

【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 4 年 10 月 18 日 (2022.10.18)

【公開番号】特開 2022-88416 (P2022-88416A)

【公開日】令和 4 年 6 月 14 日 (2022.6.14)

【年通号数】公開公報 (特許) 2022-106

【出願番号】特願 2022-34691 (P2022-34691)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04 (2006.01)

10

A 61 K 31/437 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04 1 0 3 H

C 07 D 471/04 C S P

A 61 K 31/437

A 61 K 45/00

A 61 P 43/00 1 2 1

20

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】令和 4 年 10 月 6 日 (2022.10.6)

【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

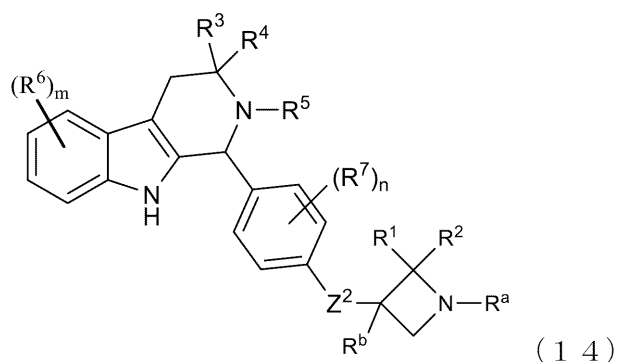
【補正の内容】

30

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (14) の化合物



40

[上式中:]

R<sup>a</sup> は、F、Cl、Br、I、CN、OH、OCH<sub>3</sub> 及び SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> から独立に選択される 1 以上の基で置換されていてもよい H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> アルケニル、プロパルギル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> シクロアルキル及び C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ヘテロシクリルから選択され;

50

$R^b$  は、F、Cl、Br、I、CN、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、OH、 $OCH_3$  及び  $SO_2CH_3$  から独立に選択される 1 以上の基で置換されていてもよい H、 $-O(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_8$  アルケニル及びプロパルギルから独立に選択され；

$Z^2$  は、 $R^a$  が H である  $NR^a$  であり；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH(CH_3)CN$ 、 $-C(CH_3)_2CN$  及び  $-CH_2CN$  から独立に選択され；

$R^5$  は、ハロゲン、CN、 $OR^a$ 、 $N(R^a)_2$ 、 $C_1 - C_9$  アルキル、 $C_3 - C_9$  シクロアルキル、 $C_3 - C_9$  複素環、 $C_6 - C_9$  アリール、 $C_6 - C_9$  ヘテロアリール、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $SO_2R^a$  及び  $SO_2NR^a$  の 1 以上で置換されていてもよい  $C_1 - C_9$  アルキル、 $C_3 - C_9$  シクロアルキル、 $C_3 - C_9$  複素環、 $C_6 - C_9$  アリール、 $C_6 - C_9$  ヘテロアリール、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキルジイル})-(C_3 - C_9 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキルジイル})-(C_3 - C_9 \text{ 複素環})$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $SO_2R^a$  及び  $SO_2NR^a$  から選択され；

$R^6$  は、独立して F 又は Cl であり；

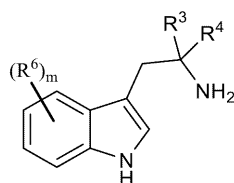
$R^7$  は、独立してハロゲンであり；

m は、0、1、2、3 及び 4 から選択され；

n は、0、1 又は 2 から選択される]

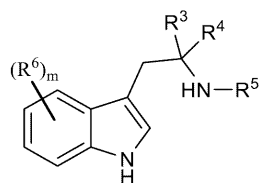
若しくはその立体異性体、互変異性体又は薬学的に許容される塩、を調製するための方法であって、

(a) 式：



(11)

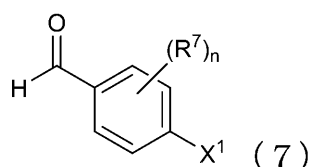
の化合物を式  $X-R^5$  [式中 X は I、Br または  $-OTf$  である] の化合物と接触させ、それにより式 (12)：



(12)

を有する化合物を合成すること、

(b) 式 (12) の化合物を式：



(7)

10

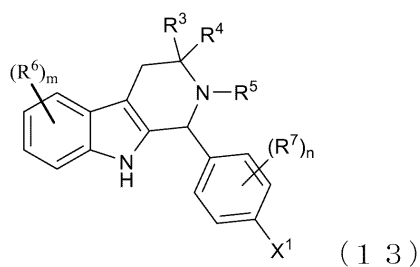
20

30

40

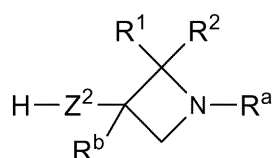
50

[ 上式中  $X^1$  は Br 又は I である ]  
 の化合物と環化させ、それにより式 ( 1 3 )



10

[ 上式中  $X^1$  は I 又は Br である ]  
 を有する化合物を合成すること、及び  
 ( c ) 式 ( 1 3 ) の化合物を式



20

[ 上式中  $Z^2$  は NH である ]  
 を有する化合物と反応させ、それにより式 ( 1 4 ) を有する化合物を合成すること、  
 を含む方法。

【請求項 2】

$R^a$  が tert - ブトキシカルボニル ( Boc ) であり、

( d ) 前記化合物を酸と接触させて Boc 部分を除去し、それにより遊離のアミンを合成すること、及び

( e ) 工程 ( d ) の化合物を式 I -  $R^a$  の化合物と接触させること、をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

