

【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26年12月18日 (2014.12.18)

【公開番号】特開2014-208676(P2014-208676A)

【公開日】平成26年11月6日 (2014.11.6)

【年通号数】公開・登録公報2014-061

【出願番号】特願2014-126495(P2014-126495)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04 (2006.01)

A 61 P 1/00 (2006.01)

A 61 P 3/04 (2006.01)

A 61 P 15/00 (2006.01)

A 61 P 25/04 (2006.01)

A 61 P 25/06 (2006.01)

A 61 P 25/18 (2006.01)

A 61 P 25/20 (2006.01)

A 61 P 25/22 (2006.01)

A 61 P 25/26 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

C 07 D 471/16 (2006.01)

A 61 K 31/4985 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04 1 0 3 S

A 61 P 1/00

A 61 P 3/04

A 61 P 15/00

A 61 P 25/04

A 61 P 25/06

A 61 P 25/18

A 61 P 25/20

A 61 P 25/22

A 61 P 25/26

A 61 P 43/00 1 1 1

C 07 D 471/16 C S P

A 61 K 31/4985

C 07 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成26年9月29日 (2014.9.29)

【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

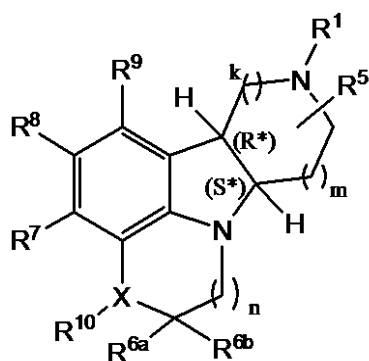
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離形または塩形の式 2 J :

## 【化 1】



式 2 J

〔式中、

( i ) k は、 1 であり；

( i i ) m は、 1 であり；

( i i i ) n は、 1 であり；

( i v ) X は、 N であり；

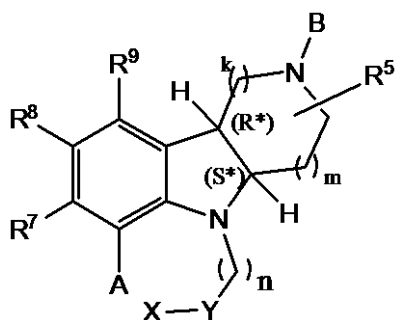
( v ) R<sup>5</sup> は、 H であり；( v i ) R<sup>7</sup>、 R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は、 H であり；( v i i ) R<sup>10</sup> は、 H または C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；( v i i i ) R<sup>6a</sup> および R<sup>6b</sup> は H であり；および( i x ) R<sup>1</sup> は、 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - オキシプロチルまたは 3 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) プロチルである。 〕

の化合物の製造方法であって、

遊離形または塩形の下記の中間体化合物：

a ) 式 2 E：

## 【化 2】



式 2 E

〔式中、

( i ) k は、 1 であり；

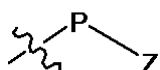
( i i ) m は、 1 であり；

( i i i ) n は、 1 であり；

( i v ) A は、 Cl、 Br、 F または I であり；

( v ) B は、 式：

## 【化 3】



〔式中、

a) Z は、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、 $C_1 - C_6$  アルキルアリールまたは  $-OR$  [ 式中、R は、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、アリール  $C_1 - C_6$  アルキルまたはヘテロアリール  $C_1 - C_6$  アルキルである。 ] であり；

b) P は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$  または  $-S(O)_2-$  である。 ]

であるか；または

B は、ベンジルまたはトリフェニルメチルであり；

(vi)  $R^5$  は、H であり；

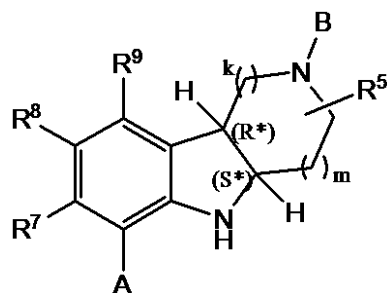
(vii)  $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は、H であり；および

(viii)  $X-Y-$  は、 $H(R')N-CH_2-$  または  $H(R')N-C(O)-$  [ 式中、 $R'$  は、H または  $C_1 - C_4$  アルキルである。 ] である。 ]

