

【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4年4月13日(2022.4.13)

【国際公開番号】WO2019/199864

【公表番号】特表2021-521178(P2021-521178A)

【公表日】令和3年8月26日(2021.8.26)

【出願番号】特願2020-555501(P2020-555501)

【国際特許分類】

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

10

A 6 1 P 2 5 / 2 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 1 6 (2 0 0 6 . 0 1)

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

A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

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

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

A 6 1 P 9 / 0 0 (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 7 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)

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

20

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

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

C 0 7 D 2 3 9 / 4 2 (2 0 0 6 . 0 1)

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

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

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

C 0 7 D 2 9 5 / 0 9 6 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 6 5 / 3 6 (2 0 0 6 . 0 1)

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

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

30

C 0 7 D 2 1 3 / 6 5 (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 0 1 / 1 4 (2 0 0 6 . 0 1)

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

C 0 7 D 2 3 7 / 2 0 (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 8 6 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 9 8 / 0 8 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 D 2 1 3 / 3 6

40

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 6 1 P 2 5 / 1 6

A 6 1 P 2 5 / 1 4

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 0 0

A 6 1 P 1 / 0 4

A 6 1 P 9 / 0 0

A 6 1 P 2 7 / 0 2

A 6 1 P 1 7 / 0 6

A 6 1 P 1 7 / 0 2

50

A 6 1 P 17/00
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 239/42 Z
 C 0 7 D 213/73
 C 0 7 D 487/04 1 4 4
 A 6 1 K 31/5375
 C 0 7 D 295/096
 C 0 7 D 265/36
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 213/65
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 241/20
 C 0 7 D 237/20
 C 0 7 D 413/14
 A 6 1 K 31/5386
 C 0 7 D 498/08

10

【手続補正書】

20

【提出日】令和4年4月5日(2022.4.5)

【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

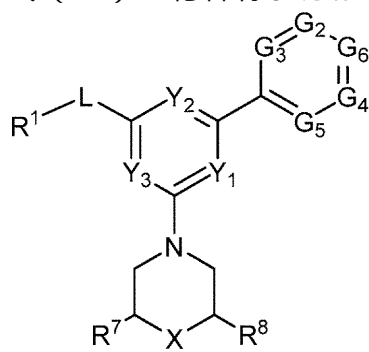
【補正方法】変更

【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薬学的に許容される塩：



(I)

30

式中、

R¹は、- (C R^a R^b)_m-アリール、-CH=CH-アリール、- (C R^c R^d)_n-ヘテロアリール、- (C R^e R^f)_o-ヘテロシクロアルキル、または- (C R^g R^h)_p-シクロアルキルであり；

m、n、o、およびpは、それぞれ独立して、0、1、または2であり；

R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、およびR^hは、それぞれ独立して、H、ハロゲン、もしくはC₁~4アルキルであり、または

R^aおよびR^bは、それらが結合している炭素と一緒にシクロアルキル環を形成し、または

R^aおよびR^bは、一緒にシクロアルキル環を形成し、

40

50

R¹ に存在する各アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、またはシクロアルキルは、非置換であるか、または1つもしくは2つのR^x置換基で置換され；
各R^x置換基は、独立して、ハロ、C₁~4アルキル、シクロアルキル、-C₁~2-ハロアルキル、-OH、-OC₁~4アルキル、-O-C₁~2-ハロアルキル、シアノ、-C(O)C₁~4アルキル、-C(O)NRⁱR^j、-SO₂C₁~4アルキル、-SO₂NR^kR^l、-NR^qR^r、-C(O)-シクロアルキル、-C(O)-アリール(メチルもしくはハロで置換されていてもよい)、-CO₂C₁~4アルキル、-CO₂アリール、-C(O)CH₂-アリール(メチルもしくはハロで置換されていてもよい)、-CH₂-アリール(メチルもしくはハロで置換されていてもよい)、または単環式ヘテロシクロアルキル(メチル、-C(O)C₁~4アルキル、もしくは-CO₂C₁~4アルキルで置換されていてもよい)であり；

Rⁱ、R^j、R^k、およびR^lは、それぞれ独立して、H、C₁~4アルキル、-C₁~4アルキル-OH、または-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキルであり、

R^qおよびR^rは、それぞれ独立して、H、C₁~4アルキル、-C₁~4アルキル-OH、-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキル、-C(O)C₁~4アルキル、-CO₂C₁~4アルキル、または-SO₂C₁~4アルキルであり；

Lは、存在しないか、-S(O)₂-、-C(O)-、-O-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂、-C(=CH₂)-、または-CR^sR^t-であり；R^sおよびR^tは、独立して、Hもしくはアルキルであるか、またはR^sおよびR^tは、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロアルキル環を形成し；