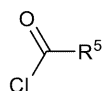
【請求項 3】

式 I -  $R^a$  の化合物が 1 - ヨード - 3 - フルオロプロパンである請求項 2 に記載の方法。

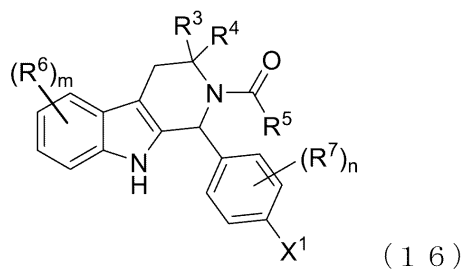
【請求項 4】

式 ( 1 3 ) の化合物の  $R^5$  が H であり、その化合物を

( i ) 式



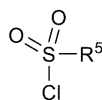
を有するアシルクロリドと接触させ式：



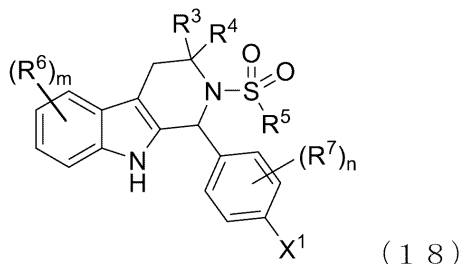
40

の化合物又はその塩を製造すること、若しくは  
 ( i i ) 式：

50



を有するスルホニルクロリドと接触させ式



10

の化合物又はその塩を製造すること、を含む工程 ( b 1 ) をさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

$X^1$  が I 又は Br である請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

$X^1$  が O T f である請求項 4 に記載の方法。

20

【請求項 7】

$R^3$  が H であり、 $R^4$  がメチルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

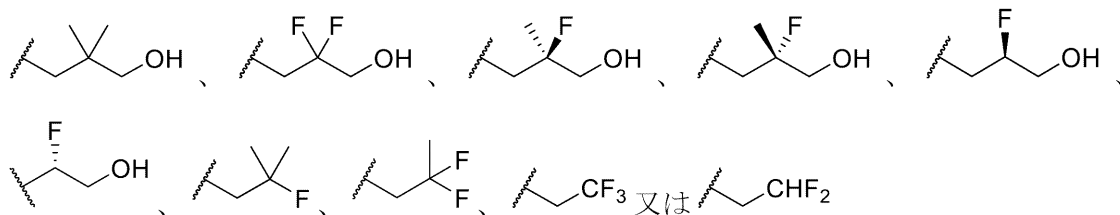
【請求項 8】

$R^5$  が  $C_1 - C_6$  フルオロアルキルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法

。

【請求項 9】

$R^5$  が、



30

である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

$R^6$  がハロであり、 $m$  が 1 である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

$m$  が 0 である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 12】

$R^7$  が F であり、 $n$  が 1 又は 2 である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

$R^7$  が F であり、 $n$  が 2 である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

$R^1$  及び  $R^2$  が H である請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

$R^b$  が H である請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

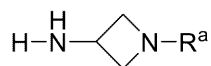
$R^a$  が 1 の F で置換されている  $C_1 - C_6$  アルキルである請求項 1 ~ 15 のいずれか 1

50

項に記載の方法。

【請求項 17】

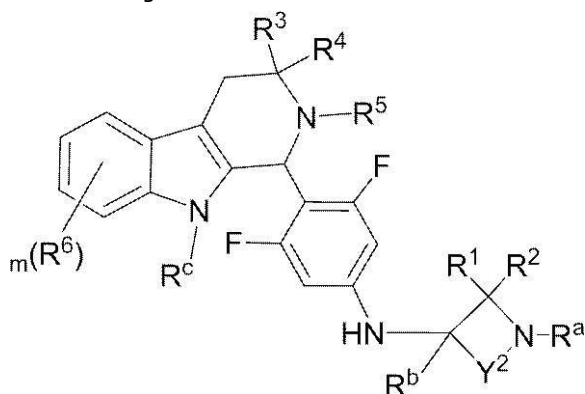
工程 (c) の化合物が



である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

式 (I j) :



10

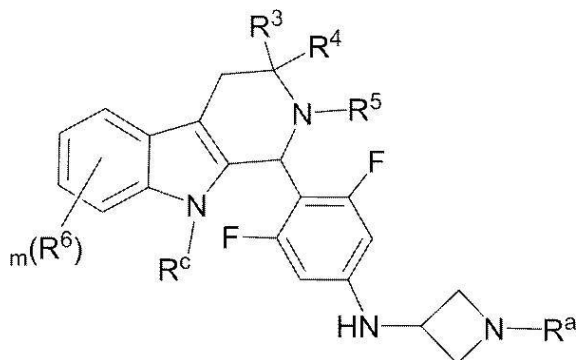
20

(I j)

を有する、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物若しくはその立体異性体、互変異性体又は薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

式 (I k) :



30

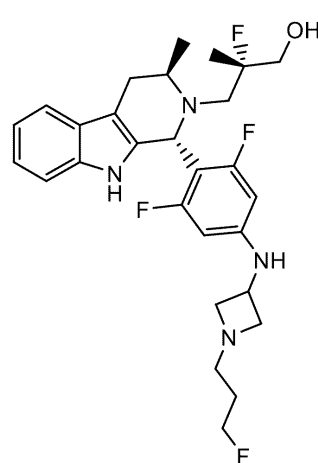
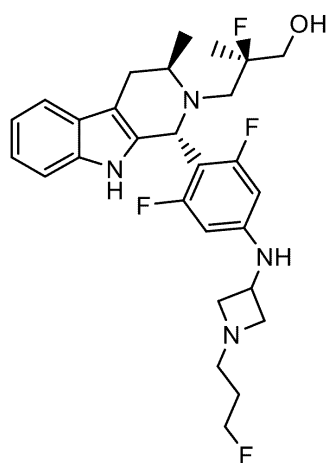
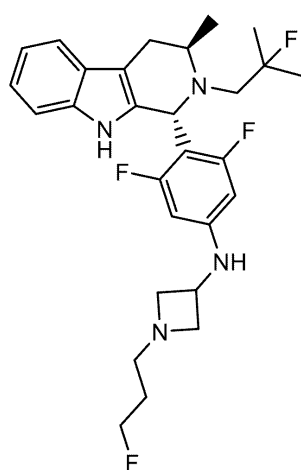
(I k)

を有する、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物若しくはその立体異性体、互変異性体又は薬学的に許容される塩。

