

【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 3 年 11 月 25 日 (2021.11.25)

【公表番号】特表 2020-536870 (P2020-536870A)

【公表日】令和 2 年 12 月 17 日 (2020.12.17)

【年通号数】公開・登録公報 2020-051

【出願番号】特願 2020-519296 (P2020-519296)

【国際特許分類】

C 0 7 D 207/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/401 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 207/10

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/401

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 10 月 4 日 (2021.10.4)

【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

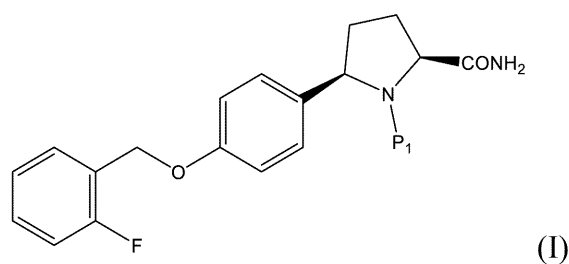
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ホルムアミドと式 (I I) の化合物を反応させることで、式 (I) の化合物：

【化 1】



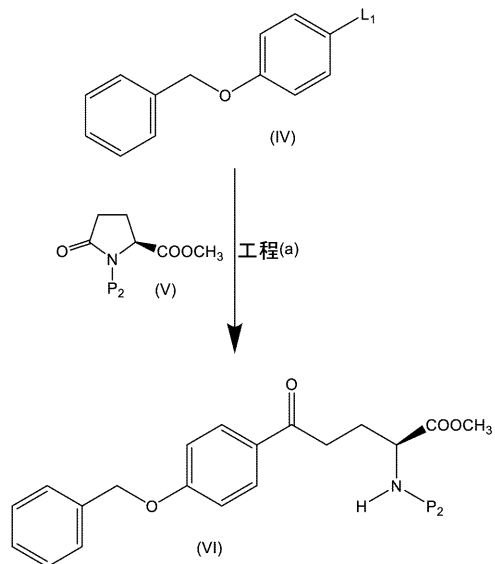
を調製する方法

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound (II) to compound (I).

Compound (II) is a proline derivative with a 2-fluorophenylmethoxy group and a methyl ester. It reacts with formamide (HCONH_2) in a step labeled "工程(e)" (Engineering (e)) to yield compound (I), which is the corresponding amide.

