

【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1日(2018.11.1)

【公表番号】特表2018-526387(P2018-526387A)

【公表日】平成30年9月13日(2018.9.13)

【年通号数】公開・登録公報2018-035

【出願番号】特願2018-511601(P2018-511601)

【国際特許分類】

C 07 D 471/18 (2006.01)

A 61 K 31/55 (2006.01)

A 61 P 25/04 (2006.01)

C 07 D 491/18 (2006.01)

【F I】

C 07 D 471/18 C S P

A 61 K 31/55

A 61 P 25/04

C 07 D 491/18

【手続補正書】

【提出日】平成30年9月20日(2018.9.20)

【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

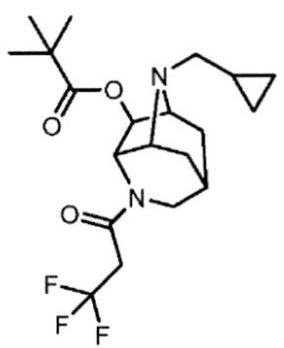
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1の化合物、

【化1】



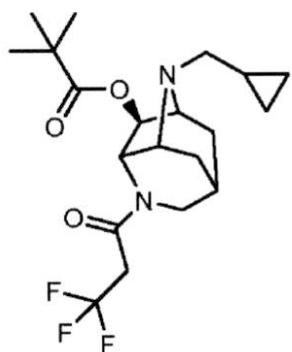
式1

又はその立体異性体若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若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。

