

【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 3 月 22 日 (2012.3.22)

【公表番号】特表 2011-511054 (P2011-511054A)

【公表日】平成 23 年 4 月 7 日 (2011.4.7)

【年通号数】公開・登録公報 2011-014

【出願番号】特願 2010-545563 (P2010-545563)

【国際特許分類】

C 07 D 239/52 (2006.01)

A 61 K 31/506 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 9/12 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 9/04 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 239/52

A 61 K 31/506

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 9/12

A 61 P 9/10

A 61 P 9/00

A 61 P 9/04

A 61 P 11/00

【手続補正書】

【提出日】平成 24 年 2 月 2 日 (2012.2.2)

【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

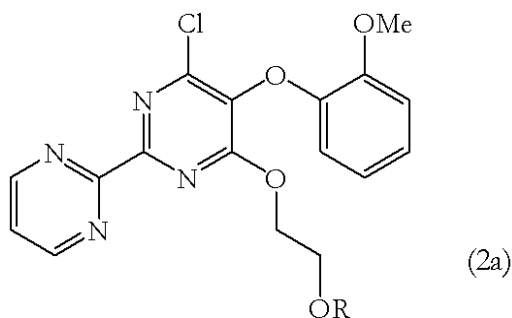
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (2a) の化合物を用いるボセンタンの製造方法。

【化 1】



[式中、R は水酸基の保護基である。]

【請求項 2】

R が

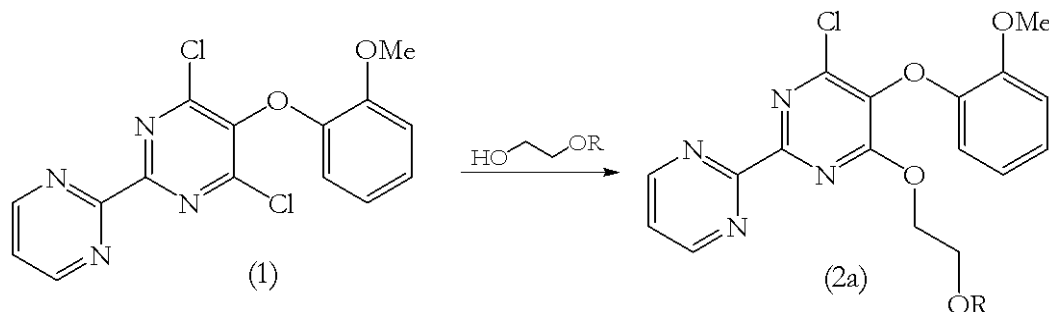
(i) 塩基性および弱酸性の条件で安定である ; および / または
 (i i) アルキル、アリール、アリールアルキル、アリル、シリル、ベンゾエートおよび
 ピバレートを含む群から選択される ; および / または
 (i i i) tert - ブチルである、
 請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

以下の工程を含むボセンタンの製造方法。

(a) 式 (1) のジクロロ化合物を、式 : $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ (式中、R は水酸基の保護基である。) で表される 1 つ保護されたエチレングリコールと反応させて、式 (2 a) の化合物を得る工程 :

【化 2】



(b) 化合物 (2 a) を 4 - tert - ブチルフェニルスルホンアミドと結合させる工程 ;
 (c) 保護基 R を脱離させる工程 ; および
 (d) 工程 (c) で得られる混合物からボセンタンを単離する工程。

【請求項 4】

R が

(i) 塩基性および弱酸性の条件で安定である ; および / または
 (i i) アルキル、アリール、アリールアルキル、アリル、シリル、ベンゾエートおよび
 ピバレートを含む群から選択される ; および / または
 (i i i) tert - ブチルである ; および / または
 (i v) tert - ブチルであり、tert - ブチルをギ酸で処理することで脱離させ、続いて水酸化ナトリウムで処理する、
 請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

工程 (a) において、式 (1) のジクロロ化合物および 1 つ保護されたエチレングリコールを

(i) 塩基 ; および / または
 (i i) 水酸化アルカリ金属、水酸化アルカリ土類金属、金属ナトリウム、DBU、DBN、DMA P およびピリジンを含む群から選択される塩基 ; および / または
 (i i i) 水酸化アルカリ金属 ; および / または
 (i v) 水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム ; および / または
 (v) 水酸化ナトリウム
 の存在下、反応させる、請求項 3 または 4 記載の方法。

【請求項 6】

(i) 方法が有機溶媒中で実施される ; および / または
 (i i) 工程 (a) がトルエン、THF、キシレン、DMF、DMSO、アセトニトリルおよびジメチルアセトアミドを含む群から選択される有機溶媒中で実施される ; および / または
 (i i i) 工程 (a) がトルエン中で実施される ; および / または
 (i v) 工程 (a) における反応混合物を約 30 ~ 90 の間で保温する ; および / または

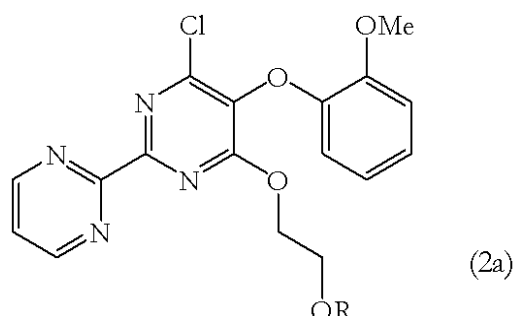
(v) 工程 (a) における反応混合物を約 50 ~ 60 の間で保温する；および / または
(vi) 工程 (d) において、ボセンタンをろ過によって単離し、重量が一定になるまで
減圧下で乾燥する、

