

【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24年2月23日(2012.2.23)

【公表番号】特表2011-508767(P2011-508767A)

【公表日】平成23年3月17日(2011.3.17)

【年通号数】公開・登録公報2011-011

【出願番号】特願2010-541098(P2010-541098)

【国際特許分類】

C 07 D 239/46 (2006.01)

A 61 K 31/506 (2006.01)

A 61 P 9/12 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 239/46 C S P

A 61 K 31/506

A 61 P 9/12

A 61 P 9/10

A 61 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成23年12月27日(2011.12.27)

【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】

無水ボセンタン。

【請求項2】

多形形態Bである、請求項1記載の無水ボセンタン。

【請求項3】

9.6、16.1、17.1、18.4及び $21.8^{\circ}2 \pm 0.2^{\circ}2$ にピークをもつXRPDパターンを有することを特徴とする、請求項2記載の形態Bの無水ボセンタン。

【請求項4】

9.6、12.3、14.8、16.1、17.1、17.5、18.4、21.1、21.8、22.1及び $22.8^{\circ}2 \pm 0.2^{\circ}2$ にピークをもつXRPDパターンを有することを特徴とする、請求項2記載の形態Bの無水ボセンタン。

【請求項5】

図1に示されるXRPDパターンを有することを特徴とする、請求項2記載の形態Bの無水ボセンタン。

【請求項6】

図2に示されるDSCサーモグラムを有することを特徴とする、請求項2~5のいずれか一項記載の形態Bの無水ボセンタン。

【請求項7】

図3に示されるIRスペクトルを有することを特徴とする、請求項2~6のいずれか一項記載の形態Bの無水ボセンタン。

【請求項8】

多形形態Cである、請求項1記載の無水ボセンタン。

【請求項9】

9.3、15.2、15.5、16.7、18.6及び $22.7^{\circ}2 \pm 0.2^{\circ}2$ にピークをもつXRPDパターンを有することを特徴とする、請求項8記載の形態Cの無水ボセンタン。

【請求項10】

9.3、15.2、15.5、16.7、18.6、20.3、21.3及び $22.7^{\circ}2 \pm 0.2^{\circ}2$ にピークをもつXRPDパターンを有することを特徴とする、請求項8記載の形態Cの無水ボセンタン。

【請求項11】

図4に示されるXRPDパターンを有することを特徴とする、請求項8記載の形態Cの無水ボセンタン。

【請求項12】

図5に示されるDSCサーモグラムを有することを特徴とする、請求項8~11のいずれか一項記載の形態Cの無水ボセンタン。

【請求項13】

図6に示されるIRスペクトルを有することを特徴とする、請求項8~12のいずれか一項記載の形態Cの無水ボセンタン。

【請求項14】

ボセンタンのアルカリ土類金属塩。

【請求項15】

前記塩が、バリウム塩である、請求項14記載のボセンタンの塩。

【請求項16】

前記塩が、カルシウム塩である、請求項14記載のボセンタンの塩。

【請求項17】

ボセンタン又はその塩の製造方法であって、アルカリ土類金属の水酸化物から選択される塩基の存在下で、p-tert-ブチル-N-[6-クロロ-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-[2,2'-ビピリミジン]-4-イル]ベンゼンスルホンアミド又はその塩をエチレングリコールとカップリングすることを含む、前記製造方法。

【請求項18】

前記p-tert-ブチル-N-[6-クロロ-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-[2,2'-ビピリミジン]-4-イル]ベンゼンスルホンアミドが、カリウム塩の形態である、請求項17記載の製造方法。

【請求項19】

前記塩基が、水酸化バリウムである、請求項17又は18記載の製造方法。

【請求項20】

前記塩基が、水酸化カルシウムである、請求項17又は18記載の製造方法。

【請求項21】

前記塩基が、サブモル量で存在している、請求項17、18、19又は20記載の製造方法。

【請求項22】

前記カップリングが、無極性溶媒の存在下で行われる、請求項17~21のいずれか一項記載の製造方法。

【請求項23】

前記溶媒が、ジグリム、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、トルエン、又はキシレンから選択される、請求項22記載の製造方法。

【請求項24】

前記溶媒が、トルエンである、請求項23記載の製造方法。

【請求項25】

前記カップリング工程の生成物を単離して、ボセンタンのアルカリ土類金属塩を形成する、請求項17~21のいずれか一項記載の製造方法。

【請求項26】

前記カップリング工程の生成物が、ボセンタンに変換され、該変換が、カップリング工程の反応塊に水を添加すること、及びHClの水溶液を用いて該溶液のpHを1~2の範囲の値

