

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-502148

(P2020-502148A)

(43) 公表日 令和2年1月23日(2020.1.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 495/04 (2006.01)	C O 7 D 495/04 1 0 8	4 C O 2 3
C O 7 D 495/14 (2006.01)	C O 7 D 495/14 C S P E	4 C O 7 1
C O 7 D 333/36 (2006.01)	C O 7 D 333/36	4 H O 0 6
C O 7 B 51/00 (2006.01)	C O 7 B 51/00 F	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 38 頁)

(21) 出願番号	特願2019-532001 (P2019-532001)	(71) 出願人	306021192 エフ・ホフマンーラ・ロシュ・アクチュエン ゲゼルシャフト
(86) (22) 出願日	平成29年12月14日 (2017.12.14)		
(85) 翻訳文提出日	令和1年8月5日 (2019.8.5)		
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/082729		スイス、ツェハーー 4 0 7 0 バーゼル、グ レンツァッハーシュトラーセ 1 2 4 番
(87) 国際公開番号	W02018/109053	(74) 代理人	110002077 園田・小林特許業務法人
(87) 国際公開日	平成30年6月21日 (2018.6.21)		
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2016/110279	(72) 発明者	ブリス, フリッツ スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレン ツァッハーシュトラーセ 1 2 4, シー ／オー エフ. ホフマンーラ ロシュ ア クチュエンゲゼルシャフト
(32) 優先日	平成28年12月16日 (2016.12.16)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジアゼピン誘導体の製造のための方法

(57) 【要約】

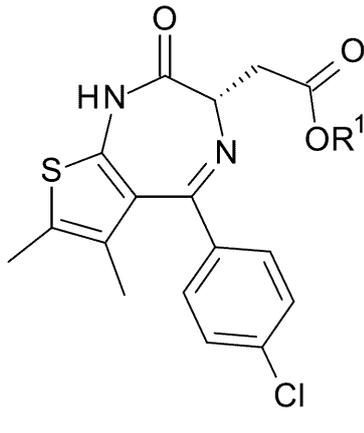
本発明は、明細書及び特許請求の範囲に定義されたジアゼピン誘導体の製造のための方法に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

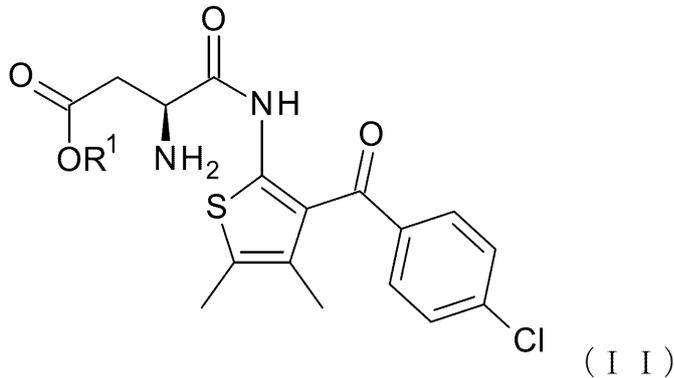
式 (I)



10

の化合物の製造のための方法であって：

(a) 少なくとも 70 : 30 のエナンチオマー比を有する式 (I I)



20

の化合物を、酸と反応させて式 (I) の化合物を得る工程、及び

(b) 酢酸イソプロピルから工程 (a) で得た式 (I) の化合物を結晶化する工程
を含み、R¹ がアルキルである、
方法。

30

【請求項 2】

工程 (a) の反応を、トルエン又は酢酸イソプロピル、特に酢酸イソプロピル中において行う、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

工程 (a) の反応の間に生成される水が、反応混合物から除去される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

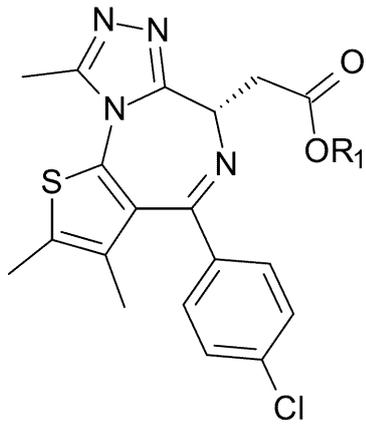
工程 (a) の酸が、酢酸、ギ酸又はメタンスルホン酸、特に酢酸である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 5】

(c) 請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を、クロロリン酸ジエチル、クロロリン酸ジフェニル又はビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド及び塩基と反応させること；

(d) 工程 (c) の生成物を、アセチルヒドラジドと反応させた後、室温を超える温度に加熱して式 (I - d)

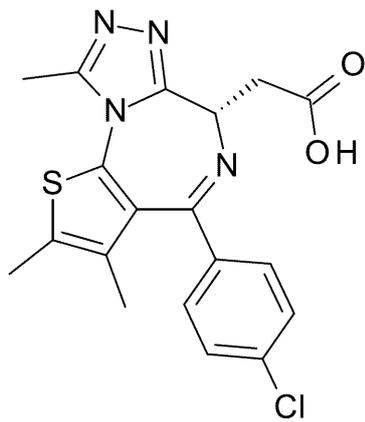


(I-d)

10

の化合物を得ること；及び

(e) 式 (I-d) の化合物のカルボキシル基を脱保護し、式 (I-e)



(I-e) ;

20

の化合物を得ること

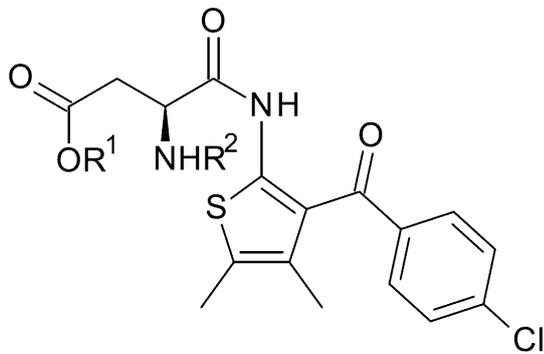
をさらに含み、 R^1 が請求項 1 に規定される通りである、
請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 6】

請求項 1 に記載の式 (II) の化合物が：

(f) 式 (III)



(III) ;

40

の化合物のアミノ基 $R^2 - NH -$ を脱保護すること

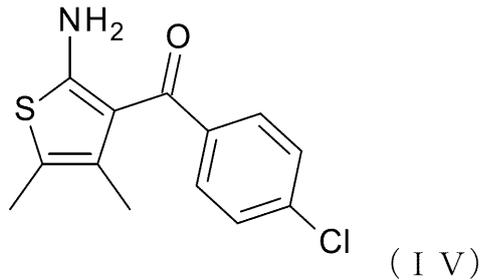
により調製され、 R^1 は請求項 1 に記載される通りであり、 R^2 はアミン保護基である、
請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

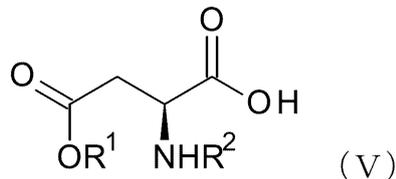
請求項 6 に記載の式 (III) の化合物が：

50

(g) 式 (IV)



の化合物又はその塩を、ペプチドカップリング剤及び任意選択的に塩基の存在下で、式 (V)



の化合物と反応させること

により調製され、 R^1 は請求項 1 に記載される通りであり、 R^2 は請求項 6 に記載される通りである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

ペプチドカップリング剤が、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 5 - クロロベンゾトリアゾリウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HCTU)、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 5 - クロロベンゾトリアゾリウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HCTU) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、N, N, N', N' - テトラメチル - O - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (HBTU)、N, N, N', N' - テトラメチル - O - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (HBTU) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HATU)、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HATU) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 又はプロパンホスホン酸無水物 (T3P)、特にプロパンホスホン酸無水物 (T3P) である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

工程 (g) の塩基が、ジイソプロピレルエチルアミン、N - メチルモルホリン、トリエチルアミン、ルチジン又はピリジン、特にピリジンである、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 10】

請求項 7 に記載の式 (IV) の化合物が：

(h) 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - オキシ - プロピオニトリルを、ブタン - 2 - オン、硫黄及び塩基の存在下で反応させて、式 (IV) の化合物を得る工程；

(i) 式 (IV) の化合物のシュウ酸塩を形成する工程；及び

(j) 式 (IV) のシュウ酸塩を結晶化する工程

により調製される、請求項 7 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

10

20

30

40

50

塩基が、モルホリン、ジエチルアミン又は 4 - ジメチルアミノピリジン (DMA P)、特に 4 - ジメチルアミノピリジン (DMA P) である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

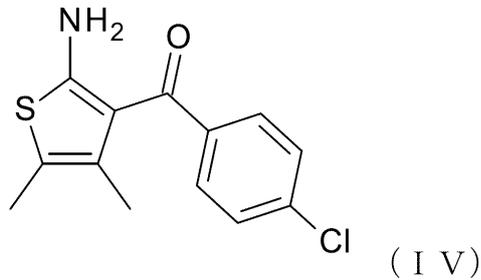
請求項 7 に記載の式 (IV) の化合物のシュウ酸塩が、水、アルコール、特にメタノール、エタノール又はイソプロパノール、エステル、特に酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸 n - ブチル又は酢酸 t - ブチル、アセトニトリル、ジクロロメタン又はクロロベンゼン、特にアセトニトリルから結晶化される、請求項 10 又は 11 に記載の方法。

【請求項 13】

請求項 6 に記載の式 (III) I の化合物の製造のための方法であって：

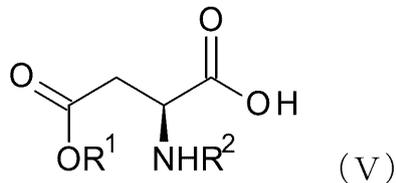
10

(g) 式 (IV)



の化合物を、ペプチドカップリング剤及び任意選択的に塩基の存在下で、式 (V)

20

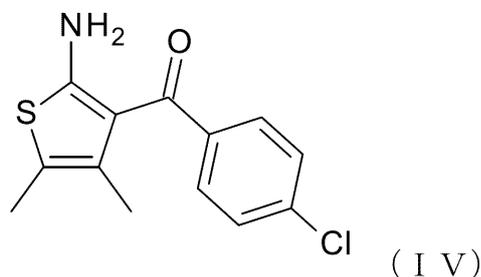


の化合物と反応させることを含み、ペプチドカップリング剤がプロパンホスホン酸無水物 (T3P) であり、R¹ は請求項 1 に記載される通りであり、R² は請求項 6 に記載される通りである、方法。

【請求項 14】

30

式 (IV)



の化合物の調製のための方法であって：

40

(h) 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - オキソ - プロピオニトリルを、ブタン - 2 - オン、硫黄及び塩基の存在下で反応させて、式 (IV) の化合物を得る工程；

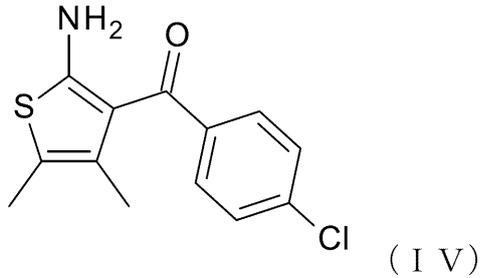
(i) 式 (IV) の化合物のシュウ酸塩を形成する工程；及び

(j) 式 (IV) の化合物のシュウ酸塩を結晶化する工程

を含む方法。

【請求項 15】

式 (IV)



