

【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25年5月2日(2013.5.2)

【公表番号】特表2012-523401(P2012-523401A)

【公表日】平成24年10月4日(2012.10.4)

【年通号数】公開・登録公報2012-040

【出願番号】特願2012-504070(P2012-504070)

【国際特許分類】

C 07 C 239/20 (2006.01)

C 07 D 307/80 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 K 31/343 (2006.01)

【F I】

C 07 C 239/20

C 07 D 307/80

A 61 P 9/00

A 61 K 31/343

【手続補正書】

【提出日】平成25年3月13日(2013.3.13)

【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

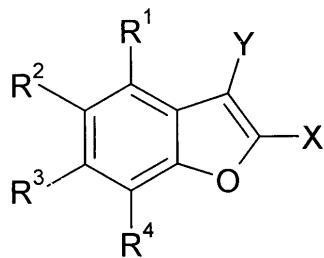
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:



I

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立して水素、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)R<sup>x1</sup>、-OR<sup>x2</sup>、-SR<sup>x3</sup>、-S(O)R<sup>x4</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>x5</sup>、-N(R<sup>x6</sup>)R<sup>x7</sup>、-N(R<sup>x8</sup>)C(O)R<sup>x9</sup>、-N(R<sup>x10</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>x11</sup>またはR<sup>x12</sup>を表し；

Xは、水素または、場合により1もしくはそれ以上のハロ原子によって置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルを表し；

Yは、Hまたは-C(O)-Zを表し；

Zは、どちらも、場合により-OR<sup>a</sup>、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-SR<sup>a3</sup>、-S(O)R<sup>a4</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a5</sup>、-N(R<sup>a6</sup>)R<sup>a7</sup>、-N(R<sup>a8</sup>)C(O)R<sup>a9</sup>、-N(R<sup>a10</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>a11</sup>およびR<sup>a12</sup>から選択される1またはそれ以上の置換基によって置換された、アリールまたはヘテロアリールを表し；

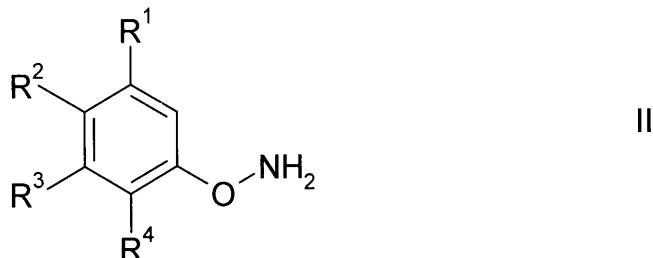
R<sup>a</sup>は、オキシ保護基、水素または、場合によりハロ、-C(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>および-N

(R<sup>b</sup><sub>2</sub>)R<sup>b</sup><sub>3</sub>から選択される1もしくはそれ以上の置換基によって置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルを表し；

R<sup>x</sup><sub>1</sub>、R<sup>x</sup><sub>2</sub>、R<sup>x</sup><sub>3</sub>、R<sup>x</sup><sub>6</sub>、R<sup>x</sup><sub>7</sub>、R<sup>x</sup><sub>8</sub>、R<sup>x</sup><sub>9</sub>、R<sup>x</sup><sub>10</sub>、R<sup>a</sup><sub>1</sub>、R<sup>a</sup><sub>3</sub>、R<sup>a</sup><sub>6</sub>、R<sup>a</sup><sub>7</sub>、R<sup>a</sup><sub>8</sub>、R<sup>a</sup><sub>9</sub>、R<sup>a</sup><sub>10</sub>、R<sup>b</sup><sub>1</sub>、R<sup>b</sup><sub>2</sub>およびR<sup>b</sup><sub>3</sub>は、独立して水素または、場合により1もしくはそれ以上のハロ原子によって置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルを表し；

