

【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31年4月25日 (2019.4.25)

【公表番号】特表2018-508549(P2018-508549A)

【公表日】平成30年3月29日 (2018.3.29)

【年通号数】公開・登録公報2018-012

【出願番号】特願2017-549057(P2017-549057)

【国際特許分類】

C 0 7 D 239/22 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 239/22 C S P

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 31/505

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月14日 (2019.3.14)

【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

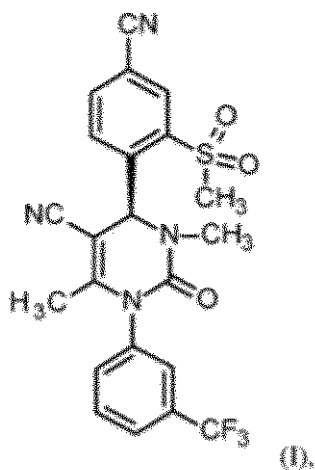
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

結晶形態 (A) の式 (I) の化合物であって、

【化 1】



該化合物の X 線回折パターンが、7 . 5、12 . 4、15 . 1、18 . 5、18 . 7、22 . 9、24 . 7、及び 26 . 5 で 2 シータ角度のピーク最大値を示すことを特徴とする、  
前記化合物。

【請求項 2】

結晶形態 (A) の式 (I) の化合物であって、該化合物のラマンスペクトルが、3075、2928、2918、2236、2216、1646、1605、1195、及び 1004  $\text{cm}^{-1}$  でバンド最大値を示すことを特徴とする、前記化合物。

【請求項 3】

結晶形態 (A) の式 (I) の化合物の製造方法であって、1 種または複数の結晶形態でまたは溶媒和物として存在する式 (I) の化合物を、アルコール、好ましくはエタノールから晶出し、その後、該得られる結晶ペーストを 50 ~ 80 に加熱し、この温度でさらに 2 ~ 5 時間攪拌することを特徴とする、前記方法。

【請求項 4】

疾病の治療のための、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 5】

肺及び心臓血管系の疾患の治療及び / または予防のための、ならびに創傷治癒、特に慢性創傷の治癒を促進するための、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 及び他の形の肺高血圧症 (PH) の、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の、急性肺損傷 (ALI) の、急性呼吸促迫症候群 (ARDS) の、肺気腫の、アルファ - 1 - アンチトリプシン欠損症 (AATD) の、嚢胞性線維症 (CF) の、気管支拡張症の治療及び / または予防のための、ならびに創傷治癒、特に慢性創傷の治癒を促進するための、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

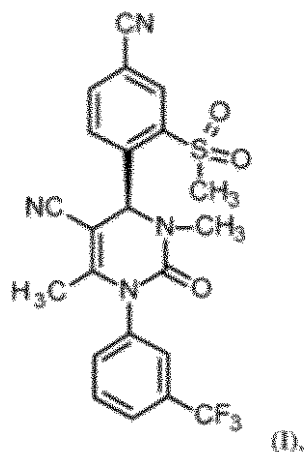
含有される前記式 (I) の化合物の合計量に対して 90 wt パーセント超で、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の結晶形態 (A) の式 (I) の化合物を含有する医薬。

【請求項 8】

肺及び心臓血管系の疾患の治療用、ならびに創傷治癒、特に慢性創傷の治癒の促進用の医薬を製造するための、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の結晶形態 (A) の式 (I) の化合物の使用。

