

【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11月30日(2017.11.30)

【公表番号】特表2016-539148(P2016-539148A)

【公表日】平成28年12月15日(2016.12.15)

【年通号数】公開・登録公報2016-068

【出願番号】特願2016-536528(P2016-536528)

【国際特許分類】

C 07 D	405/12	(2006.01)
C 07 D	409/14	(2006.01)
C 07 D	405/14	(2006.01)
A 61 K	31/517	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 P	3/00	(2006.01)
A 61 P	3/06	(2006.01)
A 61 P	3/10	(2006.01)
A 61 P	7/00	(2006.01)
A 61 P	25/28	(2006.01)
A 61 P	13/12	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D	405/12	C S P
C 07 D	409/14	
C 07 D	405/14	
A 61 K	31/517	
A 61 K	45/00	
A 61 P	43/00	1 1 1
A 61 P	3/00	
A 61 P	3/06	
A 61 P	3/10	
A 61 P	7/00	
A 61 P	25/28	
A 61 P	13/12	
A 61 P	29/00	
A 61 P	35/00	
A 61 P	43/00	1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成29年10月17日(2017.10.17)

【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

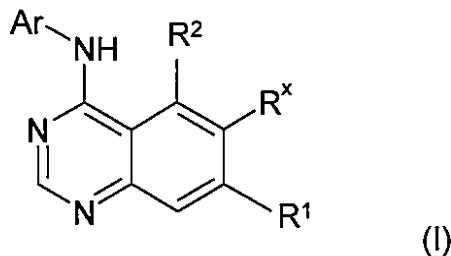
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

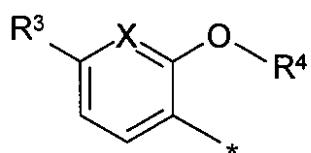
【化1】



{式中、

Arは、

【化2】

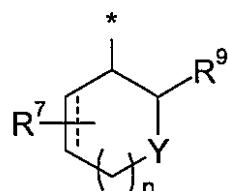


〔式中、

XはCHまたはNであり；

R<sup>3</sup>はH、ハロゲン、CNまたは-C(=O)-NH<sub>2</sub>であり；R<sup>4</sup>は、

【化3】



(式中、

【化4】

-----

は、単結合または二重結合であり；

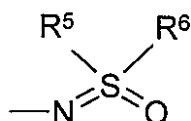
nは0または1であり；

YはOまたはNR<sup>N-1</sup>であり；R<sup>N-1</sup>は、H、C<sub>1~3</sub>-アルキル、-C(O)-C<sub>1~3</sub>-アルキル、-C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>-フェニルおよび-SO<sub>2</sub>-C<sub>1~3</sub>-アルキルからなる群から選択され；R<sup>7</sup>は、F、CN、OH、-O-(C<sub>1~3</sub>-アルキル)、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>-(C<sub>3~7</sub>-シクロアルキル)、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>-フェニル、-O-オキセタニルおよび-O-C(O)-C<sub>1~4</sub>-アルキルからなる群から選択され；R<sup>9</sup>は、R<sup>7</sup>と一緒に-CH<sub>2</sub>-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-を形成するHまたはR<sup>9</sup>であり；R<sup>N</sup>およびR<sup>7</sup>の定義で言及されている各アルキル基は、1個またはそれ以上のFもしくは-O-(C<sub>1~3</sub>-アルキル)で場合により置換されている)

である】

であり；

$R^1$  は、  
【化 5】



[式中、

$R^5$  は、  $C_{1 \sim 5}$  - アルキル、  $C_{2 \sim 3}$  - アルケニル、  $C_{2 \sim 3}$  - アルキニル、  $C_{3 \sim 7}$  - シクロアルキル、 ヘテロシクリル、 ヘテロアリールおよびアリールからなる群から選択され、

$R^5$  の各アルキル基は、 1 個またはそれ以上の F または 1 個の - O - ( $C_{1 \sim 3}$  - アルキル)、 - O -  $C_{3 \sim 7}$  - シクロアルキル、 - O - ヘテロシクリル、  $C_{3 \sim 7}$  - シクロアルキル、 ヘテロシクリルまたはフェニルで場合により置換されており；

