

【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27年8月13日 (2015.8.13)

【公表番号】特表2014-520796(P2014-520796A)

【公表日】平成26年8月25日 (2014.8.25)

【年通号数】公開・登録公報2014-045

【出願番号】特願2014-518476(P2014-518476)

【国際特許分類】

C 0 7 D 405/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4178 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

C 0 7 C 233/05 (2006.01)

C 0 7 C 311/16 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 405/04 C S P

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/00

C 0 7 C 233/05

C 0 7 C 311/16

【手続補正書】

【提出日】平成27年6月26日 (2015.6.26)

【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

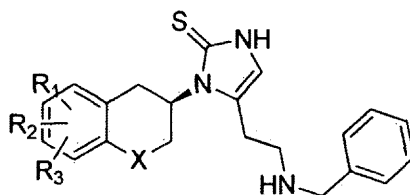
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式RYの化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩の製造方法：

【化 1】



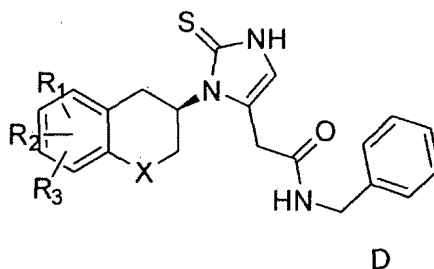
RY

(式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、同じ又は異なり、且つ水素、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ基を意味し；並びに、

Xは、 CH_2 、酸素原子又は硫黄原子を意味する。)であって、該方法が、下記式Dの化合

物を還元する工程：

【化 2】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及びXは、式RYにおいて先に定義したものである。)；並びに、任意にその後該化合物RYをそれらの医薬として許容し得る塩に変換する工程：を含む、前記方法。

【請求項 2】

前記Xが、Oである、請求項1記載の方法。

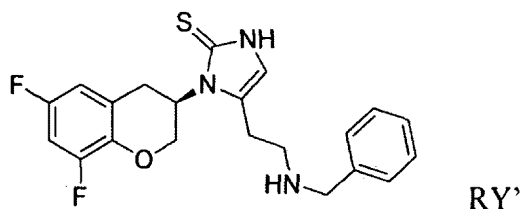
【請求項 3】

前記 R_1 、 R_2 及び R_3 の一つが、水素であり、且つ残りがフッ素である、請求項1又は2記載の方法。

【請求項 4】

前記化合物RYが、下記式RY'：

【化 3】



を有する、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5】

前記化合物Dの化合物RYへの還元が、 $\text{NaBH}_4\text{-BF}_3$ ・錯体を含む還元剤を使用し実行される、請求項1～4のいずれか一項記載の方法。

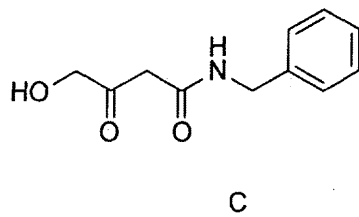
【請求項 6】

前記 $\text{NaBH}_4\text{-BF}_3$ 錯体が、 $\text{NaBH}_4\text{-BF}_3 \cdot \text{THF}$ である、請求項5記載の方法。

【請求項 7】

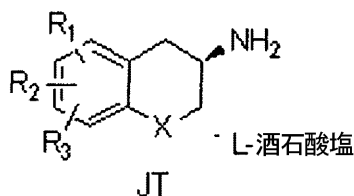
前記式Dの化合物が、下記式Cの化合物：

【化 4】



を、下記式JTの化合物：

【化5】



(式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、同じ又は異なり、且つ水素、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ基を意味し；並びに、