の化合物の調製のための方法であって：

(h) 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - オキシ - プロピオニトリルを、ブタン - 2 - オン、硫黄及びDMA Pの存在下で反応させる工程を含む方法。 10

【請求項16】

請求項7に記載の式(IV)の化合物を精製するための方法であって、式(V)の化合物のシュウ酸塩を形成すること、及び前記塩を結晶化することを含む方法。

【請求項17】

請求項1に記載の式(I)の化合物を精製するための方法であって、酢酸イソプロピルから少なくとも70 : 30のエナンチオマー比を有する式(I)の化合物を結晶化することを含む方法。

【請求項18】 20

R¹がtert - ブチルである、請求項1から17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

R²がFmocである、請求項6から18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

請求項1から19のいずれか一項に記載の方法により製造される化合物。

【請求項21】

上に記載の発明。

【発明の詳細な説明】

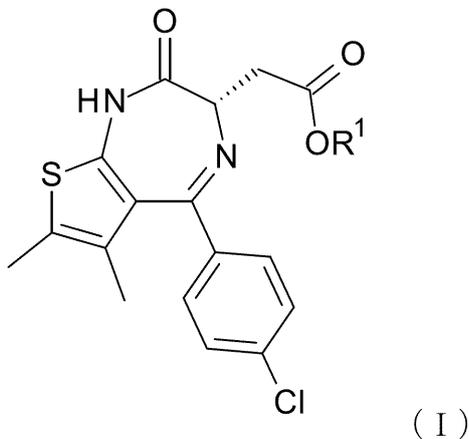
【技術分野】

【0001】 30

本発明は、ジアゼピン誘導体の製造に関する。

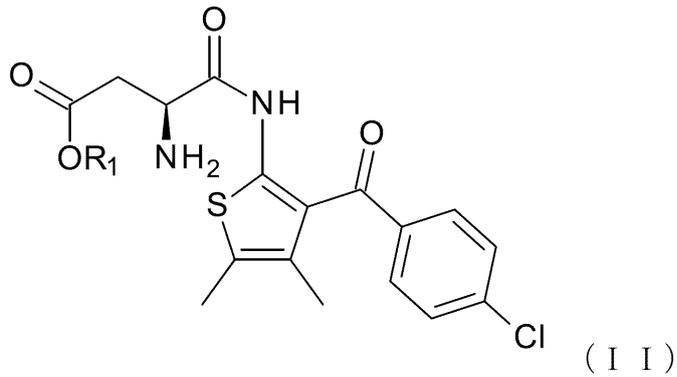
【0002】

本発明は、特に、式(I)



の化合物の製造のための方法であって：

(a) 少なくとも70 : 30のエナンチオマー比を有する式(II)



10

の化合物を、酸と反応させて式 (I) の化合物を得る工程、及び

(b) 酢酸イソプロピルから工程 (a) で取得した式 (I) の化合物を結晶化する工程を含み、

R^1 がアルキルである、方法に関する。

【 0 0 0 3 】

R^1 は、有利には *tert* - ブチルである。

【 0 0 0 4 】

工程 (a) では、上記に規定される式 (I I) の化合物のエナンチオマー比は、例えばおよそ 70 : 30 から 100 : 0 でありうる。

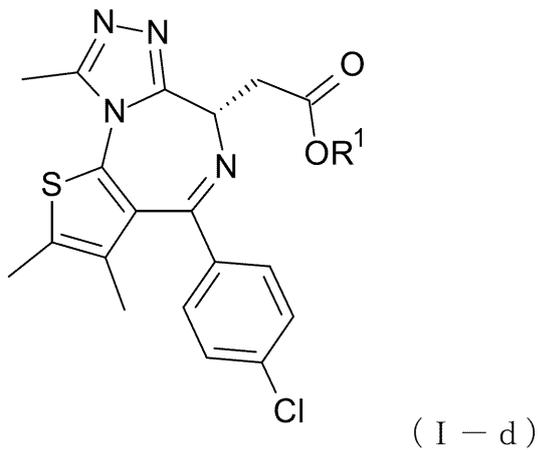
20

【 0 0 0 5 】

本発明はさらに、

(c) 上記に規定される式 (I) の化合物を、クロロリン酸ジエチル、クロロリン酸ジフェニル又はビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド、及び塩基と反応させること；

(d) 工程 (c) の生成物を、アセチルヒドラジドと反応させた後、室温を超える温度に加熱して式 (I - d)

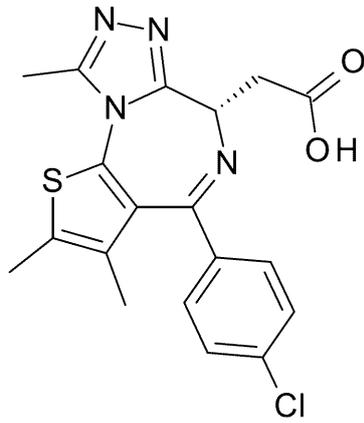


30

の化合物を得ること；及び

(e) 式 (I - d) の化合物のカルボキシル基を脱保護し、式 (I - e)

40



(I - e)

10

の化合物を得ること
をさらに含み、

R¹が上記に規定される通りである、方法に関する。

【背景技術】

【0006】

式(I - e)の化合物は、生物学的に活性な化合物の合成に有用なビルディングブロックである(E P 0 9 8 9 1 3 1 B 1、米国特許第5 7 1 2 2 7 4号、国際公開第2 0 1 5 / 1 3 1 1 1 3号、P. Filippakopoulos at al, Nature 2010, 468, 1067)。しかしながら、式(I)の化合物の製造に利用可能な方法は満足のゆくものではない(E P 0 9 8 9 1 3 1 B 1、Tetrahedron Letters 2015, 56, 3454-3457)。特に、ラセミ化が複数の工程で発生し、古典的な解決を必須とし、それによって収率の損失が生じる。さらに、式(I - e)の化合物のための既知のキラル分割剤であるシンコニジンは、高価で、技術的なスケールでは容易に入手できず、且つ毒性に関する問題を呈する。

20

【発明の概要】

【0007】

したがって、式(I - e)の化合物の製造のための高収率の方法が必要とされた。

【0008】

この課題は、驚くべきことに、化学式(I)の化合物を提供する本発明の方法と、したがって続いて得られるエナンチオマー的に純粋な形態の式(I - e)の生成物によって解決された。

30

【0009】

本発明による方法は、高価なビルディングブロックのキラル情報の損失を最小限に抑え、結晶化により生じる望ましくない光学異性体をすべて除去することを可能にし、したがって古典的なシンコニジンによる分割工程を回避する。

【0010】

本発明により、方法全体を通してキラル分割を行わない、少なくとも92 : 8のエナンチオマー比を有する(I - e)の化合物の製造のための方法が可能になる。本発明はさらに、出発物質(式(I)の化合物)がエナンチオマー的に純粋であるとき、キラル分割なしで、エナンチオマー的に純粋な形態での式(I - e)の化合物の製造のための方法を提供する。したがって、本発明は、方法全体を通してキラル分割を行わない、92 : 8から100 : 0のエナンチオマー比を有する式(I - e)の化合物の製造のための方法を提供する。

40

【0011】

驚くべきことに、工程(b)において、式(I)の化合物のラセミ混合物が結晶化の間に溶液中に残る一方、エナンチオマー的に純粋な式(I)の化合物が結晶化し、したがって過により単離できることがわかった。したがって、式(II)の前駆体化合物が中程度のエナンチオマー純度しか保有しないときであっても、式(I)の化合物はエナンチオ

50

マー的に純粋な形態で調製することができる。

【0012】

本発明は、酢酸イソプロピルから少なくとも70：30のエナンチオマー比を有する式(I)の化合物を結晶化することを含む、式(I)の化合物を精製するための方法にも関する。

【0013】

本発明の方法では、精製された式(I)の化合物が溶液から結晶化する。ラセミ体は水溶液中に残り、母液中へと除去される。精製された式(I)の化合物は、ろ過により収集することができる。

【0014】

本明細書において、用語「アルキル」は、単独で又は組み合わせて、1から8個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖アルキル基、特に1から6個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖アルキル基、具体的には1から4個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味する。直鎖及び分枝鎖C₁-C₈アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、異性体ペンチル、異性体ヘキシル、異性体ヘプチル及び異性体オクチル、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル及びペンチルである。アルキルの特定の例はtert-ブチルである。

【0015】

用語「ペプチドカップリング剤」は、カルボン酸から活性エステルを生成するために、例えばペプチドカップリング化学に使用される試薬を指す。ペプチドカップリング剤の例はDCC、DIC、EDC、BOP、PyBOP、PyAOP、PyBrop、BOP-Cl、HATU、HBTU、HCTU、TATU、TBTU、HCTU、TOTU、COMU、TDBTU、TSTU、TNTU、TPTU、TSTU、TNTU、TPTU、DEPBT、CDI、及び後述するものである。上記頭字語の定義は、当業者に周知である。

【0016】

用語「保護基」は、その後の化学反応での化学的選択性を得るために、官能基の化学修飾によって分子に導入される基を意味する。

【0017】

出発物質又は式(I)の化合物の一つが、安定でない又は一又は複数の反応工程の反応条件下で反応性である一又は複数の官能基を含む場合、適切な保護基(例えば、“Protective Groups in Organic Chemistry” by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New Yorkに記載されているもの)を、当技術分野で周知の方法を適用する重要な工程の前に導入することができる。このような保護基は、合成の後の段階で、前記文献に記載される標準的な方法を用いて除去することができる。

【0018】

「アミン保護基」又は「アミン保護基」という用語は、アミノ基の保護基を表す。アミン保護基の例は、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、アリルカルバメート(Alloc)、ビニルカルバメート(Alloc)、t-ブチルカルバメート(BOC)、ホルムアミド、アセトアミド(又はクロロアセチル、トリフルオロアセチル又はフェニルアセチルといった様々に置換されたアセトアミド)、アリアルアミド、シリル、ジベンジル、並びに様々に置換されたアルキルスルホンアミドである。Fmocはアミノ基の特定の保護基である。適切なアミン保護基とその形成及び切断方法は、Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 and in T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999, and 2nd edition, 1991に記載されている。特定のアミン保護基はFmocである。

【0019】

「室温」は、例えばおおよそ20 とすることができる。

【0020】

10

20

30

40

50

本明細書では、以下の略語が使用される。DCM = ジクロロメタン、EA = 酢酸エチル、THF = テトラヒドロフラン、DMF = ジメチルホルムアミド、t-Boc = tert-ブチルオキシカルボニル、Fmoc = 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル。

【0021】

本発明による方法は、エナンチオマー的に純粋な形態での式(I)の化合物の初めての合成を提供する。

【0022】

工程(a)の反応の間に生成される水は、蒸留によって反応混合物から除去することができ、除去された溶媒/水混合物は、新しい溶媒、特に酢酸イソプロピルで置き換えることができる。

10

【0023】

工程(a)における水の除去は、ディーンスターク装置を用いて、又は溶媒の共沸蒸留と新しい溶媒の充填により、行うことができる。

【0024】

水の除去は、有利には、工程(a)の反応を強制的に完了させる。

【0025】

式(II)の化合物は、塩、例えば酸で形成された塩として、工程(a)の開始時に使用することができる。酸を含む塩が使用される場合、工程(a)の前に、式(II)の化合物の塩を、塩基、例えば K_2CO_3 により処理し、式(II)の遊離塩基化合物を得る。

