的に0～3個の R^2 基によって置換されていてもよく；

R^2 は、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、H、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $C(O)C(R^3)_3$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC(R^3)_3$ から選択され、ここで、 R^1 及び R^2 はこれらが結合する原子と一緒に、任意選択的にアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意選択的に0～3個の R^2 基によって置換されていてもよく；

各 R^3 は、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、H、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、及びヒドロキシルから独立して選択され、ここで、各 R^3 は、任意選択的に0～3個の R^2 基によって置換されていてもよく、2つの R^3 基はこれらが結合する原子と一緒に、任意選択的にアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意選択的に0～3個の R^2 基によって置換されていてもよく；

R^4 は、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、H、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、 $N(R^3)_2$ 、 $NR^3C(O)C(R^3)_3$ 、 $NR^3C(O)OC(R^3)_3$ 、 $NR^3C(O)N(R^3)_2$ 、 $NR^3S(O)C(R^3)_3$ 、 $NR^3S(O)_2C(R^3)_3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $S(O)N(R^3)_2$ 、 $S(O)_2N(R^3)_2$ 、 $C(O)C(R^3)_3$ 、 $SC(R^3)_3$ 、 $S(O)C(R^3)_3$ 、及び $S(O)_2C(R^3)_3$ から選択され、ここで、 R^4 は、任意選択的に0～3個の R^2 基によって置換されていてもよく；

各 R^2 基は、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6C(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)OC(R^6)_3$ 、 $NR^6C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6S(O)C(R^6)_3$ 、 $NR^6S(O)_2C(R^6)_3$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)N(R^6)_2$ 、 $S(O)_2N(R^6)_2$ 、 $C(O)C(R^6)_3$ 、 $SC(R^6)_3$ 、 $S(O)C(R^6)_3$ 、及び $S(O)_2C(R^6)_3$ から独立して選択され；

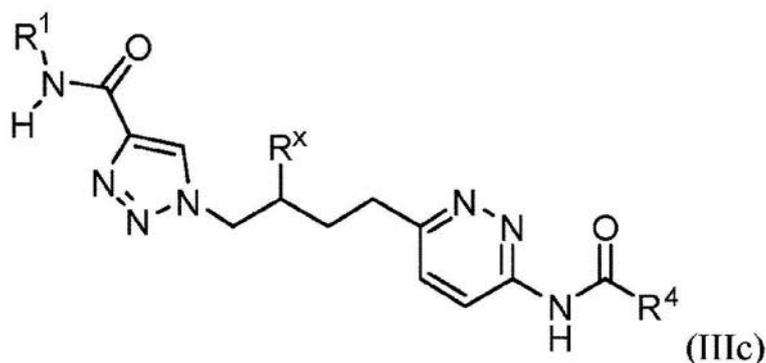
各 R^6 は、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、H、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、及びヒドロキシルから独立して選択され、ここで、2つの R^6 基はこれらが結合する原子と一緒に、任意選択的にアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意選択的に0～3個の R^x 基によって置換されていてもよく；

Zは、任意選択的に置換され得るヘテロアリールである。)

【請求項6】

前記GLS-1阻害薬が式(I I I c)で表される化合物又はその塩を有する請求項2に記載のグルタチオン低下薬。

【化3】



(式中、

R^x は、フルオロ及びHから選択され；

R^1 は、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、H、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、ここで、 R^1 は、任意選択的に1～3個の R^2 基によって置換されていてもよく；

各 R^4 は、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、H、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、及びヒドロキシルから独立して選択され、ここで、 R^4 は、任意選択的に1～3個の R^2 基によって置換されていてもよく；

各 R^2 基は、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシアリールアルキル、アルコキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキルアルキル、アルコキシハロアルキル、アルコキシヘテロアリール、アルコキシヘテロアリールアルキル、アルコキシヘテロシクロアルキル、アルコキシヘテロシクロアルキルアルキル、アルキル、アルキルアリール、アルキルアリールアルキル、アルキルシクロアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、アルキルヘテロアリール、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクロアルキル、アルキルヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アリールハロアルキル、アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルキルハロアルキル、シクロアルキルオキシ、H、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ハロアルコキシアリール、ハロアルコキシアリールアルキル、ハロアルコキシシクロアルキル、ハロアルコキシシクロアルキルアルキル、ハロアルコキシヘテロアリール、ハロアルコキシヘテロアリールアルキル、ハロアルコキシヘテロシクロアルキル、ハロアルコキシヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルキルアリール、ハロアルキルアリールアルキル、ハロアルキルシクロアルキル、ハロアルキルシクロアルキルアルキル、ハロアルキルヘテロアリール、ハロアルキルヘテロアリールアルキル、ハロアルキルヘテロシクロアルキル、ハロアルキルヘテロシクロアルキルアルキル、ハロアリール、ハロアリールアルキル、ハロアリールアルキルオキシ、ハロアリールオキシ、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルキルアルキル、ハロシクロアルキルアルキルオキシ、ハロシクロアルキルオキシ、ハロヘテロアリール、ハロヘテロアリールアルキル、ハロヘテロアリールアルキルオキシ、ハロヘテロアリールオキシ、ハロヘテロシクロアルキル、ハロヘテロシクロアルキルアルキル、ハロヘテロシクロアルキルアルキルオキシ、ハロヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールハロアルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルハロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヒドロキシル、オキソ、 $N(R^5)_2$ 、 $NR^5C(O)R^5$ 、 $NR^5C(O)OR^5$ 、 $NR^5C(O)$

