

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-507172

(P2025-507172A)

(43)公表日 令和7年3月13日(2025.3.13)

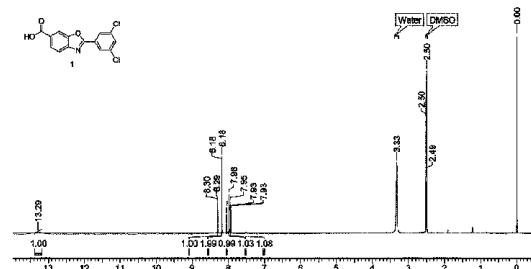
(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 263/57 (2006.01)	C 0 7 D 263/57	4 C 0 8 6
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	4 H 0 3 9
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全17頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2024-553909(P2024-553909)	(71)出願人	510273880
(86)(22)出願日	令和5年3月2日(2023.3.2)		コリア ユニバーシティ リサーチ アンド
(85)翻訳文提出日	令和6年11月7日(2024.11.7)		ビジネス ファウンデーション
(86)国際出願番号	PCT/KR2023/002888		KOREA UNIVERSITY RE
(87)国際公開番号	WO2023/171980		SEARCH AND BUSINESS
(87)国際公開日	令和5年9月14日(2023.9.14)		FOUNDATION
(31)優先権主張番号	10-2022-0030262		大韓民国、0 2 8 4 1 ソウル、ソンプ
(32)優先日	令和4年3月10日(2022.3.10)		クーグ、アナムーロ 1 4 5
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)	(74)代理人	100124431
			弁理士 田中 順也
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ	(74)代理人	100174160
	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),		弁理士 水谷 馨也
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(	(74)代理人	100175651
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,		弁理士 迫田 恭子
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	100122448
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 タファミジスの新規合成法

(57)【要約】

本発明は、優れる合成収率を持ちながら、なお、経済性があるタファミジスの新規な製造方法に関する。より具体的に、本発明は、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸と3, 5 - ジクロロベンズアルデヒドとを反応させてイミンを形成した後、空气中、塩基性の条件下でシアニ化陰イオン含有触媒を使って酸化的環化反応を通じてベンゾオキサゾール骨格を持つタファミジスを合成することにより、既存の金属触媒及び／または高濃度酸素のような別途酸化剤を排除しながら、分離過程を最小化して優れる合成収率を持つタファミジスの新規合成法に関する。

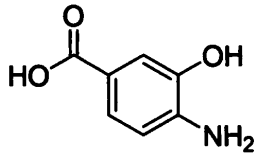


【特許請求の範囲】

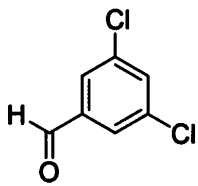
【請求項 1】

- (a) 化合物 2 と化合物 3 とを反応させて化合物 S 1 を得る段階；
 (b) M を含む塩基 1 当量を使って前記化合物 S 1 を化合物 S 1' に変換させる段階；
 (c) 塩基性の条件下で M'CN を触媒として使って前記化合物 S 1' を化合物 S 2 に変換させる段階；及び
 (d) 化合物 S 2 を酸処理して化合物 1 に変換させる段階；
 を含む、化合物 1 の製造方法：

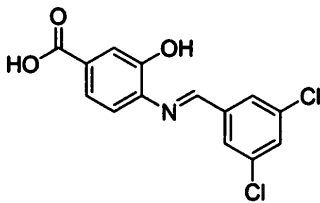
【化 1】



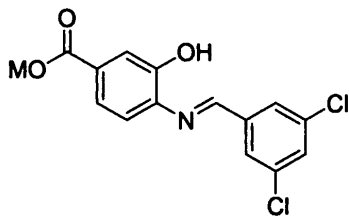
2



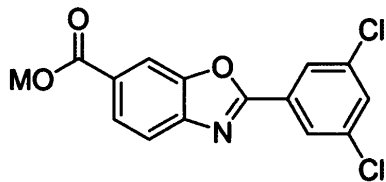
3



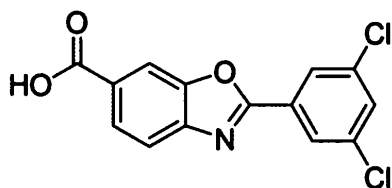
S 1



S 1'



S 2



1

ここで、

10

20

30

40

50

M及びM'は、それぞれ独立的に、アルカリ金属、アルカリ土類金属及びアンモニウムからなる群から選択され、前記製造方法は、空気中で行われて金属触媒及び／または別途酸化剤を使わないことを特徴とする。

【請求項2】

前記(a)段階を脱水剤の存在下で行う、請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】

前記脱水剤は、 $MgSO_4$ 及び Na_2SO_4 からなる群から選択される1種以上の化合物であるか、または分子篩(molecular sieve)である、請求項2に記載の製造方法。