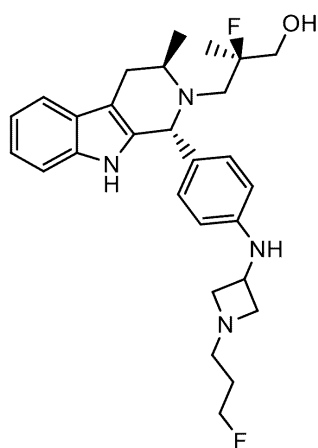
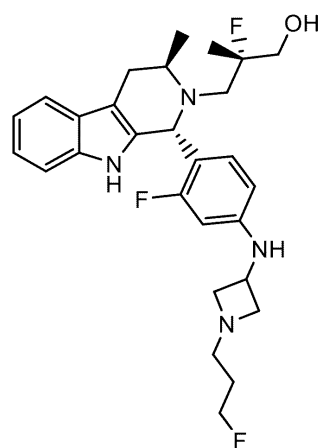
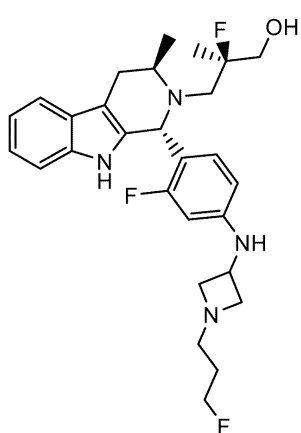
40

【請求項 20】

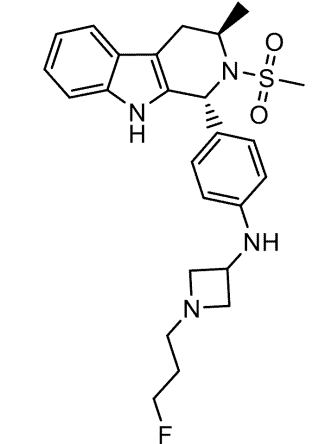
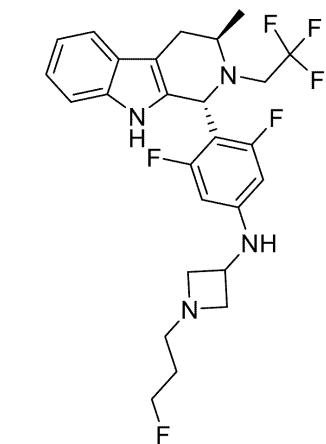
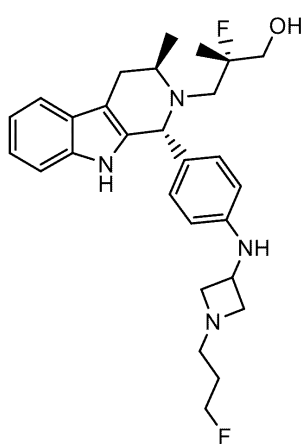
化合物が式 :



10



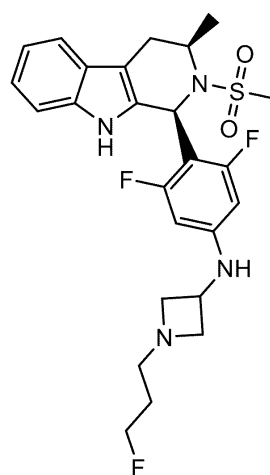
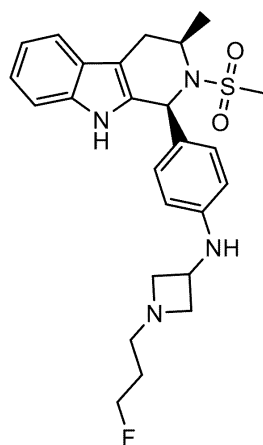
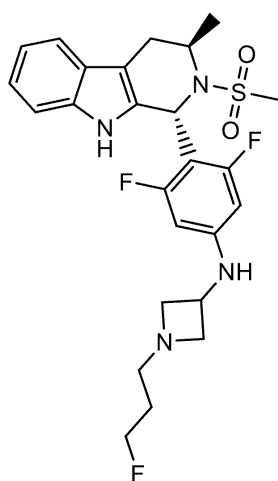
20



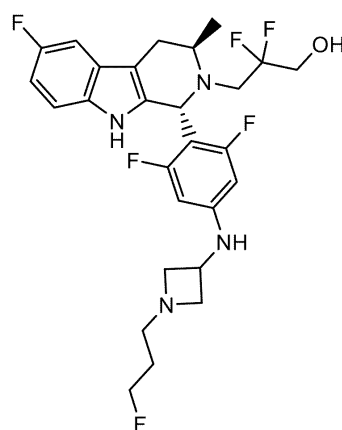
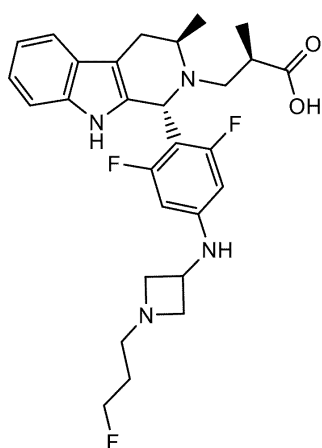
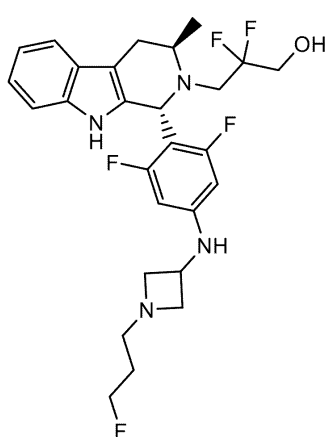
30

40

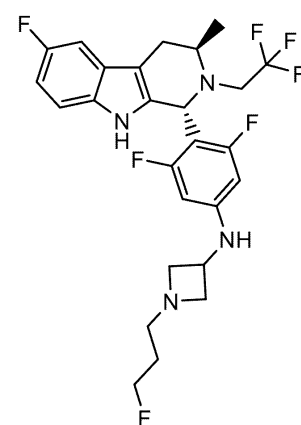
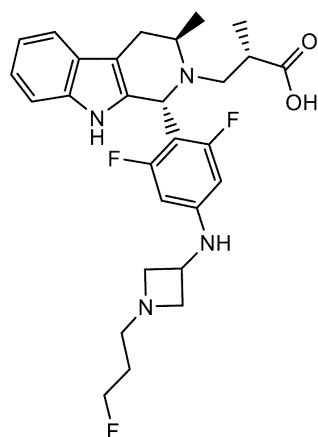
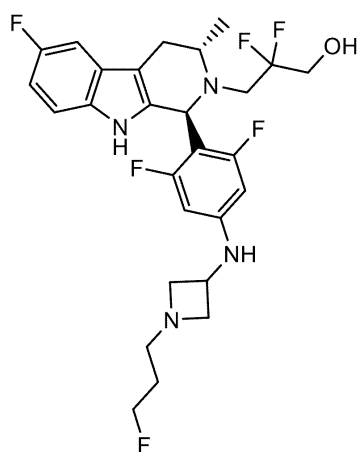
50



