

【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4月22日(2021.4.22)

【公表番号】特表2020-514361(P2020-514361A)

【公表日】令和2年5月21日(2020.5.21)

【年通号数】公開・登録公報2020-020

【出願番号】特願2019-550659(P2019-550659)

【国際特許分類】

C 07 D 495/14 (2006.01)

A 61 K 31/551 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

C 07 D 519/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 495/14 C S P E

A 61 K 31/551 Z N A

A 61 P 43/00 1 1 1

C 07 D 519/00

【手続補正書】

【提出日】令和3年3月12日(2021.3.12)

【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

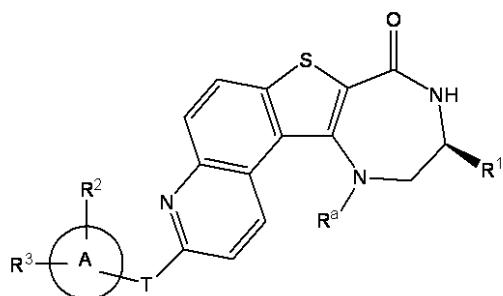
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



I

【式中、

環Aは、フェニル、1～3個の窒素を有する5～6員单環式ヘテロアリール環または8～14員架橋もしくは縮合二環式ヘテロ芳香族環(窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する)であり；

Tは、-N(R)-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO<sub>2</sub>-、-C(S)-、-Si(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-、-P(R<sup>5</sup>)-、-P(O)<sub>2</sub>-から選択される2価の基であるか、または2価の飽和直鎖または分枝鎖1～3員炭化水素鎖であり、ここで該炭化水素鎖は、オキソまたは-ORで所望により置換されていてもよい；

各Rは、独立して、水素であるか、または所望により置換されていてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂

肪族であるか：または

同一窒素上の2つのR基は、窒素と一緒にになって、3～7員飽和または部分不飽和のヘテロ環(窒素、酸素または硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する)を形成しており；

R<sup>a</sup>は、水素または所望により置換されていてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂肪族であり；

R<sup>1</sup>は、Rまたは-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>x</sup>であり；

pは、0、1、2または3であり；

R<sup>x</sup>は、CN、-NO<sub>2</sub>、ハロゲン、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)OR、-C(O)R、-N(R)C(O)R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>または-N(R)SO<sub>2</sub>であり；

R<sup>2</sup>は、ハロゲン、-CN、-SR<sup>y</sup>、-S(O)R<sup>y</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>、-OC(O)R<sup>y</sup>または-OP(O)<sub>2</sub>OR<sup>y</sup>であり；

各R<sup>y</sup>は、所望により置換されていてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂肪族または所望により置換されていてもよいフェニルから独立して選択され；

R<sup>3</sup>は、水素、所望により置換されていてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂肪族、-CN、-NO<sub>2</sub>、ハロゲン、-OR、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)OR、-Cy、-C(O)N(R)-Cy、-C(O)-Cy、-O-Cy、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Cy、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Cy、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR、-N(R)-Cy、-N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Cy、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R)-Cyまたは-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Cyであり；

各R<sup>4</sup>は、独立して、水素、-OR、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂肪族、フェニルまたは5～6員ヘテロアリール環(窒素、酸素および硫黄から独立して選択された1～3個のヘテロ原子を有する)であり；

各R<sup>5</sup>は、独立して、-OR、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂肪族、フェニルまたは5～6員ヘテロアリール環(窒素、酸素および硫黄から独立して選択された1～3個のヘテロ原子を有する)であり；

各mおよびnは、独立して、0～4であり；および

各Cyは、独立して、所望により置換されていてもよい環であり、これらは3～9員飽和または部分不飽和の単環式炭素環、3～9員飽和または部分不飽和の単環式ヘテロ環(窒素、酸素および硫黄から独立して選択された1～3個のヘテロ原子を有する)、フェニル、5～6員ヘテロアリール環(窒素、酸素および硫黄から独立して選択された1～3個のヘテロ原子を有する)、7～12員飽和または部分不飽和の縮合または架橋二環式炭素環または6～12員飽和または部分不飽和の縮合または架橋二環式ヘテロ環(窒素、酸素および硫黄から独立して選択された1～3個のヘテロ原子を有する)から選択される]の化合物またはその医薬的に許容される塩。

#### 【請求項2】

Tが、-N(R)-、-O-または-S-である、請求項1記載の化合物。

#### 【請求項3】

Tが、-NH-または-O-である、請求項2記載の化合物。

#### 【請求項4】

R<sup>1</sup>が、R、-CH<sub>2</sub>ORまたは-CH<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>である、請求項1記載の化合物。

#### 【請求項5】

R<sup>1</sup>が、メチル、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>または-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>である、請求項1記載の化合物。

#### 【請求項6】

環Aが、フェニルであり、R<sup>3</sup>が、-CN、-NO<sub>2</sub>、ハロゲン、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)OR、-Cy、-C(O)N(R)-Cyまたは-C(O)-Cyから選択される、請求項1記載の化合物。

