

【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23年9月15日(2011.9.15)

【公表番号】特表2010-535185(P2010-535185A)

【公表日】平成22年11月18日(2010.11.18)

【年通号数】公開・登録公報2010-046

【出願番号】特願2010-518741(P2010-518741)

【国際特許分類】

C 07 D 405/12 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

A 61 K 31/517 (2006.01)

【F I】

C 07 D 405/12

C 07 B 61/00 300

A 61 K 31/517

【手続補正書】

【提出日】平成23年7月29日(2011.7.29)

【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】

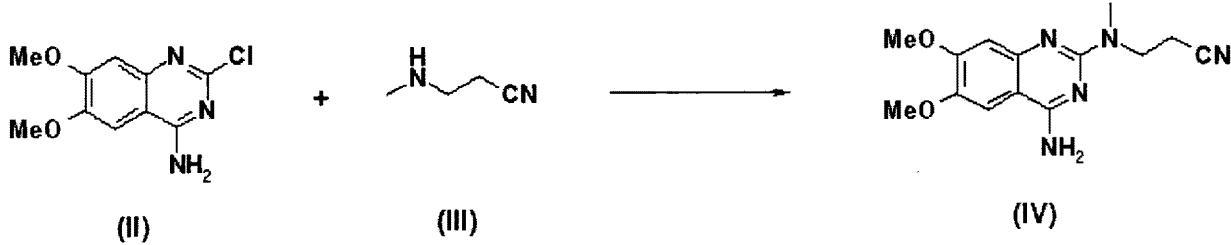
【特許請求の範囲】

【請求項1】

アルフゾシン又はその塩の製造方法であつて：

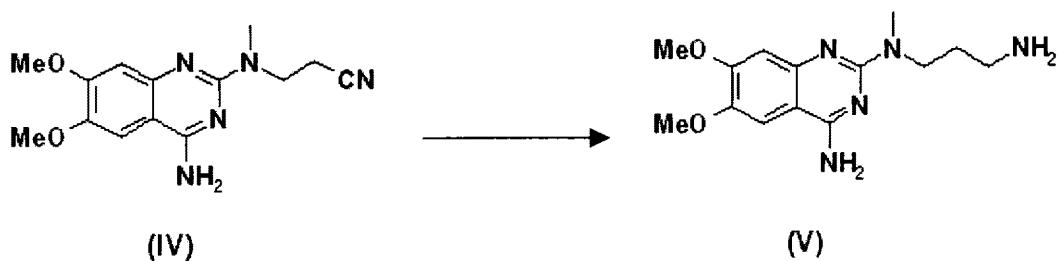
(a) 4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(II)と3-メチルアミノプロピオニトリル(III)とを、ジグリム、ジメチルホルムアミド、t-ブタノール、ヘキサメチルホスホルアミド、又はそれらの混合物からなる群から選択される、極性非プロトン性溶媒の存在下で縮合し、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)を形成すること(ここで、前記縮合反応は、塩基の非存在下で行われる。)；

【化1】



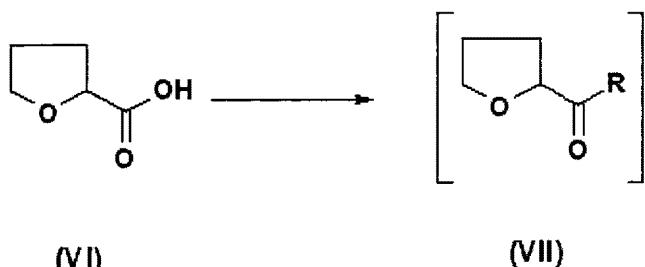
(b) 該N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)を、10kg/cm<sup>2</sup>未満の圧力下で、水素化剤を使用して水素化して、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(V)を形成し、かつ該N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(V)を、その酸付加塩に、任意に変換すること；

【化 2】



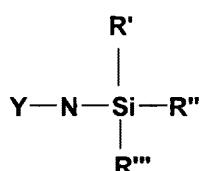
及び(c) テトラヒドロフラン酸(VI)を中間体形態(VII)に変換し、

【化 3】



かつ該中間体形態(VII)と、該N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(V)又はその酸付加塩とを縮合して、アルフゾシン塩基を生成し、かつアルフゾシン塩基をアルフゾシンの塩に、任意に変換することを含み(式中、Rは:(i)ハロ基であり；(ii)OR<sub>1</sub>であり、ここで、R<sub>1</sub>は、下記式のシリル基であり

