

【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 0 7 D 403/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

C 0 7 D 239/94 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

C 0 7 D 493/04 (2006.01)

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 403/12 C S P

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/06

A 6 1 K 31/517

C 0 7 D 239/94

A 6 1 K 31/5377

C 0 7 D 409/12

C 0 7 D 493/04 1 0 1 C

C 0 7 D 493/04 1 0 1 D

C 0 7 D 409/14

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 45/00

C 0 7 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】0 2 5 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 2 5 5 】

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 ( 1 5 1 m m o l ) および M e O H の混合物に、M e O H 中の N a O M e の 3 0 % 溶液 8 4 m l ( 4 5 4 m m o l ) 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、R T に冷却し、終夜攪拌した。次いで 0 に冷却し、4 M H C l 溶液 1 3 2 m l ( 5 2 8 m m o l ) を加え、続いて水 1 2 0 m l を加えた。混合物を i P r O A

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：38 g (95%純度)、ESI-MS： $m/z = 259 (M + NH_4)^+$

【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：

(3S, 4S) - tert - 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 AcOH / 水 / THF ( 3 : 1 : 1, 50 ml ) の混合物を RT で終夜撹拌した。揮発性物質を蒸発させ、残渣を水に取り込み、DCM 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 FC ( DCM / MeOH 96 : 4 ) により精製した。

収率：2.95 g (95%)、ESI-MS： $m/z = 244 (M + H)^+$ 、比旋光度： $[\alpha]_D^{20} (MeOH) = +21^\circ$

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0289

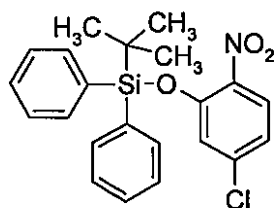
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0289】

中間体 III . 9 :

【化68】



中間体 III . 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。

ESI-MS： $m/z = 429 (M + NH_4)^+$ 、 $R_t$  (HPLC) : 1.32 分 (HPLC - 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 IV . 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】

## 【 0 3 3 6 】

例えば表 3 に示される一般手順 4 ( P 4 ) :

D M F 中の中間体 V I I . 1 1 当量、アルキル化剤 1 . 3 当量および  $K_2CO_3$  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、H P L C 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

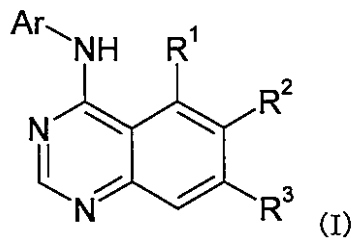
【 補 正 の 内 容 】

【 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

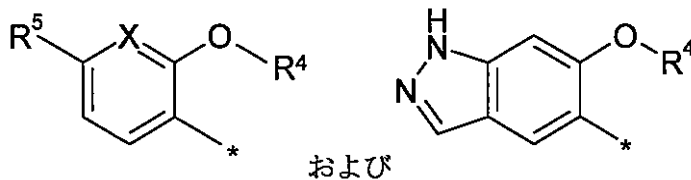
【 化 1 】



[ 式 中、

Ar は :

【 化 2 】



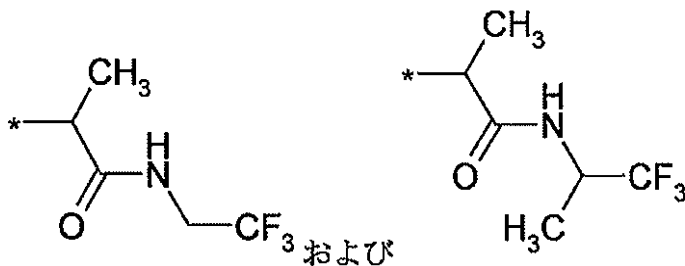
( 式 中、

X は C H または N であり ;

R<sup>5</sup> は H、ハロゲンまたは C N であり ;