10



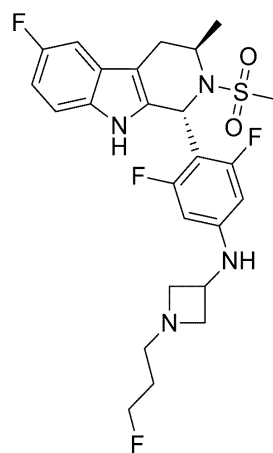
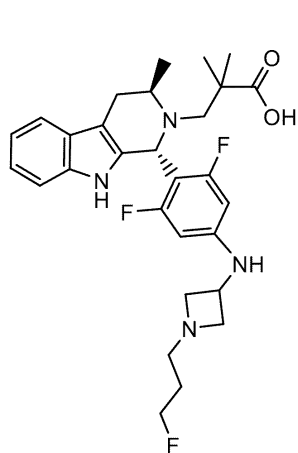
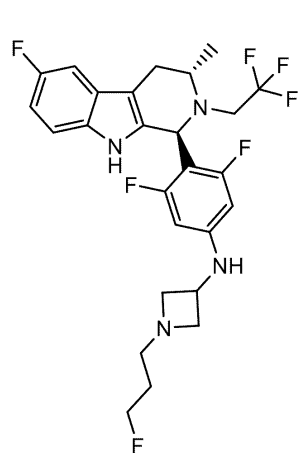
20



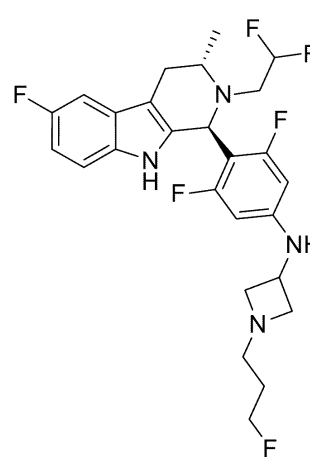
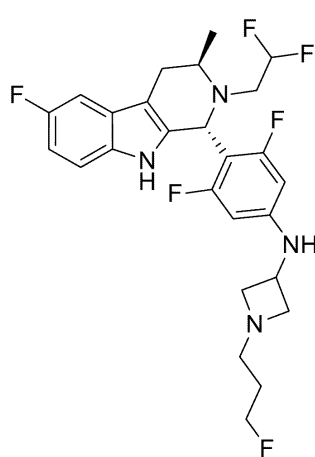
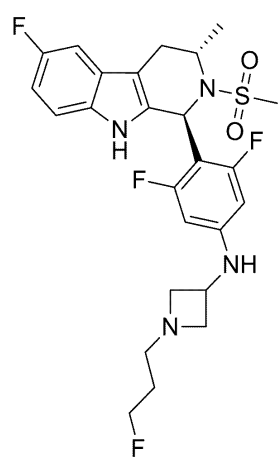
30

40

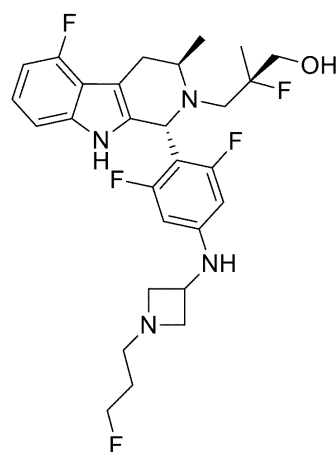
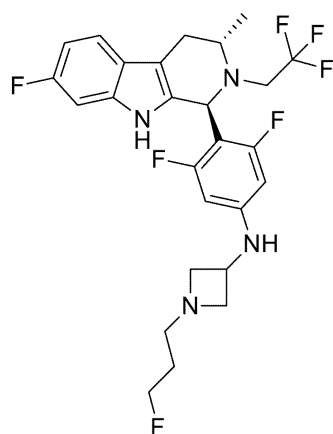
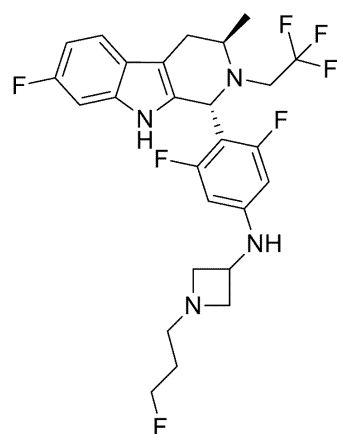
50