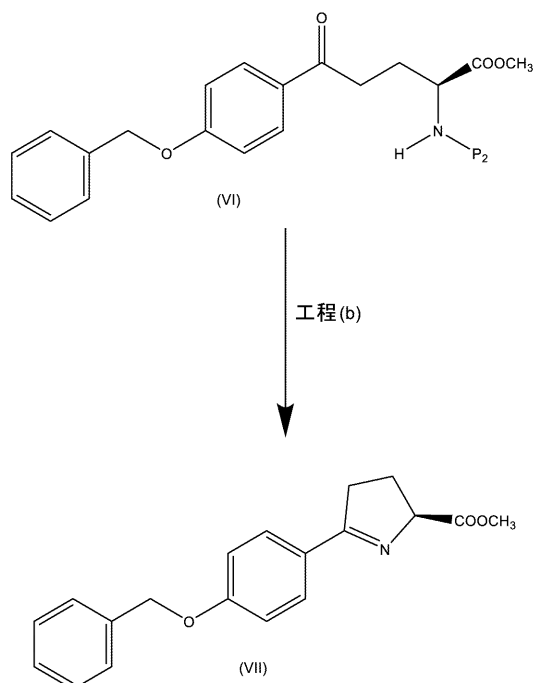
【請求項 2】

【化 3】



(i i) 式 (V I) の化合物から式 (V I I) の化合物を調製することと：

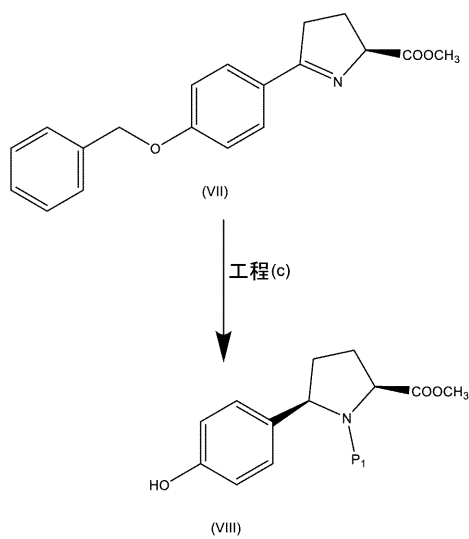
【化 4】



次に

(i i i) 式 (V I I) の化合物から式 (V I I I) の化合物を調製することと：

【化 5】



次に

(i v) 式 (V I I I) の化合物を式 (I X) の化合物と反応させることで、式 (I I) の化合物を調製することと：

Chemical reaction scheme (d) showing the synthesis of compound (II) from compound (VIII) and compound (IX).

Compound (VIII) is a 4-hydroxyphenyl group attached to a pyrrolidine ring at the 2-position, with a P_1 group at the 1-position and a methyl ester group at the 3-position.

Compound (IX) is a 2-fluorophenyl group attached to a methylene group (L_2).

The reaction is labeled "工程(d)" (Step (d)).

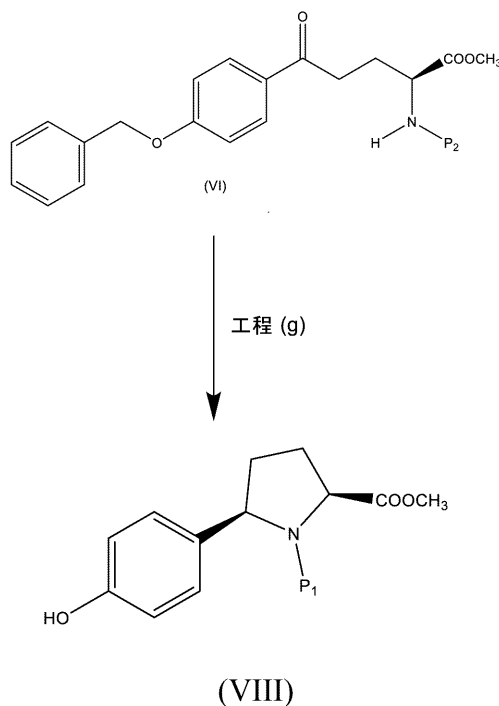
The product (II) is the same as (VIII) but with the 4-hydroxyphenyl group replaced by a 4-(2-fluorophenylmethoxy)phenyl group.

(式中、P₂は、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)と、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(FMOC)と、アセチル(Ac)と、ベンゾイル(Bz)と、ベンジルオキシカルボニルと、カルバメートと、p-メトキシフェニル(PMP)と、トシ

