

【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 7 月 26 日 (2021.7.26)

【公表番号】特表 2020-520949 (P2020-520949A)

【公表日】令和 2 年 7 月 16 日 (2020.7.16)

【年通号数】公開・登録公報 2020-028

【出願番号】特願 2019-564449 (P2019-564449)

【国際特許分類】

C 07D 241/20 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61P 3/04 (2006.01)

A 61P 3/08 (2006.01)

A 61P 5/48 (2006.01)

A 61P 3/10 (2006.01)

A 61P 1/16 (2006.01)

A 61P 5/50 (2006.01)

A 61P 25/16 (2006.01)

A 61P 9/10 (2006.01)

A 61P 9/04 (2006.01)

C 07D 498/04 (2006.01)

C 07D 513/04 (2006.01)

C 07D 487/04 (2006.01)

A 61K 31/4985 (2006.01)

A 61K 31/4965 (2006.01)

【F I】

C 07D 241/20 C S P

A 61P 43/00 1 1 1

A 61P 3/04

A 61P 3/08

A 61P 5/48

A 61P 3/10

A 61P 1/16

A 61P 5/50

A 61P 25/16

A 61P 9/10

A 61P 9/04

C 07D 498/04 1 0 5

C 07D 513/04 3 5 1

C 07D 487/04 1 4 4

A 61K 31/4985

A 61K 31/4965

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 5 月 21 日 (2021.5.21)

【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

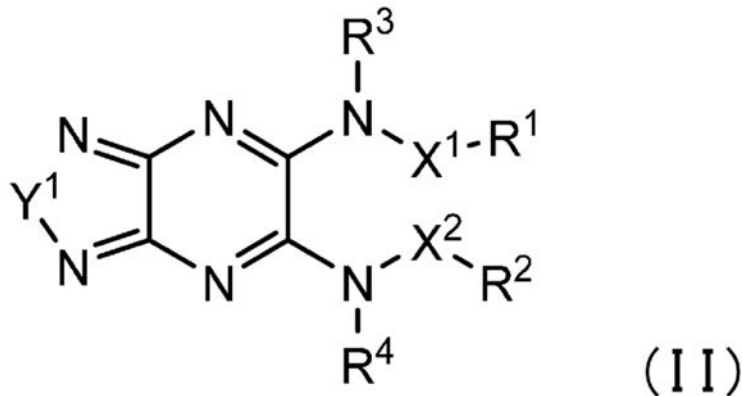
【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I I の化合物又はその薬学的に許容されうる塩。

## 【化 1】



(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、異なっており；

$R^1$  は、少なくとも 1 つのフルオロにより置換されており、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $C1 \sim C8$  アルキル、 $C2 \sim C8$  アルケニル、 $C2 \sim C8$  アルキニル、及び  $-(C0 \sim C4 \text{ アルキレン})$  シクロアルキルから独立して選ばれる 1 以上の置換基によって任意に置換されていてもよい、フェニル基であり；

$R^2$  は、 $C1 \sim C8$  アルキル、モノ - 若しくはビシクロ - アリール、モノ - 若しくはビシクロ - ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり、それぞれは、無置換である、又は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $C1 \sim C8$  アルキル、 $C2 \sim C8$  アルケニル、 $C2 \sim C8$  アルキニル、及び  $-(C0 \sim C4 \text{ アルキレン})$  シクロアルキルから独立して選ばれる 1 以上の基により置換されており；

$R^1$  及び  $R^2$  において、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、又はアルキレンは、無置換である、又は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-CHO$ 、及び  $-COOH$  から独立して選ばれる 1 以上の置換基により置換されており、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はアルキレンのいずれかにおける 1 以上のメチレン単位が、 $O$ 、 $NR^5$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^5-$ 、又は  $-NR^5C(O)-$  に任意に置き換えられており、 $n$  は、0、1、又は 2 であり、 $R^5$  は、水素、 $C1 \sim C6$  アルキル、又は  $(C0 \sim C2 \text{ アルキル})$  シクロアルキルであり；