10



20

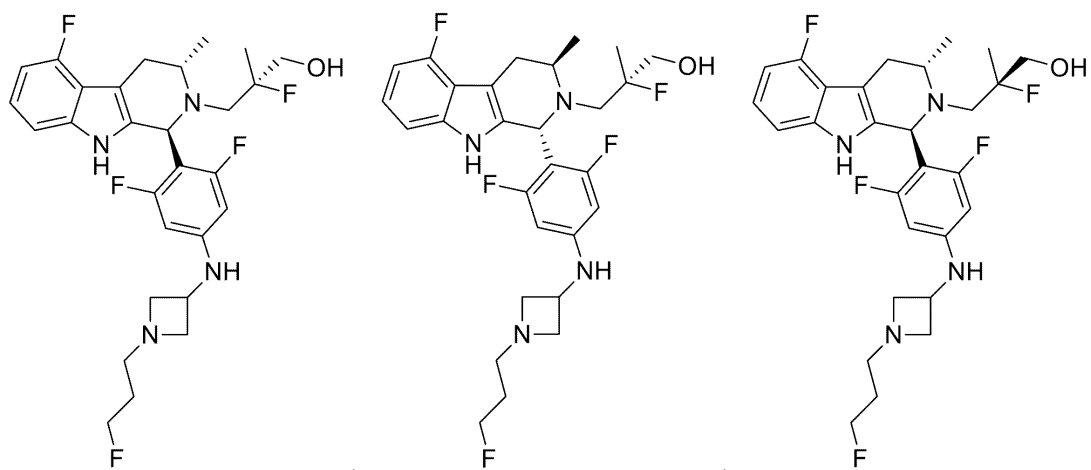


30

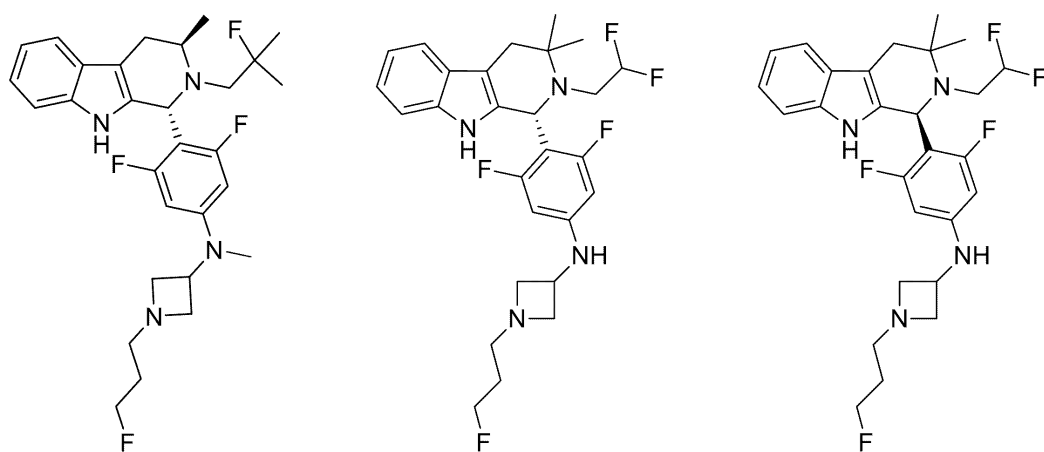
40

50

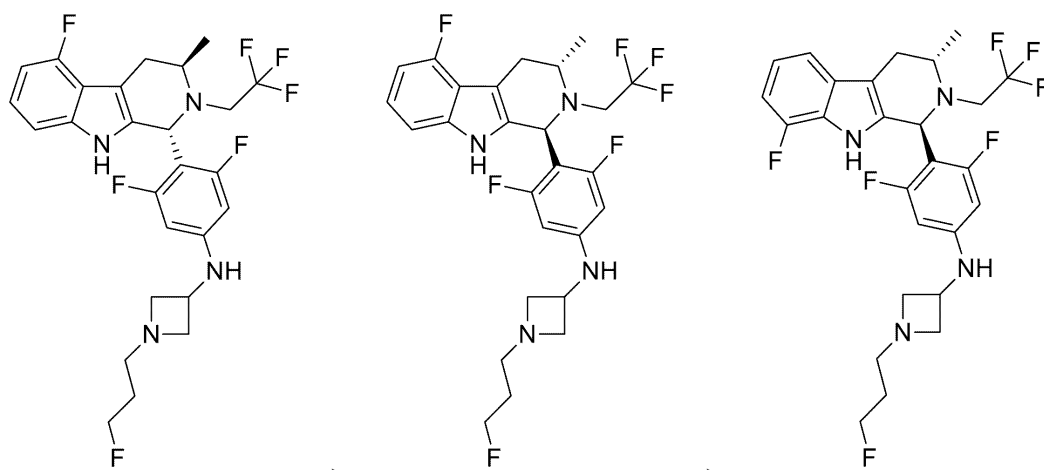




10



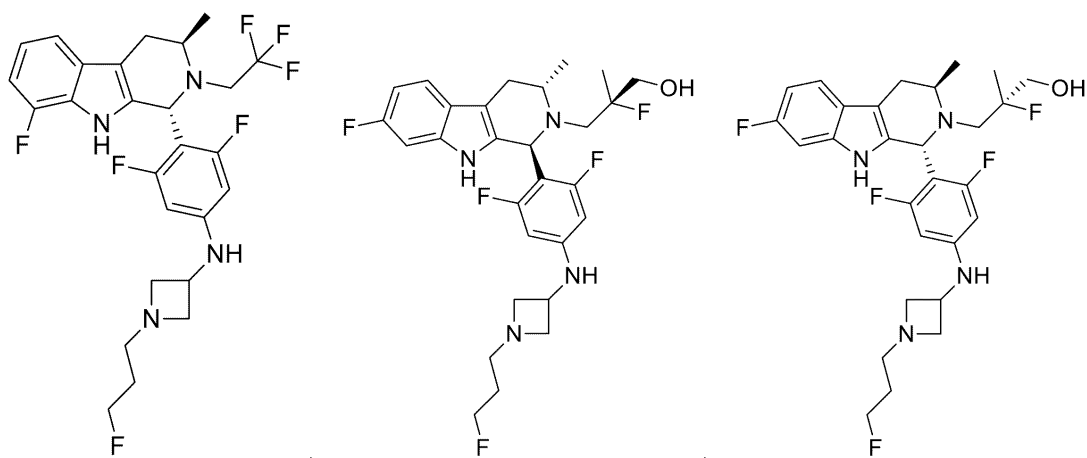
20



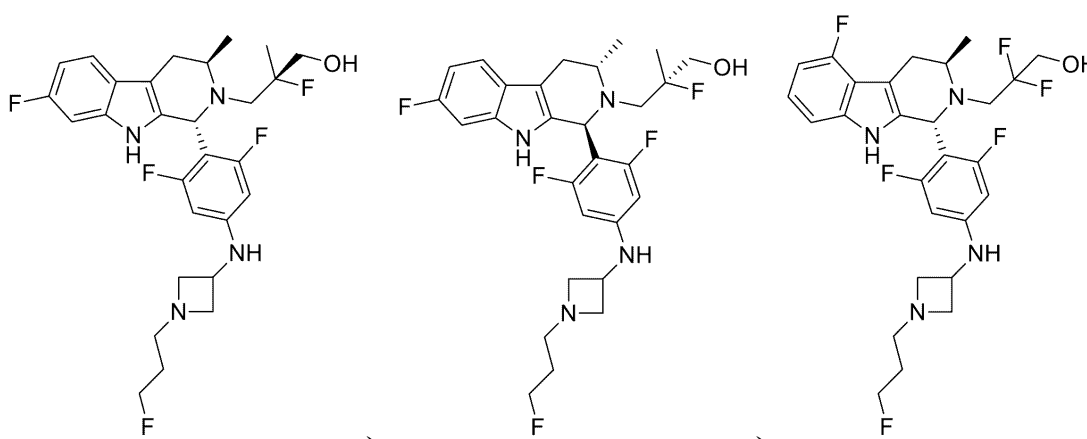
30

40

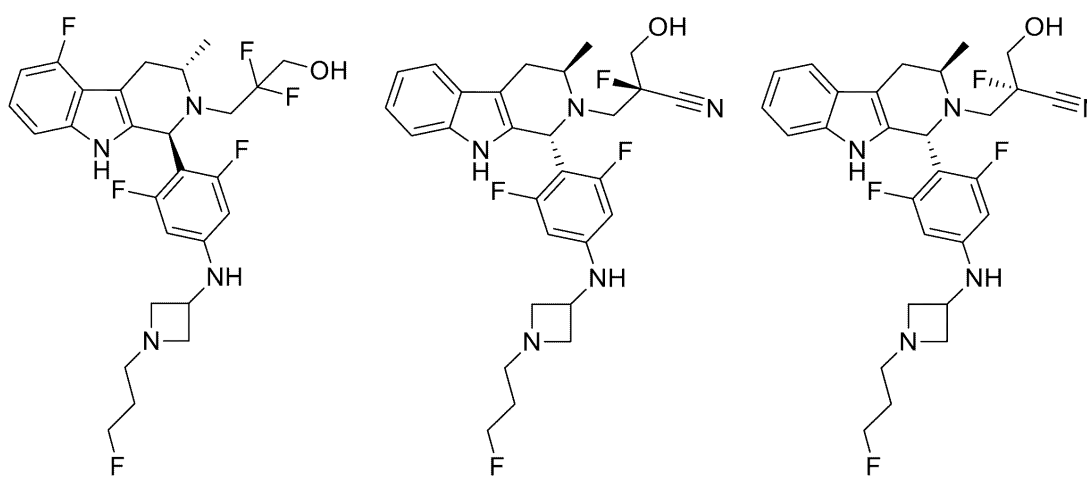
50



10



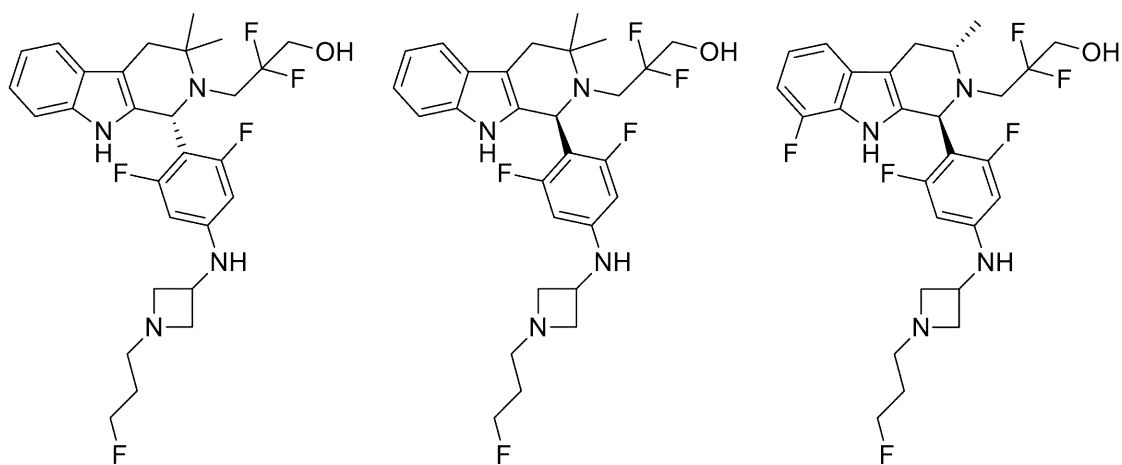
20



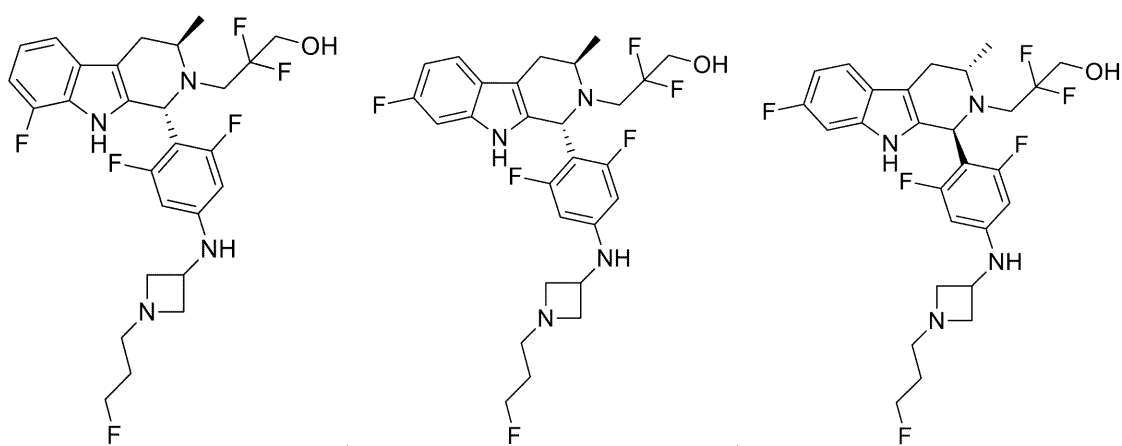
30

40

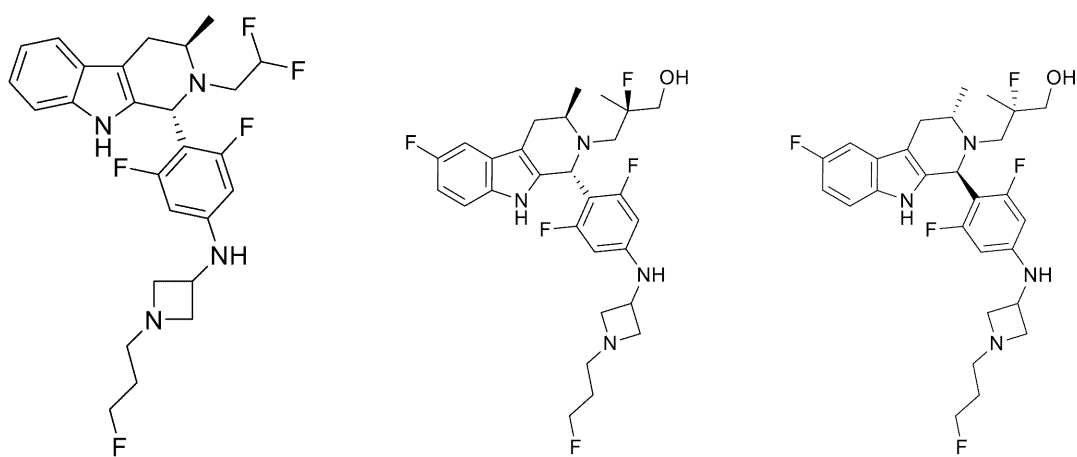