R<sup>4</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 - アルキル、C<sub>3</sub> ~ 7 - シクロアルキル、ヘテロシクリル、- ( C H<sub>2</sub> )<sub>1</sub> ~ 3 - C ( = O ) - N H - ( C<sub>1</sub> ~ 5 - アルキル )<sub>1</sub> - ( C H<sub>2</sub> )<sub>1</sub> ~ 3 - C ( = O ) - N ( C H<sub>3</sub> ) - ( C<sub>1</sub> ~ 5 - アルキル )<sub>1</sub>

【 化 3 】



からなる群から選択され ;

R<sup>4</sup> 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 F<sub>3</sub> 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 O H もしくは

- 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、

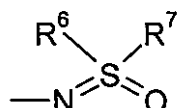
R<sup>1</sup> はハロゲン、C<sub>1</sub> ~<sub>3</sub> - アルキルまたは - O - ( C<sub>1</sub> ~<sub>3</sub> - アルキル ) であり ;

R<sup>2</sup> は、OH、- O - ( C<sub>1</sub> ~<sub>6</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> - O - ( C<sub>1</sub> ~<sub>3</sub> - アルキル )、- O - ヘテロシクリルおよび - O - ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> ~<sub>4</sub> - ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R<sup>2</sup> の定義において、各ヘテロシクリルは、1 個の C<sub>1</sub> ~<sub>3</sub> - アルキル基で場合により置換され、R<sup>2</sup> の前記ヘテロシクリルの 1 個の CH<sub>2</sub> 基はカルボニル基で置き換えられていることもあり ;

R<sup>3</sup> は :

【化 4】



( 式中、

R<sup>6</sup> は C<sub>1</sub> ~<sub>2</sub> - アルキルであり ;

R<sup>7</sup> は C<sub>1</sub> ~<sub>5</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> ~<sub>7</sub> - シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、

R<sup>7</sup> 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 OH もしくは - O - ( C<sub>1</sub> ~<sub>3</sub> - アルキル ) で場合により置換されており、

R<sup>7</sup> 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 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、それらが結合する硫黄原子と一緒にあって、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、OH もしくは - O - ( C<sub>1</sub> ~<sub>3</sub> - アルキル )、または 1 個もしくは 2 個の C<sub>1</sub> ~<sub>3</sub> - アルキルで置換されていることもあり、この硫黄原子に加えて、O、S および N R<sup>N</sup> 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、

R<sup>N</sup> は H または C<sub>1</sub> ~<sub>3</sub> - アルキルである )

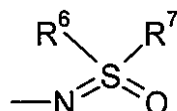
からなる群から選択され、

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る ]。

【請求項 2】

R<sup>3</sup> は :

【化 5】



( 式中、

R<sup>6</sup> は CH<sub>3</sub> であり ;

R<sup>7</sup> は C<sub>1</sub> ~<sub>5</sub> - 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、

R<sup>7</sup> のアルキル基は、1 個の OH もしくは - O - CH<sub>3</sub> で場合により置換されており、または R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、それらが結合する硫黄原子と一緒にあって、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 - O - CH<sub>3</sub>、または 1 個もしくは 2 個の CH<sub>3</sub> で置換されていることもあり、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 )

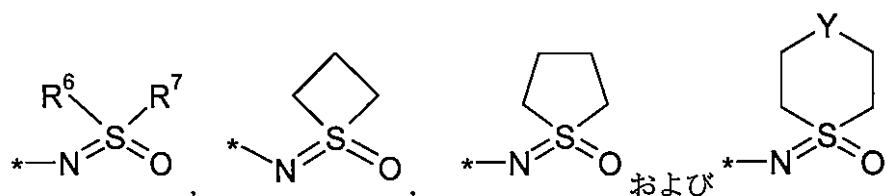
からなる群から選択される、

請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物またはそれらの塩。

【請求項 3】

R<sup>3</sup> は：

【化 6】



( 式中、

R<sup>6</sup> は C H<sub>3</sub> であり；

R<sup>7</sup> は C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル、シクロプロピル、- C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - O H または テトラヒドロピラニルであり；

