

【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1年7月25日(2019.7.25)

【公表番号】特表2018-523660(P2018-523660A)

【公表日】平成30年8月23日(2018.8.23)

【年通号数】公開・登録公報2018-032

【出願番号】特願2018-505617(P2018-505617)

【国際特許分類】

C 07 D 401/04 (2006.01)

C 07 C 271/28 (2006.01)

A 61 K 31/5513 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 401/04

C 07 C 271/28 C S P

A 61 K 31/5513

A 61 P 43/00 1 1 1

C 07 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】令和1年6月18日(2019.6.18)

【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

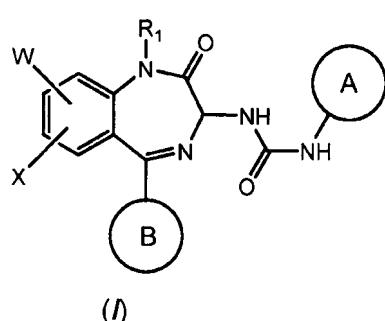
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

化学式(I)の化合物またはその薬学的に受理可能な塩の製造プロセス:

【化1】



式中、R<sub>1</sub>は、

(i) -CH<sub>2</sub>C(O)C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) -L-R<sub>4</sub>または-CH<sub>2</sub>CHOHC(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)L-R<sub>4</sub>:

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>は各々独立して、HまたはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>脂肪族、ハロ、またはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>ハロアリファティック、またはここでR<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>はそれらが結合する炭素原子と一緒にC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>の炭素環式部位を形成する;

Lは結合またはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキレンである;

R<sub>4</sub>は-OR<sub>5</sub>または-SR<sub>5</sub>である、R<sub>5</sub>は、水素、任意に置換されたアルキル(例え

ば  $C_{1-6}$  アルキル、たとえばメチル)、保護基または  $-C(O)R_6$  である、 $R_6$  は任意に置換された脂肪族、ヘテロアリファティック、芳香族、ヘテロアロマティック部位である;

( i i ) - C H<sub>2</sub> C H O H ( C H<sub>2</sub> )<sub>a</sub> R<sub>7</sub> または - C H<sub>2</sub> C ( O ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>a</sub> R<sub>8</sub> 、ここで a は 0 または 1 、 R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> はアルキルおよびシクロアルキル基、および任意にヘテロ原子部位で置換された飽和複素環基から選択される；

あるいは( i i i )任意に置換された脂肪族部位;

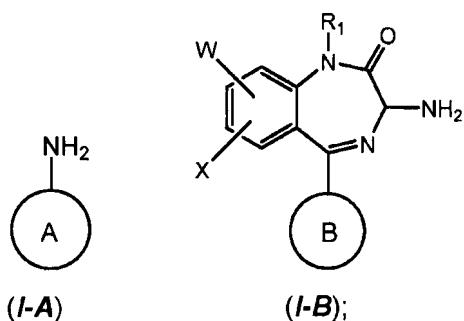
WとXは、独立して水素、ハロゲン、ハロ、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルコキシである；

また環 A および B は、各々独立して、任意にハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキサミド、シアノ、-SO<sub>3</sub>H および任意に置換された C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキルアミノ、またはジ(C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル)アミノから独立して選ばれた 1 つ以上の置換基で置換される单環アリールまたはヘテロアリールであり、R<sub>1</sub>、環 A および B の任意の 1 つ以上の置換基は保護されていない形式、または保護された形式であることができる；

前記プロセスは以下を含む：

(a) 化学式 (I-A) の化合物、化学式 (I-B) の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより反応混合物を提供し、化学式 (I) の化合物を形成すること、

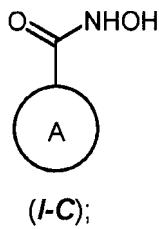
【化 2】



または

( b ) 化学式 ( I - C ) の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより反応混合物を提供し、続いて化学式 ( I - B ) の化合物を加えて化学式 ( I ) の化合物を形成すること；

【化 3】



前記ホスゲン合成等価体はカルボニルジイミダゾール( C D I )、ジホスゲン、トリホスゲン、クロロホルメートまたはジスクシンイミジル炭酸塩である。

## 【請求項2】

化学式（I-A）の化合物、化学式（I-B）の化合物、およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより反応混合物を提供し、化学式（I）の化合物を形成することを含み、該ホスゲン合成等価体は、CDI、ジホスゲン、トリホスゲン、クロロホルムートまたはジスクシンイミジル炭酸塩である、請求項1記載のプロセ

