

【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11月10日(2011.11.10)

【公表番号】特表2010-540608(P2010-540608A)

【公表日】平成22年12月24日(2010.12.24)

【年通号数】公開・登録公報2010-051

【出願番号】特願2010-527524(P2010-527524)

【国際特許分類】

C 07 D 307/80 (2006.01)  
 C 07 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 307/80  
 C 07 B 61/00 300

【手続補正書】

【提出日】平成23年9月16日(2011.9.16)

【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

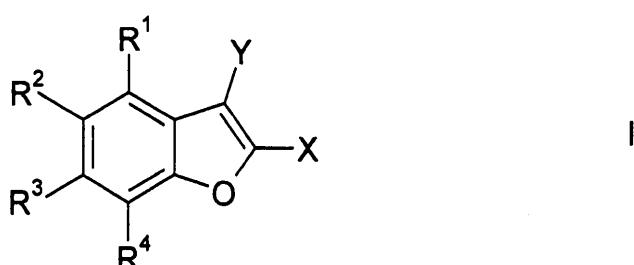
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立して、水素、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)<sub>2</sub>R<sup>x1</sup>、-OR<sup>x2</sup>、-SR<sup>x3</sup>、-S(O)R<sup>x4</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>x5</sup>、-N(R<sup>x6</sup>)R<sup>x7</sup>、-N(R<sup>x8</sup>)C(O)R<sup>x9</sup>、-N(R<sup>x10</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>x11</sup>またはR<sup>x12</sup>を表し、Xは、水素または、1もしくはそれ以上のハロ原子によって任意に置換されたC<sub>1~6</sub>アルキルを表し、Yは-C(O)-Zを表し、

Zはアリールまたはヘテロアリールを表し、そのどちらも、-OR<sup>a</sup>、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-SR<sup>a3</sup>、-S(O)R<sup>a4</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a5</sup>、-N(R<sup>a6</sup>)R<sup>a7</sup>、-N(R<sup>a8</sup>)C(O)R<sup>a9</sup>、-N(R<sup>a10</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>a11</sup>およびR<sup>a12</sup>から選択される1またはそれ以上の置換基によって任意に置換されており、

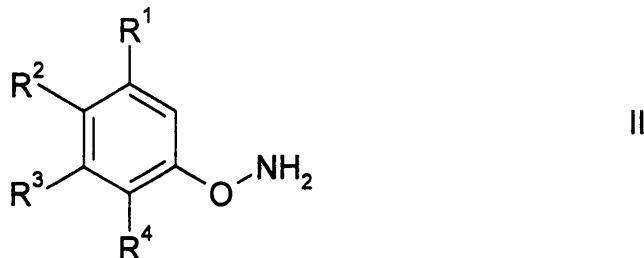
R<sup>a</sup>は、オキシ保護基、水素または、ハロ、-C(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>および-N(R<sup>b2</sup>)R<sup>b3</sup>から選択される1もしくはそれ以上の置換基によって任意に置換されたC<sub>1~6</sub>アルキルを表し、

R<sup>x1</sup>、R<sup>x2</sup>、R<sup>x3</sup>、R<sup>x6</sup>、R<sup>x7</sup>、R<sup>x8</sup>、R<sup>x9</sup>、R<sup>x10</sup>、R<sup>a1</sup>、R<sup>a3</sup>、R<sup>a6</sup>、R<sup>a7</sup>、R<sup>a8</sup>、R<sup>a9</sup>、R<sup>a10</sup>、R<sup>b1</sup>、R<sup>b2</sup>およびR<sup>b3</sup>は、独立して、水素または、1もしくはそれ以上のハロ原子によって任意に置換されたC<sub>1~6</sub>ア

ルキルを表し、

$R^{\times 4}$ 、 $R^{\times 5}$ 、 $R^{\times 1\ 1}$ 、 $R^{\times 1\ 2}$ 、 $R^{\alpha\ 4}$ 、 $R^{\alpha\ 5}$ 、 $R^{\alpha\ 1\ 1}$ および $R^{\alpha\ 1\ 2}$ は、独立して、1またはそれ以上のハロ原子によって任意に置換された $C_{1\sim 6}$ アルキルを表す】

の化合物の製造のための工程であって、式 II：



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は前記で定義したとおりである]