【請求項4】

前記(a)段階を $TiCl_4$ 及び塩基の存在下で行う、請求項1に記載の製造方法。

【請求項5】

前記塩基は Et_3N である、請求項4に記載の製造方法。

【請求項6】

前記(a)段階が共沸蒸留法(azeotropic distillation)を利用して行われる、請求項1に記載の製造方法。

【請求項7】

前記(a)段階をディーン・スターク装置を使って行うことを特徴とする、請求項1に記載の製造方法。

【請求項8】

前記Mはアルカリ金属である、請求項1に記載の製造方法。

【請求項9】

前記Mを含む塩基が水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ルビジウム、水酸化セシウム、水酸化アンモニウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ルビジウム、炭酸セシウム、炭酸アンモニウム、リン酸リチウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ルビジウム、リン酸セシウム、リン酸アンモニウム、シアン化リチウム、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化ルビジウム、シアン化セシウム、シアン化アンモニウム、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ルビジウム、酢酸セシウム、酢酸アンモニウムからなる群から選択される、請求項1に記載の製造方法。

【請求項10】

前記塩基がシアン化ナトリウムである、請求項9に記載の製造方法。

【請求項11】

前記M'CNが $NaCN$ または KCN である、請求項1に記載の製造方法。

【請求項12】

前記(b)及び(c)段階を極性非プロトン性溶媒下で行うことを特徴とする、請求項1に記載の製造方法。

【請求項13】

前記極性非プロトン性溶媒がDMFまたはDMSOである、請求項12に記載の製造方法。

【請求項14】

前記(c)段階は $25^{\circ}C$ ないし $100^{\circ}C$ の条件で行うことを特徴とする、請求項1に記載の製造方法。

【請求項15】

前記(a)段階で得た化合物S1を別途の分離過程なく直ぐ(b)段階で使用することを特徴とする、請求項1に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、合成収率及びコスト効率に優れたタファミジスの新規な製造方法に関する。

10

20

30

40

50

より具体的に、本発明は、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸と3, 5 - ジクロロベンズアルデヒドとを反応させてイミンを形成した後、空气中、塩基性の条件下でシアン化陰イオン含有触媒を使って酸化的環化反応を通じてベンゾオキサゾール骨格を持つタファミジスを合成することにより、既存の金属触媒及び／または高濃度酸素のような別途酸化剤の使用が不要であり、分離過程を最小化して優れた合成収率を有するタファミジスの新規合成法に関する。

【背景技術】

【0002】

タファミジス (tafamidis、商品名：vyndaqelまたはvyndamax) は、特定の形態のトランスサイレチンアミロイドーシス (trans thymerytin amyloidosis) がある成人の疾病の進行を遅延させるのに使われる薬剤である。この薬は、遺伝性形態である家族性心アミロイドーシス及び家族性アミロイド性束神経障害や、以前より老人性全身性アミロイドーシスと呼ばれているワイルド - 形態トランスサイレチンアミロイドーシスを治療するために使われている。トランスサイレチンアミロイドーシスを患う人の場合、トランスサイレチンが低下して神経と心臓とを含む組織に害を及ぼす (アミロイド) 塊が形成されるようになり、タファミジスはタンパク質トランスサイレチンの4次構造を安定化することにより、該当疾患を遅延させる方法で作動する。

10

【0003】

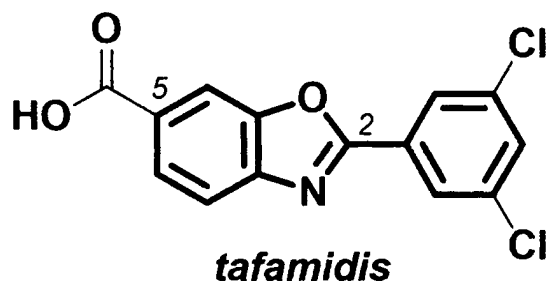
タファミジスは、2003年、Scripps Research Institute に在職中であったジェフリー・ケリー (Jeffery W. Kelly) 教授チームによって最初開発され、同年度にケリー教授チームとMITのスーザン・リンドキスト (Susan Lindquist) 教授とともにFoldRxを設立した後、2010年にファイザーに引き受けられて開発された。タファミジスは、2011年、EMA (European Medicines Agency) から承認を受けた後、2013年、日本でも使用承認を受けた。2019年には、米国のFDAからサイレチン関連心アミロイドーシスに関しても承認を受け、2020年を基準にして、世界的に売上げが1兆5千億ウォン (1.29 billion dollar) に至るほど高い市場性を表し、今後有病率の増加及び処方の増加を考慮すれば、関連市場はさらに大きくなると予想される。タファミジスの物質特許は、国ごとに異なるが、大体2023年末から2024年初に満了するので、韓国を含む様々な製薬会社で該当化合物のジェネリック合成に対する高い関心と研究が活発に行われている実情である。