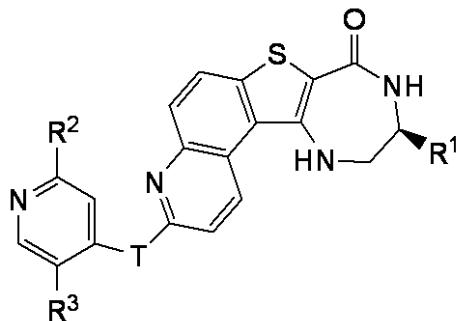
#### 【請求項7】

環Aが、1～3個の窒素を有する6員ヘテロアリール環である、請求項1記載の化合物。

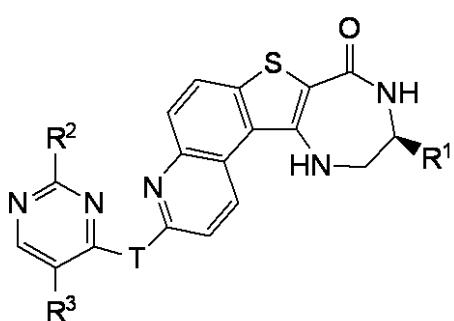
## 【請求項 8】

化合物が、式 I I 、 I I I 、 I V 、 V または V I :

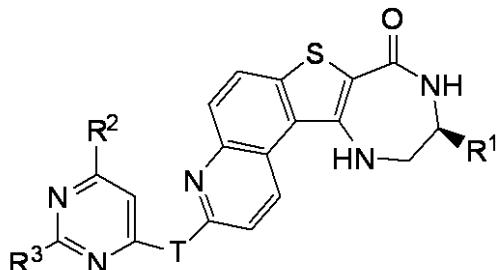
## 【化 2】



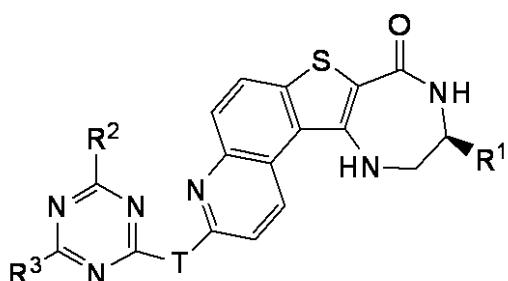
II



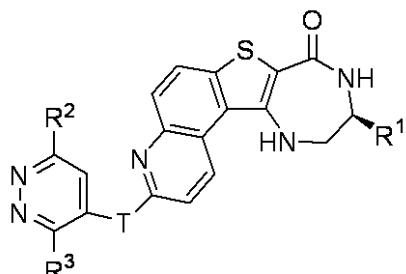
III



IV



V



VI

のいずれかである、請求項 7 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 9】

R<sup>2</sup> が、ハロゲンである、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 10】

R<sup>2</sup> が、-SR<sup>y</sup> または -SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup> である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 11】

R<sup>3</sup> が、R であり、ここで R が水素である、請求項 7 記載の化合物。

## 【請求項 12】

R<sup>3</sup> が、R であり、ここで R が、所望により置換されてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 脂肪族である、請求項 7 記載の化合物。

## 【請求項 13】

R<sup>3</sup> が、-OR、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub> または -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR である、請求項 7 記載の化合物。

## 【請求項 14】

R<sup>3</sup> が、-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(C<sub>H</sub><sub>3</sub>)<sub>2</sub> および -OCH<sub>3</sub> から選択される、請求項 13 記載の化合物。

## 【請求項 15】

$R^3$  が、ハロゲン、-CN、NO<sub>2</sub>、-C(O)N(R)<sub>2</sub> または-C(O)OR である、請求項1記載の化合物。

【請求項16】

$R^3$  が、-Cy、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Cy、-C(O)N(R)-Cy、-C(O)-Cy、-OR、-O-Cy、-N(R)-Cy、-N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Cy、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R)-Cy または-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Cy である、請求項7記載の化合物。

【請求項17】

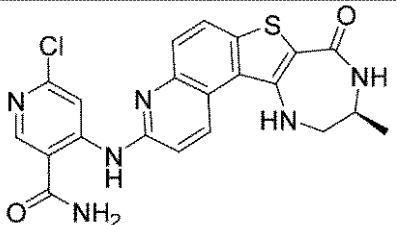
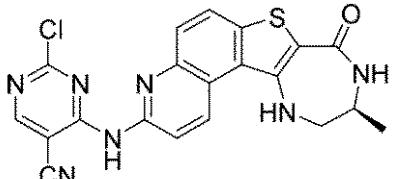
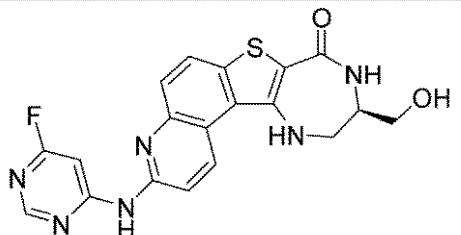
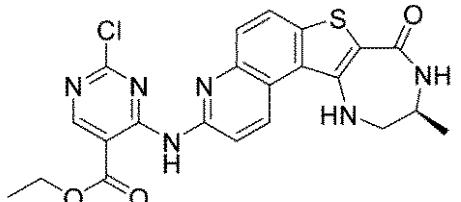
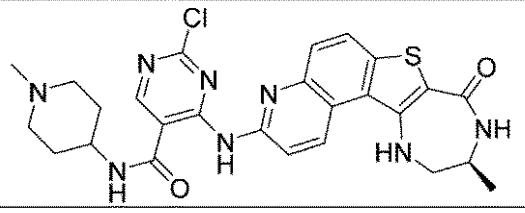
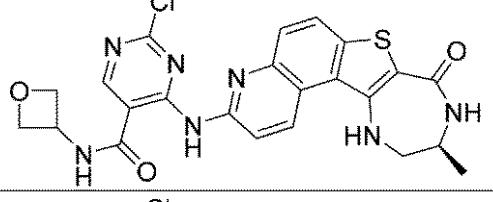
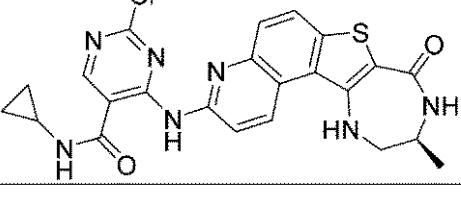
化合物が、