【化 4】



(式中、R'、R''及びR'''は、同じであるか又は異なり、かつ水素、任意に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、及び任意に置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルから選択され；Yは、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、及び式-SiH<sub>3</sub>の任意に置換されたシリルから選択される。)；(iii)OR<sub>2</sub>であり、ここで、R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基であり；又は(iv)OR<sub>3</sub>であり、ここで、R<sub>3</sub>は、N-ヒドロキシスクシンイミド又はアスパラギンである。)、ここで、該方法が、式(VII)の中間体を単離することなく行われる、前記製造方法。

## 【請求項 2】

前記アルフゾシンの塩が、塩酸塩である、請求項1記載の方法。

### 【請求項3】

前記N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)が、該N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)を、その塩に変換することによって、水素化の前に精製される、請求項1又は2記載の方法。

#### 【請求項4】

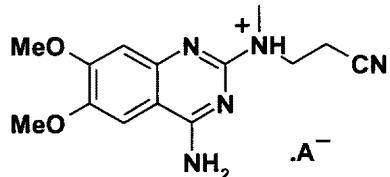
前記濱媒が、ジグリム、 $t$ -ブタノール、又はそれらの混合物である、請求項1、2又は3

記載の方法。

【請求項 5】

前記N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)が、酸HAの存在下で、式(IVa)の酸付加塩に変換される、請求項1~4のいずれか一項記載の方法：

【化5】



(IVa)

(式中、A<sup>-</sup>は、陰イオンである。)。

【請求項 6】

前記酸が、無機酸又は有機酸である、請求項5記載の方法。

【請求項 7】

前記水素化剤が、ラネーニッケルである、請求項1~6のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8】

前記圧力が、5~6kg/cm<sup>2</sup>の範囲である、請求項1~7のいずれか一項記載の方法。

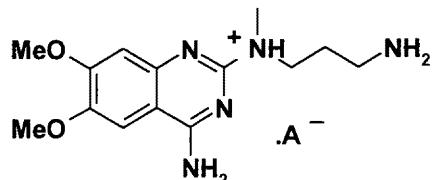
【請求項 9】

前記水素化が、アルコール及びアンモニア水溶液の存在下で行われる、請求項1~8のいずれか一項記載の方法。

【請求項 10】

前記N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(V)が、酸付加塩(Va)に変換される、請求項1~9のいずれか一項記載の方法：

【化6】



(Va)

(式中、A<sup>-</sup>は、陰イオンである。)。

【請求項 11】

前記酸が、無機酸又は有機酸である、請求項10記載の方法。

【請求項 12】

Rが、クロロ基であり、かつ前記反応が塩素化剤の存在下で行われ、かつ前記塩素化剤が、塩化チオニル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、ホスゲン、及び塩化オキサリルからなる群から選択される、請求項1~11のいずれか一項記載の方法。

【請求項 13】

中間体(VII)の形成後、未反応の塩素化剤が、前記ジアミン(V)の添加前に、除去される、請求項12記載の方法。

【請求項 14】

前記反応物質中に、塩基が存在する、請求項12又は13記載の方法。

**【請求項 15】**

Rが、OR<sub>1</sub>であり、かつ前記シリコンアミンが、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン(HMDS)、アルカリ金属ジシラザン、又はアルカリ金属モノシラザンから選択される、請求項1~11のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 16】**

前記アルカリ金属が、リチウム、ナトリウム、又はカリウムから選択される、請求項15記載の方法。

**【請求項 17】**

前記アルフゾシン塩基が、単離される、請求項1~16のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 18】**

前記単離されたアルフゾシン塩基が、アルフゾシン塩酸塩に変換される、請求項17記載の方法。

**【請求項 19】**

アルフゾシン塩基が、単離されない、請求項1~16のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 20】**

アルフゾシン塩基の残渣、又は溶液を、前記縮合反応から直接使用して、アルフゾシン塩酸塩を形成する、請求項19記載の方法。

**【請求項 21】**

前記アルフゾシンの残渣を、メタノールに溶解し、かつ塩酸の気体、又は水溶液、若しくはアルコール溶液のいずれかで酸性化して、アルフゾシン塩酸塩を生成する、請求項20記載の方法。