

【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29年7月6日 (2017.7.6)

【公表番号】特表2016-520064(P2016-520064A)

【公表日】平成28年7月11日 (2016.7.11)

【年通号数】公開・登録公報2016-041

【出願番号】特願2016-513085(P2016-513085)

【国際特許分類】

C 07 D 495/04 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 3/00 (2006.01)

A 61 P 3/04 (2006.01)

A 61 P 3/06 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 33/00 (2006.01)

A 61 P 31/10 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

C 07 D 513/04 (2006.01)

A 61 K 31/549 (2006.01)

A 61 K 31/5025 (2006.01)

A 01 P 3/00 (2006.01)

A 01 N 43/90 (2006.01)

【F I】

C 07 D 495/04 1 0 5 Z

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 3/00

A 61 P 3/04

A 61 P 3/06

A 61 P 35/00

A 61 P 43/00 1 0 5

A 61 P 33/00

A 61 P 31/10

A 61 P 31/04

C 07 D 513/04 3 7 1

C 07 D 513/04 C S P

A 61 K 31/549

A 61 K 31/5025

A 01 P 3/00

A 01 N 43/90 1 0 3

【手続補正書】

【提出日】平成29年5月25日 (2017.5.25)

【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

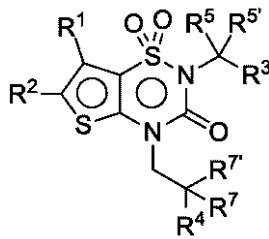
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 II-h  
【化 3 3】



II-h

の化合物又はその医薬的に許容される塩であって、式中、

$R^1$  は  $C_1 \sim 4$  脂肪族であり、

$R^2$  はハロゲン、3員～8員の飽和若しくは部分不飽和の単環式炭素環、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-B(OR)_2$ 、又はHyであり、Hyは独立に窒素、酸素、又は硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和又は部分不飽和の単環式複素環、独立に窒素、酸素、又は硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式複素芳香環、又は独立に窒素、酸素、又は硫黄から選択される1個～5個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式複素芳香環から選択され、 $R^2$  は場合により置換されるベンジルではなく、

$R^3$  はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)S(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-B(OR)_2$ であるか、又はフェニル、若しくは独立に窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロシクリル若しくはヘテロアリールから選択される、場合により置換される環であり、

$R^4$  はn例の $R^8$ で場合により置換されるフェニルであり、

$R^5$  と  $R^{5'}$  はそれぞれ独立に  $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、又は $-SO_2R$ であるか、又は $R^5$  と  $R^{5'}$  は一緒になってシクロプロピレニル基、シクロブチレニル基、若しくはオキセタニル基を形成し、

$R^7$  と  $R^{7'}$  はそれぞれ独立に  $-R$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、又は $-B(OR)_2$ であるか、又は $R^7$  と  $R^{7'}$  は一緒になって3員～8員の飽和若しくは部分不飽和の単環式炭素環、又は独立に窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和若しくは部分不飽和の単環式複素環を形成し、

$R^6$  は  $-R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、又は $-C(O)R$ であり、

各 $R^8$ は独立にハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 又は重水素から選択され、

各Rは独立に水素、重水素であるか、又は $C_1 \sim 6$ 脂肪族、3員～8員の飽和若しくは部分不飽和の単環式炭素環、フェニル、8員～10員の二環式芳香族炭素環、独立に窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和若しくは部分不飽和の単環式複素環、独立に窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式複素芳香環、又は独立に窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される1個～5個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式複素芳香環から選択される、場合により置換される基であり、

nは0～5である、化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

$R^2$  はハロゲンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

$R^2$ は-C(O)OR又は-C(O)N(R)<sub>2</sub>である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

$R^2$ はHyである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

$R^2$ は3員～8員の飽和又は部分不飽和の単環式炭素環である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

$R^3$ は-CN、-OR、-C(O)OR、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>Rであるか、又はフェニル、及び独立に窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロシクリル若しくはヘテロアリールから選択される、場合により置換される環である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

