

【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 12 月 17 日 (2015.12.17)

【公表番号】特表 2014-530901 (P2014-530901A)

【公表日】平成 26 年 11 月 20 日 (2014.11.20)

【年通号数】公開・登録公報 2014-064

【出願番号】特願 2014-537794 (P2014-537794)

【国際特許分類】

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 417/14

【手続補正書】

【提出日】平成 27 年 10 月 22 日 (2015.10.22)

【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

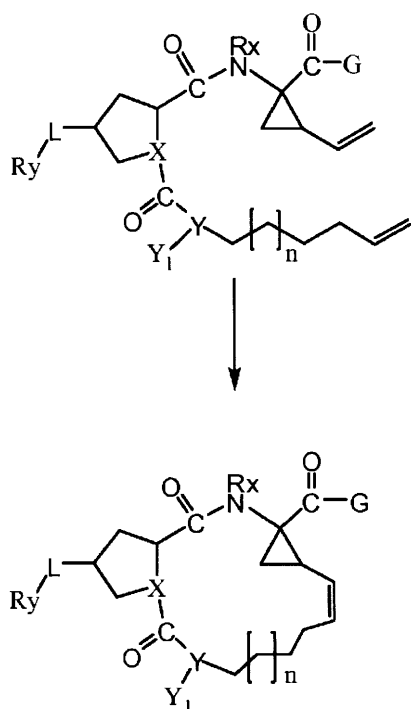
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下のスキーム、

【化 1】



{ 式中、

n は、0 ~ 8 であり；

R_x は、水素を表し；

G は、-OR^{x1} または -N(H)SO₂R^{x2} を表し；

$R^{\times 1}$ は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルを表し；

$R^{\times 2}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを表し；

X は、N または CH を表し；

Y は、N または CH を表し；

Y が N を表す場合、 Y^1 は水素または $C_1 \sim 6$ アルキルを表し；

Y が CH を表す場合、 Y^1 は $-C(O)-R^{\times 3}$ 、 $-S(O)_{1 \sim 2}-R^{\times 3}$ 、 $-C(S)-R^{\times 3}$ 、 $-N(R^{\times 3})-R^{\times 4}$ 、 $-N(H)-C(O)-O-R^{\times 3}$ または $-N(H)-C(O)-R^{\times 4}$ を表し；

$R^{\times 3}$ および $R^{\times 4}$ は独立して $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール（後者の 2 つの基は、ハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択により置換されている）を表し；

L は、 $-O-$ または $-O-C(O)-$ を表し；

R_y は、アリール、ヘテロアリールまたは環式非芳香族基を表し、これらは全て 1 個または複数個の置換基で任意選択により置換されている }
の化合物の製造方法において、

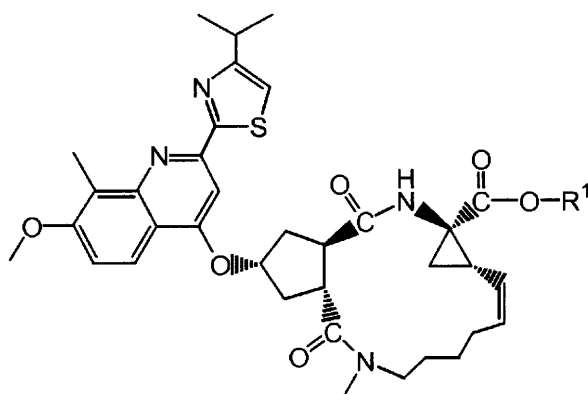
a) 第 1 の化合物 (の R_x) をハロゲン化アシル化合物 ($R^2-CO)_2O$ または R^2-COCl (式中、 R^2 はポリハロ $C_1 \sim 4$ アルキルである) でアシル化した後、反応不活性溶媒中で好適な触媒を用いてアシル化反応生成物の閉環メタセシス反応を行い、化合物を得る工程；および

b) 上記 (a) で得られた化合物からハロゲン化アシル基を除去して、最終化合物を得る工程；
を特徴とする方法。

【請求項 2】

式 (II)