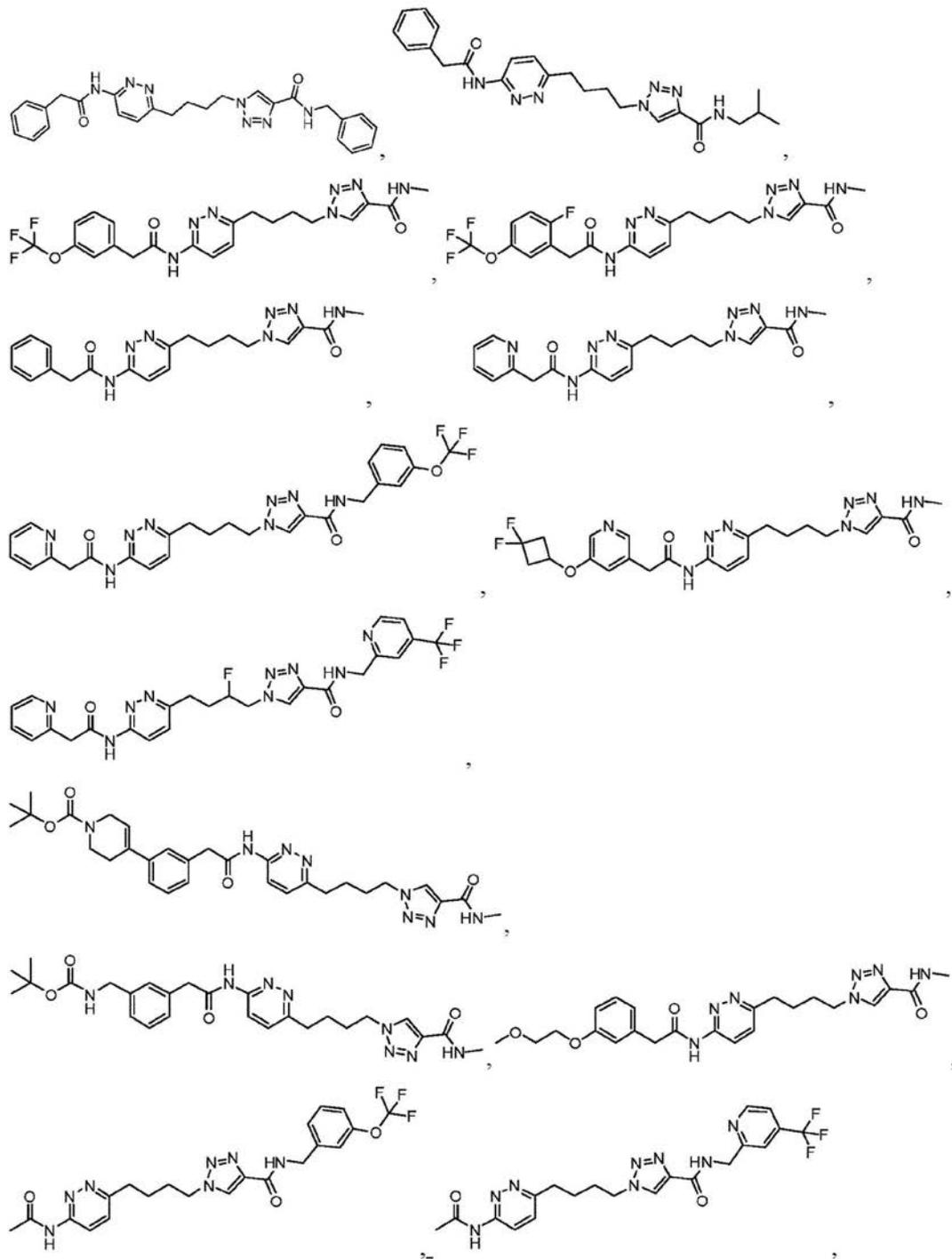
$N(R^5)_2$ 、 $NR^5S(O)R^5$ 、 $NR^5S(O)_2R^5$ 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)N(R^5)_2$ 、 $S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 SR^5 、 $S(O)R^5$ 、及び $S(O)_2R^5$ から独立して選択され；そして

各 R^5 は、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、H、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、ここで、2つの R^5 基はこれらが結合する原子と一緒に、任意選択的にアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意選択的に1～3個の R^x 基によって置換されていてもよい)