$R^6$  は、 1 個またはそれ以上の F で場合により置換されている  $C_{1 \sim 3}$  - アルキルであり、

または、  $R^5$  および  $R^6$  は、 それらが結合する硫黄原子と一緒にになって、 3 から 7 員の飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、 複素環はこの硫黄原子に加えて、 O、 S および N  $R^N$  <sup>2</sup> (式中、  $R^N$  <sup>2</sup> は、 H、  $C_{1 \sim 3}$  - アルキル、 - C (= O) - ( $C_{1 \sim 3}$  - アルキル)、 - C (= O) - O - ( $C_{1 \sim 4}$  - アルキル)、 - C (= O) - ( $C_{1 \sim 3}$  - アルキル) - O - ( $C_{1 \sim 4}$  - アルキル)、 - C (= O) - NH <sub>2</sub>、 - C (= O) - NH ( $C_{1 \sim 3}$  - アルキル)、 - C (= O) - N ( $C_{1 \sim 3}$  - アルキル) <sub>2</sub> または - SO <sub>2</sub> ( $C_{1 \sim 4}$  - アルキル) である) からなる群から選択される 1 個の追加のヘテロ原子を含むこともあります；

$R^5$ 、  $R^6$ 、 ならびに  $R^5$  および  $R^6$  とそれらが結合する硫黄原子と一緒にになって形成される複素環は、 各々は独立して、 ハロゲン、 CN、 OH、  $C_{1 \sim 3}$  - アルキルまたは - O - ( $C_{1 \sim 3}$  - アルキル) で置換されていることもある]

であり；

$R^2$  は、 ハロゲン、 CN、 OH、  $C_{1 \sim 3}$  - アルキル、  $C_{3 \sim 5}$  - シクロアルキルおよび - O - ( $C_{1 \sim 3}$  - アルキル) からなる群 (ここで、 各アルキル基は、 1 個またはそれ以上の F で場合により置換されている) から選択され；

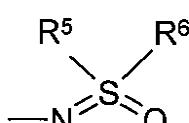
$R^x$  は H またはハロゲンであり；

特に断りがなければ、 上の定義における各アルキル基が、 直鎖状または分枝鎖状であり、 1 から 3 個の F で置換されていることがある} の化合物、 あるいはそれらの立体異性体または塩。

【請求項 2】

$R^1$  は、

【化 6】



[式中、

$R^5$  は、  $C_{1 \sim 4}$  - アルキル、 シクロプロピル、 テトラヒドロピラニル、 ピリジニルおよびフェニルからなる群から選択され (ここで、 アルキル基は、 1 から 3 個の F または 1 個の - O - CH <sub>3</sub> もしくはフェニルで場合により置換されている)；

$R^6$  は、 1 から 3 個の F で場合により置換されている  $C_{1 \sim 3}$  - アルキルであり；

または、 式中、  $R^5$  および  $R^6$  は、 それらが結合する硫黄原子と一緒にになって、 4、 5 もしくは 6 員飽和複素環を形成し、 複素環は、 OH もしくは CH <sub>3</sub> で場合により置換されて

いる ]

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

$R^2$  は、F、C<sub>1</sub>、Br、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、シクロプロピルおよび-O-(C<sub>1</sub>~<sub>2</sub>-アルキル) (ここで、各アルキル基は1から3個のFで場合により置換されている) からなる群から選択され;

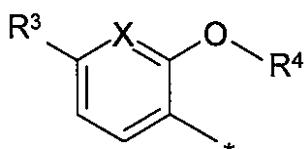
$R^x$  はHである、

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

Ar は、

【化 7】



(式中、

X は CH または N であり ;

$R^3$  は、H、F または C<sub>1</sub> であり ;

$R^4$  は、請求項 1 で定義した通りである )

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

$R^4$  は、

【化 8】



[式中、

【化 9】

-----

は単結合または二重結合であり ;

n は 0 または 1 であり ;

Y は O または NR<sup>N-1</sup> であり ;

$R^{N-1}$  は H、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>-アルキル、-C(O)-C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>-アルキル、-C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>~<sub>3</sub>-フェニルおよび-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>-アルキルからなる群から選択され ;

$R^7$  は、F、CN、OH、-O-(C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>-アルキル)、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>~<sub>3</sub>-(C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>-シクロアルキル)、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>~<sub>3</sub>-フェニル、-O-オキセタニルおよび-O-C(O)-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

