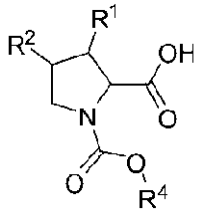
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和2年3月12日(2020.3.12)

【公表番号】特表2019-511459(P2019-511459A)
【公表日】平成31年4月25日(2019.4.25)
【年通号数】公開・登録公報2019-016
【出願番号】特願2018-539947(P2018-539947)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　5/06　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　5/10　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　5/08　(2006.01)
Ｃ０７Ｃ 271/22　(2006.01)
Ｃ０７Ｃ 269/04　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 38/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/08　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/28　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 38/07　(2006.01)
Ｃ０７Ｂ 61/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　5/06
Ｃ０７Ｋ　5/10
Ｃ０７Ｋ　5/08
Ｃ０７Ｃ 271/22　ＣＳＰ
Ｃ０７Ｃ 269/04
Ａ６１Ｋ 38/06
Ａ６１Ｐ 9/10
Ａ６１Ｐ 25/08
Ａ６１Ｐ 25/28
Ａ６１Ｋ 38/07
Ｃ０７Ｂ 61/00　３００

【手続補正書】
【提出日】令和2年1月31日(2020.1.31)
【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】
ジピロリジンペプチド化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、代謝産物又は水和物の合成プロセスであって、
ａ）式ＩＩＩの化合物を、

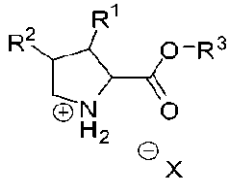
【化１】



（ＩＩＩ）

活性化試薬及び式ＩＩの化合物と接触させ、

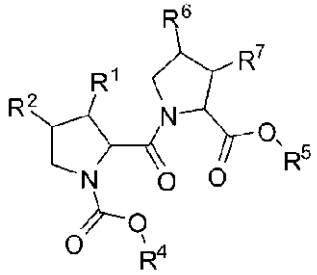
【化２】



（ＩＩ）

式ＩＶの化合物を生成する工程と

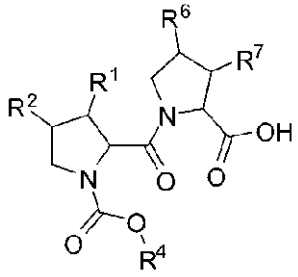
【化３】



（ＩＶ）、

ｂ）前記式ＩＶの化合物を、加水分解可能な試薬と接触させ、式Ｖの化合物を生成する工程と

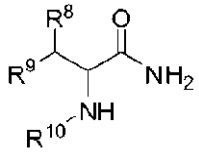
【化４】



（Ｖ）、

ｃ）前記式Ｖの化合物を活性化試薬及び式ＶＩＩＩの化合物と接触させ、

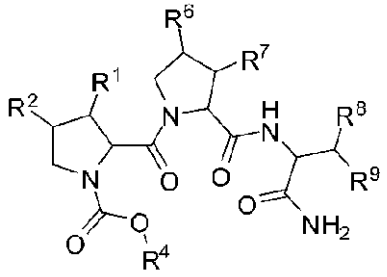
【化５】



（ＶＩＩＩ）

式ＩＸの化合物を生成する工程と

【化６】



（ＩＸ）、

を含み、

式中、

R^1及びR^2は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換又は非置換のC_{1-6}アルキル、置換又は非置換のC_{1-6}アルコキシ、及び置換又は非置換のアリールからなる群から選択され、あるいは、R^1及びR^2は、それらが結合した原子とともに、置換又は非置換の４～６員の複素環又はシクロアルキル環を形成し、

R^3は、C_{1-6}アルキルであり、これは、それぞれ独立してR^fから選択される、１つ又は２つ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、

R^4、R^5、及びR^{12}は、独立して、－C_{1-6}アルキレンフェニルであり、このときC_{1-6}アルキレンは、それぞれ独立してR^fから選択される、１つ又は２つ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、

R^6及びR^7は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換又は非置換のC_{1-6}アルキル、置換又は非置換のC_{1-6}アルコキシ、及び置換又は非置換のアリールからなる群から選択され、あるいは、R^6及びR^7は、それらが結合した原子とともに、置換又は非置換の４～６員の複素環又はシクロアルキル環を形成し、