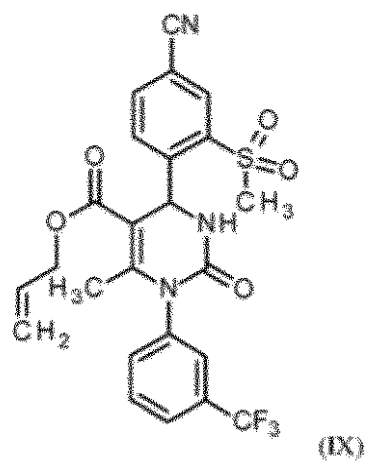
【請求項 9】

式 (I) の化合物の製造方法であって、以下  
【化 2】

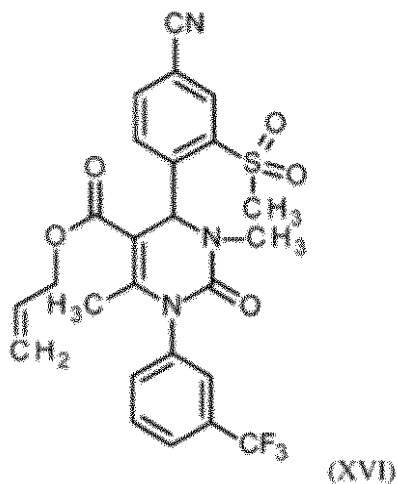


式 (IX) の化合物を

【化 3】

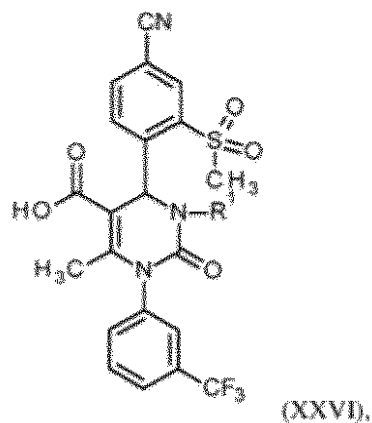


a - 1) メチル化剤及び塩基の存在下、反応させて、式 (X V I) の化合物を形成させ  
【化 4】



次いで

a - 2) 式 (X V I) の化合物を、パラジウム触媒及び第二級アミン塩基の存在下、反応させて、式 (X X V I) の化合物を形成させ  
【化 5】

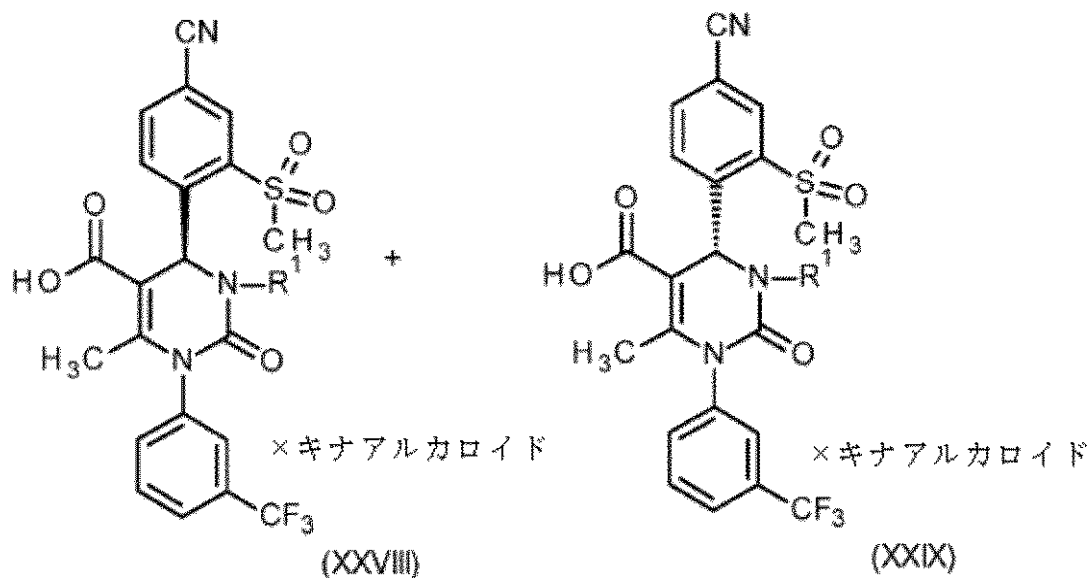


式中、R<sup>1</sup> はメチルであり、  
あるいは

b - 1) パラジウム触媒及び第二級アミン塩基の存在下、反応させて、式 (X X V I) の化合物を形成させ、式中、R<sup>1</sup> は水素であり；