【表1】

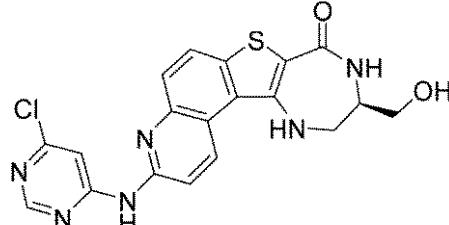
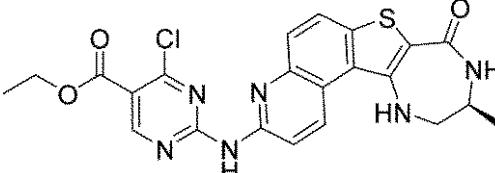
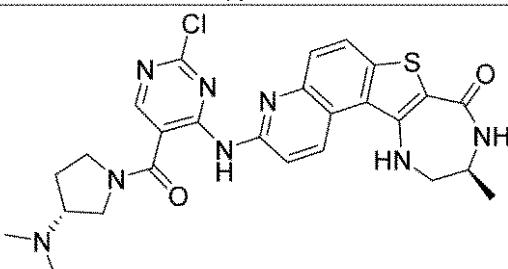
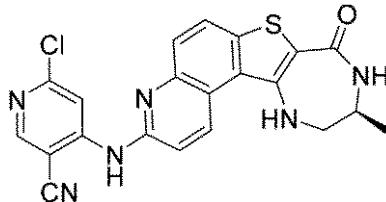
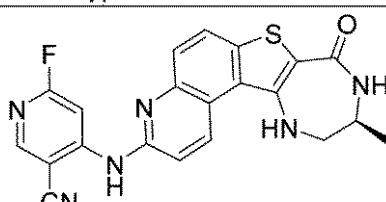
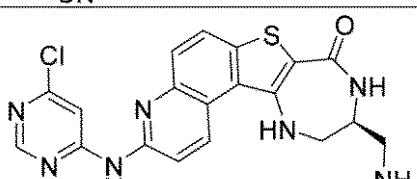
| 化合物# | 構造 |
|------|----|
| I-1  |    |
| I-2  |    |
| I-3  |    |
| I-4  |    |
| I-5  |    |
| I-6  |    |
| I-7  |    |

【表2】

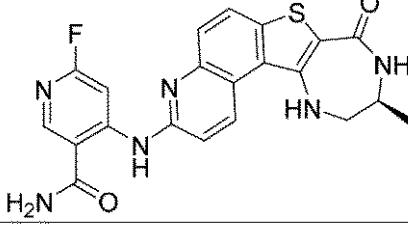
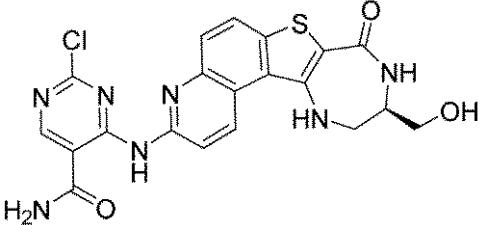
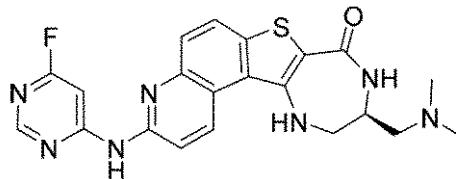
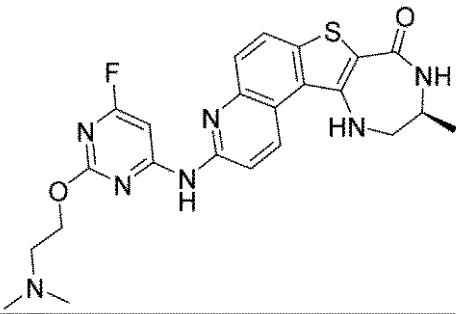
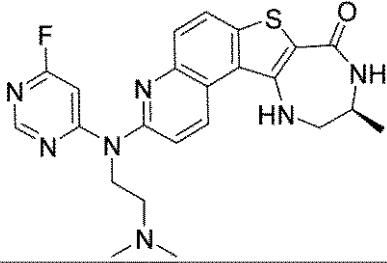
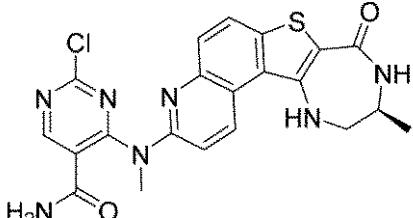
【表 3】

| 化合物# | 構造   |
|------|--|
| I-15 |     |
| I-16 |     |
| I-17 |    |
| I-18 |   |
| I-19 |  |
| I-20 |  |
| I-21 |  |

