

【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8月30日(2022.8.30)

【国際公開番号】WO2020/041741

【公表番号】特表2021-535207(P2021-535207A)

【公表日】令和3年12月16日(2021.12.16)

【出願番号】特願2021-533405(P2021-533405)

【国際特許分類】

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

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

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

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

10

【 F I 】

C 0 7 D 4 1 3 / 1 2 C S P

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

A 6 1 P 1 / 1 6

A 6 1 K 3 1 / 5 0 1

【手続補正書】

20

【提出日】令和4年8月22日(2022.8.22)

【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】

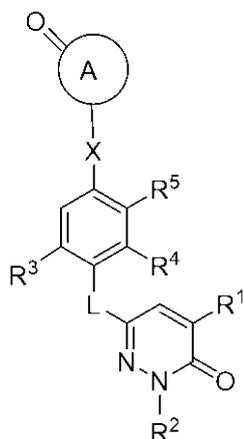
【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

【化1】

30



40

(I)

[式中、

環内にカルボニル(ケト)基を有する環Aは、N、O、およびSからなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員の複素環を形成し、ここで、複素環は、1~2個のC₁-C₃アルキル基またはC₃-C₄シクロアルキル基で、任意に置換され、ここで、カルボニル(ケト)基は、Xに結合する原子に隣接しない；

R¹は、1~5個のハロ基またはヒドロキシル基で、任意に置換されたC₁-C₄アルキル

50

- 、C₃-C₅シクロアルキル、CON(R¹⁰)₂、またはNR¹⁰COR¹⁰である；
 R²は、HまたはC₁-C₃アルキルである；
 Lは、O、CH₂、S、SO、SO₂、CO、CHF、CF₂、C(R¹¹)CN、CHR¹¹、またはC(R¹¹)R¹¹である；
 R³およびR⁴は独立して、Cl、Br、メチル、またはエチルである；
 R⁵は、H、ハロ、C₁-C₄アルキル、またはC₃-C₄シクロアルキルである；
 あるいはR⁵は、R⁴および介在する原子と一緒に、5～7員のシクロアルキルまたは1～2個のヘテロ原子を含む5～7員の複素環を形成する；
 Xは、不在、O、NR¹²、C(O)NR¹²、NR¹²C(O)、CR¹²R¹²、OCR¹²R¹²、CR¹²R¹²O、NR¹²CR¹²R¹²、CR¹²R¹²NR¹²、SO₂NR¹²、またはNR¹²SO₂である；
 各R¹⁰は独立して、C₁-C₃アルキルまたはHである；
 各R¹¹は独立して、1～5個のハロで、任意に置換されたC₁-C₂アルキルであるか、または
 2つのR¹¹基は、それらが結合する炭素原子と一緒に、シクロプロピルまたはシクロブチル環を形成する；および
 各R¹²は独立して、Hまたはメチルである]
 で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

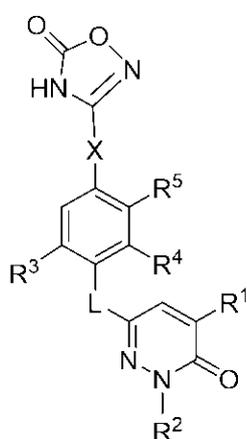
10

【請求項2】

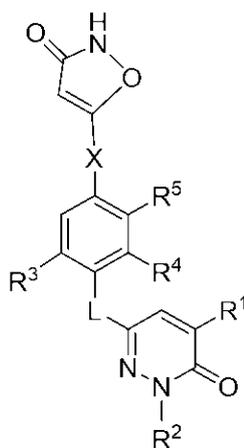
式(IIA)または(IIB)：

【化2】

20



(IIA)



(IIB)

30

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X、およびLは、請求項1と同意義である]
 で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

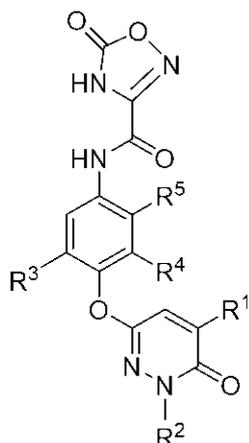
【請求項3】

式(VD)：

40

50

【化 3】



10

(VD)

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵は、請求項1と同意義である]
 で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

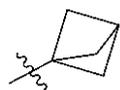
R¹が、1～2個のハロ基またはヒドロキシル基で、任意に置換されたC₁-C₄アルキルまたはC₃-C₅シクロアルキルである、請求項1～3のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 5】

R¹が、イソプロピル、t-ブチル、HO-CH(CH₃)-、HO-CH(CH₂CH₃)-、HO-C(CH₃)₂-、HO-CH₂CH(CH₃)-、シクロプロピル、または

【化 4】



である、請求項4に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 6】

R²が、Hまたは-CH₃である、請求項1～5のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R³が、クロロまたは-CH₃である、請求項1～6のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R⁴が、クロロまたは-CH₃であるか；またはR⁵が、R⁴および介在する原子と一緒にあって、5～6員のシクロアルキルを形成する、請求項1～7のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 9】

R⁵が、R⁴および介在する原子と一緒にあって、シクロペンチルを形成する、請求項8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 10】

R⁵が、Hまたはフルオロである、請求項1～8のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

Xが、結合である、請求項1、2および4～10のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

50

Xが、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{OCR}^{12}\text{R}^{12}$ 、または $\text{NR}^{12}\text{CR}^{12}\text{R}^{12}$ であり；および各 R^{12} が独立して、Hまたはメチルである、請求項1～10のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

Xが、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、または $-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)-$ である、請求項12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】