Xは、O、S、NH、N(CO₂C₁~4アルキル)、N(SO₂C₁~4アルキル)、N(SO₂シクロアルキル)、またはCH₂であり；

Y₁、Y₂、およびY₃は、それぞれ独立して、CHまたはNであり；Lが-S(O)₂-以外である場合、Y₂およびY₃は、それぞれ、CHであり；

G₂は、NまたはCR²であり；

G₃は、NまたはCR³であり；

G₄は、N、NR^{4b}、またはCR^{4a}であり；

G₅は、NまたはCR⁵であり；かつ

G₆は、NまたはCR⁶であり；

R²、R³、R^{4a}、R⁵、およびR⁶は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-OH、-アルキル、-Oアルキル、-ハロアルキル、-O-ハロアルキル、または-NR^uR^vであり；または

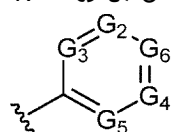
R^{4b}は、R⁶およびそれらが結合している原子と一緒にヘテロアリールもしくは複素環を形成し；R^{4b}およびR⁶を含む前記ヘテロアリール環は、1個以下のNを含み、アルキルで置換されていてもよく、R^{4b}およびR⁶を含む前記複素環は、オキソで置換されていてもよく、

R^uは、HまたはC₁~4アルキルであり；

R^vは、H、C₁~4アルキル、単環式シクロアルキル、-C(O)C₁~4アルキル、または-C(O)NR^wR^yであり；

R^v中に存在する各アルキルは、非置換であるか、または-OH、-NH₂、-NH(C₁~4アルキル)、もしくは-N(C₁~4アルキル)₂で置換され、

R^wおよびR^yは、それぞれ独立して、HまたはC₁~4アルキルであり；



は、非置換フェニルではなく；かつ

R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して、水素またはC₁~4アルキルであり；または

R⁷およびR⁸は、一緒になって、-CH₂CH₂-を形成している。

10

20

30

40

50

【請求項 2】

R¹ が、- (C R^a R^b)_m-アリアルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R¹ が、(C R^c R^d)_n-ヘテロアリアルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R¹ が、(C R^e R^f)_o-ヘテロシクロアルキルまたは(C R^g R^h)_p-シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

L が、-S(O)₂-である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 6】

L が、-C(O)-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂、-C(=CH₂)-、または-CR^sR^t-である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

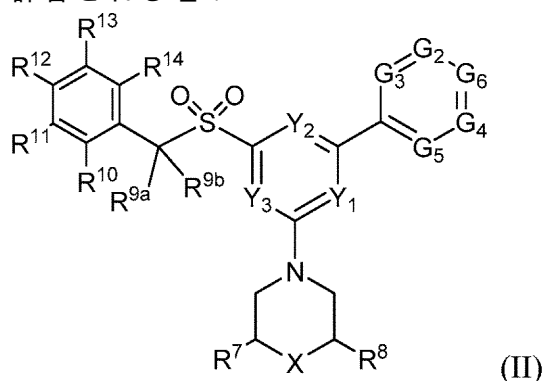
【請求項 7】

L が存在しない、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

前記化合物が、式 (II) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

20



30

式中、

X が、O、S、NH、N(CO₂C_{1~4}アルキル)、N(SO₂C_{1~4}アルキル)、N(SO₂シクロアルキル)、またはCH₂であり；

Y₁、Y₂、およびY₃が、それぞれ独立して、CHまたはNであり；

G₂が、NまたはCR²であり；

G₃が、NまたはCR³であり；

G₄が、N、NR^{4b}、またはCR^{4a}であり；

40

G₅が、NまたはCR⁵であり；かつ

G₆が、NまたはCR⁶であり；

R²、R³、R^{4a}、R⁵、およびR⁶が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-OH、-アルキル、-Oアルキル、-ハロアルキル、-O-ハロアルキル、または-NR^uR^vであり；または

R^{4b}が、R⁶およびそれらが結合している原子と一緒にヘテロアリアルもしくは複素環を形成し；R^{4b}およびR⁶を含む前記ヘテロアリアル環が、1個以下のNを含み、アルキルで置換されていてもよく、R^{4b}およびR⁶を含む前記複素環が、オキソで置換されていてもよく、

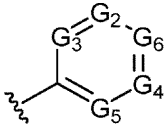
R^uが、HまたはC_{1~4}アルキルであり；

50

R^v が、H、C₁ ~ 4 アルキル、単環式シクロアルキル、-C(O)C₁ ~ 4 アルキル、または -C(O)NR^wR^y であり；

R^v 中に存在する各アルキルが、非置換であるか、または -OH、-NH₂、-NH(C₁ ~ 4 アルキル)、もしくは -N(C₁ ~ 4 アルキル)₂ で置換され、かつ