の化合物；

b) 式 2 D：

【化 4】



式 2 D

[ 式中、

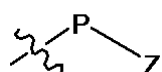
(i) k は、1 であり；

(ii) m は、1 であり；

(iii) A は、Cl、Br、F または I であり；

(iv) B は、式：

【化 5】



[ 式中、

a) Z は、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、 $C_1 - C_6$  アルキルアリールまたは  $-OR$  [ 式中、R は、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、アリール  $C_1 - C_6$  アルキルまたはヘテロアリール  $C_1 - C_6$  アルキルである。 ] であり；

b) P は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$  または  $-S(O)_2-$  である。 ]

であるか；または

B は、ベンジルまたはトリフェニルメチルであり；

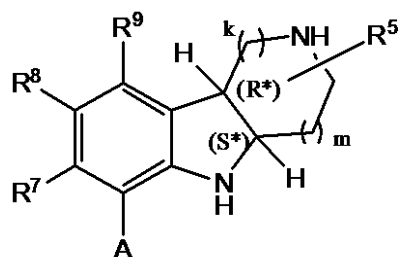
(v)  $R^5$  は、H であり；

(vi)  $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は、H である。 ]

の化合物；

c) 式 2 C：

【化 6】



式 2 C

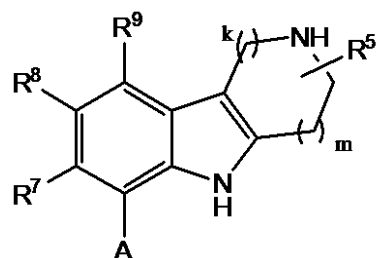
〔式中、

- ( i ) k は、1 であり；  
 ( i i ) m は、1 であり；  
 ( i i i ) A は、C l、B r、F または I であり；  
 ( i v ) R <sup>5</sup> は、H であり；  
 ( v ) R <sup>7</sup>、R <sup>8</sup> および R <sup>9</sup> は、H である。〕

の化合物；

d ) 式 2 A：

【化 7】



式 2 A

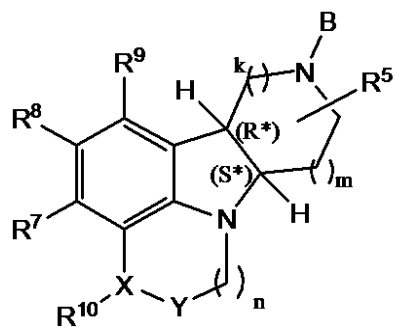
〔式中、

- ( i ) k は、1 であり；  
 ( i i ) m は、1 であり；  
 ( i i i ) A は、C l、B r、F または I であり；  
 ( i v ) R <sup>5</sup> は、H であり；  
 ( v ) R <sup>7</sup>、R <sup>8</sup> および R <sup>9</sup> は、H である。〕

の化合物；

e ) 式 2 G'：

【化 8】

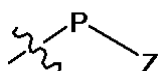


式 2 G'

〔式中、

- ( i ) k は、1 であり ;  
 ( i i ) m は、1 であり ;  
 ( i i i ) n は、1 であり ;  
 ( i v ) B は、式 :

【化 9】



〔式中、

a) Z は、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、 $C_1 - C_6$  アルキルアリールまたは  $-OR$  [ 式中、R は、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、アリール  $C_1 - C_6$  アルキルまたはヘテロアリール  $C_1 - C_6$  アルキルである。 ] であり ;

b) P は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$  または  $-S(O)_2-$  である。 ]

であるか ; または

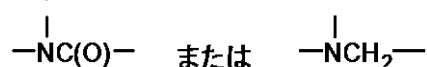
B は、ベンジルまたはトリフェニルメチルであり ;

( v )  $R^5$  は、H であり ;

( v i )  $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は、H であり ;

( v i i ) X - Y は、

【化 10】



であり ; および

( v i i i )  $R^{10}$  は H または  $C_1 - 4$  アルキルである。 ]

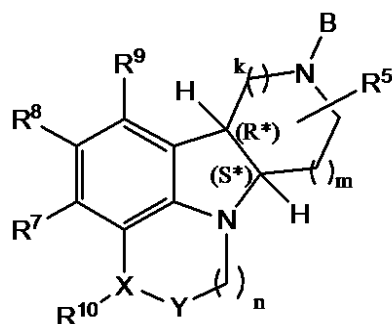
の化合物 ;