50



10



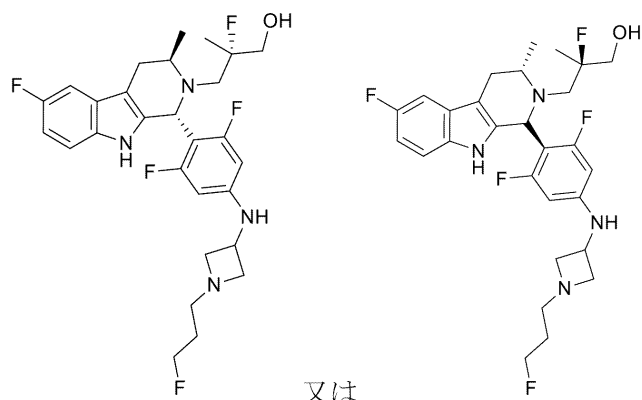
20



30

40

50

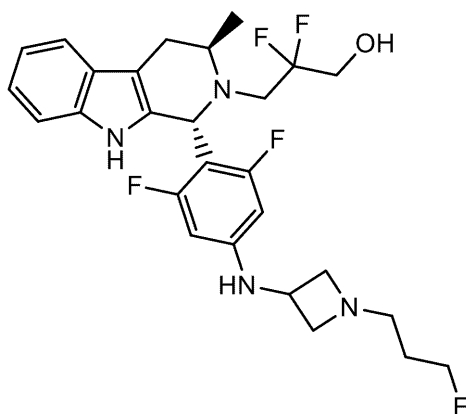


又は

若しくはその薬学的に許容される塩を有する、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 1】

化合物が式：



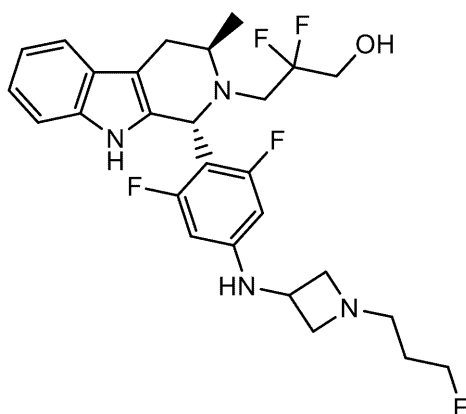
20

30

又はその薬学的に許容される塩を有する、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

式 ( 3 4 0 ) :



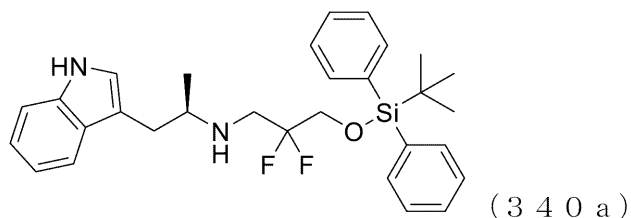
40

$$(3 \ 4 \ 0)$$

の化合物又はその薬学的に許容される塩を製造する方法であって、