Xは、 CH_2 、酸素原子又は硫黄原子を意味する。)と縮合することにより調製される、請求項1～6のいずれか一項記載の方法。

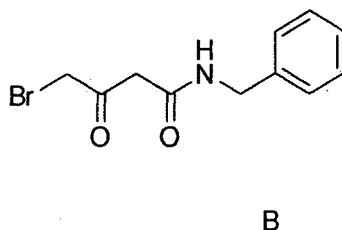
【請求項8】

前記反応が、アルカリ金属チオシアン酸塩、好ましくはチオシアン酸カリウム(KSCN)、及び好適な酸、好ましくは酢酸の存在下で実行される、請求項7記載の方法。

【請求項9】

前記式Cの化合物が、下記式Bの化合物：

【化6】



の水酸化により調製される、請求項7又は8記載の方法。

【請求項10】

前記臭化物BのヒドロキシケトンCへの変換が、好適な溶媒、好ましくはメタノール中での、好適なアルカリ金属ギ酸塩、好ましくはギ酸カリウムによる処理により達成される、請求項9記載の方法。

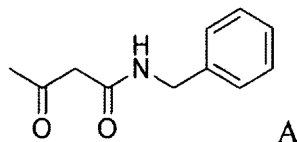
【請求項11】

前記反応が、還流下で実行される、請求項10記載の方法。

【請求項12】

前記式Bの化合物が、下記式Aの化合物：

【化7】



の臭素化により調製される、請求項9～11のいずれか一項記載の方法。

【請求項13】

前記臭素化工程が、臭素の存在下で実行される、請求項12記載の方法。

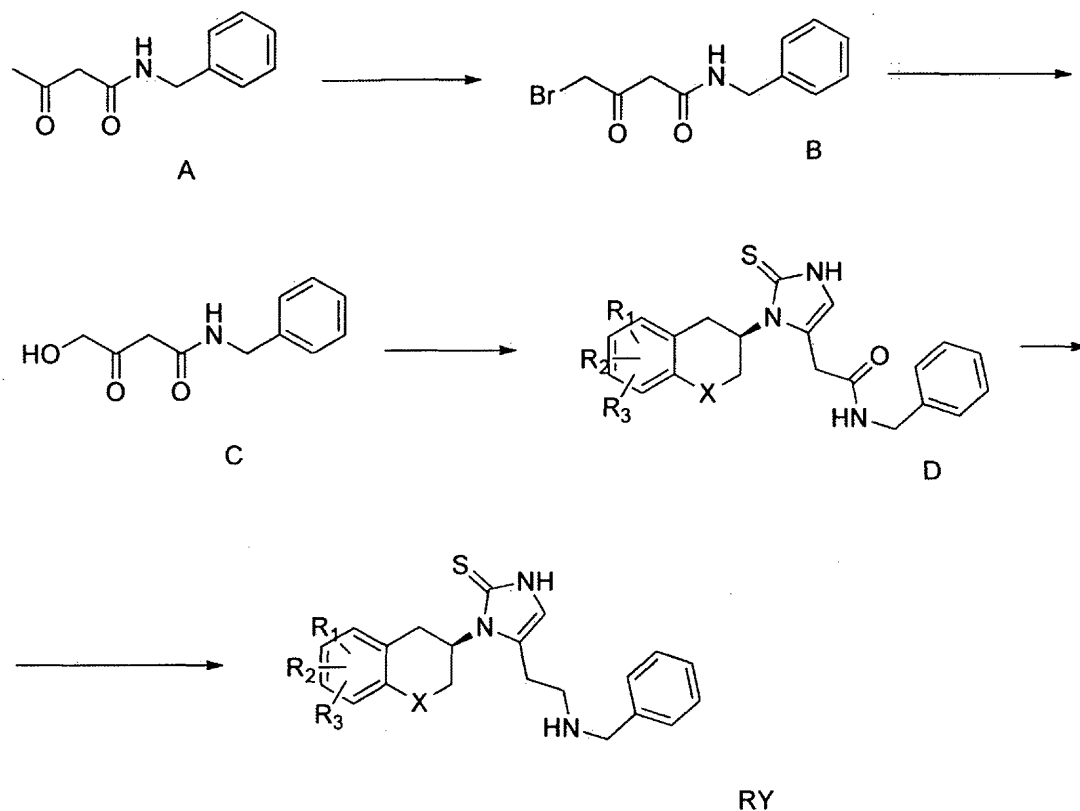
【請求項14】

臭素化生成物Bを、好適な水性塩基、好ましくは炭酸水素水溶液で処理し、引き続き1種以上の好適な溶媒、好ましくはMTBEにより抽出し、かつこれから結晶化する工程を更に含む、請求項12又は13記載の方法。