ス。

**【請求項 3】**

非プロトン性溶媒に化学式 (I - C) の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを加えることにより、反応混合物を提供し、次いで反応混合物へ化学式 (I - B) の化合物を加えて化学式 (I) の化合物を形成することを含み、該ホスゲン合成等価体は、カルボニルジイミダゾール、ジホスゲン、トリホスゲン、クロロホルムまたはジスクシンイミジル炭酸塩である、請求項 1 記載のプロセス。

**【請求項 4】**

(a) 該ホスゲン合成等価体またはホスゲンはカルボニルジイミダゾールである、および / または

(b) 該非プロトン性溶媒はジクロロメタン、アセトニトリルまたはトルエンである、および / または

(c) R<sub>1</sub>、環 A または環 B の上の任意の 1 つ以上の置換基は保護された形式であり、1 つ以上の保護基を除去するための脱保護の追加のステップを含む、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項記載のプロセス。

**【請求項 5】**

化学式 (I - A) の化合物、化学式 (I - B) の化合物、およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより反応混合物を提供し、化学式 (I) の化合物を形成することを含み、化学式 (I - A) の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを溶剤に加え、次いで化学式 (I - B) の化合物を加える、請求項 1、2、または 4 記載のプロセス。

**【請求項 6】**

(a) R<sub>1</sub> は - C H<sub>2</sub> C (O) C (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>) - L - R<sub>4</sub> - である、および / または

(b) 環 A と環 B の少なくとも 1 つは非置換か置換されたフェニルまたはピリジルである、および / または

(c) W と X は独立して、H、ハロ、C<sub>1</sub> - <sub>3</sub>、アルキル、または C<sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルコキシである、および / または

(d) 環 A と環 B の少なくとも 1 つは、非置換、一置換基、二置換のフェニルまたは非置換、一置換基、二置換の 2 - 、 3 - 、または 4 - ピリジルである、および / または

(e) W と X は両方とも H である、および / または

(f) 環 A は、N H M e、N M e E t、N E t<sub>2</sub>、F、C l、B r、O H、O C H<sub>3</sub>、N H<sub>2</sub>、N M e<sub>2</sub>、N O<sub>2</sub>、M e、(C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - C O<sub>2</sub> H、C N、C H<sub>2</sub> N M e<sub>2</sub>、N H C H O および (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - S O<sub>3</sub> H、n は 0 - 2 、から選択されるメタ置換基を有するフェニル；または

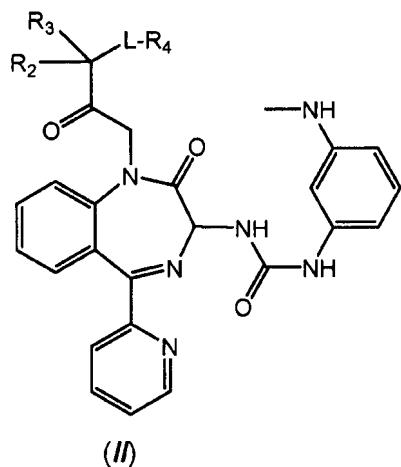
非置換のフェニル、または F、C l、C H<sub>3</sub> および C O<sub>2</sub> H から選ばれた置換基で任意に置換された 2 - 、 3 - 、または 4 - ピリジルであり、

R<sub>2</sub> は 2 - 、 3 - 、または 4 - ピリジルまたはフェニルである、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項記載のプロセス。

**【請求項 7】**

化学式 (I) の化合物またはその薬学的に受理可能な塩は、化学式 (II) の化合物またはその薬学的に受理可能な塩である、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項記載のプロセス；