Y は C H<sub>2</sub>、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】

R<sup>1</sup> は C H<sub>3</sub> または C l であり；

R<sup>2</sup> は、O H、- O - ( C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル )、- O - C H<sub>2</sub> - シクロプロピル、- O - ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - O - C H<sub>3</sub>、- O - テトラヒドロフラニルおよび - O - ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - 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、

前記ピペラジニル基は、1 個の C H<sub>3</sub> 基で場合により置換されており、および / または

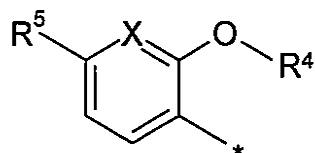
前記ピペラジニル基の 1 個の C H<sub>2</sub> - 基は、カルボニル基で置き換えられていることもある、

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；

R<sup>5</sup> は H、F または C l であり；

R<sup>4</sup> は請求項 1 で定義した通りである )

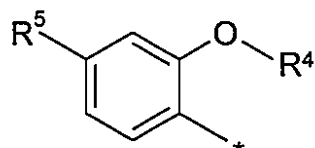
である、

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、

$R^5$  は F であり；

$R^4$  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】

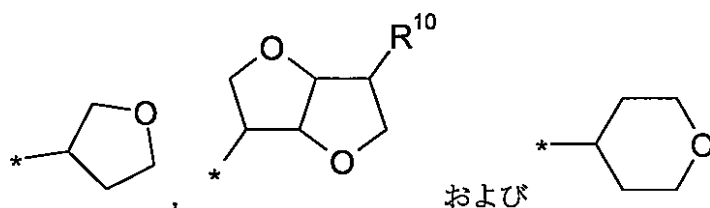
$R^4$  は：

1 ) 1 から 3 個の F で場合により置換されている  $C_{1 \sim 4}$  - 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 9】



( 式中、 $R^{10}$  は H、F、OH または  $-O-CH_3$  である )

から選択される複素環式基：および

4 )  $-(CH_2)_{1 \sim 3}-C(=O)-NH-(C_{1 \sim 4}-アルキル)$

( ここで、窒素原子に結合している  $C_{1 \sim 3}$  - 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 )