$R^1$  が、1 つのフルオロ置換基により置換され、かつ、更なる置換基により置換されていないフェニルであるとき、 $R^2$  は、2 - ヨード - フェニル、2 - ブロモ - フェニル、4 - メチル - フェニル、4 - フルオロ - フェニル、4 - ブロモ - フェニル、4 - クロロ - フェニル、3, 4 - ジメチル - フェニル、3 - クロロ, 4 - メチルフェニル、2, 5 - ジメチルフェニル、2 - メトキシフェニル、4 -  $(CH_3CH_2OC(O)-)$  フェニル、又は 2, 5 - ジメトキシフェニルではなく；

$X^1$  及び  $X^2$  は、同一又は異なっており、不存在（共有結合）、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、又は  $S(O)_2-$  であり；

$R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ独立して、水素、又は  $C1 \sim C4$  アルキルであり；

$Y^1$  は、 $S$  又は  $O$  である。）

## 【請求項 2】

$X^1$  及び  $X^2$  は、いずれも不存在、 $-NHS(O)_2-$ 、又は  $-NHC(O)-$  である、

請求項 1 に記載の化合物又は塩。

## 【請求項 3】

$X^1$  及び  $X^2$  は、いずれも不存在である、

請求項 2 に記載の化合物又は塩。

## 【請求項 4】

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して、水素、又はメチルである、  
請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 5】

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、いずれも水素である、  
請求項 4 に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 6】

Y<sup>1</sup> は、O である、  
請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

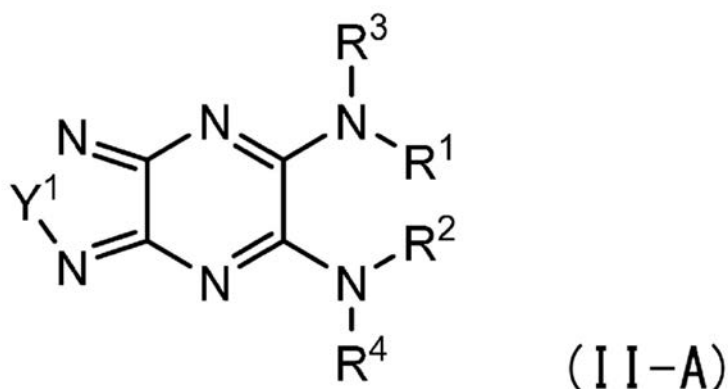
## 【請求項 7】

Y<sup>1</sup> は、S である、  
請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 8】

式 (II-A) を有する、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

## 【化 2】



(式中、Y<sup>1</sup> は、S 又は O であり；

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、同一でなく；

R<sup>1</sup> は、ハロゲン、アミノ、ニトロ、-C(O)OCH<sub>3</sub>、-NH-C(O)CF<sub>3</sub>、-COOH、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルコキシ、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシから独立して選ばれる 1 以上の更なる置換基により任意に置換されている 2-フルオロフェニルであり；

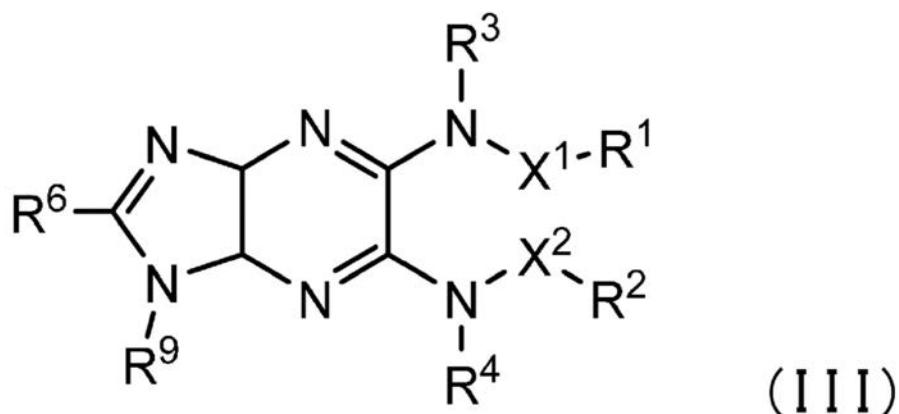
R<sup>2</sup> は、ハロゲン、アミノ、ニトロ、-C(O)OCH<sub>3</sub>、-NH-C(O)CF<sub>3</sub>、-COOH、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルコキシ、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシから独立して選ばれる 1 以上の置換基により置換されているフェニルであり；

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して、水素、又はメチルである。)