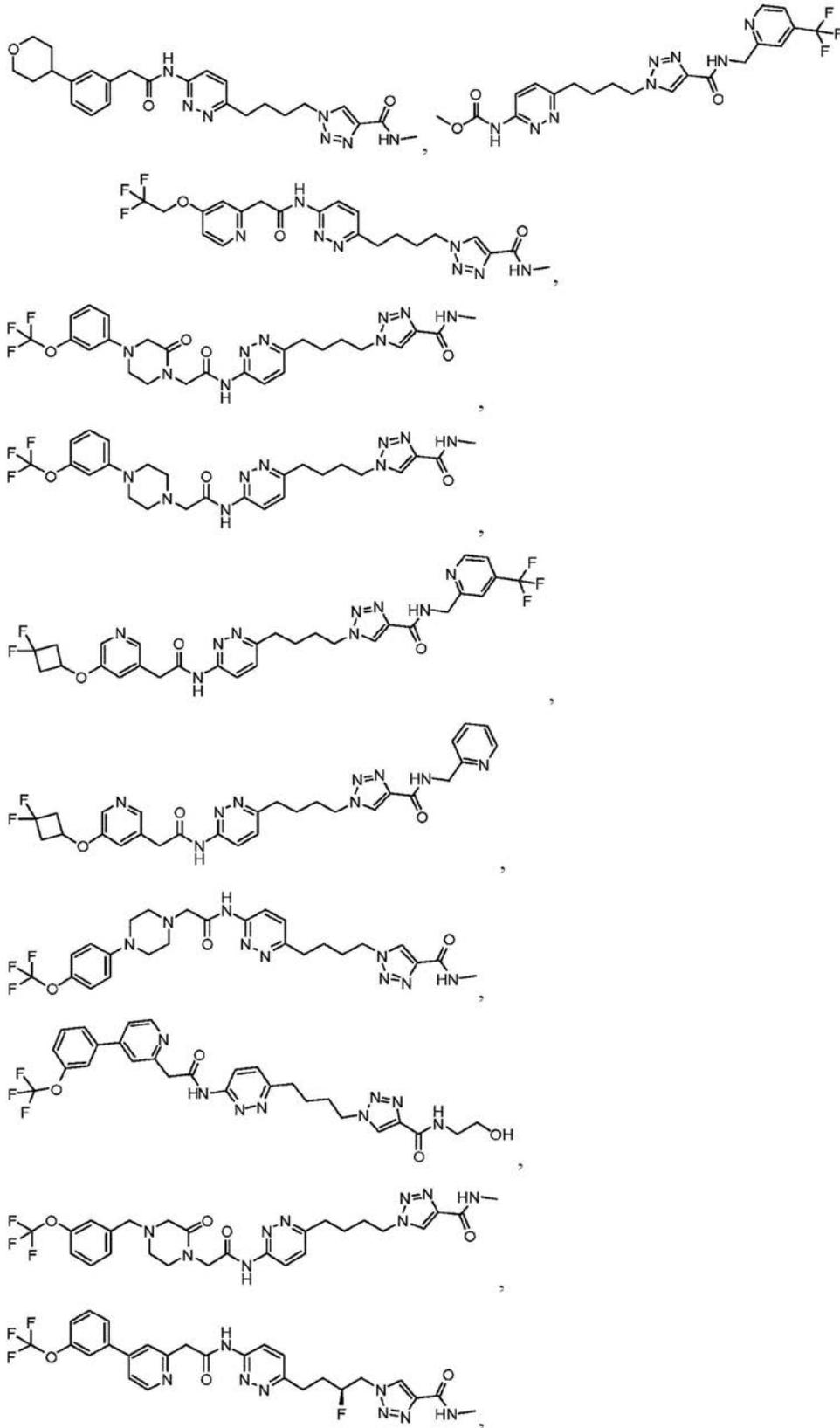
【請求項7】

前記GLS-1阻害薬が、以下の化合物又はこれらの塩から選択される請求項2に記載のグルタチオン低下薬。

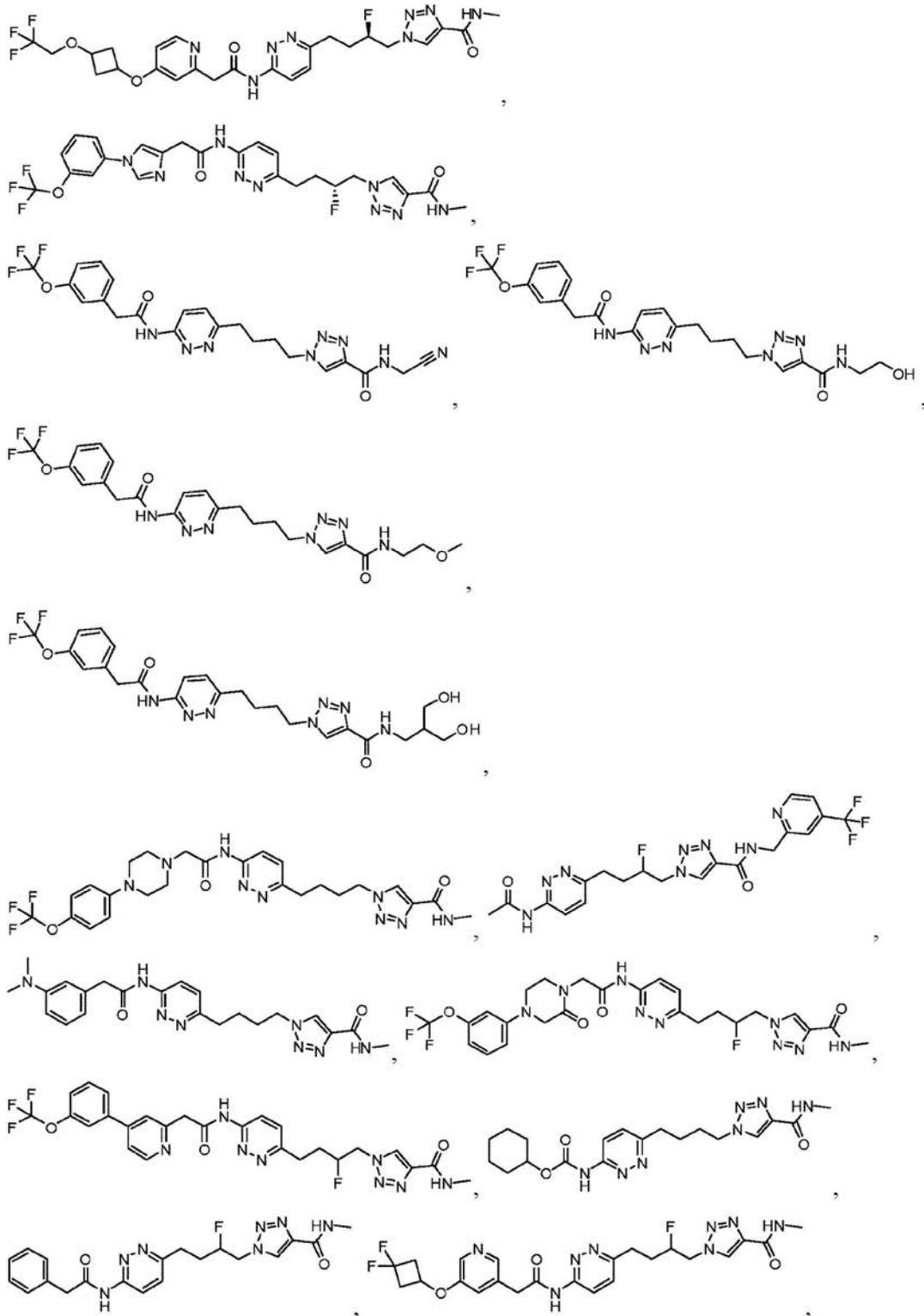
【化 4】



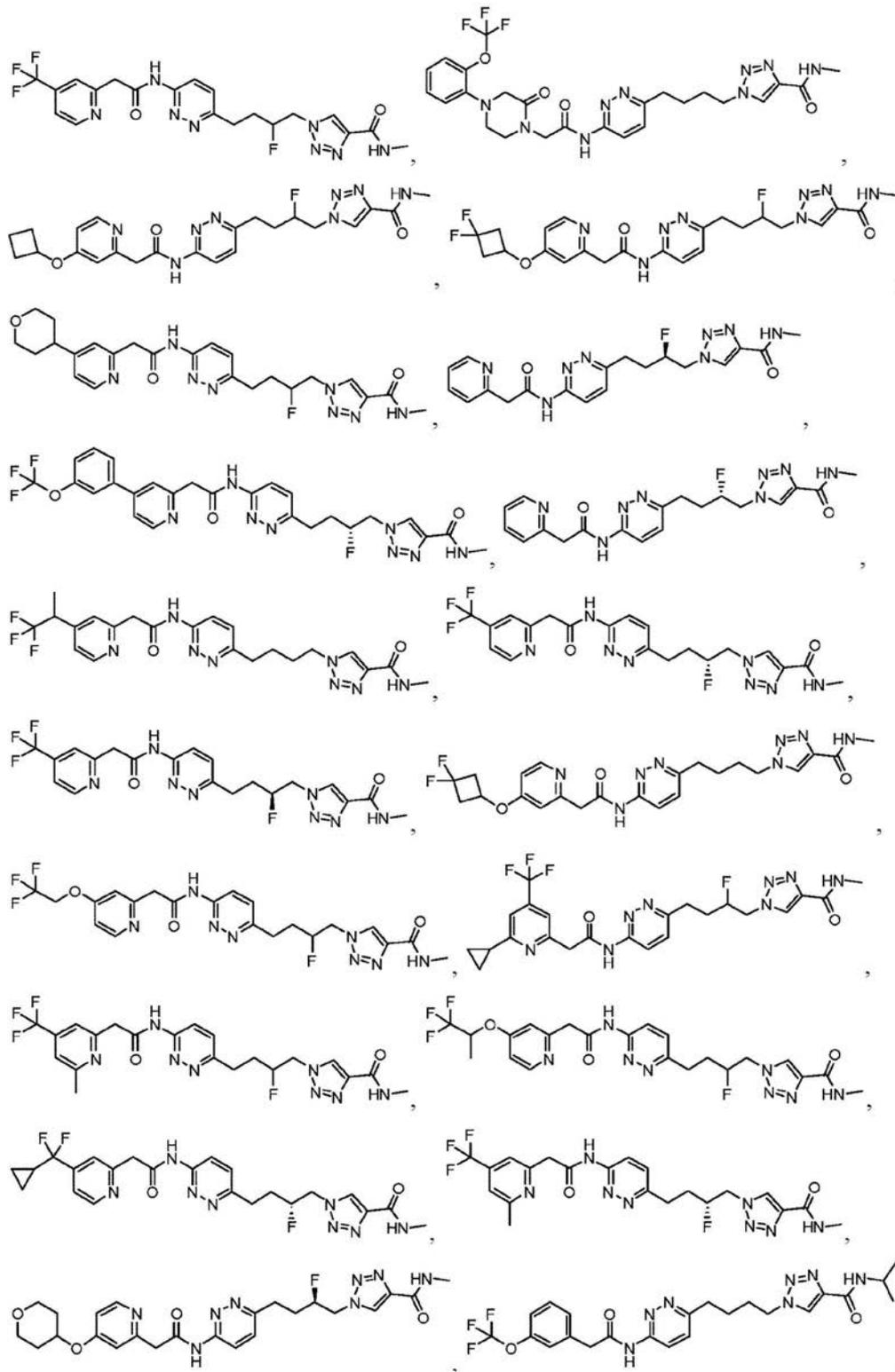
【化 6】



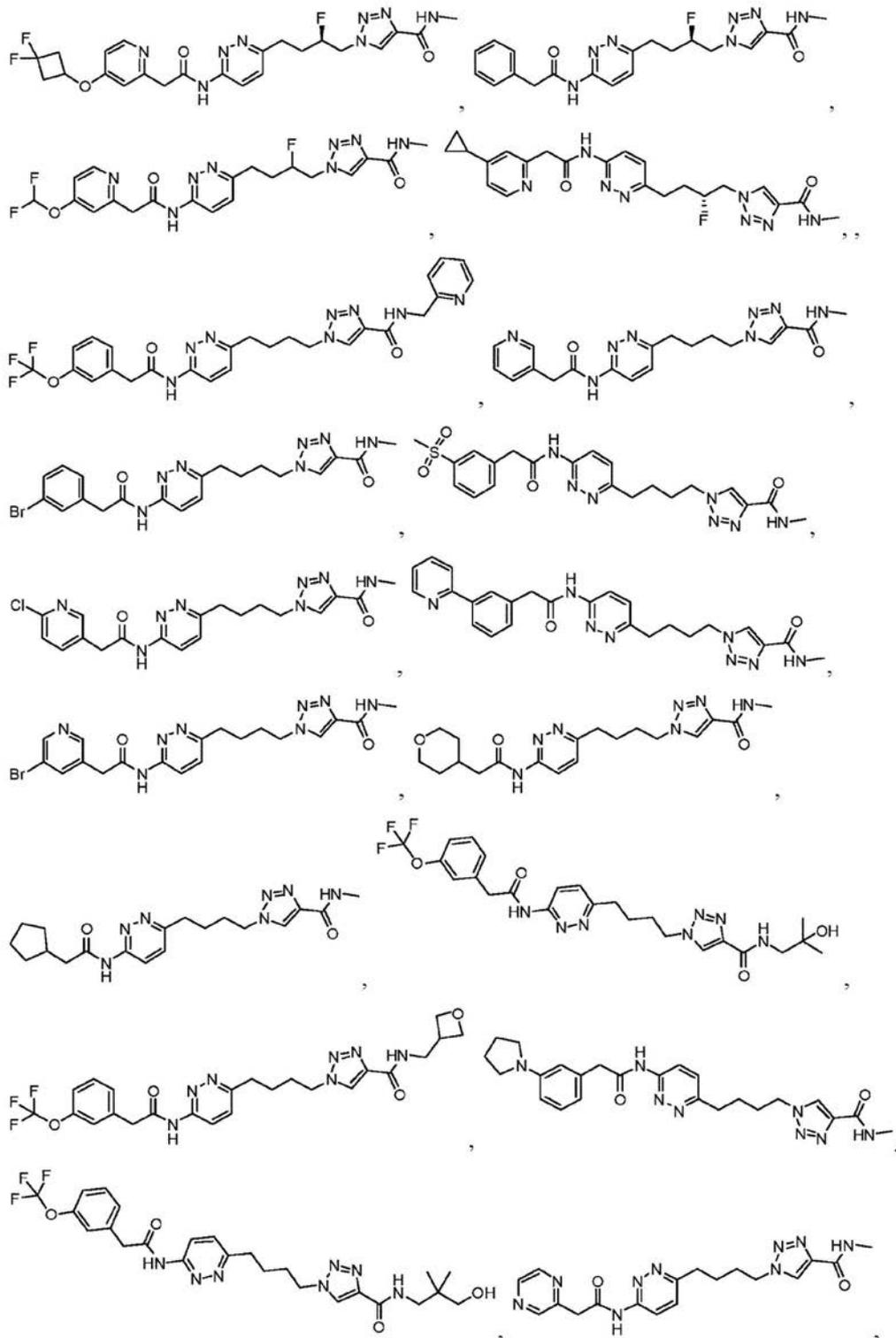
【化 7】



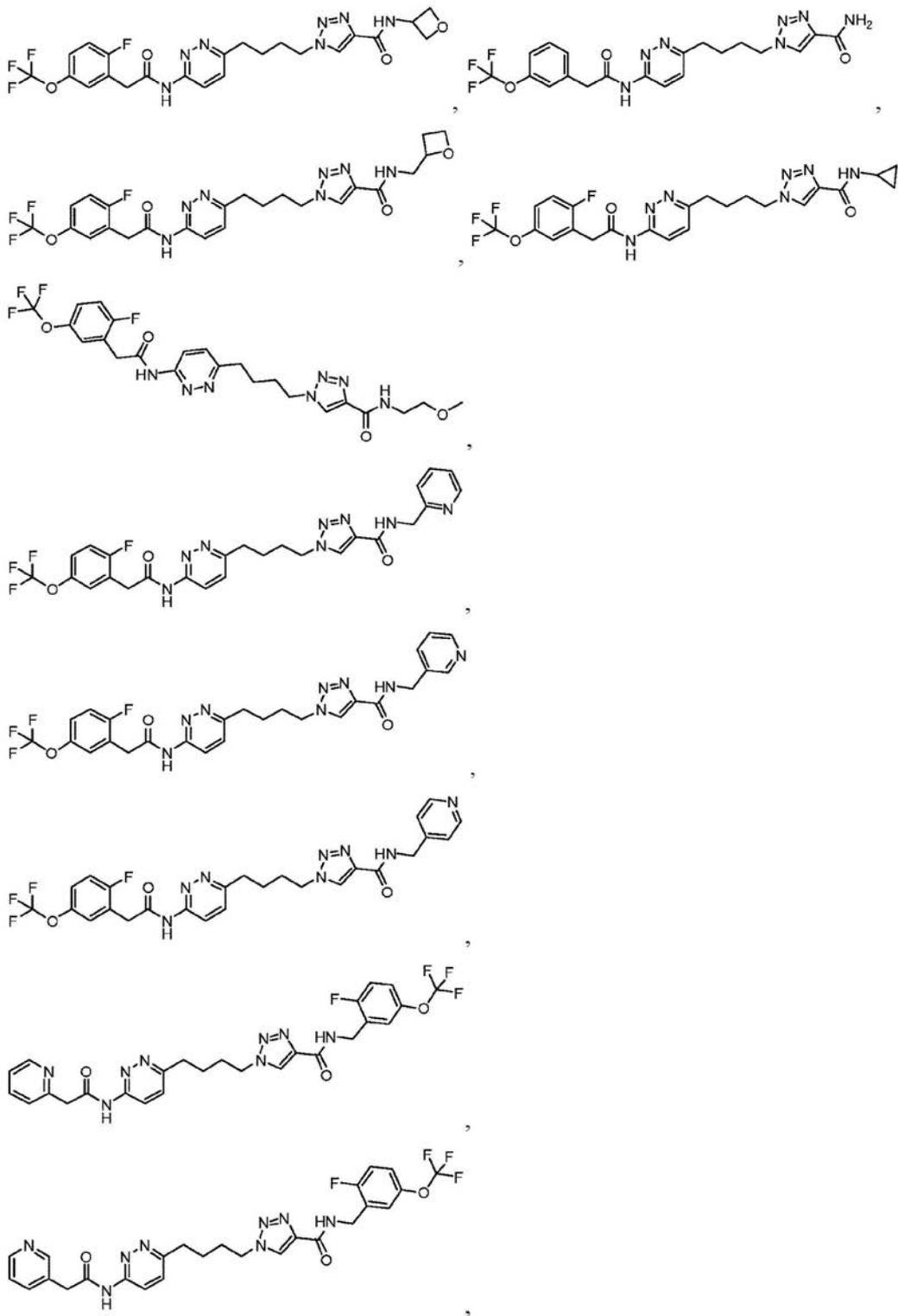
【化 8】



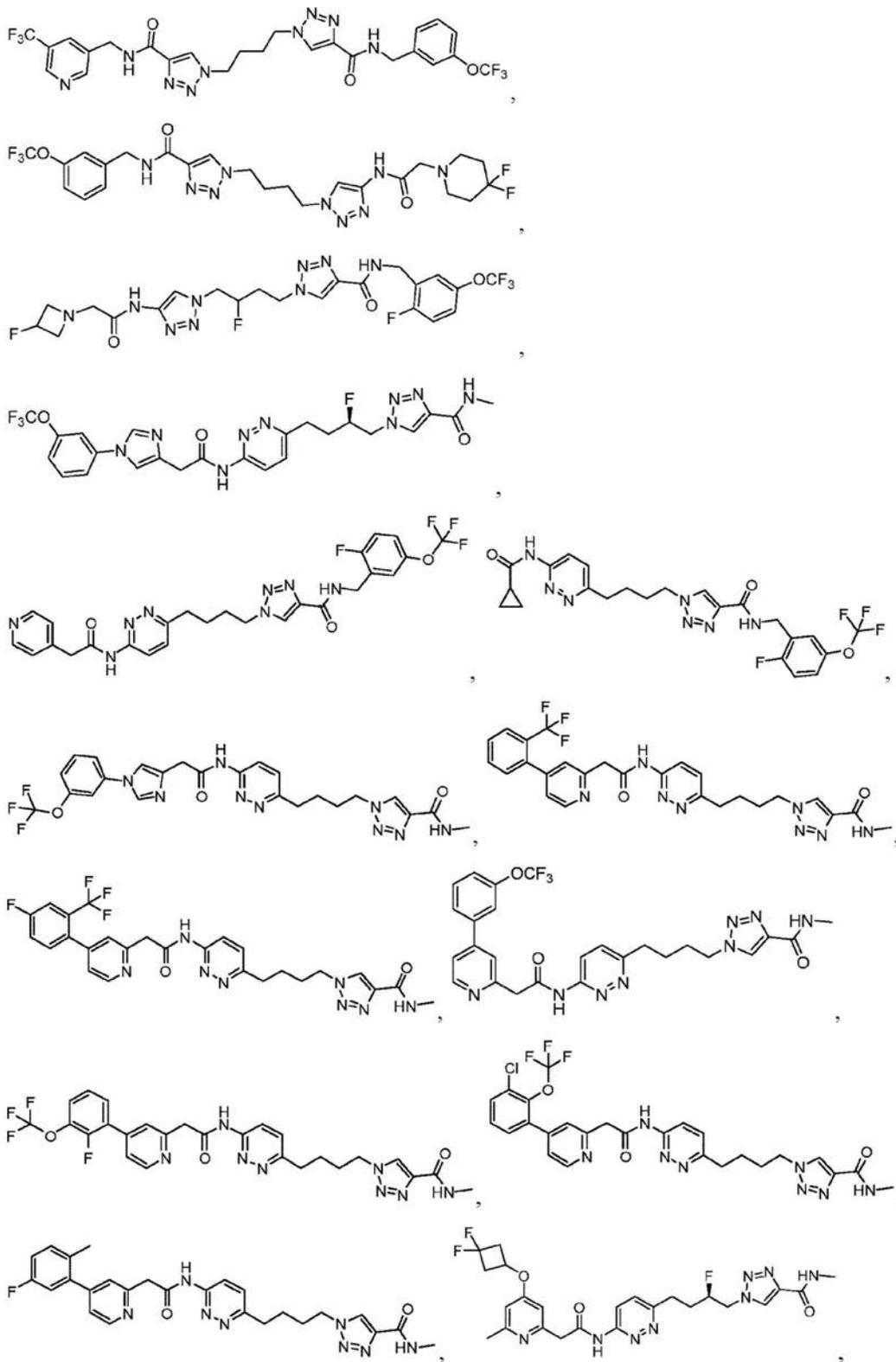
【化 9】



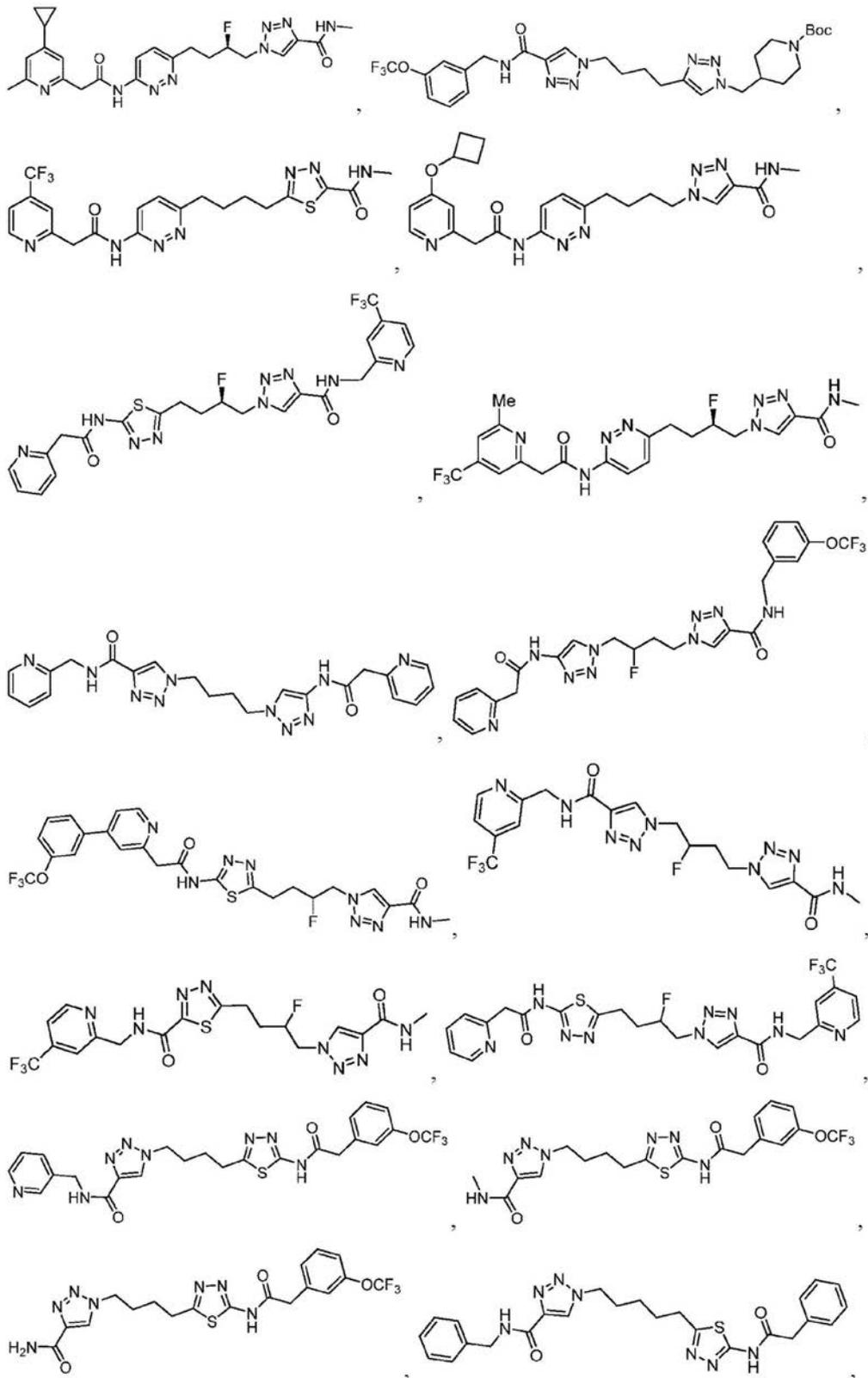
【化 10】



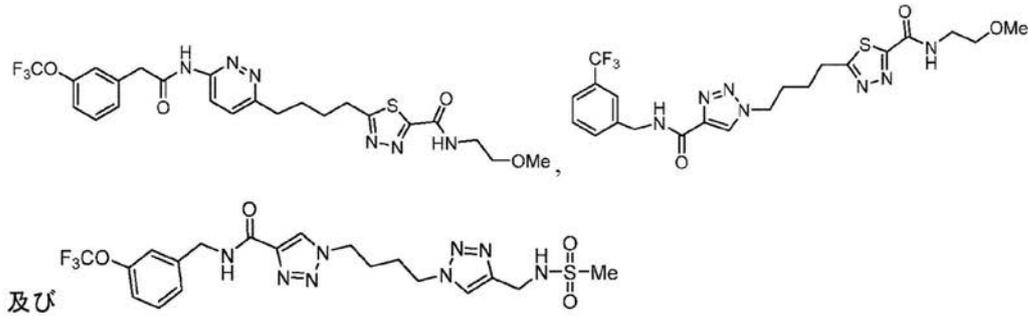
【化 1 1】



【化 1 2】



【化 1 3】



【請求項 8】

前記 G L S - 1 阻害薬が、以下の化合物又はこれらの塩及び多形体から選択される請求項 2 に記載のグルタチオン低下薬。

