

【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 7 月 21 日 (2011.7.21)

【公表番号】特表 2010-532366 (P2010-532366A)

【公表日】平成 22 年 10 月 7 日 (2010.10.7)

【年通号数】公開・登録公報 2010-040

【出願番号】特願 2010-515021 (P2010-515021)

【国際特許分類】

C 0 7 D 239/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 27/14 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

B 0 1 J 31/24 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 239/47 Z

A 6 1 K 31/505

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 27/14

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

B 0 1 J 31/24 Z

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成 23 年 5 月 31 日 (2011.5.31)

【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

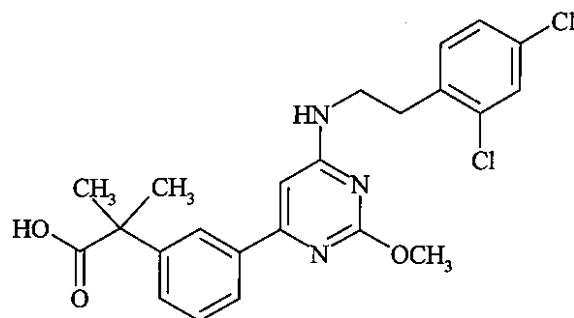
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (A) :

【化 1】



(A)

の 2 - (3 - { 6 - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - エチルアミノ] - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸を製造する方法であって ;

(1) 4 , 6 - ジクロロ - 2 - メトキシ - ピリミジンを 3 - (1 - カルボキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニルボロン酸と、パラジウム触媒の存在下でカップリングさせて、2 - [3 - (6 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - メチル - プロピオン酸を得ること ;

(2) 2 - [3 - (6 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - メチル - プロピオン酸を 2 , 4 - ジクロロフェネチルアミンとカップリングさせて、2 - (3 - { 6 - [2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - エチルアミノ] - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸を得ること ; を含む方法。

【請求項 2】

パラジウム触媒が、Pd、PdCl₂、Pd(PPh₃)₄、pd d f 又は Pd(OAc)₂、特に Pd(OAc)₂ である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

2 - [3 - (6 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - メチル - プロピオン酸の 2 , 4 - ジクロロフェネチルアミンとのカップリングが PPh₃ の存在下で実施される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

Pd(OAc)₂ の量が 0.01 mol % ~ 0.5 mol %、特に 0.01 mol % であり、そして PPh₃ の量が 0.02 mol % ~ 1.0 mol %、特に 0.02 mol % である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

第一工程のカップリング反応が、3 - (1 - カルボキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニルボロン酸を 4 , 6 - ジクロロ - 2 - メトキシピリミジンに 2 ~ 6 時間かけて添加することにより実施される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

第一工程のカップリング反応が Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃、K₃PO₄、KOH 又は NaOH、特に K₂CO₃ の塩基の存在下で実施される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

塩基の量が 2.0 ~ 4.0 当量、特に 3.0 当量である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

第一工程のカップリング反応が 1.0 ~ 2.0 当量、特に 1.2 当量の 4 , 6 - ジクロロ - 2 - メトキシピリミジンを用いて実施される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

第一工程のカップリング反応が溶媒系、特に 1, 2 - ジメトキシエタンと水との混合物の存在下で実施される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

2 - [3 - (6 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - メチル - プロピオン酸を 2, 4 - ジクロロフェネチルアミンとカップリングする前に、2 - [3 - (6 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - メチルプロピオン酸が：

相分離によって過剰の 4, 6 - ジクロロ - 2 - メトキシピリミジンを除去すること；

2 - [3 - (6 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - メチルプロピオン酸を含有する相の pH を 6.5 ~ 7.5、特に 7.2 に調整すること；そして、

2 - [3 - (6 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - メチルプロピオン酸を含有する相を、水に非混和性の有機溶媒、例えば、酢酸 n - ブチル、酢酸エチル又はトルエンで抽出すること；

を含む工程により精製される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

2 - [3 - (6 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - メチル - プロピオン酸を 2, 4 - ジクロロフェネチルアミンとカップリングする前に、パラジウム触媒が 2 - [3 - (6 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - メチル - プロピオン酸から除去される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

パラジウム触媒が、2 - [3 - (6 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - メチル - プロピオン酸を TMT 及び活性炭を用いて処理することにより除去される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

パラジウム触媒が、2 - [3 - (6 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - メチル - プロピオン酸を、有機溶媒中、50 ~ 70 の温度で、TMT 及び活性炭を用いて処理することにより除去される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

2 - [3 - (6 - クロロ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - メチル - プロピオン酸が、第二工程において直接溶液として用いられる、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

第二工程が水中で実施される、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

2 - (3 - { 6 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - エチルアミノ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - 2 - メチルプロピオン酸を有機溶媒、特に 1, 2 - ジメトキシエタン及び水からの再結晶で精製することを更に含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

2 - (3 - { 6 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - エチルアミノ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - 2 - メチルプロピオン酸をメタノール中でリン酸と反応させることを含む、2 - (3 - { 6 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - エチルアミノ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル } - フェニル) - 2 - メチルプロピオン酸のリン酸二水素塩を製造する方法。

【請求項 18】

2 - [3 - (6 - クロロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 - メチルプロピオン酸である化合物、又はその塩。

【請求項 19】

2 - [3 - (6 - クロロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - フェニル] - 2 -
メチルプロピオン酸である、請求項 18 に記載の化合物。