(a) 塩基存在下、(2R)-1-(1H-インドール-3-イル)プロパン-2-アミンを[3-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ-2,2-ジフルオロ-

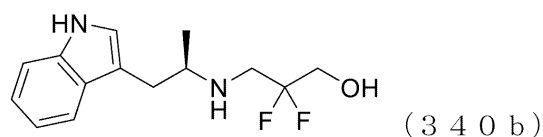
プロピル]トリフルオロメタンスルホネートと接触させ、それにより式(340a)；



の化合物を合成すること、

10

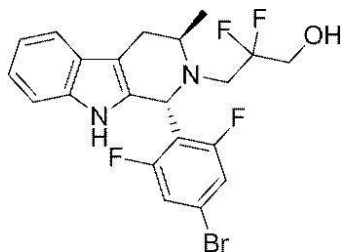
(b) 式(340a)の化合物を第四級アンモニウム塩と接触させ、それにより式(340b)；



の化合物を合成すること、

(c) 酸存在下、式(340b)の化合物を4-ブロモ-2,6-ジフルオロベンズアルデヒドと接触させ、それにより式(340c)；

20

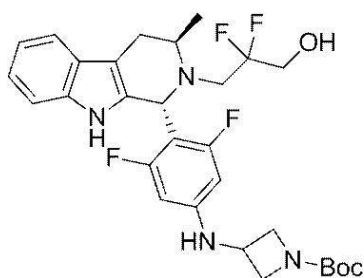


(340c)