## 【請求項 9】

式 III の化合物又はその薬学的に許容されうる塩。

## 【化 3】



(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ独立して、モノ - 若しくはビシクロ - アリール、モノ - 若しくはビシクロ - ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり、それぞれは、無置換である、又はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $C1 \sim C8$  アルキル、 $C2 \sim C8$  アルケニル、 $C2 \sim C8$  アルキニル、及び  $-(C0 \sim C4 \text{ アルキレン})$  シクロアルキルから独立して選ばれる 1 以上の基により置換されており；

$R^1$  及び  $R^2$  において、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、又はアルキレンは、無置換である、又は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-CHO$ 、及び  $-COOH$  から独立して選ばれる 1 以上の置換基により置換されており、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はアルキレンのいずれかにおける 1 以上のメチレン単位が、 $O$ 、 $NR^5$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^5-$ 、又は  $-NR^5C(O)-$  に任意に置き換えられており、 $n$  は、0、1、又は 2 であり、 $R^5$  は、各存在において、水素、 $C1 \sim C6$  アルキル、及び  $(C0 \sim C2 \text{ アルキル})$  シクロアルキルから独立して選ばれ；

$X^1$  及び  $X^2$  は、同一又は異なっており、不存在（共有結合）、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、又は  $S(O)_2-$  であり；

$R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ独立して、水素、又は  $C1 \sim C4$  アルキルあり；

$R^6$  は、水素、 $C1 \sim C4$  アルキル、 $C1 \sim C2$  ハロアルキル、 $C1 \sim C2$  ハロアルコキシ、又はフェニルであり；

$R^9$  は、水素、 $C1 \sim C4$  アルキル、又は  $C1 \sim C4$  アルキルエステルである。）

## 【請求項 10】

$X^1$  及び  $X^2$  は、いずれも不存在である、

請求項 9 に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 11】

$R^6$  は、水素、メチル、又は  $-C(O)OCH_3$  であり；

$R^9$  は、トリフルオロメチルである、

請求項 9 又は 10 に記載の化合物又は塩。

## 【請求項 12】

$R^1$  及び  $R^2$  は、同一又は異なっており、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $C1 \sim C8$  アルキル、 $C2 \sim C8$  アルケニル、 $C2 \sim C8$  アルキニル、及び  $-(C0 \sim C4 \text{ アルキレン})$  シクロアルキルから独立して選ばれる 1 以上の基により置換されているフェニルであり；

$R^1$  及び  $R^2$  において、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、又はアルキレンは、無置換である、又は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-CHO$ 、及び  $-COOH$  から独立して選ばれる 1 以上の置換基により置換されており、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はアルキレンのいずれかにおける 1 以上のメチレン単位は

、 $O$ 、 $NR^5$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^5-$ 、又は $-NR^5C(O)-$ に任意に置き換えられており、 $n$ は、0、1、又は2であり、 $R^5$ は、各存在において、水素、 $C1 \sim C6$ アルキル、及び( $C0 \sim C2$ アルキル)シクロアルキルから独立して選ばれる、

請求項9～11のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項13】

$R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なっており、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、 $-COOH$ 、 $-NHC(O)CF_3$ 、 $C1 \sim C2$ アルキル、 $C1 \sim C2$ アルコキシ、 $C1 \sim C4$ アルキルエステル、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシから独立して選ばれる1以上の基により置換されているフェニルである、

請求項12に記載の化合物又はその塩。

【請求項14】

$R^1$ 及び $R^2$ は、同一である、

請求項9～13のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項15】

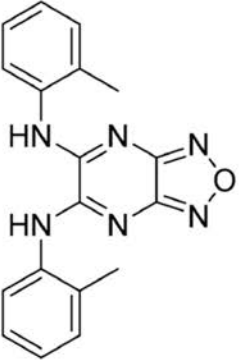
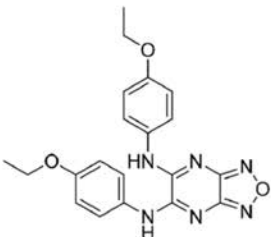

