

【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30年11月29日 (2018.11.29)

【公表番号】特表2018-527356(P2018-527356A)

【公表日】平成30年9月20日 (2018.9.20)

【年通号数】公開・登録公報2018-036

【出願番号】特願2018-511670(P2018-511670)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

C 0 7 B 57/00 (2006.01)

C 0 7 B 53/00 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 471/18 C S P

A 6 1 K 31/444

A 6 1 P 25/04

C 0 7 B 57/00 3 5 0

C 0 7 B 53/00 C

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月17日 (2018.10.17)

【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

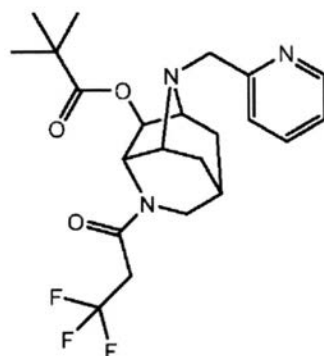
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の化合物、

【化 1】

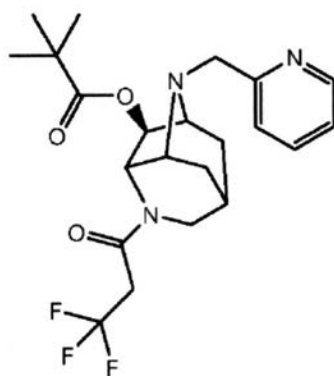


式 1

又はその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

式 1 が、
【化 2】



である、請求項 1 に記載の化合物又はその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 4】

病態、疾患、又は障害に罹患している対象（ヒト若しくは動物）を治療するための方法であって、前記対象に、有効量の請求項 2 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 5】

前記化合物が投与されて、前記対象に局所送達をもたらす、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記化合物が投与されて、前記対象に全身送達をもたらす、請求項 4 に記載の方法。

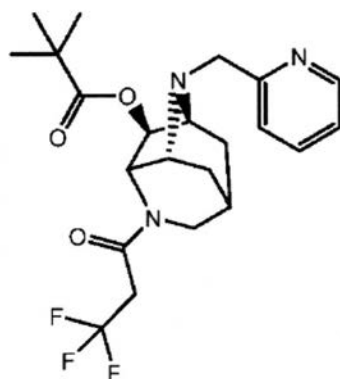
【請求項 7】

前記病態又は障害が、神経因性疼痛又は慢性疼痛である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

式 1 の化合物

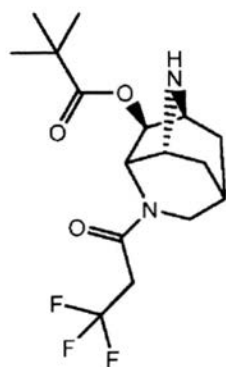
【化 3】



式 1

を製造する方法であって、式 2 の化合物

【化 4】



式2

を、還元剤の存在下で 2 - ピリジンカルボキシアルデヒドと反応させることを含む、方法。

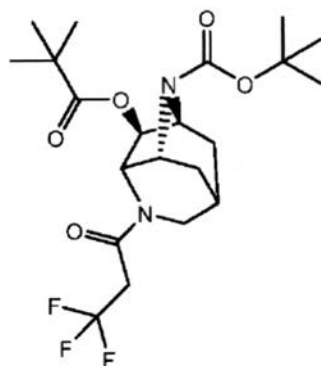
【請求項 9】

前記式 1 の化合物が、キラル的に分離される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

式 3 の化合物

【化 5】



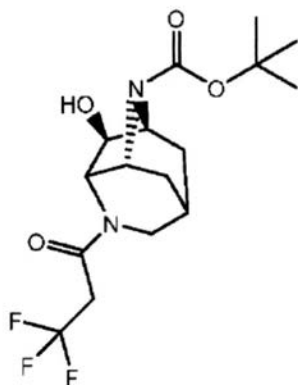
式3

を、酸と反応させることによって、前記式 2 の化合物を製造することを更に含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