【表 4】

| 化合物# | 構造   |
|------|--|
| I-22 |    |
| I-23 |    |
| I-24 |   |
| I-25 |  |
| I-26 |  |
| I-27 |  |
| I-28 |  |

【表 5】

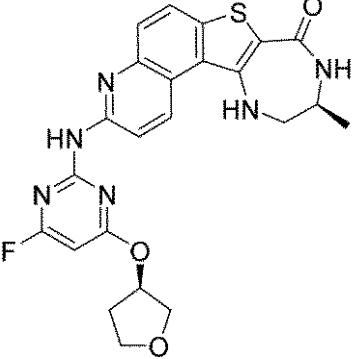
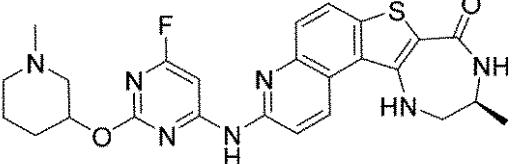
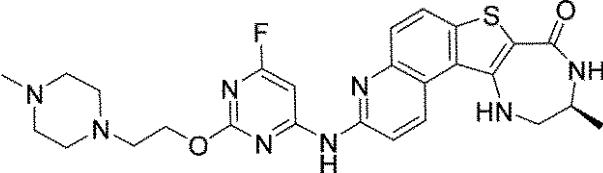
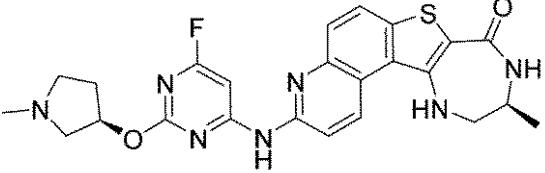
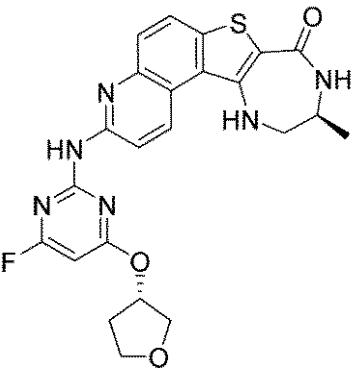
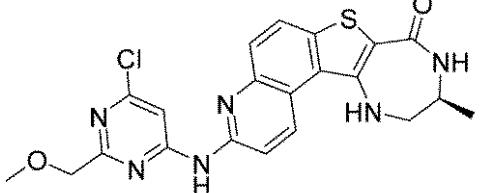
| 化合物# | 構造  |
|------|---|
| I-29 |    |
| I-30 |   |
| I-31 |    |
| I-32 |  |
| I-33 |  |
| I-34 |  |

【表6】

【表7】

| 化合物# | 構造 |
|------|----|
| I-41 |    |
| I-42 |    |
| I-43 |    |
| I-44 |    |
| I-45 |    |

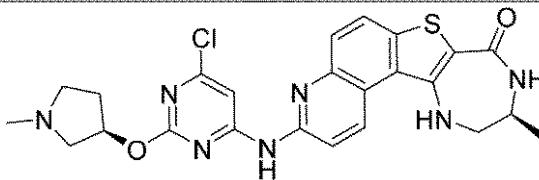
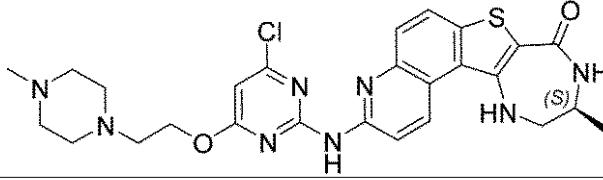
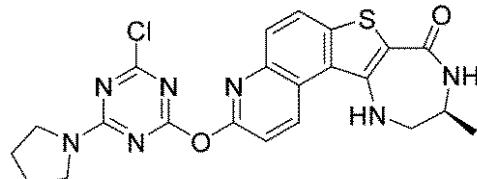
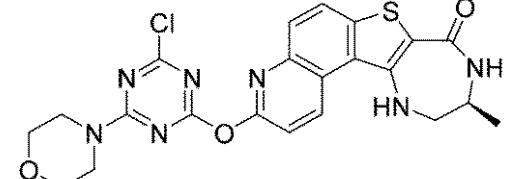
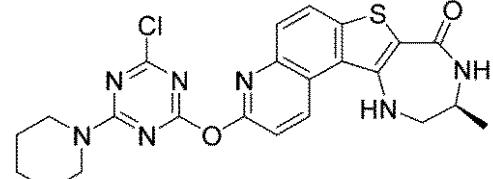
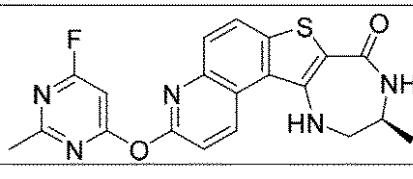
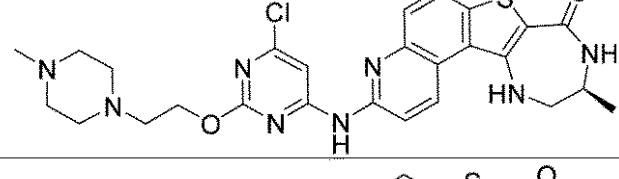
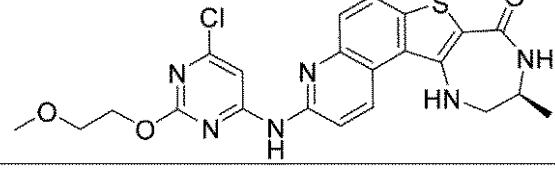
【表 8】

| 化合物# | 構造   |
|------|--|
| I-46 |     |
| I-47 |    |
| I-48 |   |
| I-49 |  |
| I-50 |   |
| I-51 |  |

