

【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6月2日 (2011.6.2)

【公表番号】特表2010-524909(P2010-524909A)

【公表日】平成22年7月22日 (2010.7.22)

【年通号数】公開・登録公報2010-029

【出願番号】特願2010-503582(P2010-503582)

【国際特許分類】

C 0 7 D 239/88 (2006.01)

C 0 7 C 205/44 (2006.01)

C 0 7 D 239/94 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 239/88

C 0 7 C 205/44

C 0 7 D 239/94

【手続補正書】

【提出日】平成23年4月15日 (2011.4.15)

【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

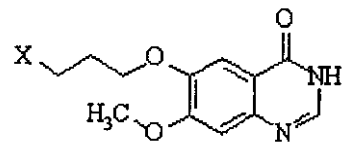
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式Vの化合物の製造方法であって；

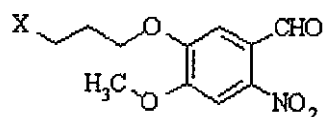
【化 1】



式 V

次式IIIの化合物を前記式Vの化合物に変換することを含んでなる方法：

【化 2】



式 III

(式中の X は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードから選択される)。

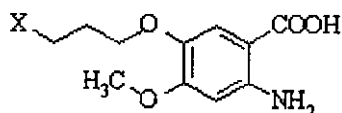
【請求項 2】

前記 X はクロロまたはブロモである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の方法であって、前記化合物 III は、次式 IV の中間体化合物を経て前記化合物 V に変換される方法：

【化 3】



式 IV

(式中の X は、請求項 1 または 2 で定義した通りである)。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の方法であって、前記化合物 III は、酸化およびその後の還元により化合物 IV に変換され、好ましくは、前記酸化は、前記化合物 III を塩基および過酸と反応させることを含み、前記塩基は、好ましくは NaOH アルコール溶液、より好ましくは NaOH メタノール溶液であり、前記過酸は、好ましくは H₂O₂ である方法。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の方法であって、前記還元は、不活性な金属触媒、好ましくはパラジウムの存在下における水素化を含み、前記水素の源は、好ましくは水素ガスまたは水素供与化合物である方法。

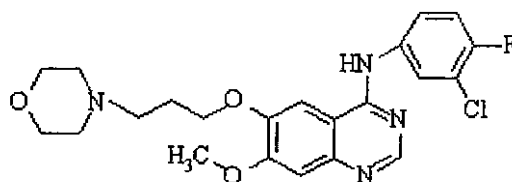
【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記化合物 IV はニーマントウスキー合成により化合物 V に変換され、前記化合物 IV から化合物 V への変換は、前記化合物 IV と HCONH₂ およびギ酸アンモニウムとの反応を含んでなる方法。

【請求項 7】

次式 I のゲフィチニブの製造方法であって；

【化 4】



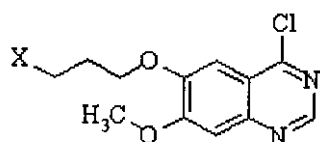
ゲフィチニブ 式 I

式 V の化合物をゲフィチニブに変換することを含んでなり、前記化合物 V は請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法により調製される方法。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の方法であって、前記変換は、化合物 V を塩素化して次式 VI の化合物を生成することを含んでなる方法：

【化 5】



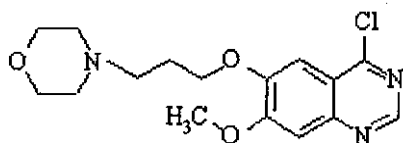
式 VI

(式中の X は、請求項 1 または 2 で定義した通りである)。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の方法であって、前記ゲフィチニブへの変換は、前記化合物 VI をモルフォリンと反応させて次式 VII の化合物を得ることと、

