

【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30年12月27日 (2018.12.27)

【公表番号】特表2017-535555(P2017-535555A)

【公表日】平成29年11月30日 (2017.11.30)

【年通号数】公開・登録公報2017-046

【出願番号】特願2017-526523(P2017-526523)

【国際特許分類】

C 0 7 C 67/08 (2006.01)

C 0 7 C 235/20 (2006.01)

C 0 7 C 235/22 (2006.01)

C 0 7 C 231/02 (2006.01)

C 0 7 C 69/708 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 67/08

C 0 7 C 235/20 Z

C 0 7 C 235/20 C

C 0 7 C 235/22 Z

C 0 7 C 231/02

C 0 7 C 69/708 Z

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月15日 (2018.11.15)

【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

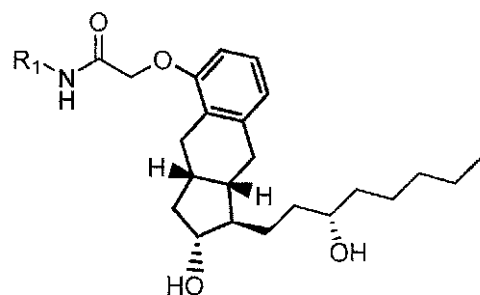
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式：

【化 1】



式(B)

を有するトレプロスチニルプロドラッグの製造方法であって、  
カップリング試薬の存在下に、トレプロスチニルを式  $R_1 - NH_2$  の化合物（式中、 $R_1$  は直鎖もしくは分岐  $C_5 \sim C_{18}$  アルキル、直鎖  $C_2 \sim C_{18}$  アルケニル、または分岐  $C_3 \sim C_{18}$  アルケニル、アリール、アリール -  $C_1 \sim C_{18}$  アルキル、アミノ酸またはペプチドである）と混合することと、

この混合物を式 (B) の化合物が生成するのに十分な期間インキュベートすることとを含む、方法。

【請求項 2】

前記カップリング試薬が 1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸 (HATU) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記カップリング試薬がベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩 (PyBOP) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記カップリング試薬が炭酸 N, N' - ジイソスクシンイミジル (DSC) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記カップリング試薬が N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) または N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

トレブロスチニルおよび前記カップリング試薬をある期間混合した後、式  $R_1 - NH_2$  の化合物がトレブロスチニルおよび前記カップリング試薬に添加される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記期間が約 30 分間 ~ 約 96 時間、約 30 分間 ~ 約 72 時間、約 30 分間 ~ 約 48 時間、約 30 分間 ~ 約 24 時間または約 30 分間 ~ 約 150 分間である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

トレブロスチニルが溶媒に溶解されている、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記溶媒がジオキサンを含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記溶媒がアセトニトリル (MeCN)、N, N' - ジメチルホルムアミド (DMF)、ジクロロメタン (DCM) またはこれらの組合せを含む、請求項 8 に記載の方法。

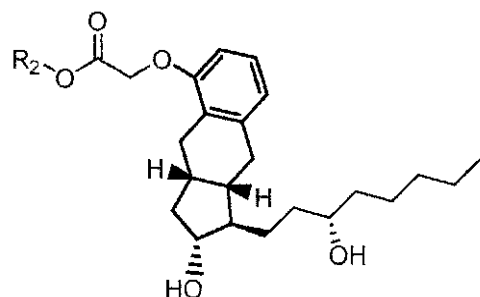
【請求項 11】

前記溶媒が、ジオキサン (2 mL / 100  $\mu$ mol トレブロスチニル)、ジオキサン (1 mL / 100  $\mu$ mol トレブロスチニル)、DMF、DCM、MeCN、ジオキサン : MeCN (1 : 1)、DMF / DCM、10% DMF / DCM または 20% DMF / DCM を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 12】

次式：

【化 2】



式(A)

を有するトレブロスチニルプロドラッグの製造方法であって、  
酸触媒の存在下に、トレブロスチニルを式  $R_2 - OH$  (式中、 $R_2$  は、直鎖もしくは分岐  $C_5 \sim C_{18}$  アルキル、直鎖  $C_2 \sim C_{18}$  アルケニル、または分岐  $C_3 \sim C_{18}$  アルケニル、アリール、アリール -  $C_1 \sim C_{18}$  アルキル、アミノ酸またはペプチドである) のアルコールと混合することと、

この混合物を式 (A) の化合物が生成するのに十分な期間インキュベートすることとを含む、方法。

【請求項 13】

トレブロスチニルが、前記酸触媒と混合される前に溶媒に溶解される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記溶媒がジオキサンを含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記溶媒が、アセトニトリル (MeCN)、N, N' - ジメチルホルムアミド (DMF)、ジクロロメタン (DCM) またはこれらの組合せを含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

前記溶媒が、ジオキサン (2 mL / 100  $\mu$ mol トレブロスチニル)、ジオキサン (1 mL / 100  $\mu$ mol トレブロスチニル)、DMF、DCM、MeCN、ジオキサン : MeCN (1 : 1)、DMF / DCM、10% DMF / DCM または 20% DMF / DCM を含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

前記酸触媒が固体である、請求項 12 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記固体が固体樹脂である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記酸触媒が、硫酸、スルホン酸、フッ化水素酸、リン酸、トルエンスルホン酸、ポリスチレンスルホン酸塩、ヘテロポリ酸、ゼオライト、金属酸化物、グラフェンオキシジェンまたはこれらの組合せを含む、請求項 12 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。