

【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3月14日 (2019.3.14)

【公表番号】特表2017-522284(P2017-522284A)

【公表日】平成29年8月10日 (2017.8.10)

【年通号数】公開・登録公報2017-030

【出願番号】特願2016-572799(P2016-572799)

【国際特許分類】

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

C 0 7 D 413/04 (2006.01)

C 0 7 D 275/06 (2006.01)

C 0 7 D 209/76 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 417/12 C S P

C 0 7 D 413/04

C 0 7 D 275/06

C 0 7 D 209/76

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/454

【手続補正書】

【提出日】平成31年1月31日 (2019.1.31)

【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】

ルラシドンを調製するための方法であって、

( i ) ( 3 a R , 4 S , 7 R , 7 a S ) - ヘキサヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノイソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオンを、 $K_2CO_3$  の存在下で、( 5 a R , 9 a R ) - オクタヒドロベンゾ [ e ] [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサチエピン - 3 , 3 - ジオキシドと反応させることによってアルキル化し、カリウム ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ( ( 3 a R , 4 S , 7 R , 7 a S ) - 1 , 3 - ジオキソオクタヒドロ - 2 H - 4 , 7 - メタノイソインドール - 2 - イル ) メチル ) シクロヘキシル ) メチルスルフェートを形成する工程と、

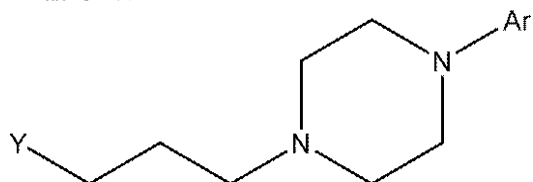
( i i ) カリウム ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ( ( 3 a R , 4 S , 7 R , 7 a S ) - 1 , 3 - ジオキソオクタヒドロ - 2 H - 4 , 7 - メタノイソインドール - 2 - イル ) メチル ) シクロヘキシル ) メチルスルフェートを加水分解し、( 3 a R , 4 S , 7 R , 7 a S ) - 2 - ( ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) メチル ) ヘキサヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノイソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオンを形成する工程と、

( i i i ) ( 3 a R , 4 S , 7 R , 7 a S ) - 2 - ( ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) メチル ) ヘキサヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノイソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオンをメタンスルホニルクロリドと反応させて、( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ( ( 3 a R , 4 S , 7 R , 7 a S ) - 1 , 3 - ジオキソオクタヒドロ - 2 H - 4 , 7 - メタノイソインドール - 2 - イル ) メチル ) シクロヘキシル ) メチルメタンスルホネートを形成する工程と、

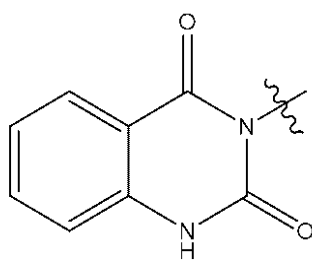
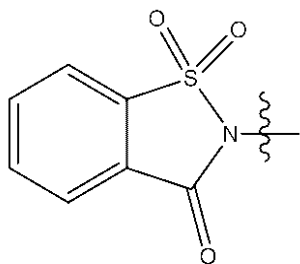
(iv) 3 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾ [ d ] イソチアゾールを ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ( ( 3 a R , 4 S , 7 R , 7 a S ) - 1 , 3 - ジオキソオクタヒドロ - 2 H - 4 , 7 - メタノイソインドール - 2 - イル ) メチル ) シクロヘキシル ) メチルメタンズルホネートと反応させて、 ( 3 a R , 4 S , 7 R , 7 a S ) - 2 - ( ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ( ( 4 - ( ベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) シクロヘキシル ) メチル ) ヘキサヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノイソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオン ( ルラシドン ) を形成する工程と

を含む方法。

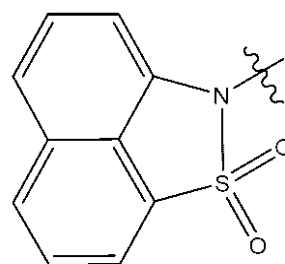
【請求項 2】



(式中、  
Y は、

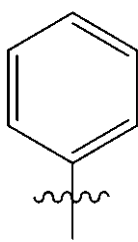
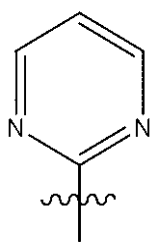