Lが、O、 CH_2 、 SO_2 、CO、 CHR^{11} 、または $\text{C}(\text{R}^{11})\text{R}^{11}$ であり；および各 R^{11} が独立して、メチルまたはエチルである、請求項1～13のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

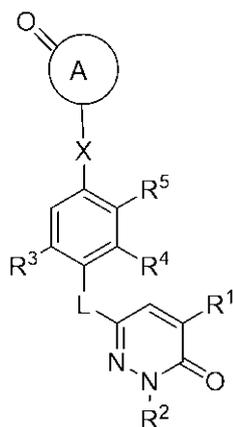
【請求項15】

Lが、O、 CH_2 、 SO_2 、またはCOである、請求項14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】

式(1-a)：

【化5】



20

(1-a)

[式中、

30

環内にカルボニル(ケト)基を有する環Aは、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員の複素環を形成し、ここで、複素環は、1～2個の C_1 - C_3 アルキル基または C_3 - C_4 シクロアルキル基で、任意に置換され、ここで、カルボニル(ケト)基は、Xに結合する原子に隣接しない；

R^1 は、1～5個のハロ、好ましくはフルオロで、任意に置換された C_1 - C_4 アルキル； C_3 - C_5 シクロアルキル、 $\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 、または $\text{NR}^{10}\text{COR}^{10}$ であり、ここで、各 R^{10} は独立して、 C_1 - C_3 アルキルまたはHである；

R^2 は、Hまたは C_1 - C_3 アルキルである；

Lは、O、 CH_2 、S、SO、 SO_2 、CO、CHF、 CF_2 、 $\text{C}(\text{R}^{11})\text{CN}$ 、 CHR^{11} 、または $\text{C}(\text{R}^{11})\text{R}^{11}$ であり、各 R^{11} は独立して、1～5個のハロ、好ましくはフルオロで、任意に置換された C_1 - C_2 アルキルであるか、または2つの R^{11} 基が、それらが結合する炭素原子と一緒に、シクロプロピルまたはシクロブチル環を形成する；

40

R^3 および R^4 のそれぞれは独立して、Cl、Br、メチル、またはエチルである；

R^5 は、H、ハロ、 C_1 - C_4 アルキル、または C_3 - C_4 シクロアルキルであるか、または R^5 は、 R^4 および介在する原子と一緒に、5～7員のシクロアルキルまたは1～2個のヘテロ原子を含む5～7員の複素環を形成する；

Xは、不在(すなわち、Xは結合)であるか、またはO、 NR^{12} 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{CR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $\text{OCR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $\text{CR}^{12}\text{R}^{12}\text{O}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{CR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $\text{CR}^{12}\text{R}^{12}\text{NR}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{SO}_2$ であり、ここで、各 R^{12} は独立して、Hまたはメチルである]

で示される化合物またはその互変異性体またはN-オキシド、またはそのそれぞれのアイ

50

ソトポマー、または上記のそれぞれのプロドラッグ、または上記の立体異性体、または上記のそれぞれの薬学的に許容される塩、または上記のそれぞれの溶媒和物。

【請求項 17】

以下の表：

【表 1】

実施例	構造	実施例	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

10

20

30

40

50

【表 2】

17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

10

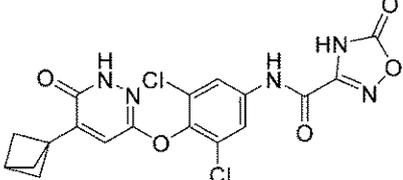
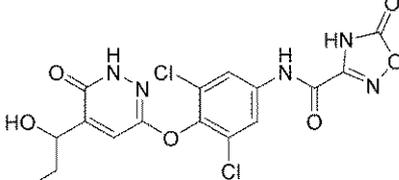
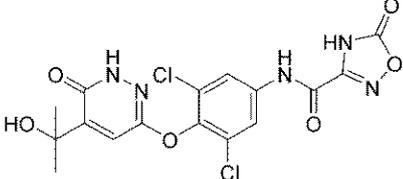
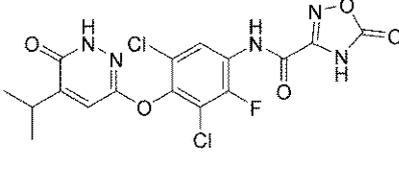
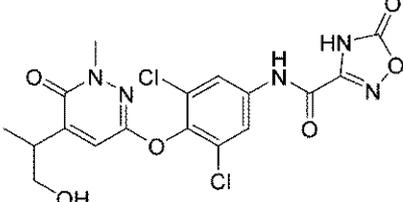
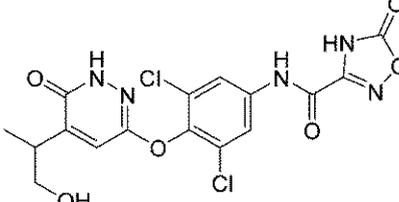
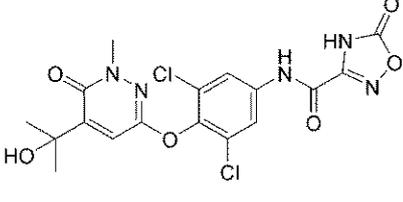
20

30

40

50

【表 3】

31		32	
33		34	
35		36	
37			

10

20

に記載の化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 19】

有効量の請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは有効量の請求項 18 に記載の医薬組成物のいずれかを、THR ベータと接触させることを含む、甲状腺ホルモン受容体ベータ (THR ベータ) をアゴナイズする方法。

30

【請求項 20】

治療有効量の請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、THR ベータによって媒介される障害を治療するための医薬組成物。

【請求項 21】

障害が、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) である、請求項 20 に記載の医薬組成物。

40

50