

【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29年8月3日 (2017.8.3)

【公表番号】特表2016-535081(P2016-535081A)

【公表日】平成28年11月10日 (2016.11.10)

【年通号数】公開・登録公報2016-063

【出願番号】特願2016-548404(P2016-548404)

【国際特許分類】

C 0 7 D 333/54 (2006.01)

C 0 7 D 333/70 (2006.01)

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 333/54

C 0 7 D 333/70 C S P

C 0 7 D 409/12

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/20

A 6 1 K 31/497

【誤訳訂正書】

【提出日】平成29年6月20日 (2017.6.20)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

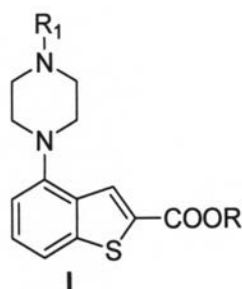
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 I によって表された構造を有する化合物であって、

【化 1】

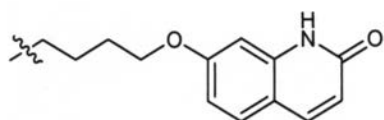


式の中、

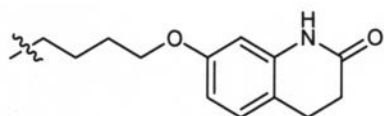
R は、C₁ ~ C₆の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基、ベンジル基であり、

— R_1 は、

【化 2】



【化 3】



、アシル系アミノ保護基またはアルコキシカルボニル系アミノ保護基である、化合物。

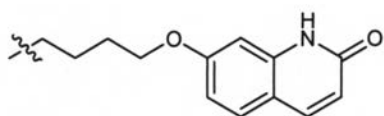
【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、

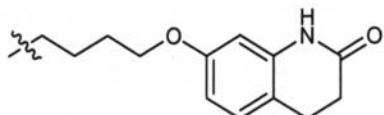
R は、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基であり；

R_1 は、

【化 4】



【化 5】



、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、ハロアセチル基、フタロイル基、 t -ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、または 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基であり；前記のハロアセチル基は、フッ素化アセチル基、プロモアセチル基、クロロアセチル基またはヨードアセチル基である、化合物。

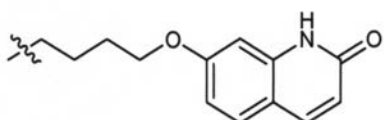
【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、

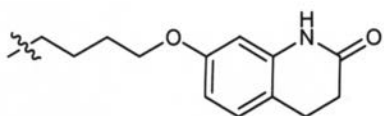
R は、メチル基、エチル基、 t -ブチル基であり；

R_1 は、

【化 6】



【化 7】



、ホルミル基、アセチル基、または t -ブトキシカルボニルである、化合物。

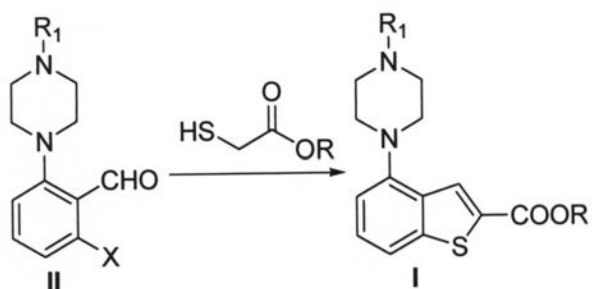
【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物の製造方法であって、前記製造方法は、以下のような反応式 3