に調整することを含む、請求項17～24のいずれか一項記載の製造方法。

【請求項 27】

ジクロロメタン、酢酸エチル及びトルエンから選択される抽出溶媒を用いて、粗製のボセンタンを抽出すること、抗溶媒を添加すること、及び沈殿したボセンタンを単離することによって、前記ボセンタンが単離される、請求項17～25のいずれか一項記載の製造方法。

【請求項 28】

前記抽出溶媒が、ジクロロメタンである、請求項27記載の製造方法。

【請求項 29】

前記抗溶媒が、メタノール；エタノール；イソプロパノール；ブタノール；それらと水との混合物；又はN,N-ジメチルホルムアミドと水との混合物から選択される、請求項27又は28記載の製造方法。

【請求項 30】

前記抗溶媒が、エタノールと水との1:1の混合物である、請求項29記載の製造方法。

【請求項 31】

前記抗溶媒が、テトラヒドロフラン；ヘプタン；n-ヘキサン；及びメタノールから選択され、前記ボセンタンと抗溶媒との混合物を該溶媒混合物の還流温度まで加熱し、該混合物を25℃まで冷却し、沈殿した生成物を単離し、かつ該生成物が形態Bの無水ボセンタンである、請求項27又は28記載の製造方法。

【請求項 32】

前記抗溶媒が、ヘプタンである、請求項31記載の製造方法。

【請求項 33】

前記ボセンタンと抗溶媒との混合物を、該溶媒混合物の還流温度まで加熱し、次いで、20℃～30℃の範囲の温度まで冷却し、それによって、形態Bの無水ボセンタンが沈殿する、請求項31又は32記載の製造方法。

【請求項 34】

前記沈殿した形態Bのボセンタンを単離し、かつ60℃を越える温度で乾燥させる、請求項31～33のいずれか一項記載の製造方法。

【請求項 35】

形態Bの無水ボセンタンの製造方法であって、ボセンタンを溶媒と抗溶媒との混合物に添加すること、該混合物を該溶媒混合物の還流温度まで加熱すること、及び該混合物を20℃～30℃の範囲の温度まで冷却することを含み、それによって、形態Bの無水ボセンタンが沈殿する、前記製造方法。

【請求項 36】

前記溶媒が、ジクロロメタン、酢酸エチル又はトルエンから選択される、請求項35記載の製造方法。

【請求項 37】

前記抗溶媒が、テトラヒドロフラン、ヘプタン、n-ヘキサン、及びメタノールから選択される、請求項35又は36記載の製造方法。

【請求項 38】

前記沈殿した形態Bボセンタンを単離し、かつ60℃を越える温度で乾燥させる、請求項35～37のいずれか一項記載の製造方法。

【請求項 39】

形態Cの無水ボセンタンの製造方法であって、メタノール中でボセンタンを還流すること、該溶液を50℃未満の温度まで冷却することを含み、それによって、形態Cの無水ボセンタンが沈殿する、前記製造方法。

【請求項 40】

前記沈殿した形態Cのボセンタンを単離し、かつ60℃を越える温度で乾燥させる、請求項39記載の製造方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0063】

(実施例4 - ボセンタン)

100gmsのp-tert-ブチル-N-[6-クロロ-5-(0-メトキシ-フェノキシ)[2,2'-ビピリミジン]-4-イル]ベンゼンスルホンアミドカリウム塩、及び水酸化バリウム(40gms)を反応容器に加えた。エチレングリコール(300ml)及びトルエン(750ml)を、それに添加した。該反応塊を110 の温度で4時間加熱した。該反応の完了後、蒸留によってトルエンを除去し、水(300ml)を添加した。該反応塊のpHを、1:1のHCl:水で1~2に調整し、ジクロロメタンで抽出した。該有機層を回収し、水(300ml)で洗浄し、かつ該溶媒を蒸留して固体物としてボセンタンを得た。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0067

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0067】

(ii) 形態Bのボセンタン)

工程i)から得られた100gmsのボセンタンのバリウム塩を、水とジクロロメタン(1:1)との混合物とともに反応容器に加えた。該反応塊のpHを、1:1のHCl:水で1~2に調整し、ジクロロメタンで抽出した。該有機溶媒を回収し、水(300ml)で洗浄し、かつ該溶媒を蒸留して残渣を得た。更に、それを酢酸エチルとヘプタン(1:1)との混合物で処理した。該スラリーを80 で攪拌して、透明溶液を得た。該溶液を25 まで冷却した。こうして得られた固体物を攪拌し、濾過し、かつヘプタン(200ml)で洗浄した。該固体物を65 で乾燥させて、形態Bの無水ボセンタン(60gms)を得た。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0068