R<sup>x</sup><sub>4</sub>、R<sup>x</sup><sub>5</sub>、R<sup>x</sup><sub>11</sub>、R<sup>x</sup><sub>12</sub>、R<sup>a</sup><sub>4</sub>、R<sup>a</sup><sub>5</sub>、R<sup>a</sup><sub>11</sub>およびR<sup>a</sup><sub>12</sub>は、独立して、場合により1またはそれ以上のハロ原子によって置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルを表す】

の化合物の調製のためのプロセスであって、式II：



[式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立して水素、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)R<sup>x</sup><sub>1</sub>、-OR<sup>x</sup><sub>2</sub>、-SR<sup>x</sup><sub>3</sub>、-S(O)R<sup>x</sup><sub>4</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>x</sup><sub>5</sub>、-N(R<sup>x</sup><sub>6</sub>)R<sup>x</sup><sub>7</sub>、-N(R<sup>x</sup><sub>8</sub>)C(O)R<sup>x</sup><sub>9</sub>、-N(R<sup>x</sup><sub>10</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>x</sup><sub>11</sub>またはR<sup>x</sup><sub>12</sub>を表し；

R<sup>x</sup><sub>1</sub>、R<sup>x</sup><sub>2</sub>、R<sup>x</sup><sub>3</sub>、R<sup>x</sup><sub>6</sub>、R<sup>x</sup><sub>7</sub>、R<sup>x</sup><sub>8</sub>、R<sup>x</sup><sub>9</sub>およびR<sup>x</sup><sub>10</sub>は、独立して水素または、場合により1もしくはそれ以上のハロ原子によって置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルを表し；

R<sup>x</sup><sub>4</sub>、R<sup>x</sup><sub>5</sub>、R<sup>x</sup><sub>11</sub>およびR<sup>x</sup><sub>12</sub>は、独立して、場合により1またはそれ以上のハロ原子によって置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルを表す】

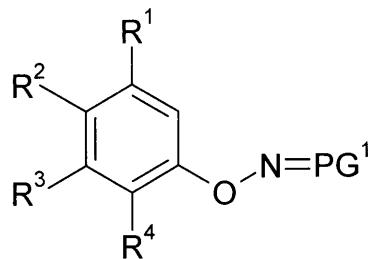
の化合物と、式III：



[式中、YおよびXは前記で定義したとおりである】

の化合物との反応を含み、

そして、前記プロセスはさらに、式IIIA：



IIIA

[式中、

PG<sup>1</sup>はイミノ保護基を表し；そして

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記で定義したとおりである】

の化合物の脱保護を含むプロセスを介した式IIの化合物の調製を含み、

式ⅠIAの化合物の前記脱保護は、ハロゲン化水素、リン酸または硫酸および少なくとも15重量%の水を含む溶媒系の存在下で実施されることを特徴とするプロセス。

**【請求項2】**

式ⅠIの化合物の前記調製に用いる前記溶媒系は少なくとも25重量%の水を含んでい  
る、請求項1に記載のプロセス。

**【請求項3】**

請求項1で定義したとおりであるが、

- (a) Yが-C(O)Zを表す；
- (b) 前記反応が「ワンポット」法として実施される；
- (c) R<sup>2</sup>が-NO<sub>2</sub>を表す；および/または
- (d) 前記プロセスがアシル化試薬なしで実施される  
ことを特徴とする、式Ⅰの化合物の調製のためのプロセス。

**【請求項4】**

Xがn-ブチルを表し；および/またはZが、-OH、-OCH<sub>3</sub>または-O-ベンジ  
ルによってパラ位で置換されたフェニルを表す、請求項1～3のいずれか一項に記載のプロ  
セス。

**【請求項5】**

式Ⅰの化合物の前記調製が酸の存在下で実施される、請求項1～4のいずれか一項に記  
載のプロセス。

**【請求項6】**

前記酸が弱有機酸である、請求項5に記載のプロセス。

**【請求項7】**

前記弱有機酸溶媒中の式ⅠIの化合物の濃度が0.1M～5M、例えば0.6M～1.  
5Mである、請求項6に記載のプロセス。

**【請求項8】**

- (I) 式ⅠIの化合物を式ⅠIIの化合物に添加する；
- (II) 式Ⅰの化合物の調製が高温で実施される；および/または、
- (III) 式ⅠIおよびⅠIIの化合物が3:2～2:3のモル比で存在する  
請求項1～7のいずれか一項に記載のプロセス。