【表 9】

| 化合物# | 構造 |
|------|----|
| I-52 |    |
| I-53 |    |
| I-54 |    |
| I-55 |    |
| I-56 |    |
| I-57 |    |
| I-58 |    |
| I-59 |    |

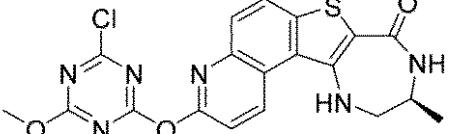
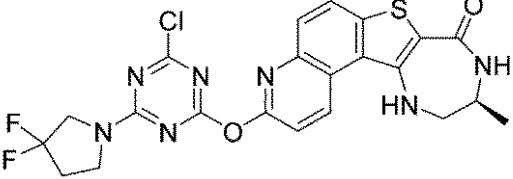
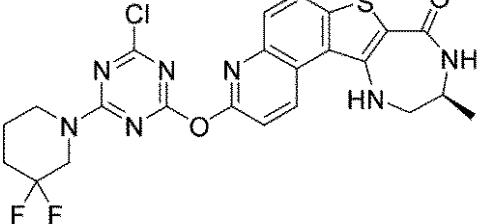
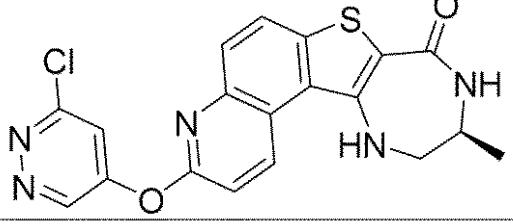
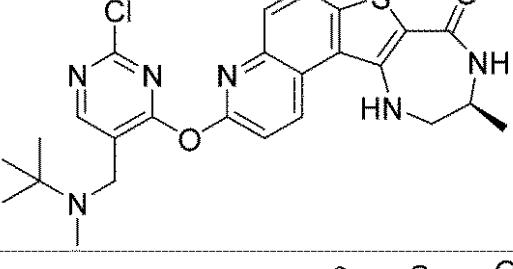
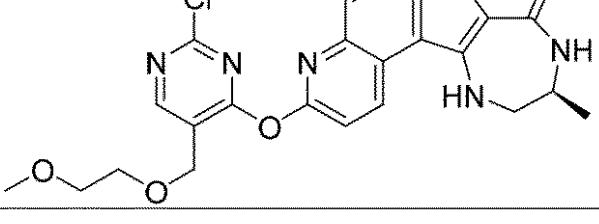
【表 10】

| 化合物# | 構造   |
|------|--|
| I-60 |    |
| I-61 |    |
| I-62 |    |
| I-63 |   |
| I-64 |  |
| I-65 |  |
| I-66 |  |
| I-67 |  |

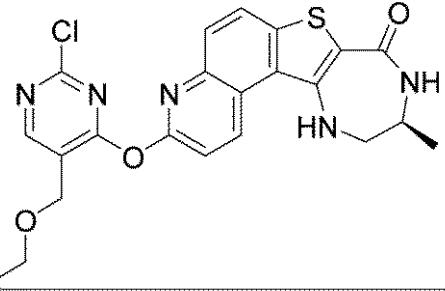
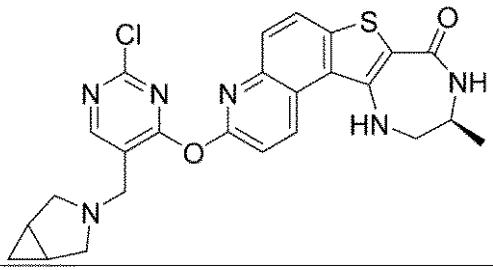
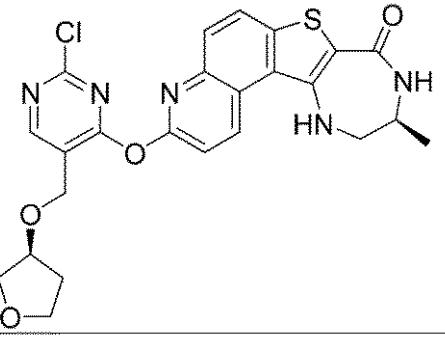
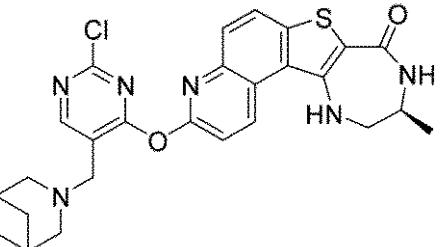
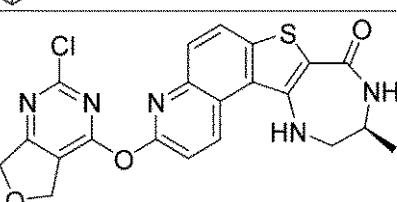
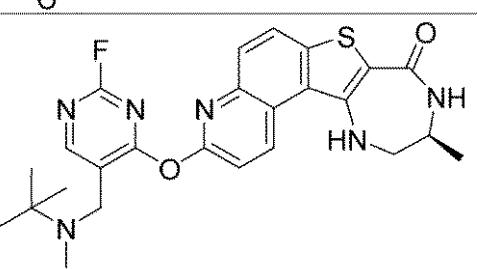
【表 11】

| 化合物# | 構造 |
|------|----|
| I-68 |    |
| I-69 |    |
| I-70 |    |
| I-71 |    |
| I-72 |    |
| I-73 |    |
| I-74 |    |
| I-75 |    |