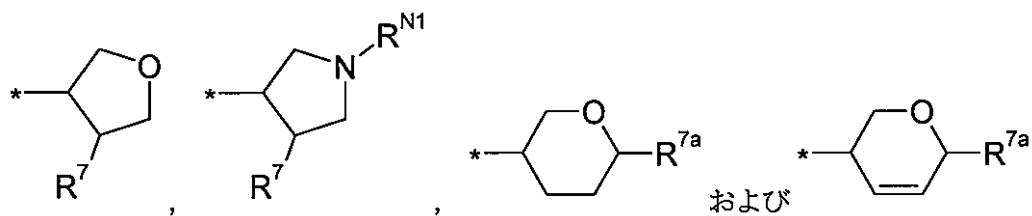
$R^N$  および  $R^7$  の定義で言及されている各アルキル基は、1個またはそれ以上のFまたは-O-(C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>-アルキル)で場合により置換されている ]

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 6】

 $R^4$  は、

## 【化 1 0】



[式中、

$R^{N1}$  は、H、C<sub>1～3</sub>-アルキル、-C(O)-C<sub>1～3</sub>-アルキル、-C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)-フェニルおよび-SO<sub>2</sub>-C<sub>1～3</sub>-アルキルからなる群から選択され；

$R^7$  は、F、CN、OH、-O-(C<sub>1～3</sub>-アルキル)、-O-(CH<sub>2</sub>)-(C<sub>3～7</sub>-シクロアルキル)、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1～3</sub>-フェニル、-O-オキセタニルおよび-O-C(O)-C<sub>1～4</sub>-アルキルからなる群から選択され；

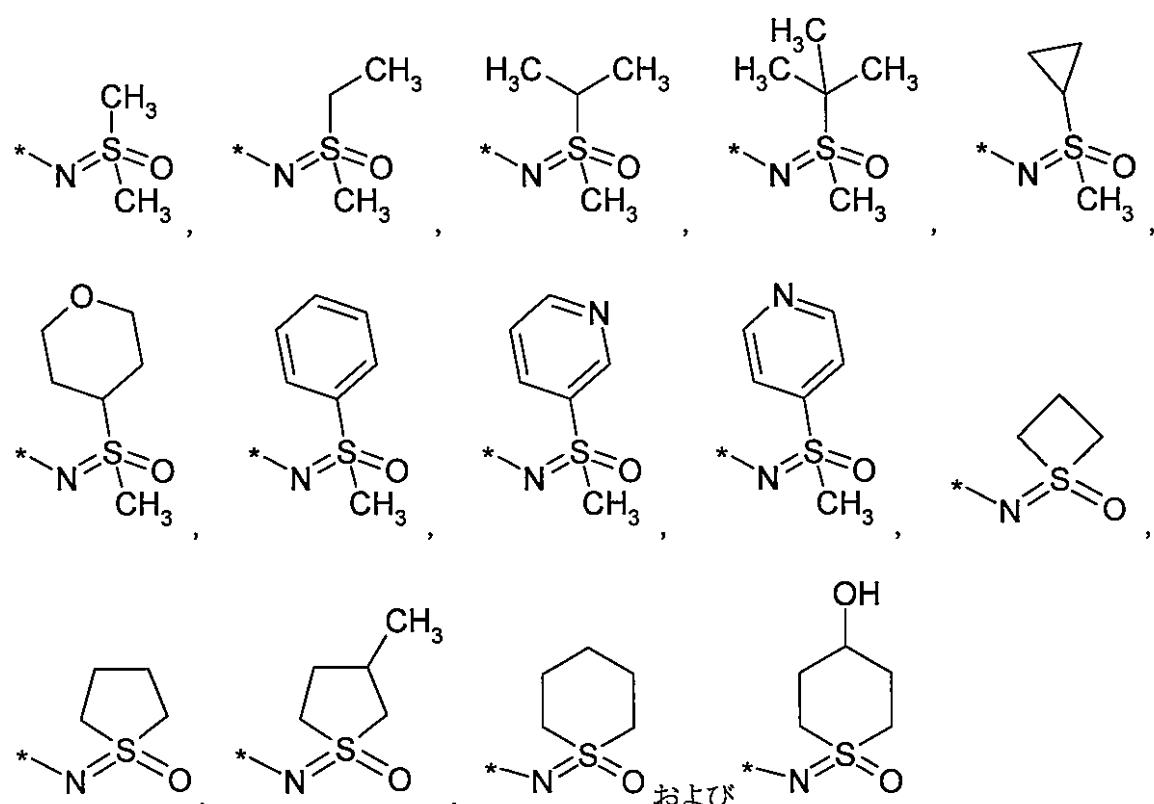
$R^{7a}$  は、OHおよび-O-(C<sub>1～3</sub>-アルキル)からなる群から選択され、