a) (S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - N - (5 - (4 - (6 - (2 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル) ブチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

b) N , N ' - (5 , 5 ' - (2 , 2 ' - チオビス (エタン - 2 , 1 - ジイル)) ビス (1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 5 , 2 - ジイル)) ビス (2 - フェニルアセトアミド) 、別名 B P T E S 、

c) 2 - (ピリジン - 2 - イル) - N - { 5 - [4 - (6 - { 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アセトアミド } ピリダジン - 3 - イル) ブチル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル } アセトアミド、別名 C B - 8 3 9 、

d) N , N ' - (5 , 5 ' - (2 , 2 ' - スルホニルビス (エタン - 2 , 1 - ジイル)) ビス (1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 5 , 2 - ジイル)) ビス (2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド) 、

e) N - メチル - 1 - { 4 - [6 - (2 - { 4 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル] ブチル } - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

f) 1 - (2 - フルオロ - 4 - (5 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ブチル) - N - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

g) 1 - (2 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル) ブチル) - N - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

h) N - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 5 - (3 - (6 - (2 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - カルボキサミド、

i) (R) - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - (4 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル) ブチル) - N - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

j) (R) - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル) ブチル) - N - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

k) (R) - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - (6 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル) ブチル) - N - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

l) (R) - 1 - (4 - (6 - (2 - (4 - (シクロプロピルジフルオロメチル) ピリ

ジン - 2 - イル) アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル) - 2 - フルオロブチル) - N - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

m) (R) - 1 - (4 - (6 - (2 - (4 - (3, 3 - ジフルオロシクロブトキシ) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル) - 2 - フルオロブチル) - N - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

n) (R) - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - (1 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル) ブチル) - N - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