のいずれかを使用する工程を含む、方法。

【請求項 2】

遊離形または塩形の式 2 G' :

【化 11】



式 2 G'

〔式中、

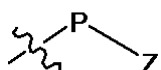
( i ) k は、1 であり ;

( i i ) m は、1 であり ;

( i i i ) n は、1 であり ;

( i v ) B は、式 :

【化 12】



〔式中、

a) Z は、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、 $C_1 - C_6$  アルキルアリールまたは  $-OR$  [

式中、Rは、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1 - C_6$ アルキルまたはヘテロアリール $C_1 - C_6$ アルキルである。]であり；

b) Pは、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ または $-S(O)_2-$ である。]

であるか；または

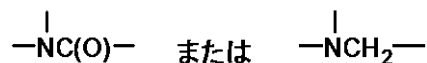
Bは、ベンジルまたはトリフェニルメチルであり；

(v)  $R^5$ は、Hであり；

(vi)  $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ は、Hであり；

(vii) X-Yは、

【化13】



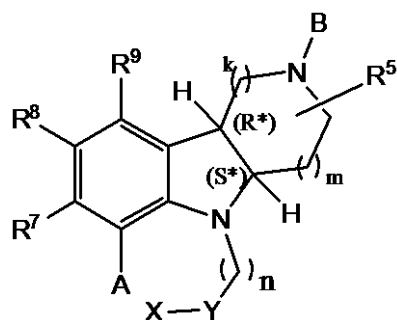
であり；および

(viii)  $R^{10}$ はHまたは $C_1 - C_4$ アルキルである。]

の化合物の製造方法であって、

式2E：

【化14】



式2E

〔式中、

(i) kは、1であり；

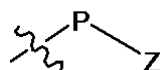
(ii) mは、1であり；

(iii) nは、1であり；

(iv) Aは、Cl、Br、FまたはIであり；

(v) Bは、式：

【化15】



〔式中、

a) Zは、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、 $C_1 - C_6$ アルキルアリールまたは $-OR$  [式中、Rは、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1 - C_6$ アルキルまたはヘテロアリール $C_1 - C_6$ アルキルである。]であり；

b) Pは、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ または $-S(O)_2-$ である。]

であるか；または

Bは、ベンジルまたはトリフェニルメチルであり；

(vi)  $R^5$ は、Hであり；

(vii)  $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ は、Hであり；および

(viii) X-Yは、 $H(R')N-CH_2-$ または $H(R')N-C(O)-$  [式中、 $R'$ は、Hまたは $C_1 - C_4$ アルキルである。]である。]

の化合物を、(a)パラジウム、銅、ニッケル、白金、ルテニウムおよびロジウムからなる群から選択される遷移金属触媒；(b)塩基；および(c)フェノールリガンドまたは

アミンリガンドで処理する工程を含み、  
ここで該リガンドが、1, 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( D B U ) である、方法。

【請求項 3】

上記遷移金属触媒が、銅触媒である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

上記遷移金属触媒が、CuI、CuCl、CuBr、CuBr<sub>2</sub>、酢酸Cu(II)、Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Cu<sub>2</sub>OおよびCuからなる群から選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

上記遷移金属触媒が、CuIである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

上記塩基が、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムおよびリン酸カリウムからなる群から選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

上記塩基が、炭酸カリウムである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

R<sup>10</sup> が、C<sub>1</sub> - 4 アルキルである、請求項 2 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

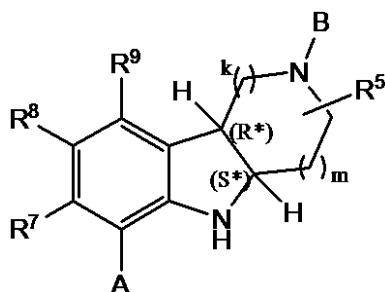
【請求項 9】

R<sup>10</sup> が、メチルである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

遊離形または塩形の式 2 D :

【化 1 6】



式 2 D

〔式中、

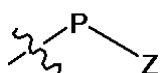
( i ) k は、1 であり；

( i i ) m は、1 であり；

( i i i ) A は、Cl、Br、F または I であり；

( i v ) B は、式：

【化 1 7】



〔式中、

a ) Z は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、アリール、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアリールまたは - OR [ 式中、R は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、アリール、アリール C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたはヘテロアリール C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである。 ] であり；

b ) P は、- C ( O ) - 、 - C ( O ) O - または - S ( O )<sub>2</sub> - である。 ]