R^8及びR^9は、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-6}シクロアルキル、フェニル、ナフチル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、フェニル－C_{1-6}アルキレン－、ナフチル－C_{1-6}アルキレン－、ヘテロアリール－C_{1-6}アルキレン－及びヘテロシクリル－C_{1-6}アルキレン－、－OR^x、－NO_2、－N_3、－CN、－SCN、－SR^x、－C（O）R^x、－CO_2（R^x）、－C（O）N（R^x）$_2$、－C（NR^x）N（R^x）$_2$、－OC（O）R^x、－OCO_2R^x、－OC（O）N（R^x）$_2$、－N（R^x）$_2$、－SOR^x、－S（O）$_2R^x$、－NR^xC（O）R^x、－NR^xC（O）N（R^x）$_2$、－NR^xC（O）OR^x、－NR^xC（NR^x）N（R^x）$_2$、及び－C（R^x）$_3$からなる群から選択され、ヘテロアリールは、それぞれ独立して、N、O、又はSから選択される、１、２、又は３個のヘテロ原子を有する５～６員環であり、ヘテロアリールは、それぞれ独立してR^bから選択される、１つ又は２つ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、ヘテロシクリルは、それぞれ独立してR^cから選択される、１つ又は２つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、４～７員環であり、ヘテロシクリルが－NH－部分を含むとき、その－NH－部分は、R^dで任意に置換されていてもよく、C_{2-6}アルケニル及びC_{2-6}アルキニルは、それぞれ独立してR^eから選択される、１つ又は２つ以上の置換基で、それぞれ独立して任意に置換されていてもよく、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}アルキレンは、それぞれ独立してR^fから選択される、１つ又は２つ以上の置換基で、それぞれ独立して任意に置換されていてもよく、C_{3-6}シクロアルキルは、それぞれ独立してR^gから選択される、１つ又は２つ以上の置換基で、独立して任意に置換されていてもよく、

R^{10}及びR^{11}は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、－C（O）－C_{1-6}アルキレン、－C（O）－O－C_{1-6}アルキレン、及び－C（O）－フェニルからなる群から選択され、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキレン、及びフェニルは、R^aから選択される、１つ又は２つ以上の置換基で、独立して任意に置換されていてもよく、

R^bは、発生する毎に独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、－NO_2、－N_3、－CN、－SCN、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-6}シクロアルキル、

C_{1-6}アルコキシ、C_{3-6}アルケニルオキシ、C_{3-6}アルキニルオキシ、C_{3-6}シクロアルコキシ、C_{1-6}アルキル－S（O）$_w$－（wは、0、1、又は2である）、C_{1-6}アルキルC_{3-6}シクロアルキル－、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、C_{1-6}アルコキシカルボニル－N（R^a）－、C_{1-6}アルキルN（R^a）－、C_{1-6}アルキル－N（R^a）カルボニル－、$R^aR^{a'}N$－、$R^aR^{a'}N$－カルボニル－、$R^aR^{a'}N$－カルボニル－N（R^a）－、$R^aR^{a'}N$－SO_2－、及びC_{1-6}アルキル－カルボニル－N（R^a）－からなる群から選択され、

R^a及び$R^{a'}$は、発生する毎に独立して、水素及びC_{1-6}アルキルからなる群から選択され、あるいは、R^a及び$R^{a'}$は、それらが結合している窒素と一緒になるとき、4～6員の複素環を形成し、このときC_{1-6}アルキルは、それぞれ独立してハロゲン、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から選択される、1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、前記複素環は、それぞれ独立してハロゲン、アルキル、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から選択される、1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、

R^cは、発生する毎に独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、－NO_2、－N_3、－CN、－SCN、オキソ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-6}シクロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-6}アルケニルオキシ、C_{3-6}アルキニルオキシ、C_{3-6}シクロアルコキシ、C_{1-6}アルキル－S（O）$_w$－（wは、0、1、又は2である）、C_{1-6}アルキルC_{3-6}シクロアルキル－、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、C_{1-6}アルコキシカルボニル－N（R^a）－、C_{1-6}アルキルN（R^a）－、C_{1-6}アルキル－N（R^a）カルボニル－、$R^aR^{a'}N$－、$R^aR^{a'}N$－カルボニル－、$R^aR^{a'}N$－カルボニル－N（R^a）－、$R^aR^{a'}N$－SO_2－、及びC_{1-6}アルキル－カルボニル－N（R^a）－からなる群から選択され、