R^w および R^y が、それぞれ独立して、H または C₁ ~ 4 アルキルであり；



10

が、非置換フェニルではなく；

R⁷ および R⁸ が、それぞれ独立して、水素もしくは C₁ ~ 4 アルキルであり、または

R⁷ および R⁸ が、一緒になって、-CH₂CH₂- を形成し；

R^{9a} および R^{9b} が、それぞれ独立して、水素またはハロゲンであり；

R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、および R¹⁴ が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-OH、-CN、-アルキル、-Oアルキル、-ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-O-ハロアルキル、-SO₂C₁ ~ 4 アルキル、または -NR^{aa}R^{bb} であり；

R^{aa} が、水素、C₁ ~ 4 アルキル、または -C₁ ~ 4 アルキル-OH であり；

R^{bb} が、水素または C₁ ~ 4 アルキルであり；または

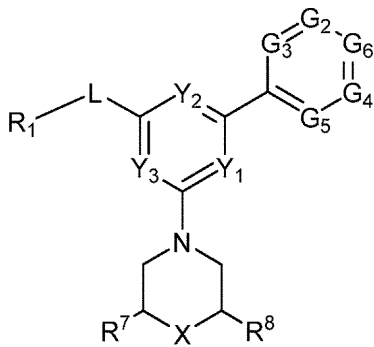
R^{9a} が、R¹⁰ および介在原子と一緒に、ヘテロアリアルまたは複素環を形成し；または

20

R¹¹ が、R¹² およびそれらが結合している原子と一緒に、ヘテロアリアルもしくは複素環を形成している。

【請求項 9】

前記化合物が、式 (III) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩；



(III)

30

式中、

R¹ が、-(CR^aR^b)_m-アリアル、-CH=CH-アリアル、(CR^cR^d)_n-ヘテロアリアル、(CR^eR^f)_o-ヘテロシクロアルキル、または (CR^gR^h)_p-シクロアルキルであり、L が SO₂ である場合、R¹ に存在する前記ヘテロアリアルおよび前記ヘテロシクロアルキルが、それぞれ、単環であり；

40

m が、0 または 2 であり；

n、o、および p が、それぞれ独立して、0、1、または 2 であり；

R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、および R^h が、それぞれ独立して、H、ハロ、もしくは C₁ ~ 4 アルキルであり、または

R^a および R^b が、それらが結合している炭素と一緒にシクロアルキル環を形成し、または

R^a および R^b が、一緒になって、=CH₂ もしくは =O を形成し；

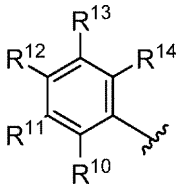
R¹ に存在する各アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル、またはシクロアル

50

キルが、非置換であるか、または1つもしくは2つのR^x置換基で置換され；
 各R^x置換基が、独立して、ハロ、C₁~4アルキル、シクロアルキル、-C₁~2-ハロアルキル、-OH、-OC₁~4アルキル、-O-C₁~2-ハロアルキル、シアノ、
 -C(O)C₁~4アルキル、-C(O)NRⁱR^j、-SO₂C₁~4アルキル、-SO₂NR^kR^l、-NR^qR^r、-C(O)-シクロアルキル、-C(O)-アリール(メチルもしくはハロで置換されていてもよい)、-CO₂C₁~4アルキル、-CO₂アリール、-C(O)CH₂-アリール(メチルもしくはハロで置換されていてもよい)、
 -CH₂-アリール(メチルもしくはハロで置換されていてもよい)、または単環式ヘテロシクロアルキル(メチル、-C(O)C₁~4アルキル、もしくは-CO₂C₁~4アルキルで置換されていてもよい)であり；

10

Rⁱ、R^j、R^k、およびR^lが、それぞれ独立して、H、C₁~4アルキル、-C₁~4アルキル-OH、または-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキルであり、
 R^qおよびR^rが、それぞれ独立して、H、C₁~4アルキル、-C₁~4アルキル-OH、-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキル、-C(O)C₁~4アルキル、-CO₂C₁~4アルキル、または-SO₂C₁~4アルキルであり；または
 R¹が、



20

であり；

式中、

R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、およびR¹⁴が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-OH、-CN、-アルキル、-Oアルキル、-ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-O-ハロアルキル、-SO₂C₁~4アルキル、または-NR^aaR^bbであり；