$R^N$  および $R^7$  の定義で言及されている各アルキル基は、1個またはそれ以上のFもしくは1個の-O-(C<sub>1～3</sub>-アルキル)で場合により置換されている]、からなる群から選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

## 【請求項 7】

 $R^1$  は、

## 【化 1 1】

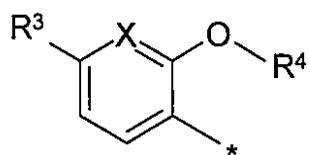


からなる群から選択される、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

## 【請求項 8】

A r は、

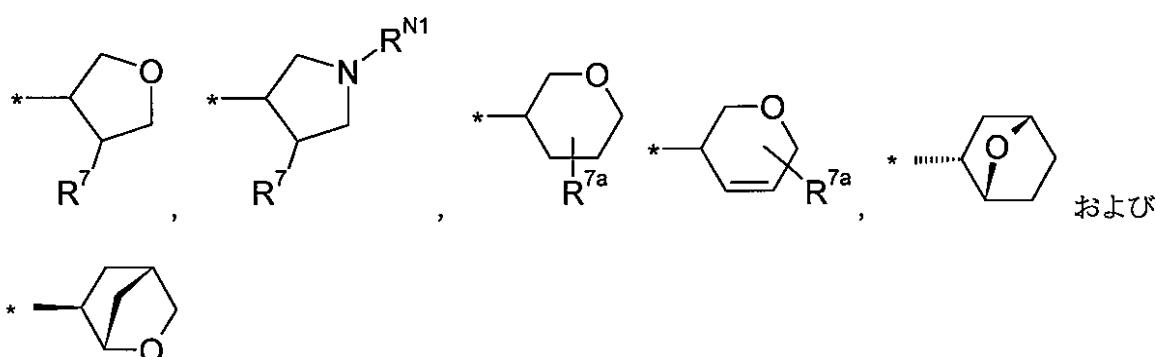
## 【化 1 2】



[式中、

 $X$  は C H または N であり； $R^3$  は H、F または C 1 であり； $R^4$  は、

## 【化 1 3】



(式中、 $R^{N1}$  は、H、C<sub>1～3</sub>-アルキル、-C(O)-C<sub>1～3</sub>-アルキル、-C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)-フェニルおよび-SO<sub>2</sub>-C<sub>1～3</sub>-アルキルからなる群から選択され；

$R^7$  は、F、CN、OH、-O-(C<sub>1～3</sub>-アルキル)、-O-(CH<sub>2</sub>)-(C<sub>3～7</sub>-シクロアルキル)、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1～3</sub>-フェニル、-O-オキセタニルおよび-O-C(O)-C<sub>1～4</sub>-アルキルからなる群から選択され；

$R^{7a}$  は、OH および -O-(C<sub>1～3</sub>-アルキル) からなる群から選択され、

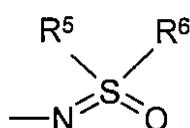
$R^N$ 、 $R^7$  および  $R^{7a}$  の定義で言及されている各アルキル基は、1個またはそれ以上のF または 1 個の -O-(C<sub>1～3</sub>-アルキル) で場合により置換されている)

からなる群から選択される]

から選択され；

 $R^1$  は、

## 【化 1 4】



[式中、

$R^5$  は、C<sub>1～4</sub>-アルキル、シクロプロピル、テトラヒドロピラニル、ピリジニルおよびフェニルからなる群から選択され(ここで、アルキル基は、1から3個のF または 1 個の -O-CH<sub>3</sub> またはフェニルで場合により置換されている)；