【化 6】



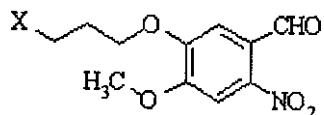
式 VII

得られた化合物 VII を 3 - クロロ - 4 - フルオロアニリンと縮合させることとをさらに含んでなる方法。

【請求項 10】

次式 III の化合物：

【化 7】



式 III

(式中の X は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードである)。

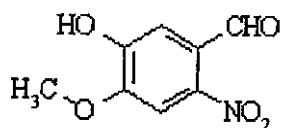
【請求項 11】

請求項 10 に記載の化合物 III であって、前記 X がクロロまたはブロモであり、好ましくはクロロである化合物。

【請求項 12】

請求項 10 または 11 に記載の式 III の化合物を製造する方法であって、次式 II の化合物を前記化合物 III に変換することを含んでなる方法。

【化 8】



式 II

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の方法であって、前記変換は、前記化合物 II を式 $X(CH_2)_3X$ の化合物と反応させることを含んでなり、前記 X はそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、ブromo またはヨードから選択され、好ましくは、前記 X 基の一方はクロロであり、他方はブromo である方法。

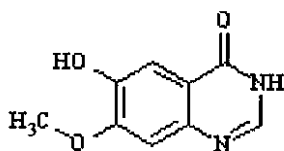
【請求項 1 4】

請求項 1 2 または 1 3 に記載の方法であって、前記化合物 II はイソバニリンのニトロ化により調製される方法。

【請求項 1 5】

式 XI の化合物の製造方法であって；

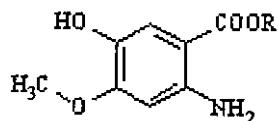
【化 9】



式 XI

次式 X の化合物を化合物 XI に変換することを含んでなる方法：

【化 1 0】



式 X

(式中の R はアルキル基である) 。

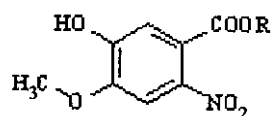
【請求項 1 6】

請求項 1 5 に記載の方法であって、前記変換は、ギ酸またはその反応性の誘導体の存在下で行われ、前記ギ酸誘導体は、好ましくはホルムアミジンアセテートである方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 5 または 1 6 に記載の方法であって、前記化合物 X は次式 IX の化合物を還元することにより調製される方法：

【化 1 1】



式 IX

(式中の R は、請求項 1 5 で定義した通りである)。

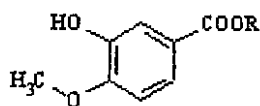
【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載の方法であって、前記還元は、不活性な金属触媒、好ましくはパラジウムの存在下での水素化を含み、前記水素の源は、好ましくは水素ガスまたは水素供与化合物である方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 7 または 1 8 に記載の方法であって、前記化合物 IX は、次式 VIII の化合物をニトロ化することにより調製される方法：

【化 1 2】



式 VIII

(式中の R は、請求項 1 5 で定義した通りである)。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 に記載の方法であって、前記化合物 VIII は、イソバニリンの酸化およびそれに続くエステル化により調製される方法。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の方法であって、前記酸化は、イソバニリンを塩基および過酸と反応させることを含み、前記塩基は、好ましくは NaOH アルコール溶液、より好ましくは NaOH メタノール溶液であり、前記過酸は、好ましくは H₂O₂ である方法。