ル (Ts) と、ノシル及び Nps から選択されるスルホンアミドと、トリフルオロアセチルとから選択される保護基であり、 L_1 は、脱離基を示し、次に、

(ii) 式 (VI) の化合物から式 (VIII) の化合物を調製することと：

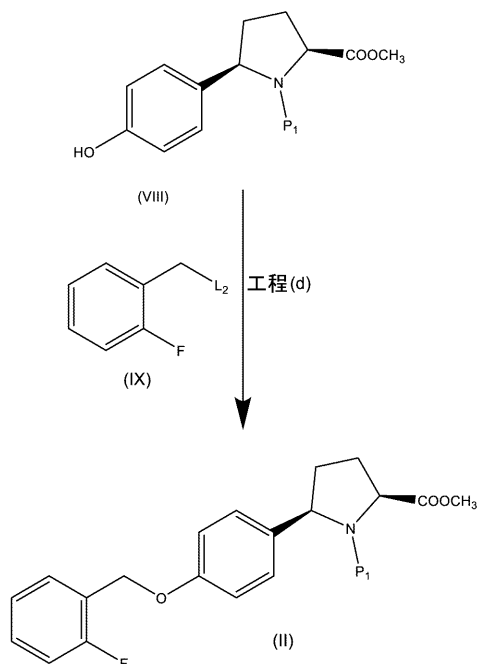
【化 8】



次に

(iii) 式 (VIII) の化合物を式 (IX) の化合物と反応させることで、式 (II) の化合物を調製することと：

【化 9】



(式中、 L_2 は、脱離基を示す)
をさらに含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

P_2 が、tert-ブチルオキシカルボニル (BOC) と、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (FMOC) と、アセチル (Ac) と、ベンゾイル (Bz) と、カルバメートと、p-メトキシフェニル (PMP) と、トシル (Ts) と、ノシル及び Nps から選択されるスルホンアミドと、トリフルオロアセチルとから選択される保護基である、請

求項 2～5 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

L_1 がハロゲン原子である、請求項 2～6 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 8】

工程 (a) は、1) イソプロピルマグネシウムクロリド ($i\text{-PrMgCl}$) と、 n -ブチルリチウム ($n\text{-BuLi}$) -ヘキサン溶液に加えた溶媒、または 2) イソプロピルマグネシウムクロリド ($i\text{-PrMgCl}$) -塩化リチウム錯体と、ビス(ジメチルアミノ)エチルエーテルに加えた溶媒の使用を含む、請求項 2～7 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 9】

工程 (a) または (b) がフロー工程を介して実施される、請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 10】

工程 (a) が、単一工程またはバッチ工程、例えばグリニャール製法、マグネシウム「アート」製法またはターボグリニャール製法を介して実施される、請求項 2～5 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 11】

工程 (a) が、連続工程又はフロー工程、例えば断続的連続攪拌タンク反応器またはプラグフロー反応器を使用する工程を介して実施される、請求項 2～5 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 12】

L_2 が、ハロゲン原子を示す、請求項 2～11 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 13】