、及び

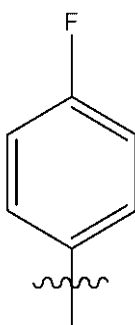


からなる群から選択され、

Ar は、

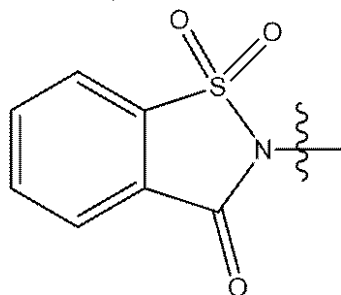


、及び

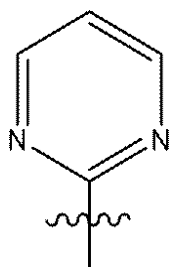


からなる群から選択され、

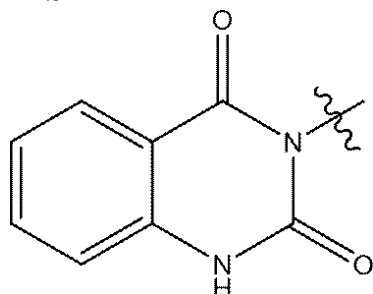
ただし、Y が



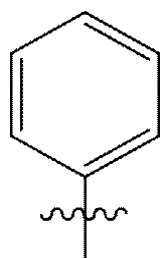
であるとき、Ar は



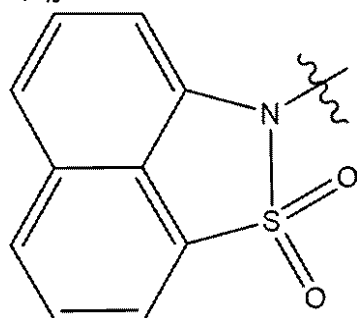
であり、或いは  
Yが



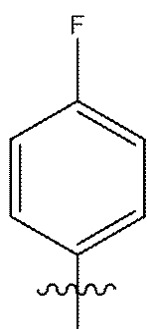
であるとき、Arは



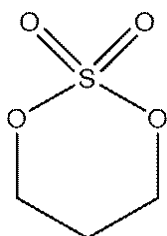
であり、或いは  
Yが



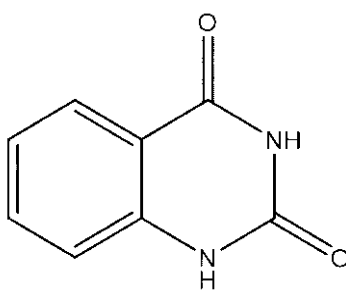
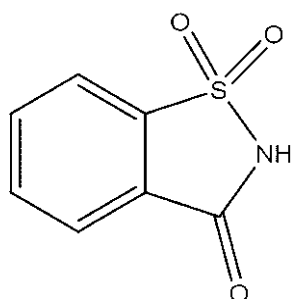
であるとき、Arは



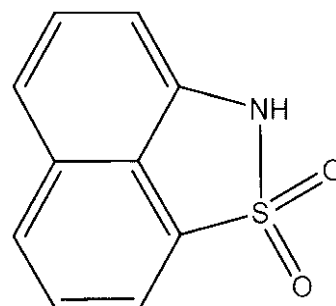
である。)。  
を調製する方法であって、  
(i)式



を有する 1, 3, 2 - ジオキサチアン 2, 2 - ジオキシドを、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、又は水酸化カルシウムから選択される塩基の存在下で、



、又は



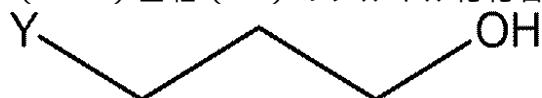
でアルキル化し、式



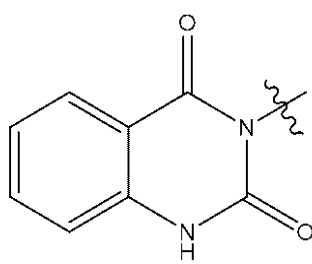
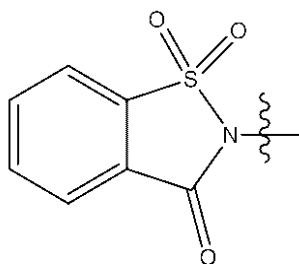
( 式中、Q は、カリウム、ナトリウム、マグネシウム、又はカルシウムである。 )

