

【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7年7月11日(2025.7.11)

【国際公開番号】WO2023/234425

【出願番号】特願2024-524967(P2024-524967)

【国際特許分類】

C 0 7 C 2 2 9 / 0 8 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 C 2 2 9 / 3 6 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 C 2 3 3 / 5 1 (2 0 0 6 . 0 1)

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

C 0 7 D 2 1 3 / 5 5 (2 0 0 6 . 0 1)

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

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

C 0 7 D 4 9 5 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 1 3 / 6 5 (2 0 0 6 . 0 1)

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

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

C 0 7 D 2 0 9 / 2 0 (2 0 0 6 . 0 1)

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

C 0 7 D 2 0 9 / 2 4 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 3 1 / 5 6 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 0 9 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

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

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

C 0 7 D 2 1 3 / 6 8 (2 0 0 6 . 0 1)

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

C 0 7 D 2 1 5 / 1 4 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 0 5 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

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

C 0 7 D 2 1 3 / 7 9 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 3 9 / 3 4 (2 0 0 6 . 0 1)

C 1 2 N 1 5 / 1 1 (2 0 0 6 . 0 1)

C 4 0 B 4 0 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 C 2 2 9 / 0 8 C S P

C 0 7 C 2 2 9 / 3 6

C 0 7 C 2 3 3 / 5 1

C 0 7 D 2 1 3 / 6 1

C 0 7 D 2 1 3 / 5 5

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2

C 0 7 D 2 1 3 / 7 3

C 0 7 D 4 9 5 / 0 4 1 0 3

C 0 7 D 2 1 3 / 6 5

C 0 7 D 2 1 3 / 6 4

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 1 0 4 Z

C 0 7 D 2 0 9 / 2 0

C 0 7 D 2 1 7 / 2 6

C 0 7 D 2 0 9 / 2 4

C 0 7 D 2 3 1 / 5 6 A

10

20

30

40

50

C 0 7 D 4 0 9 / 1 2

C 0 7 D 2 1 3 / 6 3

C 0 7 D 2 1 3 / 7 4

C 0 7 D 2 1 3 / 6 8

C 0 7 D 2 1 7 / 1 6

C 0 7 D 2 1 5 / 1 4

C 0 7 D 4 0 5 / 1 2

C 0 7 D 4 1 3 / 1 2

C 0 7 D 2 1 3 / 7 9

C 0 7 D 2 3 9 / 3 4

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 1 0 8 A

C 1 2 N 1 5 / 1 1 Z Z N A

C 4 0 B 4 0 / 1 0

10

【手続補正書】

【提出日】令和7年7月3日(2025.7.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

20

【補正の内容】

【0012】

で表される基であり、

nは、0～3の整数であり、好ましくはnは、0～2の整数であり、

R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して、水素原子またはC₁～₃アルキルから選択され；

R¹およびR²は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁～₁₀アルキル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂～₁₀アルケニル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂～₁₀アルキニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃～₁₀シクロアルキル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃～₁₀シクロアルケニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆～₁₄アリール、Y³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、-COOR¹¹、および-CONR¹²R¹³から選択され、または

30

R¹およびR⁵は、それらが結合する炭素原子および窒素原子と一緒にあって、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員ヘテロ環を形成し、

R¹およびR²は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃～₁₀炭素環、またはY²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員ヘテロ環を形成し、

40

R³およびR⁴は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁～₁₀アルキル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂～₁₀アルケニル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂～₁₀アルキニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃～₁₀シクロアルキル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃～₁₀シクロアルケニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆～₁₄アリール、およびY³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、-COOR¹¹、および-CONR¹²R¹³から選択され、または

50

R^3 および R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環、または Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3~10 員ヘテロ環を形成し、

R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は、それぞれ独立に、 Y^1 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^1 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^1 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3~14 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^3 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 5~14 員ヘテロアリールから選択され、

Y^1 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3~14 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^6 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 5~14 員ヘテロアリール、
 $-SH$ 、 $-COOR^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(O)_pR^{24}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-SO_2NR^{26}R^{27}$ 、および $-CONR^{28}R^{29}$ 、およびオキソから選択され、

Y^2 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3~14 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^6 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 5~14 員ヘテロアリール、
 $-SH$ 、 $-COOR^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(O)_pR^{24}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-SO_2NR^{26}R^{27}$ 、および $-CONR^{28}R^{29}$ 、およびオキソから選択され、

Y^3 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3~14 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^6 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 5~14 員ヘテロアリール、
 $-SH$ 、 $-COOR^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(O)_pR^{24}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-SO_2NR^{26}R^{27}$ 、および $-CONR^{28}R^{29}$ から選択され、

R^{21} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、および R^{29} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3~14 員非芳香族ヘ

10

20

30

40

50

テロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

R^{22} 、および R^{25} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、 $-COR^{a1}$ 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$ 、 $-COOR^{a4}$ 、 $-C(=NR^{a5})NR^{a6}R^{a7}$ 、および $-SO_2NR^{a8}R^{a9}$ から選択され、

R^{23} は、水素原子、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

R^{24} は、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} 、 R^{a8} 、および R^{a9} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

Y^4 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-S(O)_pR^{34}$ 、 $-OR^{35}$ 、 $-SO_2NR^{36}R^{37}$ 、および $-CONR^{38}R^{39}$ 、およびオキソから選択され、

Y⁵は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、-SH、-COOR³¹、-NR³²R³³、-S(O)_pR³⁴、-OR³⁵、-SO₂NR³⁶R³⁷、-CONR³⁸R³⁹、およびオキソから選択され、

Y⁶は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、-SH、-COOR³¹、-NR³²R³³、-S(O)_pR³⁴、-OR³⁵、-SO₂NR³⁶R³⁷、および-CONR³⁸R³⁹から選択され、

R³¹、R³⁶、R³⁷、R³⁸、およびR³⁹は、それぞれ独立に、水素原子、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、およびY⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

R³²、およびR³⁵は、それぞれ独立に、水素原子、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、-COR^{b1}、-CONR^{b2}R^{b3}、-CO₂R^{b4}、-C(=NR^{b5})NR^{b6}R^{b7}、および-SO₂NR^{b8}R^{b9}から選択され、

R³³は、水素原子、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される1以上の置換基により

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

Y⁹は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシ

10

20

30

40

50

R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 、 R^{C4} 、 R^{C5} 、 R^{C6} 、 R^{C7} 、 R^{C8} 、および R^{C9} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基によ

20

40

50

ハロゲン原子およびアルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3 ～ 14 員非芳香族ヘテロシクリル、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 5 ～ 14 員ヘテロアリール、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい (C_{1-10} アルコキシ) カルボニル、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル、およびハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルから選択され、

p は、それぞれ独立に、0 ～ 2 の整数であり、

R^5 は、水素原子、ベンゼン環上に Y^{1-3} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジル、ベンゼン環上に Y^{1-3} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル、 Y^{1-3} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C_{1-10} アルコキシ) カルボニル、(C_{1-10} アルキル) カルボニル、 Y^1 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^1 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^1 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3 ～ 14 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^3 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 5 ～ 14 員ヘテロアリールから選択され、