に従って行われ、

反応式 3

【化 8】



式の中、Xは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり；

RおよびR₁は、請求項1のように定義され；

前記製造方法は、塩基の存在下で行われ；

前記製造方法は、溶媒中で行われ；

前記製造方法の反応時間は、1時間～24時間であり；

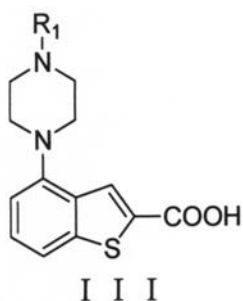
前記製造方法の反応温度は、0～150である、

製造方法。

【請求項5】

式IIIによって表された化合物であって、

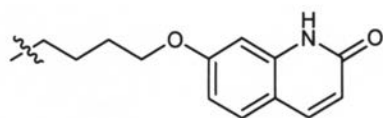
【化 9】



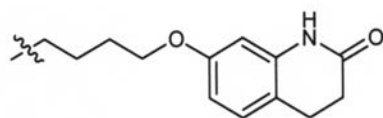
式の中、

R₁は、

【化 10】



【化 11】



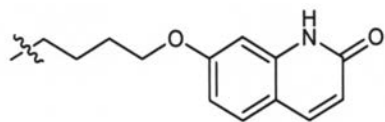
、アシル系アミノ保護基またはアルコキシカルボニル系アミノ保護基である、化合物。

【請求項6】

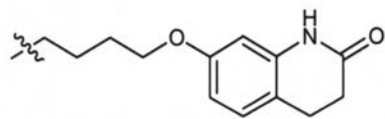
請求項5に記載の化合物であって、

R₁は、

【化 1 2】



【化 1 3】



、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、ハロアセチル基、フタロイル基、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、または9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基であり；前記のハロアセチル基は、フッ素化アセチル基、プロモアセチル基、クロロアセチル基またはヨードアセチル基である、

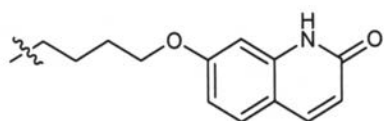
化合物。

【請求項 7】

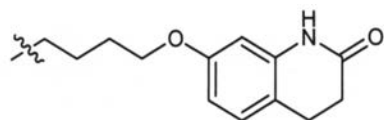
請求項 5 に記載の化合物であって、

R_1 は、

【化 1 4】



【化 1 5】



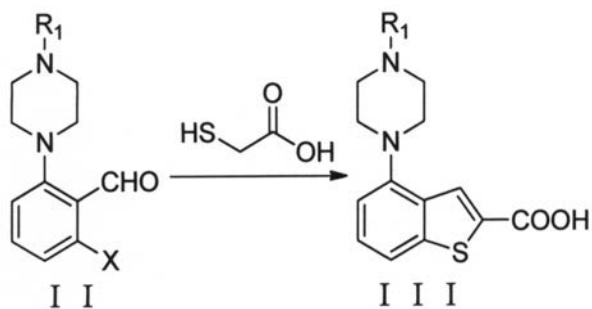
、ホルミル基、アセチル基、または *t*-ブトキシカルボニルである、
化合物。

【請求項 8】

請求項 5 に記載の化合物の製造方法であって、前記製造方法は、以下のような反応式 4 に従って行われ、

反応式 4

【化 1 6】



式の中、X は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり；

R および R_1 は、請求項 5 のように定義され；

前記製造方法は、塩基の存在下で行われ；

前記製造方法は、溶媒中に行われ；

前記製造方法の反応時間は、1 時間 ~ 24 時間であり；

前記製造方法の反応温度は、0 ~ 150 である、

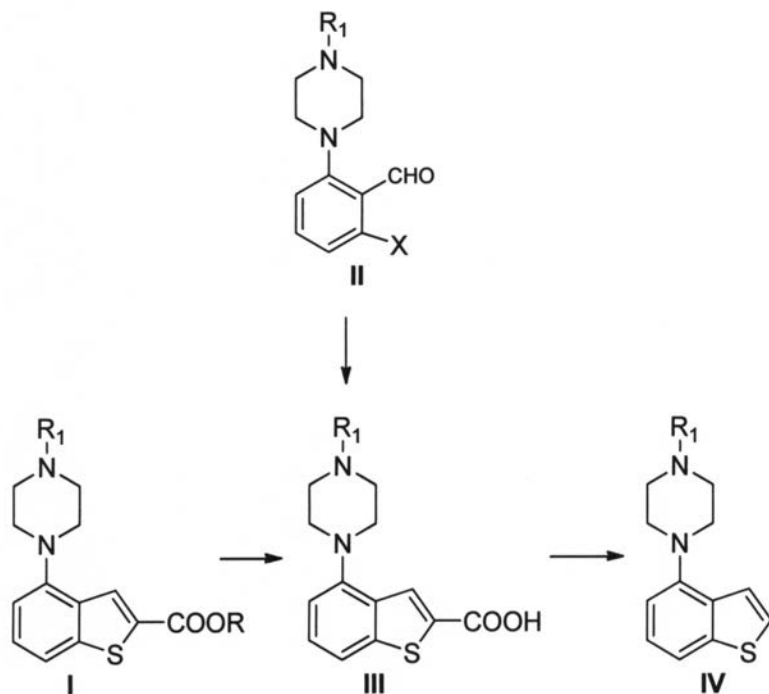
製造方法。

【請求項 9】

式 I V の化合物を製造する方法であって、式 I の化合物の加水分解反応により、または式 I I の化合物から請求項 4 に記載の製造方法により、式 I I I の化合物が得られ、そして脱炭酸反応により、式 I V の化合物が得られるステップを含み、その合成経路は以下の反応式 5 のように示され、