R^aaが、水素、C₁~4アルキル、または-C₁~4アルキル-OHであり；

R^bbが、水素またはC₁~4アルキルであり；または

R¹⁰が、R¹¹およびそれらが結合している原子と一緒にあってヘテロアリールもしくは複素環を形成し；または

30

R¹¹が、R¹²およびそれらが結合している原子と一緒にあってヘテロアリールもしくは複素環を形成し；

Lが、存在しないか、-S(O)₂-、-C(O)-、-O-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂、-C(=CH₂)-、または-CR^sR^t-であり；R^sおよびR^tが、独立して、Hもしくはアルキルであるか、またはR^sおよびR^tが、それらが結合している炭素原子と一緒にあってシクロアルキル環を形成し；

Xが、O、S、NH、N(CO₂C₁~4アルキル)、N(SO₂C₁~4アルキル)、N(SO₂シクロ-アルキル)、またはCH₂であり；

Y₁、Y₂、およびY₃が、それぞれ独立して、CHまたはNであり；Lが-S(O)₂-以外である場合、Y₂およびY₃が、それぞれ、CHであり；

40

G₂が、NまたはCR²であり；

G₃が、NまたはCR³であり；

G₄が、N、NR^{4b}、またはCR^{4a}であり；

G₅が、NまたはCR⁵であり；かつ

G₆が、NまたはCR⁶であり；

R²、R³、R^{4a}、R⁵、およびR⁶が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-OH、-アルキル、-Oアルキル、-ハロアルキル、-O-ハロアルキル、または-NR^uR^vであり；または

R^{4b}が、R⁶およびそれらが結合している原子と一緒にあってヘテロアリールもしくは

50

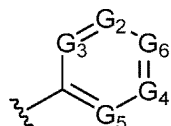
複素環を形成し； R^{4b} および R^6 を含む前記ヘテロアリアル環が、1個以下のNを含み、アルキルで置換されているもよく、 R^{4b} および R^6 を含む前記複素環が、オキソで置換されているもよく、

R^u が、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；

R^v が、H、 C_{1-4} アルキル、単環式シクロアルキル、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、または $-C(O)NR^wR^y$ であり；

R^v 中に存在する各アルキルが、非置換であるか、または $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、もしくは $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ で置換され、

R^w および R^y が、独立して、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；



が、非置換フェニルではなく；かつ

R^7 および R^8 が、それぞれ独立して、水素もしくは C_{1-4} アルキルであり、または

R^7 および R^8 が、一緒になって、 $-CH_2CH_2-$ を形成している。

【請求項10】

Y_1 、 Y_2 、および Y_3 が、それぞれ、CHである、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

Y_1 がNであり、かつ Y_2 および Y_3 が、それぞれ、CHである、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

Y_2 がNであり、かつ Y_1 および Y_3 が、それぞれ、CHである、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

Y_3 がNであり、かつ Y_1 および Y_2 が、それぞれ、CHである、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

XがOである、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

Xが、NH、 $N(CO_2C_{1-4}$ アルキル)、 $N(SO_2C_{1-4}$ アルキル)、または $N(SO_2$ シクロ-アルキル)である、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

G_2 および G_4 が、それぞれ、Nであり、かつ G_6 が CR^6 である、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

G_3 が CR^3 であり、かつ G_5 が CR^5 である、請求項16に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

G_2 および G_4 のうちの1つが、Nである、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項19】

R^6 が、 $-NR^uR^v$ である、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

R^{4b} が、 R^6 およびそれらが結合している原子と一緒に、ヘテロアリアルまたは

10

20

30

40

50

複素環を形成する、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

表 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

(a) 請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩、および (b) 薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 2 3】

オートファジーまたは P I 3 K - A K T - M T O R 経路に関連する疾患または医学的状態の処置に使用するための、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 2 4】

前記疾患または医学的状態が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、P D 認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、癌、感染症、クローン病、心臓病、パジェット病、シャルコー・マリー・トゥース病、黄斑変性症、心筋症、または老化である、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記疾患または医学的状態が、酒さ、ざ瘡、乾癬、またはアトピー性皮膚炎である、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

オートファジーまたは P I 3 K - A K T - M T O R 経路に関連する疾患または医学的状態の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項 2 2 に記載の医薬組成物の使用。

20

【請求項 2 7】

前記疾患または医学的状態が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、P D 認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、癌、感染症、クローン病、心臓病、パジェット病、シャルコー・マリー・トゥース病、黄斑変性症、心筋症、または老化である、請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 2 8】