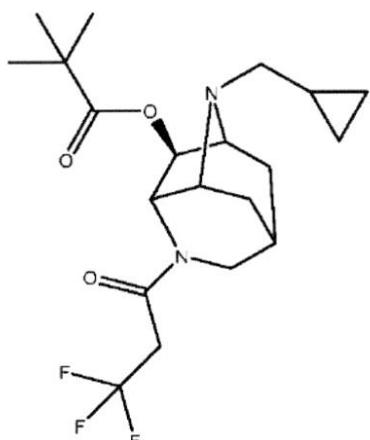
## 【請求項7】

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の化合物を製造する方法であって、

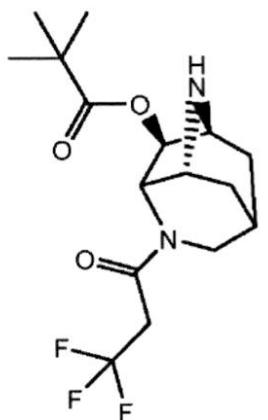
## 【化3】



式1

式2の化合物

【化4】



式2

を、還元剤の存在下でシクロプロピルカルボキシアルデヒドと反応させることを含む、方法。

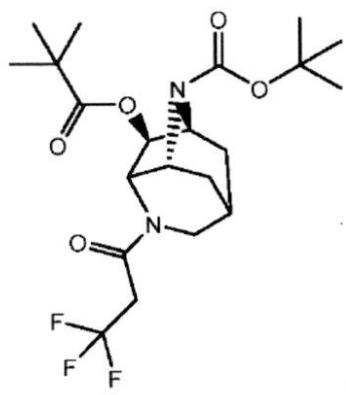
【請求項9】

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】



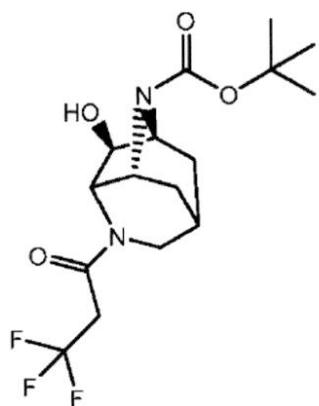
式3

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】

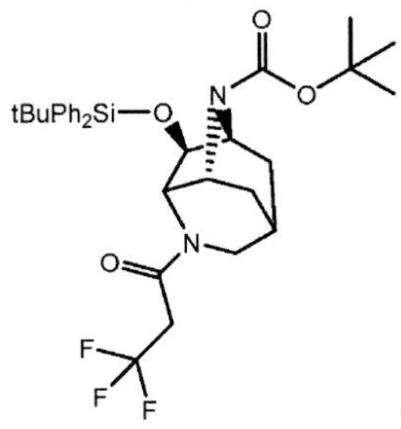


を、ジメチルアミノピリジン（D M A P）と反応させることによって、前記式3の化合物を製造することを更に含む、請求項1\_0に記載の方法。

【請求項12】

式5の化合物

【化7】

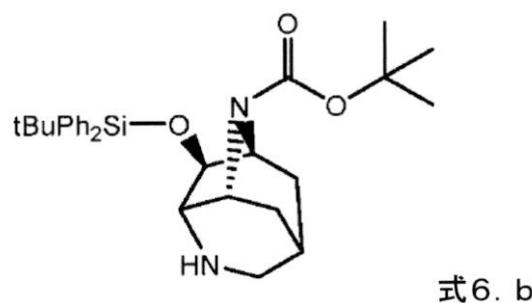


を、*tert*-ブチルジフェニルクロロシランと反応させることによって、前記式4の化合物を製造することを更に含む、請求項1\_1に記載の方法。

【請求項13】

式6.bの化合物

【化8】



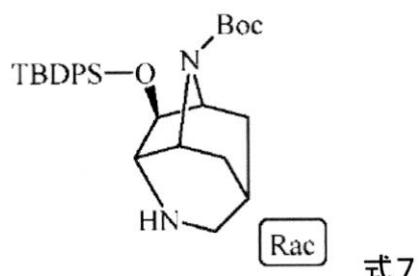
式6. b

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1\_2に記載の方法。

【請求項14】

式7の化合物

【化9】



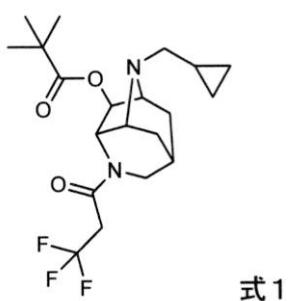
式7

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1\_3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10】