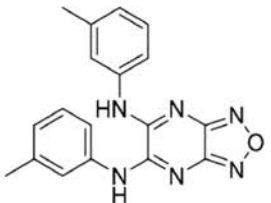
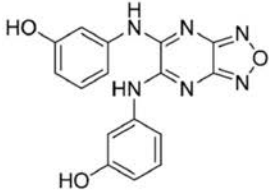
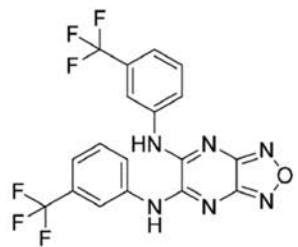
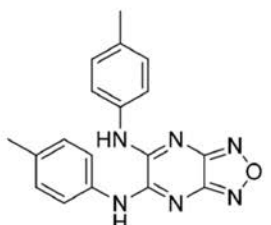
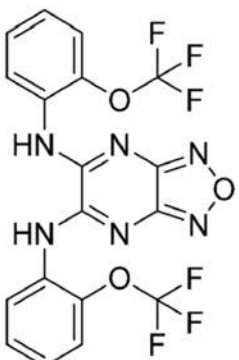
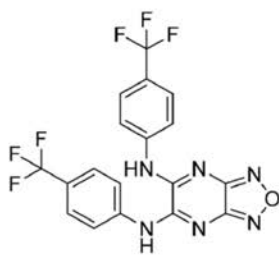
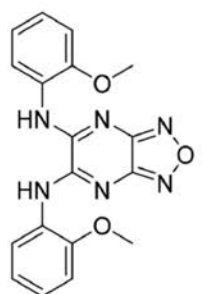
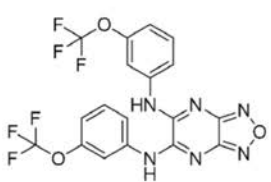
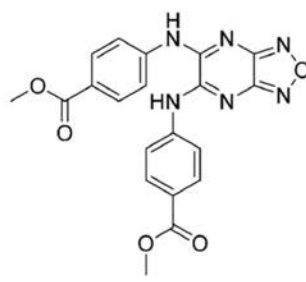
$R^1$ 及び $R^2$ は、異なっている、

請求項9～13のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項16】

下記に示される群より選ばれるいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容されうる塩。

## 【化 4 - 1】

表 1					
化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
3a		3i		3q	
3b		3j		3r	
3c		3k		3s	
3d		3l		3t	

## 【化 4 - 2】

表 1					
化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
3e		3m		3u	
3f		3n		3v	
3g		3o		3w	
3h		3p		3x	

## 【化 4 - 3】

表 1					
化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
3y		4a		4h	
3z		4b		4i	
3aa		4c		4j	
3bb		4d		4k	



## 【化 4 - 4】

表 1					
化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
3cc		4e		4l	
3dd		4f		4m	
3ee		4g		4n	
3y		4a		4h	

## 【化 4 - 5】

表 1					
化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
3z		4b		4i	
3aa		4c		4j	
3bb		4d		4k	
3cc		4e		4l	

## 【化 4 - 6】

表 1					
化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
3dd		4f		4m	
3ee		4g		4n	
4o		4w		7a	
4p		4x		7b	

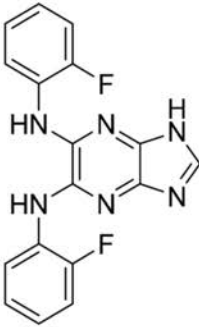
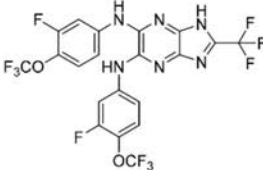
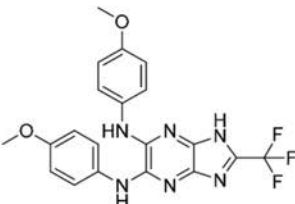
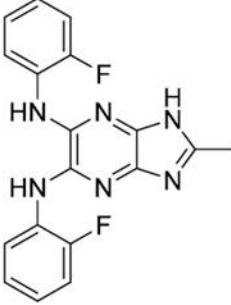
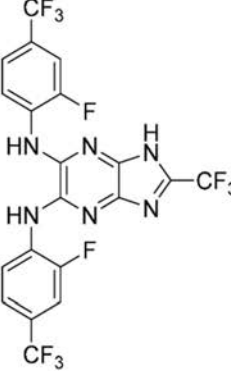
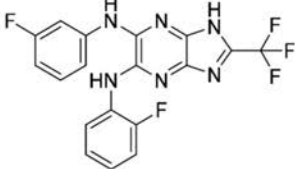
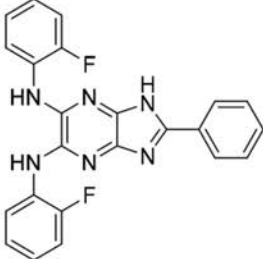
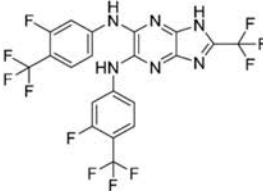
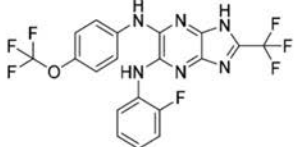
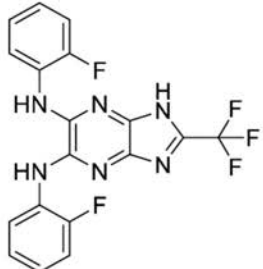
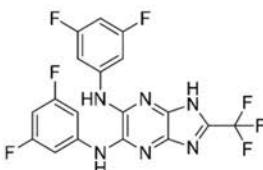
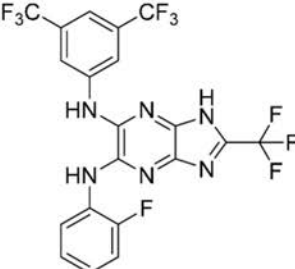
## 【化 4 - 7】