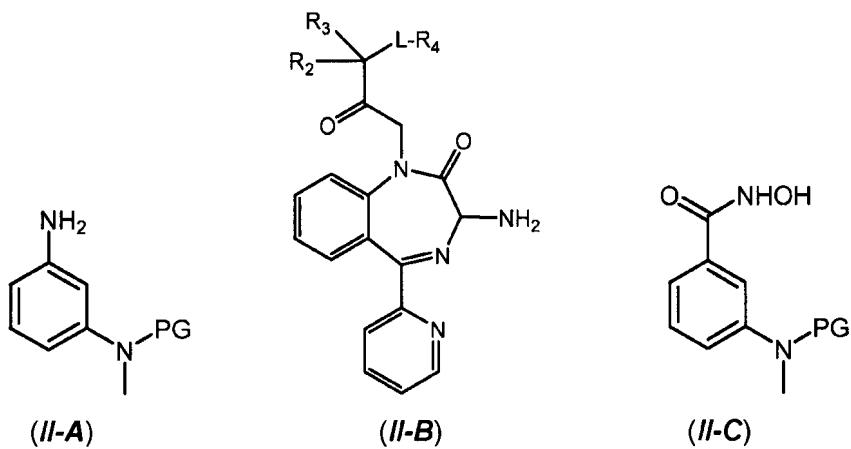
【化 4】



式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $L$ および $R_4$ は請求項1の中で定義された通りである。

化学式 ( I - A ) の化合物は化学式 ( II - A ) の化合物であり、化学式 ( I - B ) の化合物は化学式 ( II - B ) の化合物であり、化学式 ( I - C ) の化合物は化学式 ( II - C ) の化合物である；

【化 5】



式中、PGは保護基であり、任意にBoc保護基である。

### 【請求項 8】

(a)  $R_2$  および  $R_3$  はそれらが結合し介在する炭素原子と一緒に、 $C_3 - C_4$  の炭素環式の部位を形成する、あるいは  $R_2$  と  $R_3$  は各々独立して、H または  $C_1 - C_2$  アルキルであり；L は結合または  $C_1 - C_3$  アルキレンである。

任意に、 $R_2$  と  $R_3$  は各々独立して  $C_1 - C_2$  アルキルであり、 $L$  は  $-CH_2-$  である、および / または

( b )  $R_4$  は - O R<sub>5</sub> であり、 R<sub>5</sub> が - C ( O ) R<sub>6</sub> である、および / または

(c)  $R_6$  は置換されたか非置換の  $C_{1-6}$  脂肪族である、任意に、 $R_6$  はメチルである、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項記載のプロセス。

【請求項9】

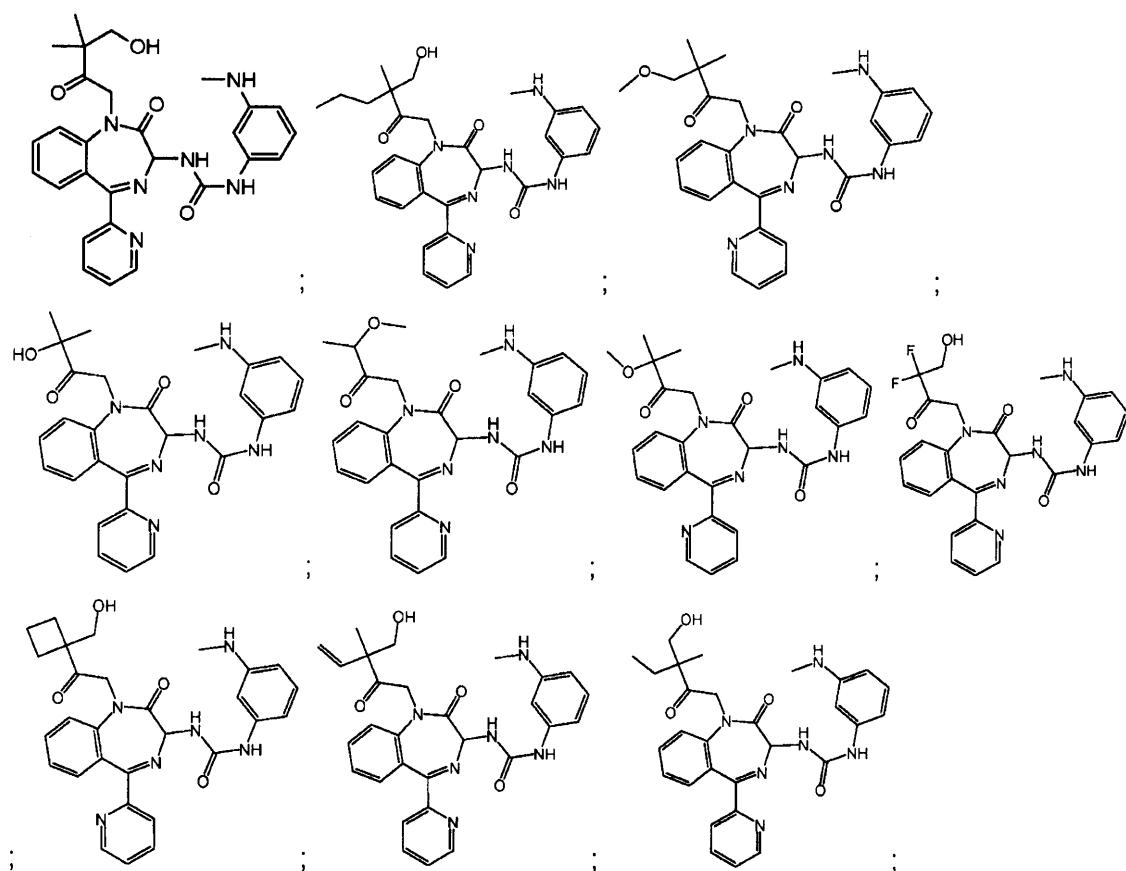
R<sub>1</sub> は - C H<sub>2</sub> C ( O ) C ( R<sub>2</sub> ) ( R<sub>3</sub> ) - L - R<sub>4</sub> であり、 R<sub>4</sub> は - O R<sub>5</sub> または - S R<sub>5</sub> であり、 R<sub>5</sub> は水素、メチルまたは - C ( O ) R<sub>6</sub> である、ここで R<sub>6</sub> は任意に置換された脂肪族、ヘテロアリファティック、芳香族、ヘテロアロマティック部位である、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載のプロセス。