式 4 の化合物

【化 6】



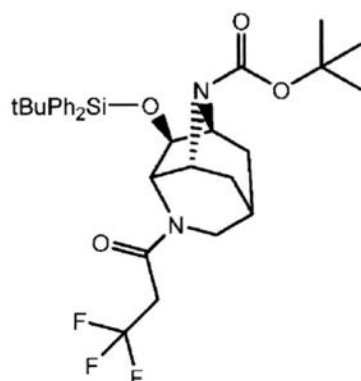
式4

を、ジメチルアミノピリジン（DMAPI）と反応させることによって、前記式 3 の化合物を製造することを更に含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

式 5 の化合物

【化 7】



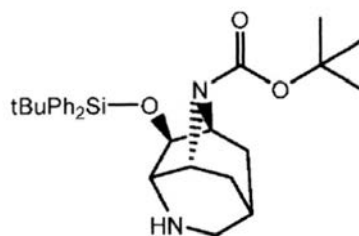
式5

を、tert-ブチルジフェニルクロロシランと反応させることによって、前記式 4 の化合物を製造することを更に含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

式 6 . b の化合物

【化 8】



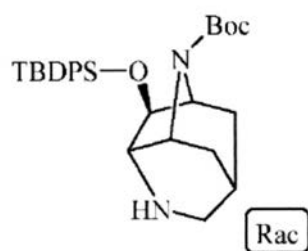
式6. b

を、3,3,3-トリフルオロプロパン酸と反応させることによって、前記式 5 の化合物を製造することを更に含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

式 7 の化合物

【化 9】



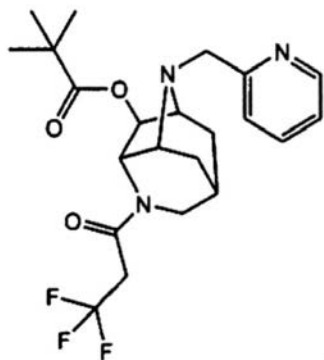
式7

をキラル的に分離することによって、前記式 6 . b の化合物を製造することを更に含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