【表 1 2】

| 化合物# | 構造   |
|------|--|
| I-76 |    |
| I-77 |    |
| I-78 |    |
| I-79 |   |
| I-80 |  |
| I-81 |  |

【表 1 3】

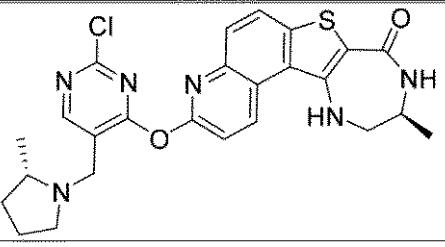
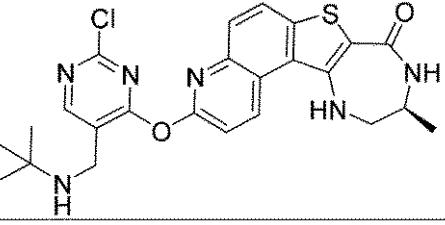
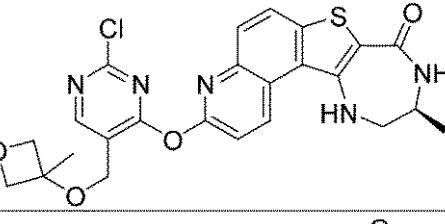
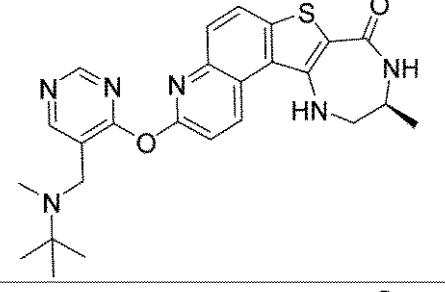
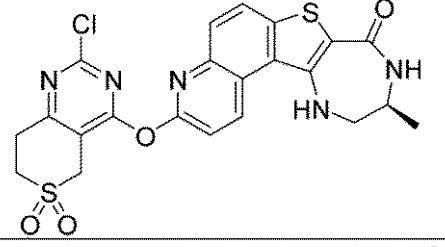
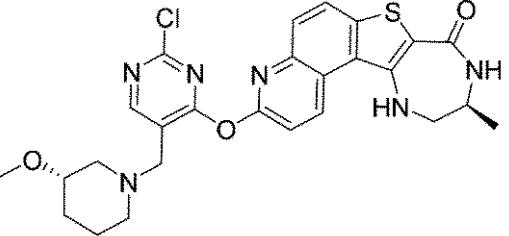
| 化合物# | 構造   |
|------|--|
| I-82 |    |
| I-83 |    |
| I-84 |   |
| I-85 |  |
| I-86 |   |
| I-87 |  |

【表14】

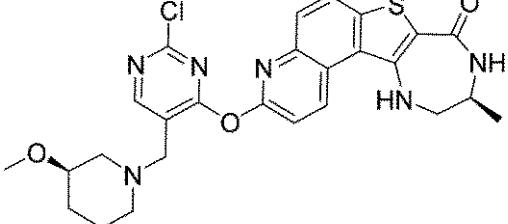
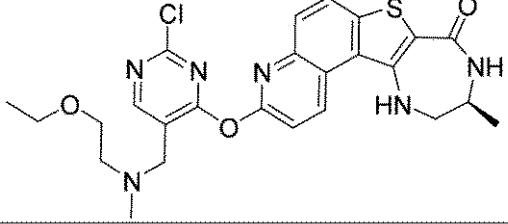
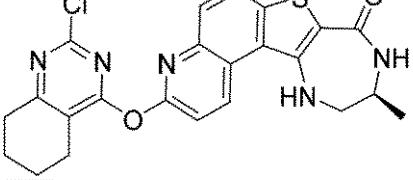
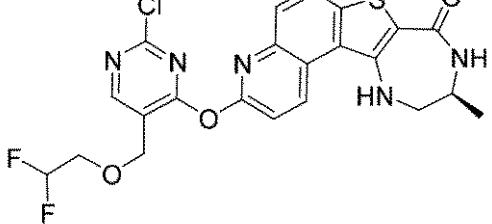
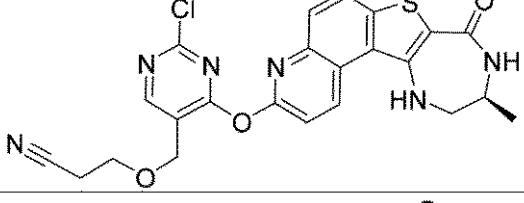
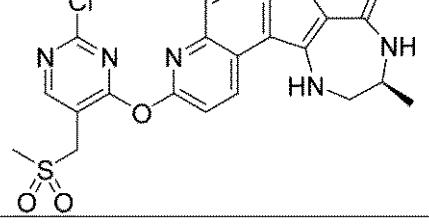
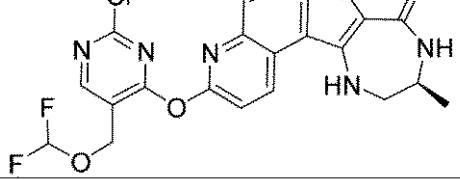
【表 15】

| 化合物#  | 構造 |
|-------|----|
| I-94  |    |
| I-95  |    |
| I-96  |    |
| I-97  |    |
| I-98  |    |
| I-99  |    |
| I-100 |    |