### 【請求項 10】

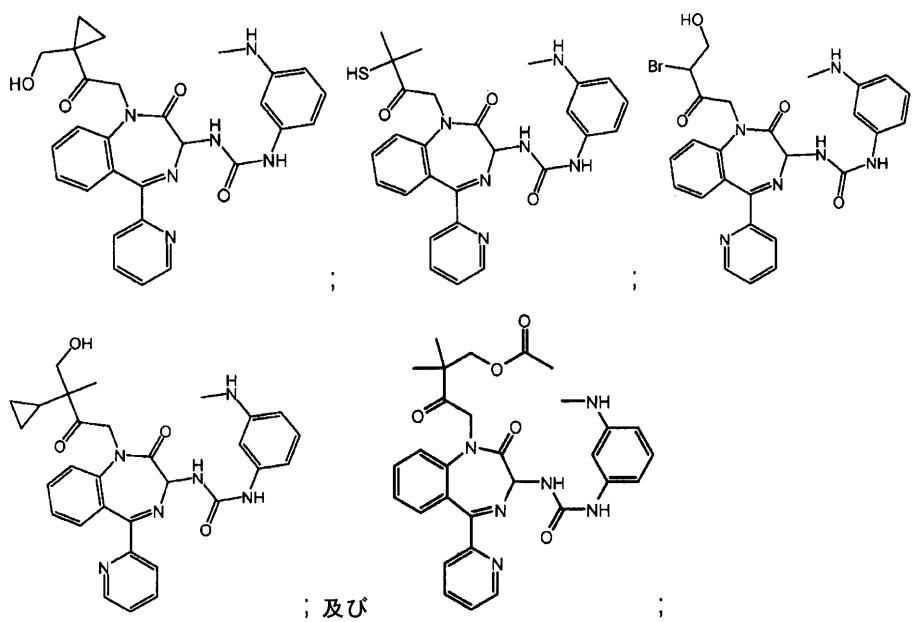
【請求項 1】 化学式 (I) または (II) の化合物、またはその薬学的に受理可能な塩は、次のものから選ばれた化合物またはその薬学的に受理可能な塩である。請求項 1 から 9 のいずれか 1