前記疾患または医学的状態が、酒さ、ざ瘡、乾癬、またはアトピー性皮膚炎である、請求項 2 6 に記載の使用。

30

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 4

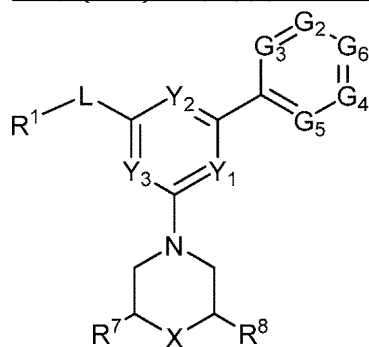
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 4】

[本発明 1 0 0 1]

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩：



(I)

40

50

式中、

R^1 は、 $-(CR^aR^b)_m$ -アリーール、 $-CH=CH$ -アリーール、 $-(CR^cR^d)_n$ -ヘテロアリーール、 $-(CR^eR^f)_o$ -ヘテロシクロアルキル、または $-(CR^gR^h)_p$ -シクロアルキルであり；

m 、 n 、 o 、および p は、それぞれ独立して、0、1、または2であり；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、および R^h は、それぞれ独立して、H、ハロ、もしくは $C_1\sim 4$ アルキルであり、または

R^a および R^b は、それらが結合している炭素と一緒にになってシクロアルキル環を形成し、または

R^a および R^b は、一緒にになって、 $=CH_2$ もしくは $=O$ を形成し；

R^1 に存在する各アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、またはシクロアルキルは、非置換であるか、または1つもしくは2つの R^x 置換基で置換され；

各 R^x 置換基は、独立して、ハロ、 $C_1\sim 4$ アルキル、シクロアルキル、 $-C_1\sim 2$ -ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 4$ アルキル、 $-O-C_1\sim 2$ -ハロアルキル、シアノ、 $-C(O)C_1\sim 4$ アルキル、 $-C(O)NR^iR^j$ 、 $-SO_2C_1\sim 4$ アルキル、 $-SO_2NR^kR^l$ 、 $-NR^qR^r$ 、 $-C(O)$ -シクロアルキル、 $-C(O)$ -アリーール（メチルもしくはハロで置換されていてもよい）、 $-CO_2C_1\sim 4$ アルキル、 $-CO_2$ アリーール、 $-C(O)CH_2$ -アリーール（メチルもしくはハロで置換されていてもよい）、 $-CH_2$ -アリーール（メチルもしくはハロで置換されていてもよい）、または単環式ヘテロシクロアルキル（メチル、 $-C(O)C_1\sim 4$ アルキル、もしくは $-CO_2C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい）であり；

R^i 、 R^j 、 R^k 、および R^l は、それぞれ独立して、H、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル- OH 、または $-C_1\sim 4$ アルキル- $O-C_1\sim 4$ アルキルであり、

R^q および R^r は、それぞれ独立して、H、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル- OH 、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $O-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C(O)C_1\sim 4$ アルキル、 $-CO_2C_1\sim 4$ アルキル、または $-SO_2C_1\sim 4$ アルキルであり；

L は、存在しないか、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、または $-CR^sR^t-$ であり； R^s および R^t は、独立して、Hもしくはアルキルであるか、または R^s および R^t は、それらが結合している炭素原子と一緒にになってシクロアルキル環を形成し；

X は、O、S、NH、 $N(CO_2C_1\sim 4$ アルキル)、 $N(SO_2C_1\sim 4$ アルキル)、 $N(SO_2$ シクロアルキル)、または CH_2 であり；

Y_1 、 Y_2 、および Y_3 は、それぞれ独立して、CHまたはNであり； L が $-S(O)_2-$ 以外である場合、 Y_2 および Y_3 は、それぞれ、CHであり；

G_2 は、Nまたは CR^2 であり；

G_3 は、Nまたは CR^3 であり；

G_4 は、N、 NR^4b 、または CR^4a であり；

G_5 は、Nまたは CR^5 であり；かつ

G_6 は、Nまたは CR^6 であり；

R^2 、 R^3 、 R^4a 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-$ アルキル、 $-O$ アルキル、 $-$ ハロアルキル、 $-O$ -ハロアルキル、または $-NR^uR^v$ であり；または

R^4b は、 R^6 およびそれらが結合している原子と一緒にになってヘテロアリーールもしくは複素環を形成し； R^4b および R^6 を含む前記ヘテロアリーール環は、1個以下のNを含み、アルキルで置換されていてもよく、 R^4b および R^6 を含む前記複素環は、オキソで置換されていてもよく、

R^u は、Hまたは $C_1\sim 4$ アルキルであり；

R^v は、H、 $C_1\sim 4$ アルキル、単環式シクロアルキル、 $-C(O)C_1\sim 4$ アルキル、または $-C(O)NR^wR^y$ であり；