20

【0026】

工程(a)の酸は、例えば酢酸、ギ酸又はメタンスルホン酸とすることができ、有利には酢酸である。

【0027】

工程(a)の反応は、有利には、トルエン及び酢酸イソプロピルから選択される溶媒、特に酢酸イソプロピル中において行うことができる。

【0028】

工程(b)の結晶化は、有利には、酢酸イソプロピルから行われる。

【0029】

工程(a)の反応と、その後の工程(b)の結晶化は、有利には、溶媒としての酢酸イソプロピル中において行うことができる。

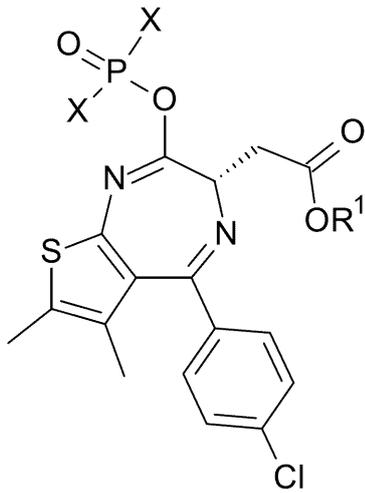
30

【0030】

式(I)の化合物は、特にエナンチオマー的に純粋な形態において、結晶化し、その後ろ過によって単離することができ、一方望ましくない光学異性体は、母液中にラセミ混合物として除去される。

【0031】

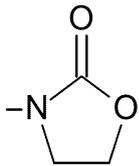
工程(c)の反応により、式(I-c)



(I-c)

10

[式中、X は - OEt、- OPh 又は

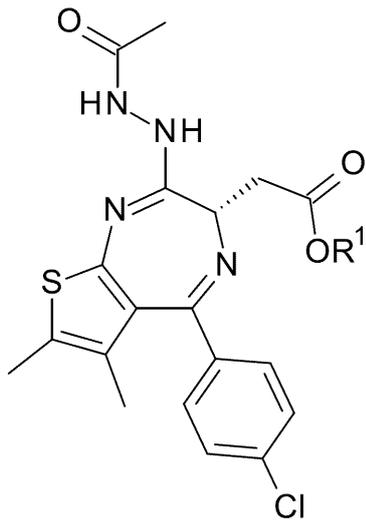


20

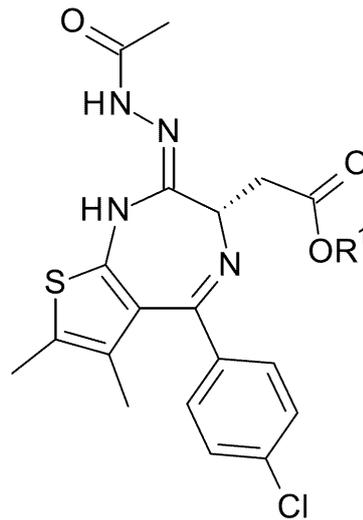
であり、R¹ は上記に規定される通りである]
の化合物が生成される。

【 0032 】

工程 (d) は、式 (I-d') 又は互変異性体 (I-d'')



(I-d')



(I-d'')

30

40

[式中、R¹ は上記に規定される通りである]
の中間体を介して式 (I-d) の化合物を生成する。

【 0033 】

式 (I-d') 及び / 又は (I-d'') の化合物は、上昇した温度で、即ち室温を上回る温度で式 (I-d) の化合物へと環化する識別可能な中間体である。

【 0034 】

工程 (c) は、ラセミ化が観察されていない例えば - 78 から室温の温度で行うことができる。

【 0035 】

工程 (d) では、工程 (c) の生成物とアセチルヒドラジドとの反応を、有利には - 7

50

8 から 20 の温度で行うことができる。

【0036】

室温を上回る温度での工程 (d) の加熱は、有利には、25 から 100 の温度で行うことができる。これにより、反応が強制的に完了する。

【0037】

工程 (c) の生成物は粗生成物として工程 (d) で使用することができる。

【0038】

工程 (d) の生成物は、粗生成物として工程 (e) で使用することができる。

【0039】

式 (I - e) の化合物は、有利には、工程 (c) 及び (d) の後に形成された中間生成物を単離又は精製することなく得ることができる。

10

【0040】

工程 (c) の塩基は、有利には、カリウム tert - ペントキシド、カリウム tert - ブトキシド、水素化ナトリウム、リチウム tert - ペントキシド、リチウム tert - ブトキシド、ナトリウム tert - ペントキシド又はナトリウム tert - ブトキシド、さらに詳細にはカリウム tert - ペントキシドとすることができる。

【0041】

工程 (e) では、式 (I - d) の化合物のカルボキシル基の脱保護は、R¹ を水素原子に変換することからなる。

【0042】

工程 (e) は、工程 (d) の生成物を酸又は塩基と反応させることによって行うことができる。

20

【0043】

工程 (e) の酸は、特に R¹ が tert - ブチルであるとき、有利にはトリフルオロ酢酸とすることができる。

【0044】

工程 (e) の塩基は、特にメタノール又はメタノール / 水混合物のような溶媒中において、有利には水酸化ナトリウムとすることができる。

【0045】

LiOH 及び Cs₂CO₃ も、工程 (e) において使用することができる。

30

【0046】

工程 (e) は、例えば有利には、工程 (d) の生成物を水とメタノールの混合物中において水酸化ナトリウムと反応させることにより実施することができる。

【0047】

例えば、式 (I - e) の化合物を、イソプロパノールと n - ヘプタンの混合物からの結晶化により工程 (e) の後で単離することができる。

【0048】

驚くべきことに、当技術分野において記載されてきたことに反して、工程 (c) の反応が、ラセミ化をほとんど伴わずに、-10 を上回る温度で行うことができることが分かった。気温が 20 の場合でも、ラセミ化はほとんど又はまったく観察されなかった。したがって、工程 (c) は、-10 未満又は室温未満に冷却することなく、特に例えば 20 未満に冷却することなく行うことができる。このように、工程 (c) は、約 -78 から 25 の温度、特に約 0 ~ 20、特に室温で行うことができる。

40

【0049】

工程 (c) の温度は、有利には、室温、例えば約 20 又は約 25 とすることができる。

【0050】

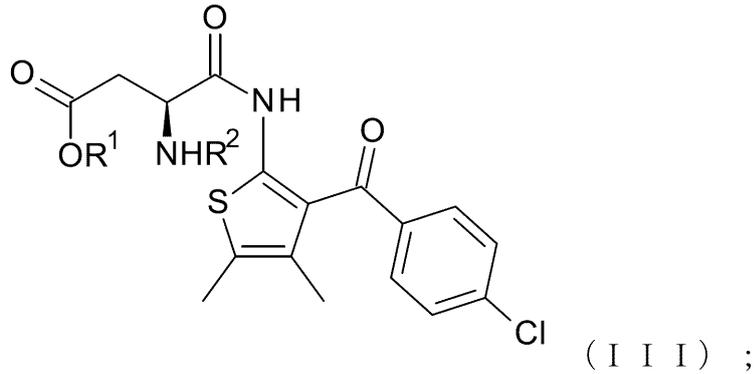
工程 (d) 及び (e) においても、ラセミ化は観察されなかった。

【0051】

本発明はさらに、式 (II) の化合物が：

50

(f) 式 (I I I)



10

[式中、 R^1 は上記に規定される通りであり、 R^2 はアミン保護基である] の化合物のアミノ基 $R^2 - NH -$ の脱保護により調製される、本発明による方法に関する。

【 0 0 5 2 】

R^2 は、有利には Fmoc である。

【 0 0 5 3 】

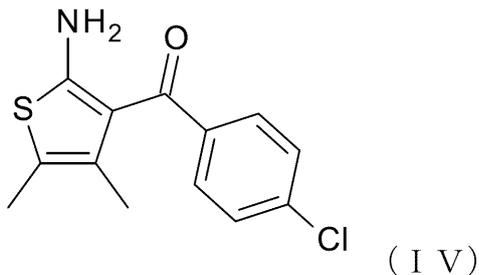
Fmoc がアミン保護基として使用される場合、式 (I I I) の化合物のアミノ基 $R^2 - NH -$ の脱保護は、有利には、式 (I I I) の化合物と、二次アミン、特にピペラジン、ピペリジン、モルホリン又はピロリジン、特にピペラジンとを反応させることにより実施されうる。

20

【 0 0 5 4 】

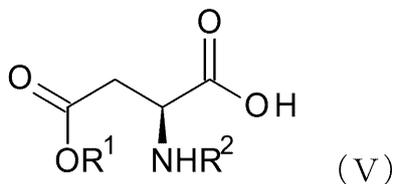
この発明はさらに、上記の式 (I I I) の化合物が：

(g) 式 (I V)



30

の化合物を、ペプチドカップリング剤、及び任意選択的に塩基の存在下で、式 (V)



40

[式中、 R^1 及び R^2 は上記に規定される通りである] の化合物と反応させることにより調製される、本発明による方法に関する。

【 0 0 5 5 】

式 (I I I) の化合物は、有利には、単離されない。

【 0 0 5 6 】

工程 (g) のペプチドカップリング剤は、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 5 - クロロベンゾトリアゾリウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HCTU)、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 5 - クロロベンゾトリアゾリウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HCTU) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、N, N, N', N' - テトラメチル - O - (1 H - ベンゾトリアゾール

50

- 1 - イル)ウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (HBTU)、N, N, N', N' - テトラメチル - O - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル)ウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (HBTU) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HATU)、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HATU) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 又はプロパンホスホン酸無水物 (T3P)、特に1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 5 - クロロベンゾトリアゾリウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HCTU) 又はプロパンホスホン酸無水物 (T3P) とすることができる。

10

【0057】

工程 (g) の塩基は、有利には、ジイソプロピレルエチルアミン、N - メチルモルホリン、トリエチルアミン、ルチジン又はピリジン、特にピリジンである。

【0058】

工程 (g) のカップリング条件の例は、HCTU / THF、HCTU / HOBt / THF、HBTU / HOBt / DCM、HBTU / HOBt / THF、HBTU / DCM、HATU / DMF、HATU / THF、HATU / HOBt / DMF、PyBOP / HOBt / DCM、PyBOP / DMF 又は T3P / ピリジン / EA でありうる。

20

【0059】

工程 (g) の反応は、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、及び酢酸エチルから選択される溶媒、特に酢酸エチル中で行うことができる。

【0060】

工程 (g) の反応では、ペプチドカップリング剤は、より有利にはプロパンホスホン酸無水物 (T3P) であり、塩基は有利にはピリジンであり、溶媒は有利には酢酸エチルである。

【0061】

工程 (g) の反応では、ペプチドカップリング剤は、有利にはプロパンホスホン酸無水物 (T3P) であり、塩基は、有利にはピリジンである。

30

【0062】

工程 (g) の反応では、ペプチドカップリング剤は、有利には HCTU であり、塩基は有利にはピリジンである。

【0063】

工程 (g) の反応では、ペプチドカップリング剤は、有利には HCTU であり、塩基は有利にはピリジンであり、溶媒は有利には酢酸エチルである。

【0064】

驚くべきことに、工程 (g) のカップリング剤 T3P 又は HCTU、特に T3P は、式 (IV) の化合物に対して最高のエナンチオマー純度を提供することが分かった。

40

【0065】

本発明はさらに、式 (IV) の化合物が：

(h) 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - オキシ - プロピオニトリルを、ブタン - 2 - オン、硫黄及び塩基の存在下で反応させて、式 (IV) の化合物を得る工程；