の化合物またはその保護された誘導体もしくは塩と、式 III：



[式中、YおよびXは前記で定義したとおりである]

の化合物との反応を含む、工程。

【請求項 2】

請求項 1 で定義したとおりであるが、YがHまたは $-C(O)Z$ を表す、式 I の化合物の製造のための工程であって、

請求項 1 で定義した式 II の化合物またはその保護された誘導体もしくは塩と、

請求項 1 で定義したとおりであるが、YがHまたは $-C(O)Z$ を表す、式 III の化合物との反応を含み、反応が「ワンポット」法として実施されることを特徴とする、工程。

【請求項 3】

請求項 1 で定義したとおりであるが、YがHまたは $-C(O)Z$ を表し、 $R^2$ が $-NO_2$ を表すことを特徴とする、式 I の化合物の製造のための工程であって、

請求項 1 で定義したとおりであるが、 $R^2$ が $-NO_2$ を表す、式 II の化合物またはその保護された誘導体もしくは塩と、請求項 1 で定義したとおりであるが、YがHまたは $-C(O)Z$ を表す、式 III の化合物との反応を含む、工程。

【請求項 4】

請求項 1 で定義したとおりであるが、YがHまたは $-C(O)Z$ を表す、式 I の化合物の製造のための工程であって、

請求項 1 で定義した式 II の化合物またはその保護された誘導体もしくは塩と、

請求項 1 で定義したとおりであるが、YがHまたは $-C(O)Z$ を表す、式 III の化合物との反応を含み、アシリル化試薬の不在下で実施されることを特徴とする、工程。

【請求項 5】

$R^2$ が $-NO_2$ を表す、請求項 1、2 または 4 のいずれか一項に記載の工程。

【請求項 6】

Yが $-C(O)-Z$ を表す、請求項 2、3 または 4 のいずれか一項に記載の工程。

【請求項 7】

反応が「ワンポット」手順として実施される、請求項 1、3 または 4 のいずれか一項に記載の工程。

【請求項 8】

反応がアシル化試薬の不在下で実施される、請求項1、2または3のいずれか一項に記載の工程。

【請求項9】

R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が水素を表す、請求項1～8のいずれか一項に記載の工程。

【請求項10】

Xがn-ブチルを表す、請求項1～9のいずれか一項に記載の工程。

【請求項11】

Zが、-OH、-OCH<sub>3</sub>または-O-ベンジルによりパラ位で置換されたフェニルを表す、請求項1～10のいずれか一項に記載の工程。

【請求項12】

反応が酸の存在下で実施される、請求項1～11のいずれか一項に記載の工程。

【請求項13】

酸が弱有機酸である、請求項12に記載の工程。

【請求項14】

弱有機酸溶媒中の式IIの化合物の濃度が約0.1M～約5Mである、請求項13に記載の工程。

【請求項15】

濃度が約0.6Mから1.5Mの間である、請求項14に記載の工程。

【請求項16】

式IIの化合物が式IIIの化合物に添加される、請求項1～15のいずれか一項に記載の工程。

【請求項17】

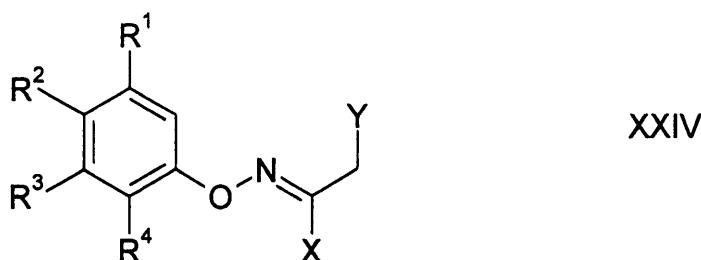
反応が高温で実施される、請求項1～16のいずれか一項に記載の工程。

【請求項18】

式IIおよびIIIの化合物の存在が約3:2～約2:3のモル比である、請求項1～17のいずれか一項に記載の工程。

【請求項19】

式XXIV：



[式中、Yは-C(=O)-Zを表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびZは、請求項1、3、9、10または11のいずれか一項で定義したとおりである]  
の中間体を経て進行する、請求項1～18のいずれか一項に記載の工程。

