

【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30年9月20日(2018.9.20)

【公表番号】特表2017-514867(P2017-514867A)

【公表日】平成29年6月8日(2017.6.8)

【年通号数】公開・登録公報2017-021

【出願番号】特願2016-566786(P2016-566786)

【国際特許分類】

C 07 D 403/12 (2006.01)
 A 61 P 3/10 (2006.01)
 A 61 P 3/06 (2006.01)
 A 61 K 31/517 (2006.01)
 C 07 D 239/94 (2006.01)
 A 61 K 31/5377 (2006.01)
 C 07 D 409/12 (2006.01)
 C 07 D 493/04 (2006.01)
 C 07 D 409/14 (2006.01)
 A 61 K 31/541 (2006.01)
 A 61 K 45/00 (2006.01)
 C 07 D 405/12 (2006.01)

【F I】

C 07 D 403/12 C S P
 A 61 P 3/10
 A 61 P 3/06
 A 61 K 31/517
 C 07 D 239/94
 A 61 K 31/5377
 C 07 D 409/12
 C 07 D 493/04 1 0 1 C
 C 07 D 493/04 1 0 1 D
 C 07 D 409/14
 A 61 K 31/541
 A 61 K 45/00
 C 07 D 405/12

【手続補正書】

【提出日】平成30年8月13日(2018.8.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0255

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0255】

工程2：

メチル4-メチル-6-ニトロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキシレート
 3.6.1 g (151 mmol) およびMeOHの混合物に、MeOH中のNaOMEの30%溶液84ml (454 mmol) を加え、反応混合物を4時間にわたり加熱して還流した、次いで、RTに冷却し、終夜攪拌した。次いで0℃に冷却し、4M HCl溶液132ml (528 mmol) を加え、続いて水120mlを加えた。混合物をiPrOA

c で抽出し、有機層を分離し、濃縮して、メチル 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 2 - メチル - 6 - ニトロ - ベンゾエートを生じさせた。

収率： 3.8 g (95 % 純度) 、 E S I - M S : m / z = 259 (M + N H 4) +

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0284

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0284】

工程 2 :

(3 S , 4 S) - t e r t - ブチル - [4 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロ - フェノキシ) - テトラヒドロ - フラン - 3 - イルオキシ] - ジメチル - シラン (6.07 g ; 12.7 mmol) および A c O H / 水 / T H F (3 : 1 : 1, 50 ml) の混合物を R T で終夜攪拌した。揮発性物質を蒸発させ、残渣を水に取り込み、 D C M で抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を F C (D C M / M e O H 96 : 4) により精製した。

収率： 2.95 g (95 %) 、 E S I - M S : m / z = 244 (M + H) + 、 比旋光度： [] D 20 (M e O H) = + 21 ° 。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0289

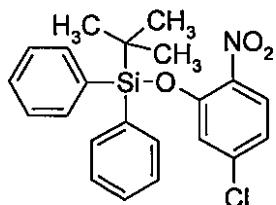
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0289】

中間体 I I I . 9 :

【化 68】



中間体 I I I . 8 と類似した手段で、 5 - クロロ - ニトロフェノールを使用して製造した。

E S I - M S : m / z = 429 (M + N H 4) + 、 R t (H P L C) : 1.32 分 (H P L C - M)

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0292

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0292】

以下の中間体を、中間体 I V . 1 に類似した手段で、対応する出発原料から還元することによりにより製造した：

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0336

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0336】

例えば表3に示される一般手順4(P4)：

DMF中の中間体VI₁ 1当量、アルキル化剤1.3当量およびK₂CO₃ 2.0当量の混合物を、所定の時間にわたって所定の温度で攪拌した。反応混合物を濾過し、HPLCにより精製した。

【手続補正6】

【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

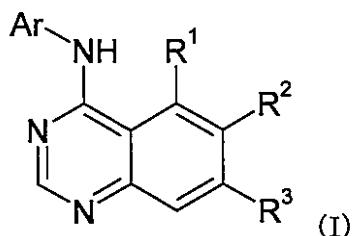
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物またはそれらの塩

