

【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 07 D 239/88 (2006.01)

C 07 C 205/44 (2006.01)

C 07 D 239/94 (2006.01)

【F I】

C 07 D 239/88

C 07 C 205/44

C 07 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

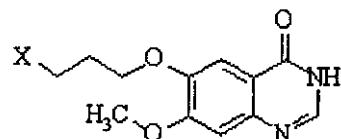
【補正の内容】

【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つて；

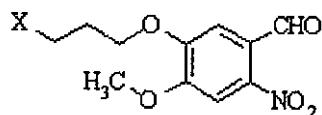
【化1】



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)。

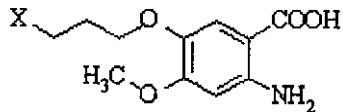
【請求項2】

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。

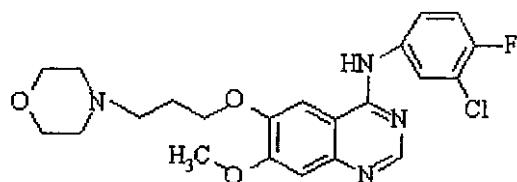
【請求項6】

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はニーメントウスキ－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】



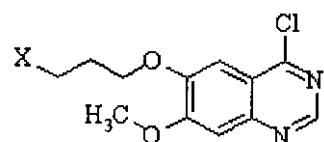
ゲフィチニブ 式I

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】



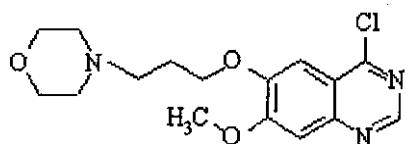
式VI

(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をモルフオリンと反応させて次式VIIの化合物を得ることと、

【化6】



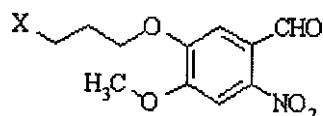
式VII

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)。

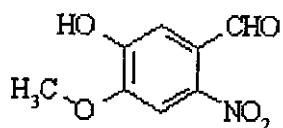
【請求項11】

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13】

請求項12に記載の方法であって、前記変換は、前記化合物IIを式X(C_H_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、好ましくは、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。

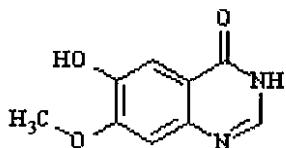
【請求項14】

請求項12または13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15】

式XIの化合物の製造方法であって；

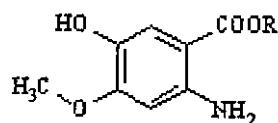
【化9】



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10】



式X

(式中のRはアルキル基である)。

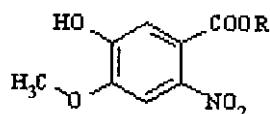
【請求項16】

請求項15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17】

請求項15または16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11】



式IX

(式中のRは、請求項15で定義した通りである)。

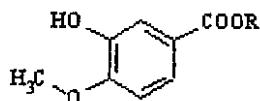
【請求項18】

請求項17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19】

請求項17または18に記載の方法であって、前記化合物IXは、次式VIIIの化合物を二トロ化することにより調製される方法：

【化12】



式VIII

(式中のRは、請求項15で定義した通りである)。

【請求項20】

請求項19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21】

請求項20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。

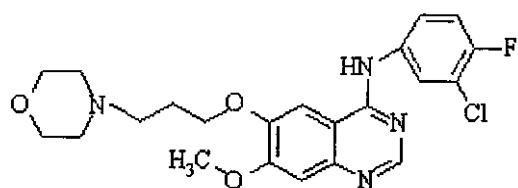
【請求項22】

請求項20または21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23】

次式Iのゲフィチニブの製造方法であって；

【化13】



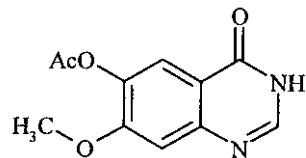
ゲフィチニブ 式I

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15～22のいずれか1項に従って調製される方法。

【請求項24】

請求項23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；

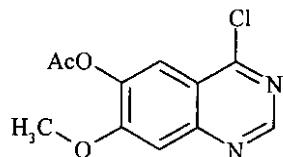
【化14】



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；

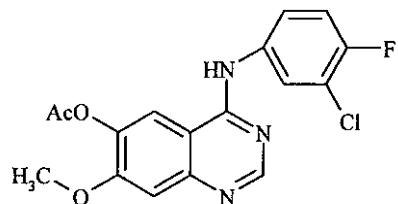
【化15】



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；

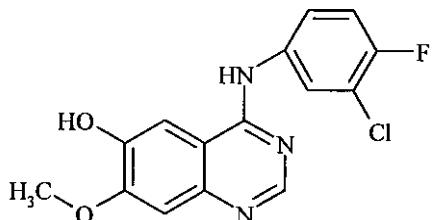
【化16】



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',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；

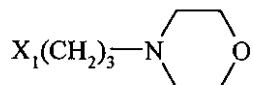
【化17】



式 XV

前記式XVの4-(3',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18】



式 XVI

(式中のX₁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】0105

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0105】

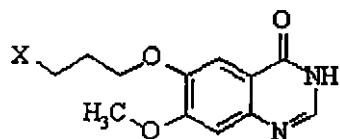
本発明は、付属の特許請求の範囲に記載の範囲内で修飾されてよいと解されるであろう

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つて；

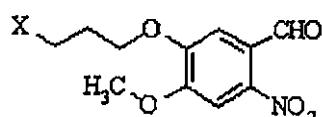
【化39】



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40】



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)。

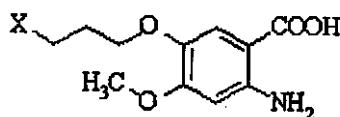
[2]