【請求項20】

溶液からの式Iの化合物の結晶化の付加的な段階をさらに含む、請求項1～19のいずれか一項に記載の工程。

【請求項21】

請求項1～20のいずれか一項に記載の工程を工程段階として含むことを特徴とする、ドロネダロンまたはその塩を製造するための工程。

【請求項22】

請求項1～20のいずれか一項に記載の工程を工程段階として含むことを特徴とする、ドロネダロンまたはその塩を含有する医薬製剤を製造するための工程。

【請求項23】

請求項 2 1 に記載の、ドロネダロンまたはその塩を製造するための工程であって、

1 ) 請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の、2 - ブチル - 3 - ( 4 - ヒドロキシベンゾイル ) - 5 - ニトロベンゾフランまたは2 - ブチル - 3 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) - 5 - ニトロベンゾフランの製造のための工程と、

2 ) 2 - ブチル - 3 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) - 5 - ニトロベンゾフランの場合は、4 - メトキシ部分の4 - ヒドロキシ部分への変換と、続いて、任意の実施可能な順序で、

3 ) ニトロ ( - N O 2 ) 基のメチルスルホニルアミノ ( - N H S ( O ) 2 C H 3 ) 基への変換と、

4 ) - O H 基の - O - ( C H 2 ) 3 - N ( C 4 H 9 ) 2 基への変換と、

5 ) 必要な / 要求される場合、そのようにして形成されたドロネダロンの何らかの遊離塩基の塩への変換とを含む、工程。

【請求項 2 4】

段階 ( 1 ) が2 - ブチル - 3 - ( 4 - ヒドロキシベンゾイル ) - 5 - ニトロベンゾフランの製造を含み、その後に段階 ( 4 ) 、次いで段階 ( 3 ) 、次いで段階 ( 5 ) が続く、請求項 2 3 に記載の工程。

【請求項 2 5】

ドロネダロンまたはその塩を含有する医薬製剤の製造のための工程であって、請求項 2 1 、 2 3 または 2 4 に記載のドロネダロンまたはその塩の製造のための工程と、それに続いて、そのようにして形成されたドロネダロン ( またはその塩 ) を医薬的に許容される賦形剤、アジュバント、希釈剤または担体と組み合わせることを含む、工程。

【請求項 2 6】

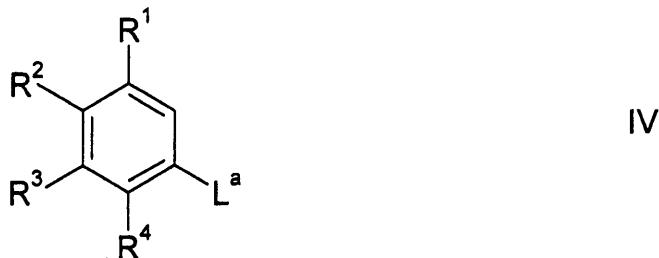
ドロネダロンまたはその塩を含有する医薬製剤の製造のための工程であって、請求項 2 1 、 2 3 または 2 4 に記載のドロネダロンまたはその塩の製造のための工程と、それに続いて、ドロネダロン ( またはその塩 ) を、ポロキサマーから選択される医薬的に許容される非イオン性親水性界面活性剤および、任意に 1 またはそれ以上の医薬賦形剤と組み合わせることを含む、工程。

【請求項 2 7】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の工程段階と、それに続いて請求項 2 3 に記載の ( 1 ) 、 ( 2 ) 、 ( 3 ) および ( 4 ) で開示されるいずれか 1 つまたはそれ以上の工程段階を含む、ドロネダロンまたはその塩の中間体の製造のための工程。

【請求項 2 8】

請求項 1 で定義される式 I I の化合物の製造のための工程であって、式 I V :



[ 式中、 L a は適切な脱離基を表し、 R 1 、 R 2 、 R 3 および R 4 は請求項 1 で定義したとおりである ]

の化合物と、式 V :

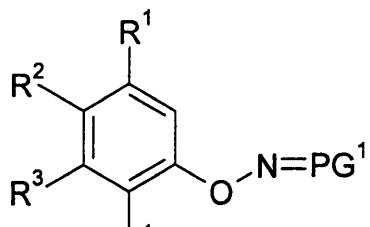


[ 式中、 P G 1 はイミノ保護基を表す ]