(i) 式 (IV) の化合物のシュウ酸塩を形成する工程；及び

(j) 式 (IV) のシュウ酸塩を結晶化する工程

により調製される、本発明による方法に関する。

【0066】

工程 (h) の塩基は、有利には、モルホリン、ジエチルアミン又は 4 - ジメチルアミノ

50

ピリジン (DMAP)、特に 4 - ジメチルアミノピリジン (DMMP) である。

【0067】

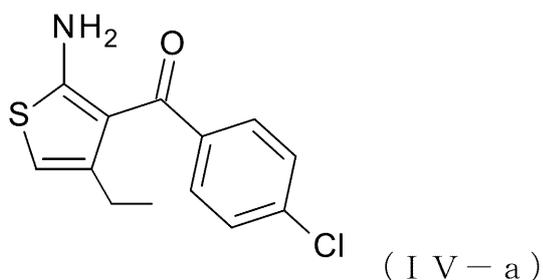
DMAP は、0.2 から 2 当量の量で、より有利には準化学量論的な量、即ち 1 当量未満で使用することができる。

【0068】

式 (IV) の化合物のシュウ酸塩は、水、アルコール (例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール)、エステル (例えば酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸 n - ブチル、酢酸 t - ブチル)、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロベンゼンといった様々な溶媒から、特にアセトニトリルから結晶化することができる。

【0069】

驚くべきことに、式 (IV) の化合物のシュウ酸塩の形成とその結晶化により、反応において不可避免的に併せて形成される望ましくないゲバルトエチル異性体 (IV - a)



の除去が可能であることがわかった。このように、本発明の方法は、式 (IV) の化合物を高純度で調製することができる。

【0070】

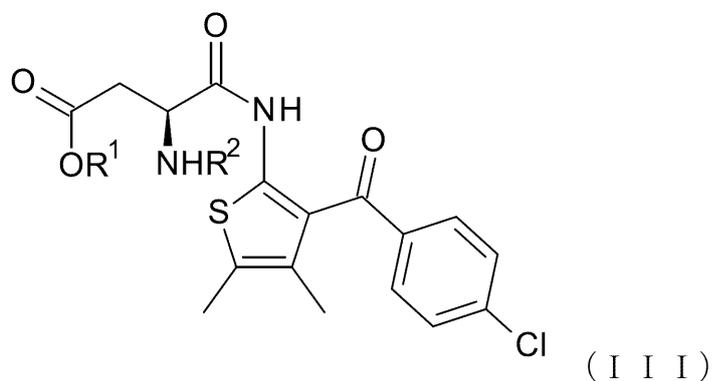
本発明は、式 (IV) の化合物のシュウ酸塩を形成すること、及び前記塩を結晶化することを含む、上記に規定される式 (IV) の化合物を精製するための方法にも関する。

【0071】

式 (IV) の化合物のシュウ酸塩の上述の結晶化条件を、便利に使用することができる。

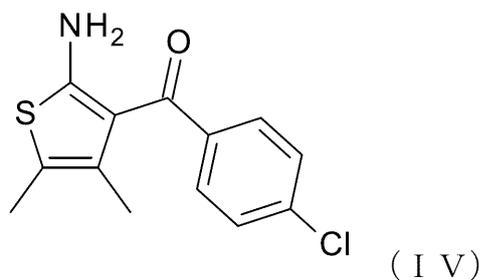
【0072】

本発明はさらに、式 (III)

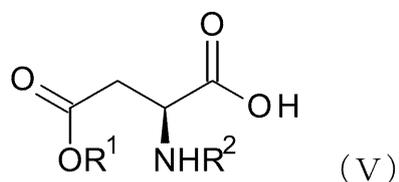


の化合物の製造のための方法であって、

(g) 式 (IV)



の化合物を、ペプチドカップリング剤及び任意選択的に塩基の存在下で、式(V)



の化合物と反応させることを含み、ペプチドカップリング剤はプロパンホスホン酸無水物(T3P)であり、R¹及びR²は上記で規定される通りである、方法に関する。

【0073】

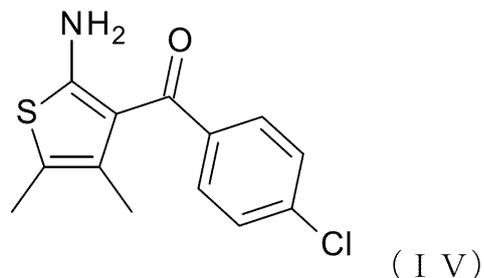
工程(g)の塩基は有利にはピリジンである。

【0074】

工程(g)の溶媒は有利には酢酸エチルである。

【0075】

本発明はまた、式(IV)



の化合物の調製のための方法であって：

(h) 3-(4-クロロ-フェニル)-3-オキソ-プロピオニトリルを、ブタン-2-オン、硫黄及び塩基の存在下で反応させて、式(IV)の化合物を得る工程；

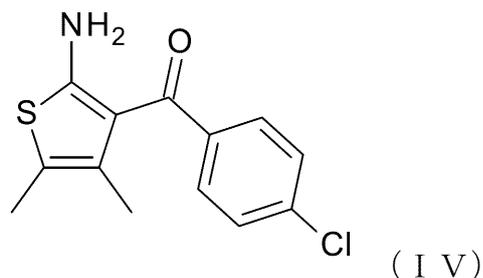
(i) 式(IV)の化合物のシュウ酸塩を形成する工程；及び

(j) 式(IV)の化合物のシュウ酸塩を結晶化する工程

を含む方法に関する。

【0076】

本発明はまた、式(IV)



の化合物の調製のための方法であって：

(h) 3-(4-クロロ-フェニル)-3-オキソ-プロピオニトリルを、ブタン-2-オン、硫黄及びDMA Pの存在下で反応させて、式(IV)の化合物を得る工程

を含む方法に関する。

【0077】

本発明はさらに、特に上記に規定された式(I-e)の化合物の製造のための方法であって、

(c1) 上記に規定される式(I)の化合物を、クロロリン酸ジエチル、クロロリン酸ジフェニル又はビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド、及び塩基と、-10を上回る温度で反応させる工程；

(c2) 式(II)の化合物をビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド及び塩基と反応させる工程；又は

(c3) 少なくとも92:8のエナンチオマー比を有する式(II)の化合物を、クロロリン酸ジエチル、クロロリン酸ジフェニル又はビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド、及び塩基と反応させる工程；

(d) 工程(c1)から(c3)のいずれか一つの生成物を、アセチルヒドラジドと反応させ、任意選択的に続いて室温より高い温度に加熱することにより、式(I-d)の化合物を得る工程；並びに

(e) 式(I-d)の化合物のカルボキシル基を脱保護し、上記に規定した式(I-d)の化合物を得る工程

を含む方法に関する。

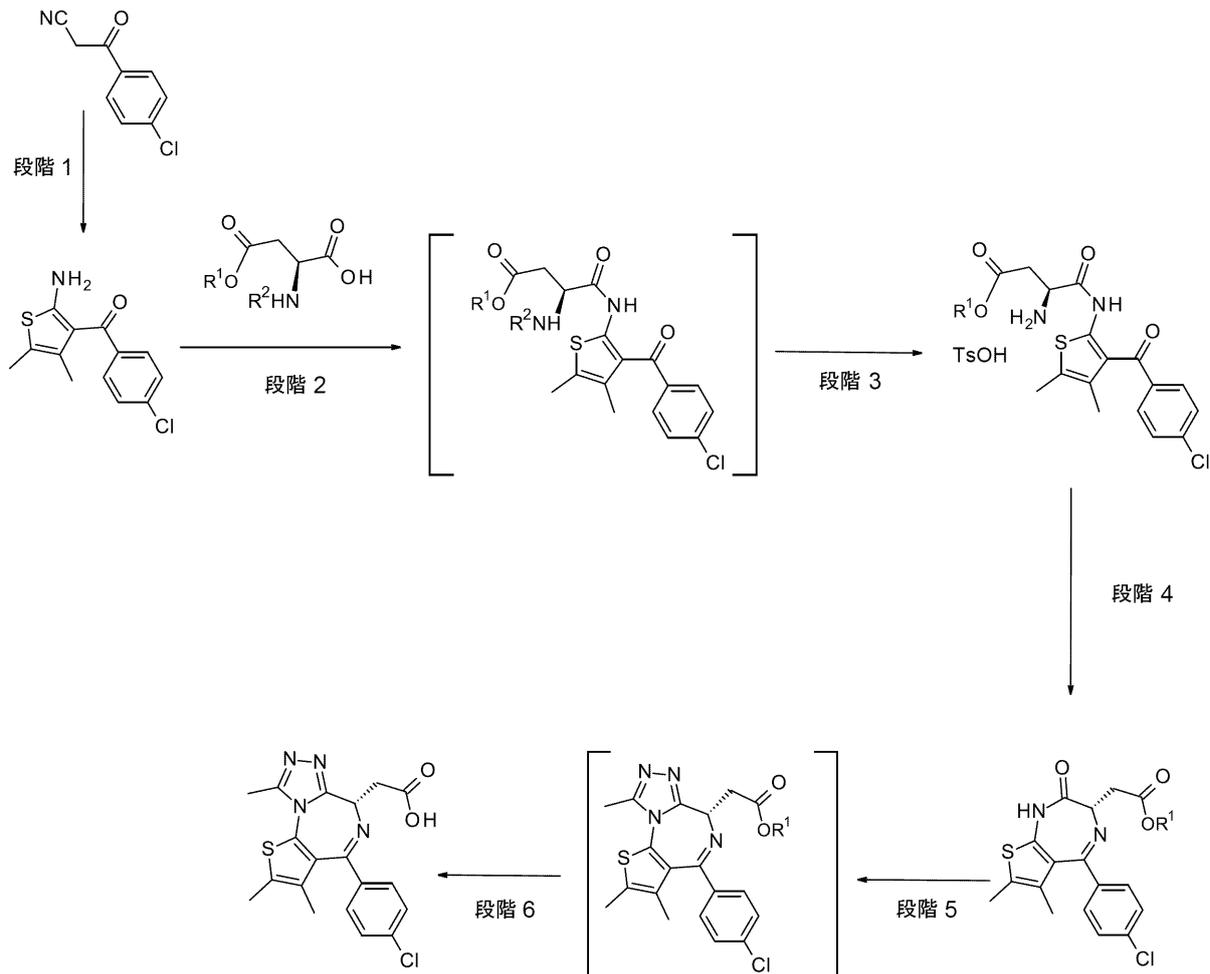
【0078】

本発明はまた、本発明の方法により製造された化合物に関する。

【0079】

発明の方法は、以下のスキームにより実施することができる。

スキーム1



10

20

30

40

50

【0080】

スキーム1では、R¹及びR²は上記に規定される通りである。

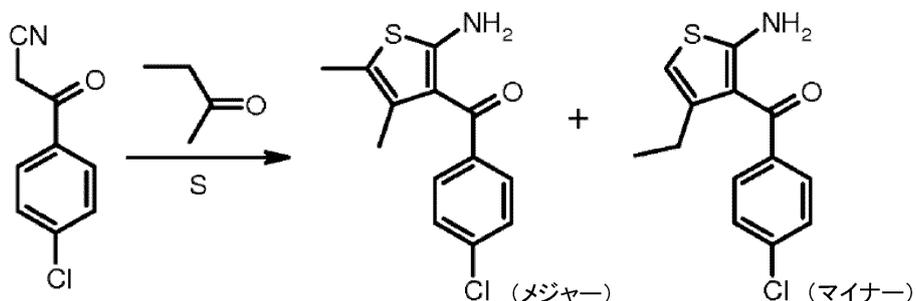
【0081】

ここより、本発明を、限定的性質を持たない以下の実施例により説明する。

【実施例】

【0082】

段階1：(2-アミノ-4,5-ジメチル-3-チエニル)-(4-クロロフェニル)メタノンの調製



10

【0083】

実施例1.1：モルホリンを使用する場合

この物質は、活性化パートナーとしてのモルホリンを使用して(例：国際公開第2015/156601号、同第2015/131113号、Angewandte Chemie, International Edition (2013), 52, 14060-14064, Journal of Biological Chemistry (2012), 287, 28840-28851、国際公開第2011/143660号、Nature (2010), 468, 1067-1073&米国特許第6323214号)又はジエチルアミン(2009/06301)を用いて調製された。すべての報告において、この生成物はクロマトグラフィーと、その後の再結晶化によって精製され、副生成物としてのエチル異性体への言及はどこにも記録されていない。

