

【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5年7月25日(2023.7.25)

【国際公開番号】WO2021/014172

【公表番号】特表2022-541638(P2022-541638A)

【公表日】令和4年9月26日(2022.9.26)

【年通号数】公開公報(特許)2022-176

【出願番号】特願2022-504580(P2022-504580)

【国際特許分類】

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 1 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 / 1 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 7 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 1 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 / 1 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 0 5 / 1 4 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 5 7 3 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2 C S P

A 6 1 P 1 / 0 2

A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 1 / 0 0

A 6 1 P 1 / 1 6

A 6 1 P 2 7 / 0 2

A 6 1 P 1 1 / 0 6

A 6 1 P 1 / 1 4

A 6 1 P 1 / 1 0

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 2 1

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9

C 0 7 D 4 0 5 / 1 4

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1

A 6 1 K 3 1 / 5 7 3

【手続補正書】

【提出日】令和5年7月14日(2023.7.14)

【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

10

20

30

40

50

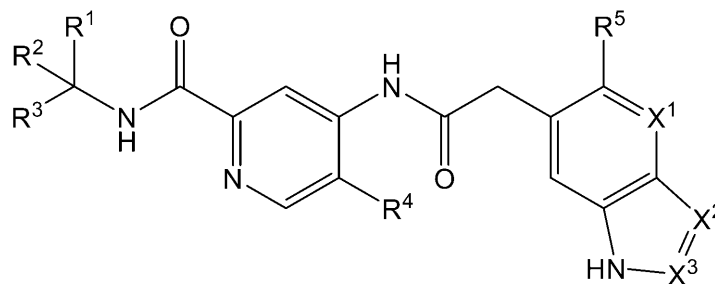
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

その全ての互変異性形態、全てのエナンチオマー、同位体バリエーション、ならびに塩および溶媒和物を含む、一般式 (I) の化合物：



(I)

10

20

30

40

50

(式中、

R¹ は、H、エチニル、CN、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、ジクロロフルオロメチルおよびヒドロキシメチルから選択され、

R² は、メチルおよびCH₂OHから選択され、

R³ は、Hおよびメチルから選択され、あるいは

R² および R³ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、R¹ 基に加えて、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、ハロおよびOHから選択される1つまたは複数の置換基で置換されているもよい3員~10員の炭素環式環系または酸素含有複素環式環系を形成し、あるいは

R¹、R² および R³ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって組み合わせり、OH、ハロ、C₁~4アルキルおよびC₁~4ハロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されているもよい5員~8員の架橋炭素環式環系または複素環式環系を形成し、

R⁴ は、Hまたはハロであり、

R⁵ は、H、ハロ、CNならびにハロおよびOHから選択される1つまたは複数の置換基で置換されているもよいC₁~4アルキルから選択され、

X¹ は、CR⁶またはNであり、

R⁶ は、H、ハロ、CNならびにハロおよびOHから選択される1つまたは複数の置換基で置換されているもよいC₁~4アルキルから選択され、

X² は、CR⁷またはNであり、

R⁷ は、H、ハロ、CN；ハロおよびOHから選択される1つもしくは複数の置換基で置換されているもよい3員~7員の炭素環式環系もしくは複素環式環系；またはハロ、OHならびにハロおよびOHから選択される1つもしくは複数の置換基で置換されているもよい3員~7員の炭素環式環系もしくは複素環式環系から選択される1つもしくは複数の置換基で置換されているもよいC₁~4アルキルであり、

X³ は、CR⁸またはNであり、

R⁸ は、H、ハロ、CNならびにハロおよびOHから選択される1つまたは複数の置換基で置換されているもよいC₁~4アルキルから選択される)。

【請求項 2】

R¹ が、H、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチニルまたはCNである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R² がメチルであり、R³ がメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ が、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチニルまたは CN である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R² および R³ が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、請求項 1 に定義されている、置換されていてもよい 3 員 ~ 10 員の炭素環式環系または酸素含有複素環式環系を形成する、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R² および R³ が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換 (R¹ 基を除く) または R¹ 基に加えてメチルおよびフルオロから選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されている、3 員 ~ 10 員の炭素環式環系または酸素含有複素環式環系を形成する、請求項 5 に記載の化合物。