R^v 中に存在する各アルキルは、非置換であるか、または $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$

10

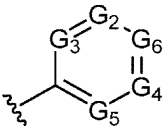
20

30

40

50

(C₁~4アルキル)、もしくは-N(C₁~4アルキル)₂で置換され、
R^wおよびR^yは、それぞれ独立して、HまたはC₁~4アルキルであり；



は、非置換フェニルではなく；かつ

R^zおよびR⁸は、それぞれ独立して、水素またはC₁~4アルキルであり；または
R^zおよびR⁸は、一緒になって、-CH₂CH₂-を形成している。

10

[本発明1002]

R¹が、-(C^aR^b)_m-アリアルである、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1003]

R¹が、(C^cR^d)_n-ヘテロアリアルである、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1004]

R¹が、(C^eR^f)_o-ヘテロシクロアルキルまたは(C^gR^h)_p-シクロアルキルである、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1005]

Lが、-S(O)₂-である、本発明1001~1004のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

[本発明1006]

Lが、-C(O)-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、-C(=CH₂)-、または-CR^sR^t-である、本発明1001~1004のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

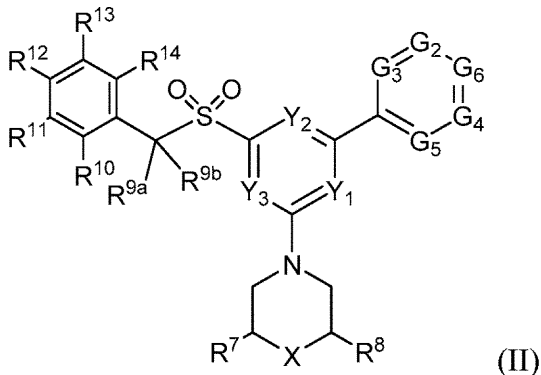
[本発明1007]

Lが存在しない、本発明1001~1004のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1008]

前記化合物が、式(II)の化合物である、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩；

30



(II)

40

式中、

Xが、O、S、NH、N(CO₂C₁~4アルキル)、N(SO₂C₁~4アルキル)、N(SO₂シクロアルキル)、またはCH₂であり；

Y₁、Y₂、およびY₃が、それぞれ独立して、CHまたはNであり；

G₂が、NまたはCR²であり；

G₃が、NまたはCR³であり；

G₄が、N、NR^{4b}、またはCR^{4a}であり；

50

G₅が、NまたはCR₅であり；かつ

G₆が、NまたはCR₆であり；

R₂、R₃、R_{4a}、R₅、およびR₆が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-OH、-アルキル、-Oアルキル、-ハロアルキル、-O-ハロアルキル、または-NR_uR_vであり；または

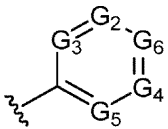
R_{4b}が、R₆およびそれらが結合している原子と一緒にあってヘテロアリールもしくは複素環を形成し；R_{4b}およびR₆を含む前記ヘテロアリール環が、1個以下のNを含み、アルキルで置換されていてもよく、R_{4b}およびR₆を含む前記複素環が、オキソで置換されていてもよく、

R_uが、HまたはC₁~4アルキルであり；

R_vが、H、C₁~4アルキル、単環式シクロアルキル、-C(O)C₁~4アルキル、または-C(O)NR_wR_yであり；

R_v中に存在する各アルキルが、非置換であるか、または-OH、-NH₂、-NH(C₁~4アルキル)、もしくは-N(C₁~4アルキル)₂で置換され、かつ

R_wおよびR_yが、それぞれ独立して、HまたはC₁~4アルキルであり；



が、非置換フェニルではなく；

R₇およびR₈が、それぞれ独立して、水素もしくはC₁~4アルキルであり、または

R₇およびR₈が、一緒になって、-CH₂CH₂-を形成し；

R_{9a}およびR_{9b}が、それぞれ独立して、水素またはハロゲンであり；

R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、およびR₁₄が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-OH、-CN、-アルキル、-Oアルキル、-ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-O-ハロアルキル、-SO₂C₁~4アルキル、または-NR_{aa}R_{bb}であり；

R_{aa}が、水素、C₁~4アルキル、または-C₁~4アルキル-OHであり；

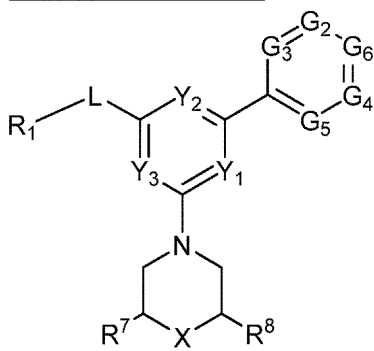
R_{bb}が、水素またはC₁~4アルキルであり；または

R_{9a}が、R₁₀および介在原子と一緒にあって、ヘテロアリールまたは複素環を形成し；または

R₁₁が、R₁₂およびそれらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロアリールもしくは複素環を形成している。