スコポラミンまたはその誘導体を反応させて式 1 の化合物を得ることを含む、式 1 の化合物又はその立体異性体を製造する方法。

【化 1 0】

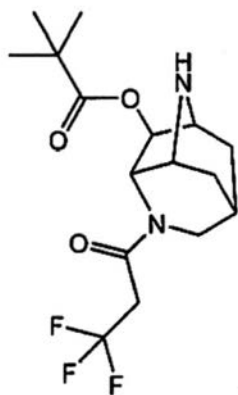


式1

【請求項 1 6】

前記誘導体が、式 2 の化合物

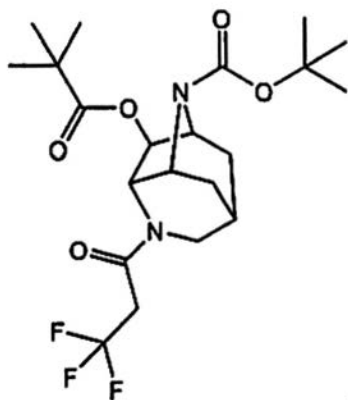
【化 1 1】



式2

、式 3 の化合物

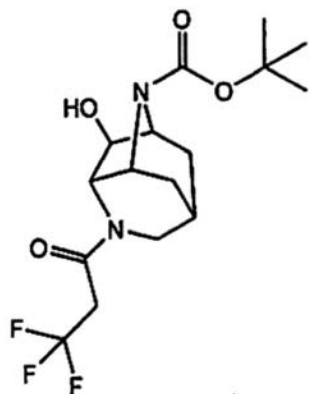
【化 1 2】



式3

、式 4 の化合物

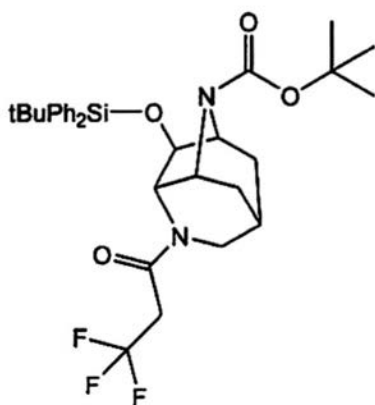
【化 1 3】



式 4

、式 5 の化合物

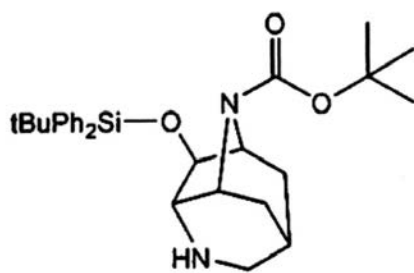
【化 1 4】



式 5

、および式 6 . b の化合物

【化 1 5】



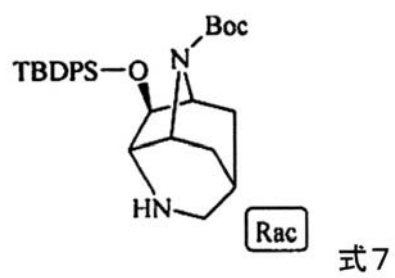
式 6. b

からなる群より選択される、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

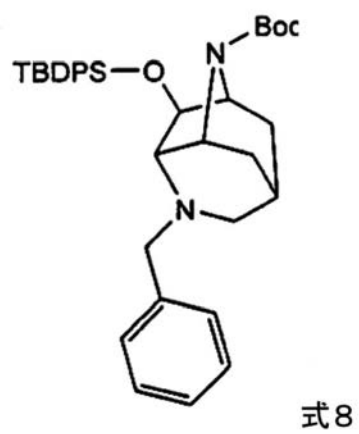
前記誘導体が、式 7 の化合物

【化 1 6】



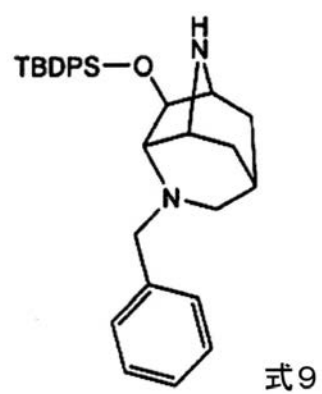
、式 8 の化合物

【化 1 7】



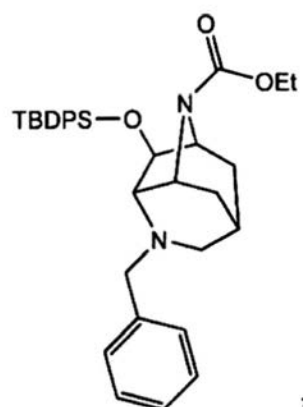
、式 9 の化合物

【化 1 8】



、式 1 0 の化合物

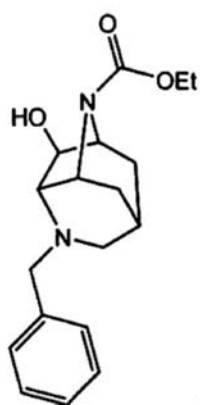
【化 1 9】



式10

、式 1 1 の化合物

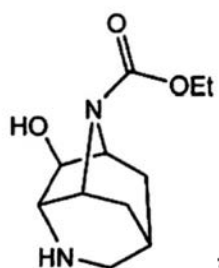
【化 2 0】



式11

、および式 1 2 の化合物

【化 2 1】