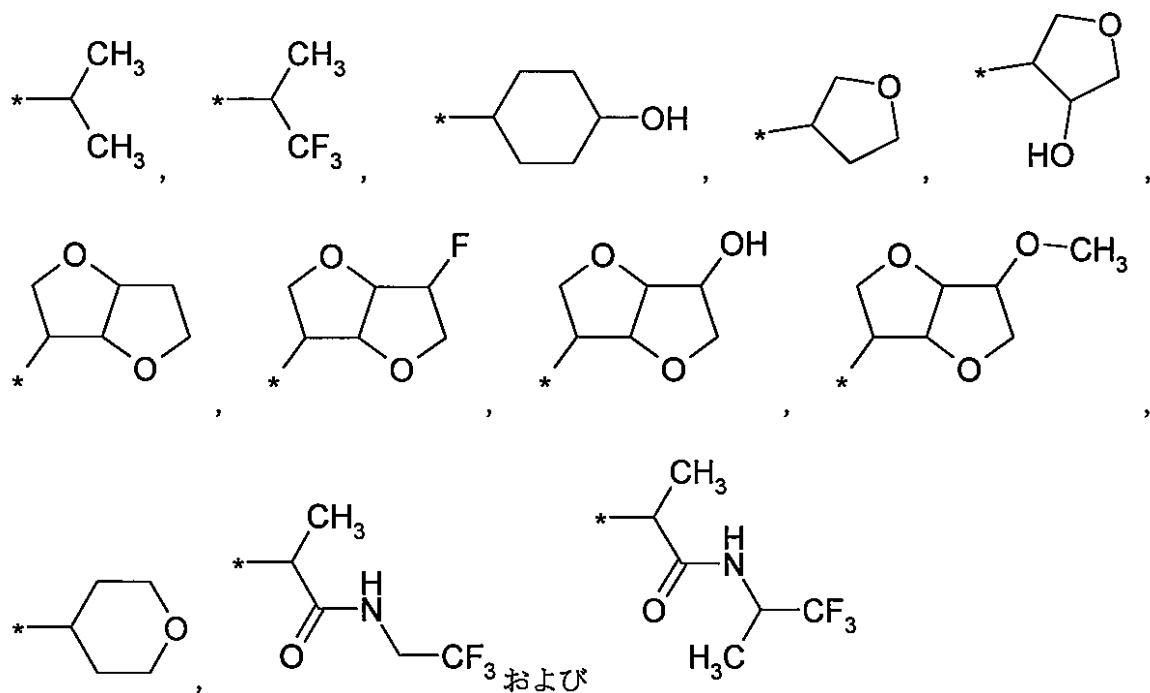
からなる群から選択される、

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】

$R^4$  は：

## 【化 1 0】



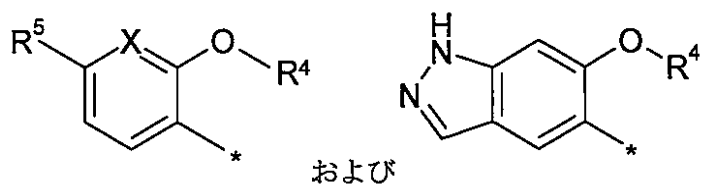
からなる群から選択される、

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】

Ar は：

## 【化 1 1】



( 式中、

X は CH または N であり；

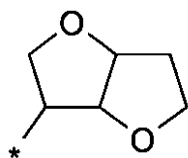
R<sup>5</sup> は H、ハロゲンまたは CN であり；

R<sup>4</sup> は、C<sub>1</sub> ～ 6 - アルキル、C<sub>3</sub> ～ 7 - シクロアルキル、ヘテロシクリル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> ～ 3 - C(=O) - NH - (C<sub>1</sub> ～ 5 - アルキル) および - (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> ～ 3 - C(=O) - N(CH<sub>3</sub>) - (C<sub>1</sub> ～ 5 - アルキル) からなる群から選択され；

R<sup>4</sup> 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 CF<sub>3</sub> で場合により置換されており；

R<sup>4</sup> 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 1 2】



からなる群から選択され、F、OHまたは - O - ( C<sub>1</sub> ~ 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 ;

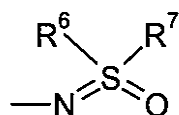
R<sup>1</sup> は C H<sub>3</sub> または C l であり ;

R<sup>2</sup> は O H、 - O - ( C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル )、 - O - C H<sub>2</sub> - シクロプロピル、 - O - ( C H<sub>2</sub> )<sub>1</sub> ~ 3 - O - C H<sub>3</sub>、 - O - テトラヒドロフラニルおよび - O - ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> ~ 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 C H<sub>3</sub> 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 C H<sub>2</sub> 基は、カルボニル基で置き換えられていることもあり ;

R<sup>3</sup> は :

【化 1 3】



( 式中、

R<sup>6</sup> は C H<sub>3</sub> であり ;

R<sup>7</sup> は C<sub>1</sub> ~ 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、

R<sup>7</sup> のアルキル基は、1 個の O H または - O - C H<sub>3</sub> で場合により置換されており、または R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、それらが結合する硫黄原子と一緒にあって、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 1 個の - O - C H<sub>3</sub> で置換されていることもあり、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 )

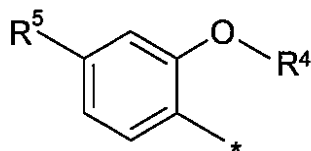
からなる群から選択される、

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 1 0】

A r は :

【化 1 4】



[ 式中、

R<sup>5</sup> は F または C l であり ;