[本発明1009]

前記化合物が、式(III)の化合物である、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩；



(III)

式中、

R₁が、-(CR_aR_b)_m-アリール、-CH=CH-アリール、(CR_cR_d)_n-ヘテロアリール、(CR_eR_f)_o-ヘテロシクロアルキル、または(CR_gR_h)_p-

10

20

30

40

50

シクロアルキルであり、LがSO₂である場合、R¹に存在する前記ヘテロアリールおよび前記ヘテロシクロアルキルが、それぞれ、単環であり；

mが、0または2であり；

n、o、およびpが、それぞれ独立して、0、1、または2であり；

R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、およびR^hが、それぞれ独立して、H、ハロ、もしくはC₁~4アルキルであり、または

R^aおよびR^bが、それらが結合している炭素と一緒にシクロアルキル環を形成し、または

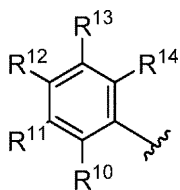
R^aおよびR^bが、一緒に、=CH₂もしくは=Oを形成し；

R¹に存在する各アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、またはシクロアルキルが、非置換であるか、または1つもしくは2つのR^x置換基で置換され；

各R^x置換基が、独立して、ハロ、C₁~4アルキル、シクロアルキル、-C₁~2-ハロアルキル、-OH、-OC₁~4アルキル、-O-C₁~2-ハロアルキル、シアノ、-C(O)C₁~4アルキル、-C(O)NRⁱR^j、-SO₂C₁~4アルキル、-SO₂NR^kR^l、-NR^qR^r、-C(O)-シクロアルキル、-C(O)-アリール(メチルもしくはハロで置換されていてもよい)、-CO₂C₁~4アルキル、-CO₂アリール、-C(O)CH₂-アリール(メチルもしくはハロで置換されていてもよい)、-CH₂-アリール(メチルもしくはハロで置換されていてもよい)、または単環式ヘテロシクロアルキル(メチル、-C(O)C₁~4アルキル、もしくは-CO₂C₁~4アルキルで置換されていてもよい)であり；

Rⁱ、R^j、R^k、およびR^lが、それぞれ独立して、H、C₁~4アルキル、-C₁~4アルキル-OH、または-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキルであり、

R^qおよびR^rが、それぞれ独立して、H、C₁~4アルキル、-C₁~4アルキル-OH、-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキル、-C(O)C₁~4アルキル、-CO₂C₁~4アルキル、または-SO₂C₁~4アルキルであり；またはR¹が、



であり；

式中、

R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、およびR¹⁴が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-OH、-CN、-アルキル、-Oアルキル、-ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-O-ハロアルキル、-SO₂C₁~4アルキル、または-NR^aaR^bbであり；

R^aaが、水素、C₁~4アルキル、または-C₁~4アルキル-OHであり；

R^bbが、水素またはC₁~4アルキルであり；または

R¹⁰が、R¹¹およびそれらが結合している原子と一緒にヘテロアリールもしくは複素環を形成し；または

R¹¹が、R¹²およびそれらが結合している原子と一緒にヘテロアリールもしくは複素環を形成し；

Lが、存在しないか、-S(O)₂-、-C(O)-、-O-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂、-C(=CH₂)-、または-CR^sR^t-であり；R^sおよびR^tが、独立して、Hもしくはアルキルであるか、またはR^sおよびR^tが、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロアルキル環を形成し；

Xが、O、S、NH、N(CO₂C₁~4アルキル)、N(SO₂C₁~4アルキル)、N(SO₂シクロ-アルキル)、またはCH₂であり；

Y₁、Y₂、およびY₃が、それぞれ独立して、CHまたはNであり；Lが-S(O)₂-

10

20

30

40

50

以外である場合、 Y_2 および Y_3 が、それぞれ、 CH であり；

G_2 が、 N または CR^2 であり；

G_3 が、 N または CR^3 であり；

G_4 が、 N 、 NR^{4b} 、または CR^{4a} であり；

G_5 が、 N または CR^5 であり；かつ

G_6 が、 N または CR^6 であり；

R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 、および R^6 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-アルキル$ 、 $-Oアルキル$ 、 $-ハロアルキル$ 、 $-O-ハロアルキル$ 、または $-NR^UR^V$ であり；または