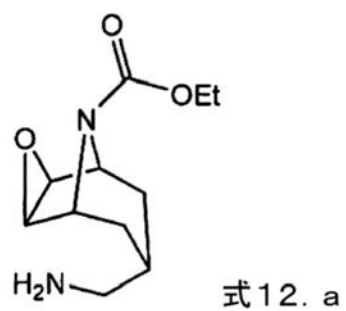
式12

からなる群より選択される、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 8】

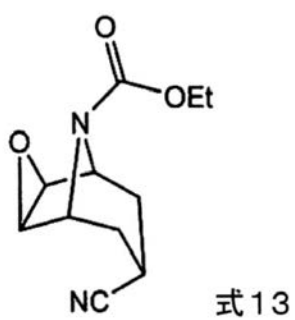
前記誘導体が、式 1 2 . a の化合物

【化 2 2】



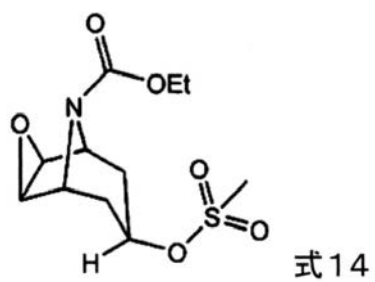
、式 1 3 の化合物

【化 2 3】



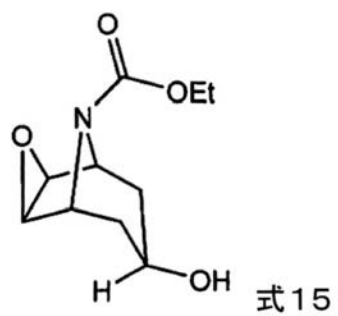
、式 1 4 の化合物

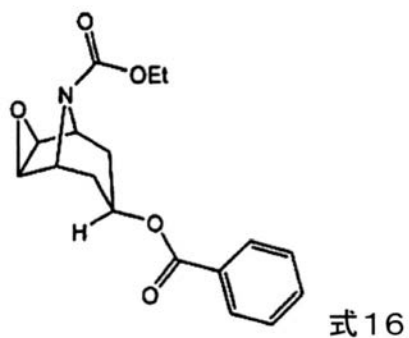
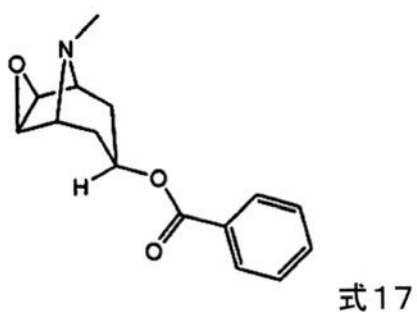
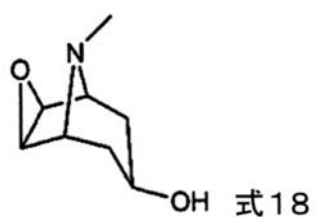
【化 2 4】



、式 1 5 の化合物

【化 2 5】



、式 16 の化合物【化 26】、式 17 の化合物【化 27】、および式 18 の化合物【化 28】

からなる群より選択される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

前記式 1 の化合物を製造する方法がスコボラミンを反応させることを含む、請求項 15 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0271

【補正方法】変更

【補正の内容】

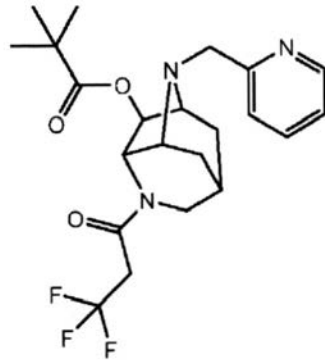
【0271】

式 1 ~ 18 の化合物は、簡略性の目的で特定のキラル性で描かれ得るが、当業者であれ

ば、これらの様々な異性体の製造及び分離方法を認識するであろうことを理解すべきである。したがって、式 1 ~ 18 の化合物の全ての異性体は、本出願の範囲内であることが理解され得る。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