R^6 は、水素原子、ベンゼン環上に Y^{1-3} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジル、ベンゼン環上に Y^{1-3} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル、 Y^{1-3} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C_{1-10} アルコキシ) カルボニル、(C_{1-10} アルキル) カルボニルから選択され、または

R^5 および R^6 はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、イミド構造を有する 5 ～ 14 員含窒素ヘテロ環を形成し、

Y^{1-3} は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、 C_{1-10} アルコキシ、および C_{1-10} アルキルから選択される]

により表される化合物、またはその塩。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

10

20

30

40

50

【補正の内容】

【0039】

で表される基であり、

n は、0～3の整数であり、好ましくは n は、0～2の整数であり、

R^7 および R^8 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-3} アルキルから選択され；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、 $-COOR^{11}$ 、および $-CONR^{12}R^{13}$ から選択され、または

R^1 および R^5 は、それらが結合する炭素原子および窒素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環を形成し、

n が1～3の整数である場合、 R^1 およびいずれか1つの R^3 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環、または Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環を形成し、

R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環、または Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環を形成し、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、 $-COOR^{11}$ 、および $-CONR^{12}R^{13}$ から選択され、または

R^3 および R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環、または Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環を形成し、

n が1～3の整数である場合、 R^5 およびいずれか1つの R^3 は、それらが結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員含窒素非芳香族ヘテロ環を形成し、

R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は、それぞれ独立に、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから

10

20

30

40

50

R^{a1} 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$ 、 $-COOR^{a4}$ 、 $-C(=NR^{a5})NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-S(O)_pR^{24}$ 、および $-SO_2NR^{a8}R^{a9}$ から選択され、

R^{23} は、水素原子、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

10

R^{24} は、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

20

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} 、 R^{a8} 、および R^{a9} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

30

Y^4 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-S(O)_pR^{34}$ 、 $-OR^{35}$ 、 $-SO_2NR^{36}R^{37}$ 、および $-CONR^{38}R^{39}$ 、およびオキソから選択され、

Y^5 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-S(O)_pR^{34}$ 、 $-OR^{35}$ 、 $-SO_2NR^{36}R^{37}$ 、 $-CONR^{38}R^{39}$ 、およびオキソから選択され、

40

Y^6 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^7 から選択される1以上

50

10

20

30

40

50

R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 、 R^{b4} 、 R^{b5} 、 R^{b6} 、 R^{b7} 、 R^{b8} 、および R^{b9} は、そ

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

Y¹⁰は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい

10

20

30

40

50

により置換されていてもよい (C_{1-10} アルコキシ) カルボニル、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル、およびハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルから選択され、

10

p は、それぞれ独立に、0 ~ 2 の整数であり、

R^5 は、水素原子、ベンゼン環上に $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジル、ベンゼン環上に $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジロキシカルボニル、 $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C_{1-10} アルコキシ) カルボニル、ハロゲン原子によって置換されてもよい (C_{1-10} アルキル) カルボニル、 Y^1 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^1 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^1 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^2 から

20

選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3 ~ 14 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^3 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 5 ~ 14 員ヘテロアリールから選択され、

R^6 は、水素原子、ベンゼン環上に $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジル、ベンゼン環上に $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジロキシカルボニル、 $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C_{1-10} アルコキシ) カルボニル、(C_{1-10} アルキル) カルボニルから選択され、または

30

R^5 および R^6 はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、イミド構造を有する 5 ~ 14 員含窒素ヘテロシクリル、または Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 2 以上の窒素原子を環原子として含む 3 ~ 14 員非芳香族ヘテロシクリルを形成し、

R^d は、水素原子、ベンゼン環上に $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジル、ベンゼン環上に $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジロキシカルボニル、 $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C_{1-10} アルコキシ) カルボニル、(C_{1-10} アルキル) カルボニルから選択され、

40

$Y^{1,3}$ は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、 C_{1-10} アルコキシ、および C_{1-10} アルキルから選択され、

前記 3 ~ 14 員非芳香族ヘテロシクリルが単環のヘテロシクリルの場合、該ヘテロシクリルはベンゼン環と縮合していてもよく、

前記 C_{6-14} アリールがフェニルの場合、該フェニルは 5 ~ 7 員非芳香族ヘテロ環と縮合していてもよい]

により表される化合物、またはその塩 (但し、式中、 Z がヒドロキシであり、 n が 0 であり、 R^7 および R^8 が水素原子であり、 X が 2, 6-ジクロロピリジン-4-イルであり、

50

R^1 および R^2 が水素原子であるか、

R^1 が水素原子であり、 R^2 がメチル、エチル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチ

ル、またはイソブチルであるか、または

R^1 がエチルであり、 R^2 がメチル、またはエチルである化合物を除く)。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0079

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0079】

本明細書において「(C₁₋₁₀アルコキシ)カルボニル」は、C₁₋₁₀アルキル-O-C(O)-基を意味し、ここでC₁₋₁₀アルキルは既に定義したとおりである。具体例に、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、i-ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、および1-メチルプロポキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、1-エチルプロポキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、4-メチルペンチルオキシカルボニル、および2-エチルブトキシカルボニル等が含まれる。

10

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0106

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0106】

本発明の一つの側面において、式(I)で表される化合物は、tRNAのアミノアシル化反応のための試薬として使用することができる。式(I)で表される化合物は、式(II)で表されるアミノ酸と、式(III)で表される化合物とを反応させて得られるエステルであり、式(II)で表されるアミノ酸は、天然のアミノ酸だけでなく、非天然のアミノ酸も含む。本発明者らは、上記のエステルを、tRNAと反応させることによって、tRNAの3'末端に、式(II)に記載のアミノ酸を結合させることができることを見出した(アミノアシル化反応)。該反応は、公知の方法により実施することができる。一つの態様において、tRNAのアミノアシル化反応は、触媒または酵素の存在下で行うことができ、好ましくは、フレキシザイムの存在下で行うことができる。フレキシザイムは、人工アミノアシル化RNA触媒であり、すべてのtRNAに対してその3'末端にあるCCAのA(アデノシン残基)のみを認識し、活性化させる。すなわち、フレキシザイムは厳密な基質特異性を持たないため、フレキシザイムを用いれば、非天然のアミノ酸を含む多様なアミノ酸やアミノ酸誘導体を任意のtRNAに結合させることができ(tRNAのアミノアシル化)、非天然アミノ酸などが組み込まれた特殊ペプチドを合成することができる。このようなフレキシザイムとして、例えば、