【表 16】

| 化合物#  | 構造   |
|-------|--|
| I-101 |    |
| I-102 |    |
| I-103 |    |
| I-104 |   |
| I-105 |  |
| I-106 |  |

【表 17】

| 化合物#  | 構造   |
|-------|--|
| I-107 |    |
| I-108 |    |
| I-109 |    |
| I-110 |   |
| I-111 |  |
| I-112 |  |
| I-113 |  |

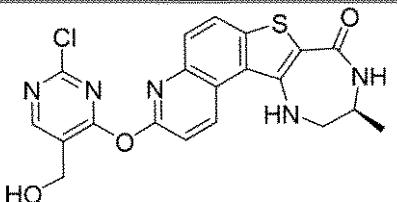
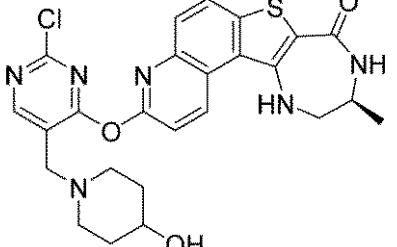
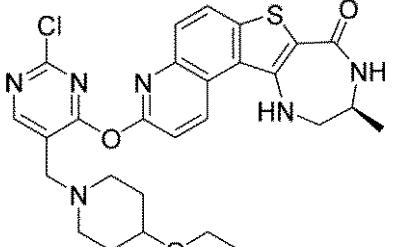
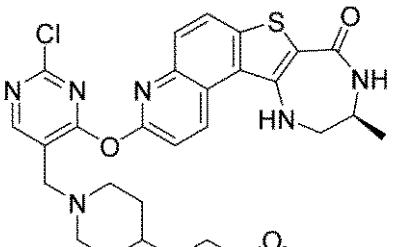
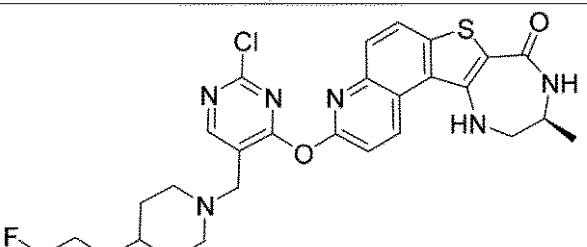
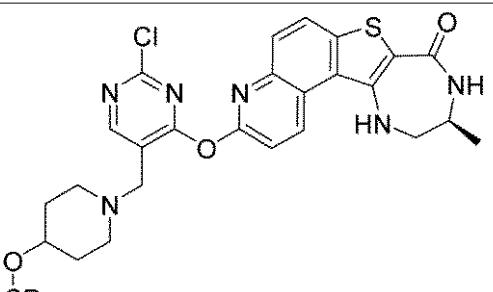
【表 18】

| 化合物#  | 構造 |
|-------|----|
| I-114 |    |
| I-115 |    |
| I-116 |    |
| I-117 |    |
| I-118 |    |
| I-119 |    |
| I-120 |    |

【表 19】

| 化合物#  | 構造 |
|-------|----|
| I-121 |    |
| I-122 |    |
| I-123 |    |
| I-124 |    |
| I-125 |    |
| I-126 |    |

【表 20】

| 化合物#  | 構造   |
|-------|--|
| I-127 |     |
| I-128 |     |
| I-129 |    |
| I-130 |   |
| I-131 |  |
| I-132 |  |

【表 2 1】

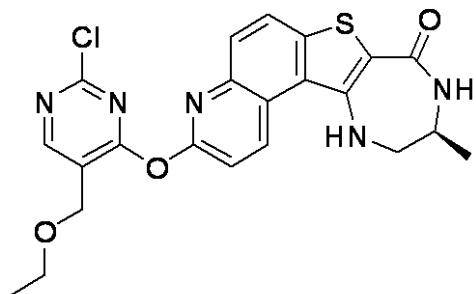
| 化合物#  | 構造 |
|-------|----|
| I-133 |    |
| I-134 |    |
| I-135 |    |

から選択される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 8】

化合物が、

【化 3】



I-82

である、請求項 1 7 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 8 いずれかに記載の化合物、および医薬的に許容し得る担体、アジュバンドまたはビヒクルを含む、医薬的に許容し得る組成物。

## 【請求項 20】

治療が必要な患者における M K 2 介在性疾患または障害の治療に用いるための、請求項 19 記載の組成物であって、該 M K 2 介在性疾患または障害が、自己免疫性疾患、慢性または急性の炎症性疾患、自己炎症性疾患、線維性疾患、代謝性疾患、異常増殖、心血管性障害または脳血管性障害である、請求項 19 記載の組成物。