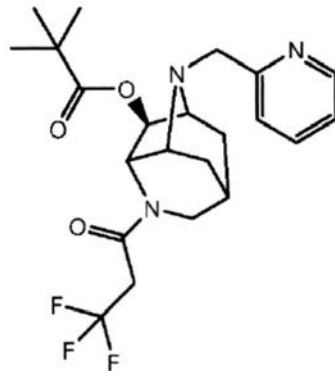
[1] 式 1 の化合物、
【化 4 2】



式1

又はその薬学的に許容される塩。

[2] 式 1 が、
【化 4 3】



である、[1] に記載の化合物。

[3] [2] に記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤と、を含む、薬学的組成物。

[4] 病態、疾患、又は障害に罹患している対象（ヒト若しくは動物）を治療するための方法であって、前記対象に、有効量の [2] に記載の化合物を投与することを含む、方法。

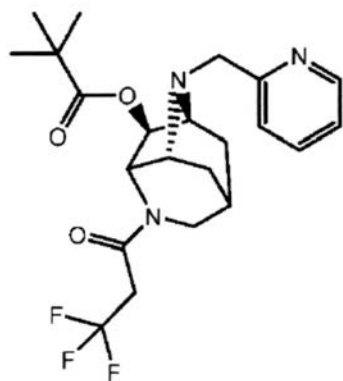
[5] 前記化合物が投与されて、前記対象に局所送達をもたらす、[4] に記載の方法。

[6] 前記化合物が投与されて、前記対象に全身送達をもたらす、[4] に記載の方法。

[7] 前記病態又は障害が、神経因性疼痛又は慢性疼痛である、[4] に記載の方法。

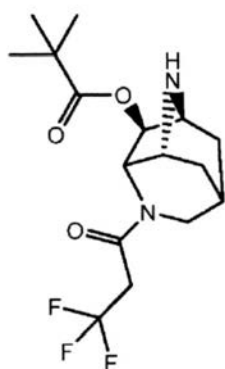
[8] 式 1 の化合物

【化 4 4】



を製造する方法であって、式 2 の化合物

【化 4 5】



を、還元剤の存在下で 2 - ピリジンカルボキシアルデヒドと反応させることを含む、方法

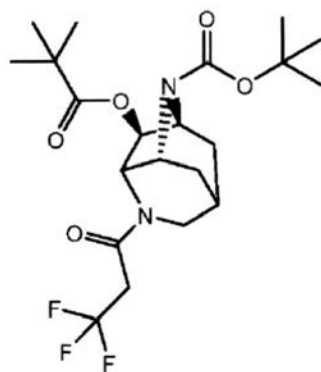
。 [9] 前記 2 - ピリジンカルボキシアルデヒドが、前記還元剤の前に添加された、 [8] に記載の方法。

[1 0] 前記還元剤が、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムである、 [8] に記載の方法。

[1 1] 前記式 1 の化合物が、キラル的に分離される、 [8] に記載の方法。

[1 2] 式 3 の化合物

【化 4 6】



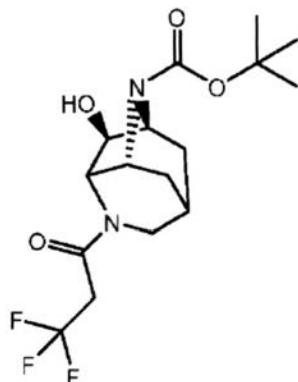
を、酸と反応させることによって、前記式 2 の化合物を製造することを更に含む、 [8]