R^dは、発生する毎に独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルカルボニル、及びC_{1-6}アルキルスルホニルからなる群から選択され、このときC_{1-6}アルキルは、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシル、及び$R^aR^{a'}N$－からなる群から選択される、1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、

R^eは、発生する毎に独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、－NO_2、－N_3、－CN、－SCN、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシカルボニル、$R^aR^{a'}N$－、$R^aR^{a'}N$－カルボニル、$R^aR^{a'}N$－SO_2－、及びC_{1-4}アルキルS（O）$_w$－（wは、0、1、又は2である）からなる群から選択され、

R^fは、発生する毎に独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、－NO_2、－N_3、－CN、－SCN、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシカルボニル、$R^aR^{a'}N$－、$R^aR^{a'}N$－カルボニル、$R^aR^{a'}N$－SO_2－、及びC_{1-4}アルキルS（O）$_w$－（wは、0、1、又は2である）からなる群から選択され、

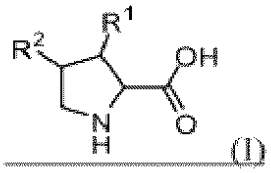
R^gは、発生する毎に独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、－NO_2、－N_3、－CN、－SCN、C_{1-6}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルコキシカルボニル、$R^aR^{a'}N$－、$R^aR^{a'}N$－カルボニル、$R^aR^{a'}N$－SO_2－、及びC_{1-4}アルキルS（O）$_w$－（wは、0、1、又は2である）からなる群から選択され、

R^xは、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-6}シクロアルキル、フェニル、ナフチル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル－、フェニル－C_{1-6}アルキル－、ナフチル－C_{1-6}アルキル－、ヘテロアリール－C_{1-6}アルキル－、及びヘテロシクリル－C_{1-6}アルキル－からなる群から選択され、ヘテロアリールは、それぞれ独立して、N、O、又はSから選択される、1、2、又は3個のヘテロ原子を有する5～6員環であり、ヘテロアリールは、それぞれ独立してR^bから選択される、1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、ヘテロシクリルは、それぞれ独立してR^cから選択される、1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、4～7員環であり、ヘテロシクリルが－NH－部分を含むとき、その－NH－部分は、R^dで任意に置換されていてもよく、C_{2-6}アルケニル及びC_{2-6}アルキニルは、それぞれ独立してR^eから選択される、1つ又は2つ以上の

置換基で、それぞれ独立して任意に置換されていてもよく、C_{1-6}アルキルは、それぞれ独立してR^fから選択される、１つ又は２つ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、C_{3-6}シクロアルキルは、それぞれ独立してR^gから選択される、１つ又は２つ以上の置換基で、独立して任意に置換されていてもよく、

式Ｉの化合物を活性化試薬及びアルコールと接触させ、式ＩＩの化合物を含む反応混合物を生成し、

【化７】



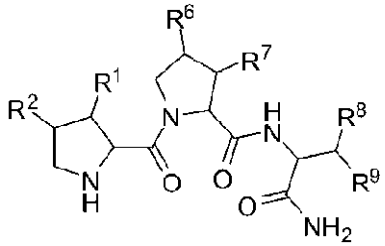
(I)