【化 2】

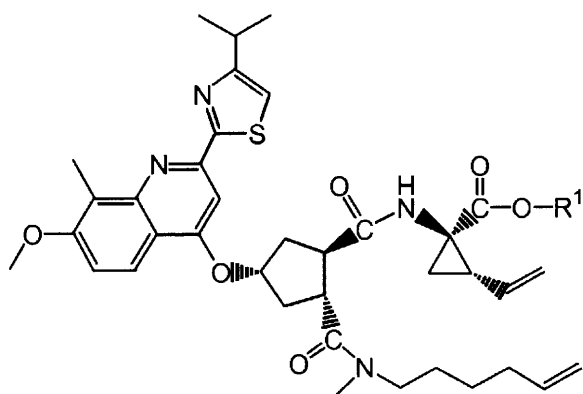


化合物 (II)

(式中、 R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキルである) の化合物の製造方法において、

a) 式 (I)

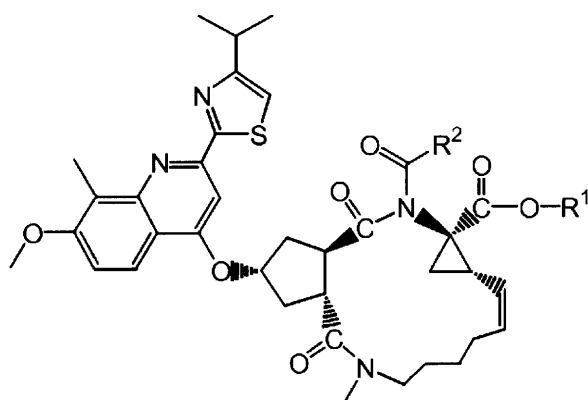
【化 3】



化合物 (I)

のジエン化合物（式中、 R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキルである）をハロゲン化アシル化合物（ $R^2 - CO)_2O$ または $R^2 - COCl$ （式中、 R^2 はポリハロ $C_1 \sim 4$ アルキルである）でアシル化した後、反応不活性溶媒中で好適な触媒を用いてアシル化反応生成物の閉環メタセシス反応を行い、式（III）

【化 4】

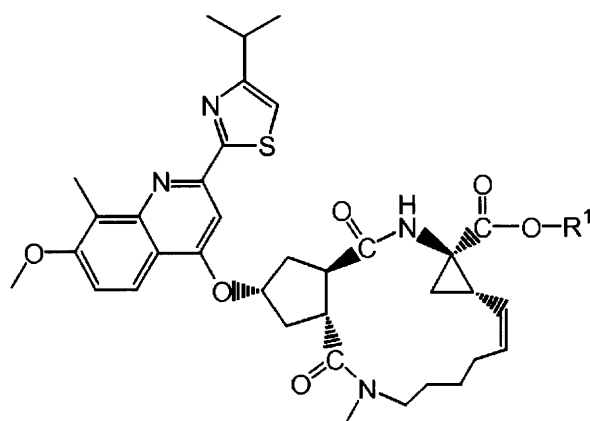


化合物 (III)

の化合物を得る工程；および

b) 化合物（III）からハロゲン化アシル基を除去して、式（II）の化合物

【化 5】



化合物 (II)

(式中、 R^1 は C_{1-6} アルキルである) を得る工程；
を特徴とする方法。

【請求項 3】

R^1 が C_{1-4} アルキルを表す、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

R^1 がエチルを表す、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記ハロゲン化アシル化合物が $(R^2 - CO)_2O$ である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

R^2 がトリフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、またはヘプタフルオロプロピルを表す、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

R^2 がクロロジフルオロメチルを表す、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記閉環メタセシス反応における好適な触媒が、[1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン]ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム、[1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン]ジクロロ[[2 - (1 - メチルエトキシ - O)フェニル]メチレン - C]、ジクロロ(3 - フェニル - 1H - インデン - 1 - イリデン)ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウムまたはビス(トリシクロヘキシルホスフィン)[(フェニルチオ)メチレン]ルテニウムジクロライド、ジクロロ(フェニルメチレン)ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム、ジクロロ[[2 - (1 - メチルエトキシ - O)フェニル]メチレン - C](トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム、[1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン]ジクロロ(3 - フェニル - 1H - インデン - 1 - イリデン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム、[1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン]ジクロロ(3 - フェニル - 1H - インデン - 1 - イリデン)(トリフェニルホスフィン)ルテニウムおよび[1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン]ジクロロ[[4 - [(ジメチルアミノ)スルホニル] - 2 - (1 - メチルエトキシ - O)フェニル]メチル - C]ルテニウムから選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記閉環メタセシス反応における好適な触媒が[1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチル

ルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン]ジクロロ(3 - フェニル - 1 H - インデン - 1 - イリデン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウムである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記閉環メタセシス反応が、ヨウ化テトラメチルアンモニウム(TMAI)、ヨウ化テトラエチルアンモニウム(TEAI)、ヨウ化テトラプロピルアンモニウム(TPAI)、またはヨウ化テトラブチルアンモニウム(TBAI)から選択される反応溶媒に可溶のヨウ化テトラアルキルアンモニウムの存在下で行われる、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記ハロゲン化アシル基の除去(例えば、化合物(III)からの)が、第 2 級アミン、特にジメチルアミンで処理することにより行われる、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

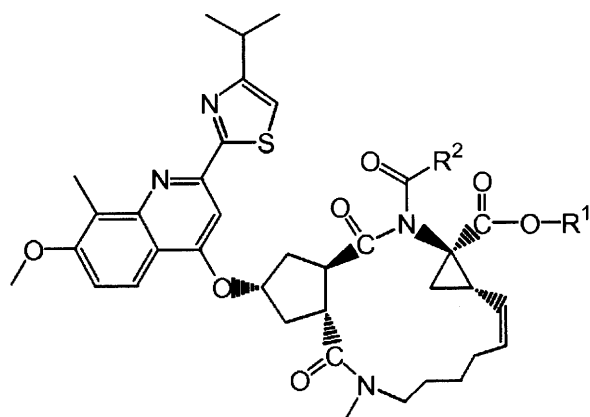
【請求項 12】

工程 a) および工程 b) がワンポット反応で行われる、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

式(III)

【化 6】



化合物(III)

(式中、R¹はC₁ ~ 6 アルキルを表し、R²は表し、R²はポリハロC₁ ~ 4 アルキルである)の化合物。

【請求項 14】

R¹がエチルを表し、R²がトリフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、またはヘプタフルオロプロピルを表す、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

イリデン Ru ベースの触媒の存在下で行われる閉環メタセシス反応の反応速度および収率を増加するための、反応溶媒に可溶なヨウ化テトラアルキルアンモニウムの使用。

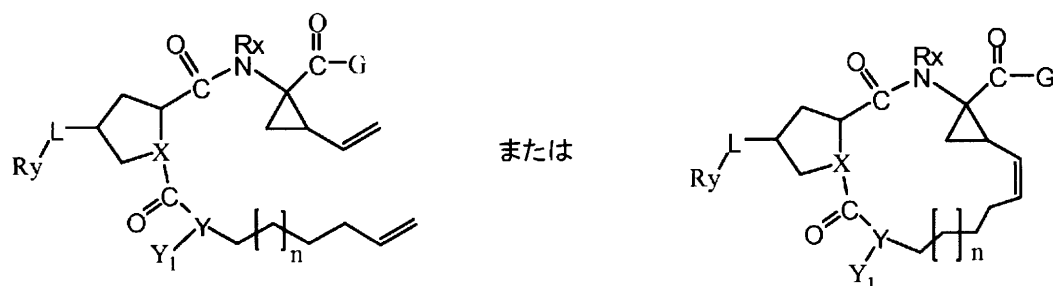
【請求項 16】

前記ヨウ化テトラアルキルアンモニウムが、ヨウ化テトラメチルアンモニウム(TMAI)、ヨウ化テトラエチルアンモニウム(TEAI)、ヨウ化テトラプロピルアンモニウム(TPAI)、またはヨウ化テトラブチルアンモニウム(TBAI)から選択される、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 17】