## 【請求項 21】

(i) 該 M K 2 介在性疾患または障害が、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症、乾癬、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、若年性関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、強直性脊椎炎、クリオピリン関連周期性症候群、マックル・ウェルズ症候群、家族性寒冷自己炎症症候群、新生児発症性多系統炎症性疾患、TNF 受容体関連周期性症候群、急性および慢性膵炎、アテローム性動脈硬化症、痛風、強直性脊椎炎、線維性障害、肝線維症または特発性肺線維症、腎症、サルコイドーシス、強皮症、過敏症、糖尿病、I 型真性糖尿病、II 型真性糖尿病、糖尿病性網膜症、スティル病、血管炎、サルコイドーシス、肺炎症、急性呼吸窮迫症候群、湿潤および乾式加齢性黄斑変性、自己免疫溶血性症候群、自己免疫性および炎症性肝炎、自己免疫性神経障害、自己免疫性卵巢不全、自己免疫性精巣炎、自己免疫性血小板減少症、シリコーンインプラント関連自己免疫疾患、シェーグレン症候群、家族性地中海熱、全身性エリテマトーデス、血管炎症候群、側頭動脈炎、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、ペーチェット病またはウェゲナー肉芽腫症、白斑、自己免疫疾患の二次血液学的兆候、貧血、薬物誘発性自己免疫、橋本甲状腺炎、下垂体炎、特発性血小板減少性紫斑病、金属誘発性自己免疫症、重症筋無力症、天疱瘡、自己免疫性難聴、メニエール病、グッドパスチャーリー症候群、グレーブス病、HW 関連自己免疫症候群、ギラン・バレー症候群、アディソン病、抗リン脂質症候群、喘息、アトピー性皮膚炎、セリアック病、クッシング症候群、皮膚筋炎、特発性副腎萎縮症 (idiopathic adrenal atrophy)、特発性血小板減少症、川崎症候群、ランバート・イートン症候群、悪性貧血、花粉症、結節性多発動脈炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、レイノー症候群、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、シュミット症候群、甲状腺機能亢進症、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、外毒素誘発性毒性ショック、グラム陰性敗血症、毒性ショック症候群、糸球体腎炎、腹膜炎、間質性膀胱炎、高酸素誘発性炎症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、血管炎、移植片対宿主反応、移植片対宿主病、同種移植片拒絶、急性同種移植片拒絶、慢性同種移植片拒絶、早期移植拒絶、急性同種移植片拒絶、再灌流傷害、疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、線維筋痛、慢性感染症、髄膜炎、脳炎、心筋炎、歯肉炎、手術後外傷、組織損傷、外傷性脳損傷、全腸炎、副鼻腔炎、ブドウ膜炎、眼炎症、視神経炎、胃潰瘍、食道炎、腹膜炎、歯周炎、皮膚筋炎、胃炎、筋炎、多発筋痛、肺炎ならびに気管支炎からなる群から選択される、自己免疫性疾患、慢性炎症性疾患、急性炎症性疾患または自己炎症性疾患であるか；

(ii) 該 M K 2 介在性疾患または障害が、全身性硬化症 / 強皮症、ループス腎炎、結合組織疾患、創傷治癒、外科的瘢痕、脊髄損傷、CNS 瘣痕、急性肺傷害、肺線維症、特発性肺線維症、囊胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群、急性肺傷害、薬物誘発性肺傷害、糸球体腎炎、慢性腎臓病、糖尿病性腎症、高血圧誘発性腎症、消化管または胃腸線維症、腎線維症、肝臓または胆道線維症、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝炎、C 型肝炎、肝細胞癌腫、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、脂肪肝疾患による肝硬変、アルコール性脂肪肝疾患による肝硬変、非アルコール性脂肪症 / 非アルコール性脂肪肝疾患による肝硬変、放射線誘発性線維症、頭頸部線維症、胃腸線維症、肺線維症、原発性硬化性胆管炎、再狭窄、心筋線維症、心内膜心筋線維症、心房線維症、眼瘢痕、線維性硬化症、線維性癌、子宮筋腫、線維腫、線維腺腫、線維肉腫、移植動脈症、ケロイド、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性巨大線維症および腎性全身性線維症からなる群から選択される、纖維性疾患であるか；

(iii) 該 M K 2 介在性疾患または障害が、肥満症、ステロイド耐性、グルコース不耐性および代謝性シンドロームからなる群から選択される、代謝性疾患であるか；

(iv) 該 M K 2 介在性疾患または障害が、血管形成疾患、多発性骨髄腫、白血病、急性

リンパ性白血病、急性および慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、前骨髓球性白血病、リンパ腫、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、マスト細胞腫瘍、ホジキン病、非ホジキン病、骨髓異形性症候群、線維肉腫、横紋筋肉腫、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、シュワン腫、メラノーマ、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞癌、カボジ肉腫、メラノーマ、奇形腫、横紋筋肉腫、転移および骨障害、骨、口／咽頭、食道、喉頭、胃、腸、結腸、直腸、肺、肝臓、脾臓、神経、脳、頭頸部、喉、卵巣、子宮、前立腺、精巣、膀胱、腎臓、乳房、胆嚢、子宮頸部、甲状腺、前立腺および皮膚の癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、神経膠腫ならびに多形神経膠芽細胞腫からなる群から選択される、異常増殖であるか；または

(v)該MK2介在性疾患または障害が、アテローム性動脈硬化症、アテローム硬化型冠動脈の再狭窄、急性冠症候群、心筋梗塞、心臓同種移植脈管障害、脳卒中、炎症またはアポトーシス成分による中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄傷害、神経性虚血および末梢神経障害からなる群から選択される、心血管性障害または脳血管性障害である、請求項20記載の組成物。