前記反応混合物を活性化カルボニル試薬及び塩基と接触させ、式ＩＩＩの化合物を生成することにより、前記式ＩＩＩの化合物が生成される、プロセス。

【請求項２】

ｄ）前記式ＩＸの化合物をカルバメート切断試薬と接触させ、式ＸＩの化合物を生成する工程と

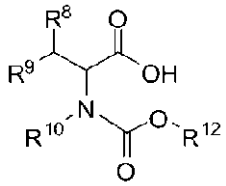
【化８】



（ＸＩ）、

ｅ）式Ｘの化合物を、

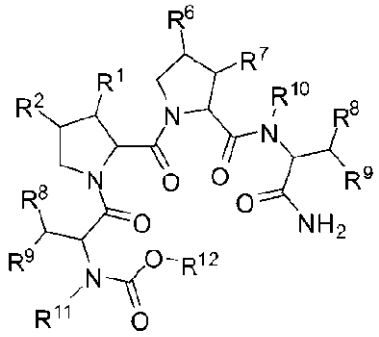
【化９】



（Ｘ）

活性化試薬及び前記式ＸＩの化合物と接触させ、式ＸＩＩの化合物を生成する工程と

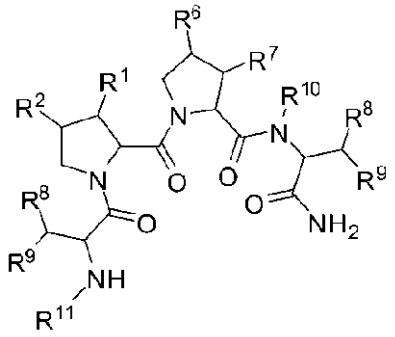
【化１０】



（ＸＩＩ）、

ｆ）前記式ＸＩＩの化合物をカルバメート切断試薬と接触させ、式ＸＩＩＩの化合物を生成する工程と

【化１１】



（ＸＩＩＩ）、

を更に含み、

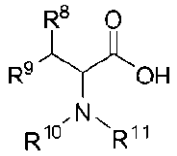
任意に、前記活性化試薬が、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドを含んでいてもよい、

請求項１に記載のプロセス。

【請求項３】

前記式Ｘの化合物が、式ＶＩの化合物を

【化１２】



（ＶＩ）

活性化カルボニル化合物と接触させることによって生成され、

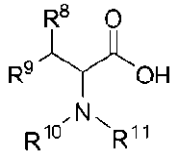
任意に、前記活性化カルボニル化合物がＣｂｚ－Ｃｌであってもよく、さらに任意に前記式ＶＩの化合物を塩基（前記塩基は$NaHCO_3$であってもよい）と接触させる工程を含んでいてもよい、請求項２に記載のプロセス。

【請求項４】

前記式ＶＩＩＩの化合物が、

ｇ）式ＶＩで表される化合物を

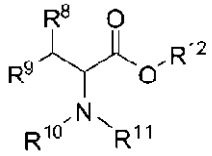
【化１３】



（ＶＩ）

活性化試薬と接触させ、式ＶＩＩで表される化合物を生成する工程と

【化１４】



（ＶＩＩ）、

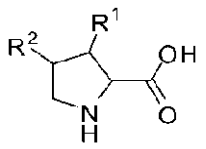
ｈ）前記式ＶＩＩの化合物をアミンと接触させ、前記式ＶＩＩＩの化合物を生成する工程と、によって生成され、

任意に、前記活性化試薬が$SOCl_2$を含んでいてもよく、及び／又は前記アルコールがＭｅＯＨであってもよく、及び／又は前記アミンがNH_3であってもよい、請求項１又は２に記載のプロセス。

【請求項５】

前記式ＩＩの化合物が、式Ｉの化合物を

【化１５】



（Ｉ）

活性化試薬及びアルコールと接触させることによって生成され、

任意に、前記活性化試薬が$SOCl_2$を含んでいてもよく、及び／又は前記アルコールがＭｅＯＨであってもよい、請求項１～４のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項６】

前記活性化カルボニル試薬がＣｂｚ－Ｃｌであり、及び／又は前記塩基が水酸化物塩であり、及び／又は前記式ＩＶの化合物の加水分解可能な試薬がＬｉＯＨを含む、請求項１～５のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項７】

前記式ＶＩＩＩの化合物が、前記式ＶＩの化合物を活性化試薬及びアルコールと接触させ、式ＶＩＩの化合物を含む反応混合物を生成し、該反応混合物をアミンと接触させ、前記式ＶＩＩＩの化合物を生成することによって生成され、任意に、前記アミンがNH_3であってもよく、及び／又は前記活性化試薬が$SOCl_2$を含んでいてもよい、請求項１～６のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項８】

工程（ｃ）における前記活性化試薬が、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドを含み、及び／又は前記カルバメート切断試薬がパラジウム炭素を含む、請求項１～７のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項９】

工程（ｄ）が、約１５℃～約３０℃の温度で実施され、及び／又は工程（ｅ）が、約－１０℃～約３０℃の温度で実施され、及び／又は工程（ｆ）が、約１５℃～約３０℃の温度で実施される、請求項２に記載のプロセス。

【請求項１０】

前記式ＩＩの化合物の生成が、約０℃～約１００℃の温度で実施され、任意に約０℃～約５℃の温度で実施されてもよい、請求項1～９のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項１１】