10

【請求項 7】

R¹、R² および R³ が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって組み合わせり、5 員 ~ 8 員の架橋炭素環式環系または複素環式環系を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R⁴ が H である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

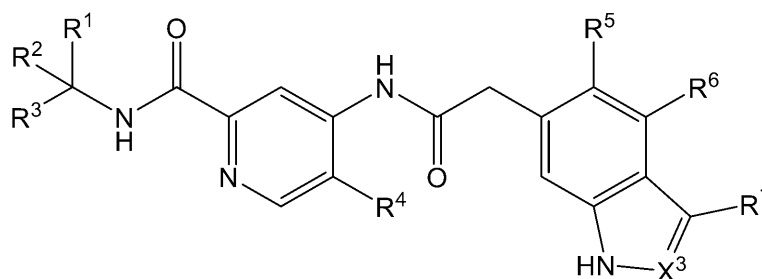
【請求項 9】

R⁵ が、H、フルオロまたはクロロであり；かつ / あるいは
X¹ が C R⁶ であり、R⁶ が、H またはハロであり；かつ / あるいは
X² が、C R⁷ であり、R⁷ が、H；OH で置換されていてもよい C₁ ~ 3 アルキル；O
H で置換されていてもよい C₁ ~ 3 ハロアルキル、3 員 ~ 6 員の炭素環式環系もしくは複素環式環系で置換されているメチル；または 3 員 ~ 6 員の炭素環式環系もしくは複素環式環系であり；かつ / あるいは
X³ が N である、
請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 10】

一般式 (I a) の化合物：

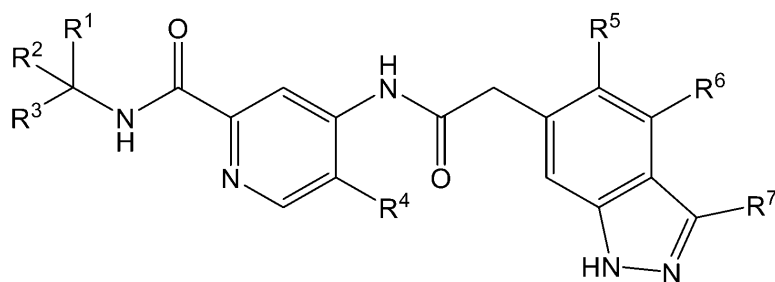


(I a)

30

(式中、X³、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ は、請求項 1 で定義された通りである)；または
一般式 (I b) の化合物：

40

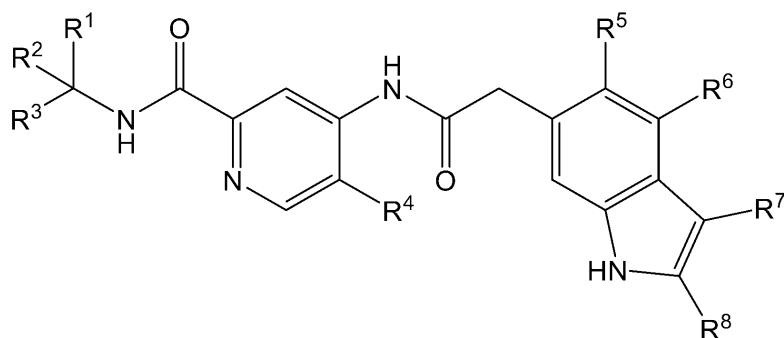


(I b)

10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、請求項1で定義された通りである) ; または

一般式(I c)の化合物 :



(I c)

20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、請求項1で定義された通りである)

である、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項11】

R^5 、 R^6 および R^7 のうちの少なくとも1つがHである、請求項10に記載の化合物

。

【請求項12】

R^5 がHであり、 R^6 がHであるか ; または
 R^6 がHであり、 R^5 がHであるか ; または
 R^5 がHであり、 R^6 および R^7 の両方がHであるか ; または
 R^6 がHであり、 R^5 および R^7 の両方がHであるか ; または
 R^7 がH以外であり、 R^5 および R^6 の両方がHである、
 請求項11に記載の化合物。