請求項 3 ~ 5 のいずれか記載の方法。

【請求項 7】

式 (2a) で示される構造を有する化合物、またはその塩もしくは結晶型。

【化 3】



[式中、R は水酸基の保護基である。]

【請求項 8】

R が

(i) 塩基性および弱酸性の条件で安定である；および / または

(ii) アルキル、アリール、アリールアルキル、アリル、シリル、ベンゾエートおよび
ピバレートを含む群から選択される；および / または

(iii) tert - ブチルである、

請求項 7 記載の化合物。

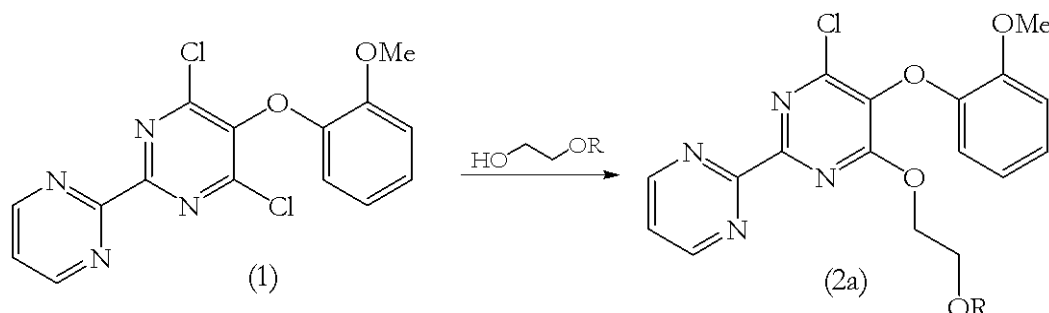
【請求項 9】

塩が、酒石酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、ピメリン酸塩、アジピン酸塩、酢酸塩、スベリン酸塩、サリチル酸塩、メシル酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、カンファースルホン酸塩、マンデル酸塩、塩化水素酸塩、硫酸水素塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、ベシル酸塩、安息香酸塩、リン酸二水素塩、グルタル酸塩またはクエン酸塩を含む群から選択される、請求項 7 または 8 記載の化合物。

【請求項 10】

式 (1) のジクロロ化合物を、式： $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ (式中、R は水酸基の保護基である。) で表される 1 つ保護されたエチレングリコールと結合させて、式 (2a) の化合物を得る、式 (2a) の化合物の製造方法。

【化 4】



【請求項 11】

R が

(i) 塩基性および弱酸性の条件で安定である；および / または

(ii) アルキル、アリール、アリールアルキル、アリル、シリル、ベンゾエートおよび
ピバレートを含む群から選択される；および / または

(iii) tert - ブチルである、

、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

式 (1) のジクロロ化合物を、

(i) 塩基；および／または

(ii) 水酸化アルカリ金属、水酸化アルカリ土類金属、金属ナトリウム、DBU、DBN、DMAP およびピリジンを含む群から選択される塩基；および／または

(iii) 水酸化アルカリ金属；および／または

(iv) 水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム；および／または

(v) 水酸化ナトリウム；および／または

(vi) 有機溶媒；および／または

(vii) トルエン、THF、キシレン、DMF、DMSO、アセトニトリルおよびジメチルアセトアミドを含む群から選択される有機溶媒；および／または

(viii) トルエン

の存在下、1 つ保護されたエチレングリコールと結合させる、請求項 10 または 11 記載の方法。

【請求項 13】

反応混合物を

(i) 約 30 ~ 90 の間；および／または

(ii) 約 50 ~ 60 の間

で保温する、請求項 10 ~ 12 のいずれか記載の方法。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 6 のいずれか記載の方法で製造されるボセンタン。

【請求項 15】

(i) 医薬として使用するための；および／または

(ii) エンドセリン受容体が介在する疾患の治療または予防のための；および／または

(iii) 循環器系および心血管系の疾患の治療または予防のための；および／または

(iv) 高血圧、虚血、肺高血圧、血管痙攣または狭心症の疾患の治療または予防のための、

請求項 14 記載のボセンタンを含有する医薬。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 6 のいずれか記載の方法で製造されるボセンタンを含有する医薬組成物。

【請求項 17】

(i) エンドセリン受容体が介在する疾患の治療または予防のための；および／または

(ii) 循環器系および心血管系の疾患の治療または予防のための；および／または

(iii) 高血圧、虚血、肺高血圧、血管痙攣または狭心症の疾患の治療または予防のための、

請求項 16 記載の組成物。

【請求項 18】

エンドセリン受容体が介在する疾患の治療または予防のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 6 のいずれか記載の方法で製造されるボセンタンの使用。

【請求項 19】

疾患が、

(i) 循環器系および心血管系の疾患を含む群から選択される；および／または

(ii) 高血圧、虚血、肺高血圧、血管痙攣および狭心症の 1 つまたはそれ以上である、

請求項 18 記載の使用。