$R^6$  は、1から3個のF で場合により置換されているC<sub>1～3</sub>-アルキルであり；または、 $R^5$  および  $R^6$  は、それらが結合する硫黄原子と一緒にになって、4、5または6員飽和複素環を形成し、複素環がOH または CH<sub>3</sub> で場合により置換されている]

であり；

$R^2$  は、F、Cl、Br、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、シクロプロピルおよび-O-(C<sub>1</sub>~<sub>2</sub>-アルキル)（ここで、各アルキル基は、1から3個のFで場合により置換されている）からなる群から選択され；

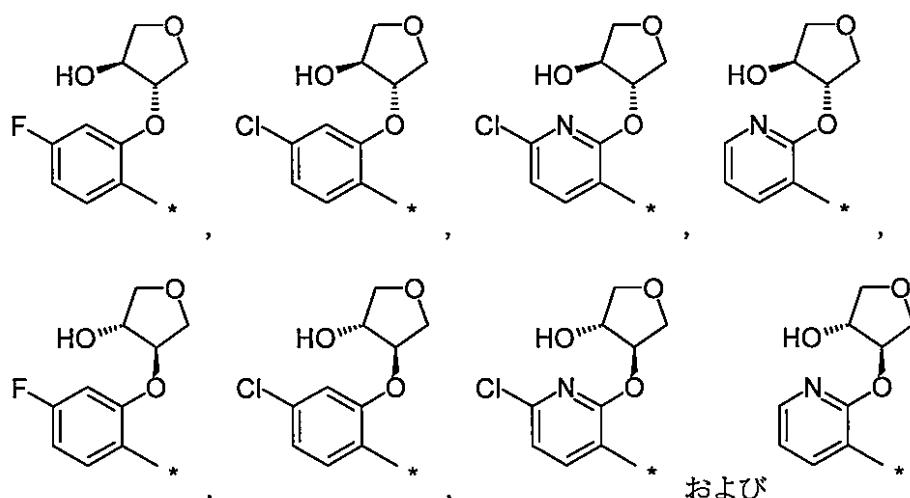
$R^X$  はHまたはFである。

請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項9】

Arは、

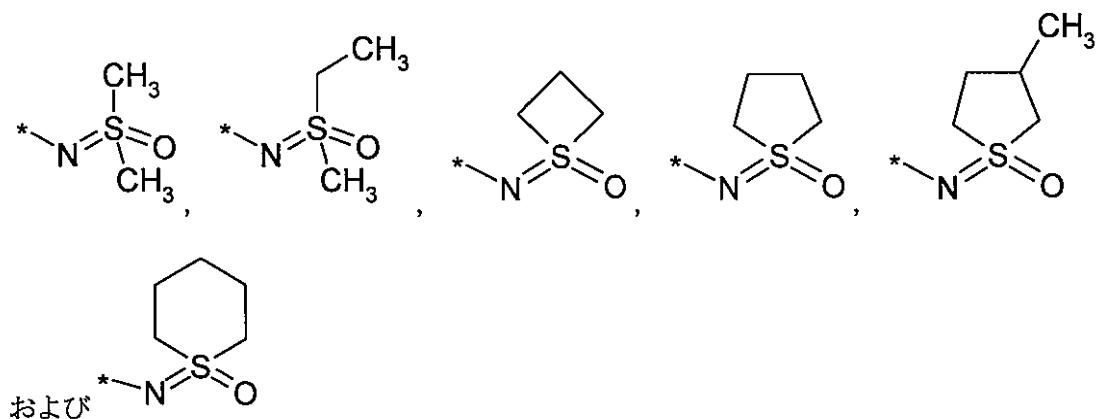
【化15】



からなる群から選択され：

$R^1$  は、

【化16】



からなる群から選択され：

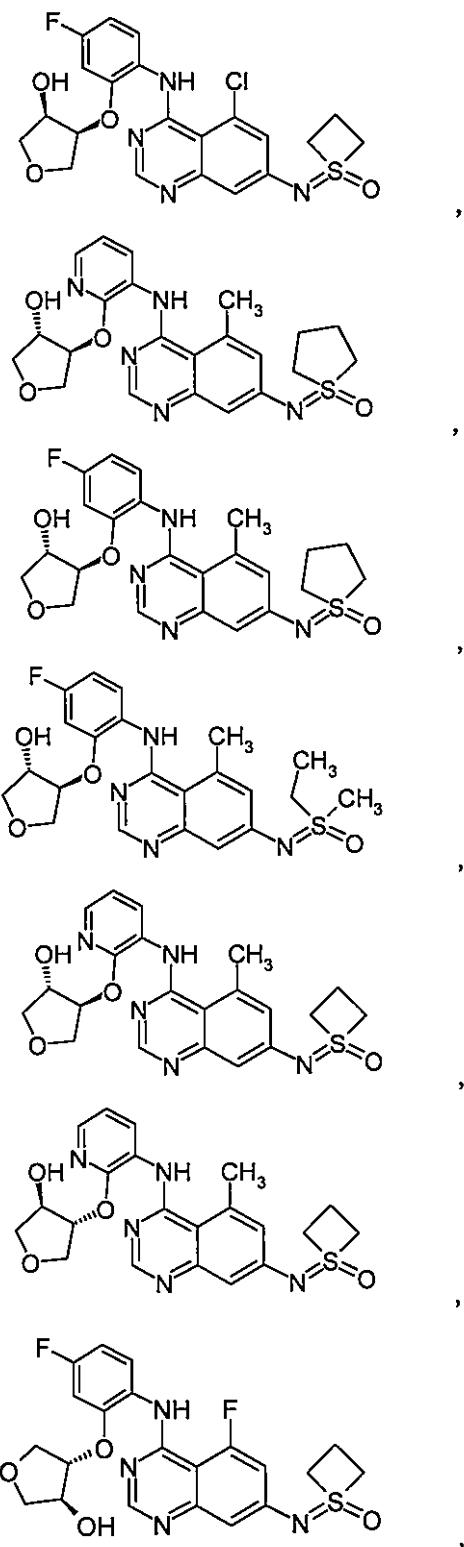
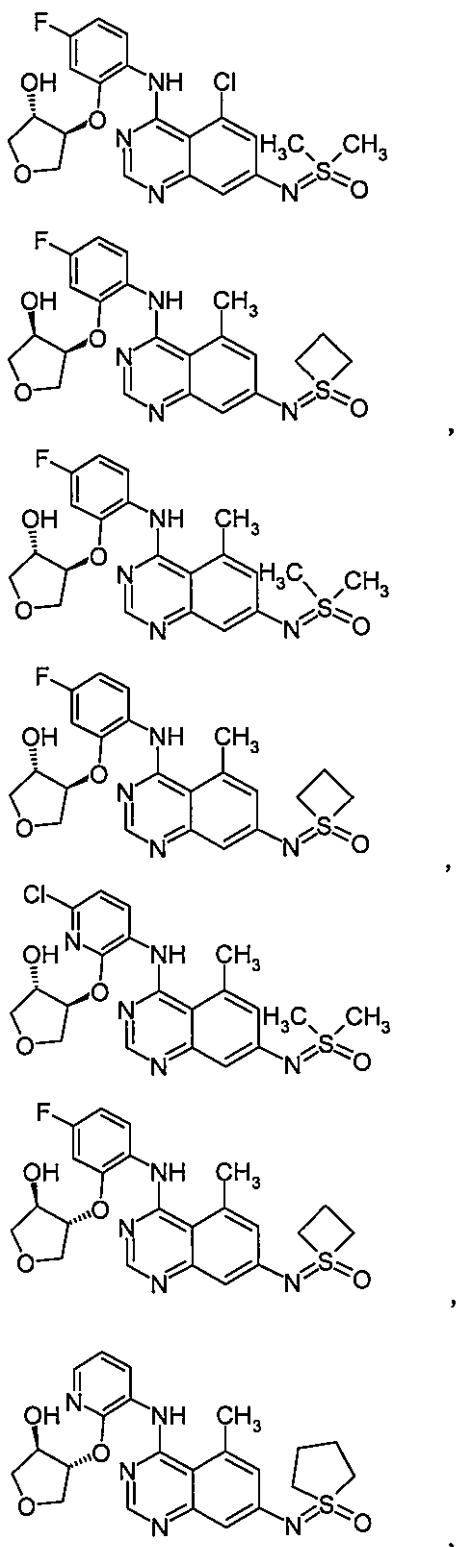
$R^2$  は、F、Cl、CH<sub>3</sub>および-O-CH<sub>3</sub>からなる群から選択され；