表 1					
化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
4q		4y		7c	
4r		4z		7d	
4s		4aa		7e	
4t		4bb		7f	

## 【化 4 - 8】

表 1					
化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
4u		6a		7g	
4v		6b		7h	
7i		12d		12l	
10		12e		12m	

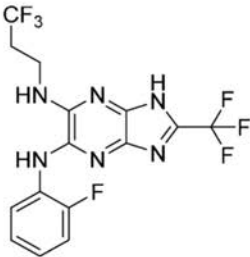
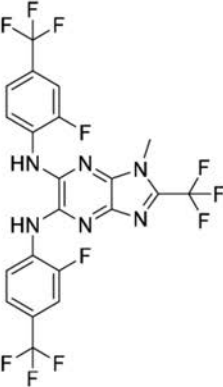
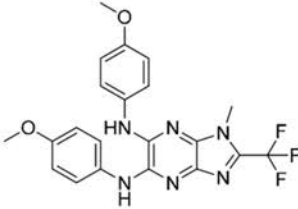
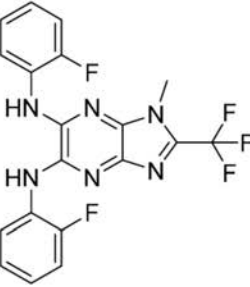
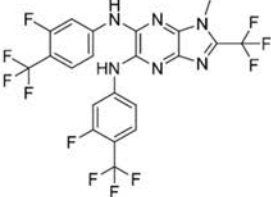
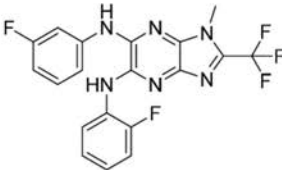
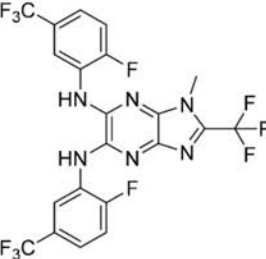
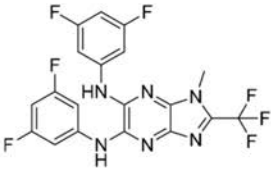
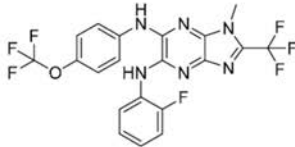
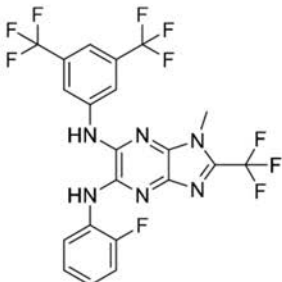
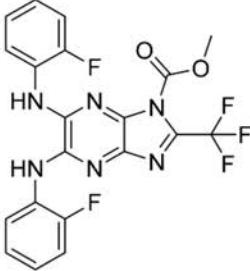
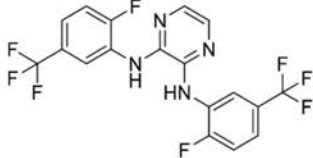
## 【化 4 - 9】