20

【0084】

シュウ酸塩を介した精製

メタノール(50ml)中に、クルードなアミノチオフェン(5.0g、19mmol)及びシュウ酸(1.7g、1当量)を取った。明るいオレンジ色の懸濁液を加熱還流させて暗赤色の溶液を生成し、次いで常温に冷却した。形成された褐色の懸濁液を、45/250~25mbのロータリーエポレーターでエポレートし、クルードなシュウ酸塩を、45/25mbarで4時間乾燥させ、黄色-オレンジ色の結晶性固体(6.2g、GC：生成物87%、エチル異性体13%)を得た。

30

【0085】

a)シュウ酸塩(3.0g)をアセトニトリル(30ml、10x v/w)に溶解し、褐色の懸濁液を加熱還流した。生成された赤色の溶液を、冷却し、25で1時間撹拌した。生じた褐色の懸濁液をろ過し、精製された生成物をジクロロメタン(4ml)で洗浄した。回収された塩を45/25mbarで3時間乾燥させ、ろ液をエポレートした。

40

収率：1.4gの黄色の固体のGC(面積)：生成物99%、エチル異性体1%

ろ液：1.6gの褐色の固体のGC(面積)：生成物71%、エチル異性体25%。ろ液から得られた物質をアセトニトリル(15ml)中に再懸濁し、加熱還流した。25に冷却した後、赤色の溶液に上から精製塩を播き、0~5に冷却して1時間撹拌した。沈殿物をろ過し、ジクロロメタン(3ml)で洗浄し、単離された物質を45/25mbarで3時間乾燥させた。ろ液をエポレートした。

収率：0.2gの黄色の固体のGC(面積)：生成物97%、エチル異性体3%

ろ液：1.3gの褐色の樹脂のGC(面積)：生成物58%、エチル異性体26%

【0086】

第1の精製塩を、酢酸エチル(25ml)と1Nの水酸化ナトリウム水溶液(25ml

50

)との間で分配した。有機相を分離し、水(25 ml)で洗浄した。酢酸エチル(25 ml)を用いて水性相を抽出した。混合有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、45 / 25 mbでエバポレートした。

収率: 1.2 gの黄色の固体のGC(面積): 生成物99%、エチル異性体1%(平均回収率40~45%)。

【0087】

b)代替的に、シュウ酸塩(3.2 g)をアセトニトリル(48 ml、15 x v/w)に溶解し、懸濁液を加熱還流した。生成された溶液を、冷却し、25 で1時間、0~5 でさらに0.5時間撹拌した。生成物をろ過し、ジクロロメタン(5 ml)で洗浄した。塩を45 / 25 mbで3時間乾燥させた。ろ液をエバポレートした。

収率: 1.7 gの黄色の固体のGC(面積): 生成物~100%、微量のエチル異性体(<0.5%)

ろ液: 1.4 gの褐色の固体のGC(面積): 生成物67%、エチル異性体28%

【0088】

第1の精製塩を、酢酸エチル(25 ml)と1Nの水酸化ナトリウム水溶液(25 ml)とに分配した。有機相を分離し、水(25 ml)で洗浄した。水性相を酢酸エチル(25 ml)を用いて抽出し、次いで混合有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、45 / 25 mbでエバポレートした。

収率: 1.5 gの黄色の固体のGC(面積): 生成物>99.5%、エチル異性体<0.5%(平均回収率45~50%)

【0089】

実施例1.2: DMA Pを使用する場合

エタノール(48.0 kg)中の2-ブタノン(3.2 kg)に対し、4-クロロベンゾイルアセトニトリル(6.0 kg)、4-ジメチルアミノピリジン(1.0 kg)、及び硫黄(1.20 kg)を順次添加した。混合物を窒素雰囲気下で25 で3時間、次いで75 で18時間撹拌した。活性炭(0.3 kg)を暗色の溶液に添加し、0.5時間撹拌した後、高温の混合物をろ過し、残留物をエタノール(5.0 kg)で洗浄し、ろ過液を水(90.0 kg)に注ぎ、20~30 に維持して生成物を沈殿させた。2時間撹拌を継続した後5 にし、その後懸濁液をろ過した。ろ過ケーキを、水(12.0 kg)で希釈したエタノール(5.0 kg)の混合物で2回洗浄し、70 及び30 mbで16時間乾燥させた。HPLC分析では、~75%の純度と、エチル異性体が~14%、開始ニトリルが~1%であることが示された。

【0090】

粗生成物を、アセトニトリル(28.8 kg)中に取り、シュウ酸(3.5 kg)で処理し、混合物を45 で3時間撹拌した。5 で2時間の結晶化が完了したら、シュウ酸塩をろ過し、冷たい(5)アセトニトリル(5.8 kg)で洗浄し、45 及び30 mbで16時間乾燥させた。

【0091】

塩(6.7 kg)を、5%の炭酸カリウム水溶液(56.8 kg)を加えることにより、水(13.4 kg)で希釈したエタノール(10.9 kg)の混合液中に放出した。スラリーを25 で2時間撹拌し、ろ過した。水(20.0 kg)で洗浄した後、生成物を、65 及び30 mbで16時間乾燥させた。HPLC分析では、~93%の純度と、~3%のエチル異性体が生じた(平均回収率50~55%)。

【0092】

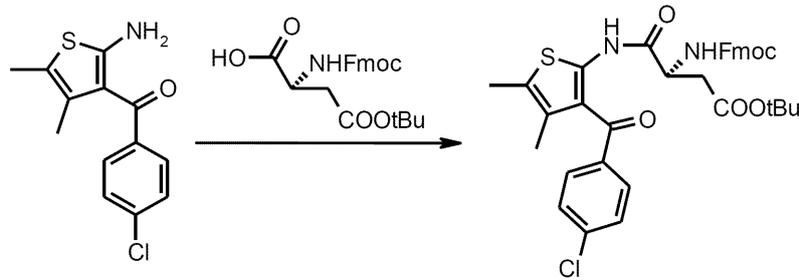
段階2: Fmoc保護tert-ブチル(3S)-3-アミノ-4-[3-(4-クロロベンゾイル)-4,5-ジメチル-2-チエニル]アミノ]4-オキソ-ブタノエートの調製

10

20

30

40



(Fmoc = フルオレニルメチルオキシカルボニル)

10

【0093】

実施例 2.1 : 2 - (6 - クロロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート (HCTU) / ピリジンをカップリング補助として使用する場合

2 - アミノ - 4, 5 - ジメチル - 3 - チエニル) - (4 - クロロフェニル) - メタノン (3.0 kg、段階 1 で得たもの) 及び (S) - 2 - [(9 H - フルオレン - 9 - イルメチル) - アミノ] - コハク酸 4 - tert - ブチルエステル (6.9 kg) に対し、HCTU (9.3 kg) 及びピリジン (7.2 kg) を追加した。混合物を、窒素雰囲気下で 25 で 18 時間攪拌した後、酢酸イソプロピル (26.2 kg) で希釈し、5% の塩酸水溶液 (38.0 kg) で処理した。

20

【0094】

二相の溶液 (pH 3 ~ 4) を、25 で 0.5 時間激しく攪拌した。有機層を分離し、10% の炭酸カリウム水溶液 (15.0 kg) で 2 回洗浄した。水性相を、酢酸イソプロピル (13.0 kg) で逆抽出し、混合した有機抽出物を 3% の塩化ナトリウム水溶液 (15.0 kg) で洗浄した。有機抽出物を 45 の減圧下で 2 ~ 3 容積に濃縮した後、酢酸イソプロピル (8.8 kg) を追加し、この過程を繰り返して溶液を共沸により乾燥させた。濃縮物を酢酸イソプロピル (6.6 kg) で希釈し、溶液を次の工程で直接使用した。

【0095】

エバポレートして乾燥させた試料は、~ 85% の平均収率及び 97% ee を示した (複数回実行)。

30

【0096】

実施例 2.2 : 2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリタン - 2, 4, 6 - トリオキソド (T3P) / ピリジンをカップリング補助として使用する場合

酢酸エチル (60 ml) 中、(2 - アミノ - 4, 5 - ジメチル - 3 - チエニル) - (4 - クロロフェニル) メタノン (30.0 g、段階 1 で得たもの) 及び (S) - 2 - [(9 H - フルオレン - 9 - イルメチル) - アミノ] - コハク酸 4 - tert - ブチルエステル (69.7 g) に対し、酢酸エチル (143.6 g) 中 50% の T3P を、続いてピリジン (35.8 g) を加えた。混合物を、窒素雰囲気下で 25 で 18 時間攪拌し、次いで酢酸イソプロピル (300 ml) で希釈し、2.5 N の塩酸水溶液 (200 ml) で処理した。

40

【0097】

二相の溶液 (pH 2 ~ 3) を、25 で 0.5 時間勢いよく攪拌した後、有機層を分離し、3% の塩化ナトリウム水溶液 (150 ml) で洗浄した。混合した水性相を、酢酸イソプロピル (120 ml) で逆抽出し、混合有機抽出物を、40 の減圧下で 2 ~ 3 容積に濃縮した。酢酸イソプロピル (180 ml) を追加し、この過程を繰り返して溶液を共沸により乾燥させた。濃縮物を酢酸イソプロピル (180 ml) で希釈し、溶液を次の工程で直接使用した。

【0098】

50

エバポレートして乾燥させた試料は、～90%の平均収率及び99% eeを示した（複数回実行）。

【0099】

実施例2.3:

複数の反応条件と試薬を試験した。結果を以下の表に示す。

【0100】

表1

バッチ	カップリング条件	Fmoc-AA:カップリング試薬: 塩基:抽出物の比	反応時間	生成物% (HPLC)	抽出物% (HPLC)	SR
1	HCTU/THF	2:2:4:1	20h	68.40	0.96	74.4:25.6
2	HCTU/Hobt/THF	2:2:4:1	18h	77.60	20.56	75.9:24.1
3	HBTU/Hobt/dcm	1:1:3.5:1	17h	40.13	32.09	82.0:18.0
		2:2:4:1	22h	66.76	19.57	87.4:12.6
4	HBTU/Hobt/dcm	2:2:4:1	18h	69.38	22.05	67.9:32.1
			47h	81.18	11.14	73.0:27.0
5	HBTU/Hobt/THF	2:2:4:1	18h	25.19	57.37	61.4:38.6
6	HBTU/Hobt/THF	2:2:4:1	18h	33.29	58.89	60.8:39.2
7	HBTU/DCM	2:2:4:1	18h	62.58	1.29	67.2:32.8