【請求項 15】

式Aの化合物を臭素化して、式Bの化合物を形成すること；化合物Bを、式Cの化合物へ水酸化すること；化合物Cを環化し、式Dの化合物を形成すること；並びに、化合物Dを還元し、式RYの化合物を形成すること、並びに任意に、化合物RYを、それらの医薬として許容し得る塩へ変換すること；

【化 8】



(式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、同じ又は異なり、且つ水素、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ基を意味し；並びに、

Xは、 CH_2 、酸素原子又は硫黄原子を意味する。)を含む、請求項1記載の式RYの化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩を製造する方法。

【請求項 16】

化合物RYをそれらの塩へ変換することを更に含む、請求項1～15のいずれか記載の方法

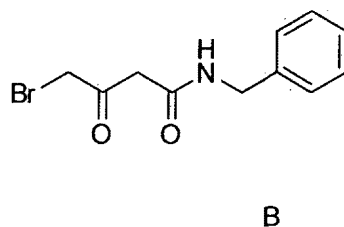
【請求項 17】

前記塩が、HCl塩である、請求項16記載の方法。

【請求項 18】

下記式Bの化合物：

【化 9】

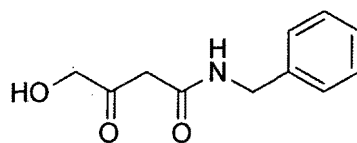


。

【請求項 19】

下記式Cの化合物：

【化 10】



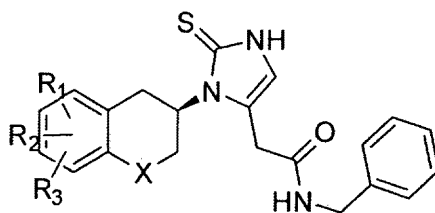
C

。

【請求項 20】

下記式Dの化合物：

【化 11】



D

(式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、同じ又は異なり、且つ水素、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ基を意味し；並びに、Xは、 CH_2 、酸素原子又は硫黄原子を意味する。)

【請求項 21】

前記Xが、Oである、請求項20記載の化合物。

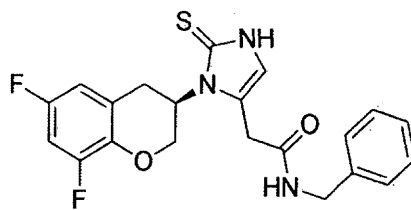
【請求項 22】

前記 R_1 、 R_2 及び R_3 の一つが、水素であり、且つ残りがフッ素である、請求項20又は21記載の化合物。

【請求項 23】

前記化合物Dが、下記式D'：

【化 12】



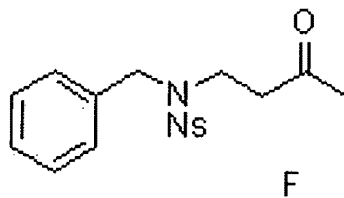
D'