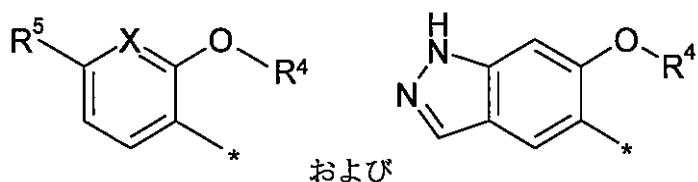
【化1】



〔式中、

Arは：

【化2】



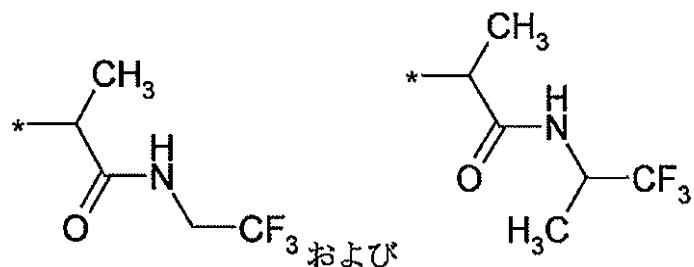
(式中、

XはCHまたはNであり；

R⁵はH、ハロゲンまたはCNであり；

R⁴は、C₁~₆-アルキル、C₃~₇-シクロアルキル、ヘテロシクリル、-(CH₂)₁~₃-C(=O)-NH-(C₁~₅-アルキル)、-(CH₂)₁~₃-C(=O)-N(C₁~₅-アルキル)、-(C₁~₅-アルキル)、

【化3】



からなる群から選択され；

R⁴の各アルキルまたはシクロアルキル基は、1個もしくはそれ以上のF、または1個のCN、OHもしくはCF₃で場合により置換されており；

各ヘテロシクリルは、1個もしくはそれ以上のFならびに/または1個のOHもしくは

- O - (C₁ ~ ₃ - 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、

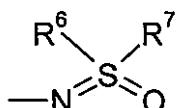
R¹はハロゲン、C₁ ~ ₃ - アルキルまたは-O- (C₁ ~ ₃ - アルキル) であり；

R²は、O H、- O - (C₁ ~ ₆ - アルキル) 、- O - (C H₂)₁ ~ ₃ - (C₃ ~ ₇ - シクロアルキル) 、- O - (C H₂)₁ ~ ₃ - O - (C₁ ~ ₃ - アルキル) 、- O - ヘテロシクリルおよび- O - (C H₂)₂ ~ ₄ - ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R²の定義において、各ヘテロシクリルは、1個のC₁ ~ ₃ - アルキル基で場合により置換され、R²の前記ヘテロシクリルの1個のC H₂基はカルボニル基で置き換えられていることもあります；

R³は：

【化4】



(式中、

R⁶はC₁ ~ ₂ - アルキルであり；

R⁷はC₁ ~ ₅ - アルキル、C₃ ~ ₇ - シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、

R⁷のアルキル基は、1個もしくはそれ以上のF、または1個のO Hもしくは-O- (C₁ ~ ₃ - アルキル) で場合により置換されており、

R⁷のヘテロシクリル基はテトラヒドロピラニルであり；

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合する硫黄原子と一緒にになって、4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、硫黄原子に隣接しない任意の位置で、1個もしくは2個のF、O Hもしくは-O- (C₁ ~ ₃ - アルキル) 、または1個もしくは2個のC₁ ~ ₃ - アルキルで置換されていることもあります、この硫黄原子に加えて、O、SおよびN R^N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^NはHまたはC₁ ~ ₃ - アルキルである)