40

【請求項13】

N - (1, 1 - ジメチルプロパ - 2 - イニル) - 4 - [[2 - (1H - インドール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物1) ;
 4 - [[2 - (1H - インドール - 6 - イル) アセチル] アミノ] - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物1.1) ;
 N - tert - ブチル - 4 - [[2 - (1H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物2) ;
 N - (1 - シアノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - [[2 - (1H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物2.1) ;
 N - (1, 1 - ジメチルプロパ - 2 - イニル) - 4 - [[2 - (1H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物3) ;

50

- N - (1 - エチニルシクロペンチル) - 4 - [[2 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 4) ;
- 4 - [[2 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 4 . 1) ;
- 4 - [[2 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 4 . 2) ;
- N - (3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロブチル) - 4 - [[2 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 4 . 3) ;
- N - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 4 - [[2 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 5) ;
- 4 - [[2 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロブチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 5 . 1) ;
- N - (3 - フルオロ - 3 - メチル - シクロブチル) - 4 - [[2 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 5 . 2) ;
- N - (2 , 2 - ジフルオロシクロペンチル) - 4 - [[2 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 5 . 3) ;
- N - (4 - シアノテトラヒドロピラン - 4 - イル) - 4 - [[2 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 5 . 4) ;
- N - tert - ブチル - 4 - [[2 - (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 6) ;
- 4 - [[2 - (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 6 . 1) ;
- N - (2 , 2 - ジフルオロシクロペンチル) - 4 - [[2 - (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 6 . 2) ;
- 4 - [[2 - (4 - クロロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 6 . 3) ;
- 4 - [[2 - (4 - クロロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] - N - (1 - エチニルシクロペンチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 6 . 4) ;
- N - tert - ブチル - 4 - [[2 - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 7) ;
- N - tert - ブチル - 4 - [[2 - (5 - クロロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 7 . 1) ;
- N - tert - ブチル - 4 - [[2 - (4 - クロロ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 7 . 2) ;
- N - tert - ブチル - 4 - [[2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル] アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 8) ;
- N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] - 4 - [[2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル] アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 8 . 1) ;
- N - tert - ブチル - 4 - [[2 - (3 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 9) ;
- 4 - [[2 - (3 - テトラヒドロフラン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 9 . 1) ;
- 4 - [[2 - [3 - (モルホリノメチル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル] アセチル]

アミノ] - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) ピリジン - 2 -
 - カルボキサミド (化合物 1 0) ;
 4 - [[2 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] - N - (3 - メチル
 オキサタン - 3 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 1) ;
 4 - [[2 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] - N - (2 - オキサ
 スピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 1 . 1
) ;
 4 - [[2 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] - N - [4 - (トリ
 フルオロメチル) テトラヒドロピラン - 4 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化
 合物 1 1 . 2) ;
 4 - [[2 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] - N - [3 - (トリ
 フルオロメチル) オキサタン - 3 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 1 .
 3) ;
 N - [1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル] - 4 - [[2 - (1 H - インダゾール
 - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 1 . 4) ;
 N - (3 - フルオロ - 1 - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル) - 4 - [[2 - (1 H -
 インダゾール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 1
 1 . 5) ;
 4 - [[2 - [3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル)
) - 1 H - インダゾール - 6 - イル] アセチル] アミノ] - N - [1 - (トリフルオロメ
 チル) シクロプロピル] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 2) ;
 4 - [[2 - (1 H - インドール - 6 - イル) アセチル] アミノ] - N - (2 , 2 , 2 -
 トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ; (化合物 1
 3) ;
 N - (3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロブチル) - 4 - [[2 - (1 H - インド
 ール - 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 3 . 1)
 ;
 N - (4 - シアノテトラヒドロピラン - 4 - イル) - 4 - [[2 - (1 H - インドール -
 6 - イル) アセチル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 3 . 2)
 から選択される、請求項 1 に記載の化合物ならびに上記のものの塩および溶媒和物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 4】

医薬における使用のための、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

T M E M 1 6 A の調節によって影響を受ける疾患および状態の治療または予防における使用のための、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

T M E M 1 6 A の調節によって影響を受ける疾患および状態の治療または予防のための医薬の製造における、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 7】