10

20

30

【0101】

表2

バッチ	カップリング条件	Fmoc-AA:カップリング試薬: 塩基:抽出物の比	反応時間	生成物% (HPLC)	抽出物% (HPLC)	SR
8	HATU/DMF	2:2:4.4:1	22h	38.81	7.79	80.4:19.6
9	HATU/THF	2:2:4.4:1	22h	35.92	11.97	80.0:20.0
10	HATU/HOBt/DMF	2:2:4:1	18h	46.52	42.30	82.8:17.2
11	PyBOP/HOBt/DCM	2:2:4:1	47h	53.41	10.62	69.5:30.5
12	PyBOP/DMF	2:2:5.5:1	46h	30.59	11.20	78.5:21.5

40

【0102】

表 3

バッチ	カップリング条件	Fmoc-AA:カップリング試薬: 塩基:抽出物の比	応答時間	生成物 % (HPLC)	抽出物 % (HPLC)	SR
13	T3P/ヒ°リジン/EA	2:2:4:1	20h	81.36	12.71	99.3:0.7
			65h	86.45	7.56	99.3:0.7
14	T3P/ヒ°リジン/EA	2:2:4:1	18h	78.06	18.06	99.5:0.5
			24h	78.86	16.67	99.5:0.5
			42h	85.43	8.92	99.6:0.4
			66h	89.15	6.50	99.6:0.4

10

20

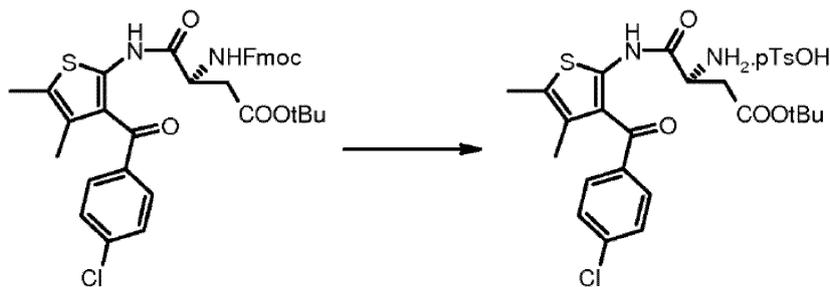
30

40

50

【 0 1 0 3 】

段階 3 : tert - ブチル (3 S) - 3 - アミノ - 4 - [3 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 , 5 - ジメチル - 2 - チエニル] アミノ - 4 - オキソ - ブタノエートのトシル酸塩の調製



(Fmoc = フルオレニルメチルオキシカルボニル)

【 0 1 0 4 】

実施例 3 :

段階 2 (実施例 2 . 1 に記載のように調製) で得た溶液を、追加の酢酸イソプロピル (1 6 . 5 k g) で希釈し、ピペラジン (1 . 6 5 k g) を添加し、混合物を 1 6 時間 2 5 で撹拌した。スラリーを、酢酸イソプロピル (2 x 9 . 5 k g) を援用してセライト (1 . 6 k g) を通してろ過し、5 % の塩酸水溶液 (1 9 . 0 k g) 及び二相溶液 (p H 3 ~ 4) で処理したろ液を 2 5 で 0 . 5 時間激しく撹拌した。

【 0 1 0 5 】

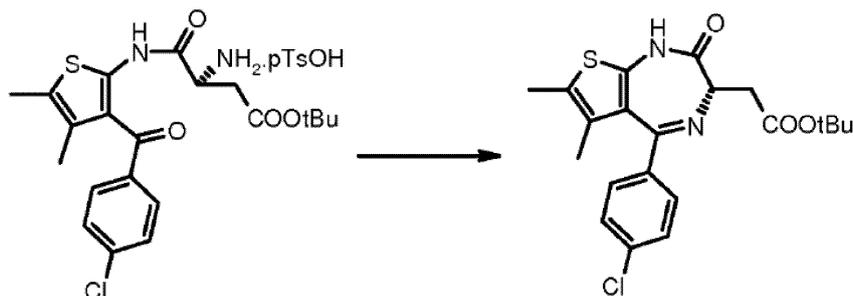
有機層を分離した後、10 % の炭酸カリウム水溶液 (3 1 . 6 k g) と 3 % の塩化ナトリウム水溶液 (3 1 . 6 k g) で洗浄した。水性相を、酢酸イソプロピル (6 . 4 k g) を用いて順次逆抽出し、残った水を分離した後の混合有機抽出物に対し、p - トルエンスルホン酸一水和物 (1 . 8 2 k g) と t - ブチルメチルエーテル (3 5 . 4 k g) を、共に 0 . 5 時間かけて三回に分けて加えた。懸濁液を、2 5 で 6 時間撹拌し、ろ過した。残留物を t - ブチルメチルエーテル (4 x 6 . 3 k g) で洗浄し、6 0 及び 3 0 m b で 1 6 時間乾燥させた。

【 0 1 0 6 】

複数回の実行で、平均収率約 ~ 8 0 % 及び 9 8 % e e を得た。

【0107】

段階4：tert-ブチル 2-[(3S)-5-(4-クロロフェニル)-6,7-ジメチル-2-オキソ-1,3-ジヒドロチエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-3-イル]アセテートの調製



10

【0108】

実施例4.1：高エナンチオマー純度の基板を使用する場合

段階3(98% ee)のトシル酸塩(2.0 kg)を、酢酸イソプロピル(10.6 kg)に取り、10%の炭酸カリウム水溶液(13.1 kg)で処理した。混合物を、25で2時間攪拌し、次いでろ過した。残留物を酢酸イソプロピル(2 x 2.0 kg)ですすぎ、ろ液を水(2.7 kg)で洗浄した。酢酸イソプロピル(4.7 kg)を用いて水性相を順次抽出し、混合有機抽出物に対して酢酸(0.2 kg)を加えた。

20

【0109】

溶液を、水の共沸除去をしつつ、90で3時間加熱した。70まで冷却した後、反応混合物を、予熱済み(70)の10%炭酸カリウム水溶液(2 x 4 kg)と水(2.7 kg)で洗浄した。水性相を酢酸イソプロピル(4.0 kg)で順次逆抽出し、混合有機抽出物を90での共沸蒸留により乾燥させた。高温の溶液をろ過し、残留物を酢酸イソプロピル(2.0 kg)で洗浄した。およそ3容積に達するまで、90での蒸留を継続し、その後20で4時間結晶化を完了させた。生成物をろ過し、酢酸イソプロピル(2.0 kg)で洗浄し、60及び30 mbで10時間乾燥させた。

【0110】

複数回の実行で、平均収率~70%及び100% eeを得た。

30

【0111】

実施例4.2：低エナンチオマー純度の基質を使用する場合

酢酸イソプロピル(480 ml)に懸濁した、段階3の実行で得たトシル酸塩(80.0 g)(73:27のエナンチオマー比を示す)に対し、10%の炭酸カリウム水溶液(480 ml)を加え、混合物を25で2時間攪拌した。有機相を、分離し、水(100 ml)で洗浄し、酢酸(7.9 g)で処理した。

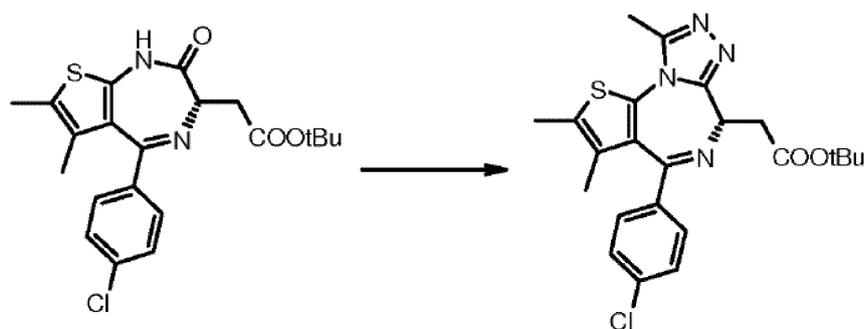
【0112】

溶液を、水の共沸除去により、90で3時間加熱した。酢酸イソプロピル(320 ml)を追加し、溶液を40に冷却し、10%の温かい炭酸カリウム水溶液(2 x 200 ml)と水(100 ml)で洗浄した。溶媒を、90での共沸蒸留によって乾燥させた。20に冷却した後、4時間にわたって結晶化を実行した。生成物を、酢酸イソプロピル(100 ml)で複数回に分けて洗浄し、60及び30 mbで10時間乾燥させた。収率~40%、純度100% eeが得られた。

40

【0113】

段階5：t-ブチル[(S)-4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-1-チア-5,7,8,9a-テトラアザ-シクロペンタ[e]アズレン-6-イル]-アセテートの調製



10

【0114】

実施例5.1：塩基としてのカリウムアミレート及び活性化のためのクロロリン酸ジフェニルを使用する場合

テトラヒドロフラン(320ml)中、段階4で得た生成物(20.0g)の溶液を、 -40°C に冷却し、カリウムアミレート(27.3g)の25%トルエン溶液を用いて1時間滴下処理した。 -40°C で1時間攪拌した後、テトラヒドロフラン中クロロリン酸ジフェニル(16.8g)の溶液を、0.3時間かけて添加した。反応混合物を、1.5時間かけて -10°C に温め、0.5時間この温度で攪拌した。

【0115】

追加のトルエン(30ml)を援用し、トルエン(30ml)中アセチルヒドラジド(5.1g)の懸濁液を加え、混合物を0.5時間かけて 20°C に温めた。攪拌を1時間継続し、トルエン(200ml)を追加して、反応混合物を 80°C で1時間加熱した。

20

【0116】

溶媒を、残量がおよそ400mlの容積となるまで減圧下で除去し、水(80ml)を加え、二相混合物を 20°C で0.3時間攪拌した。有機層を分離し、0.1Nの硫酸水溶液(80ml)、5%の炭酸ナトリウム水溶液(80ml)及び水(80ml)で洗浄し、次いで減圧下でエバポレートし、クルードな段階5の生成物(~25g)を得て、これをその後の工程で直接使用した。

【0117】

脱保護はまた、カリウム *tert*-ブトキシドを用いて及び/又は最高 20°C の温度で、収率及びエナンチオマー純度を実質的に低下させることなく実施することができる。

30

【0118】

実施例5.2：塩基としての水素化ナトリウム及び活性化のためのビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリドを使用する場合

$0\sim 5^{\circ}\text{C}$ に冷却した乾燥テトラヒドロフラン(1ml)中、水素化ナトリウム(油中60%、30mg、0.75mmol)の懸濁液に対し、5分かけて、乾燥テトラヒドロフラン(1.5ml)中、段階4で得た生成物(209mg、0.5mmol)の液を加えた。黄色の溶液を5分間攪拌し、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸クロリド(197mg、0.75mmol)の溶液を一回で加えた。形成された黄色の懸濁液を $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。

40

HPLC(面積)：イミノホスフェート中間体93%及び開始物質1%。

【0119】

アセチルヒドラジド(82mg、1mmol)を一回で加え、生成された明褐色の懸濁液を 20°C で1.25時間攪拌した

【0120】

HPLC(面積)：イミノホスフェート中間体0%、イミノヒドラジド中間体76%、トリアゾール生成物4%、及び出発物質2%。反応混合物を、 65°C で1時間加熱し、閉環工程を完了した。