## 項記載のプロセス：

【化 6】

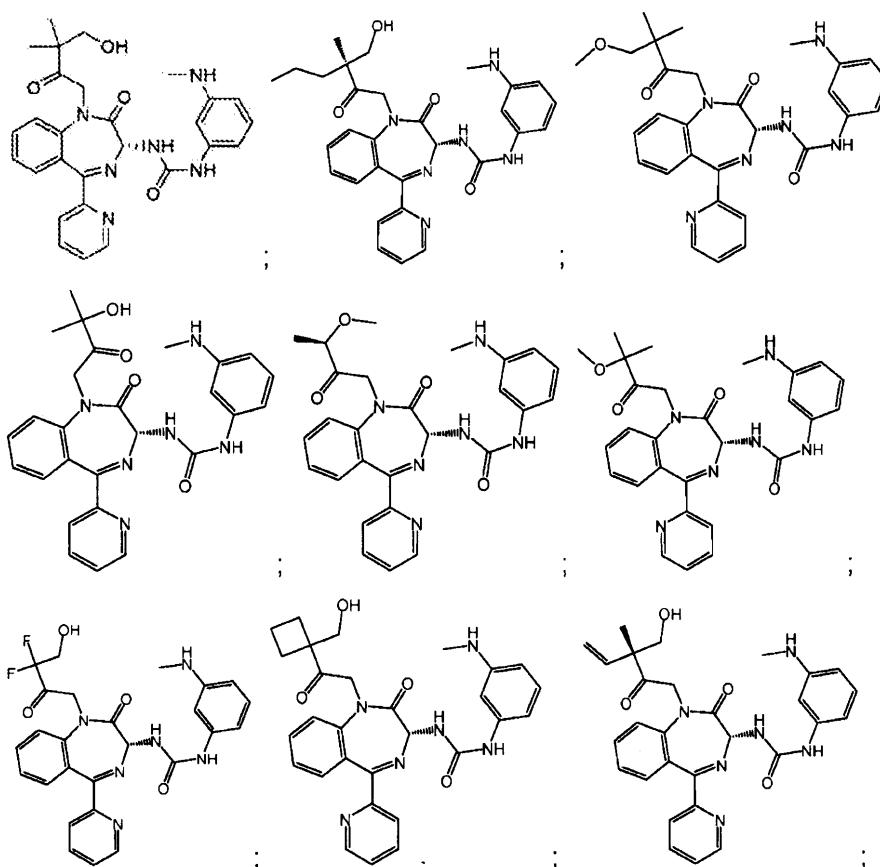


【化7】

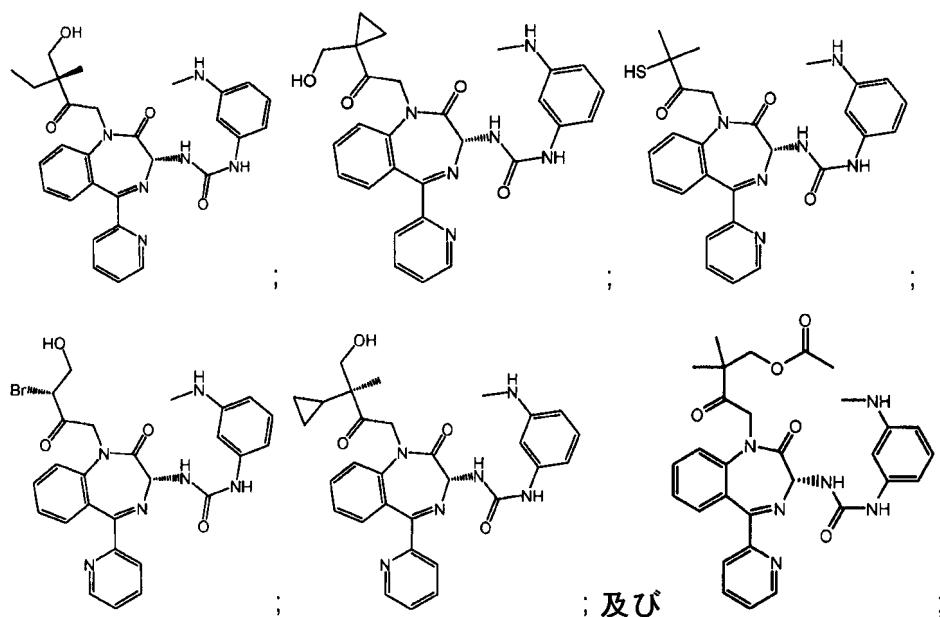


任意に、化合物またはその薬学的に受理可能な塩は次のものあるいはその薬学的に受理可能な塩から選ばれる：

## 【化 8】



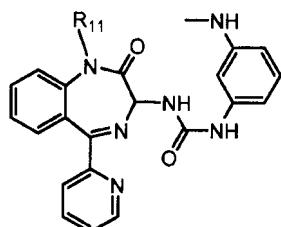
## 【化 9】



## 【請求項 11】

化学式(I)または(II)の化合物、またはその薬学的に受理可能な塩は、化学式(I-I)の化合物またはその薬学的に受理可能な塩である、請求項1から10のいずれか1項記載のプロセス：