(1) L_2 が臭素を示し、工程 (d) が塩基としての炭酸カリウム及び溶媒としてのアセトニトリルの使用を含む；

(2) L_2 が臭素を示し、工程 (d) が塩基としての NaOMe 及び溶媒としての DMF の使用を含む；

(3) L_2 が塩素を示し、工程 (d) が塩基としての NaOMe 及び溶媒としての DMF の使用を含む；

(4) L_2 が塩素を示し、工程 (d) が塩基としての NaOMe 及び溶媒としての DMSO の使用を含む；

(5) L_2 が臭素を示し、工程 (d) が塩基としての $t\text{-BuOK}$ 及び溶媒系としての ACN 及びホルムアミドの混合物の使用を含む；

(6) L_2 が臭素を示し、工程 (d) が塩基としての $t\text{-BuONa}$ 及び溶媒系としての ACN 及びホルムアミドの混合物の使用を含む；

(7) L_2 が臭素を示し、工程 (e) が塩基としての炭酸カリウム及び溶媒としてのホルムアミドの使用を含む；

(8) L_2 が臭素を示し、工程 (e) が塩基としての NaOMe 及び溶媒としてのホルムアミドに加えた DMF の使用を含む；

(9) L_2 が塩素を示し、工程 (e) が塩基としての NaOMe 及び溶媒としてのホルムアミドに加えた DMF の使用を含む；

(10) L_2 が塩素を示し、工程 (e) が塩基としての NaOMe 及び溶媒としてのホルムアミドに加えた DMSO の使用を含む；

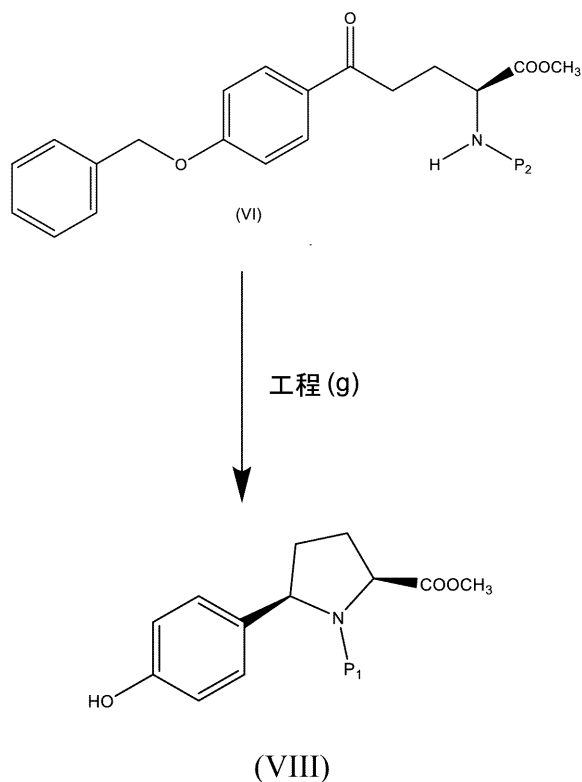
(11) L_2 が臭素を示し、工程 (e) が塩基としての $t\text{-BuOK}$ 及び溶媒としてのホルムアミドに加えた ACN の使用を含む；または

(12) L_2 が臭素を示し、工程 (e) が塩基としての $t\text{-BuONa}$ 及び溶媒としてのホルムアミドに加えた ACN の使用を含む、請求項 10 記載の方法。

【請求項 14】

式 (VI) の化合物から式 (VII) の化合物を調製することをさらに含む、請求項 1 記載の方法；

【化 10】



(式中、 P_2 は、tert-ブチルオキシカルボニル (BOC) と、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (FMOC) と、アセチル (Ac) と、ベンゾイル (Bz) と、カルバメートと、p-メトキシフェニル (PMP) と、トシル (Ts) と、ノシル及び Nps から選択されるスルホンアミドと、トリフルオロアセチルとから選択される保護基である)。

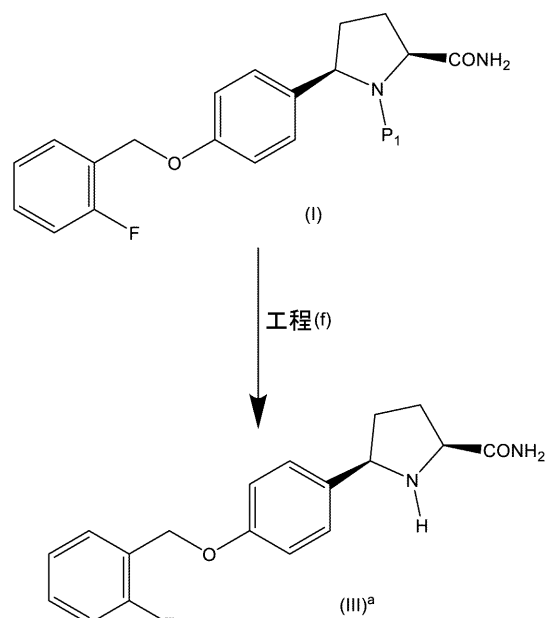
【請求項 15】

触媒が、 $Pd(OH)_2/C$ または Pd/Al_2O_3 である、請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

式 (I) の化合物を脱保護することで、式 (III)^a の化合物を調製する方法：

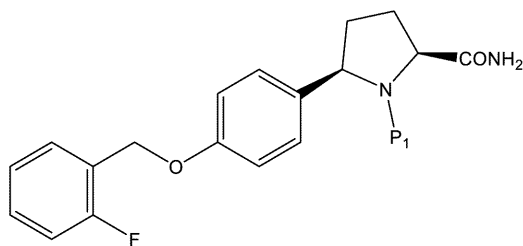
【化 11】



(式中、該方法は請求項 1～15 のいずれか 1 項記載の方法により、式 (I) の化合物を調製することをさらに含む)。

【請求項 17】

式 (I) の化合物：
【化 1 2】



(I)

(式中、P₁ は、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) と、アセチル (Ac) と、ベンゾイル (Bz) と、カルバメートと、p-メトキシフェニル (PMP) と、トシル (Ts) と、ノシル及びNps から選択されるスルホンアミドと、トリフルオロアセチルとから選択される保護基を示す)。