工程（ｂ）が、約１５℃～約３０℃の温度で実施される、請求項１～１０のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項１２】

工程（ｇ）が、約０℃～１００℃の温度で実施され、及び／又は工程（ｈ）が、約１５℃～３０℃の温度で実施される、請求項４に記載のプロセス。

【請求項１３】

工程（ｃ）が、約１０℃～約３０℃の温度で実施される、請求項１～１２のいずれか一項に記載のプロセス。

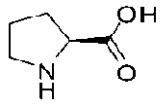
【請求項１４】

前記式Ｘの化合物の生成が、約０℃～約３０℃の温度で実施される、請求項３に記載のプロセス。

【請求項１５】

前記式Ｉの化合物が、

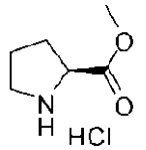
【化１６】



であり、及び／又は

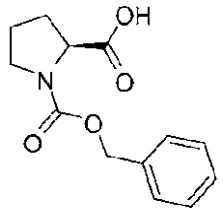
前記式ＩＩの化合物が、

【化１７】



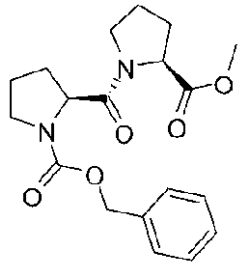
であり、及び／又は
前記式ＩＩＩの化合物が、

【化１８】



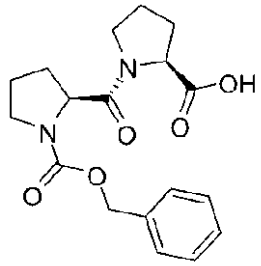
であり、及び／又は
前記式ＩＶの化合物が、

【化１９】



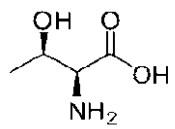
であり、及び／又は
前記式Ｖの化合物が、

【化２０】



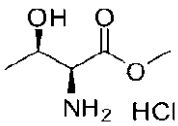
であり、及び／又は
前記式ＶＩの化合物が、

【化２１】



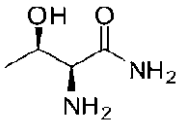
であり、及び／又は
前記式ＶＩＩの化合物が、

【化２２】



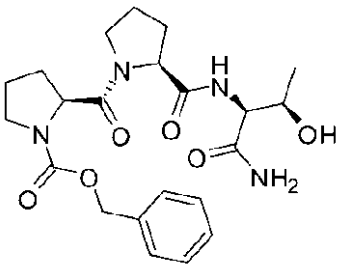
であり、及び／又は
前記式ＶＩＩＩの化合物が、

【化２３】



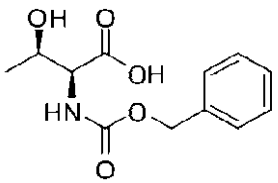
であり、及び／又は
前記式ＩＸの化合物が、

【化２４】



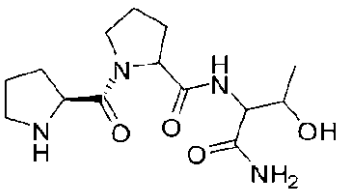
であり、及び／又は
前記式Ｘの化合物が、

【化２５】



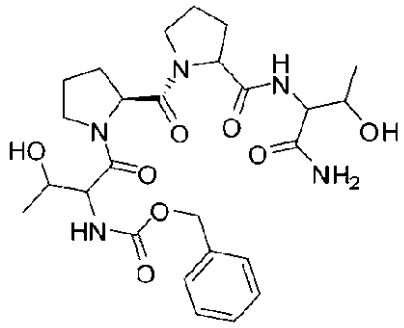
であり、及び／又は
前記式ＸＩの化合物が、

【化２６】



であり、及び／又は
前記式ＸＩＩの化合物が、

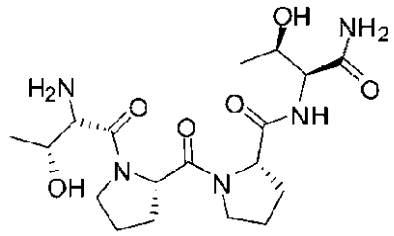
【化２７】



であり、及び／又は

前記式ＸＩＩＩの化合物が、

【化２８】



である、請求項１～１４のいずれか一項に記載のプロセス。