であるか；または

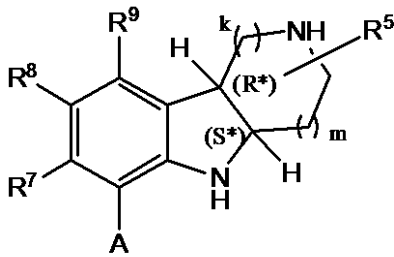
B は、ベンジルまたはトリフェニルメチルであり；

( v ) R<sup>5</sup> は、H であり；

( v i ) R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は、H である。 ]

の化合物の製造方法であって、  
式 2 C :

【化 1 8】



式 2 C

〔式中、

( i ) k は、1 であり；

( i i ) m は、1 であり；

( i i i ) A は、C l、B r、F または I であり；

( i v ) R<sup>5</sup> は、H であり；

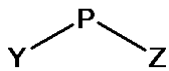
( v ) R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は、H である。〕

の化合物のピペリジノアミンを、保護剤で保護する工程を含む、方法。

【請求項 11】

上記保護剤が、一般式：

【化 1 9】



〔式中、

( i ) Y は、ハロゲン、イミダゾイル、ベンゾトリアゾール、N - ( オキシ ) スクシンイミド、アルコキシ、アルコシカルボニル、- O - アルキルアリールまたは - O - アリールであり；

( i i ) Z は、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルキルアリール、アルコシカルボニルまたは - O R [ 式中、R は、アルキル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである。 ] であり；

( i i i ) P は、- C ( O ) -、- C ( O ) O -、- O - または S ( O )<sub>2</sub> であるか；または

( i v ) P - Z は、ベンジルまたはトリフェニルメチルである。〕

を有する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

上記保護剤が、塩化ベンジルオキシカルボニル ( C b z - C l )、塩化トリフェニルメチル、エチルククロホルメート、t - ブトキシカルボニル無水物 ( B O C<sub>2</sub> O )、ベンジル N - スクシンイミジルカーボネート、ハロゲン化ベンゾイル ( 例えば、塩化ベンゾイルまたは臭化ベンジル )、( ベンジルオキシカルボニル ) - ベンゾトリアゾール、ハロゲン化ベンジル ( 例えば、塩化ベンジルまたは臭化ベンジル )、塩化 1 - アレーンスルホニルまたは塩化トルエンスルホニルからなる群から選択される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

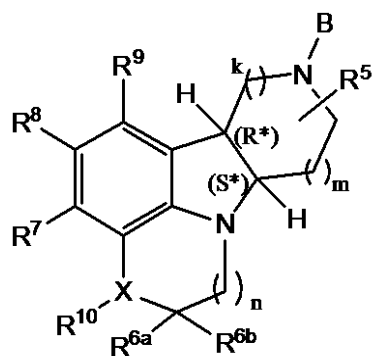
上記保護剤が、エチルククロホルメートである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

遊離形または塩形の式 2 H :



## 【化 2 0】



式 2 H

〔式中、

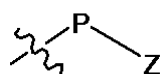
( i ) k は、1 であり；

( i i ) m は、1 であり；

( i i i ) n は、1 であり；

( i v ) B は、式：

## 【化 2 1】



〔式中、

a ) Z は、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、 $C_1 - C_6$  アルキルアリールまたは  $-OR$  [ 式中、R は、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、アリール  $C_1 - C_6$  アルキルまたはヘテロアリール  $C_1 - C_6$  アルキルである。 ] であり；

b ) P は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$  または  $-S(O)_2-$  である。 ]

であるか；または

B は、ベンジルまたはトリフェニルメチルであり；

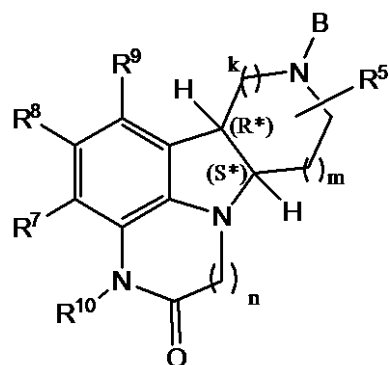
( v )  $R^5$  は、H であり；( v i )  $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は、H であり；