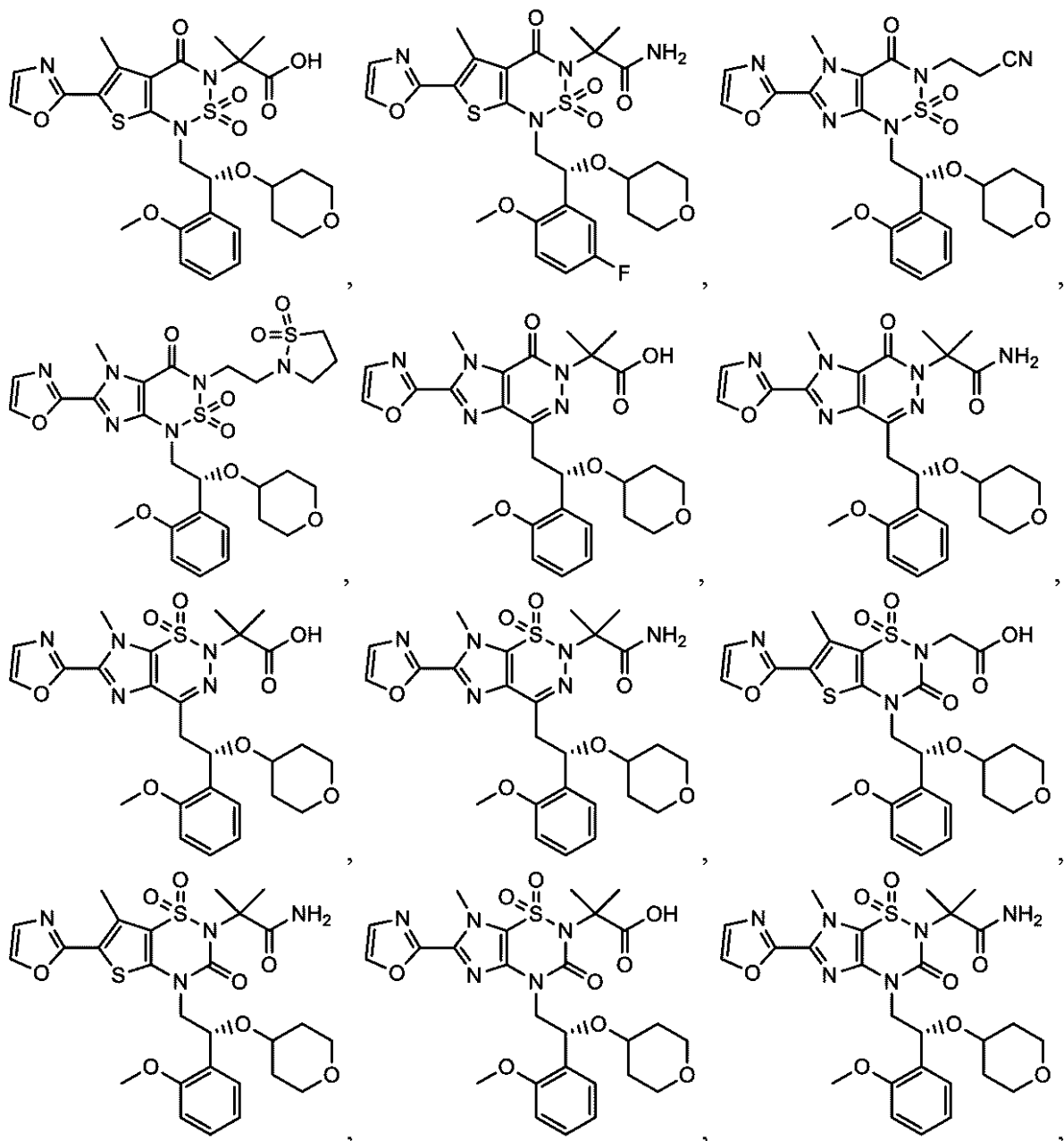
【請求項7】

$R^3$ は-C(O)ORである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

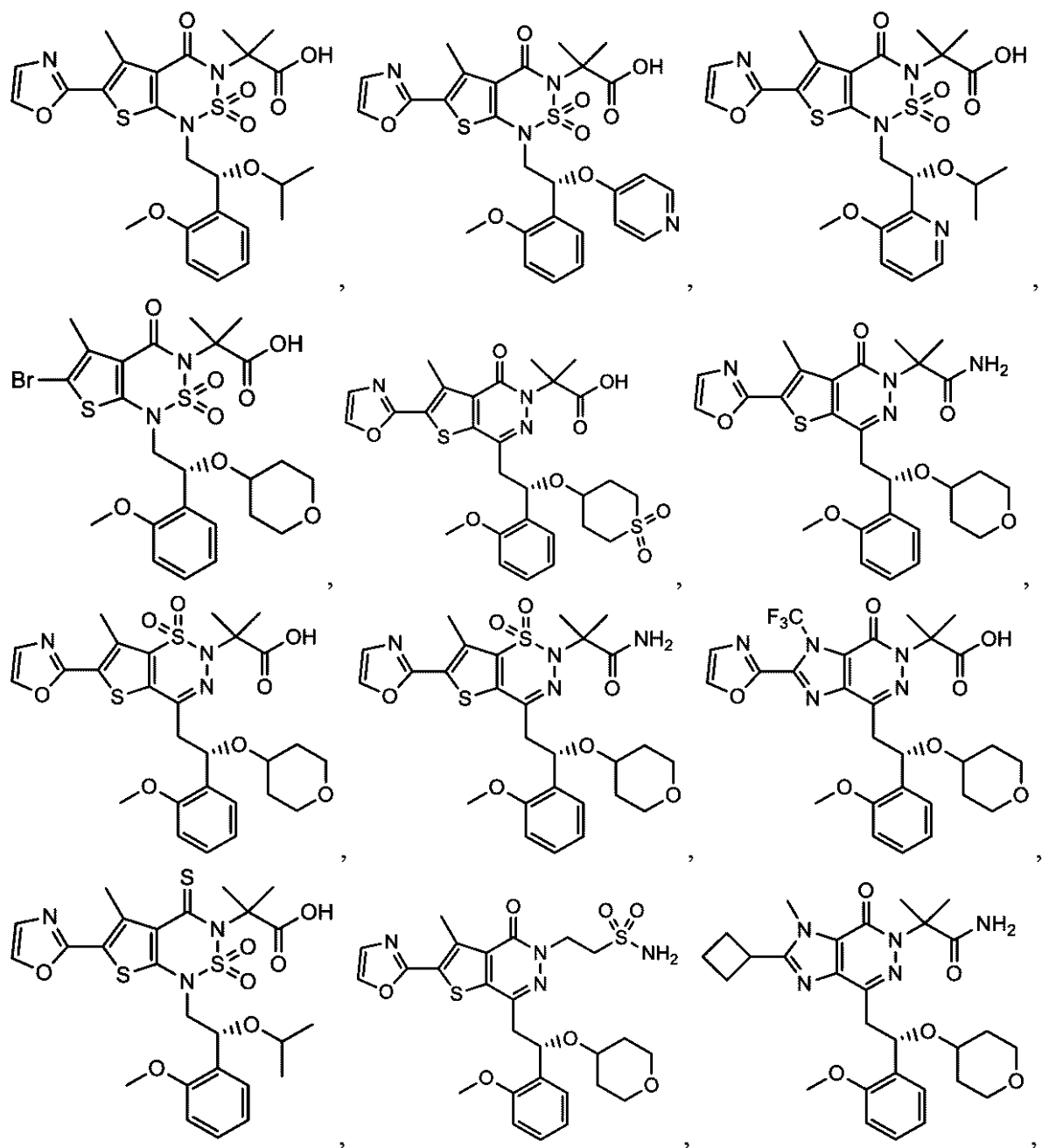
【請求項8】

式：

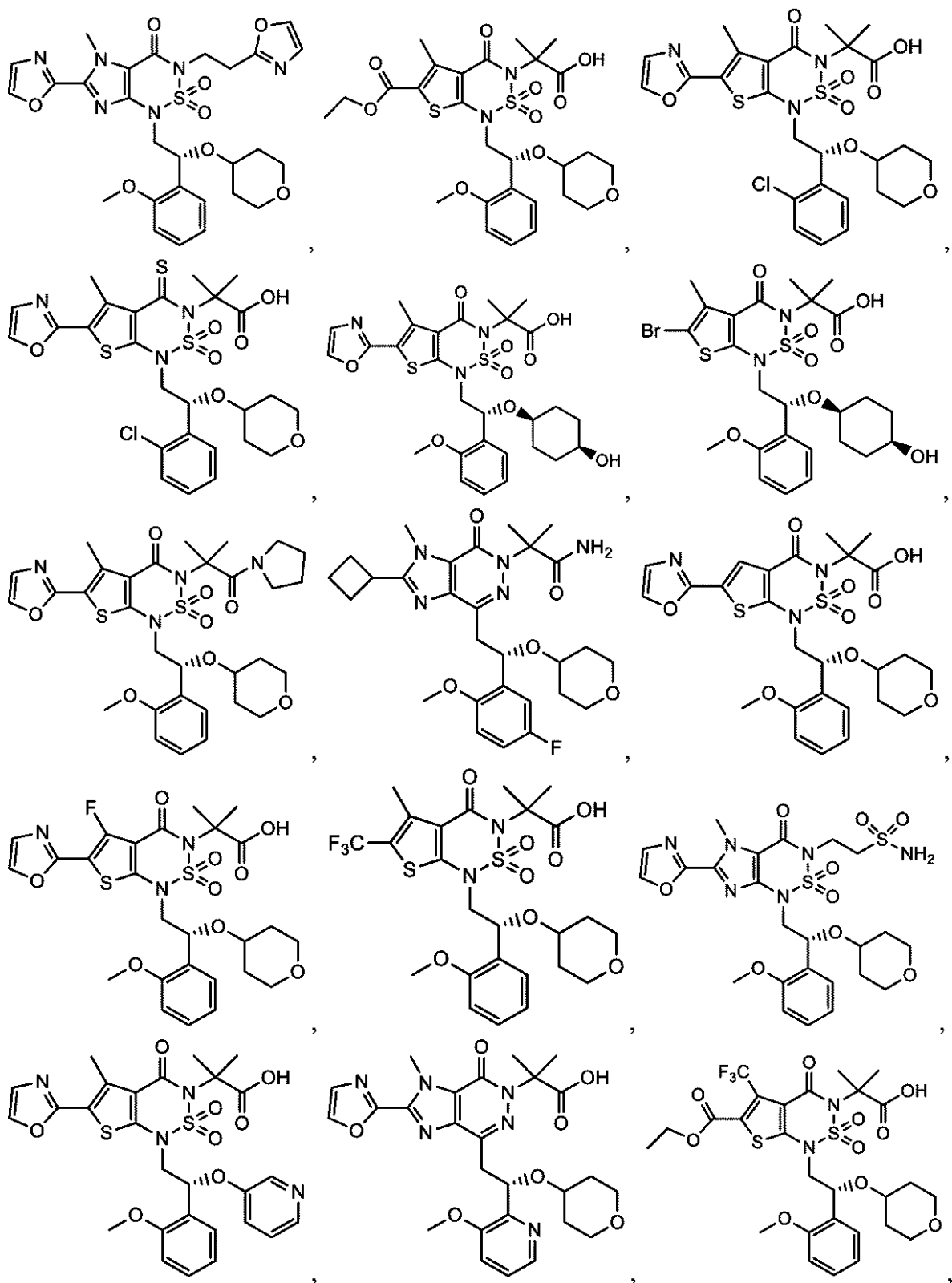
【化34】



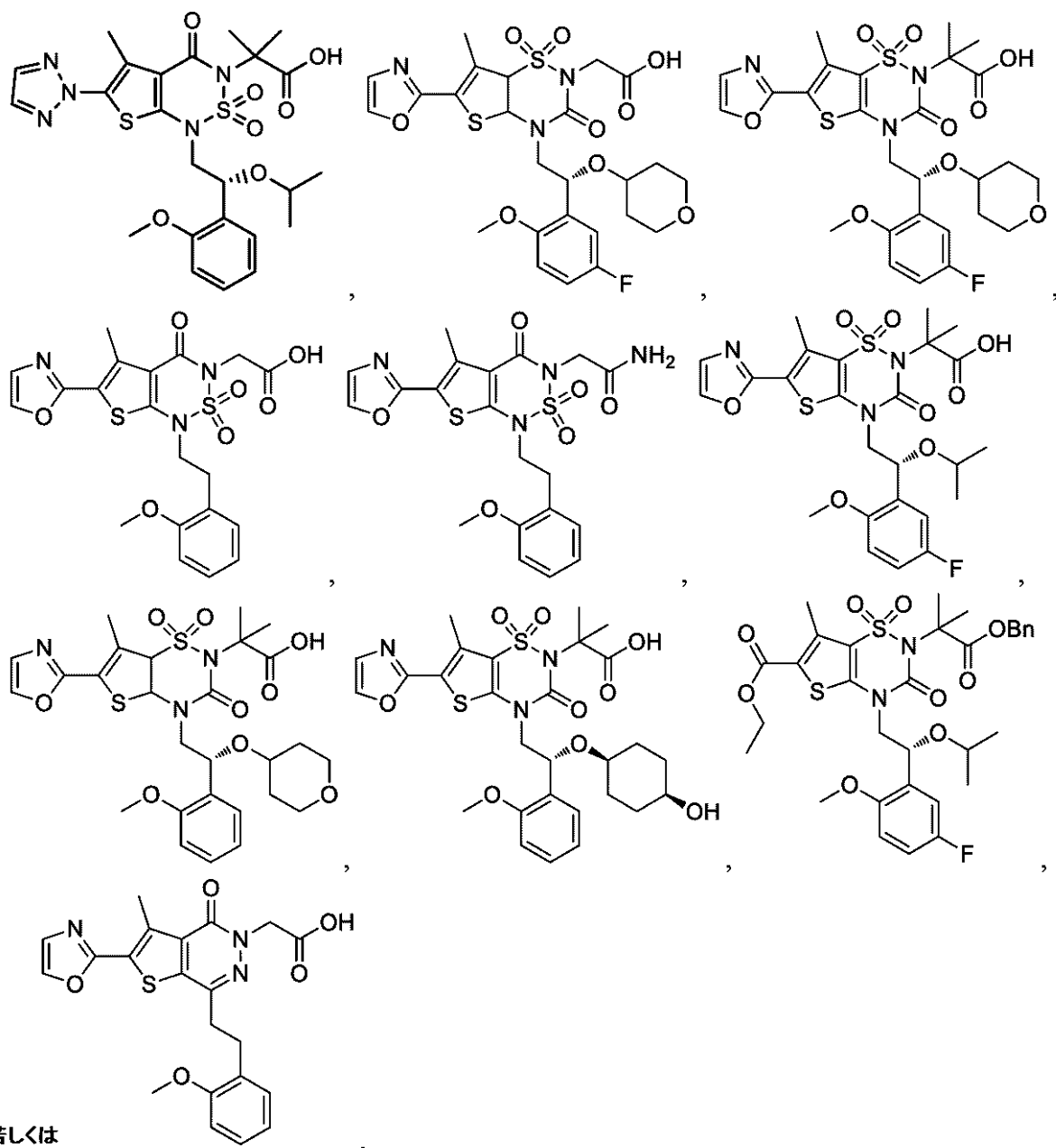
【化 3 5】



## 【化 3 6】



## 【化 3 7】



の化合物又はその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 9】

請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物及び医薬的に許容される担体、補助剤又はビヒクルを含む組成物。

## 【請求項 10】

アセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)の阻害における使用のための、請求項9に記載の組成物。

## 【請求項 11】

生物学的サンプルにおいてACCを阻害することにおける使用のための組成物であって、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

## 【請求項 12】

代謝障害の治療における使用のための、請求項9に記載の組成物。

## 【請求項 13】

代謝障害が肥満症である、請求項12に記載の組成物。

## 【請求項 14】

代謝障害が脂質異常症又は高脂質血症である、請求項12に記載の組成物。

## 【請求項 15】

肥満症がプラダーウィリ症候群、バルデー・ビードル症候群、コーエン症候群又はMOMO症候群の症状である、請求項13に記載の組成物。

## 【請求項 16】

肥満症が、これらに限定されないがインスリン、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、抗精神病薬、抗うつ薬、ステロイド、抗痙攣薬(フェニトイン及びバルプロエートを包含する)、ピゾチフェン、又はホルモン性避妊薬を含む別の薬剤の投与の副作用である、請求項13に記載の組成物。