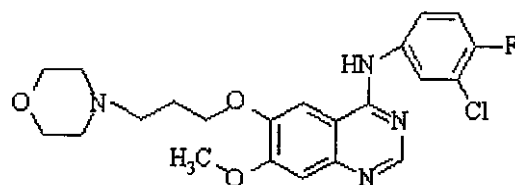
【請求項 2 2】

請求項 2 0 または 2 1 に記載の方法であって、前記エステル化は、酸化産物を酸アルコール溶液と反応させることを含み、前記酸は、好ましくは塩酸である方法。

【請求項 2 3】

次式 I のゲフィチニブの製造方法であって；

【化 1 3】



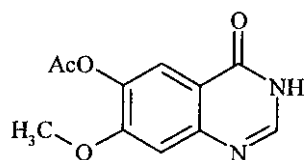
ゲフィチニブ 式 I

式XIの化合物をゲフィチニブに変換することを含んでなり、前記化合物XIは請求項 1 5 ~ 2 2 のいずれか 1 項に従って調製される方法。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の方法であって、前記ゲフィチニブへの変換は、前記化合物XIをアセチル化して次式XIIの 6 - アセトキシ - 7 - メトキシ - キナゾリンを得ることと；

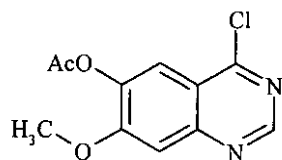
【化 1 4】



式 XII

6 - アセトキシ - 7 - メトキシ - キナゾリン化合物XIIを塩素化して、次式XIIIの 6 - アセトキシ - 4 - クロロ - 7 - メトキシキナゾリンを得ることと；

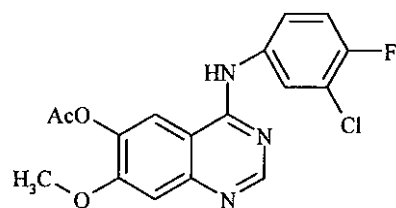
【化 1 5】



式 XIII

アセトキシ化合物XIIIと 3 - クロロ - 4 - フルオロアニリンとを縮合させて、次式XIVの 6 - アセトキシ - 4 - (3 ' - クロロ - 4 ' - フルオロ - アニリノ) - 7 - メトキシキナゾリンを得ることと；

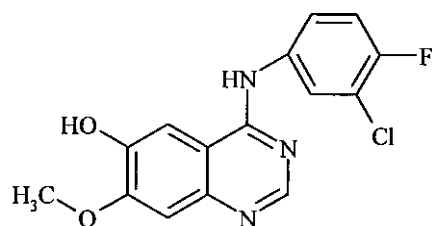
【化 1 6】



式 XIV

通常の方法により前記化合物XIVを加水分解して、次式XVの4 - (3 ' - クロロ - 4 ' - フルオロ - アニリノ) - 6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキナゾリンを得ることと；

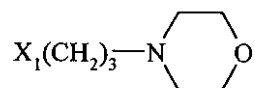
【化 1 7】



式 XV

前記式XVの4 - (3 ' - クロロ - 4 ' - フルオロ - アニリノ) - 6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキナゾリン化合物を、塩基の存在下で次式XVIの3 - モルフォリノプロパン誘導体とカップリングさせて、式Iのゲフィチニブを得ることと；

【化 1 8】



式 XVI

(式中の X_1 は置換可能な基である)
を含んでなる方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 0 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 0 5】

本発明は、付属の特許請求の範囲に記載の範囲内で修飾されてよいと解されるであろう

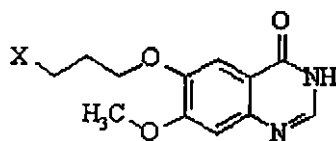
。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1]

次式Vの化合物の製造方法であって；

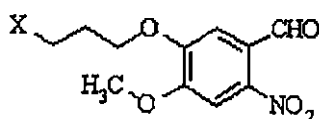
【化 3 9】



式 V

次式IIIの化合物を前記式Vの化合物に変換することを含んでなる方法；

【化 4 0】



式 III

(式中の X は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードから選択される)。

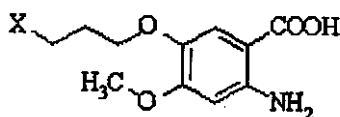
[2]

前記Xはクロロまたはブロモである、[1]に記載の方法。

[3]

[1]または[2]に記載の方法であって、前記化合物IIIは、次式IVの中間体化合物を経て前記化合物Vに変換される方法；

【化 4 1】



式 IV

(式中の X は、[1]または[2]で定義した通りである)。

[4]