$R^X$  はHである。

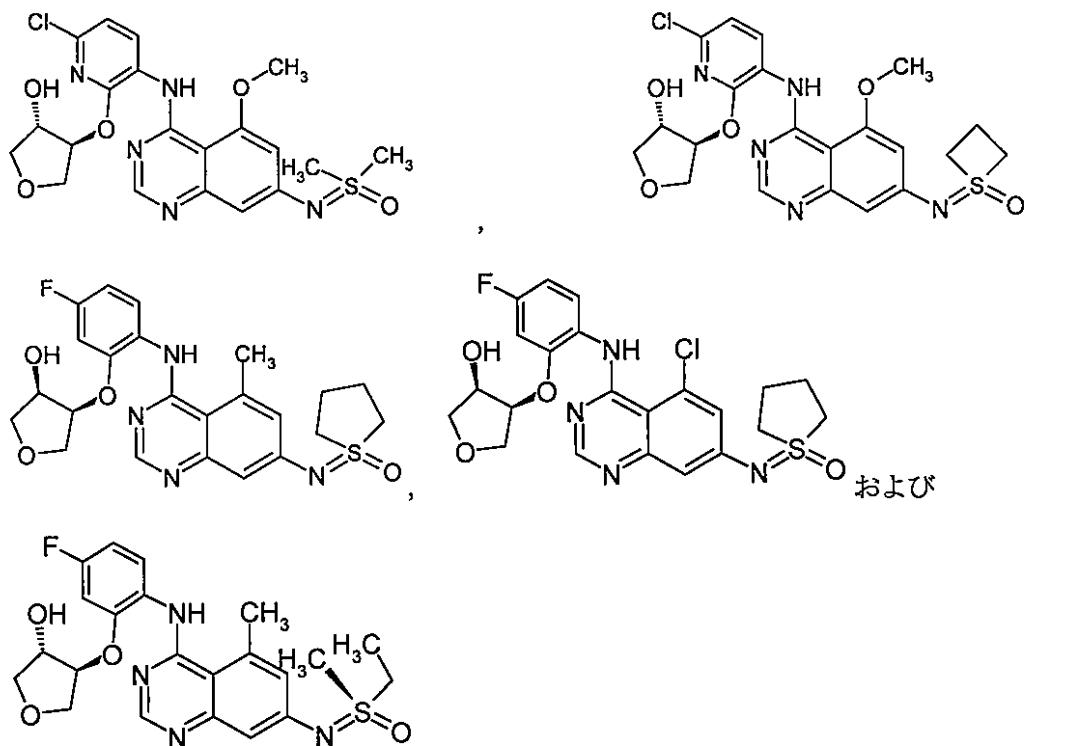
請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項10】

【化 17】



## 【化18】



から選択される、請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

## 【請求項11】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物の、医薬として許容される塩。

## 【請求項12】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物または医薬として許容されるその塩、および場合により医薬として許容される担体を含む、医薬組成物。

## 【請求項13】

追加の治療薬をさらに含む、請求項12に記載の医薬組成物。

## 【請求項14】

追加の治療薬は、抗糖尿病薬、脂質低下薬、心血管作動薬、降圧薬、利尿薬、血小板凝集阻害薬、抗新生物薬または抗肥満薬から選択される、請求項13に記載の医薬組成物。

## 【請求項15】

MNK1もしくはMNK2(MNK2a、MNK2b)またはその変異体のキナーゼ活性の阻害に使用するための、請求項12～14のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項16】

代謝性疾患、造血障害、神経変性疾患、腎臓損傷、炎症性障害および癌ならびにそれらの続発性合併症および疾患の予防または治療に使用するための、請求項12～14のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項17】

炭水化物および/または脂質代謝の代謝性疾患ならびにその続発性合併症および障害の予防または治療に使用するための、請求項12～14のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項18】

糖尿病の予防または治療に使用するための、請求項12～14のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項19】

請求項15～18のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物であって、該使用は、追加の治療薬と組み合わせた、患者への同時または逐次投与を含む、前記医薬組成物。

**【請求項 20】**

炭水化物および / または脂質代謝の代謝性疾患ならびにそれらの続発性合併症および障害の処置に有用な薬剤を製造するための、請求項 12 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。