20

30

原型のフレキシザイム Fx

[5'-GGAUCGAAAGAUUCCGCGAGGCCCGAAAGGGUAUUGGCGUUAGGU-3', 45nt] (配列番号1)、

エンハンスドフレキシザイム eFx

[5'-GGAUCGAAAGAUUCCGCGGCCCGAAAGGGGAUUAGCGUUAGGU-3', 45nt] (配列番号2)、

ジニトロベンジルフレキシザイム dFx

[5'-GGAUCGAAAGAUUCCGCAUCCCGAAAGGGUACAUGGCGUUAGGU-3', 46nt] (配列番号3)、

アミノフレキシザイム aFx [5'-GGAUCGAAAGAUUCCGCGACCCCGAAAGGGGUAA GUGGCGUUAGGU-3', 47nt] (配列番号4)、などが知られているが(WO2011/049157)、これらに限定されるものではなく、フレキシザイム活性を有する物質

50

であれば好適に使用することができる。限定されるものではないが、D C P E に対してd Fxを、T E E に対してeFxを、それぞれ好適に使用することができる。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0116

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0116】

本発明の一つの態様において、上記方法は溶媒中で行われる。ここで溶媒としては、例えば、DMFが挙げられる。

10

本発明の一つの態様において、上記方法は塩基の存在下で行われる。ここで塩基としては、例えば、ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0118

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0118】

本発明の一つの態様において、反応温度は、0～40℃、0～30℃、好ましくは0～25℃の範囲で設定される。本発明の一つの態様において、反応時間は、30分～24時間、30分～12時間、30分～6時間、好ましくは30分～2時間の範囲で設定される。

20

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0130

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0130】

実施例1—1: 2,2-トリフルオロエチル-L-フェニルアラニネート塩酸塩(化合物番号39)

30

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0141

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0141】

窒素バルーンを備えたフラスコに、(2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)グリシン(1.55g, 6.07mmol, CAS登録番号:1906593-76-7)、1,4-ジオキサン(14.0mL)、H₂O(7.00mL)、炭酸水素ナトリウム(1.53g, 18.2mmol)、およびジ-tert-ブチルジカーボネート(1.32g, 6.07mmol, CAS登録番号:24424-99-5)を氷冷下にて順に加えた。室温にて攪拌した後、クエン酸水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物をEtOAcにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水Na₂SO₄により乾燥させ、ガラスフィルターを用いてろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 0.1%ギ酸水溶液/アセトニトリル=50/50→20/80)により精製した。得られた化合物(1.00g)にDMF(5.6mL)、4-(ブROMOMETHYL)-2,6-ジクロロピリジン(0.644g, 2.67mmol)、およびDIPEA(0.590mL, 3.38mmol)を順に加えた。室温にて攪拌した後、1MHCl水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物をEtOAcにより抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水により順に洗浄し、無水Na₂SO₄により乾燥させ、ガラスフィルターを用いてろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; EtOAc/ヘキサン

40

50

= 20 / 80 → 40 / 60) により精製した。得られた化合物に、DCM (8.0 mL)、4N-HCl / MTHP (8.0 mL) を順に加えた。室温にて攪拌した後、混合物を減圧下にて濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、濾過し、ジイソプロピルエーテルにより洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (2- ([1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)グリシネート塩酸塩 (941 mg, 2.08 mmol) を無色固体として得た。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0147

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0147】

窒素バルーンを備えたフラスコに、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シクロペンチルプロパン酸 (10.0 g, 38.9 mmol, CAS登録番号: 143415-31-0)、THF (300 mL) および 60% 水素化ナトリウム (2.80 g, 117 mmol, CAS登録番号: 7646-69-7) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて 30 分間攪拌した後、この混合物にヨードメタン (11.0 g, 77.7 mmol, CAS登録番号: 74-88-4) を加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、クエン酸水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、濾過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; アセトニトリル / 0.1% ギ酸水溶液 = 10 / 90 → 80 / 20) により精製し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-シクロペンチルプロパン酸 (5.00 g) を得た。得られた化合物に、DMF (25 mL)、4-(ブromoメチル)-2,6-ジクロロピリジン (4.30 g, 17.9 mmol, CAS登録番号: 175204-45-2) および DIPEA (3.92 mL, 22.6 mmol) を順に加えた。混合物を室温にて 3 時間攪拌した後、この混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; アセトニトリル / 0.1% ギ酸水溶液 = 10 / 90 → 100 / 0) により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-シクロペンチルプロパノエート (6.67 g) を得た。得られた化合物 (3.00 g) に、ジクロロメタン (26 mL) および 4M-塩酸 / MTHP (26 mL) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて 2 時間攪拌した後、混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-シクロペンチル-2-(メチルアミノ)プロパノエート塩酸塩 (2.62 g, 7.13 mmol) を無色固体として得た。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0168

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0168】

窒素バルーンを備えたフラスコに、(S)-3-(4-アミノフェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (7.01 g, 25 mmol, CAS登録番号: 55533-24-9)、DMF (50 mL)、アリル(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)カーボネート (4.88 g, 24.5 mmol, CAS登録番号: 135544-68-2) および DIPEA (4.80 mL, 27.5 mmol) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、塩酸を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を水および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、(S)-3-(4-((アリルオキシ)カルボニル)アミノ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸を得た。得られた化合物に、DMF (50 mL)、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (5.80 g, 25.0 mmol, CAS登録番号: 6226-25-1) および DIPEA (5.2

10

20

30

40

50

4 mL, 30 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、塩酸を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を水および炭酸水素ナトリウム水溶液により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘプタン=0/100→100/0)により精製し、2,2,2-トリフルオロエチル (S)-3-(4-((アリルオキシ)カルボニル)アミノ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート (3.70 g)を得た。得られた化合物 (3.57 g)に、ジクロロメタン (20 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.185 g, 0.160 mmol, CAS登録番号: 14221-01-3)およびフェニルシラン (2.95 mL, 24.0 mmol, CAS登録番号: 694-53-1)を窒素雰囲気下氷冷下にて順に加えた。窒素雰囲気下氷冷下にて攪拌した後、この混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘプタン=0/100→100/0)により精製し、2,2,2-トリフルオロエチル (S)-3-(4-アミノフェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート (2.26 g)を得た。得られた化合物 (0.725 g)に、DMF (8.0 mL)、ピオチン (0.537 g, 2.20 mmol, CAS登録番号: 58-85-5)、2-シアノ-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (0.313 g, 2.20 mmol, CAS登録番号: 3849-21-6)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.422 g, 2.20 mmol, CAS登録番号: 25952-53-8)を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。得られた残渣をろ取し、水により洗浄し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=3/97→20/80)により精製し、2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(5-((3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)フェニル)プロパノエート (0.965 g)を得た。得られた化合物に、ジクロロメタン (8.2 mL)および4M-塩酸/MTHP (8.2 mL)を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をメチルtert-ブチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(5-((3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)フェニル)プロパノエート (0.501 g, 0.954 mmol)を無色固体として得た。