( v i i ) X は N であり；

( v i i i )  $R^{10}$  は、H または  $C_1 - 4$  アルキルであり；および( i x )  $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、独立して、H からなる群から選択される。 ]

の化合物の製造方法であって、遊離形または塩形の式 2 G：

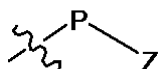
## 【化 2 2】



式 2 G

〔式中、

- ( i ) k は、 1 であり ;  
 ( i i ) m は、 1 であり ;  
 ( i i i ) n は、 1 であり ;  
 ( i v ) B は、 式 :  
 【化 2 3】



- [ 式中、  
 a ) Z は、  $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、 $C_1 - C_6$  アルキルアリールまたは  $-OR$  [ 式中、R は、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、アリール  $C_1 - C_6$  アルキルまたはヘテロアリール  $C_1 - C_6$  アルキルである。 ] であり ;  
 b ) P は、  $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$  または  $-S(O)_2-$  である。 ]  
 であるか ; または  
 B は、ベンジルまたはトリフェニルメチルであり ;  
 ( v )  $R^5$  は、H であり ;  
 ( v i )  $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は、H であり ; および  
 ( v i i )  $R^{10}$  は、H または  $C_1 - 4$  アルキルである。 ]  
 の化合物のケトンを、還元剤を使用して還元する工程を含む、方法。

【請求項 15】

上記還元剤が、金属水素化物 ; ボラン ; 有機ボラン ; 触媒の存在下、水素 ; 塩基の存在下、ヒドラジン水和物 ; または亜鉛アマルガムおよび水性鉍酸 ; からなる群から選択される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

上記還元剤が、ボランである、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

上記還元剤が、9 - ボラビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ( 9 - BBN ) またはボラン - テトラヒドロフラン錯体 ( ボラン - THF ) である、請求項 16 に記載の方法。

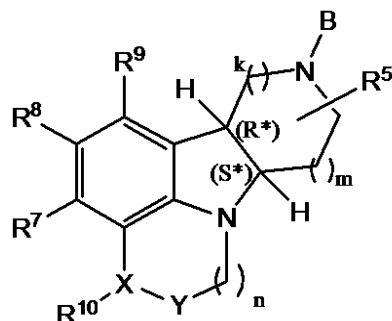
【請求項 18】

上記還元剤が、ボラン - THF である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

遊離形または塩形の式 2 G' :

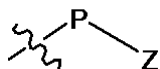
【化 2 4】



式 2 G'

- [ 式中、  
 ( i ) k は、 1 であり ;  
 ( i i ) m は、 1 であり ;  
 ( i i i ) n は、 1 であり ;  
 ( i v ) B は、 式 :

## 【化 2 5】



〔式中、

a) Zは、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、 $C_1 - C_6$  アルキルアリールまたは  $-OR$  [式中、Rは、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、アリール  $C_1 - C_6$  アルキルまたはヘテロアリール  $C_1 - C_6$  アルキルである。] であり；

b) Pは、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$  または  $-S(O)_2-$  である。]

であるか；または

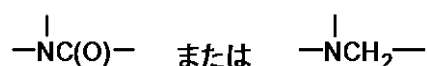
Bは、ベンジルまたはトリフェニルメチルであり；

(v)  $R^5$  は、Hであり；

(vi)  $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は、Hであり；

(vii) X-Yは、

## 【化 2 6】



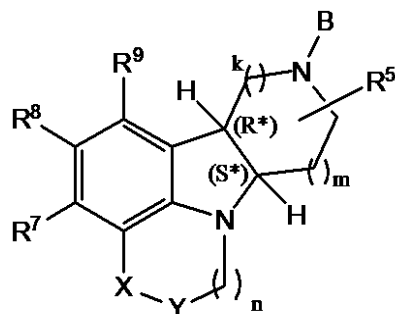
であり；および

(viii)  $R^{10}$  はHまたは  $C_1 - 4$  アルキルである。]

の化合物の製造方法であって、

遊離形または塩形の式 2 F' ；

## 【化 2 7】



式 2 F'