に記載の方法。

[1 3] 前記酸が、トリフルオロ酢酸である、[1 2]に記載の方法。

[1 4] 式 4 の化合物

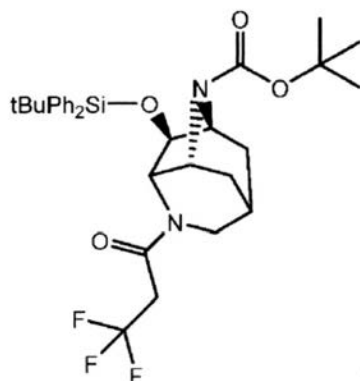
【化 4 7】



を、ジメチルアミノピリジン（DMAPI）と反応させることによって、前記式 3 の化合物を製造することを更に含む、[1 2]に記載の方法。

[1 5] 式 5 の化合物

【化 4 8】

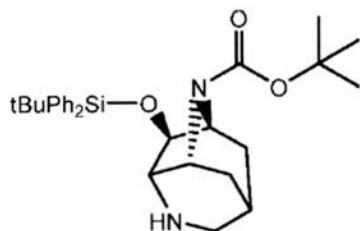


を、tert-ブチルジフェニルクロロシランと反応させることによって、前記式 4 の化合物を製造することを更に含む、[1 4]に記載の方法。

[1 6] 前記反応が、ピリジンを更に含む、[1 5]に記載の方法。

[1 7] 式 6 . b の化合物

【化 4 9】



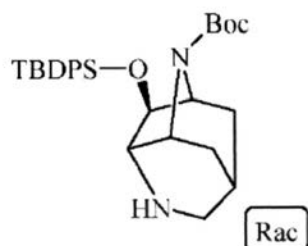
を、3,3,3-トリフルオロプロパン酸と反応させることによって、前記式 5 の化合物を製造することを更に含む、[1 5]に記載の方法。

[1 8] 前記反応が、N-N-ジイソプロピルエチルアミンを更に含む、[1 7]に記載の方法。

[1 9] 前記反応が、(1 - [B i s (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 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) トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを更に含む、[1 8] に記載の方法。

[2 0] 式 7 の化合物

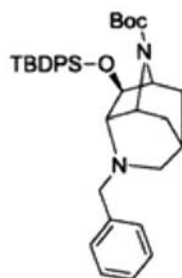
【化 5 0】



をキラル的に分離することによって、前記式 6 . b の化合物を製造することを更に含む、[1 7] に記載の方法。

[2 1] 式 8 の化合物

【化 5 1】



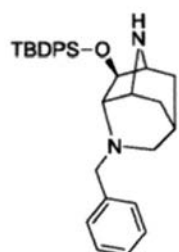
を、触媒の存在下で水素と反応させることによって、前記式 7 の化合物を製造することを更に含む、[2 0] に記載の方法。

[2 2] 前記触媒が、パラジウムを含む、[2 1] に記載の方法。

[2 3] 前記触媒が、炭素上のパラジウムである、[2 2] に記載の方法。

[2 4] 式 9 の化合物

【化 5 2】

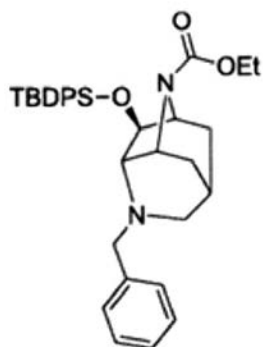


を、B o c , O と反応させることによって、前記式 8 の化合物を製造することを更に含む、[2 1] に記載の方法。

[2 5] 前記反応が、トリエチルアミン (E t ₃ N) を更に含む、[2 4] に記載の方法。

[2 6] 式 1 0 の化合物

【化 5 3】

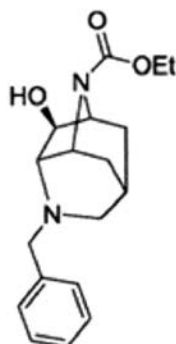


を、ヨードトリメチルシランと反応させることによって、前記式 9 の化合物を製造することを更に含む、[2 4] に記載の方法。

[2 7] 前記反応が、60 より高い温度で起こる、[2 6] に記載の方法。

[2 8] 式 1 1 の化合物

【化 5 4】

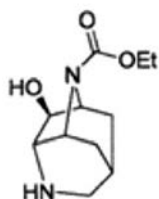


を、tert-ブチルジフェニルクロロシランと反応させることによって、前記式 9 の化合物を製造することを更に含む、[2 6] に記載の方法。

[2 9] 前記反応が、イミダゾールを更に含む、[2 8] に記載の方法。

[3 0] 式 1 2 の化合物

【化 5 5】

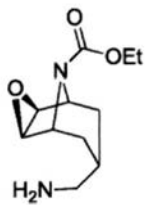


を、ベンズアルデヒドと反応させることによって、前記式 1 1 の化合物を製造することを更に含む、[2 8] に記載の方法。

[3 1] 前記反応が、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを更に含む、[3 0] に記載の方法。