[3]に記載の方法であって、前記化合物IIIは、酸化およびその後の還元により化合物I Vに変換される方法。

[5]

[4]に記載の方法であって、前記酸化は、前記化合物IIIを塩基および過酸と反応させることを含んでなる方法。

[6]

[5]に記載の方法であって、前記塩基はNaOHアルコール溶液である方法。

[7]

[6]に記載の方法であって、前記アルコールはメタノールである方法。

[8]

[5]、[6]、または[7]に記載の方法であって、前記過酸は H_2O_2 である方法。

[9]

[4]～[8]のいずれか 1 に記載の方法であって、反応の pH は 10.5 ～ 11.5 に維持される方法。

[10]

[1]～[9]のいずれか 1 に記載の方法であって、反応終了後に、反応系の pH が 2.0 ～ 3.0 の値の範囲に調整される方法。

[11]

[1]～[10]のいずれか 1 に記載の方法であって、前記酸化は、40 ～ 50 の範囲の温度、好ましくは 45 で行われる方法。

[12]

[4]～[11]のいずれか 1 に記載の方法であって、前記還元は、不活性な金属触媒の存在下における水素化を含んでなる方法。

[13]

[12]に記載の方法であって、前記不活性な金属触媒はパラジウムである方法。

[14]

[12]または[13]に記載の方法であって、前記水素の源は水素ガスまたは水素供与化合物である方法。

[15]

[12]、[13]、または[14]に記載の方法であって、前記水素化は酢酸エチルを含んでなる溶媒中で行われる方法。

[16]

[12]～[15]のいずれか 1 に記載の方法であって、前記還元は 30 ～ 45 の範囲の温度で行われる方法。

[17]

[1]～[16]のいずれか 1 に記載の方法であって、前記化合物 IV はニームントウスキー合成により化合物 V に変換される方法。

[18]

[1]～[17]のいずれか 1 に記載の方法であって、前記化合物 IV から化合物 V への変換は、化合物 IV と $HCONH_2$ およびギ酸アンモニウムとの反応を含んでなる方法。

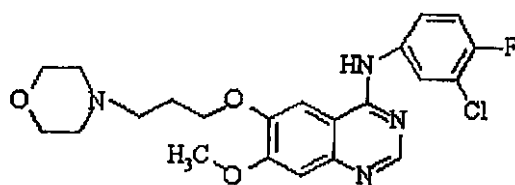
[19]

[18]に記載の方法であって、反応系の温度は 160 ～ 190 の範囲である方法。

[20]

次式 I のゲフィチニブの製造方法であって；

【化 4 2】



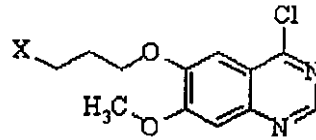
ゲフィチニブ 式 I

式Vの化合物をゲフィチニブに変換することを含んでなり、前記化合物Vは[1] ~ [1 9] のいずれか 1 に記載の方法により調製される方法。

[2 1]

[2 0] に記載の方法であって、前記変換は、化合物Vを塩素化して次式VIの化合物を生成することを含んでなる方法：

【化 4 3】



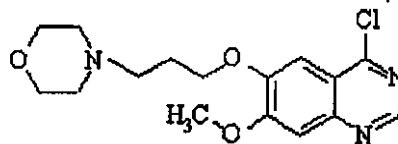
式 VI

(式中の X は、[1] または [2] で定義した通りである)。

[2 2]

[2 1] に記載の方法であって、前記ゲフィチニブへの変換は、化合物VIをモルフォリンと反応させて次式VIIの化合物とすることをさらに含んでなる方法。

【化 4 4】



式 VII

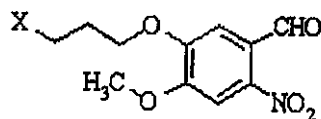
[2 3]