を有する、請求項20～22のいずれか記載の化合物。

【請求項 24】

Nsが、o-ニトロフェニルスルホニルである、下記式Fの化合物：

【化 1 3】

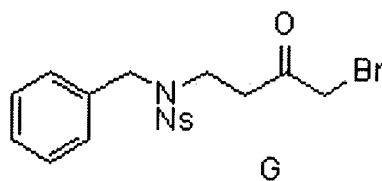


。

【請求項 2 5】

Nsが、o-ニトロフェニルスルホニルである、下記式Gの化合物：

【化 1 4】

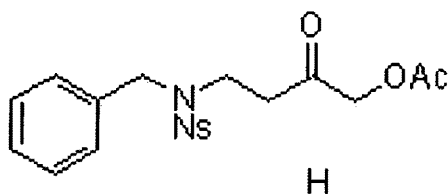


。

【請求項 2 6】

Nsが、o-ニトロフェニルスルホニルである、下記式Hの化合物：

【化 1 5】

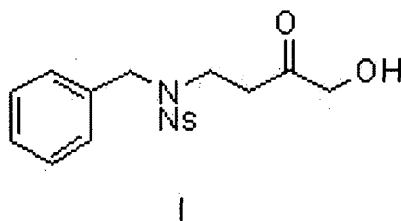


。

【請求項 2 7】

Nsが、o-ニトロフェニルスルホニルである、下記式Iの化合物：

【化 1 6】

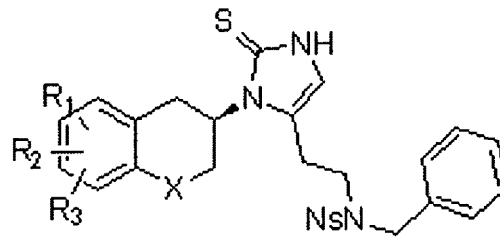


。

【請求項 2 8】

下記式Kの化合物：

【化 1 7】



K

(式中、Nsは、*o*-ニトロフェニルスルホニルであり、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、同じ又は異なり、且つ水素、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ基を意味し；並びに、Xは、 CH_2 、酸素原子又は硫黄原子を意味し；ここで、用語アルキルは、任意にアリール、アルコキシ、ハロゲン、アルコシカルボニル又はヒドロキシカルボニル基により置換された、1~6個の炭素原子を含む、直鎖又は分岐鎖の炭化水素鎖を意味し；用語アリールは、任意にアルキル、アルキルオキシ、ハロゲン又はニトロ基により置換された、フェニル又はナフチル基を意味し；用語ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味し；用語ヘテロアリールは、ヘテロ芳香族基を意味する。)。

【請求項 2 9】

前記Xが、Oである、請求項28記載の化合物。

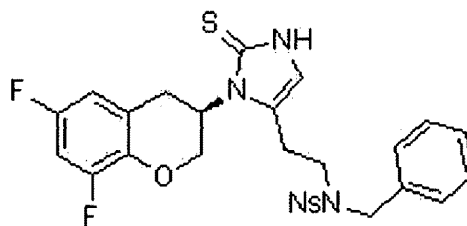
【請求項 3 0】

前記 R_1 、 R_2 及び R_3 の一つが、水素であり、且つ残りがフッ素である、請求項28又は29記載の化合物。

【請求項 3 1】

前記化合物Kが、下記式K'：

【化 1 8】



K'

を有する、請求項28~30のいずれか記載の化合物。

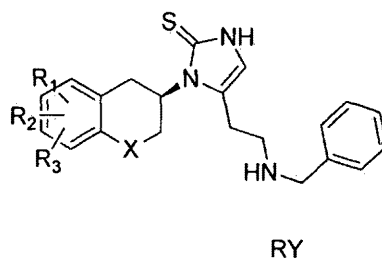
【請求項 3 2】

(R)-5-(2-(ベンジルアミノ)エチル)-1-(6,8-ジフルオロクロマン-3-イル)-1H-イミダゾール-2(3H)-チオン又はそれらの医薬として許容し得る塩の調製に関する、請求項18~31のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 3 3】

下記式RYの化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩の製造方法：

【化 1 9】

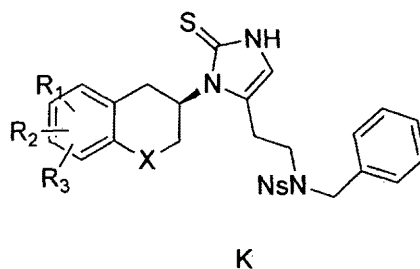


(式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、同じ又は異なり、且つ水素、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ基を意味し；並びに、