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]に記載の方法であつて、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41】



式IV

(式中のXは、[1]または[2]で定義した通りである)。

[4]

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

[5]

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

[7]

[6]に記載の方法であつて、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 はニーメントウスキーコンポジットにより化合物 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。

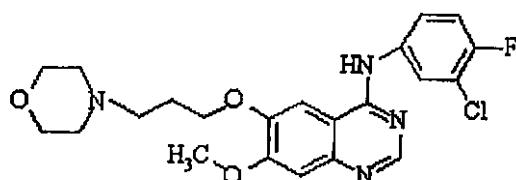
[19]

[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】



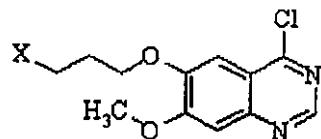
ゲフィチニブ 式 I

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]～[19]のいずれか1に記載の方法により調製される方法。

[21]

[20]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43】



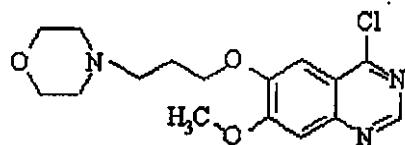
式VI

(式中のXは、[1]または[2]で定義した通りである)。

[22]

[21]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44】



式VII

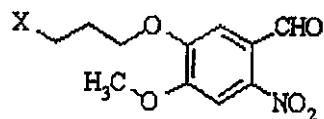
[23]

[22]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。

[24]

次式IIIの化合物：

【化45】



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)。

[25]

[24]に記載の化合物IIIであって、Xがクロロまたはブロモである化合物。

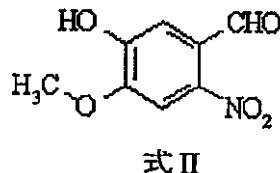
[26]

[24]または[25]に記載の化合物IIIであって、Xがクロロである化合物。

[27]

[24]～[26]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46】



[28]

[27]に記載の方法であって、前記変換は、化合物IIを式X(C_2H_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。

[29]

[28]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。

[30]

[27]、[28]または[29]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。

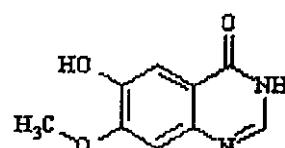
[31]

[27]～[30]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。

[32]

式XIの化合物の製造方法であって；

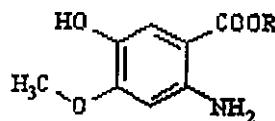
【化47】



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48】



式X

(式中のRはアルキル基である)。

[33]

[32]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。

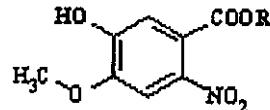
[34]

[33]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テートである方法。

[35]

[32]、[33]または[34]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49】



式IX

(式中のRは、[32]で定義した通りである)。

[36]

[35]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。

[37]

[36]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。

[38]

[36]または[37]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。

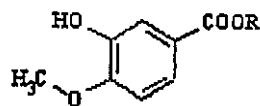
[39]

[36]、[37]または[38]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。

[40]

[35]～[39]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50】



式VIII

(式中のRは、[32]で定義した通りである)。

[41]

[40]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。

[42]

[41]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。

[43]

[42]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。

[44]

[43]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。

[45]

[42]、[43]または[44]に記載の方法であって、前記過酸はH₂O₂である方法。

[46]

[41]～[45]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。

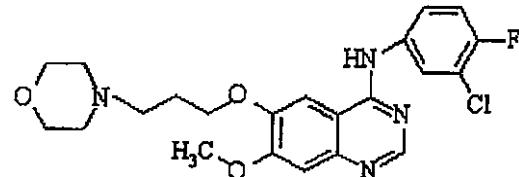
[47]

[46]に記載の方法であって、前記酸は塩酸である方法。

[48]

次式Iのゲフィチニブの製造方法であって；

【化51】



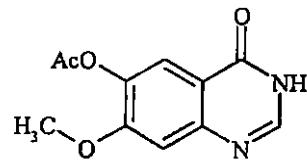
ゲフィチニブ 式I.

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[32]～[47]のいずれか1に従って調製される方法。

[49]

[48]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；

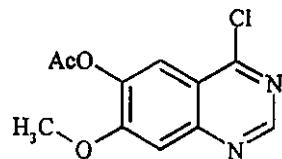
【化52】



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；

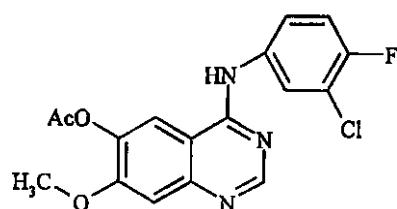
【化53】



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；

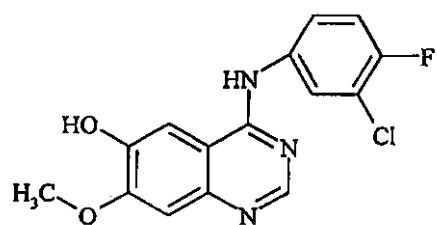
【化54】



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；

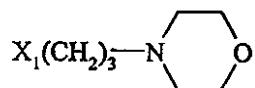
【化55】



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56】



式 XVI

(式中のX₁は置換可能な基である)
を含んでなる方法。

[50]

実施例に実質的に記載されている方法。