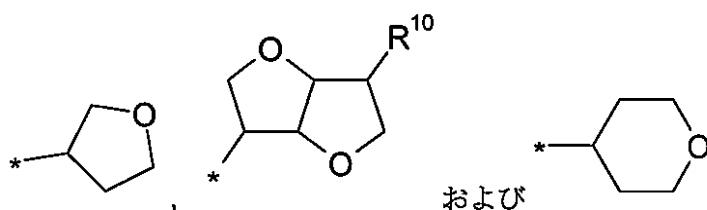
R<sup>4</sup> は :

1 ) 1 から 3 個の F で場合により置換されている C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル

2 ) O H で場合により置換されているシクロヘキシル、

3 )

【化 1 5】





(式中、 $R^{10}$  は H、F、OH または  $-O-CH_3$  である)

から選択される複素式基：および

4)  $-(CH_2)_{1-3}-C(=O)-NH-(C_{1-4}-アルキル)$

(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)

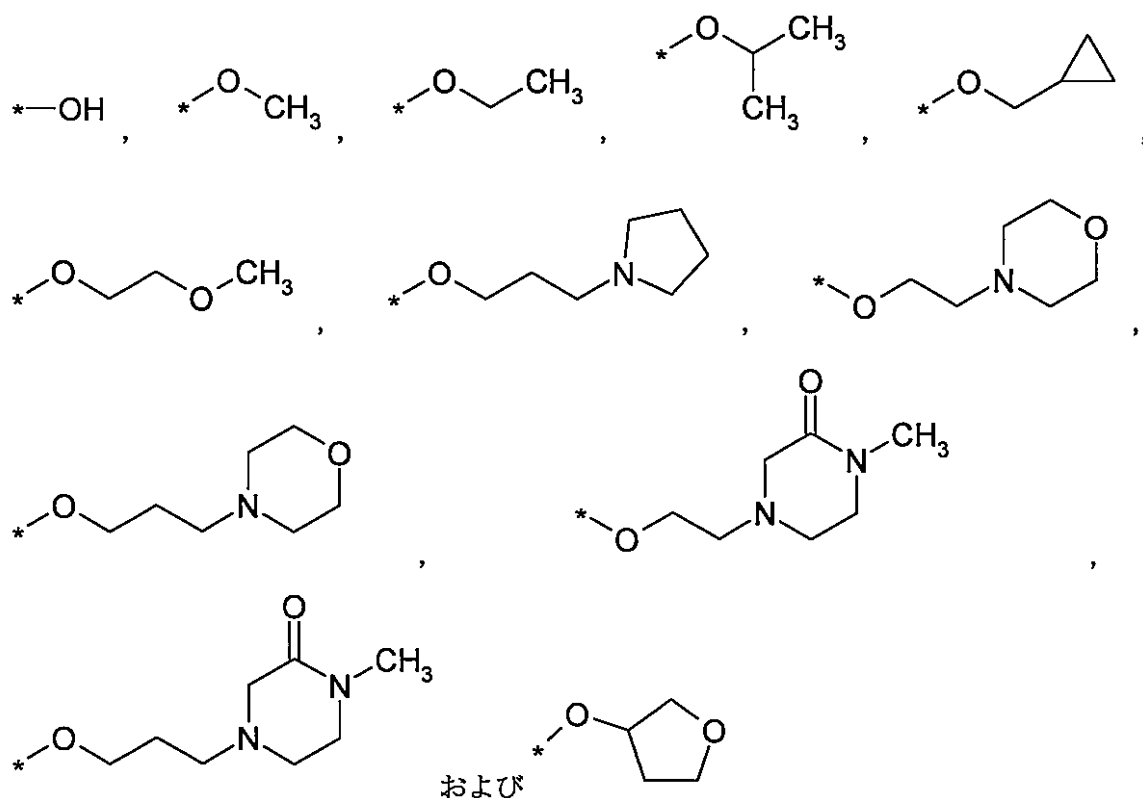
からなる群から選択される]