次いで

c) 式中  $R^1$  が水素またはメチルである式 (XXVI) の化合物を、キナアルカロイド及び溶媒の存在下、反応させて、式 (XXVII) 及び (XXIX) の化合物を形成させ【化 6】

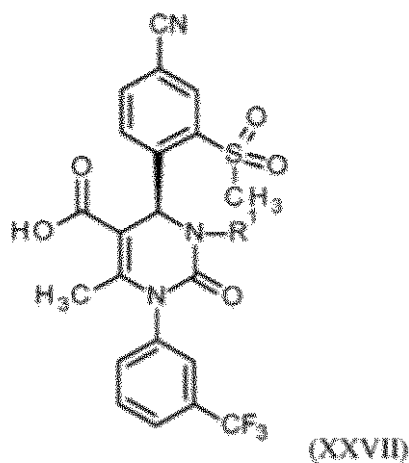


式中、式 (XXVII) 及び式 (XXIX) の  $R^1$  は、水素であるか、あるいは式 (XXVIII) 及び式 (XXIX) の  $R^1$  は、メチルであり；次いで

d) 式 (XXVII) の化合物を単離し；次いで

e) 式 (XXVII) の化合物を、強酸の存在下、反応させて、式 (XXVIII) の化合物を形成させ

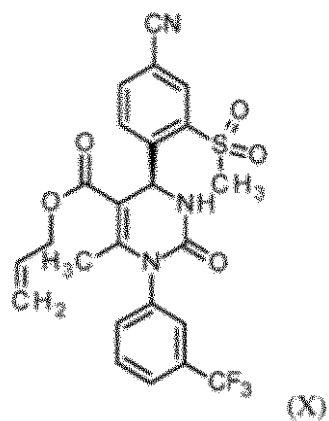
【化 7】



式中、 $R^1$  は、水素またはメチルであり；次いで

b-2) 式 (XXVIII) の化合物の  $R^1$  が水素である場合、式 (XXVIII) の化合物を、ハロゲン化アリルまたはスルホン酸アリル及び塩基の存在下、反応させて、式 (X) の化合物を形成させ

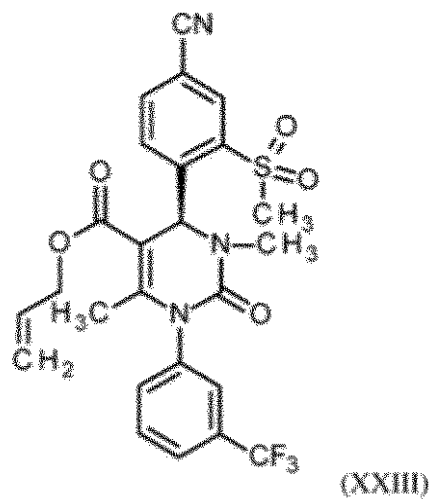
## 【化 8】



次いで

b - 3 ) 式 ( X ) の化合物を、メチル化剤及び塩基の存在下、反応させて、式 ( X X I I I ) の化合物を形成させ

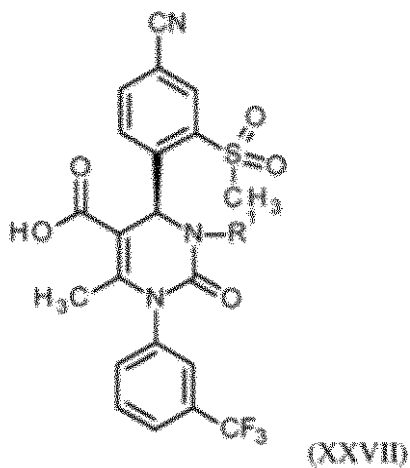
## 【化 9】



次いで

b - 4 ) 式 ( X X I I I ) の化合物を、パラジウム触媒及び第二級アミン塩基の存在下、反応させて、式 ( X X V I I ) の化合物を形成させ