## 【請求項 17】

がん又は他の増殖性障害の治療における使用のための、請求項9に記載の組成物。

## 【請求項 18】

真菌感染、寄生生物感染又は細菌感染の治療における使用のための、請求項9に記載の組成物。

## 【請求項 19】

植物においてACCを阻害することにおける使用のための組成物であって、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

## 【請求項 20】

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の治療における使用のための、請求項9に記載の組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

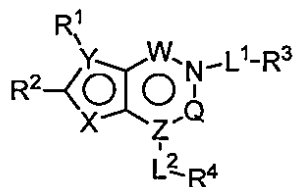
本発明により提供される化合物は、生物学的現象及び生理学的現象におけるACC酵素の研究、脂質生成組織中で発生する細胞内信号伝達経路の研究、並びにインビトロ又はインビボでの新規ACC阻害剤又は他の脂肪酸レベル調整剤の比較研究にも有用である。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I

【化 1】



I

の化合物又はその医薬的に許容される塩であって、式中、

Wは-C(O)-、-C(S)-、又は-S(O)<sub>2</sub>-であり、

Qは-C(O)-、-C(S)-、-S(O)<sub>2</sub>-、又はNであり、

Xは-O-、-S-、-NR-、又はNであり、

YはC又はNであり、

ZはC又はNであり、

R<sup>1</sup>は水素又はC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>脂肪族であり、1つ以上のハロゲン、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>RN(R)<sub>2</sub>、-C(

$O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-S(O)R$ 、又は $-SO_2R$ で場合により置換され、  
 $R^2$ はハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、又は $-SO_2R$ 、 $-B(OR)_2$ 、又はHyであり、Hyは独立に窒素、酸素、又は硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和又は部分不飽和の単環式複素環、独立に窒素、酸素、又は硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式複素芳香環、又は独立に窒素、酸素、又は硫黄から選択される1個～5個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式複素芳香環から選択され、 $R^2$ は場合により置換されるベンジルではなく、若しくは

$R^1$ と $R^2$ は一緒になって、場合により置換される4員～7員の部分不飽和のカルボシクロ縮合環、又はヘテロシクロ縮合環、ベンゾ縮合環、又は5員～6員のヘテロアリアル縮合環を形成し、

各Rは独立に水素、重水素であるか、又は $C_{1-6}$ 脂肪族、3員～8員の飽和若しくは部分不飽和の単環式炭素環、フェニル、8員～10員の二環式芳香族炭素環、独立に窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和若しくは部分不飽和の単環式複素環、独立に窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式複素芳香環、又は独立に窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される1個～5個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式複素芳香環から選択される、場合により置換される基であり、

$L^1$ は共有結合であるか、又は $R^5$ 及び $R^{5'}$ で場合により置換される1員～6員の直鎖若しくは分岐鎖の二価炭化水素鎖であり、

$L^2$ は共有結合であるか、又は $R^7$ 及び $R^{7'}$ で場合により置換される1員～6員の直鎖若しくは分岐鎖の二価炭化水素鎖であり、

$R^3$ はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)RN(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)S(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-B(OR)_2$ であるか、又はフェニル、若しくは独立に窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリアルから選択される、場合により置換される環であり、

$R^4$ は水素であるか、又は3員～8員の飽和若しくは部分不飽和の単環式炭素環、独立に窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和若しくは部分不飽和の単環式複素環、フェニル、8員～10員の二環式アリアル環、独立に窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリアル環、又は独立に窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリアル環から選択される環であり、前記環はn例の $R^8$ で場合により置換され、

$R^5$ と $R^{5'}$ はそれぞれ独立に $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、又は $-SO_2R$ であるか、又は $R^5$ と $R^{5'}$ は一緒になってシクロプロピレニル基、シクロブチレニル基、若しくはオキセタニル基を形成し、

$R^7$ と $R^{7'}$ はそれぞれ独立に $-R$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、又は $-B(OR)_2$ であるか、又は $R^7$ と $R^{7'}$ は一緒になって3員～8員の飽和若しくは部分不飽和の単環式炭素環、又は独立に窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和若しくは部分不飽和の単環式複素環を形成し、

$R^6$ は $-R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、又は $-C(O)R$ であり、

各 $R^8$ は独立にハロゲン、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 又は重水素から選択され、