表 1					
化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
11a		12f		12n	
11b		12g		12o	
11c		12h		12p	
12a		12i		12q	

【化 4 - 1 0】

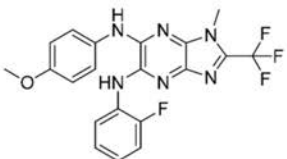
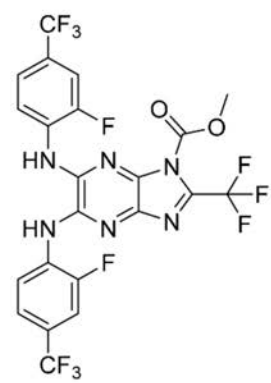
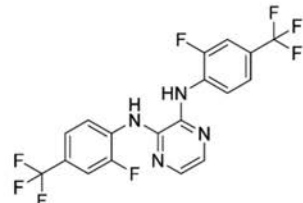
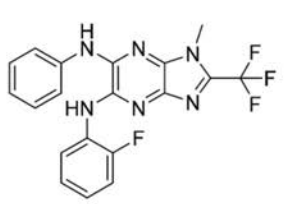
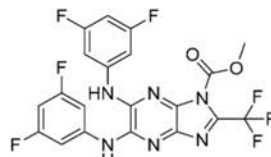
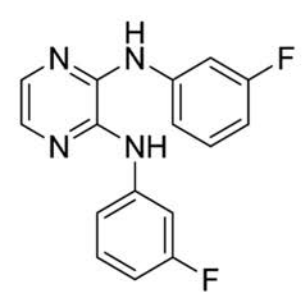
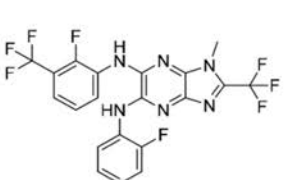
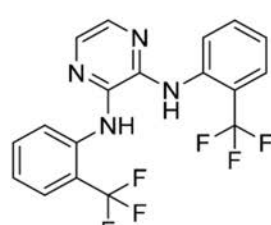
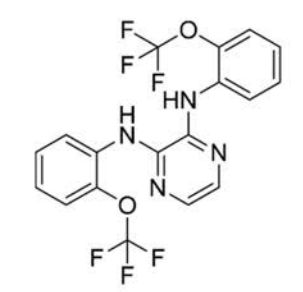
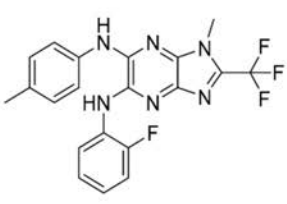
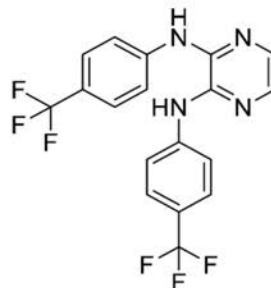

表 1					
化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
12b		12j		12r	
12c		12k		12s	
12t		13c		13j	
12u		13d		13k	
12v		13e		13l	
12w		13f		13m	

【化 4 - 1 1】

表 1					
化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
12x		13g		13n	
13a		13h		13o	
13b		13i		13p	
13q		14a		16g	



## 【化 4 - 1 2】

表 1					
化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
13r		14b		16h	
13s		14c		16i	
13t		16a		16j	
13u		16c		16k	

## 【化 4 - 1 3】

表 1					
化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
13v		16d		16l	
13w		16e		16m	
13x		16f		16n	

## 【請求項 1 7】

第一の活性剤として、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物と、  
薬学的に許容されうる担体と、  
任意の更なる活性成分と、  
を含む、医薬組成物。

## 【請求項 1 8】

治療有効量の請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を、治療を必要とする患者に投与することを含む、  
ミトコンドリア脱共役に応答する症状の治療又は予防する方法。

## 【請求項 1 9】

前記ミトコンドリア脱共役に応答する症状は、肥満、I I 型糖尿病、脂肪性肝疾患、インスリン抵抗性、パーキンソン病、虚血再灌流障害、心不全、非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A L F D)、又は非アルコール性脂肪肝炎 (N A S H) である、  
請求項 1 8 に記載の方法。

**【請求項 20】**

治療有効量の請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を、必要な患者に投与することを含む、  
グルコース恒常性又はインスリン作用を調節する方法。