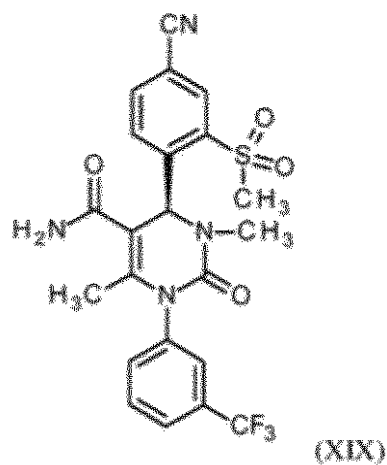
## 【化 10】



式中、R<sup>1</sup> は、メチルであり；次いで

f) 式中  $R^1$  がメチルである式 (XXVII) の化合物を、活性化試薬の存在下、反応させて、式 (XIX) の化合物を形成させ

【化 1 1】

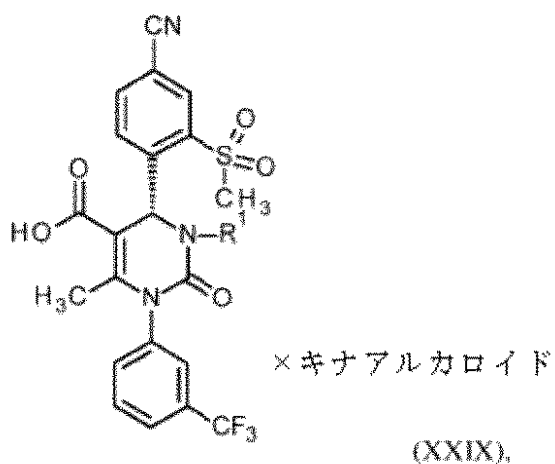


次いで

g) 式 (XIX) の化合物を、脱水剤の存在下、反応させて、式 (I) の化合物を形成させ;

及び任意選択で、反応工程 c) 後に、式 (XXIX) の化合物を単離し

【化 1 2】

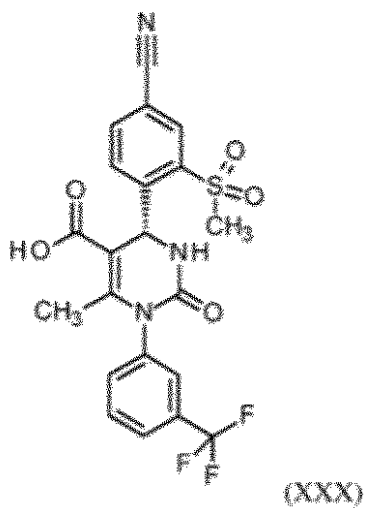


×キナアルカロイド

(XXIX),

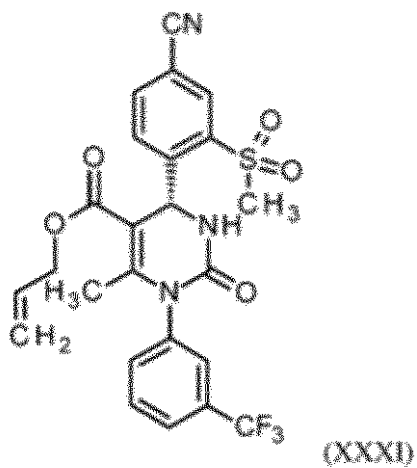
式中、 $R^1$  は水素であり、これを、工程 e) に従って、強酸の存在下、反応させて、式 (XXX) の化合物を形成させ

## 【化 1 3】



次いで、式 (XXX) の化合物を、反応工程 b - 2) に従って、ハロゲン化アリルまたはスルホン酸アリル及び塩基の存在下、反応させて、式 (XXXI) の化合物を形成させ