[2 2] に記載の方法であって、前記ゲフィチニブへの変換は、化合物VIIと3 - クロロ - 4 - フルオロアニリンとを縮合させることをさらに含んでなる方法。

[2 4]

次式IIIの化合物：

【化 4 5】



式 III

(式中の X は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードである)。

[2 5]

[2 4] に記載の化合物IIIであって、Xがクロロまたはプロモである化合物。

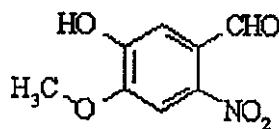
[2 6]

[2 4] または [2 5] に記載の化合物IIIであって、Xがクロロである化合物。

[2 7]

[2 4] ~ [2 6] のいずれか 1 により式 III の化合物を製造する方法であって、次式 II の化合物を化合物 III に変換することを含んでなる方法。

【化 4 6】



式 II

[2 8]

[2 7] に記載の方法であって、前記変換は、化合物 II を式 $X(CH_2)_3X$ の化合物と反応させることを含んでなり、前記 X はそれぞれ独立に、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードから選択される方法。

[2 9]

[2 8] に記載の方法であって、前記 X 基の一方はクロロであり、他方はブロモである方法。

[3 0]

[2 7]、[2 8] または [2 9] に記載の方法であって、前記変換は、アセトニトリルおよび K_2CO_3 の存在下で行われる方法。

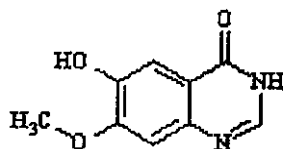
[3 1]

[2 7] ~ [3 0] のいずれか 1 に記載の方法であって、前記化合物 II はイソバニリンのニトロ化により調製される方法。

[3 2]

式 XI の化合物の製造方法であって；

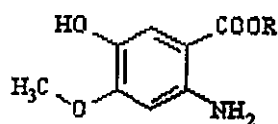
【化 4 7】



式 XI

次式 X の化合物を化合物 XI に変換することを含んでなる方法：

【化 4 8】



式 X

(式中の R はアルキル基である)。

[3 3]

[3 2] に記載の方法であって、前記変換は、ギ酸またはその反応性の誘導体の存在下で行われる方法。

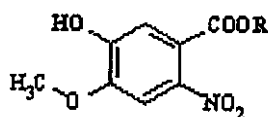
[3 4]

[3 3] に記載の方法であって、前記ギ酸誘導体はホルムアミジンアセレートである方法。

[3 5]

[3 2]、[3 3] または [3 4] に記載の方法であって、前記化合物 X は次式 IX の化合物を還元することにより調製される方法：

【化 4 9】



式 IX

(式中の R は、[3 2] で定義した通りである)。

[3 6]

[3 5] に記載の方法であって、前記還元は、不活性な金属触媒の存在下での水素化を含んでなる方法。

[3 7]

[3 6] に記載の方法であって、前記不活性な金属触媒はパラジウムである方法。

[3 8]

[3 6] または [3 7] に記載の方法であって、前記水素の源は水素ガスまたは水素供与化合物である方法。

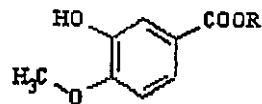
[3 9]

[3 6]、[3 7] または [3 8] に記載の方法であって、前記水素化は酢酸エチルの溶媒中で行われる方法。

[4 0]

[3 5] ~ [3 9] のいずれか 1 に記載の方法であって、前記化合物 IX は、次式 VIII の化合物をニトロ化することにより調製される方法：

【化 5 0】



式 VIII

(式中の R は、[3 2] で定義した通りである)。

[4 1]

[4 0] に記載の方法であって、前記化合物 VIII は、イソバニリンの酸化およびそれに続くエステル化により調製される方法。

[4 2]