反応式 5

【化 1 7】



式の中、

R_1 および R は、請求項 1 のように定義され、X は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり；

前記加水分解反応は、酸性または塩基の条件下で行われ；

前記加水分解反応は、溶媒中で行われ；

前記加水分解反応の反応温度は、0 ～ 200 であり；反応時間は、10 分～24 時間であり；

前記脱炭酸反応は、触媒の存在下または非存在下で行われ、前記触媒は、銅、亜クロム酸銅、酸化銅 (I)、酸化銅、三酸化クロム、臭化銅 (I)、塩化銅 (I)、塩化鉄 (I)、塩化鉄 (III)、炭酸銅 (I)、硫酸銅、塩基性炭酸銅、酢酸銀、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、1, 8 - ジアザビスクロ [5, 4, 0] ウンデセン - 7 (DBU)、1, 5 - ジアザビスクロ [4, 3, 0] ノン - 5 - エン (DBN)、酸化アルミニウムからなる群から選ばれる 1 種または多種であり；

あるいは、前記脱炭酸反応は、炭酸銀と酢酸の存在下で行われ；

前記脱炭酸反応の溶媒は、キノリン、イソキノリン、N - メチルピロリドン、キノキサリン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジフェニルエーテル、ピフェニル、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジブチルエーテル、トルエン、キシレン、メシチレン、ヘキサノール、ヘプタノール、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、N, N - ジメチルアセトアミド、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン、ピリジン群から選ばれる 1 種または多種であり；

前記脱炭酸反応の温度は、室温～300 であり、反応時間は、5 分～18 時間である、

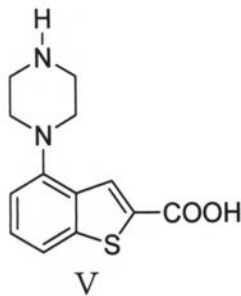
方法。

【請求項 10】

以下の式 V によって表された化合物およびその塩であって、

式 V

【化 18】



式の中、前記塩は、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、過塩素酸塩、トリクロロ酢酸塩またはトリフルオロ酢酸塩である、

式 V によって表された化合物およびその塩。

【請求項 11】

式 V I の化合物またはその塩を製造する方法であって、前記方法は、

式 I の化合物の加水分解反応により、または式 I I の化合物から請求項 4 に記載の製造方法により、式 I I I の化合物が得られ、そして脱炭酸反応して、式 I V の化合物が得られ、最後にアミノ保護基を脱離させ、式 V I の化合物またはその塩が得られるステップ；あるいは、

式 I I I の化合物から先にアミノ保護基を脱離させる反応により式 V の化合物またはその塩が得られ、そして脱炭酸反応して、式 V I の化合物またはその塩が得られるステップ；あるいは、

式 I I I の化合物から、ワンステップの反応により、即ち脱炭酸反応するとともにアミノ保護基を脱離させる反応により、式 V I の化合物またはその塩が得られるステップ；あるいは、