Xは、 CH_2 、酸素原子又は硫黄原子を意味する。)であって；

該方法が、下記式Kの化合物を脱保護する工程；

【化 2 0】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及びXは、式RYにおいて先に定義したものであり、且つNsはo-ニトロフェニルスルホニルを意味する。)；

並びに、任意にその後該化合物RYをそれらの医薬として許容し得る塩に変換する工程；を含む、前記方法。

【請求項 3 4】

前記Xが、Oである、請求項33記載の方法。

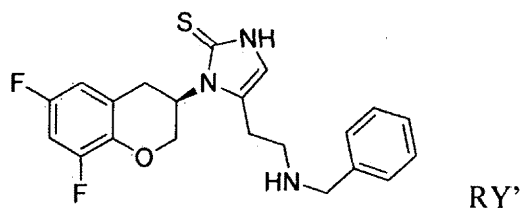
【請求項 3 5】

前記 R_1 、 R_2 及び R_3 の一つが、水素であり、且つ残りがフッ素である、請求項33又は34記載の方法。

【請求項 3 6】

前記化合物RYが、下記式RY'；

【化 2 1】



を有する、請求項33～35のいずれか1項記載の方法。

【請求項 3 7】

前記脱保護工程が、式Kの化合物を、塩基、好ましくはLiOH又はKOHの存在下、好適な溶媒中で、チオグリコール酸により、処理することを含む、請求項33～36のいずれか1項記

載の方法。

【請求項 38】

前記脱保護工程から単離された化合物RYが、精製される、請求項33～37のいずれか1項記載の方法。

【請求項 39】

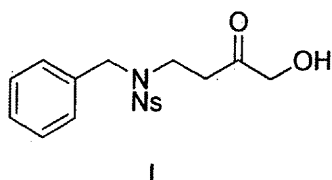
前記精製が：

(i) 式RYの化合物のHCl塩の形成、及び、(ii) そのように形成されたHCl塩の、好適な溶媒、好ましくはトルエンからの結晶化を含む二工程手順によるか；或いは、2-ブタノン中の再スラリー化により実行される、請求項37記載の方法。

【請求項 40】

前記式Kの化合物が、下記式Iの化合物：

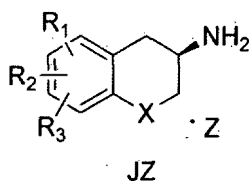
【化 2 2】



(式中、Nsは、o-ニトロフェニルスルホニルを意味する。)を；

下記式JZの化合物：

【化 2 3】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及びXは、請求項33において先に定義したものであり、Xは、 CH_2 、酸素原子又は硫黄原子を意味し、且つZは、L-酒石酸塩、塩酸塩、メシル酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、クエン酸塩、グリコール酸塩及びシュウ酸塩から選択される。)と反応させることにより調製される、請求項33～39のいずれか1項記載の方法。

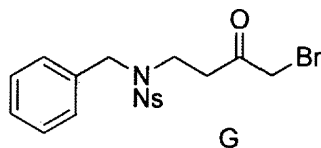
【請求項 41】

前記反応が、アルカリ金属チオシアン酸塩、好ましくはチオシアン酸カリウム(KSCN)、及び好適な酸、好ましくは酢酸の存在下で実行される、請求項40記載の方法。

【請求項 42】

前記式Iの化合物が、下記式Gの化合物：

【化 2 4】



(式中、Nsは、o-ニトロフェニルスルホニルを意味する。)の水酸化により調製される、請求項40又は41記載の方法。

【請求項 43】

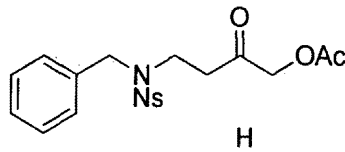
前記化合物Gの水酸化が、メタノール中のギ酸の存在下で、好ましくは還流下で、ギ酸ナトリウム、ギ酸カリウム又はギ酸セシウムなどの、アルカリ金属ギ酸塩による、好まし

