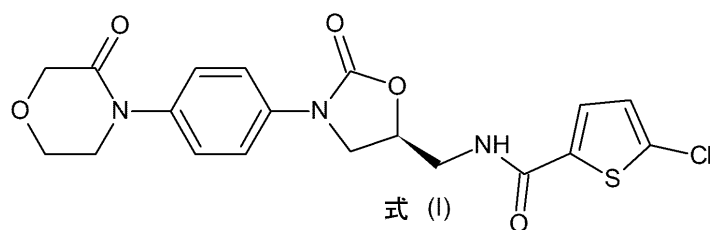


【化 2】



10

【0007】

リバロキサバンは、様々な血栓塞栓疾患の予防及び治療に有効であるが、しばしば用量及び関連する生物学的利用性の問題を生じる。

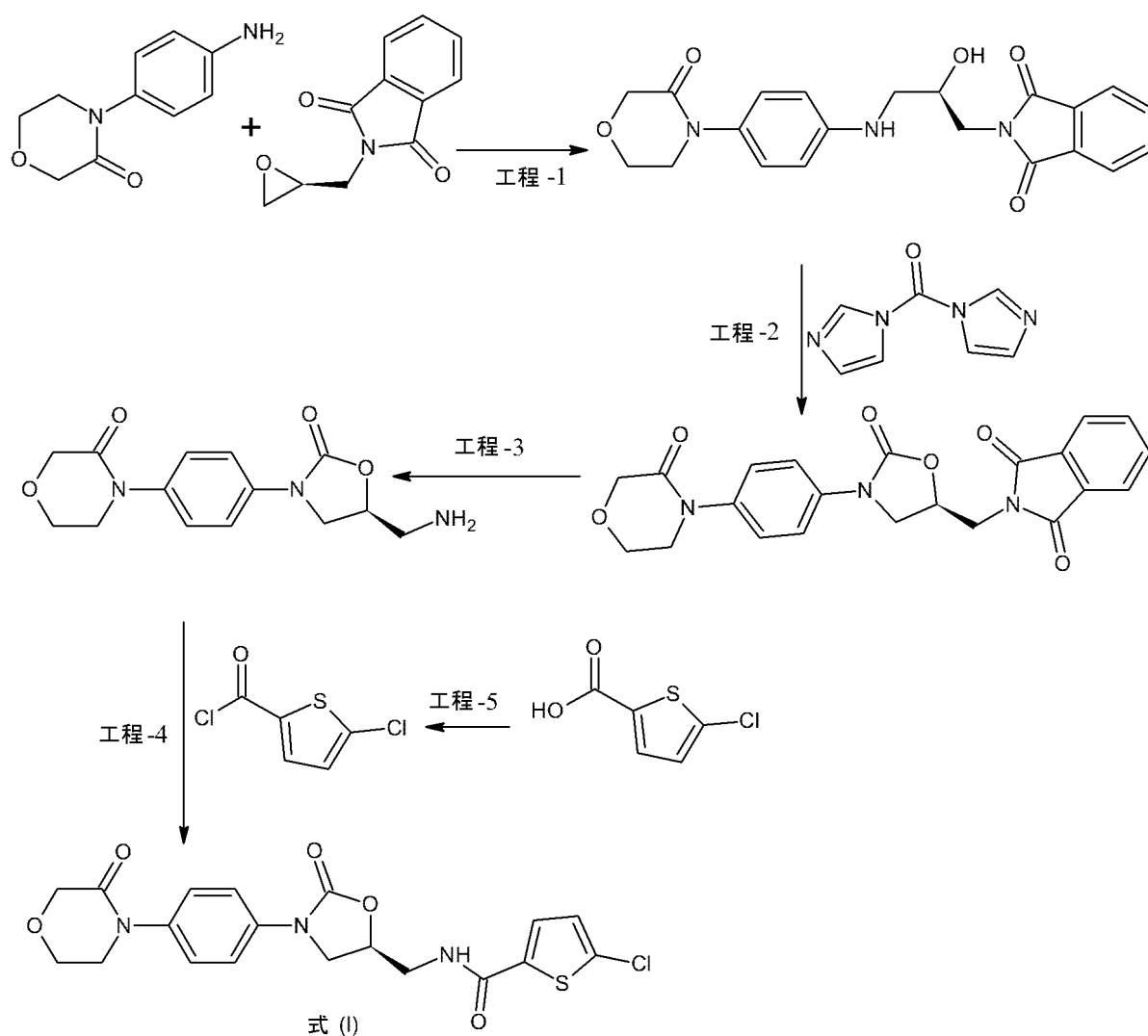
WO 01/47919 出願は、様々な血栓塞栓疾患の予防及び治療のための適用を有するリバロキサバンを開示した。さらに、この特許は、式 (I) のリバロキサバンの調製方法について記載している。ここで、4 - (4 - アミノフェニル) モルフォリン - 3 - オンを、溶媒の存在下で 2 - [(2S) - オキシラン - 2 - イルメチル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオンと反応させて、2 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - { [4 - (3 - オキソモルフォリン - 4 - イル) フェニル] アミノ } プロピル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオンを得た。これを、さらに、ホスゲン等価物により 2 - ({ (5S) - 2 - オキソ - 3 - [4 - (3 - オキソモルフォリン - 4 - イル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル } メチル) - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオンに変換した。フタルアミド (phthalamide) 基を脱離して、4 - { 4 - [(5S) - 5 - (アミノメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } モルフォリン - 3 - オンを得、最後にこれを塩化 5 - クロロチオフエン - 2 - カルボニルと縮合して、5 - クロロ - N - ({ (5S) - 2 - オキソ - 3 - [4 - (3 - オキソモルフォリン - 4 - イル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル } メチル) チオフエン - 2 - カルボキサミド、すなわち、スキーム - I において式 (I) で示されるリバロキサバンを得た。