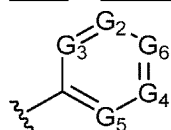
R^{4b} が、 R^6 およびそれらが結合している原子と一緒にヘテロアリアルもしくは複素環を形成し； R^{4b} および R^6 を含む前記ヘテロアリアル環が、1個以下の N を含み、アルキルで置換されていてもよく、 R^{4b} および R^6 を含む前記複素環が、オキソで置換されていてもよく、

R^U が、 H または C_1-4 アルキルであり；

R^V が、 H 、 C_1-4 アルキル、単環式シクロアルキル、 $-C(O)C_1-4$ アルキル、または $-C(O)NR^WR^Y$ であり；

R^V 中に存在する各アルキルが、非置換であるか、または $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-4$ アルキル)、もしくは $-N(C_1-4$ アルキル) $_2$ で置換され、

R^W および R^Y が、独立して、 H または C_1-4 アルキルであり；



が、非置換フェニルではなく；かつ

R^7 および R^8 が、それぞれ独立して、水素もしくは C_1-4 アルキルであり、または

R^7 および R^8 が、一緒になって、 $-CH_2CH_2-$ を形成している。

[本発明1010]

Y_1 、 Y_2 、および Y_3 が、それぞれ、 CH である、本発明1001~1009のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1011]

Y_1 が N であり、かつ Y_2 および Y_3 が、それぞれ、 CH である、本発明1001~1010のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1012]

Y_2 が N であり、かつ Y_1 および Y_3 が、それぞれ、 CH である、本発明1001~1010のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1013]

Y_3 が N であり、かつ Y_1 および Y_2 が、それぞれ、 CH である、本発明1001~1010のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1014]

X が O である、本発明1001~1013のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1015]

X が、 NH 、 $N(CO_2C_1-4$ アルキル)、 $N(SO_2C_1-4$ アルキル)、または $N(SO_2シクロ-アルキル)$ である、本発明1001~1013のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1016]

G_2 および G_4 が、それぞれ、 N であり、かつ G_6 が CR^6 である、本発明1001~1015のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1017]

10

20

30

40

50

G₃がCR₃であり、かつG₅がCR₅である、本発明1016の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1018]

G₂およびG₄のうちの1つが、Nである、本発明1001~1015のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1019]

R₆が、-NR₄RVである、本発明1001~1018のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1020]

R_{4b}が、R₆およびそれらが結合している原子と一緒に、ヘテロアリアルまたは複素環を形成する、本発明1001~1019のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

[本発明1021]

表1の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1022]

(a)本発明1001~1021のいずれかの少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩、および(b)薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

[本発明1023]

オートファジーまたはPI3K-AKT-MTOR経路に関連する疾患または医学的状態を処置する方法であって、有効量の、本発明1001~1021のいずれかの少なくとも1つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本発明1022の医薬組成物を、そのような処置を必要とする対象に投与することを含む、方法。

20

[本発明1024]

前記疾患または医学的状態が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、癌、感染症、クローン病、心臓病、パジェット病、シャルコー・マリー・トゥース病、黄斑変性症、心筋症、または老化である、本発明1023の方法。

[本発明1025]

前記疾患または医学的状態が、酒さ、ざ瘡、乾癬、またはアトピー性皮膚炎である、本発明1023の方法。

30

[本発明1026]

オートファジーまたはPI3K-AKT-MTOR経路に関連する疾患または医学的状態の処置に使用するための、本発明1001~1021のいずれかの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本発明1022の医薬組成物。

[本発明1027]

前記疾患または医学的状態が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、癌、感染症、クローン病、心臓病、パジェット病、シャルコー・マリー・トゥース病、黄斑変性症、心筋症、または老化である、本発明1026の化合物または医薬組成物。

[本発明1028]

前記疾患または医学的状態が、酒さ、ざ瘡、乾癬、またはアトピー性皮膚炎である、本発明1026の化合物または医薬組成物。

40

[本発明1029]

オートファジーまたはPI3K-AKT-MTOR経路に関連する疾患または医学的状態の処置のための医薬の製造における、本発明1001~1021のいずれかの少なくとも1つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本発明1022の医薬組成物の使用。

[本発明1030]

前記疾患または医学的状態が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、PD認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、癌、感染症、クローン病、心臓病、パジェット病、シャルコー・マリー・トゥース病

50

、黄斑変性症、心筋症、または老化である、本発明1029の使用。

[本発明1031]

前記疾患または医学的状態が、酒さ、ざ瘡、乾癬、またはアトピー性皮膚炎である、本発明1029の使用。

本開示の追加の実施形態、特徴、および利点は、以下の詳細な説明および本開示の実施から明らかとなる。

10

20

30

40

50