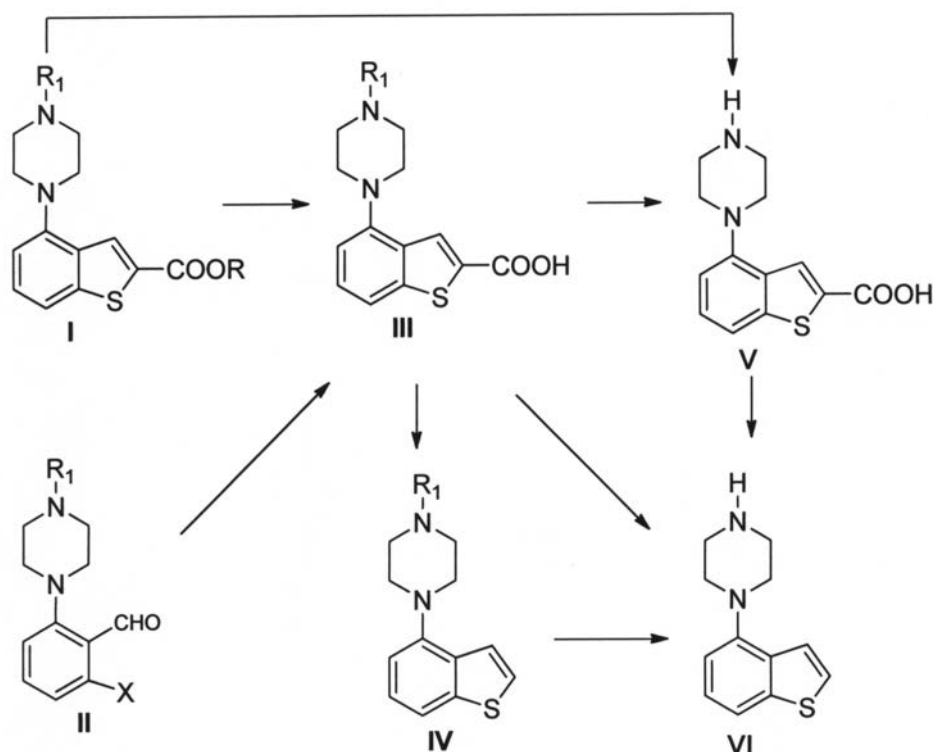
式 I の化合物から、酸性条件下で加水分解するとともにアミノ保護基を脱離させる反応により、式 V の化合物またはその塩が得られ、そして脱炭酸反応して、式 V I の化合物またはその塩が得られるステップ；

を含み、

式 V I の化合物の合成は、以下の反応式 6 のように示され：

反応式 6

【化 19】



式の中、

R_1 は、アシル系アミノ保護基またはアルコキシカルボニル系アミノ保護基であり；

R は、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基、ベンジル基であり；

そのうち、式 V と式 VI の化合物の塩は、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、過塩素酸塩、トリクロロ酢酸塩およびトリフルオロ酢酸塩からなる群から選ばれる 1 種である、

方法。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の方法であって、

前記加水分解反応は、酸性または塩基の条件下で行われ；

前記加水分解反応は、溶媒中で行われ、前記溶媒は、水、 $C_1 \sim C_5$ の低級アルコール、 N, N - ジメチルホルムアミド、 N, N - ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン (THF)、アセトニトリル、ジオキサン、モルホリン、 N - メチルピロリドン、ジクロロメタン、クロロホルム、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテルからなる群から選ばれる 1 種または多種であり、そのうち、前記 $C_1 \sim C_5$ の低級アルコールは、メタノール、エタノール、 n - プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、 n - ブチルアルコール、イソブチルアルコール、 $tert$ - ブチルアルコール、 n - ペンチルアルコール、イソペンチルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、またはグリセリンであり；

前記加水分解反応の反応温度は、 $0 \sim 200$ であり；反応時間は、10 分 ~ 24 時間であり；

前記脱炭酸反応は、触媒の存在下または非存在下で行われ、前記触媒は、銅、亜クロム酸銅、酸化銅 (I)、酸化銅、三酸化クロム、臭化銅 (I)、塩化銅 (I)、塩化鉄 (II)、塩化鉄 (III)、炭酸銅 (II)、硫酸銅、塩基性炭酸銅、酢酸銀、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、1, 8 - ジアザビスクロ [5, 4, 0] ウンデセン - 7 (DBU)、1, 5 - ジアザビスクロ [4, 3, 0] ノン - 5 - エン (DBN)、酸化アルミニウムからなる群から選ばれる 1 種または多種であり；

あるいは、前記脱炭酸反応は、炭酸銀と酢酸の存在下で行われ；

前記脱炭酸反応の溶媒は、キノリン、イソキノリン、N - メチルピロリドン、キノキサリン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジフェニルエーテル、ビフェニル、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジブチルエーテル、トルエン、キシレン、メシチレン、ヘキサノール、ヘプタノール、N , N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、N , N - ジメチルアセトアミド、1 , 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン、ピリジン群から選ばれる1種または多種であり；

前記脱炭酸反応の温度は、室温 ~ 300 であり、反応時間は、5分 ~ 18時間であり；

前記脱アミノ保護基の反応は、酸の存在下で行われ；

前記脱アミノ保護基の反応の溶媒は、水、ジオキサン、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、tert - ブタノール、ジエチルエーテル、N - メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、N , N - ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルからなる群から選ばれる1種または多種であり；あるいは、前記溶媒は、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸からなる群から選ばれる1種または多種であり；