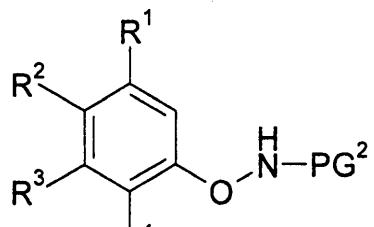
の化合物、または式 V I :



[式中、PG<sup>2</sup>はアミノ保護基を表す]  
の化合物との、それぞれ式IIAまたはIIB:



IIA



IIB

の化合物を形成する反応と、それに続く脱保護を含む、工程。

## 【請求項29】

請求項1で定義したとおりであるが、

Yが-C(=O)-Zを表し、

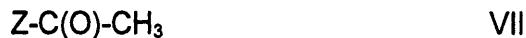
Xがn-ブチルを表し、

Zが請求項1または11で定義したとおりである式IIIの化合物。

## 【請求項30】

請求項1で定義したとおりであるが、Yが-C(=O)-Zを表す、式IIIの化合物の製造のための工程であって、

(i) 式VII:



[式中、Zは請求項1で定義したとおりである]

の化合物と、式VII:



[式中、L<sup>1</sup>は適切な脱離基を表す]

の化合物との反応と、

(ii) 式IX:



[式中、Xは請求項1で定義したとおりである]

の化合物と、式X:



[式中、Zは請求項1で定義したとおりであり、L<sup>1</sup>は前記で定義したとおりである]  
の化合物との反応と、

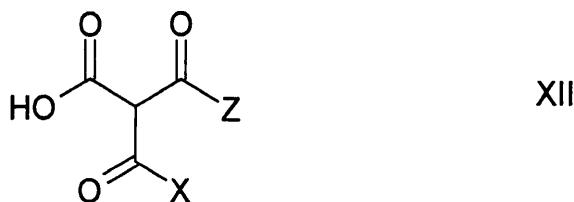
(iii) Zが-OHによって置換されたアリールまたはヘテロアリールを表す、式XIの化合物に関して、式XI:



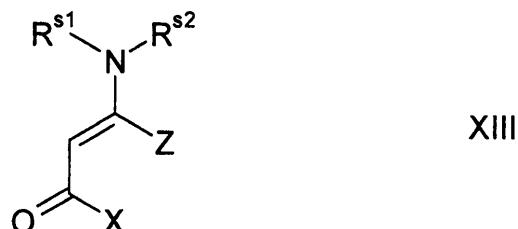
[式中、Z<sup>a</sup>は、-O-C(=O)-X(式中、Xは請求項1で定義したとおりである)  
で置換されたアリールまたはヘテロアリールを表す]

の対応する化合物と、塩基との反応と、

(iv) 式XII:



[ 式中、X および Z は請求項 1 で定義したとおりである ]  
の化合物またはその保護された誘導体の脱カルボキシリ化と、  
( v ) 式 X I I I :



[式中、 $R^{S-1}$  および  $R^{S-2}$  は、独立して、水素、1もしくはそれ以上のハロ原子によって任意に置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表すか、または  $R^{S-1}$  と  $R^{S-2}$  は連結されて、それらが必ず結合している窒素原子と共に、4員～8員ヘテロシクロアルキル基を形成し、X および Z は請求項 1 で定義したとおりである]

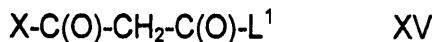
### の化合物の加水分解と、

( v i ) 式  $\times$  I V :



[ 式中、Z は請求項 1 で定義したとおりである ] の化合物と、

( A ) 式 X V :



[ 式中、Xは請求項1で定義したとおりであり、L<sup>1</sup>は前記で定義したとおりである]の化合物もしくはその保護された誘導体、または

( B ) 式  $X \vee I$  :



[ 式中、X は請求項 1 で定義したとおりである ]  
の化合物またはその保護された誘導体  
のいずれかとの反応と、  
( v i i ) 式 X V I A :



### の化合物または式 X V I B :



[ 式中 ( 両方の場合 ) 、 X および Z は請求項 1 で定義したとおりである ] の化合物の、水性酸の存在下での還元とを含む、工程。