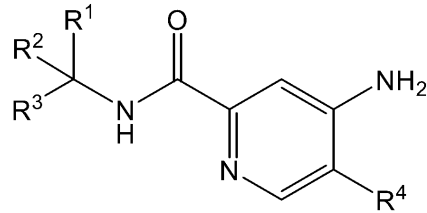
T M E M 1 6 A の調節によって影響を受ける疾患および状態の治療または予防のための方法であって、そのような治療を必要とする患者に、有効量の請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される添加物とを含む、薬学的組成物。

【請求項 1 9】

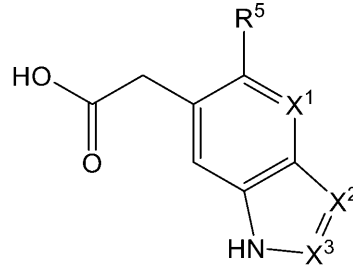
請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物の調製のための方法であって、
 A . 一般式 (I I) の化合物 :



(I I)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、一般式(I)について定義された通りである) を一般式(III)の化合物:

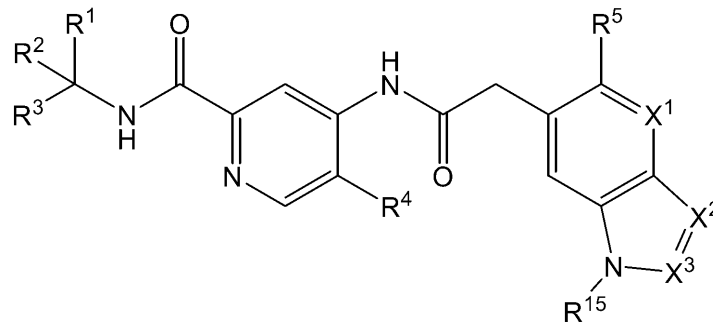
10



(I I I)

20

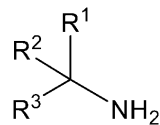
(式中、 R^5 、 X^1 、 X^2 および X^3 は、請求項1で定義された通りである) と反応させること、または
B. 一般式(I z)の保護された化合物:



(I z)

30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 および X^3 は、請求項1で定義された通りであり、 R^{15} は、アミン保護基である) を脱保護すること、または
C. 一般式(IV)の化合物:

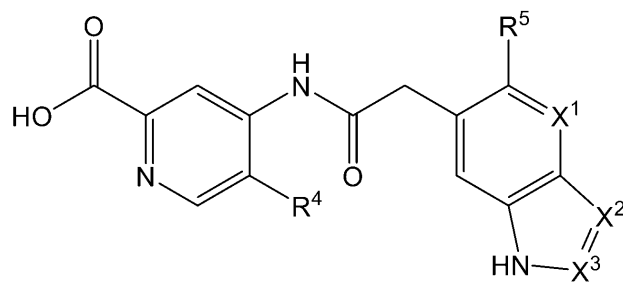


(I V)

40

(式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、請求項1で定義された通りである) を一般式(X I I)の化合物:

50

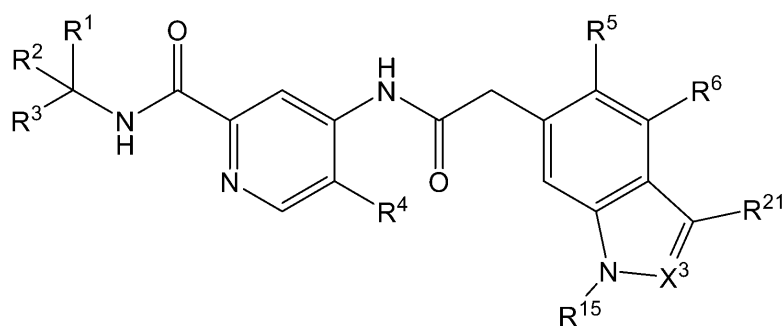


(X I I)

10

(式中、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 および X^3 は、請求項1で定義された通りである)と反応させること、または

D. R^7 がアルキルまたはヘテロシクリルである一般式(I b)の化合物の場合：一般式(X X V a z)の化合物：



(X X V a z)

20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、請求項1で定義された通りであり、 R^{15} は、一般式(I b)について定義された通りであり、 R^{21} は、ハロである)を塩基性条件下、例えば、酢酸パラジウムなどのパラジウム触媒の存在下で、適切なジオキサボロランと反応させた後、パラジウム触媒上での触媒水素化を行うことを含む、方法

30

40

50