10

20

30

40

50

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0171

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0171】

窒素バルーンを備えたフラスコに、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-グルタミン (30.0 g, 122 mmol, CAS登録番号: 13726-85-7)、ピリジン (210 mL)およびジシクロヘキシルカルボジイミド (22.6 g, 110 mmol, CAS登録番号: 538-75-0)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて3時間攪拌した後、この混合物をろ過し、ジクロロメタンにより抽出し、有機層を塩酸および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-シアノブタン酸 (23.0 g)を得た。得られた化合物に、THF (150 mL)および60%水素化ナトリウム (8.00 g, 200 mmol, CAS登録番号: 7646-69-7)を10℃にて加えた。混合物を30分間攪拌した後、この混合物にヨードメタン (110 g, 775 mmol, CAS登録番号: 74-88-4)を加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層をクエン酸および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、濾過し、減圧下にて濃縮し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-シアノブタン酸 (13.0 g)を得た。得られた化合物に、イソプロパノール (100 mL)、濃塩酸 (3 mL)および二酸化白金 (1.00 g, 4.48 mmol, CAS登録番号: 1314-15-4)を順に加えた。

水素雰囲気下室温にて6時間攪拌した後、この混合物をろ過し、減圧下にて濃縮し、(S)-5-アミノ-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ペンタン酸塩酸塩 (13.0 g)を得た。得られた化合物に、THF (200 mL)、水 (130 mL)およびシアン酸カリウム (12.9 g, 159 mmol, CAS登録番号: 590-28-3)を順に加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、塩酸を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; アセトニトリル/0.1%ギ酸水溶液=10/90→50/50)により精製し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-5-ウレイドペンタン酸 (5.03 g)を得た。得られた化合物 (3.50 g)に、DMF (50 mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (2.77 g, 11.5 mmol, CAS登録番号: 175204-45-2)およびDIPEA (2.54 mL, 14.5 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて16時間攪拌した後、混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=1/99→20/80)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-5-ウレイドペンタノエート (4.00 g)を得た。得られた化合物 (3.00 g)に、ジクロロメタン (25 mL)および4M-塩酸/CPME (25 mL)を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)-5-ウレイドペンタノエート (2.17 g, 5.63 mmol)を無色固体として得た。

10

20

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0174

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0174】

フラスコに、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ピリジン4-イル)プロパン酸 (45.0 g, 169 mmol, CAS登録番号: 37535-57-2)、イソプロパノール (675 mL)、1M-塩酸水溶液 (169 mL)および二酸化白金 (6.52 g, 28.7 mmol, CAS登録番号: 1314-15-4)を順に加えた。水素雰囲気下室温にて16時間攪拌した後、この混合物をろ過し、減圧下にて濃縮し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ピペリジン-4-イル)プロパン酸塩酸塩 (50.0 g)を得た。得られた化合物に、THF (1000 mL)およびビス(トリメチルシリル)アセトアミド (115 g, 567 mmol, CAS登録番号: 10416-59-8)を氷冷下にて順に加えた。氷冷下にて1時間攪拌した後、この混合物にDIPEA (62.8 mL, 243 mmol)およびブromo酢酸tert-ブチル (47.4 g, 243 mmol, CAS登録番号: 5292-43-3)を氷冷下にて順に加えた。氷冷下にて1時間攪拌した後、室温にてさらに1時間攪拌し、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=1/100→1/1)により精製し、(S)-3-(1-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ピペリシン4-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (55.0 g)を得た。得られた化合物 (8.20 g)に、DMF (80 mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (4.86 g, 20.2 mmol, CAS登録番号: 175204-45-2)およびDIPEA (4.43 mL, 25.5 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸イソプロピルにより抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-(1-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ピペリシン4-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート (7.06 g)を得た。得られた化合物 (1.60 g)に、ジクロロメタン (15 mL)および4M-塩酸/MTHP (15 mL)を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗

30

40

50

浄し、真空中にて乾燥させて、(S)-2-(4-(2-アミノ-3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-イル)酢酸二塩酸塩 (1.49 g, 3.22 mmol) を無色固体として得た。

【手続補正 13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0177

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0177】

実施例 1-15 から得られた (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ピペリシン-4-イル)プロパン酸塩酸塩 (80.0 g, 259 mmol) に、THF (600 mL)、水 (400 mL) およびシアン酸カリウム (36.0 g, 444 mmol, CAS登録番号: 590-28-3) を順に加えた。混合物を室温にて 16 時間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(1-カルバモイルピペリジン-4-イル)プロパン酸 (80.0 g) を得た。得られた化合物 (15.0 g) に、DMF (150 mL)、4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (10.9 g, 45.2 mmol, CAS登録番号: 175204-45-2) および DIPEA (9.94 mL, 57.1 mmol) を順に加えた。混合物を室温にて 1 時間攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=1/10)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(1-カルバモイルピペリジン-4-イル)プロパノエート (10.7 g) を得た。得られた化合物 (3.00 g) に、ジクロロメタン (25 mL) および 4M-塩酸/MTHP (25 mL) を順に加えた。混合物を室温にて 30 分間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(1-カルバモイルピペリジン-4-イル)プロパノエート塩酸塩 (2.90 g, 6.48 mmol) を無色固体として得た。

【手続補正 14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0180

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0180】

フラスコに、(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシン (10.0 g, 40.6 mmol, CAS登録番号: 13734-28-6)、THF (66 mL) およびビス(トリメチルシリル)アセトアミド (18.2 g, 89.3 mmol, CAS登録番号: 10416-59-8) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて 30 分攪拌した後、さらにこの混合物に DIPEA (8.49 mL, 48.7 mmol) および THF (17 mL) に溶解させた 4-ニトロフェニルクロロホルメート (7.77 g, 38.6 mmol, CAS登録番号: 7693-46-1) を氷冷下にて順に加えた。10℃以下にて 1.5 時間攪拌した後、塩酸を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を水および飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N⁶-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)-L-リシン (10.6 g) を得た。得られた化合物 (10.4 g) に、THF (90 mL)、DMF (10 mL) に溶解させた 1,1-ジメチルエチル 1-ピペラジンアセテート (5.32 g, 26.5 mmol) および DIPEA (4.84 mL, 27.8 mmol) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて 4 時間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加え反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水

硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=8/92)により精製し、 N^6 -(4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボニル)- N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシン (8.00 g)を得た。得られた化合物に、DMF (80 mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (3.87 g, 16.1 mmol, CAS登録番号: 175204-45-2)およびDIPEA (2.63 g, 20.3 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=4/96)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N^6 -(4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボニル)- N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシネート (8.24 g)を得た。得られた化合物 (5.07 g)に、ジクロロメタン (10 mL)および2,2,2-トリフルオロ酢酸 (12.5 mL)を順に加えた。混合物を室温にて20時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、アセトニトリルおよび4M-塩酸/THF (25 mL)を順に加えた。混合物を濾過し、THFにより洗浄し、真空中にて乾燥させて、(S)-2-(4-((5-アミノ-6-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-6-オキソヘキシル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸二塩酸塩 (4.10 g, 8.01 mmol)を無色固体として得た。