20

30

【0008】

【化 3】



スキーム - I

【0009】

上記開示のプロセスは、長い反応期間、過剰モルの反応物及び試薬、メタノール及び塩化メチレンのような安全でない溶媒の使用を含む。さらに、表題化合物は、商業スケールで容易ではないカラムクロマトグラフィーにより単離される。

【0010】

米国特許第7,932,278号公報は、下記合成スキームによる化合物リバロキサバンの調製を開示する。

【0011】

10

20

30

40

% A、95 % B ; 2 . 6 - 4 . 2 分 95 % A、5 % B ; 流速 : 0 . 8 m L / 分 ; E S I
. Q 1 : 4 6 4 . 0 9 8、Q 3 : 1 4 4 . 2 5 5

【 0 0 9 1 】

備考 (表 4)

表 4 は、式 (B) の試験化合物及びリバロキサバンのヒト、ラット及びマウスにおける
血漿安定性を示す。

【 0 0 9 2 】

【表 5】

表4 試験化合物式(B)及びリバロキサバンのヒト、ラット及びマウス血漿における安定性									
時間(分)	残存親化合物 (ヒト)			残存親化合物(ラット)			残存親化合物(マウス)		
	試験生成物		リバロキサバン	試験生成物		リバロキサバン	試験生成物		リバロキサバン
	試験生成物 (化合物式(B))	リバロキサバン 生成		試験生成物 (化合物式(B))	リバロキサバン 生成		試験生成物 (化合物式(B))	リバロキサバン 生成	
0		100	100		100	100		100	100
30		95.46	100		100	82.35		100	100
60		77.84	99.68		82.43	88.4		82.18	100
変換	リバロキサバンへの変換は、0分から観察された。試験生成物が検出された。	試験物質におけるリバロキサバンの生成	99.99%未変化血漿中で安定	リバロキサバンへの変換は、0分から観察された。試験生成物が検出された。	試験物質におけるリバロキサバンの生成	88.4%未変化血漿中で安定	リバロキサバンへの変換は、0分から観察された。無視できる量の試験生成物が検出された。	試験物質におけるリバロキサバンの生成	未変化血漿中で安定

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IN 13/00801

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.: 5-8
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:

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 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.