**【請求項9】**

式ⅠIの化合物の前記調製に関して、

- (i) 前記反応がハロゲン化水素の存在下で実施される；
- (ii) 前記溶媒系が少なくとも50重量%の水を含む；
- (iii) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>のいずれか3つ（好ましくはR<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>）が水素を表す；または
- (iv) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>のいずれか1つ（好ましくはR<sup>2</sup>）が-NO<sub>2</sub>を表す

請求項1に記載のプロセス。

**【請求項10】**

(A) 前記ハロゲン化水素がHClである；または

(B) 前記溶媒系が基本的に水から成る

請求項9に記載のプロセス。

**【請求項11】**

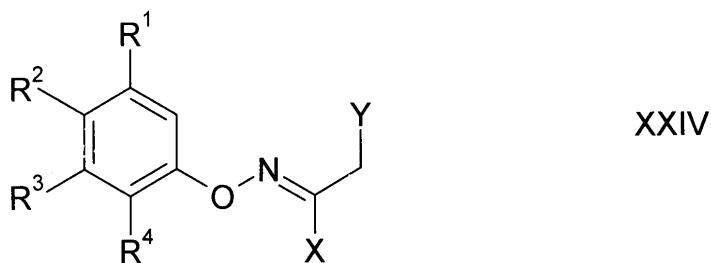
(a) 式ⅠIAの化合物を酸に添加する；

- (b) P G<sup>1</sup>が=C(R<sup>q</sup><sup>1</sup>)OR<sup>q</sup><sup>2</sup> [式中、R<sup>q</sup><sup>1</sup>およびR<sup>q</sup><sup>2</sup>は、独立してC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルを表す]を表す（それ故、例えば、保護されたヒドロキシリルアミン基が-O-N=C(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である式ⅠIAの化合物を形成する）；および/または、

(c) 前記プロセスステップが、式ⅠIの化合物の遊離塩基を得るために中和をさらに含む、請求項1～10のいずれか一項に記載のプロセス。

## 【請求項 1 2】

前記プロセスが、式 XXIV :



[式中、Yは-C(=O)Zを表し、そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびZは、請求項1、2または3で定義したとおりである]

の中間体を介して進行する、請求項1～11のいずれか一項に記載のプロセス。

## 【請求項 1 3】

前記プロセスが、式Iの化合物を溶液から結晶化する付加的なステップをさらに含む、請求項1～12のいずれか一項に記載のプロセス。

## 【請求項 1 4】

(I) ドロネダロンまたはその塩；または

(II) ドロネダロンまたはその塩を含有する医薬製剤を調製するためのプロセスであって、

請求項1～13のいずれか一項に記載のプロセスをプロセスステップとして含むことを特徴とする、プロセス。

## 【請求項 1 5】

請求項14に記載のドロネダロンまたはその塩の調製のためのプロセスであって、

1) 請求項1～13のいずれか一項に記載の2-ブチル-3-(4-ヒドロキシベンゾイル)-5-ニトロベンゾフランまたは2-ブチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-5-ニトロベンゾフランの調製のためのプロセス；

2) 2-ブチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-5-ニトロベンゾフランの場合は、4-メトキシ部分の4-ヒドロキシ部分への変換；次いで、任意の実施可能な順序で、

3) ニトロ(-NO<sub>2</sub>)基のメチルスルホニルアミノ(-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)基への変換；

4) -OH基の-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>基への変換；および

5) 必要な場合および/または望まれる場合は、そのようにして形成されたドロネダロンの任意の遊離塩基の塩への変換

を含むプロセス。

## 【請求項 1 6】

ステップ(1)が2-ブチル-3-(4-ヒドロキシベンゾイル)-5-ニトロベンゾフランの調製を含み、その後にステップ(4)、次にステップ(3)、次にステップ(5)が続く、請求項15に記載のプロセス。