10

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

20

【補正対象項目名】0186

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0186】

窒素バルーンを備えたフラスコに、4-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール (80.0 g, 247 mmol, CAS登録番号: 518329-44-7)およびTHF (1400 mL)を順に加えた。混合物を室温にて30分間攪拌した後、この混合物に2M-LDA/THF (148 mL, 296 mmol, CAS登録番号: 4111-54-0)を -78°C にて加えた。 -78°C にて30分攪拌した後、この混合物を、エチルクロロホルメート (93.7 g, 864 mmol, CAS登録番号: 541-41-3)およびTHF (500 mL)の混合物に -78°C にて加えた。 -78°C にて30分攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=20/80 $\rightarrow$ 50/50)により精製し、エチル 4-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート (80.0 g)を得た。得られた化合物 (80.0 g)に、4M- NH_3 /MeOH (1600 mL, CAS登録番号: 7664-41-7)を加えた。 60°C にて2.5時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=20/80 $\rightarrow$ 50/50)により精製し、4-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド (52.0 g)を得た。窒素バルーンを備えたフラスコに、亜鉛 (23.5 g, 359 mmol, CAS登録番号: 7440-66-6)、DMF (880 mL)およびヨウ素 (9.12 g, 35.9 mmol, CAS登録番号: 7553-56-2)を順に加えた。 60°C にて30分間攪拌した後、この混合物に(S)-メチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヨードプロパノエート (78.9 g, 240 mmol, CAS登録番号: 93267-04-0)を加え、室温にて1.5時間攪拌し、有機亜鉛試薬とした。窒素バルーンを備えたフラスコに、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (4.92 g, 12.0 mmol, CAS登録番号: 657408-07-6)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムクロロホルム (2.74 g, 3.00 mmol, CAS登録番号: 52522-40-4)およびDMF (40 mL)を順に加え、 60°C にて30分攪拌し、パラジウム錯体溶液とした。

30

40

【手続補正16】

50

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0187

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0187】

調製した有機亜鉛試薬に、調製したパラジウム錯体溶液およびDMF (160 mL)に溶解させた4-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド (44.0 g)を室温にて順に加えた。60℃にて1時間攪拌した後、この混合物をろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル／石油エーテル＝20／80→40／60)により精製し、メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-カルバモイル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエート (30.0 g)を得た。得られた化合物に、イソプロパノール (900 mL)、水 (300 mL)、塩化カルシウム (120 g, 1080 mmol, CAS登録番号: 10043-52-4)および水酸化リチウム一水和物 (11.4 g, 271 mmol, CAS登録番号: 1310-66-3)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウムを加えて反応をクエンチした。この混合物をろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル／石油エーテル＝40／60→60／40)により精製し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-カルバモイル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸 (20.0 g)を得た。得られた化合物 (20.0 g)に、DMF (400 mL)、4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (10.7 g, 44.3 mmol, CAS登録番号: 175204-45-2)およびDIPEA (7.24 g, 56.0 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；アセトニトリル／0.1%ギ酸水溶液＝40／60→60／40)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-カルバモイル-1-((2-(トリメチルシリル)メトキシ))-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエート (10.7 g)を得た。得られた化合物 (5.01 g)に、ジクロロメタン (32 mL)および4M-塩酸/MTHP (32 mL)を順に加えた。混合物を室温にて3日間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；アセトニトリル／水＝2／98→15／85)により精製し、水およびアセトニトリルを加えて凍結乾燥し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(6-アミノピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩 (0.368 g, 0.854 mmol)を無色固体として得た。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0188

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0188】

実施例1-20：(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N⁵-(4-アミノブチル)-L-グルタメート二塩酸塩 (化合物番号69)

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0190

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0190】

フラスコに、 N^2 -(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)- N^5 -(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-L-グルタミン (2.70 g, 5.00 mmol, Amatek Chemical社から購入(AS02649))、アセトニトリル (10 mL)およびトリエチルアミン (2.53 g, 25.0 mmol)を室温にて順に加えた。60℃にて1時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、濾過し、ジエチルエーテルにより洗浄し、真空中にて乾燥させて、 N^5 -(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-L-グルタミンを得た。得られた化合物に、1,4-ジオキサン (15 mL)、水 (10 mL)、炭酸ナトリウム (1.59 g、15.0 mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート (1.31 g, 6.00 mmol, CAS登録番号: 24424-99-5)を室温にて順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、 N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)- N^5 -(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-L-グルタミンを得た。得られた化合物に、DMF (10 mL)、DIPEA (0.775 g, 6.00 mmol)および4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (1.14 g, 4.75 mmol, CAS登録番号: 175204-45-2)を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物に水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸イソプロピルにより抽出し、有機層を水および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘプタン=0/100→75/25)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)- N^5 -(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-L-グルタメートを得た。得られた化合物に、ジクロロメタン (25 mL)および4 M-塩酸/MTHP (25 mL)を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N^5 -(4-アミノブチル)-L-グルタメート二塩酸塩 (1.12 g, 2.49 mmol)を無色固体として得た。

10

20

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0193

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0193】

フラスコに、(S)-4-(tert-ブトキシ)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソブタン酸 (50.0 g, 173 mmol, CAS登録番号: 34582-32-6)、THF (500 mL)、4-メチルモルホリン (22.7 g, 224 mmol, CAS登録番号: 109-02-4)およびクロロギ酸イソプロピル (23.1 g, 188 mmol, CAS登録番号: 108-23-6)を-10℃にて順に加えた。-10℃にて30分間攪拌した後、この混合物に水素化ほう素ナトリウム (13.1 g, 346 mmol, CAS登録番号: 16940-66-2)を-10℃にて加えた。-10℃にて30分間攪拌した後、水 (150 mL)に溶解させた水素化ほう素ナトリウム (13.1 g, 346 mmol)を-10℃にて加えた。-10℃にて2時間攪拌した後、この混合物に塩化アンモニウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル)-L-ホモセリネート (45.0 g)を得た。アセトニトリル (850 mL)に溶解させた塩化チオニル (56.2 g, 472 mmol, CAS登録番号: 7719-09-7)に、アセトニトリル (150 mL)に溶解させたtert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル)-L-ホモセリネート (50.0 g)を-40℃にて加えた。-40℃にて15分間攪拌した後、この混合物にピリジン (86.2 g, 1090 mmol)を-40℃にて加えた。0℃にて20分間攪拌した後、この混合物に水を加えて反応をクエンチした。混合物をジクロロメタンにより抽出し、1 M塩酸水溶液および飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/10)により精製し、ジ-tert-ブチル (4S)-1,2,3-オキサチアジナン-3,4-ジカルボキシレート 2-