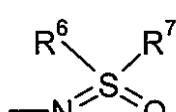
からなる群から選択され、

特に断りがなければ、上の定義における各アルキル基は、直鎖状または分岐鎖状であり、1から3個のFで置換されていることもあります]。

【請求項2】

R³は：

【化5】



(式中、

R⁶はC H₃であり；

R⁷はC₁ ~ ₅ - アルキル、シクロプロピルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、

R⁷のアルキル基は、1個のO Hもしくは-O- C H₃で場合により置換されており、またはR⁶およびR⁷は、それらが結合する硫黄原子と一緒にになって、4から6員の飽和複素環を形成し、複素環は、硫黄原子に隣接しない任意の位置で、1個のO Hもしくは-O- C H₃、または1個もしくは2個のC H₃で置換されていることもあります、この硫黄原子に加えて、OおよびN H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)

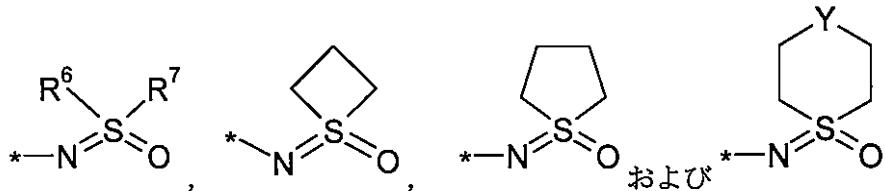
からなる群から選択される、

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはそれらの塩。

【請求項 3】

R³ は：

【化 6】



(式中、

R⁶ は C H₃ であり；

R⁷ は C₁ ~ C₄ - アルキル、シクロプロピル、- C H₂ - C H₂ - O H またはテトラヒドロピラニルであり；

Y は C H₂、C H (O H)、O または N H である)

からなる群から選択される、

請求項 2 に記載の式 (I) の化合物またはそれらの塩。

【請求項 4】

R¹ は C H₃ または C 1 であり；

R² は、O H、- O - (C₁ ~ C₄ - アルキル)、- O - C H₂ - シクロプロピル、- O - (C H₂)₂ - O - C H₃、- O - テトラヒドロフラニルおよび- O - (C H₂)₂ - H エテロシクリルからなる群から選択され、

各エテロシクリルは、ピロリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択され、

前記ピペラジニル基は、1 個の C H₃ 基で場合により置換されており、および / または

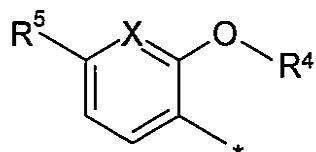
前記ピペラジニル基の 1 個の C H₂ - 基は、カルボニル基で置き換えられていることもある、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはそれらの塩。

【請求項 5】

A r は：

【化 7】



(式中、

X は C H または N であり；

R⁵ は H、F または C 1 であり；

R⁴ は請求項 1 で定義した通りである)

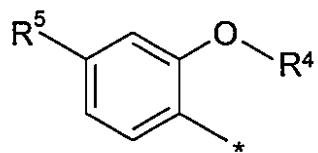
である、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはそれらの塩。

【請求項 6】

A r は：

【化8】



(式中、

R⁵ は F であり；R⁴ は請求項 1 で定義した通りである)

である、

請求項 5 に記載の式 (I) の化合物またはそれらの塩。

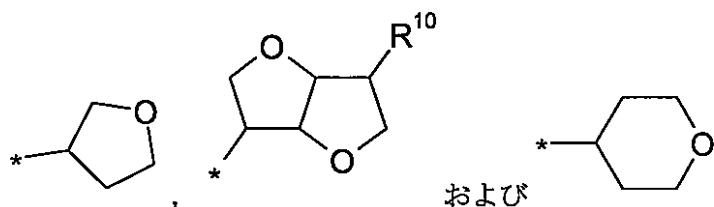
【請求項 7】

R⁴ は：1) 1 から 3 個の F で場合により置換されている C_{1 ~ 4} - アルキル、

2) OH で場合により置換されているシクロヘキシリル

3)

【化9】

(式中、R¹⁰ は H、F、OH または -O-CH₃ である)