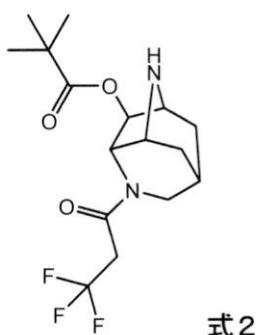


式1

【請求項 1 6】

前記誘導体が、式2の化合物

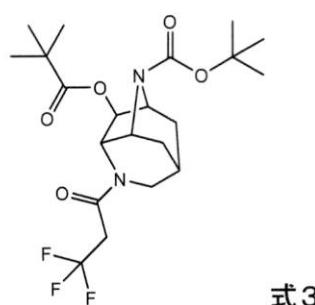
【化11】



式2

、式3の化合物

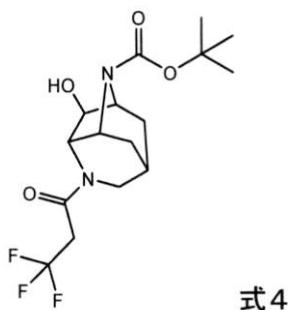
【化12】



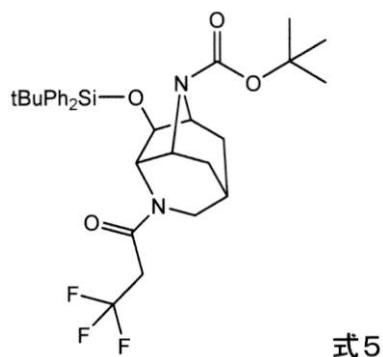
式3

、式4の化合物

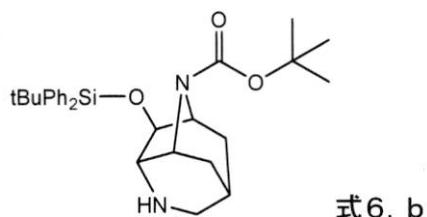
【化13】

、式5の化合物

【化14】

、および式6.bの化合物

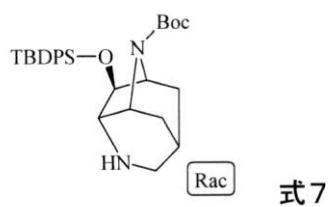
【化15】

からなる群より選択される、請求項15に記載の方法。

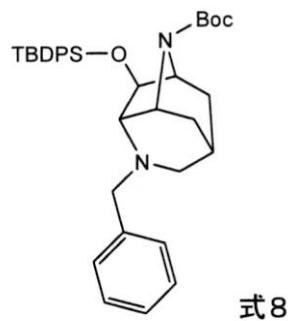
【請求項17】

前記誘導体が、式7の化合物

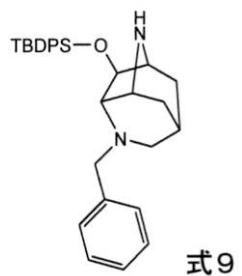
【化16】

、式8の化合物

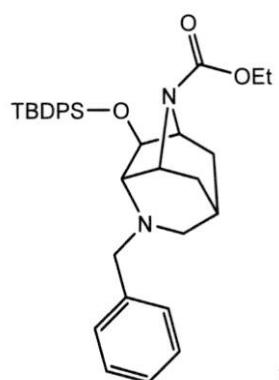
【化17】

、式9の化合物

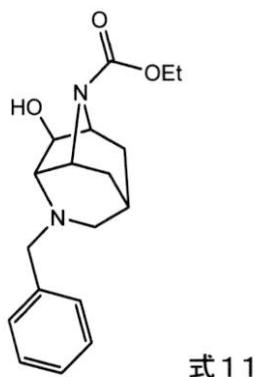
【化18】

、式10の化合物

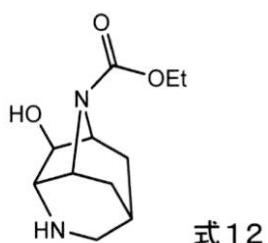
【化19】

、式11の化合物

【化20】

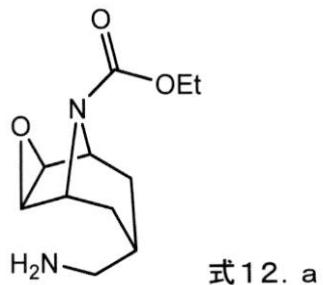
、および式12の化合物

【化21】

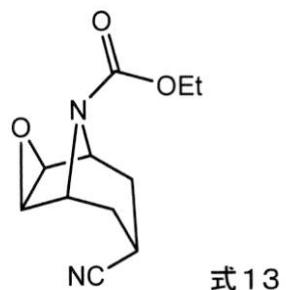
からなる群より選択される、請求項15に記載の方法。

【請求項18】

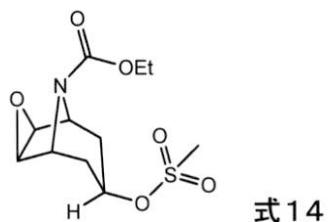
前記誘導体が、式12.aの化合物  
**【化22】**



、式13の化合物  
**【化23】**

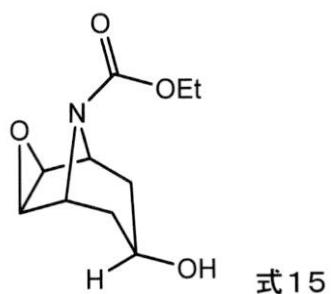


、式14の化合物  
**【化24】**

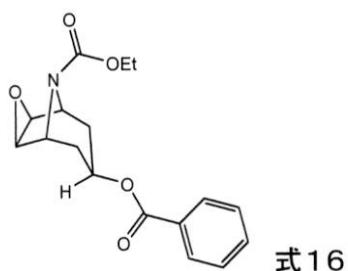


、式15の化合物

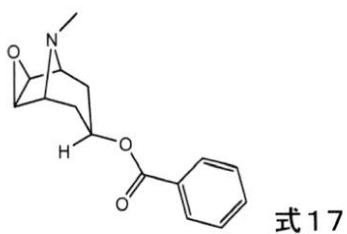
【化25】

、式16の化合物

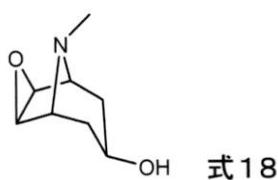
【化26】

、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ポ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】0213