30

40

50

オキシド (30.0 g)を得た。得られた化合物に、炭酸ジメチル (300 mL)および水に溶解させた三塩化ルテニウム水和物 (0.21 g, 0.933 mmol、CAS番号: 14898-67-0) および過よう素酸ナトリウム (59.9 g, 280 mmol、CAS番号: 14898-67-0)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて3時間攪拌した後、混合物をろ過し、酢酸エチルにより抽出し、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/10)により精製し、ジ-tert-ブチル (S)-1,2,3-オキサチアジナン-3,4-ジカルボキシレート 2,2-ジオキシド (25.0 g)を得た。得られた化合物 (14.5 g)に、リン酸二水素ナトリウム (20.6 g, 172 mmol、CAS登録番号: 7558-79-4)および2-メチルプロパン-1-オール (79.6 g, 1070 mmol、CAS登録: 78-83-1)を室温にて加えた。55℃にて3時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。混合物を酢酸エチルに溶解し、水および飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、tert-ブチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-イソブチル-L-ホモセリネート (13.6 g)を得た。得られた化合物に、1,4-ジオキサン (35 mL)および4 M塩酸水溶液 (105 mL)を室温にて順に加えた。85℃にて3時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、O-イソブチル-L-ホモセリン塩酸塩 (8.60 g)を得た。得られた化合物に、1,4-ジオキサン (90 mL)、水 (60 mL)、炭酸水素ナトリウム (13.6 g, 162 mmol、CAS登録番号: 144-55-8)およびジ-tert-ブチルジカーボネート (10.6 g, 48.6 mmol、CAS登録番号: 24424-99-5)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて5時間攪拌した後、1 M塩酸水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=1/10)により精製し、N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-イソブチル-L-ホモセリン (10.4 g)を得た。得られた化合物に、DMF (100 mL)、DIPEA (5.86 g, 45.3 mmol)および4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (8.64 g, 35.9 mmol、CAS登録番号: 175204-45-2)を順に加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、この混合物にリン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/5)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-イソブチル-L-ホモセリネート (9.95 g)を得た。得られた化合物 (4.98 g)に、ジクロロメタン (42 mL)および4 M-塩酸/MTHP (43 mL)を順に加えた。混合物を室温にて17時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-イソブチル-L-ホモセリネート塩酸塩 (3.11 g, 8.37 mmol)を無色固体として得た。

10

20

30

40

50

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0194

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0194】

実施例1-22: (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N²,N⁵,N⁵-トリメチル-L-グルタメート塩酸塩(化合物番号71)

【手続補正21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0196

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0196】

フラスコに、((ベンジルオキシ)カルボニル)-L-グルタミン酸 (50.0 g, 178 mmol, CAS登録番号: 1155-62-0)、パラホルムアルデヒド (16.0 g, 533 mmol, CAS登録番号: 30525-89-4)、10-カンファースルホン酸 (8.25 g, 35.6 mmol, CAS登録番号: 3144-16-9)およびトルエン (800 mL)を順に加えた。80℃にて終夜攪拌した後、この混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=1/10)により精製し、(S)-3-(3-((ベンジルオキシ)カルボニル)-5-オキソオキサゾリジン-4-イル)プロパン酸 (50.0 g)を得た。得られた化合物 (20.0 g)に、DMF (300 mL)、ジメチルアミン塩酸塩 (8.34 g, 102 mmol, CAS登録番号: 506-59-2)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート (51.9 g, 136 mmol, CAS登録番号: 148893-10-1)およびDIPEA (35.3 g, 273 mmol)を室温にて順に加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、この混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、ベンジル (S)-4-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-オキソオキサゾリジン-3-カルボキシレート (20.0 g)を得た。得られた化合物 (6.50 g)に、ジクロロメタン (30 mL)、トリイソプロピルシラン (10.5 g, 66.5 mmol, CAS登録番号: 6485-79-6)および2,2,2-トリフルオロ酢酸 (30.0 mL)を室温にて順に加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、N²,N⁵,N⁵-トリメチル-L-グルタミンを得た。得られた化合物に、メタノール (170 mL)およびパラジウム/炭素 (1.77 g, CAS登録番号: 7440-05-3)を順に加えた。水素雰囲気下室温にて終夜攪拌した後、この混合物をろ過し、メタノールにより抽出し、減圧下にて濃縮し、N²,N⁵,N⁵-トリメチル-L-グルタミンを得た。得られた化合物に、1,4-ジオキサン (100 mL)、水 (100 mL)を加えた。混合物を室温にて攪拌した後、炭酸ナトリウム (21.4 g, 202 mmol, CAS登録番号: 497-19-8)およびジ-tert-ブチルジカーボネート (33.1 g, 151 mmol, CAS登録番号: 24424-99-5)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、塩酸を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N²,N⁵,N⁵-トリメチル-L-グルタミンを得た。得られた化合物に、DMF (100 mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (7.62 g, 31.6 mmol, CAS登録番号: 175204-45-2)およびDIPEA (5.16 g, 40.0 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N²,N⁵,N⁵-トリメチル-L-グルタメート (7.01 g)を得た。得られた化合物 (4.48 g)に、ジクロロメタン (25 mL)および4M-塩酸/MTHP (25 mL)を順に加えた。混合物を室温にて17時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をメチルtert-ブチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N²,N⁵,N⁵-トリメチル-L-グルタメート塩酸塩 (3.54 g, 9.21 mmol)を無色固体として得た。

【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0233

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0233】

10

20

30

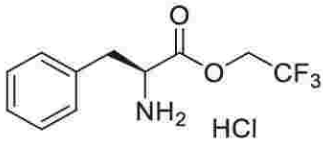
40

50

【表 1 - 1】

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)
	出発アミノ酸 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)
	脱保護条件 (CAS 登録番号)

10

1-1-1	
	2,2,2-トリフルオロエチル <u>L</u> -フェニルアラニネート塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3.10 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.5, 14.0 Hz), 3.22 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.5, 14.0 Hz), 4.46 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.5, 7.5 Hz), 4.82-4.85 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 5H), 8.72 (brs, 3H)
	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺ : 248.05
	tR 4.564 min (A)
	(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)- <i>L</i> -フェニルアラニン (13734-34-4)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

20

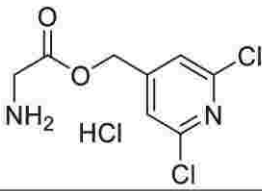
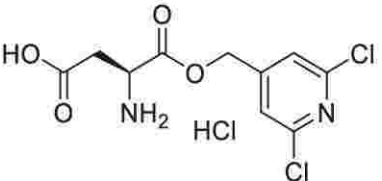
30

【手続補正 2 3】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】0 2 3 7
【補正方法】変更
【補正の内容】
【0 2 3 7】

40

50

【表 1 - 5】

1-1-8	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル グリシネート塩酸塩
	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.99 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.66 (s, 2H), 8.42 (brs, 3H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] $^+$: 235.05
	tR 2.012 min (B)
	(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-グリシン (4530-20-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME
1-1-9	
	(S)-3-アミノ-4-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] $^+$: 292.92
	tR 3.552 min (A)
	(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)- <i>L</i> -アスパラギン酸 4- <i>tert</i> -ブチルエステル (1676-90-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	2,2,2-トリフルオロ酢酸 (76-05-1)

【手続補正 2 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 6 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 6 5】