式：

【化 7】

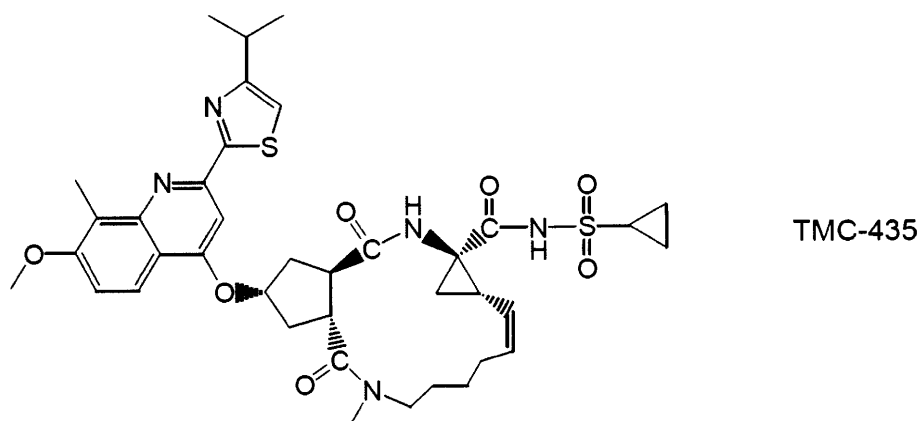


(式中、 R_x は $-C(O)R^2$ を表し、残りの整数は請求項 1 および 2 に記載されている) の化合物。

【請求項 18】

TMC-435 の製造方法であって、

【化 8】



請求項 2 に記載の式 (I I) の化合物を TMC-435 に変換することを含み、前記式 (I I) の化合物は、請求項 2 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法によって製造される、方法。

【請求項 19】

TMC-435 を含む医薬組成物の製造方法であって、請求項 18 に記載の TMC-435 の製造方法を含み、さらに、生成物を薬学的に許容される担体、希釈剤および / または賦形剤と接触させる、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0058

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0058】

実施例 14：化合物 (1) の $(ClCF_2CO)_2O$ 2.0 当量および M2 との反応 (経路「b」)、50 L / M 希釈、TEAI 0.15 当量

[1, 3 - ビス (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン] ジクロロ (3 - フェニル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) - (トリシクロヘキシルホスフィン) ルテニウム (M2 触媒) 1.03 g と DCM 100.82 mL を室温で窒素下、Easymax 反応器内で混合することにより、触媒保存溶液を調製した。

250 mL 四口丸底フラスコ内で、化合物 (1) 72.014 mmol を含有する DCM 溶液 148.85 mL、DCM 57.61 mL および無水クロロジフルオロ酢酸 25.12 mL を混合することにより、アシル化ジエンの保存溶液を調製した。この混合物を室温で 30 分間攪拌し、最終体積 200 mL に希釈した。

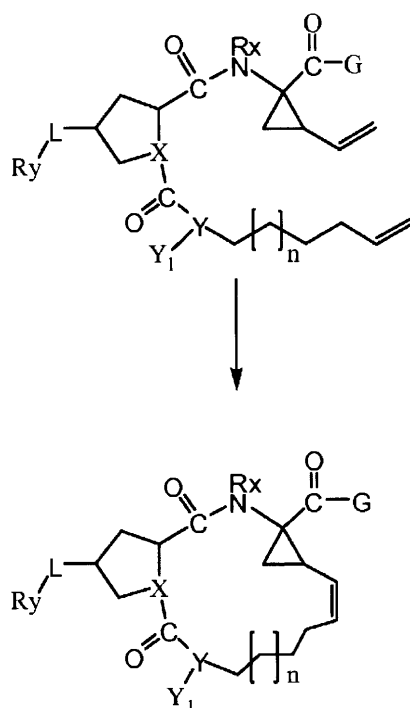
機械的攪拌、還流冷却器、温度計、および添加カニューレの入口を備えた 5 L 丸底フラスコ内で、ヨウ化テトラエチルアンモニウム 2.78 g を DCM 3.36 L と混合した。次いで、混合物を攪拌しながら加熱還流した。シリンジポンプから、上記触媒保存溶液 100 mL を 2 時間 30 分にわたり添加した。第 2 のシリンジポンプから、アシル化ジエンの保存溶液 200 mL を 2 時間にわたり添加した (第 2 のシリンジポンプからの添加は、第 1 のシリンジポンプの開始 15 分後に開始した)。添加終了後、混合物を 10 時間さらに還流攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を、2 - メルカプトニコチン酸 (1.68 g) を 40 % ジメチルアミン水溶液 (3.17 mL) に溶解した溶液で処理し、室温で 2 時間攪拌した。水 540.10 mL を添加し、攪拌を停止して、相を分離した。有機層を水 410.48 mL で洗浄し、分離し、蒸発させて全体積 274.11 mL にし、500 mL 四口 RBF に移して結晶化手順を行った。