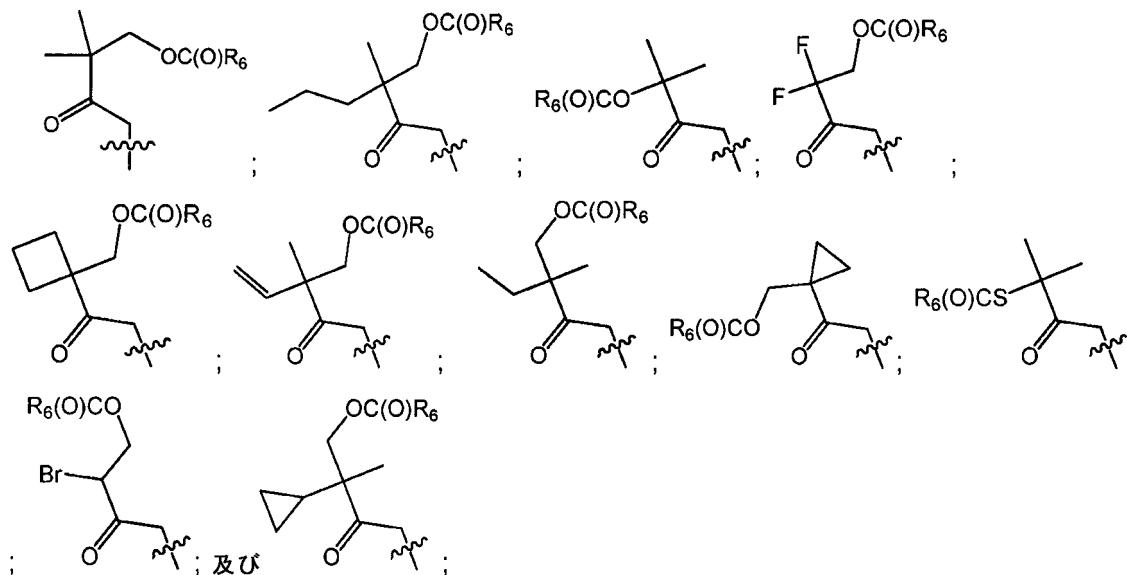
【化10】



(III)

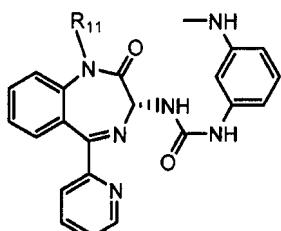
式中、 $R_{11}$  は以下から選ばれる：

【化11】

式中、 $R_6$  は、請求項 1、8 および 9 で定義された通りである、

任意に化合物は化学式 (IV) の化合物あるいはその薬学的に受理可能な塩である：

【化12】

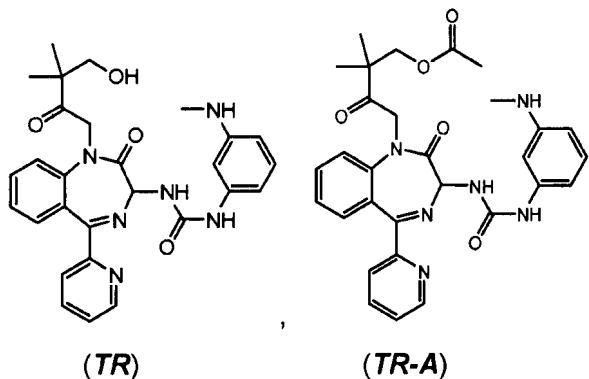


(IV)