10

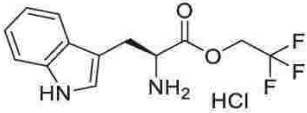
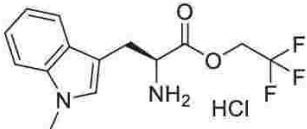
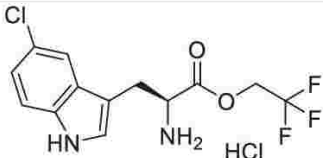
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

1-1-66	
	2,2,2-トリフルオロエチル <i>L</i> -トリプトファネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 287.04
	tR 3.032 min (B)
	(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)- <i>L</i> -トリプトファン (13139-14-5)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP
1-1-67	
	2,2,2-トリフルオロエチル 1-メチル- <i>L</i> -トリプトファネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 300.99
	tR 3.348 min (B)
	Na-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-1-メチル- <i>L</i> -トリプトファン (109927-44-8)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
1-1-68	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(5-クロロ-1H-インド-3-イル) プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 320.94
	tR 3.544 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)プロパン酸 (114873-08-4)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

10

20

30

40

【手続補正 2 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 9 7

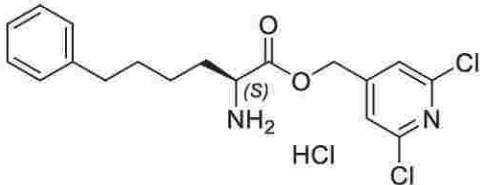
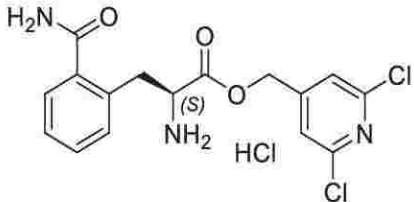
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 9 7】

50

【表 1 - 6 5】

1-1-141	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-6-フェニルヘキサノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 366.95
	tR 4.024 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-フェニルヘキサン酸 (175204-45-2)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (150722-68-2)
	4M-HCl/MTHP
1-1-142	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-カルバモイルフェニル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 367.94
	tR 4.560 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-カルバモイルフェニル)プロパン酸 (959573-27-4)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

【手続補正 2 6】

【補正対象書類名】 明細書

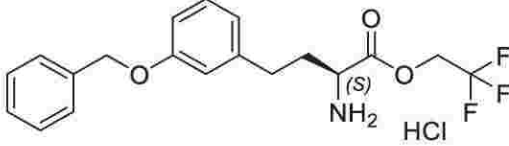
【補正対象項目名】 0 3 0 4

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 3 0 4】

【表 1 - 7 2】

1-1-156	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 354.09
	tR 3.860 min (B)
	(S)-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (2130-96-3)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP
1-1-157	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-4-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)ブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 368.00
	tR 4.076 min (B)
	(S)-4-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸 (2349588-16-3)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

【手続補正 2 7】

【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 a) :

10

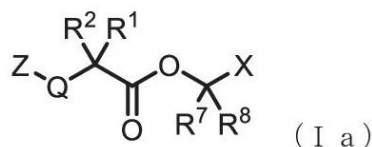
20

30

40

50

【化 1】

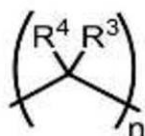


〔式中、Xは、2以上のハロゲン原子で置換されたピリジル、または3以上のフッ素原子で置換されたC₁－3アルキルであり；

Zは、－NR⁵R⁶または－OR^dであり

Qは、

【化 2】



で表される基であり、

nは、0～3の整数であり、好ましくはnは、0～2の整数であり、

R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して、水素原子またはC₁－3アルキルから選択され；

R¹およびR²は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁－10アルキル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂－10アルケニル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂－10アルキニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃－10シクロアルキル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃－10シクロアルケニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆－14アリール、Y³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、－COOR¹¹、および－CONR¹²R¹³から選択され、または

R¹およびR⁵は、それらが結合する炭素原子および窒素原子と一緒に、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環を形成し、

nが1～3の整数である場合、R¹およびいずれか1つのR³は、それらが結合する炭素原子と一緒に、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃－10炭素環、またはY²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環を形成し、

R¹およびR²は、それらが結合する炭素原子と一緒に、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃－10炭素環、またはY²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環を形成し、

R³およびR⁴は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁－10アルキル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂－10アルケニル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂－10アルキニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃－10シクロアルキル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃－10シクロアルケニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆－14アリール、およびY³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、－COOR¹¹、および－CONR¹²R¹³から選択され、または

R^3 および R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環、または Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環を形成し、

n が 1～3 の整数である場合、 R^5 およびいずれか 1 つの R^3 は、それらが結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3～10 員含窒素非芳香族ヘテロ環を形成し、

R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は、それぞれ独立に、 Y^1 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^1 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^1 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3～14 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^3 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 5～14 員ヘテロアリールから選択され、

Y^1 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3～14 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^6 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 5～14 員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_pR^{24}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-SO_2NR^{26}R^{27}$ 、および $-CONR^{28}R^{29}$ 、およびオキソから選択され、

Y^2 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3～14 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^6 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 5～14 員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(O)_pR^{24}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-SO_2NR^{26}R^{27}$ 、および $-CONR^{28}R^{29}$ 、およびオキソから選択され、

Y^3 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3～14 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^6 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 5～14 員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(O)_pR^{24}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-SO_2NR^{26}R^{27}$ 、および $-CONR^{28}R^{29}$ から選択され、

R^{21} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、および R^{29} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から

10

20

30

40

50

Y⁴は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃-10シクロアルキル、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃-10シクロアルケニル、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁶から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆-14アリール、Y⁶か

ら選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-S(O)_pR^{34}$ 、 $-OR^{35}$ 、 $-SO_2NR^{36}R^{37}$ 、および $-CONR^{38}R^{39}$ 、およびオキソから選択され、

Y^5 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-S(O)_pR^{34}$ 、 $-OR^{35}$ 、 $-SO_2NR^{36}R^{37}$ 、 $-CONR^{38}R^{39}$ 、およびオキソから選択され、

Y^6 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-S(O)_pR^{34}$ 、 $-OR^{35}$ 、 $-SO_2NR^{36}R^{37}$ 、および $-CONR^{38}R^{39}$ から選択され、

R^{31} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、および R^{39} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

R^{32} 、および R^{35} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、 $-COR^{b1}$ 、 $-CONR^{b2}R^{b3}$ 、 $-CO_2R^{b4}$ 、 $-C(=NR^{b5})NR^{b6}R^{b7}$ 、および $-SO_2NR^{b8}R^{b9}$ から選択され、

R^{33} は、水素原子、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C

10

20

30

40

50

$3-10$ シクロアルキル、 Y^8 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい $3 \sim 14$ 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^9 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択され、

R^{34} は、 Y^7 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい $3 \sim 14$ 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^9 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択され、