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0068】

(実施例8 - 形態Bのボセンタン)

100gmsのp-tert-ブチル-N-[6-クロロ-5-(0-メトキシ-フェノキシ)[2,2'-ビピリミジン]-4-イル]ベンゼンスルホンアミドカリウム塩、及び水酸化ナトリウム(4gms)を反応容器に加えた。エチレングリコール(300ml)及びトルエン(750ml)を、それに添加した。該反応塊を110 の温度で、2時間加熱した。更に、10gmsの水酸化ナトリウムを添加し、かつ更に2時間加熱を続けた。

該反応の完了後、蒸留によってトルエンを除去し、水(300ml)を添加した。該反応塊のpHを、1:1のHCl:水で1~2に調整し、ジクロロメタンで抽出した。該有機層を回収し、水(300ml)で洗浄し、かつ該溶媒を蒸留して、残渣を得た。該残渣を酢酸エチル:ヘプタン(1:1)の混合物で処理し、80 で過熱して、透明溶液を得た。該溶液を25 まで冷却した。得られた溶液を攪拌し、濾過し、かつヘプタン(200ml)で洗浄した。該固体物を65 で乾燥させ、形態Bの無水ボセンタン(40gms)を得た。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0070

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0070】

(ii) 形態Cのボセンタン)

工程i)から得られた50gmsのボセンタンのバリウム塩を、水とジクロロメタン(1:1)との混合物とともに反応容器に加えた。該反応塊のpHを、1:1のHCl:水で1~2に調整し、ジクロロメタンで抽出した。該有機層を回収し、水(150ml)で洗浄し、かつ該溶媒を蒸留して残渣を得た。更に、それをメタノール(500ml)で処理した。該スラリーを60~65で攪拌して、透明溶液を得た。該溶液を25まで冷却した。このようにして、得られた固体物を攪拌し、濾過し、かつメタノール(50ml)で洗浄した。該固体物を65で乾燥させて、形態Cの無水ボセンタン(40gms)を得た。

【手続補正6】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0071****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0071】**

(実施例10 - 形態Cのボセンタン)

100gmsのp-tert-ブチル-N-[6-クロロ-5-(0-メトキシ-フェノキシ)[2,2'-ビピリミジン]-4-イル]ベンゼンスルホンアミドカリウム塩、及び水酸化ナトリウム(4gms)を反応容器に加えた。エチレングリコール(300ml)及びトルエン(750ml)を、それに添加した。該反応塊を110の温度で2時間加熱した。更に、10gmsの水酸化ナトリウムを添加し、かつ更に2時間加熱を続けた。該反応の完了後、蒸留によってトルエンを除去し、水(300ml)を添加した。該反応塊のpHを、1:1のHCl:水で1~2に調整し、ジクロロメタンで抽出した。該有機層を回収し、水(300ml)で洗浄し、かつ該溶媒を蒸留して残渣を得た。該残渣をメタノール(1000ml)で処理し、60~65で加熱して透明溶液を得た。該溶液を25まで冷却した。得られた固体物を攪拌し、濾過し、かつメタノール(100ml)で洗浄した。該固体物を65で乾燥させて、形態Cの無水ボセンタン(82gms)を得た。

【手続補正7】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0072****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0072】**

(実施例11 - 形態Aのボセンタン)

50gmsのp-tert-ブチル-N-[6-クロロ-5-(0-メトキシ-フェノキシ)[2,2'-ビピリミジン]-4-イル]ベンゼンスルホンアミドカリウム塩、及び水酸化カルシウム(4gms)を反応容器に加えた。エチレングリコール(150ml)及びトルエン(380ml)を、そこに添加した。該反応塊を110の温度で2時間加熱した。更に、5gmsの水酸化カルシウムを添加し、かつ更に2時間加熱を続けた。該反応の完了後、蒸留によってトルエンを除去し、水(150ml)を加えた。該反応塊のpHを、1:1のHCl:水で1~2に調整し、ジクロロメタンで抽出した。該有機層を回収し、水(150ml)で洗浄し、かつ該溶媒を完全に蒸留して残渣を得た。更に、該残渣を50mlのジエチルエーテルで処理し、攪拌して均質な固体物を得て、これを濾過し、85で乾燥させて、形態Aの非晶質ボセンタン(35gms)を得た。