〔式中、

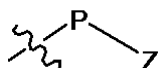
(i) kは、1であり；

(ii) mは、1であり；

(iii) nは、1であり；

(iv) Bは、式：

## 【化 2 8】



〔式中、

a) Zは、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、 $C_1 - C_6$  アルキルアリールまたは  $-OR$  [式中、Rは、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、アリール  $C_1 - C_6$  アルキルまたはヘテロアリール  $C_1 - C_6$  アルキルである。] であり；

b) Pは、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$  または  $-S(O)_2-$  である。]

であるか；または

Bは、ベンジルまたはトリフェニルメチルであり；

(v)  $R^5$  は、Hであり；

(v i)  $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は、H であり；および  
 (v i i) -X-Y- は、-( $R'$ )N-CH<sub>2</sub>- または -( $R'$ )N-C(O)- [ 式中、 $R'$  は H である。 ] である。  
 の化合物を、塩基の存在下、ハロゲン化アルキルを用いて N-アルキル化する工程を含む、方法。

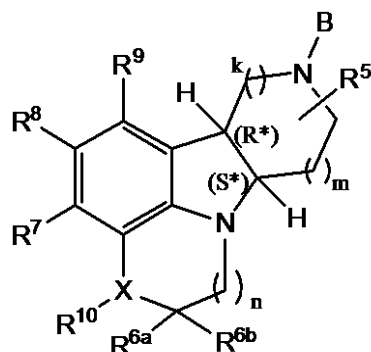
【請求項 20】

上記ハロゲン化アルキルが、ヨウ化メチルである、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

遊離形または塩形の式 2 H：

【化 29】



式 2 H

[ 式中、

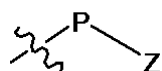
( i )  $k$  は、1 であり；

( i i )  $m$  は、1 であり；

( i i i )  $n$  は、1 であり；

( i v )  $B$  は、式：

【化 30】



[ 式中、

a)  $Z$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、 $C_1 - C_6$  アルキルアリールまたは -OR [ 式中、 $R$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、アリール  $C_1 - C_6$  アルキルまたはヘテロアリール  $C_1 - C_6$  アルキルである。 ] であり；

b)  $P$  は、-C(O)-、-C(O)O- または -S(O)<sub>2</sub>- である。 ]

であるか；または

$B$  は、ベンジルまたはトリフェニルメチルであり；

(v)  $R^5$  は、H であり；

(v i)  $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は、H であり；

(v i i)  $X$  は、N であり；および

(v i i i)  $R^{10}$  は、H または  $C_1 - 4$  アルキルであり；および

(i x)  $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、独立して、H からなる群から選択される。 ]

の化合物を脱保護する工程をさらに含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 22】

$B$  が、エトキシカルボニルである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

上記脱保護工程が、水性鉱酸を使用することを含む、請求項 22 に記載の方法。

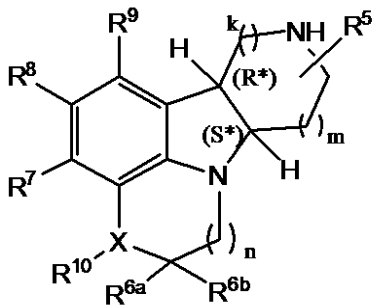
【請求項 24】

上記脱保護工程が、水性塩酸を使用することを含む、請求項 23 に記載の方法。

## 【請求項 25】

遊離形または塩形の式 2 I :

## 【化 3 1】



式 2 I

〔式中、

( i ) k は、1 であり；

( i i ) m は、1 であり；

( i i i ) n は、1 であり；

( i v ) R<sup>5</sup> は、H であり；

( v ) R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は、H であり；

( v i ) X は、N であり；

( v i i ) R<sup>10</sup> は、H または C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；および

( v i i i ) R<sup>6a</sup> および R<sup>6b</sup> は H である。〕

の化合物を、( a ) 4 - クロロ - 4' - フルオロ - ブチロフェノンまたは 1 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 4 - フルオロベンゼンおよび ( b ) 塩基を使用して N - アルキル化する工程をさらに含む、請求項 2 1 に記載の方法。

## 【請求項 26】

上記塩基が、炭酸カリウムである、請求項 2 5 に記載の方法。

## 【請求項 27】

ヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムを使用することをさらに含む、請求項 2 2 に記載の方法。