くはギ酸カリウムによる処理により達成される、請求項42記載の方法。

【請求項 4 4】

前記式Iの化合物が、下記式Hの化合物：

【化 2 5】



(式中、Nsは、o-ニトロフェニルスルホニルを意味する。)の加水分解により調製される、請求項40又は41記載の方法。

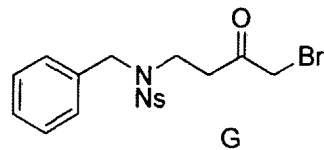
【請求項 4 5】

前記化合物Hの加水分解が、HClの使用により達成される、請求項44記載の方法。

【請求項 4 6】

前記式Hの化合物が、下記式Gの化合物：

【化 2 6】



(式中、Nsは、o-ニトロフェニルスルホニルを意味する。)のアシル化により調製される、請求項44又は45記載の方法。

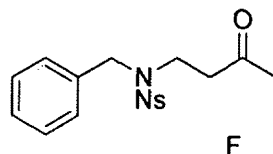
【請求項 4 7】

前記化合物Gのアセチル化が、好適な酸、好ましくは酢酸の存在下で、アルカリ金属酢酸塩、好ましくはKOAcを使用し達成される、請求項46記載の方法。

【請求項 4 8】

前記式Gの化合物が、下記式Fの化合物：

【化 2 7】



(式中、Nsは、o-ニトロフェニルスルホニルを意味する。)の臭素化により調製される、請求項42～47のいずれか記載の方法。

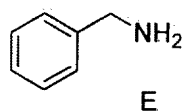
【請求項 4 9】

前記化合物Fの臭素化が、Br₂を用い達成される、請求項48記載の方法。

【請求項 5 0】

前記式Fの化合物が、下記式Eの化合物：

【化 2 8】



の、*o*-ニトロフェニルスルホニルクロリドとの反応により調製される、請求項48又は49記載の方法。

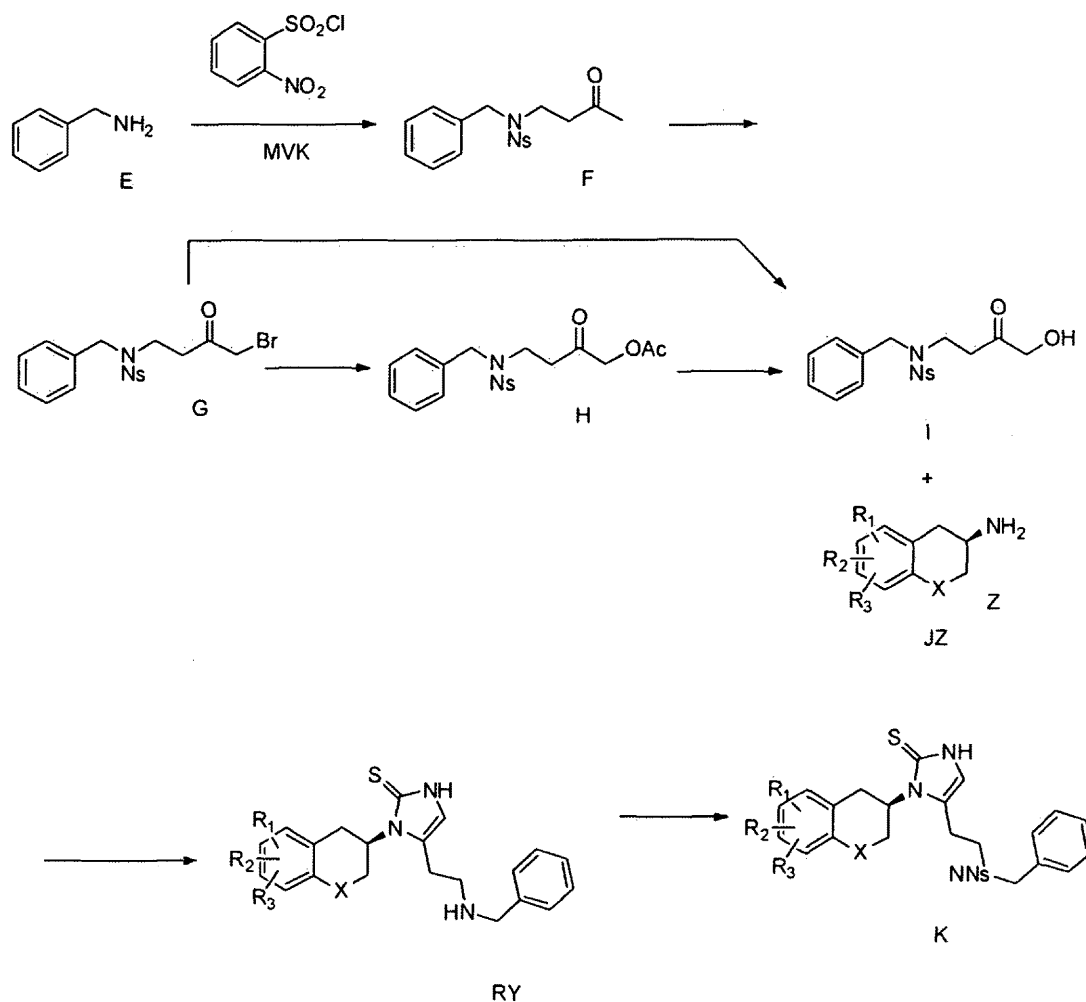
【請求項51】

前記化合物Eの化合物Fへの変換が、好適な塩基、好ましくはトリエチルアミン、及び触媒量の好適なアルカリ金属アルコキシド、好ましくは*t*-BuOKの存在下で実行される、請求項50記載の方法。

【請求項52】