[4 1] に記載の方法であって、前記酸化は、イソバニリンを塩基および過酸と反応させることを含んでなる方法。

[4 3]

[4 2] に記載の方法であって、前記塩基は NaOH アルコール溶液である方法。

[4 4]

[4 3] に記載の方法であって、前記アルコールはメタノールである方法。

[4 5]

[4 2]、[4 3] または [4 4] に記載の方法であって、前記過酸は H_2O_2 である方法。

[4 6]

[4 1] ~ [4 5] のいずれか 1 に記載の方法であって、前記エステル化は、酸化産物を酸アルコール溶液と反応させることを含んでなる方法。

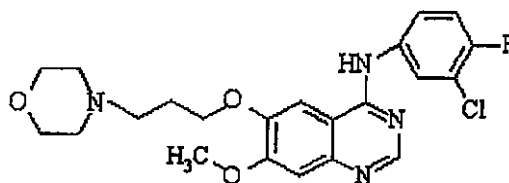
[4 7]

[4 6] に記載の方法であって、前記酸は塩酸である方法。

[4 8]

次式 I のゲフィチニブの製造方法であって；

【化 5 1】



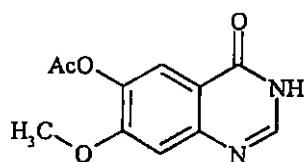
ゲフィチニブ 式 I.

式 XI の化合物をゲフィチニブに変換することを含んでなり、前記化合物 XI は [3 2] ~ [4 7] のいずれか 1 に従って調製される方法。

[4 9]

[4 8] に記載の方法であって、前記ゲフィチニブへの変換は、化合物 XI をアセチル化して次式 XII の 6 - アセトキシ - 7 - メトキシ - キナゾリンを得ることと；

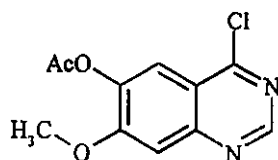
【化 5 2】



式 XII

6 - アセトキシ - 7 - メトキシ - キナゾリン化合物XIIを塩素化して、次式XIIIの 6 - アセトキシ - 4 - クロロ - 7 - メトキシキナゾリンを得ることと；

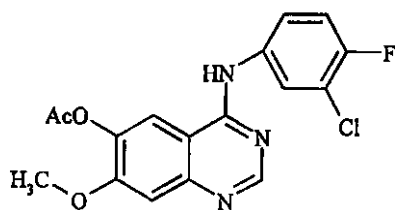
【化 5 3】



式 XIII

アセトキシ化合物XIIIと 3 - クロロ - 4 - フルオロアニリンとを縮合させて、次式XIVの 6 - アセトキシ - 4 - (3 ' - クロロ - 4 ' - フルオロ - アニリノ) - 7 - メトキシキナゾリンを得ることと；

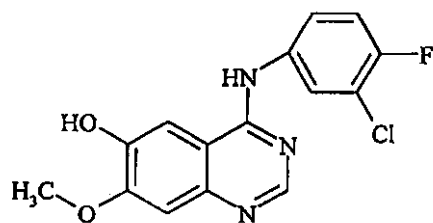
【化 5 4】



式 XIV

通常の方法により前記化合物XIVを加水分解して、次式XVの 4 - (3 ' - クロロ - 4 ' - フルオロ - アニリノ) - 6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキナゾリンを得ることと；

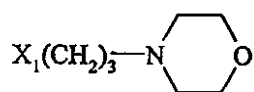
【化 5 5】



式 XV

前記式XVの4 - (3 ' - クロロ - 4 ' - フルオロ - アニリノ) - 6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキナゾリン化合物を、塩基の存在下で次式XVIの3 - モルフォリノプロパン誘導体とカップリングさせて、式Iのゲフィチニブを得ることと；

【化 5 6】



式 XVI

(式中の X_1 は置換可能な基である)
 を含んでなる方法。

[5 0]

実施例に実質的に記載されている方法。