からなる群から選択され、

$R^1$  は  $CH_3$  または  $Cl$  であり；

$R^2$  は：

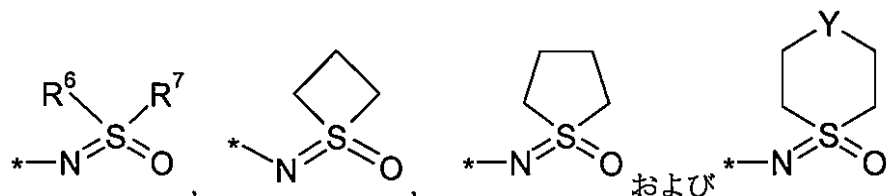
【化 16】



からなる群から選択され、

$R^3$  は：

【化 17】



(式中、

$R^6$  は  $CH_3$  であり；

$R^7$  は  $C_{1-4}$ -アルキル、シクロプロピル、 $-CH_2-CH_2-OH$  または テトラヒドロピラニルであり；

Y は  $CH_2$ 、 $CH(OH)$ 、O または NH である)

からなる群から選択される、

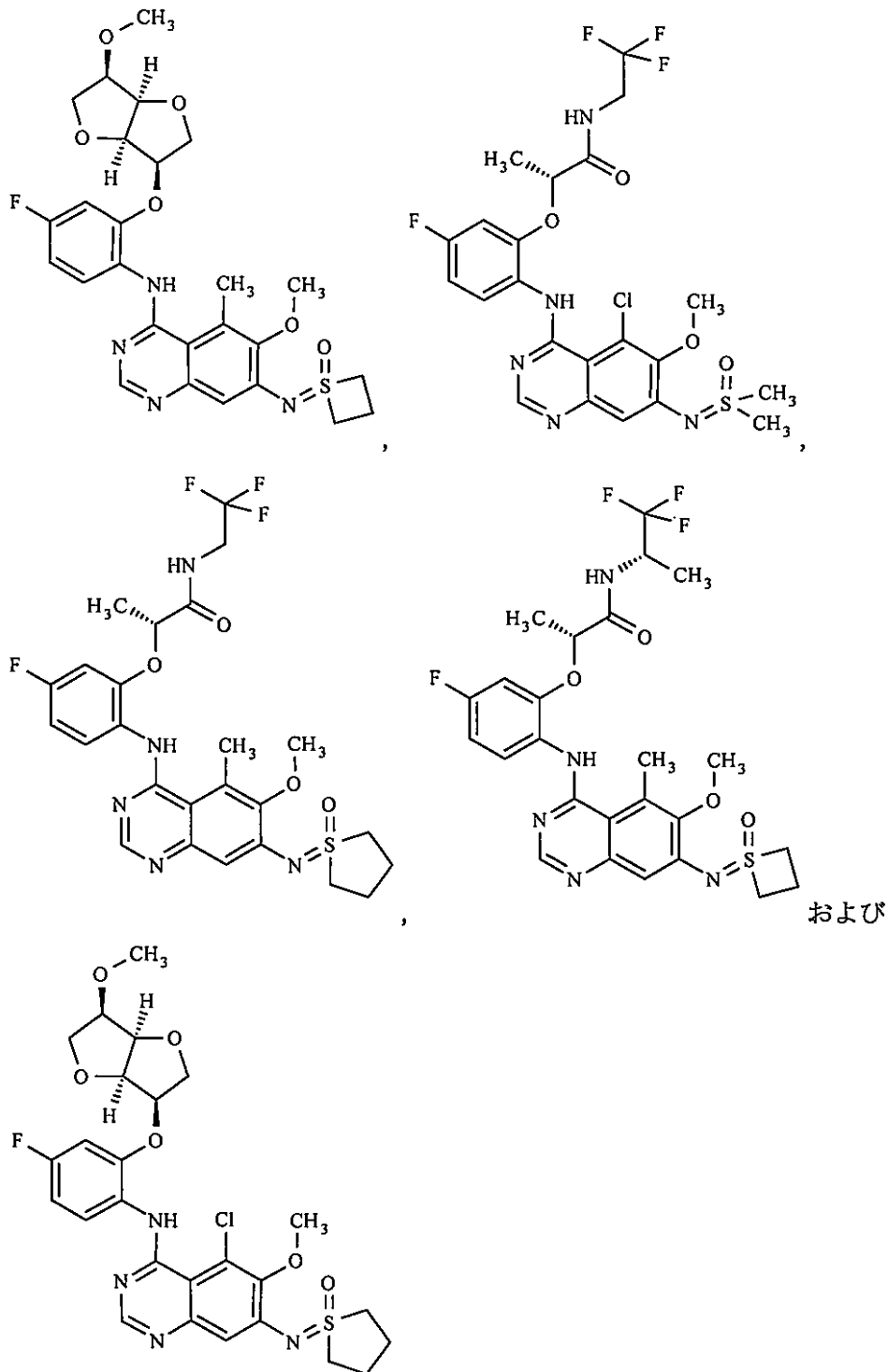
請求項 1 に記載の式 (I) の化合物または医薬として許容されるそれらの塩。

【請求項 11】

Chemical structures of 12 compounds, numbered 1 through 12, are displayed in a 4x3 grid. Each structure features a quinazoline core with a 4-fluorophenyl group at position 4 and a sulfonamide group at position 6. The substituents vary across the structures:

- 1: 4-fluorophenyl, 2-methyl, 3-methoxy, 6-(cyclopentylsulfonyl), 4-(2-((2S)-2-amino-3-(trifluoromethyl)butanoyl)oxyphenyl).
- 2: 4-fluorophenyl, 2-methyl, 3-methoxy, 6-(cyclobutylsulfonyl), 4-(2-((2S)-2-amino-3-(trifluoromethyl)butanoyl)oxyphenyl).
- 3: 4-fluorophenyl, 2-methyl, 3-methoxy, 6-(cyclobutylsulfonyl), 4-(2-((2S)-2-amino-3-(trifluoromethyl)butanoyl)oxyphenyl).
- 4: 4-fluorophenyl, 2-methyl, 3-methoxy, 6-(cyclobutylsulfonyl), 4-(2-((2S)-2-amino-3-(trifluoromethyl)butanoyl)oxyphenyl).