R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 、 R^{b4} 、 R^{b5} 、 R^{b6} 、 R^{b7} 、 R^{b8} 、および R^{b9} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^7 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい $3 \sim 14$ 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^9 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択され、

Y^7 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^{10} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^{11} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^{11} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^{11} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい $3 \sim 14$ 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^{12} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^{12} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{40}$ 、 $-NR^{41}R^{42}$ 、 $-S(O)_pR^{43}$ 、 $-OR^{44}$ 、 $-SO_2NR^{45}R^{46}$ 、および $-CONR^{47}R^{48}$ 、およびオキソから選択され、

Y^8 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^{10} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^{11} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^{11} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^{11} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい $3 \sim 14$ 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^{12} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^{12} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{40}$ 、 $-NR^{41}R^{42}$ 、 $-S(O)_pR^{43}$ 、 $-OR^{44}$ 、 $-SO_2NR^{45}R^{46}$ 、 $-CONR^{47}R^{48}$ 、およびオキソから選択され、

Y^9 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^{10} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^{11} から選択される

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 、 R^{C4} 、 R^{C5} 、 R^{C6} 、 R^{C7} 、 R^{C8} 、および R^{C9} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^{10} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される 1 以上の置換基により置換されていて

20

50

より置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、およびオキソから選択され、

$Y^{1,2}$ は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3 ~ 14 員非芳香族ヘテロシクリル、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 5 ~ 14 員ヘテロアリール、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい (C_{1-10} アルコキシ) カルボニル、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル、およびハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルから選択され、

p は、それぞれ独立に、0 ~ 2 の整数であり、

R^5 は、水素原子、ベンゼン環上に $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジル、ベンゼン環上に $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジロキシカルボニル、 $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C_{1-10} アルコキシ) カルボニル、ハロゲン原子によって置換されてもよい (C_{1-10} アルキル) カルボニル、 Y^1 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^1 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^1 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 3 ~ 14 員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^3 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 5 ~ 14 員ヘテロアリールから選択され、

R^6 は、水素原子、ベンゼン環上に $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジル、ベンゼン環上に $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジロキシカルボニル、 $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C_{1-10} アルコキシ) カルボニル、(C_{1-10} アルキル) カルボニルから選択され、または

R^5 および R^6 はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、イミド構造を有する 5 ~ 14 員含窒素ヘテロシクリル、または Y^2 から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい 2 以上の窒素原子を環原子として含む 3 ~ 14 員非芳香族ヘテロシクリルを形成し、

R^d は、水素原子、ベンゼン環上に $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換さ

れていてもよいベンジル、ベンゼン環上に $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル、 $Y^{1,3}$ から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C_{1-10} アルコキシ)カルボニル、(C_{1-10} アルキル)カルボニルから選択され、

$Y^{1,3}$ は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、 C_{1-10} アルコキシ、および C_{1-10} アルキルから選択され、

前記 3 ～ 14 員非芳香族ヘテロシクリルが単環のヘテロシクリルの場合、該ヘテロシクリルはベンゼン環と縮合していてもよく、

前記 C_{6-14} アリールがフェニルの場合、該フェニルは 5 ～ 7 員非芳香族ヘテロ環と縮合していてもよい]

により表される化合物、またはその塩（但し、式中、Z がヒドロキシであり、n が 0 であり、 R^7 および R^8 が水素原子であり、X が 2, 6-ジクロロピリジン-4-イルであり、

R^1 および R^2 が水素原子であるか、

R^1 が水素原子であり、 R^2 がメチル、エチル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、またはイソブチルであるか、または

R^1 がエチルであり、 R^2 がメチル、またはエチルである化合物を除く）。

【請求項 2】

Z が $-NR^5R^6$ である、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 3】

n が 0 または 1 である、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 4】

R^1 が水素原子である、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 5】

R^7 および R^8 が水素原子である、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 6】

X が、2, 6-ジハロ-4-ピリジルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 7】

X が、2, 6-ジクロロ-4-ピリジルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 8】

X が、パーフルオロ C_{1-3} アルキルである、請求項 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 9】

X が、トリフルオロメチルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 10】

請求項 1 ～ 9 に記載の化合物またはその塩を含む、tRNA のアシル化に用いるための組成物。

【請求項 11】

フレキシザイムの存在下での tRNA のアシル化に用いるための請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

式 (I a) :

10

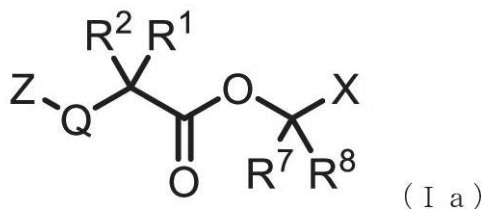
20

30

40

50

【化 3】

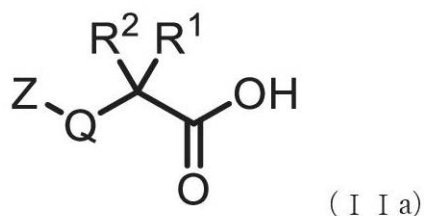


【式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、 Q 、 X および Z が、請求項 1～9 のいずれか 1 項に定義されたとおりである】

10

で表される化合物の製造方法であって、式 (I I a) :

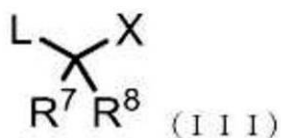
【化 4】



で表される化合物を、式 (I I I) :

20

【化 5】



【式中、 L は脱離基である】

で表される化合物と反応させることを含む、前記製造方法。

30

【請求項 1 3】

反応が塩基の存在下で行われる、請求項 1 2 に記載の方法。

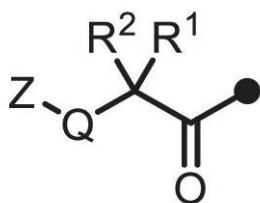
【請求項 1 4】

塩基が、ジイソプロピルエチルアミンである、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

3'末端がアシル化された tRNA の製造方法であって、3'末端のアシル基が：

【化 6】



40

【式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 Q および Z が、請求項 1～9 のいずれか 1 項に定義されたとおりである】

で表される基であり、

式 (I a) :

50

$$\begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{R}^1 \\ \diagdown \quad / \\ \text{Z}-\text{Q}-\text{C} \\ | \qquad // \qquad \backslash \\ \text{O} \qquad \text{O} \qquad \text{X} \\ \qquad \qquad \diagup \quad \diagdown \\ \qquad \qquad \text{R}^7 \quad \text{R}^8 \end{array} \quad (\text{I a})$$

で表される化合物を、フレキシザイムの存在下、tRNAと反応させることを含む、前記製造方法。

ペプチドライブラリーの調製方法であって、

請求項 15 に記載の方法により、3'末端がアシル化された tRNA を製造すること、mRNA のライブラリーを調製すること、および

mRNAライブラリーから無細胞翻訳系を用いて各mRNAに対応するペプチドを合成し、ペプチドライブラリーを調製することを含む、前記方法。

10

20

30

40

50