の化合物を合成すること、

30

(d) パラジウム触媒存在下、式(340c)の化合物をtert-ブチル 3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレートと接触させ、それにより式(340d)；

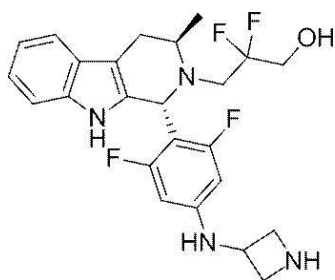


(340d)

の化合物を合成すること、

40

(e) 酸と接触させることにより式(340d)の化合物を脱保護し、それにより式(340e)；



( 3 4 0 e )

10

の化合物を合成すること、及び

( f ) 塩基存在下、式 ( 3 4 0 e ) の化合物を 1 - フルオロ - 3 - ヨードプロパンと接触させ、それにより式 ( 3 4 0 ) の化合物を合成すること、を含む方法。

【請求項 2 3】

工程 ( a ) の塩基が N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( D I P E A ) である請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

工程 ( b ) の第四級アンモニウム塩がテトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド ( T B A F ) である請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 5】

20

工程 ( c ) の酸が酢酸である請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 6】

反応がトルエン中で行われる請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

工程 ( d ) のパラジウム触媒が  $Pd_2(dba)_3$  である請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 8】

工程 ( e ) の酸が塩酸又は硫酸である請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 9】

酸が硫酸である請求項 2 8 に記載の方法。

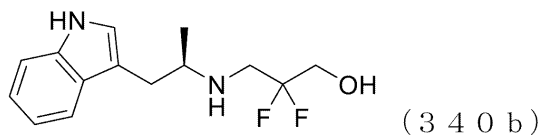
【請求項 3 0】

30

工程 ( f ) の塩基が N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( D I P E A ) である請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 1】

式：

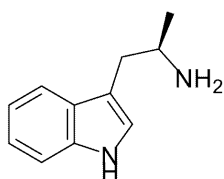


( 3 4 0 b )

の化合物又はその塩を製造するための方法であって、工程：

40

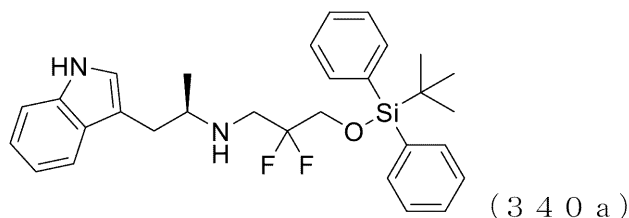
( a ) 塩基存在下、式：



の化合物を [ 3 - [ t e r t - ブチル ( ジフェニル ) シリル ] オキシ - 2 , 2 - ジフルオロ - プロピル ] トリフルオロメタンスルホネートと接触させ、それにより式 ( 3 4 0 a )

50

;



の化合物を合成すること、

10

( b ) 式 ( 3 4 0 a ) の化合物を第四級アンモニウム塩と接触させ、それにより式 ( 3 4 0 b ) の化合物を合成すること、を含む方法。

【請求項 3 2】

工程 ( a ) の塩基が N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( D I P E A ) である請求項 3 1 に記載の方法。

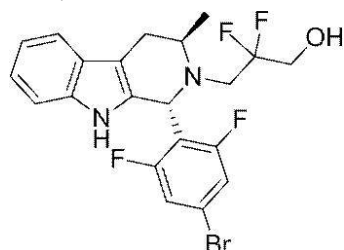
【請求項 3 3】

工程 ( b ) の第四級アンモニウム塩がテトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド ( T B A F ) である請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

式：

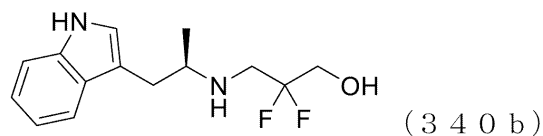
20



( 3 4 0 c )

の化合物を製造する方法であって、酸存在下、式 ( 3 4 0 b )

30

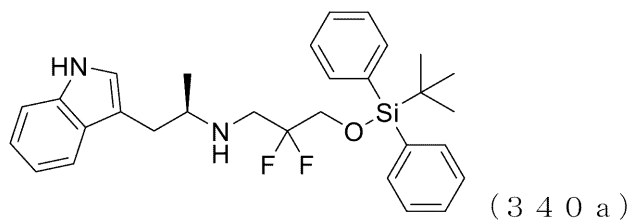


の化合物を 4 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロベンズアルデヒドと接触させ、それにより式 ( 3 4 0 c ) の化合物を合成すること、を含む製造方法。

【請求項 3 5】

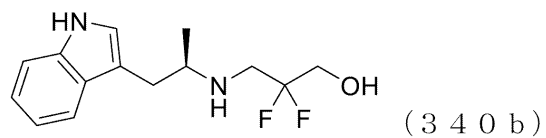
式：

40



又は

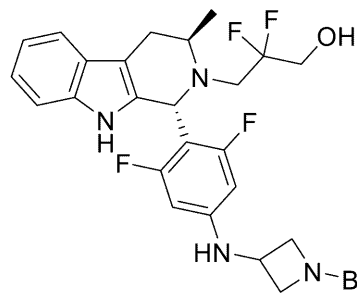
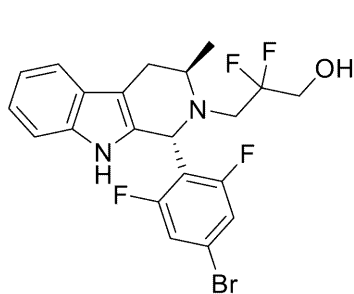
50



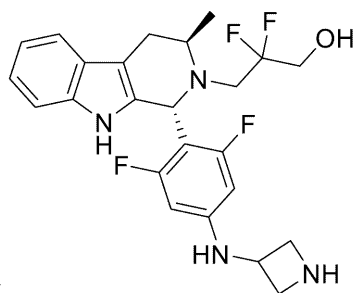
の化合物若しくはその塩。

【請求項36】

式：



10



20

は

の化合物若しくはその塩。

30

40

50