【0121】

懸濁液を、酢酸エチル(10ml)と水(10ml)に分けた。有機層を分離し、水(

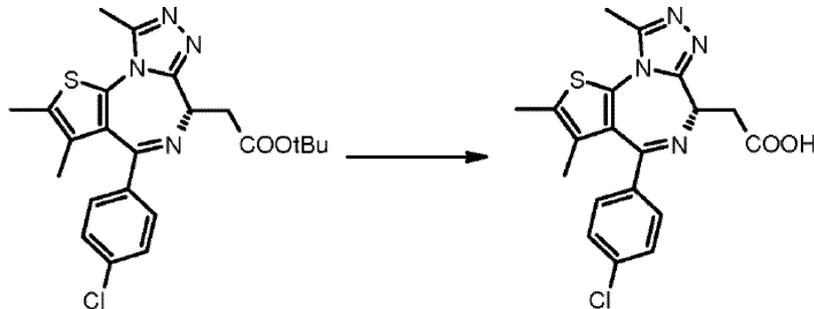
50

10 ml) で洗浄した。水性相を、酢酸エチル (10 ml) を用いて逆抽出し、混合有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、エバポレートした。

収率：230 mg の明褐色のシロップ (~100%) HPLC (面積%) 分析では、~93% の純度が示され、残留した出発物質は2%であった。

【0122】

段階6：[(S)-4-(4-クロロ-フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-1-チア-5,7,8,9a-テトラアザ-シクロペンタ[e]アズレン-6-イル]-酢酸の調製



10

【0123】

実施例6.1：トリフルオロ酢酸を使用する場合

20

段階5で得た生成物 (24.6 g; 実施例5.1に記載のように調製; 24.6 g) を、トリフルオロ酢酸 (80 ml) に溶解し、溶液を20で2時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をトルエン (200 ml) に取った。余分なトリフルオロ酢酸を、減圧濃縮により排除した。

【0124】

粗生成物を、トリフルオロ酢酸塩として、水 (200 ml) に取り、28%の水酸化ナトリウム水溶液 (35 g) で処理してpHを約10とした。t-ブチルメチルエーテル (200 ml) を添加し、水性相のpHを、5%の硫酸 (50 g) でpH7.3~7.5に調整した。二相混合物を0.3時間勢いよく撹拌した後、有機層を分離し、その生成物を含む水性相にt-ブチルメチルエーテル (200 ml) を添加した。水性相のpHを、5%の硫酸水溶液 (10 g) でpH6.4~6.6にさらに調整し、混合物を0.3時間撹拌した。残留した段階4の脱保護生成物の酸を含む有機層を分離し、その生成物を含む水性相を、水性相の汚染酸のレベルがHPLCにより<0.5面積-%になるまでt-ブチルメチルエーテル (約6倍) で抽出した。ジクロロメタン (160 ml) を水性相に加え、5%の硫酸水溶液 (25 ml) でpHを5.8~6.0に下げ、混合物を0.3時間撹拌した。水性相を、ジクロロメタン (100 ml) で逆抽出し、混合有機抽出物を減圧下でエバポレートした。

30

【0125】

この生成物をイソプロパノール (60 ml) に懸濁し、40/40 mbでの濃縮により残留ジクロロメタンを除去し、残りをイソプロパノール (60 ml) 中に再度懸濁した。混合物を65に加熱し、透き通ったオレンジ色の溶液が得られるまで撹拌した後20に冷却したところ、生成物の一部が沈殿した。懸濁液を1時間撹拌し、n-ヘプタン (120 ml) で1時間希釈し、20で2時間撹拌した。生成物をろ過し、ヘプタン (50 ml) 中10%のイソプロパノールで洗浄し、60/10 mbで16時間乾燥させ、段階6の生成物 (10.4 g、二段階で約55%、ee100%) を淡黄色の粉末として得た。

40

【0126】

実施例6.2：水酸化ナトリウム水溶液を使用する場合

段階5 (21.8 g) で得た生成物を40のメタノール (65 ml) に溶解し、28%の水酸化ナトリウム水溶液 (10.4 ml) で処理した。溶液を水 (7 ml) で希釈し

50

、40 で4時間撈拌した。反応混合液を20 に冷却した後、水(175 ml)とt-ブチルメチルエーテル(220 ml)とに分けた。水性相のpHを、水(55 ml)中で希釈した硫酸(1.5 ml)で約10に調整した。0.2時間撈拌した後、分離した水層のpHを、水(55 ml)中で希釈した硫酸(1.5 ml)で約7.5に下げ、t-ブチルメチルエーテル(220 ml)で相を抽出した。水(20 ml)中で希釈した硫酸(0.1 ml)を用いてpHをさらに6.5に調整し、t-ブチルメチルエーテル(220 ml)で抽出することを繰り返した。同じ手段によりpHを6.5に維持したまま、t-ブチルメチルエーテルによる抽出をさらに2回実施した。最後に、水(5 ml)中で希釈した硫酸(0.8 ml)によりpHを5.9に設定し、生成物をジクロロメタン(220 ml)中に抽出した。硫酸水溶液を慎重に添加することによりpHを5.9に保持しながら、ジクロロメタンで分離した水性相の抽出を繰り返し、混合有機抽出物を減圧下でエバポレートした。

10

【0127】

生成物を、イソプロパノール(400 ml)に取り、ろ過し、50 / 60 mbでの濃縮により残留ジクロロメタンを除去し、残留物をイソプロパノール(33 ml)に再度溶解した。n-ヘプタン(15 ml)を滴下により加え、混合物を播種し、20 で16時間撈拌を継続した。0.5時間かけてn-ヘプタン(40 ml)を追加し、20 でさらに5時間撈拌した後、懸濁液をろ過した。残留物を、ヘプタン(40 ml)中65%のイソプロパノールとヘプタン(20 ml)で洗浄し、60 / 10 mbで16時間乾燥させ、段階6の生成物(9.3 g、二段階で約50%、e e 100%)を淡黄色の粉末として得た。

20

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月16日(2018.10.16)

【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

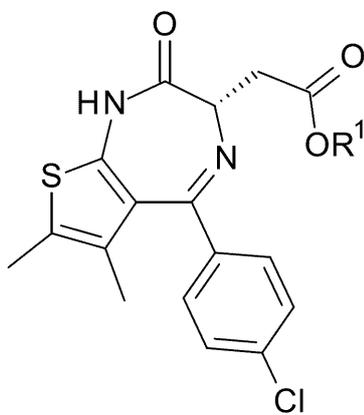
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

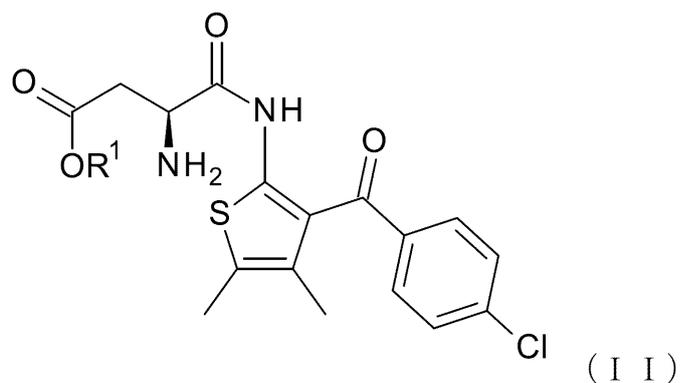
式(I)



(I)

の化合物の製造のための方法であって：

(a) 少なくとも70 : 30のエナンチオマー比を有する式(II)



の化合物を、酸と反応させて式 (I) の化合物を得る工程、及び

(b) 酢酸イソプロピルから工程 (a) で得た式 (I) の化合物を結晶化する工程を含み、 R^1 がアルキルである、方法。

【請求項 2】

工程 (a) の反応を、トルエン又は酢酸イソプロピル、特に酢酸イソプロピル中において行う、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

工程 (a) の反応の間に生成される水が、反応混合物から除去される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

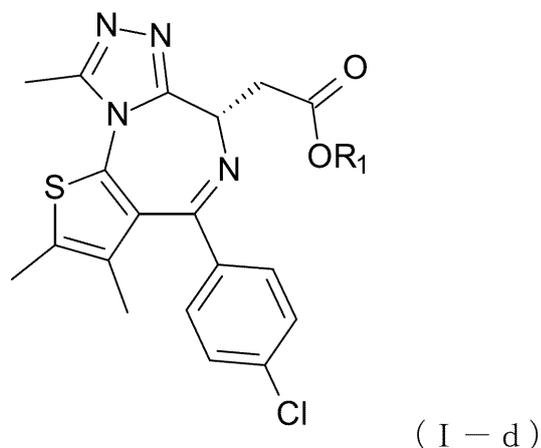
【請求項 4】

工程 (a) の酸が、酢酸、ギ酸又はメタンスルホン酸、特に酢酸である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

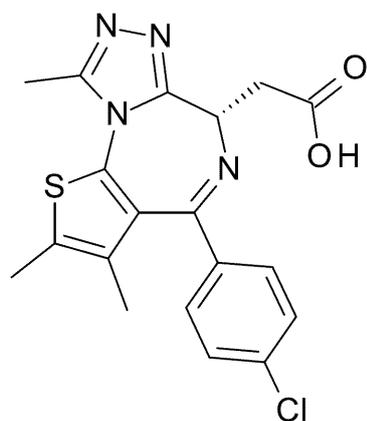
(c) 請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を、クロロリン酸ジエチル、クロロリン酸ジフェニル又はビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド及び塩基と反応させること；

(d) 工程 (c) の生成物を、アセチルヒドラジドと反応させた後、室温を超える温度に加熱して式 (I - d)



の化合物を得ること；及び

(e) 式 (I - d) の化合物のカルボキシル基を脱保護し、式 (I - e)



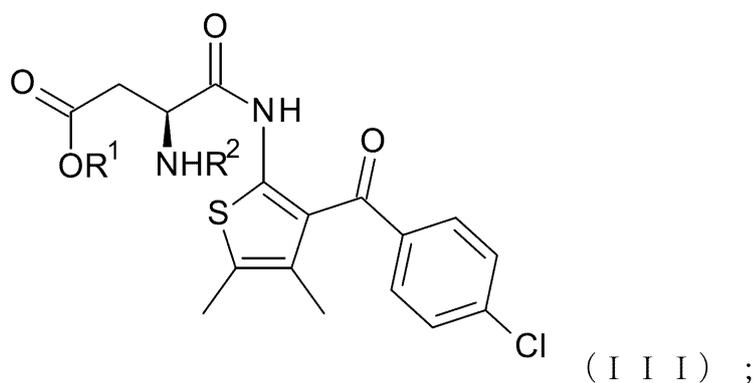
(I - e) ;

の化合物を得ること
をさらに含み、 R^1 が請求項 1 に記載の通りである、
請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の式 (I I) の化合物が：

(f) 式 (I I I)



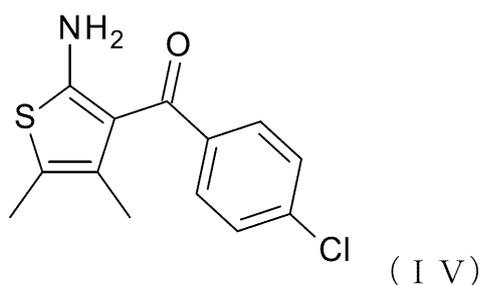
(I I I) ;

の化合物のアミノ基 $R^2 - NH -$ を脱保護すること
により調製され、 R^1 は請求項 1 に記載される通りであり、 R^2 はアミン保護基である、
請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

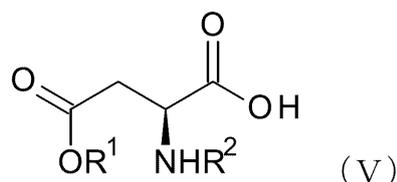
請求項 6 に記載の式 (I I I) の化合物が：

(g) 式 (I V)



(I V)