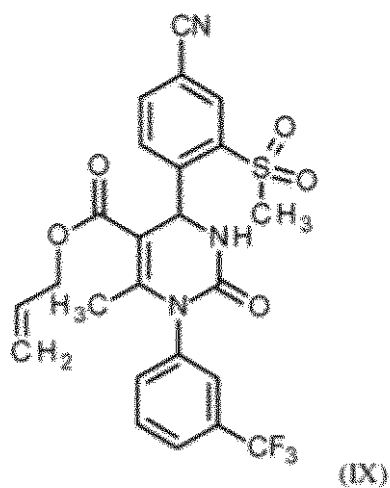
【化 1 4】



次いで

h) 式 (XXXI) の化合物を、溶媒中、強い非求核塩基の存在下で、同時に加熱しながら、反応させて、式 (IX) のラセミ体を形成させ

## 【化 1 5】



次いで、式 ( I X ) の化合物を、該上記の反応工程 s b - 1 )、c )、d )、e )、b - 2 )、b - 3 )、b - 4 )、f )、及び g ) に従って反応させて、式 ( I ) の化合物を形成させ；

及び必要であれば、式 ( X X I X ) の化合物を単離する反応工程、反応工程 e ) による、強酸の存在下での式 ( X X I X ) の化合物の反応により、式 ( X X X ) の化合物を形成する反応工程、式 ( X X X ) の化合物をその後、反応工程 b - 2 ) により、ハロゲン化アリルまたはスルホン酸アリル及び塩基の存在下、式 ( X X X I ) の化合物を形成させる反応工程、ならびに次いで、反応工程 h )、b - 1 )、c )、d )、e )、b - 2 )、b - 3 )、b - 4 )、f )、及び g ) を、1 回または複数回繰り返し行うことを特徴とする、前記方法。

【請求項 1 0】

式 ( X X V I )、( X X V I I )、( X X V I I I )、及び ( X X I X ) の R <sup>1</sup> はメチルであり、かつ前記方法は、前記反応工程 a - 1 )、a - 2 )、c )、d )、e )、f )、及び g ) を含むことを特徴とする、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

式 ( X X V I )、( X X V I I )、( X X V I I I )、及び ( X X I X ) の R <sup>1</sup> は水素であり、かつ前記方法は、前記反応工程 b - 1 )、c )、d )、e )、b - 2 )、b - 3 )、b - 4 )、f )、及び g ) を含むことを特徴とする、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 2】

反応工程 c ) の後、式 ( X X I X ) の化合物を単離し、これを反応工程 e ) により、強酸の存在下、反応させて、式 ( X X X ) の化合物を形成させ；次いで、式 ( X X X ) の化合物を反応工程 b - 2 ) により、ハロゲン化アリルまたはスルホン酸アリル及び塩基の存在下、反応させて、式 ( X X X I ) の化合物を形成させ；次いで、

h ) 式 ( X X X I ) の化合物を、溶媒中、強い非求核塩基の存在下で、同時に加熱しながら、反応させて、式 ( I X ) のラセミ体を形成させ；次いで

式 ( I X ) の化合物を、該上記の反応工程 b - 1 )、c )、d )、e )、b - 2 )、b - 3 )、b - 4 )、f )、及び g ) により反応させて、式 ( I ) の化合物を形成させ；

及び必要であれば、式 ( X X I X ) の化合物を単離する反応工程、反応工程 e ) による、強酸の存在下での式 ( X X I X ) の化合物の反応により、式 ( X X X ) の化合物を形成する反応工程、式 ( X X X ) の化合物をその後、反応工程 b - 2 ) により、ハロゲン化アリルまたはスルホン酸アリル及び塩基の存在下、反応させて、式 ( X X X I ) の化合物を形成させる反応工程、ならびに次いで、反応工程 h )、b - 1 )、c )、d )、e )、b - 2 )、b - 3 )、b - 4 )、f )、及び g ) を、1 回または複数回繰り返し行うことを特徴とする、