から選択される複素環式基：および

4) -(CH₂)_{1 ~ 3}-C(=O)-NH-(C_{1 ~ 4}-アルキル)(ここで、窒素原子に結合している C_{1 ~ 3}-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)

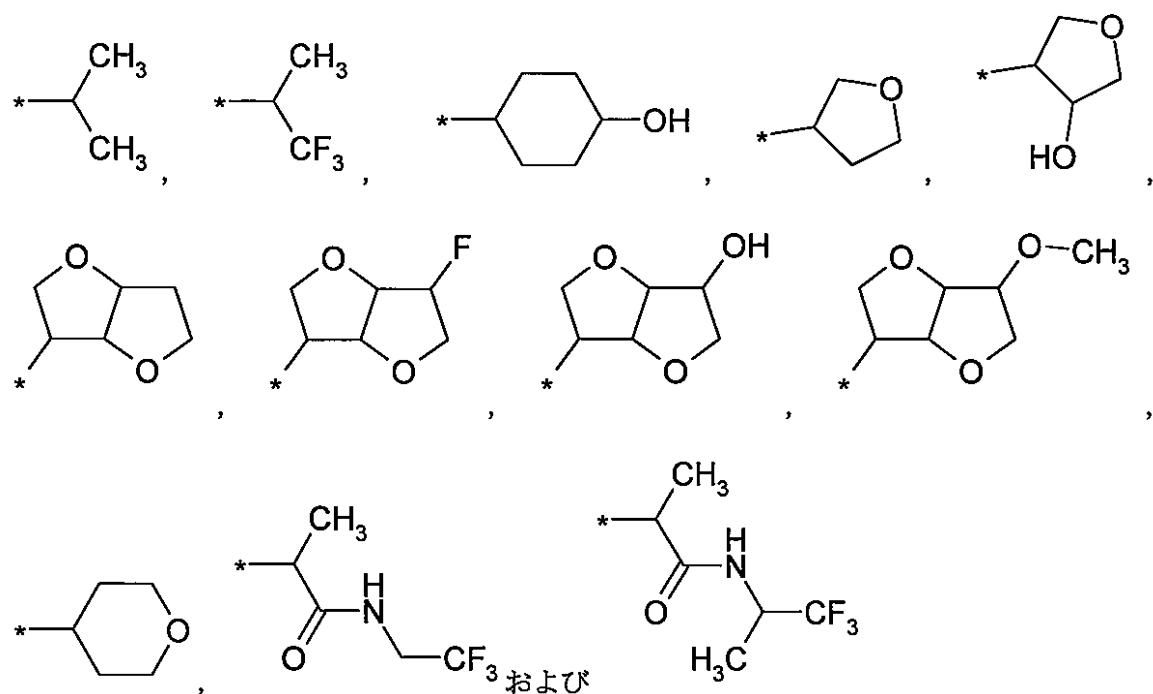
からなる群から選択される、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはそれらの塩。

【請求項 8】

R⁴ は：

【化10】



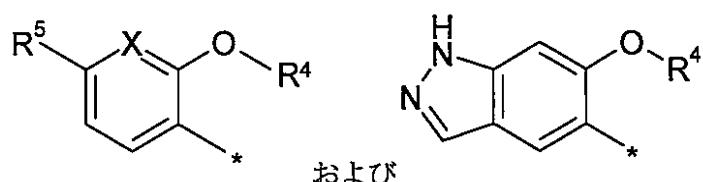
からなる群から選択される、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはそれらの塩。

【請求項 9】

A r は :

【化11】



(式中、

X は C H または N であり；

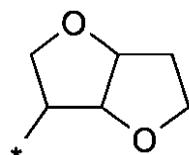
R⁵ は H、ハロゲンまたは C N であり；

R⁴ は、C_{1 ~ 6} - アルキル、C_{3 ~ 7} - シクロアルキル、ヘテロシクリル、- (C H₂)_{1 ~ 3} - C (= O) - NH - (C_{1 ~ 5} - アルキル) および - (C H₂)_{1 ~ 3} - C (= O) - N (C H₃) - (C_{1 ~ 5} - アルキル) からなる群から選択され；