混合物をさらに蒸発させると同時に、2 - ブタノン徐徐に添加して内部温度 79.6 に到達させた (全 2 - ブタノン体積 279.83 mL)。混合物を 75 に冷却し、種結晶を加えて冷却した。沈殿物を濾過し、2 - ブタノン 28.81 mL、および EtOH 28.81 mL で 2 回、連続的に洗浄した。濾過ケーキを 60 で 71.75 時間乾燥し、生成化合物 (2) 33.88 g、単離収率 69.71 % を得た。この化合物の物理的および化学的特性データは、国際公開第 2007/014926 号パンフレットの 74 頁、実施例 4 工程 E に報告されているデータと一致した。

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] 以下のスキーム、

【化 2 1】



{ 式中、

n は、 $0 \sim 8$ であり；

R_x は、水素を表し；

G は、 $-OR^{x1}$ または $-N(H)SO_2R^{x2}$ を表し；

R^{x1} は、水素または $C_{1 \sim 6}$ アルキルを表し；

R^{x2} は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたは $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルを表し；

X は、 N または CH を表し；

Y は、 N または CH を表し；

Y が N を表す場合、 Y^1 は水素または $C_{1 \sim 6}$ アルキルを表し；

Y が CH を表す場合、 Y^1 は $-C(O)-R^{x3}$ 、 $-S(O)_{1 \sim 2}-R^{x3}$ 、 $-C(S)-R^{x3}$ 、 $-N(R^{x3})-R^{x4}$ 、 $-N(H)-C(O)-O-R^{x3}$ または $-N(H)-C(O)-R^{x4}$ を表し；

R^{x3} および R^{x4} は独立して $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール（後者の 2 つの基は、ハロおよび $C_{1 \sim 6}$ アルキルから選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択により置換されている）を表し；

L は、 $-O-$ または $-O-C(O)-$ を表し；

R_y は、アリール、ヘテロアリールまたは環式非芳香族基を表し、これらは全て 1 個または複数個の置換基で任意選択により置換されている}

の化合物の製造方法において、

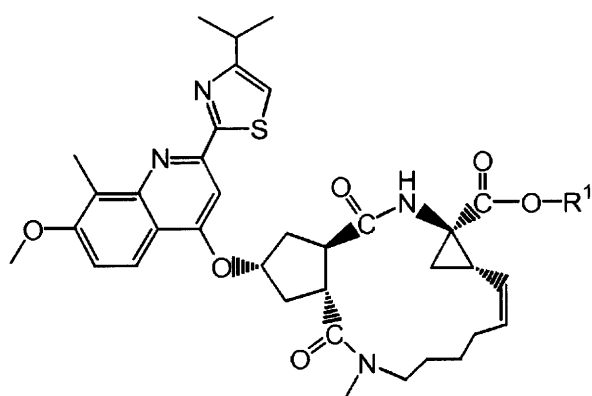
a) 第 1 の化合物（の R_x ）をハロゲン化アシル化合物（ $R^2-CO)_2O$ または R^2-COCl （式中、 R^2 はポリハロ $C_{1 \sim 4}$ アルキルである）でアシル化した後、反応不活性溶媒中で好適な触媒を用いてアシル化反応生成物の閉環メタセシス反応を行い、化合物を得る工程；および

b) 上記 (a) で得られた化合物からハロゲン化アシル基を除去して、最終化合物を得る工程；

を特徴とする方法。

[2] 式 (I I)