## 【請求項 1 7】

ドロネダロンまたはその塩を含有する医薬製剤の調製のためのプロセスであって、請求項14、15又は16に記載のドロネダロンまたはその塩の調製のためのプロセスを含み、次いで、そのようにして形成されたドロネダロン(またはその塩)を、

(i) 医薬的に許容される賦形剤、アジュバント、希釈剤または担体；または

(ii) ポロキサマーから選択される医薬的に許容される非イオン性親水性界面活性剤および、場合により1またはそれ以上の医薬賦形剤と組み合わせることを含むプロセス。

## 【請求項 1 8】

ドロネダロンの中間体またはその塩の調製のためのプロセスであって、請求項1～13のいずれか一項に記載のプロセスステップ、次いで請求項15に記載の(1)、(2)、

(3) および(4)で開示される任意の1またはそれ以上のプロセスステップを含むプロセス。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

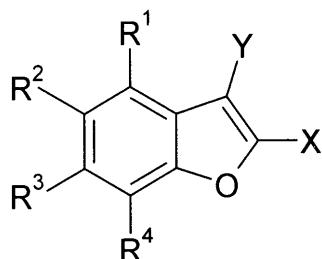
【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0049】

好都合にも、本発明のプロセスによって調製される式IIの化合物は、式I：



I

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立して水素、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)<sub>2</sub>R<sup>x1</sup>、-OR<sup>x2</sup>、-SR<sup>x3</sup>、-S(O)R<sup>x4</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>x5</sup>、-N(R<sup>x6</sup>)R<sup>x7</sup>、-N(R<sup>x8</sup>)C(O)R<sup>x9</sup>、-N(R<sup>x10</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>x11</sup>またはR<sup>x12</sup>を表し；

Xは、水素または、場合により1もしくはそれ以上のハロ原子によって置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルを表し；

Yは、Hまたは-C(O)-Zを表し；

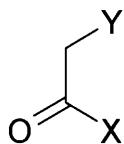
Zは、場合により-OR<sup>a</sup>、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-SR<sup>a</sup><sub>3</sub>、-S(O)R<sup>a4</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a5</sup>、-N(R<sup>a6</sup>)R<sup>a7</sup>、-N(R<sup>a8</sup>)C(O)R<sup>a9</sup>、-N(R<sup>a10</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>a11</sup>およびR<sup>a12</sup>から選択される1またはそれ以上の置換基によって置換されたアリールまたはヘテロアリールを表し；

R<sup>a</sup>は、オキシ保護基、水素または、場合によりハロ、-C(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>および-N(R<sup>b2</sup>)R<sup>b3</sup>から選択される1もしくはそれ以上の置換基によって置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルを表し；

R<sup>x1</sup>、R<sup>x2</sup>、R<sup>x3</sup>、R<sup>x6</sup>、R<sup>x7</sup>、R<sup>x8</sup>、R<sup>x9</sup>、R<sup>x10</sup>、R<sup>a1</sup>、R<sup>a3</sup>、R<sup>a6</sup>、R<sup>a7</sup>、R<sup>a8</sup>、R<sup>a9</sup>、R<sup>a10</sup>、R<sup>b1</sup>、R<sup>b2</sup>およびR<sup>b3</sup>は、独立して水素または、場合により1もしくはそれ以上のハロ原子によって置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルを表し；

R<sup>x4</sup>、R<sup>x5</sup>、R<sup>x11</sup>、R<sup>x12</sup>、R<sup>a4</sup>、R<sup>a5</sup>、R<sup>a11</sup>およびR<sup>a12</sup>は、独立して、場合により1またはそれ以上のハロ原子によって置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルを表す]

の化合物を調製するために使用してよく、前記プロセスは、前記で定義した本発明のプロセスによって調製される式IIの化合物と、式III：



III

[式中、YおよびXは前記で定義したとおりである]

の化合物との反応を含み、このプロセスも、本明細書中以下では「本発明のプロセス」と称する。