【補正方法】変更

【補正の内容】

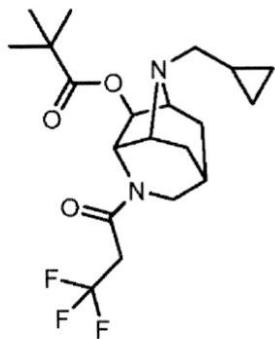
【0213】

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。

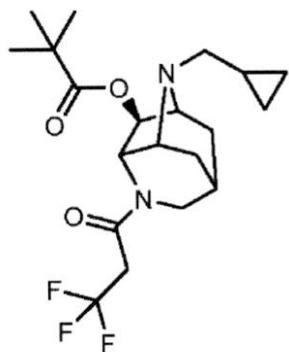
[1] 式1の化合物、

【化43】

又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物。

[2] 式1が、

## 【化44】



である、[1]に記載の化合物、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、若しくは混合物である。

[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。

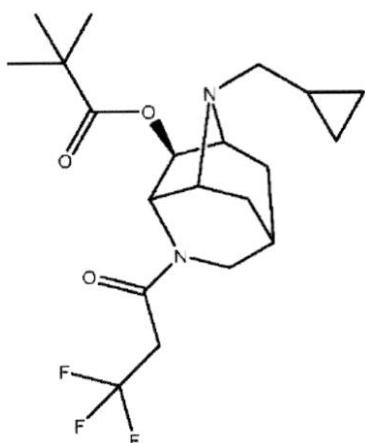
[5] 前記化合物が投与されて、前記対象に局所送達をもたらす、[4]に記載の方法。

[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。

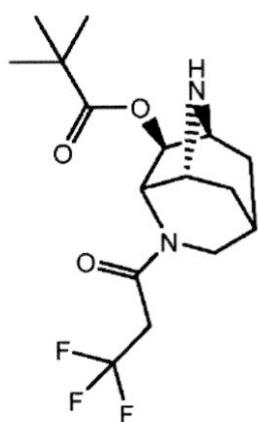
[7] 前記病態又は障害が、神経因性疼痛又は慢性疼痛である、[4]に記載の方法。

[8] 式1の化合物を製造する方法であって、

## 【化45】

式2の化合物

【化46】



を、還元剤の存在下でシクロプロピルカルボキシアルデヒドと反応させることを含む、方法。

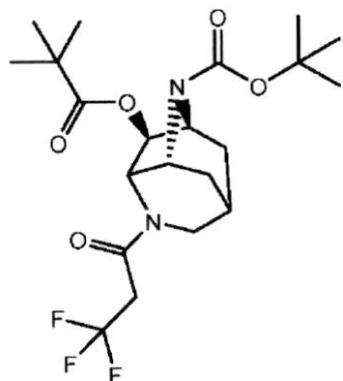
[9] 前記シクロプロピルカルボキシアルデヒドが、前記還元剤の前に添加された、[8]に記載の方法。

[10] 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。

[11] 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。

[12] 式3の化合物

【化47】

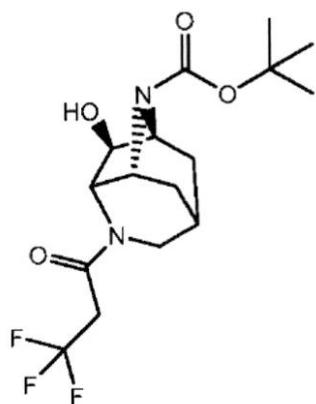


を、酸と反応させることによって、前記式2の化合物を製造することを更に含む、[8]に記載の方法。

[13] 前記酸が、トリフルオロ酢酸である、[12]に記載の方法。

[14] 式4の化合物

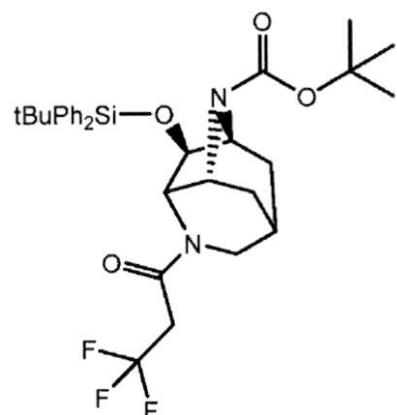
【化48】



を、ジメチルアミノピリジン（D M A P）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、[12]に記載の方法。