の化合物又はその塩を、ペプチドカップリング剤及び任意選択的に塩基の存在下で、式 (V)



の化合物と反応させること

により調製され、 R^1 は請求項 1 に記載される通りであり、 R^2 は請求項 6 に記載される通りである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

ペプチドカップリング剤が、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 5 - クロロベンゾトリアゾリウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HCTU)、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 5 - クロロベンゾトリアゾリウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HCTU) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、 N, N, N', N' - テトラメチル - O - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (HBTU)、 N, N, N', N' - テトラメチル - O - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (HBTU) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HATU)、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HATU) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 又はプロパンホスホン酸無水物 (T3P)、特にプロパンホスホン酸無水物 (T3P) である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

工程 (g) の塩基が、ジイソプロピレルエチルアミン、 N - メチルモルホリン、トリエチルアミン、ルチジン又はピリジン、特にピリジンである、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 10】

請求項 7 に記載の式 (IV) の化合物が：

(h) 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - オキシ - プロピオニトリルを、ブタン - 2 - オン、硫黄及び塩基の存在下で反応させて、式 (IV) の化合物を得る工程；

(i) 式 (IV) の化合物のシュウ酸塩を形成する工程；及び

(j) 式 (IV) のシュウ酸塩を結晶化する工程

により調製される、請求項 7 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

塩基が、モルホリン、ジエチルアミン又は 4 - ジメチルアミノピリジン (DMA P)、特に 4 - ジメチルアミノピリジン (DMA P) である、請求項 10 に記載の方法。

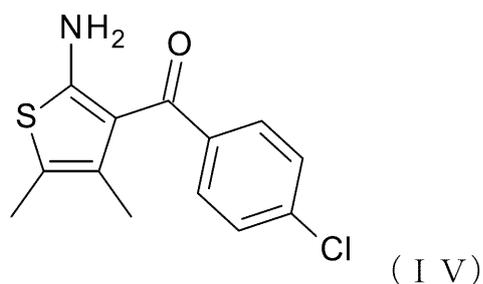
【請求項 12】

請求項 7 に記載の式 (IV) の化合物のシュウ酸塩が、水、アルコール、特にメタノール、エタノール又はイソプロパノール、エステル、特に酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸 n - ブチル又は酢酸 t - ブチル、アセトニトリル、ジクロロメタン又はクロロベンゼン、特にアセトニトリルから結晶化される、請求項 10 又は 11 に記載の方法。

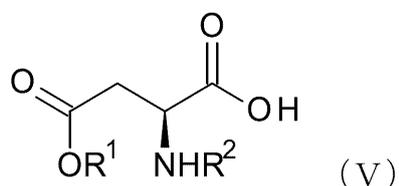
【請求項 13】

請求項 6 に記載の式 (III) I の化合物の製造のための方法であって：

(g) 式 (IV)



の化合物を、ペプチドカップリング剤及び任意選択的に塩基の存在下で、式(V)

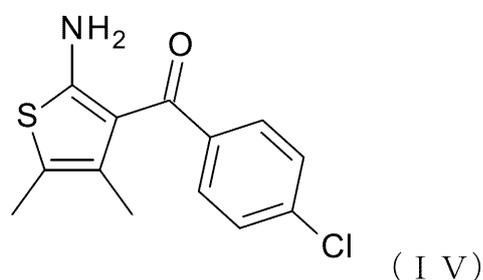


の化合物と反応させること

を含み、ペプチドカップリング剤がプロパンホスホン酸無水物(T3P)であり、R¹は請求項1に記載される通りであり、R²は請求項6に記載される通りである、方法。

【請求項14】

式(IV)



の化合物の調製のための方法であって：

(h) 3-(4-クロロ-フェニル)-3-オキソ-プロピオニトリルを、ブタン-2-オン、硫黄及び塩基の存在下で反応させて、式(IV)の化合物を得る工程；

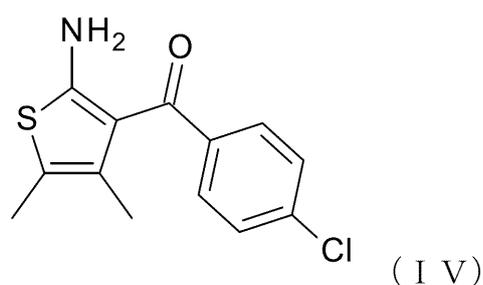
(i) 式(IV)の化合物のシュウ酸塩を形成する工程；及び

(j) 式(IV)の化合物のシュウ酸塩を結晶化する工程

を含む方法。

【請求項15】

式(IV)



の化合物の調製のための方法であって：

(h) 3-(4-クロロ-フェニル)-3-オキソ-プロピオニトリルを、ブタン-2-オン、硫黄及びDMA Pの存在下で反応させる工程

を含む方法。

【請求項16】

請求項7に記載の式(IV)の化合物を精製するための方法であって、式(IV)の化

合物のシュウ酸塩を形成すること、及び前記塩を結晶化することを含む方法。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を精製するための方法であって、酢酸イソプロピルから少なくとも 70 : 30 のエナンチオマー比を有する式 (I) の化合物を結晶化することを含む方法。

【請求項 18】

R¹ が tert - ブチルである、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

R² が Fmoc である、請求項 6 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の方法により製造される化合物。

【請求項 21】

上に記載の発明。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2017/082729

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PANAGIS FILIPPAKOPOULOS ET AL: "Selective inhibition of BET bromodomains", NATURE, vol. 468, no. 7327, 24 September 2010 (2010-09-24), pages 1067-1073, XP055104608, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature09504 sentence bridging page 1068, left and right column; page 1074, right column, after citations "supplementary information"	13,14, 18-21
X	----- PANAGIS FILIPPAKOPOULOS ET AL: "Selective inhibition of BET bromodomains, SUPPLEMENTARY INFORMATION", NATURE, vol. 468, no. 7327, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 1067-1073, XP055467443, London ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature09504 cited in the application page 33, scheme S1; page 33 and 34	13-15, 18-21
X	----- CHONG-JING ZHANG ET AL: "Preparation of Small-Molecule Microarrays by trans -Cyclooctene Tetrazine Ligation and Their Application in the High-Throughput Screening of Protein-Protein Interaction Inhibitors of Bromodomains", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 52, no. 52, 23 December 2013 (2013-12-23), pages 14060-14064, XP055468139, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201307803 cited in the application figure 1(a), reaction from A1B3 to 49 and reaction from 49 to 50; figure 1(a); compound A1B3	13-15, 18-21
X	----- WO 2015/156601 A1 (KAINOS MEDICINE INC [KR]) 15 October 2015 (2015-10-15) cited in the application	13-15, 18-21
A	page 67, compound 43; passage bridging pages 68 and 69	16
X	----- WO 2011/143669 A2 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; BRADNER JAMES ELLIOTT [US]; QI JUN []) 17 November 2011 (2011-11-17)	13-15, 18-21
A	scheme S1 and S2; pages 111-114; compounds S2,S3	16
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/082729

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/063301 A1 (UNIV LEIDEN [NL]; BRUSSEE JOHANNES [NL]; IJZERMAN ADRIAAN PIETER [NL];) 22 May 2009 (2009-05-22) cited in the application	14,15
A	page 23, "synthetic procedures", compound LUF5471	16
A	----- WO 2011/143657 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; BRADNER JAMES ELLIOTT [US]; MATZUK M) 17 November 2011 (2011-11-17) scheme S1, scheme S2; pages 81-83 -----	17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2017/082729**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2017/ 082729

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-12(completely); 18-21(partially)

Process for the preparation of compounds (I) and compound (I) manufactured by this process

2. claims: 13(completely); 18-21(partially)

Process for the preparation of compounds (III)

3. claims: 14, 15(completely); 18-21(partially)

Process for the preparation of compounds (IV) starting from 3-(4-chloro-phenyl)-3-oxo-propionitrile

4. claims: 16(completely); 18-21(partially)

purification of compound (IV)

5. claims: 17(completely); 18-21(partially)

process for purifying compounds (I)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/082729

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015156601 A1	15-10-2015	CN 106132968 A	16-11-2016
		EP 3129378 A1	15-02-2017
		JP 2017510605 A	13-04-2017
		KR 20160133006 A	21-11-2016
		US 2017174702 A1	22-06-2017
		WO 2015156601 A1	15-10-2015

WO 2011143669 A2	17-11-2011	AU 2011252808 A1	10-01-2013
		BR 112012029005 A2	26-07-2016
		CA 2799420 A1	17-11-2011
		CN 103037865 A	10-04-2013
		CN 104311562 A	28-01-2015
		DK 2571503 T3	20-04-2015
		EP 2571503 A2	27-03-2013
		EP 2902030 A1	05-08-2015
		ES 2534521 T3	23-04-2015
		ES 2606958 T3	28-03-2017
		HK 1183620 A1	18-09-2015
		HK 1212627 A1	17-06-2016
		HU E031073 T2	28-06-2017
		IL 222993 A	30-06-2015
		KR 20130113944 A	16-10-2013
		PL 2902030 T3	31-07-2017
		PT 2571503 E	29-04-2015
		US 2013184264 A1	18-07-2013
		US 2015150885 A1	04-06-2015
		US 2017029437 A1	02-02-2017
WO 2011143669 A2	17-11-2011		

WO 2009063301 A1	22-05-2009	EP 2214663 A1	11-08-2010
		JP 2011503168 A	27-01-2011
		US 2010317709 A1	16-12-2010
		WO 2009063301 A1	22-05-2009

WO 2011143657 A1	17-11-2011	CA 2799381 A1	17-11-2011
		CN 103180318 A	26-06-2013
		EP 2571875 A1	27-03-2013
		JP 6022442 B2	09-11-2016
		JP 2013528600 A	11-07-2013
		US 2013210813 A1	15-08-2013
		US 2016317547 A1	03-11-2016
		WO 2011143657 A1	17-11-2011

フロントページの続き

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72) 発明者 トゥー, シアオホア
中華人民共和国 318000 チェーチャン, タイチョウ シティ, チアオチアン, ワイ
シャー ロード 99, チアオチアン アール アンド ディー センター, シー/オー チ
ェーチャン チウチョウ ファーマスーティカル シーオー., エルティーディー.

(72) 発明者 ホー, ターウェイ
中華人民共和国 318000 チェーチャン, タイチョウ シティ, チアオチアン, ワイ
シャー ロード 99, チアオチアン アール アンド ディー センター, シー/オー チ
ェーチャン チウチョウ ファーマスーティカル シーオー., エルティーディー.

(72) 発明者 ヒルトブラント, シュテファン
スイス国 4070 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 124, シー/オー エフ
.ホフマン-ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72) 発明者 スパー, ポール
スイス国 4070 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 124, シー/オー エフ
.ホフマン-ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72) 発明者 イェー, ウェンファー
中華人民共和国 310051 チェーチャン, ハンチョウ シティ, ピンチアン, ピンア
ン ロード 565, ハンチョウ アール アンド ディー センター, シー/オー チェー
チャン チウチョウ ファーマスーティカル シーオー., エルティーディー.

(72) 発明者 チョン, チエンピン
中華人民共和国 310051 チェーチャン, ハンチョウ シティ, ピンチアン, ピンア
ン ロード 565, ハンチョウ アール アンド ディー センター, シー/オー チェー
チャン チウチョウ ファーマスーティカル シーオー., エルティーディー.

Fターム(参考) 4C023 GA01 GA03

4C071 AA01 BB02 CC04 CC21 EE13 FF02 GG01 GG03 JJ01 KK01

KK14 KK16 LL07

4H006 AA02 AC80