【化 2 2】

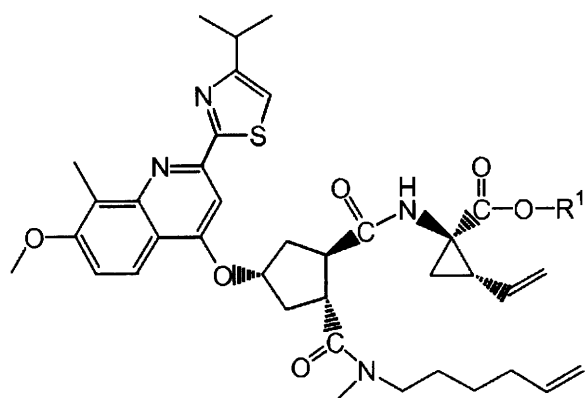


化合物 (II)

(式中、 R^1 は $C_{1 \sim 6}$ アルキルである) の化合物の製造方法において、

a) 式 (I)

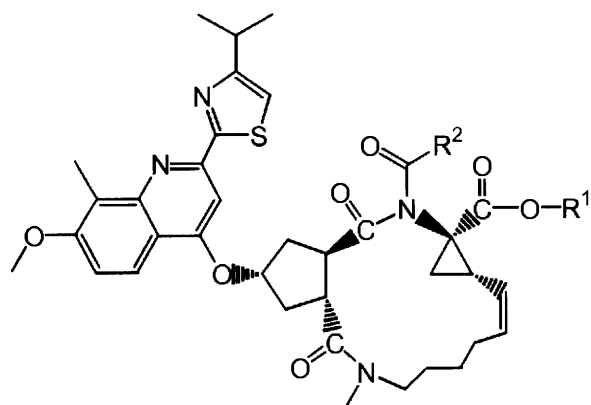
【化 2 3】



化合物 (I)

のジエン化合物（式中、 R^1 は $C_{1} \sim 6$ アルキルである）をハロゲン化アシル化合物（ $R^2 - CO$ ）₂O または $R^2 - COCl$ （式中、 R^2 はポリハロ $C_{1} \sim 4$ アルキルである）でアシル化した後、反応不活性溶媒中で好適な触媒を用いてアシル化反応生成物の閉環メタセシス反応を行い、式（II）の化合物

【化 2 4】

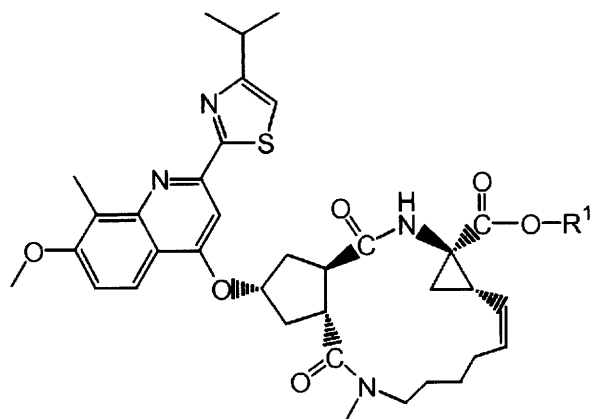


化合物 (III)

の化合物を得る工程；および

b) 化合物（II）から前記ハロゲン化アシル基を除去して、式（I）の化合物

【化 2 5】



化合物 (II)

(式中、 R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキルである)を得る工程；
を特徴とする方法。

[3] R^1 が $C_1 \sim 4$ アルキルを表す、[2]に記載の方法。

[4] R^1 がエチルを表す、[3]に記載の方法。

[5] 前記ハロゲン化アシル化合物が $(R^2 - CO)_2O$ である、[1] ~ [4]のいずれかに記載の方法。

[6] R^2 がトリフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、またはヘプタフルオロプロピルを表す、[5]に記載の方法。

[7] R^2 がクロロジフルオロメチルを表す、[6]に記載の方法。

[8] 前記閉環メタセシス反応における好適な触媒が、[1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン]ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム、[1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン]ジクロロ[[2 - (1 - メチルエトキシ - O)フェニル]メチレン - C]、ジクロロ(3 - フェニル - 1H - インデン - 1 - イリデン)ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウムまたはビス(トリシクロヘキシルホスフィン)[(フェニルチオ)メチレン]ルテニウムジクロライド、ジクロロ(フェニルメチレン)ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム、ジクロロ[[2 - (1 - メチルエトキシ - O)フェニル]メチレン - C](トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム、[1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン]ジクロロ(3 - フェニル - 1H - インデン - 1 - イリデン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム、[1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン]ジクロロ(3 - フェニル - 1H - インデン - 1 - イリデン)(トリフェニルホスフィン)ルテニウムおよび[1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン]ジクロロ[[4 - [(ジメチルアミノ)スルホニル] - 2 - (1 - メチルエトキシ - O)フェニル]メチル - C]ルテニウムから選択される、[1] ~ [7]のいずれかに記載の方法。