【請求項 12】

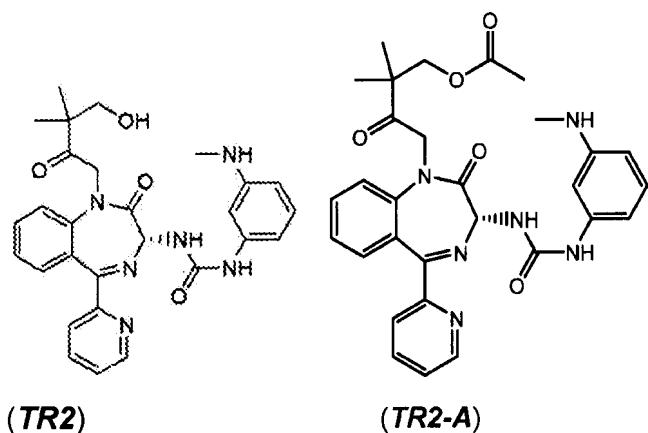
化学式 (I) または (II) の化合物またはその薬学的に受理可能な塩は、化合物 (TR) または (TR-A)、またはその薬学的に受理可能な塩である、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項記載のプロセス：

【化 1 3】



任意に、化合物またはその薬学的に受理可能な塩は、化合物（TR2）、または化合物（TR2-A）またはその薬学的に受理可能な塩である：

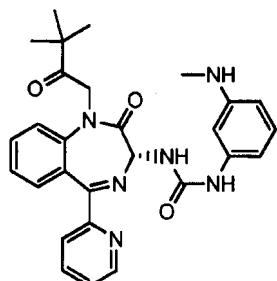
【化 1 4】



### 【請求項 1 3】

化学式（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に受理可能な塩は、YF476またはその薬学的に受理可能な塩である、請求項から6のうちのいずれか1項記載のプロセス：

【化 1 5】

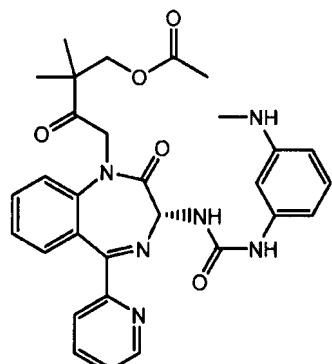


YF476

## 【請求項 1 4】

化学式 ( T R 2 - A ) の化合物を製造する、請求項 1、3、4 - 9、11 および 12 のうちのいずれか 1 項記載のプロセス：

## 【化16】

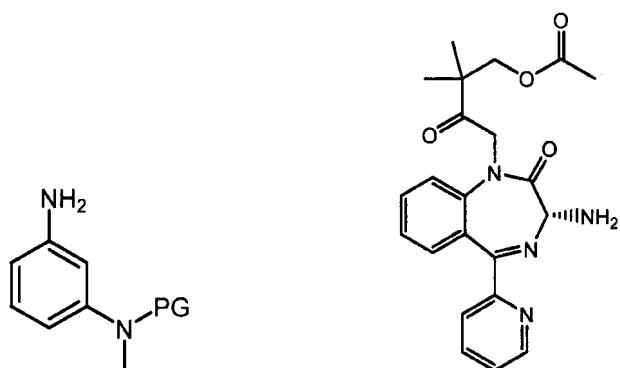


(TR2-A)

前記プロセスは以下を含む：

(a) 化学式(II-A)の化合物、化学式(II-Ba)の化合物、およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより反応混合物を提供し、化学式(TR2-A-PG)の化合物を形成すること；

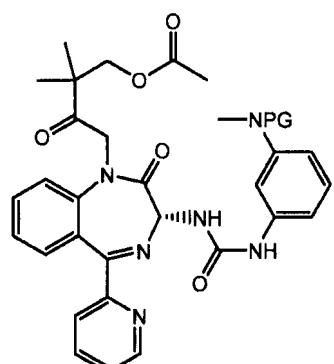
## 【化17】



(II-A)

(II-Ba)

## 【化18】



(TR2-A-PG)

式中、PGは保護基であり、任意にBoc保護基である；および

(b) 化学式 (TR2-A-PG) の化合物を脱保護し、化学式 (TR2-A) の化合物を形成すること。

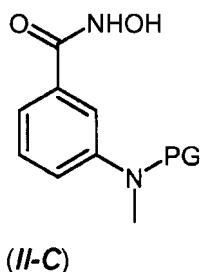
【請求項 15】

請求項 1 から 14 のいずれか 1 項記載のプロセスにより得られる化合物。

【請求項 16】

化学式 (II-C) の化合物：

【化 19】



式中、PGは保護基である、

任意にPGはBoc保護基である。