[3 2] 式 1 2 . a の化合物

【化 5 6】

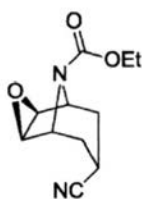


を、溶媒中で環化することによって、前記式 1 1 の化合物を製造することを更に含む、[3 0] に記載の方法。

[3 3] 前記溶媒が、エタノールである、[3 2] に記載の方法。

[3 4] 式 1 3 の化合物

【化 5 7】

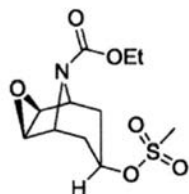


を、触媒の存在下で水素と反応させることによって、前記式 1 2 . a の化合物を製造することを更に含む、[3 0] に記載の方法。

[3 5] 前記触媒が、ラネーニッケルである、[3 4] に記載の方法。

[3 6] 式 1 4 の化合物

【化 5 8】

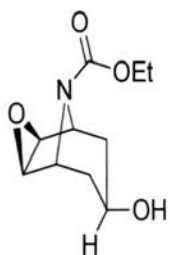


を、シアン化カリウムと反応させることによって、前記式 1 3 の化合物を製造することを更に含む、[3 4] に記載の方法。

[3 7] 前記反応が、1 8 - クラウン - 6 を更に含む、[3 6] に記載の方法。

[3 8] 式 1 5 の化合物

【化 5 9】



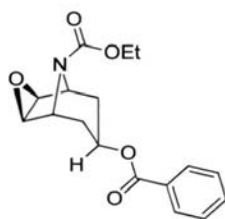
を、塩化メシルと反応させることによって、前記式 1 4 の化合物を製造することを更に含

む、[3 6] に記載の方法。

[3 9] 前記反応が、トリエチルアミン (Et_3N) を更に含む、[3 8] に記載の方法。

[4 0] 式 1 6 の化合物

【化 6 0】

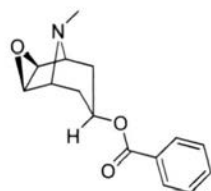


を、還元剤と反応させることによって、前記式 1 5 の化合物を製造することを更に含む、[3 8] に記載の方法。

[4 1] 前記還元剤が、水素化ホウ素ナトリウムである、[4 0] に記載の方法。

[4 2] 式 1 7 の化合物

【化 6 1】



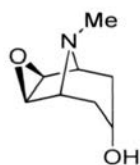
を、クロロギ酸エチルと反応させることによって、前記式 1 6 の化合物を製造することを更に含む、[4 0] に記載の方法。

[4 3] 前記反応が、塩基を更に含む、[4 2] に記載の方法。

[4 4] 前記塩基が、炭酸カリウムである、[4 3] に記載の方法。

[4 5] 式 1 8 の化合物

【化 6 2】

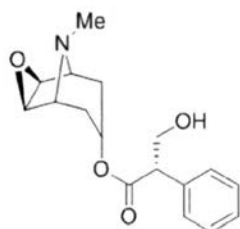


を、活性化剤の存在下で安息香酸と反応させることによって、前記式 1 7 の化合物を製造することを更に含む、[4 2] に記載の方法。

[4 6] 前記活性化剤が、トリフェニルホスフィンとジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD)、又はトリフェニルホスフィンとジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIPAD) である、[4 5] に記載の方法。

[4 7] 式 1 9 の化合物

【化 6 3】



を、還元剤と反応させることによって、前記式 1 8 の化合物を製造することを更に含む、
[4 8] に記載の方法。

[4 8] 前記還元剤が、水素化ホウ素ナトリウムである、[4 7] に記載の方法。

[4 9] 前記反応が、イソプロピルアルコール中の H C l を更に含む、[4 7] に記載
の方法。