[9] 前記閉環メタセシス反応における好適な触媒が[1, 3 - ビス(2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン]ジクロロ(3 - フェニル - 1H - インデン - 1 - イリデン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウムである、[8]に記載の方法。

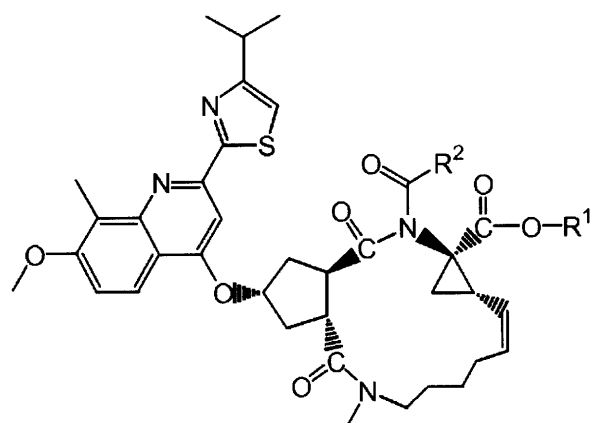
[10] 前記閉環メタセシス反応が、ヨウ化テトラメチルアンモニウム(TMAI)、ヨウ化テトラエチルアンモニウム(TEAI)、ヨウ化テトラプロピルアンモニウム(TPAI)、またはヨウ化テトラブチルアンモニウム(TBAI)から選択される反応溶媒に可溶のヨウ化テトラアルキルアンモニウムの存在下で行われる、[1] ~ [9]のいずれかに記載の方法。

[11] 前記ハロゲン化アシル基の除去(例えば、化合物(III)からの)が、第2級アミン、特にジメチルアミンで処理することにより行われる、[1] ~ [10]のいずれかに記載の方法。

[12] 工程 a) および工程 b) がワンポット反応で行われる、[1] ~ [11]のいずれかに記載の方法。

[13] 式(III)

【化 2 6】



化合物 (III)

(式中、 R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、 R^2 は表し、 R^2 はポリハロ $C_1 \sim 4$ アルキルである) の化合物。

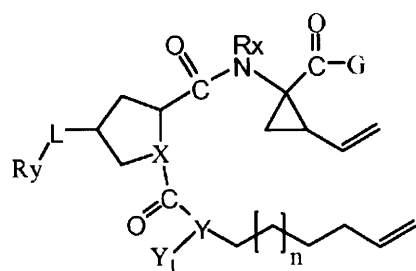
[1 4] R^1 がエチルを表し、 R^2 がトリフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、またはヘプタフルオロプロピルを表す、[1 3] に記載の化合物。

[1 5] イリデン Ru ベースの触媒の存在下で行われる閉環メタセシス反応の反応速度および収率を増加するための、反応溶媒に可溶なヨウ化テトラアルキルアンモニウムの使用。

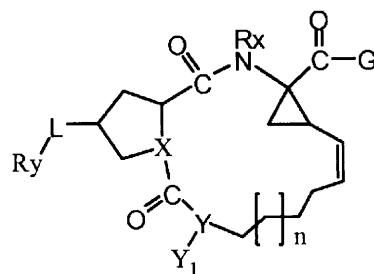
[1 6] 前記ヨウ化テトラアルキルアンモニウムが、ヨウ化テトラメチルアンモニウム (TMAI)、ヨウ化テトラエチルアンモニウム (TEAI)、ヨウ化テトラプロピルアンモニウム (TPAI)、またはヨウ化テトラブチルアンモニウム (TBAI) から選択される、[1 5] に記載の使用。

[1 7] 式：

【化 2 7】



または



(式中、 R_x は $-C(O)R^2$ を表し、残りの整数は [1] および [2] に記載されている) の化合物。