) 1 - (4 - (6 - (2 - (4 - シクロブトキシピリジン - 2 - イル) アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル) ブチル) - N - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

p) 1 - (4 - (6 - (2 - (4 - シクロブトキシピリジン - 2 - イル) アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル) - 2 - フルオロブチル) - N - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

q) 1 - (4 - (6 - (2 - (4 - (3, 3 - ジフルオロシクロブトキシ) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル) ブチル) - N - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

r) 1 - (4 - (6 - (2 - (4 - (3, 3 - ジフルオロシクロブトキシ) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル) - 2 - フルオロブチル) - N - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

s) (R) - 1 - (4 - (6 - (2 - (4 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル) - 2 - フルオロブチル) - N - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

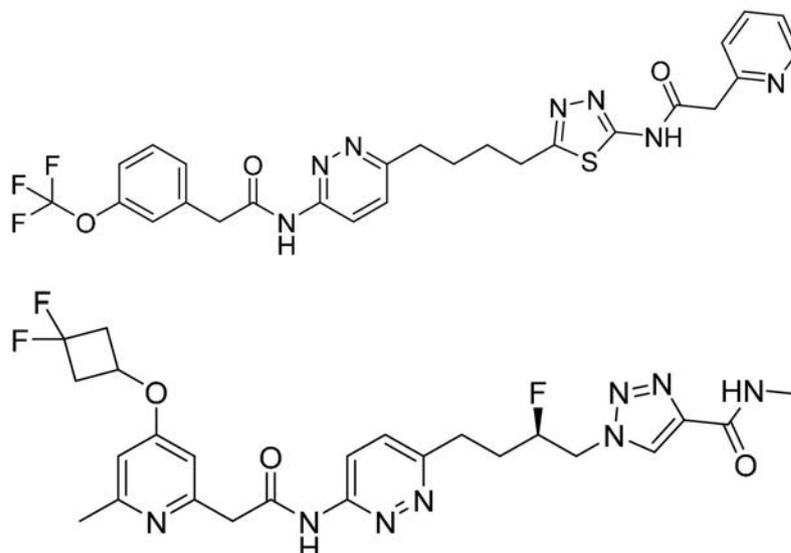
t) 5 - (3 - (6 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド) ピリダジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - カルボキサミド、及び

u) N, N' - (5, 5' - (シクロヘキサン - 1, 3 - ジイル) ビス(1, 3, 4 - チアジアゾール - 5, 2 - ジイル)) ビス(2 - フェニルアセトアミド)(1 S, 3 S 及び 1 R, 2 R エナンチオマーの両方又は一方)。

【請求項 9】

前記 G L S - 1 阻害薬が、以下の化合物又はそれらの塩から選択される請求項 2 に記載のグルタチオン低下薬。

【化 1 4】



【請求項 10】

別の薬学的に活性な化合物をさらに含む請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のグルタチオン低下薬。

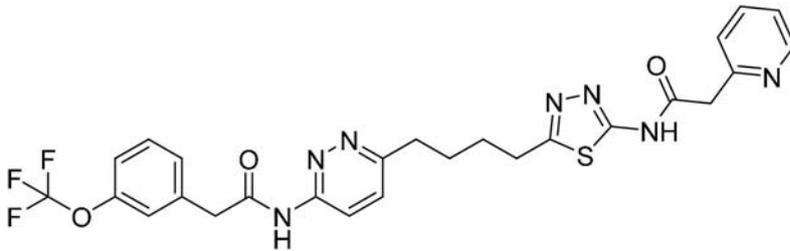
【請求項 11】

前記別の薬学的に活性な化合物が抗癌剤である請求項 10 に記載のグルタチオン低下薬。

【請求項 12】

前記 G L S - 1 阻害薬が、以下の化合物又はその塩から選択される請求項 2 に記載のグルタチオン低下薬。

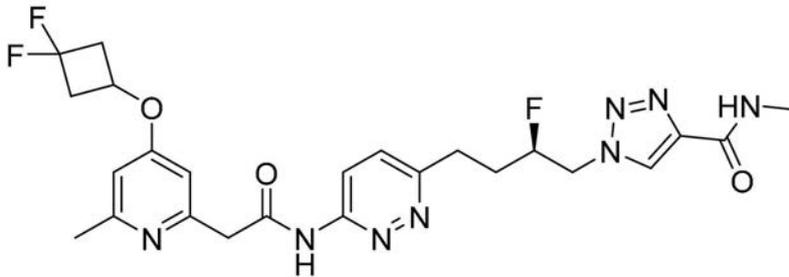
【化 15】



【請求項 13】

前記 G L S - 1 阻害薬が、以下の化合物又はその塩から選択される請求項 2 に記載のグルタチオン低下薬。

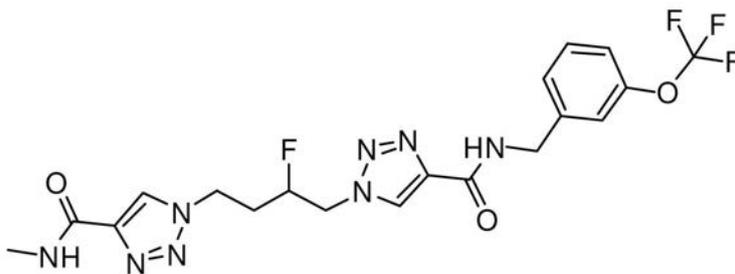
【化 16】



【請求項 14】

前記 G L S - 1 阻害薬が、以下の化合物又はその塩から選択される請求項 2 に記載のグルタチオン低下薬。

【化 17】



【請求項 15】

前記 G L S - 1 阻害薬が、以下の化合物又はその塩から選択される請求項 2 に記載のグルタチオン低下薬。

【化 1 8】