- 5: 4-fluorophenyl, 2-methyl, 3-methoxy, 6-(cyclobutylsulfonyl), 4-(2-((2S)-2-amino-3-(trifluoromethyl)butanoyl)oxyphenyl).
- 6: 4-fluorophenyl, 2-methyl, 3-methoxy, 6-(cyclobutylsulfonyl), 4-(2-((2S)-2-amino-3-(trifluoromethyl)butanoyl)oxyphenyl).
- 7: 4-fluorophenyl, 2-methyl, 3-methoxy, 6-(cyclobutylsulfonyl), 4-(2-((2S)-2-amino-3-(trifluoromethyl)butanoyl)oxyphenyl).
- 8: 4-fluorophenyl, 2-methyl, 3-methoxy, 6-(cyclobutylsulfonyl), 4-(2-((2S)-2-amino-3-(trifluoromethyl)butanoyl)oxyphenyl).
- 9: 4-fluorophenyl, 2-methyl, 3-methoxy, 6-(cyclobutylsulfonyl), 4-(2-((2S)-2-amino-3-(trifluoromethyl)butanoyl)oxyphenyl).
- 10: 4-fluorophenyl, 2-methyl, 3-methoxy, 6-(cyclobutylsulfonyl), 4-(2-((2S)-2-amino-3-(trifluoromethyl)butanoyl)oxyphenyl).
- 11: 4-fluorophenyl, 2-methyl, 3-methoxy, 6-(cyclobutylsulfonyl), 4-(2-((2S)-2-amino-3-(trifluoromethyl)butanoyl)oxyphenyl).
- 12: 4-fluorophenyl, 2-methyl, 3-methoxy, 6-(cyclobutylsulfonyl), 4-(2-((2S)-2-amino-3-(trifluoromethyl)butanoyl)oxyphenyl).

## 【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 14 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】

MNK 1 もしくは MNK 2 (MNK 2 a、MNK 2 b) 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。