請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

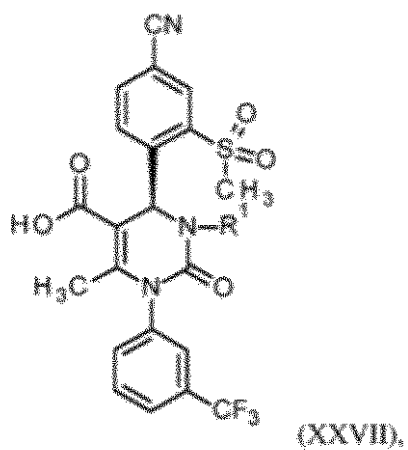
前記結晶形態 ( A ) の式 ( I ) の化合物の製造方法であって、請求項 9 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法に従って式 ( I ) の化合物を調製し、該式 ( I ) の化合物を、請求項 9 または 1 1 に記載の反応工程 g ) 由来の前記有機相から、アルコール中、好ましくはエタノール中で結晶化させ、次いで該得られる結晶ペーストを 5 0 ~ 8 0 に加熱し、これをこの温度でさらに 2 ~ 5 時間攪拌することを特徴とする、前記調製方法。

【請求項 1 4】

式 ( X X V I I ) の化合物の製造方法であって、



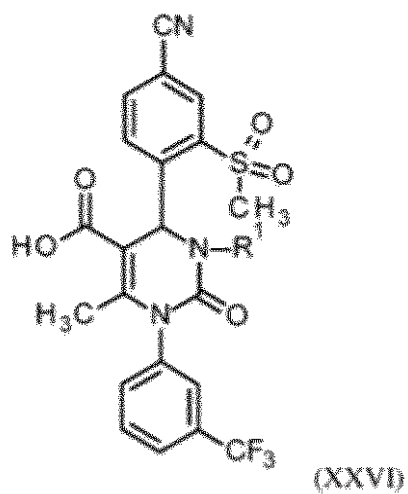
## 【化 1 6】



以下、

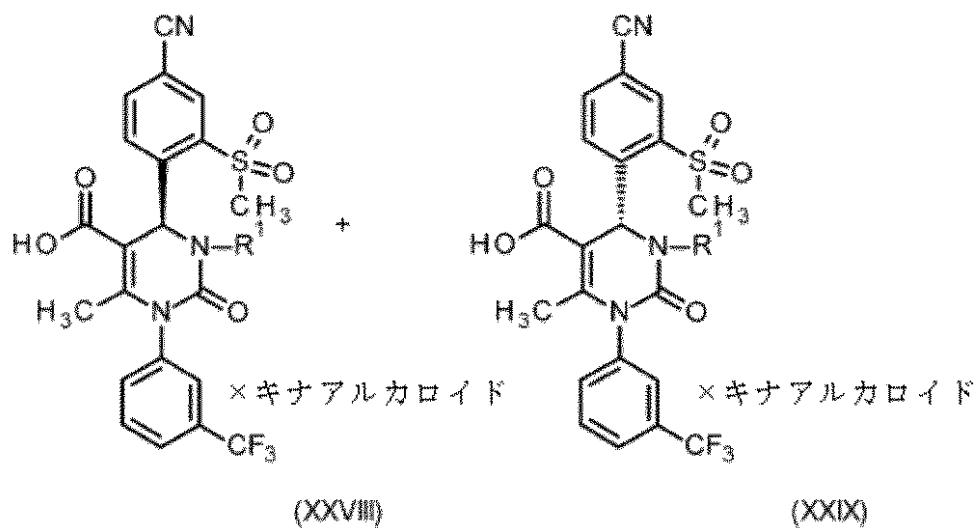
c) 式 (XXVI) の化合物を

## 【化 1 7】



キナアルカロイド及び溶媒の存在下、反応させて、式 (XXVIII) 及び (XXIX) の化合物を形成させ

## 【化 1 8】



d) 次いで、式 (X X V I I I) の化合物を単離し；次いで

e) 式 (X X V I I I) の化合物を、強酸の存在下、反応させて、式 (X X V I I) の化合物を形成させ、

式中、式 (X X V I)、(X X V I I)、(X X V I I I)、及び (X X I X) の化合物の  $R^1$  は、水素またはメチルであることを特徴とする、