[15] 式5の化合物

【化49】

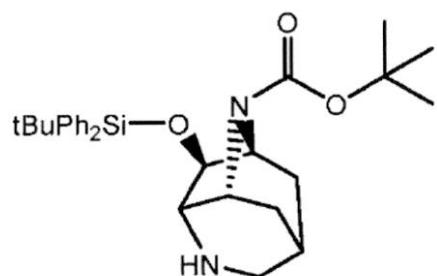


を、tert-ブチルジフェニルクロロシランと反応させることによって、前記式4の化合物を製造することを更に含む、[14]に記載の方法。

[16] 前記反応が、ピリジンを更に含む、[15]に記載の方法。

[17] 式6.bの化合物

【化50】



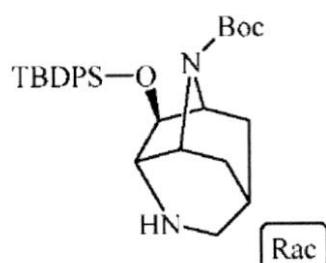
を、3，3，3-トリフルオロプロパン酸と反応させることによって、前記式5の化合物を製造することを更に含む、[15]に記載の方法。

[18] 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、[17]に記載の方法。

[19] 前記反応が、(1-[Bis(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)トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを更に含む、[18]に記載の方法。

[20] 式7の化合物

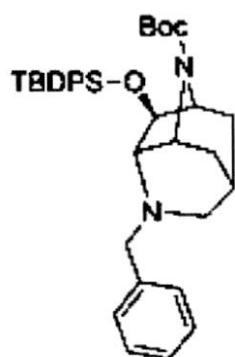
【化51】



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、[17]に記載の方法。

[21] 式8の化合物

## 【化52】



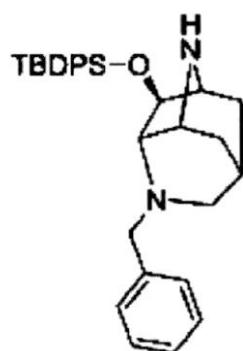
を、触媒の存在下で水素と反応させることによって、前記式7の化合物を製造することを更に含む、[20]に記載の方法。