ベンジルアミンEを、*o*-ニトロフェニルスルホニルクロリド及びメチルビニルケトン(MVK)の存在下で、式Fの化合物へ変換すること；化合物Fを式Gの化合物へ臭素化すること；化合物Gを、式Iの化合物へ水酸化するか、又は化合物Gをアセチル化し、式Hの化合物を形成し、引き続き化合物Hを加水分解し、式Iの化合物を形成すること；化合物Iを、式Jの化合物と反応させ、式Kの化合物を形成すること；並びに、化合物Kを脱保護し、化合物RYを形成すること、並びに任意に、化合物RYを、それらの医薬として許容し得る塩へ変換すること；

【化29】



(式中、Nsは、*o*-ニトロフェニルスルホニルであり、並びに R_1 、 R_2 、 R_3 及びXは、請求項1に定義されたものである。)を含む、請求項33記載の式RYの化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩を製造する方法。

【請求項53】

前記化合物RYを、その塩に変換することをさらに含む、請求項33～52のいずれか1項記載の方法。

【請求項54】

【手續補正2】

【補正対象項目名】 0 0 0 6

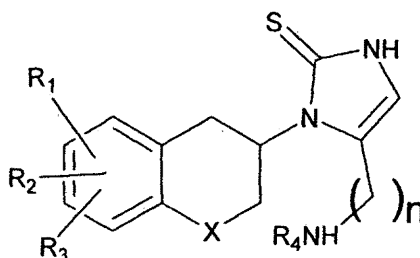
【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 0 6 】

WO 2008/136695は、下記式Iの化合物：

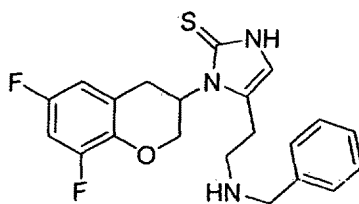
【化 1】



1

(式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、同じ又は異なり、且つ水素、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ基を意味し； R_4 は、-アルキルアリール又は-アルキルヘテロアリールを意味し；Xは、 CH_2 、酸素原子又は硫黄原子を意味し；且つ、nは、2又は3である。)を開示している。WO 2008/136695はまた、下記式Y'の化合物、その(R)又は(S)エナンチオマー、若しくは(R)及び(S)エナンチオマーの混合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩若しくはエステル：

【化 2】



Y'

も開示している。