R⁴ の各アルキルまたはシクロアルキル基は、1 個もしくはそれ以上の F、または 1 個の C N、O H もしくは C F₃ で場合により置換されており；

R⁴ の定義において、各ヘテロシクリルは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルおよび

【化12】



からなる群から選択され、F、OHまたは-O-(C₁~₃-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;

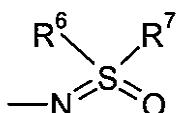
R¹はCH₃またはC₁であり;

R²はOH、-O-(C₁~₄-アルキル)、-O-CH₂-シクロプロピル、-O-(CH₂)₁~₃-O-CH₃、-O-テトラヒドロフラニルおよび-O-(CH₂)₂~₃-ヘテロシクリルからなる群から選択され、

各ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択され、各々が1個のCH₃基で場合により置換されており、ヘテロシクリル基の1個のCH₂基は、カルボニル基で置き換えられていることもあります;

R³は:

【化13】



(式中、

R⁶はCH₃であり;

R⁷はC₁~₅-アルキル、シクロプロピルまたはテトラヒドロピラニルであり、

R⁷のアルキル基は、1個のOHまたは-O-CH₃で場合により置換されており、またはR⁶およびR⁷は、それらが結合する硫黄原子と一緒にになって、4から6員の飽和複素環を形成し、複素環は、硫黄原子に隣接しない任意の位置で、1個のOHもしくは1個の-O-CH₃で置換されていることもあります、この硫黄原子に加えて、OおよびNH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)

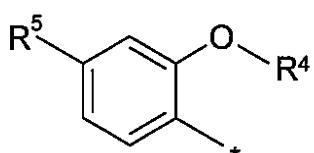
からなる群から選択される、

請求項1に記載の式(I)の化合物または医薬として許容されるそれらの塩。

【請求項10】

A_rは:

【化14】



[式中、

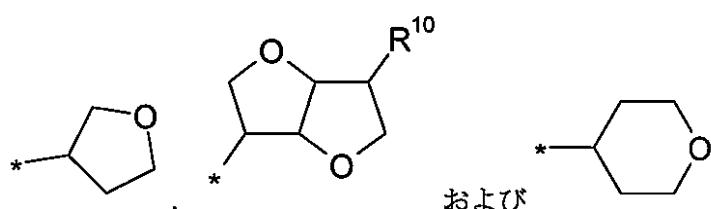
R⁵はFまたはC₁であり;

R⁴は:

- 1) 1から3個のFで場合により置換されているC₁~₄-アルキル
- 2) OHで場合により置換されているシクロヘキシル、

3)

【化15】



(式中、R¹~⁰はH、F、OHまたは-O-CH₃である)

から選択される複素式基: および

4) -(CH₂)_{1~3}-C(=O)-NH-(C_{1~4}-アルキル)

(ここで、窒素原子に結合しているC_{1~3}-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)