[22] 前記触媒が、パラジウムを含む、[21]に記載の方法。

[23] 前記触媒が、炭素上のパラジウムである、[22]に記載の方法。

[24] 式9の化合物

## 【化53】

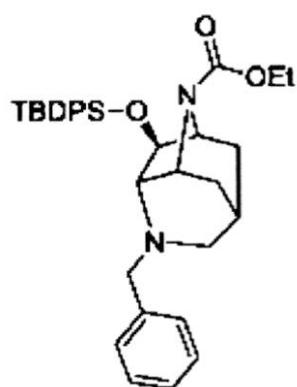


を、Boc<sub>2</sub>Oと反応させることによって、前記式8の化合物を製造することを更に含む、[21]に記載の方法。

[25] 前記反応が、トリエチルアミン(Et<sub>3</sub>N)を更に含む、[24]に記載の方法。

[26] 式10の化合物

【化54】

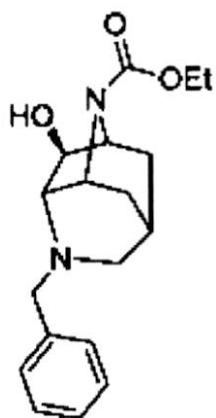


を、ヨードトリメチルシランと反応させることによって、前記式9の化合物を製造することを更に含む、[24]に記載の方法。

[27] 前記反応が、60より高い温度で起こる、[26]に記載の方法。

[28] 式11の化合物

【化55】

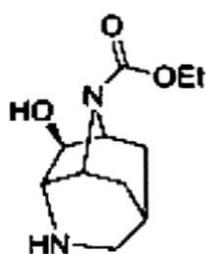


を、tert-ブチルジフェニルクロロシランと反応させることによって、前記式9の化合物を製造することを更に含む、[26]に記載の方法。

[29] 前記反応が、イミダゾールを更に含む、[28]に記載の方法。

[30] 式12の化合物

【化56】

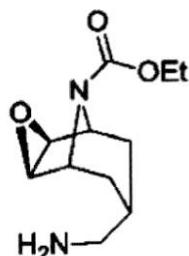


を、ベンズアルデヒドと反応させることによって、前記式11の化合物を製造することを更に含む、[28]に記載の方法。

[31] 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、[30]に記載の方法。

[32] 式12.aの化合物

【化57】

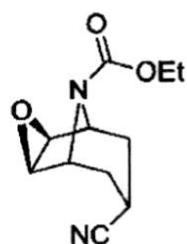


を、溶媒中で環化することによって、前記式11の化合物を製造することを更に含む、[30]に記載の方法。

[33] 前記溶媒が、エタノールである、[32]に記載の方法。

[34] 式13の化合物

【化58】

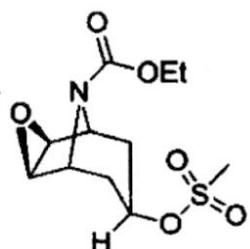


を、触媒の存在下で水素と反応させることによって、前記式12.aの化合物を製造することを更に含む、[30]に記載の方法。

[ 35 ] 前記触媒が、ラネーニッケルである、[ 34 ] に記載の方法。

[ 36 ] 式 14 の化合物

【化 59】

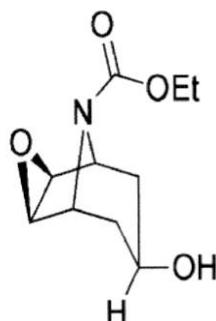


を、シアノ化カリウムと反応させることによって、前記式 13 の化合物を製造することを更に含む、[ 34 ] に記載の方法。

[ 37 ] 前記反応が、18-クラウン-6 を更に含む、[ 36 ] に記載の方法。

[ 38 ] 式 15 の化合物

【化 60】

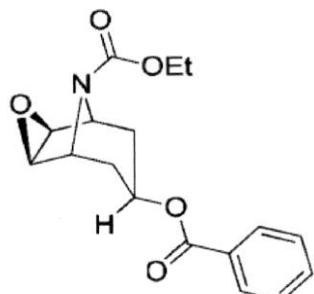


を、塩化メシリルと反応させることによって、前記式 14 の化合物を製造することを更に含む、[ 36 ] に記載の方法。

[ 39 ] 前記反応が、トリエチルアミン (Et<sub>3</sub>N) を更に含む、[ 38 ] に記載の方法。

[ 40 ] 式 16 の化合物

【化 61】



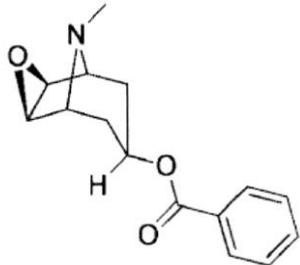
を、還元剤と反応させることによって、前記式15の化合物を製造することを更に含む、

[38]に記載の方法。

[41] 前記還元剤が、水素化ホウ素ナトリウムである、[40]に記載の方法。

[42] 式17の化合物

【化62】



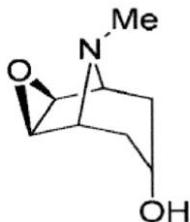
を、クロロギ酸エチルと反応させることによって、前記式16の化合物を製造することを更に含む、[40]に記載の方法。

[43] 前記反応が、塩基を更に含む、[42]に記載の方法。

[44] 前記塩基が、炭酸カリウムである、[43]に記載の方法。

[45] 式18の化合物

【化63】

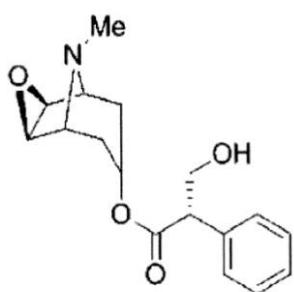


を、活性化剤の存在下で安息香酸と反応させることによって、前記式17の化合物を製造することを更に含む、[42]に記載の方法。

[46] 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(DIAD)である、[45]に記載の方法。

[47] 式19の化合物

【化 6 4】



を、還元剤と反応させることによって、前記式 18 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 1 を更に含む、[ 4 7 ] に記載  
の方法。