前記調製方法。

【請求項 15】

反応工程 c) の前記キナアルカロイドは、キニーネ及びキニジンからなる群より選択されることを特徴とする、請求項 9 から 12、及び 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

反応工程 c) の前記溶媒は、酢酸の  $C_2 - C_5$  アルキルエステル、 $C_1 - C_6$  アルコール、及び  $C_1 - C_6$  アルコールと水の混合物から選択されることを特徴とする、請求項 9 から 12、及び 14 及び 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

反応工程 c) について、 $R^1 =$  メチルである式 (X X V I) の化合物の反応の場合、キニジンが前記キナアルカロイドとして使用され、かつ酢酸  $n$ -ブチルが前記溶媒として使用され、かつ  $R^1 =$  水素である式 (X X V I) の化合物の反応の場合、キニーネが前記キナアルカロイドとして使用され、かつイソプロパノールと水の混合物が使用されることを特徴とする、請求項 9 から 12、及び 14 から 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

工程 a - 1) 及び b - 3) において、硫酸ジメチルが前記メチル化剤として使用され、かつビス(トリメチルシリル)アミドナトリウムが前記塩基として使用されることを特徴とする、請求項 9 から 12、及び 14 から 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

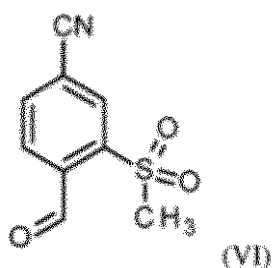
【請求項 19】

反応工程 a - 2) 及び b - 4) において、リガンドとしてトリフェニルホスフィンを持つ酢酸パラジウムが前記パラジウム触媒として使用され、かつモルホリンが前記第二級アミン塩基として使用されることを特徴とする、請求項 9 から 12、及び 14 から 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

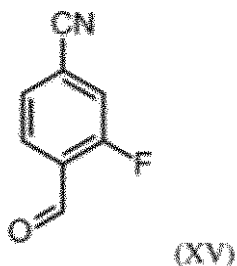
式 (V I) の化合物の製造方法であって、

【化 19】



式 (X V) の化合物を、

【化 20】



$NaSO_2Me$  及び  $DMSO$  またはスルホランの存在下、 $40 \sim 60$  で反応させて、式

(VI)の化合物を形成させることを特徴とする、  
前記方法。

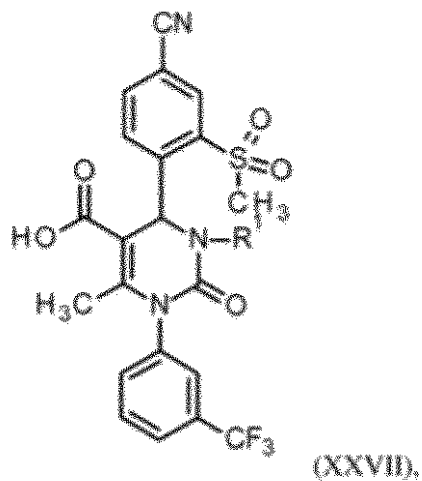
【請求項21】

前記反応は、前記式(XV)の化合物の重量に対して3～5倍過剰のDMSOまたはスルホラン中で行われることを特徴とする、請求項9に記載の方法。

【請求項22】

式(XXVII)の化合物

【化21】



式中、R<sup>1</sup>は、水素またはメチルである、  
ならびに、その塩及び溶媒和物。