の対応するアルキル化化合物を形成する工程と、

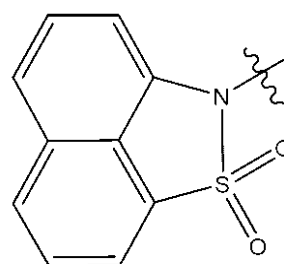
( i i ) 工程 ( i ) のアルキル化化合物を水性酸で加水分解し、式



( 式中、Y は



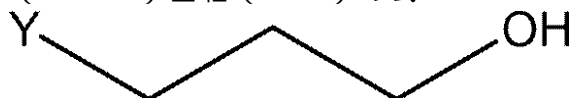
、及び



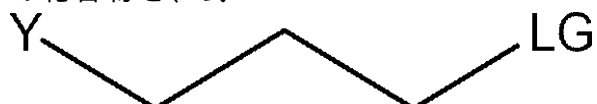
からなる群から選択される。 )

の対応するヒドロキシル化合物を得る工程と、

( i i i ) 工程 ( i i ) の式

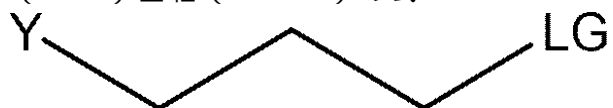


の化合物を、式

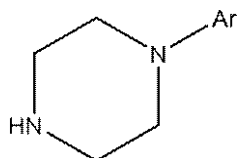


( 式中、L G は、アールスルホネート又はアルキルスルホネートである。 )

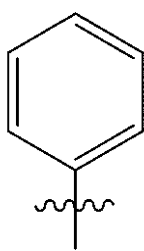
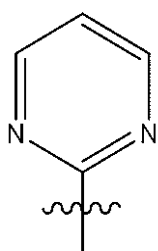
の対応するアルキル化剤化合物に変換する工程と、  
( i v ) 工程 ( i i i ) の式



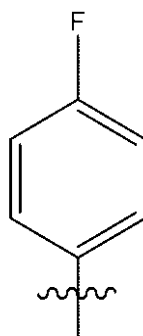
の化合物を、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、又は水酸化カルシウムから選択される塩基の存在下で、式



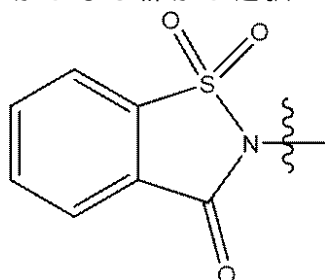
( 式中、A r は、



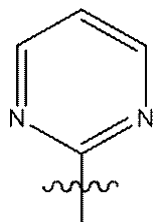
、及び



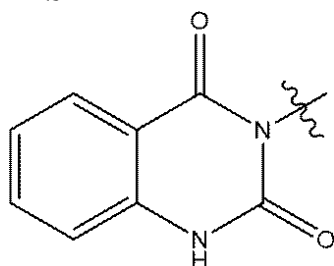
からなる群から選択され、ただし Y が



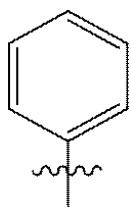
であるとき、A r は



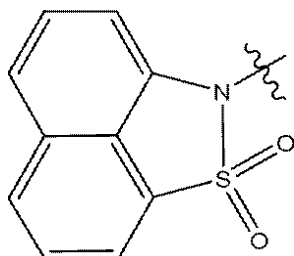
であり、或いは  
Y が



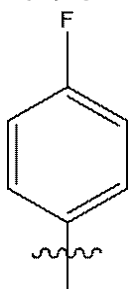
であるとき、A r は



であり、或いは  
Y が



であるとき、Ar は



である。)

の化合物でアルキル化する工程と  
を含む、方法。

【請求項 3】

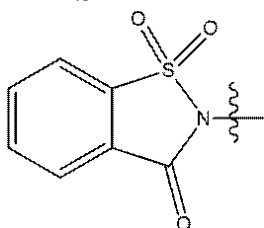
工程 (i) 及び (iv) の塩基が炭酸カリウムである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

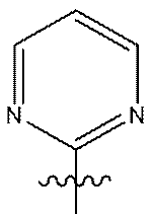
LG がメチルスルホネートである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

Y が



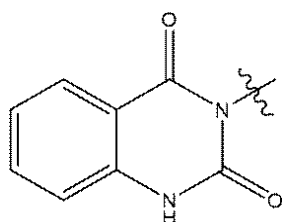
であり、Ar が



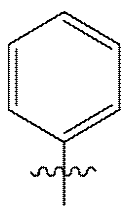
である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

Y が



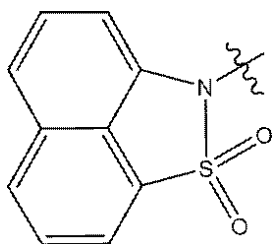
であり、Ar が



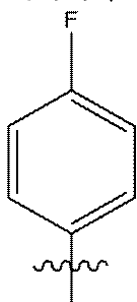
である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】

Y が



であり、Ar が



である、請求項 2 に記載の方法。