前記脱アミノ保護基の反応温度は、0 ~ 150 であり、反応時間は、0.5 ~ 24時間であり；

前記ワンステップの反応、即ち同時に行われる脱炭酸反応と脱アミノ保護基の反応は、酸の存在下で行われ、前記酸は、塩酸、塩化水素ガス、硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸からなる群から選ばれる1種または多種であり；前記反応溶媒は、水、ジオキサン、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、tert - ブタノール、ジエチルエーテル、N - メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、N , N - ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルからなる群から選ばれる1種または多種であり；あるいは、前記溶媒は、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、トリクロロ酢酸またはトリフルオロ酢酸からなる群から選ばれる1種または多種であり；反応温度は、0 ~ 150 であり；反応時間は、0.5 ~ 24時間であり；

あるいは、R₁は、アルコキシカルボニル系アミノ保護基である場合に、前記ワンステップの反応、即ち同時に行われる脱炭酸反応と脱アミノ保護基の反応は、触媒の存在下または非存在下で行われ、前記触媒は、銅、亜クロム酸銅、酸化銅(I)、酸化銅、三酸化クロム、臭化銅(I)、塩化銅(I)、塩化鉄(II)、塩化鉄(III)、炭酸銅(II)、硫酸銅、塩基性炭酸銅、酢酸銀、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、1,8 - ジアザビスクロ[5, 4, 0]ウンデセン - 7、1,5 - ジアザビスクロ[4.3.0]ノン - 5 - エン、酸化アルミニウムからなる群から選ばれる1種または多種であり；あるいは、前記反応は、炭酸銀と酢酸の存在下で行われ；前記反応の溶媒は、キノリン、イソキノリン、N - メチルピロリドン、キノキサリン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジフェニルエーテル、ビフェニル、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジブチルエーテル、トルエン、キシレン、メシチレン、ヘキサノール、ヘプタノール、N , N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、N , N - ジメチルアセトアミド、1,3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン、ピリジン群から選ばれる1種または多種であり；前記脱炭酸反応の温度は、室温 ~ 300 であり、反応時間は、5分 ~ 18時間であり；

前記酸性条件下で加水分解反応と脱アミノ保護基の反応が同時に行われるステップにおいて、前記酸は、有機酸または無機酸であり；前記反応溶媒は、水、C₁ ~ C₅の低級アルコール、N , N - ジメチルホルムアミド、N , N - ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジオキサン、モルホリン、N - メチル

ピロリドン、酢酸エチル、ジクロロメタンからなる群から選ばれる１種または多種であり；そのうち、前記 $C_1 \sim C_5$ の低級アルコールは、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、イソブチルアルコール、*tert*-ブチルアルコール、*n*-ペンチルアルコール、イソペンチルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、またはグリセリンであり；あるいは、前記反応溶媒は、硫酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硝酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、過塩素酸からなる群から選択される１種または多種であり；反応温度は、 $0 \sim 200$ であり；反応時間は、 $0.5 \sim 24$ 時間である、

方法。

【請求項 13】

請求項 1 または 5 に記載の化合物および請求項 4 に記載の式 I I によって表された化合物の、請求項 9 に記載の式 I V によって表された化合物の製造における使用；または、

請求項 1, 5 または 10 に記載の化合物および請求項 4 に記載の式 I I によって表された化合物の、請求項 11 に記載の式 V I によって表された化合物の製造における使用。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0035

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0035】

前記の脱炭酸反応は、触媒あり、またはなしの条件で行われ、触媒は銅、亜クロム酸銅、酸化銅 (I)、酸化銅、三酸化クロム、臭化銅 (I)、塩化銅 (I)、塩化鉄 (II)、塩化鉄 (III)、炭酸銅 (II)、硫酸銅、塩基性炭酸銅、酢酸銀、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、1, 8 - ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデセン - 7 (DBU)、1, 5 - ジアザビシクロ [4, 3, 0] ノン - 5 - エン (DBN)、酸化アルミニウムからなる群から選ばれる１種または多種であり、好ましくは、銅、亜クロム酸銅、酸化銅 (I)、酸化銅、三酸化クロム、1, 8 - ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデセン - 7 (DBU) または酸化アルミニウムからなる群から選ばれる１種または多種であり、または前記の脱炭酸反応は、炭酸銀と酢酸の存在下で行われ、脱炭酸反応の溶媒は、キノリン、イソキノリン、*N*-メチルピロリドン (NMP)、キノキサリン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジフェニルエーテル、ビフェニル、エチレングリコール、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジブチルエーテル、トルエン、キシレン、メシチレン、ヘキサノール、ヘプタノール、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、*N,N*-ジメチルアセトアミド、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン、ピリジンからなる群から選ばれる１種または多種であり、好ましくは、キノリン、キノキサリン、エチレングリコールジメチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサンまたは *N,N*-ジメチルアセトアミドからなる群から選ばれる１種または多種であり、反応温度は室温 ~ 300 、好ましくは $120 \sim 250$ であり、反応時間は 5 分 ~ 18 時間である。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0037