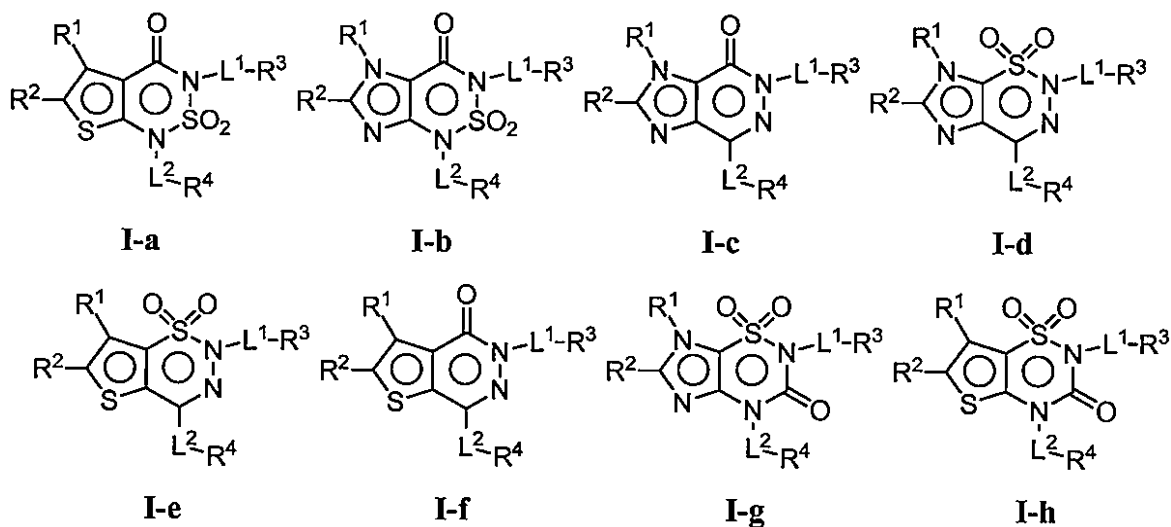
nは0～5である、化合物又はその医薬的に許容される塩。

#### (項目2)

下記の式I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、及びI-h



## 【化 2】

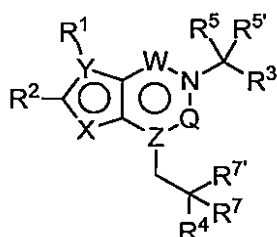


から選択される、項目1に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

( 項目 3 )

式 II

## 【化 3】



## II

である、項目1に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

( 項目 4 )

項目1に記載の化合物及び医薬的に許容される担体、補助剤又はビヒクルを含む組成物

。

( 項目 5 )

それを必要とする患者においてACCを阻害する方法であって、前記患者に項目4に記載の組成物を投与する工程を含む、方法。

( 項目 6 )

生物学的サンプルにおいてACCを阻害する方法であって、前記生物学的サンプルを項目1に記載の化合物と接触させる工程を含む、方法。

( 項目 7 )

それを必要とする患者において代謝障害を治療する方法であって、前記患者に項目4に記載の組成物を投与する工程を含む、方法。

( 項目 8 )

代謝障害が肥満症である、項目7に記載の方法。

( 項目 9 )

代謝障害が脂質異常症又は高脂質血症である、項目7に記載の方法。

( 項目 10 )

肥満症がプラダーウィリ症候群、バルデー・ビードル症候群、コーエン症候群又はMOMO症候群の症状である、項目8に記載の方法。

( 項目 11 )

肥満症が、これらに限定されないがインスリン、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、抗精神病薬、抗うつ薬、ステロイド、抗痙攣薬(フェニトイン及びバルプロエートを包含する)、ピゾチフェン、又はホルモン性避妊薬を含む別の薬剤の投与の副作用である、項目8に記載の方法。

(項目12)

それを必要とする患者においてがん又は他の増殖性障害を治療する方法であって、前記患者に項目4に記載の組成物を投与する工程を含む、方法。

(項目13)

それを必要とする患者において真菌感染、寄生生物感染又は細菌感染を治療する方法であって、前記患者に項目4に記載の組成物を投与する工程を含む、方法。

(項目14)

植物においてACCを阻害する方法であって、植物を項目1に記載の化合物と接触させる工程を含む、方法。