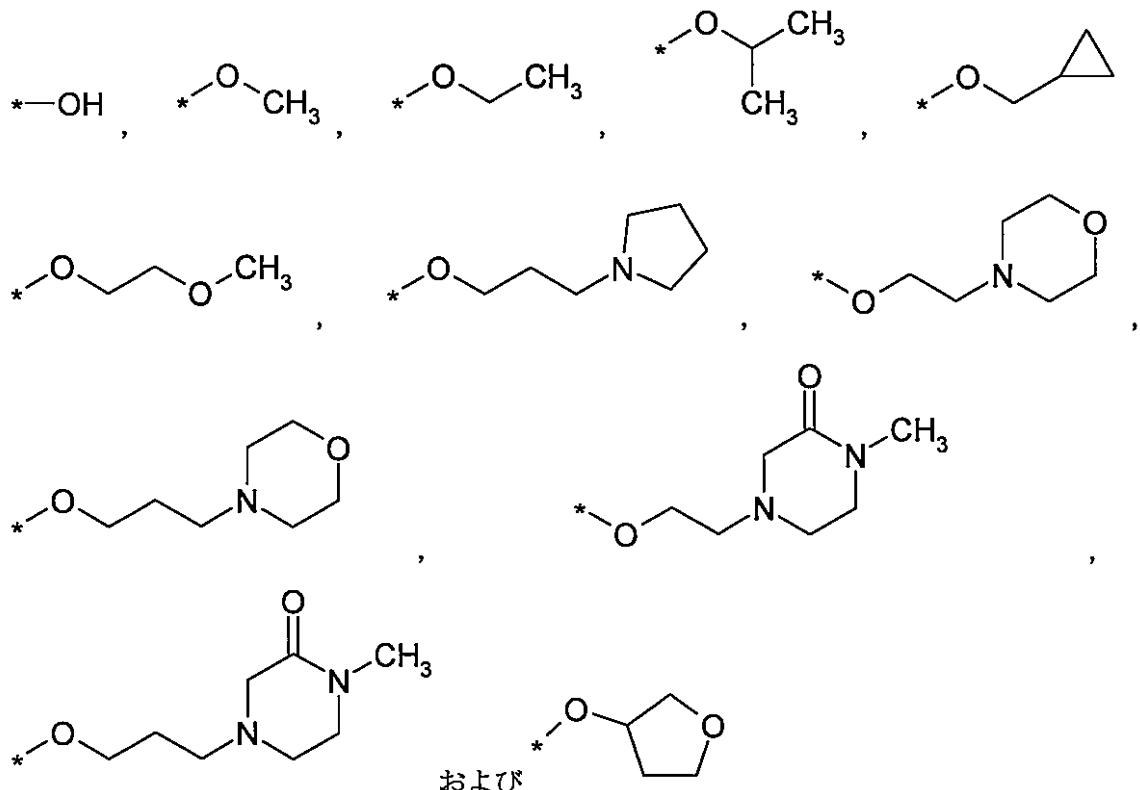
からなる群から選択される]

からなる群から選択され、

R¹はCH₃またはC₁であり;

R²は:

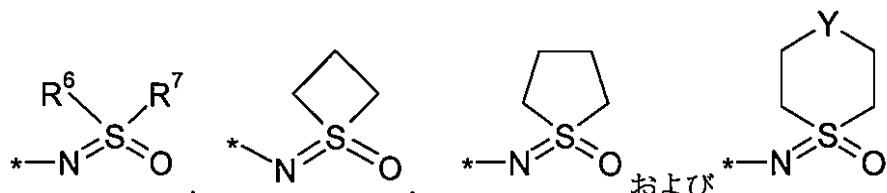
【化16】



からなる群から選択され、

R³は:

【化17】



(式中、

R⁶はCH₃であり;

R⁷はC_{1~4}-アルキル、シクロプロピル、-CH₂-CH₂-OHまたはテトラヒドロピラニルであり;