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0037】

上述した、脱炭酸するとともにアミノ保護基を脱離させるというワンステップの反応は、酸の存在下で行われ、前記の酸が塩酸、塩化水素ガス、硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、トリクロロ酢酸またはトリフルオロ酢酸からなる群から選ばれる１種または多種であり、反応溶媒は、水、ジオキサン、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール、ジエチルエーテル

、N - メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、N , N - ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルからなる群から選ばれる1種または多種であり、または、上記の酸を反応溶媒として他の溶媒を添加しなくてもよく、反応温度は0 ~ 150 であり、好ましくは室温 ~ 100 であり、反応時間は0 . 5 ~ 24時間であり、好ましくは1 ~ 12時間であり、あるいは、R₁は、アルコキシカルボニル系アミノ保護基（例えば、t - ブトキシカルボニル、ベンジロキシカルボニル、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル基）である場合に、上述した、脱炭酸するとともにアミノ保護基を脱離させるというワンステップの反応は、触媒の存在下または非存在下で行われ、前記の触媒は銅、亜クロム酸銅、酸化銅（I）、酸化銅、三酸化クロム、臭化銅（I）、塩化銅（I）、塩化鉄（II）、塩化鉄（III）、炭酸銅（II）、硫酸銅、塩基性炭酸銅、酢酸銀、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、1, 8 - ジアザビスクロ[5, 4, 0]ウンデセン - 7（DBU）、1, 5 - ジアザビスクロ[4.3.0]ノン - 5 - エン（DBN）、酸化アルミニウムからなる群から選ばれる1種または多種であり、好ましくは、銅、亜クロム酸銅、酸化銅（I）、酸化銅、三酸化クロム、1, 8 - ジアザビスクロ[5, 4, 0]ウンデセン - 7（DBU）、酸化アルミニウムからなる群から選ばれる1種または多種であり、または前記の反応が炭酸銀、酢酸の存在下で行われ、反応溶媒は、キノリン、イソキノリン、N - メチルピロリドン（NMP）、キノキサリン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジフェニルエーテル、ビフェニル、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジブチルエーテル、トルエン、キシレン、メシチレン、ヘキサノール、ヘプタノール、N , N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、N , N - ジメチルアセトアミド、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン、ピリジンからなる群から選ばれる1種または多種であり、好ましくは、キノリン、キノキサリン、エチレングリコールジメチルエーテル、N , N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサンまたはN , N - ジメチルアセトアミドからなる群から選ばれる1種または多種であり、反応温度は室温 ~ 300 、好ましくは120 ~ 250 であり、反応時間は5分 ~ 18時間である。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0082

【訂正方法】変更

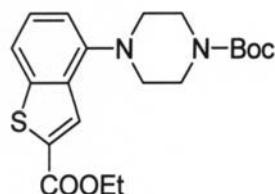
【訂正の内容】

【0082】

< 実施例18 >

4 - (2 - エトキシカルボニルベンゾチオフエン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルの製造

【化41】



窒素の保護下で、室温でDMF（5mL）の中に参考例1の生成物（200mg、0.62mmol）、チオグリコール酸エチル（0.081ml、0.74mmol）、DIEA（342mg、2.48mmol）を加入した。得られた混合物を105 で18時間攪拌し、1NのHCl水溶液を加入してpH = 7に調整し、メチルtert - ブチルエーテルで抽出し、エーテル層を飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られたものを濾過して乾燥剤を取り除き、そして濃縮し、これをカラムクロマトグラフィに供し、目的化合物（170mg、71%の収率）が得られた。