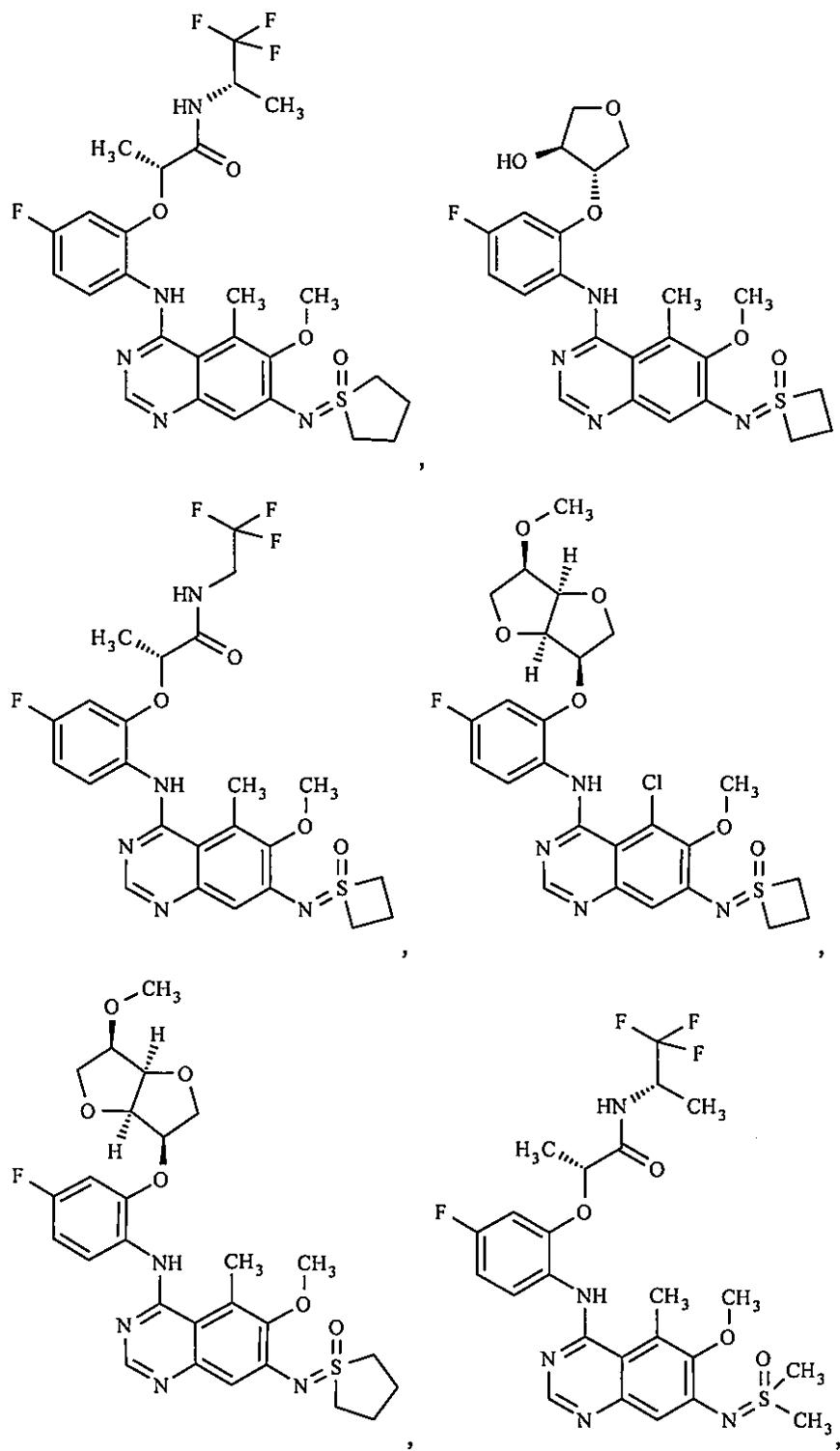
YはCH₂、CH(OH)、OまたはNHである)

からなる群から選択される、

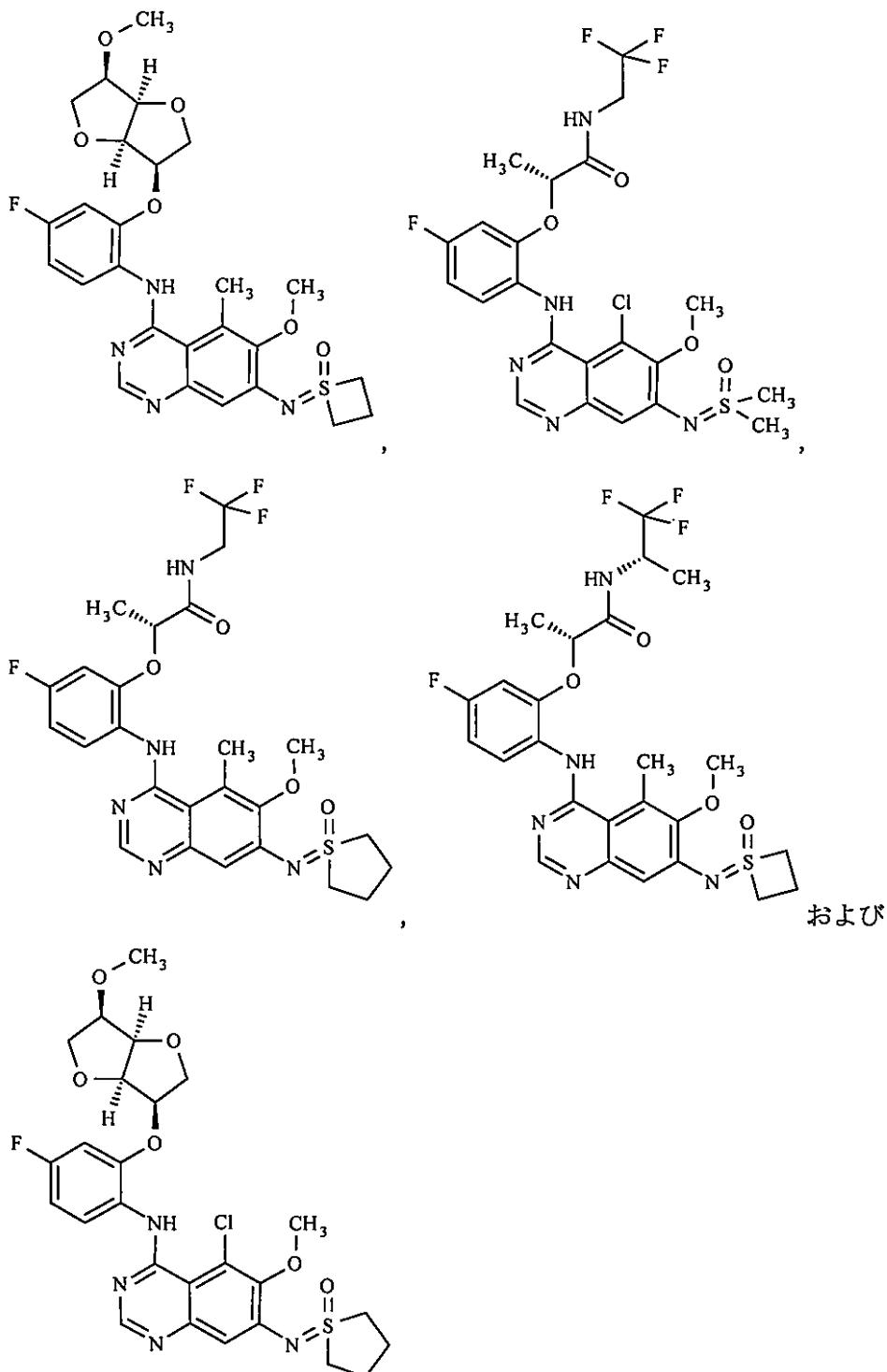
請求項1に記載の式(I)の化合物または医薬として許容されるそれらの塩。

【請求項11】

【化 18】



【化19】



からなる群から選択される、請求項1に記載の式(I)の化合物または医薬として許容されるそれらの塩。

【請求項12】

請求項1～11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13】

請求項1～11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希釈剤または担体を含む、医薬組成物。

【請求項14】

追加の治療薬をさらに含む、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

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1～4に記載の医薬組成物。

【請求項16】

薬剤として使用するための、請求項13～15のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

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13～15のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

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防止または処置の方法に使用するための、請求項13～15のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

2型糖尿病の防止または処置の方法に使用するための、請求項13～15のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項20】

請求項16～19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。