20

30

【0004】

【化1】



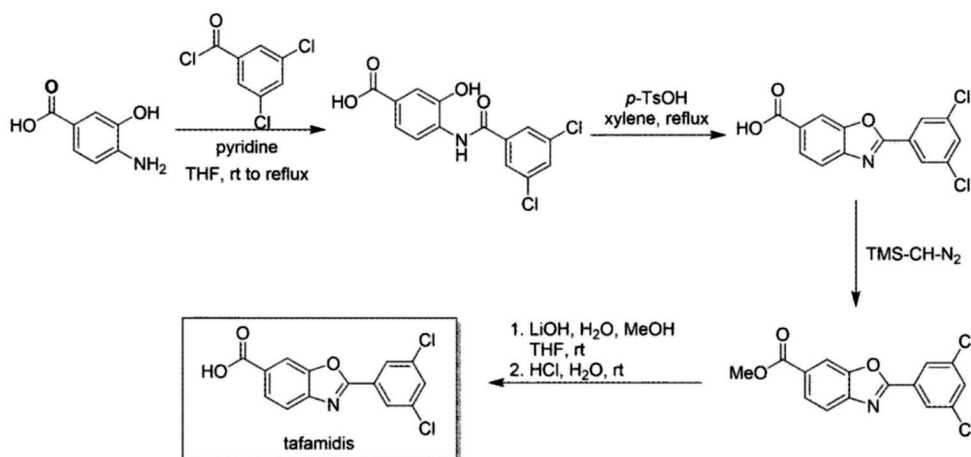
40

【0005】

タファミジスは、構造的にベンゾオキサゾールを基本骨格にしてベンゾオキサゾールの2位に3, 5 - ジクロロフェニルグループを持ち、5位に大きい極性を帯びるカルボキシル基を持っており、現在は、以下で示すようにケリー教授チームが2003年開発した経路を通じて商業的に量産されている (スキーム1)。

50

【化 2】



スキーム 1. 既存のタファミジス合成経路

【0006】

前記経路を見れば、まず、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸と 3 , 5 - ジクロロ塩化ベンゾイルとを反応させてアミドを形成した後、酸性の条件で脱水環化反応を通じてベンゾオキサゾール骨格を持つタファミジスを合成した。以後、カルボン酸基をジアゾメタン (diazomethane) との反応を通じてメチルエステル基に変換した後、エステル基の加水分解を通じて最終化合物であるタファミジスを合成した。しかし、上述の合成方法は、カルボン酸作用基をエステル基に変換した後、再度加水分解を通じてカルボン酸基に変換する不要な過程が存在し、該当エステル化反応を行うためにジアゾメタンを使わなければならない問題点があるだけでなく、全体的な収率が 10 % 前後に過ぎないほど低いため、多くの改善が必要な実情である。

【0007】

一方、フェーリンなどは、イミンを形成した後、ベンゾオキサゾールを作る方法について文献 (Francesco Ferlin, et al., Continuous flow/waste-minimized synthesis of benzoxazoles catalyzed by heterogeneous manganese systems, Green Chem., 2019, 21, 5298) を通じて報告したことがあるが、前記方法は、以前金属触媒を使って酸化反応を通じてベンゾオキサゾールを製造する方法を相異なる種類からなる触媒、すなわち、異種混合原子価マンガン八面体分子篩 (heterogeneous mixed valence manganese octahedral molecular sieves、OMSs) 及び高濃度酸素 (酸素 100 %) を同時に使って反応性を改善したものであって、金属触媒及び高濃度酸素を使わない本発明とは差がある。

【0008】

本発明者らは、既存のタファミジス製造方法の問題を解決するために、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ安息香酸と 3 , 5 - ジクロロベンズアルデヒドとを反応させてイミンを形成した後、空气中、塩基性の条件下でシアン化陰イオン含有触媒を使って酸化的環化反応を通じてベンゾオキサゾール骨格を持つタファミジスを合成する場合、製造段階の経済性及び収率に優れる長所を持つことを見つけ出して本発明を完成した。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、既存のタファミジスの製造方法で使っていた金属触媒を排除しながらも、高濃度酸素のような別途酸化剤を必要としないので、残存する金属を取り除く過程が必要なく、空气中でも反応させることができる、タファミジスの新規な製造方法を提供す

ることである。

本発明の他の目的は、1回の分離過程を通じてタファミジスを経済的であり、なお、優れる合成収率及び純度で得られる、タファミジスの新規な製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

前記目的を達成するために、本発明の一具体例では、

(a) 化合物2と化合物3とを反応させて化合物S1を得る段階；

(b) Mを含む塩基1当量を使って前記化合物S1を化合物S1'に変換させる段階；

(c) 塩基性の条件下でM'CNを触媒として使って前記化合物S1'を化合物S2に変換させる段階；及び

(d) 化合物S2を酸処理して化合物1に変換させる段階；

を含む、化合物1の製造方法：

10

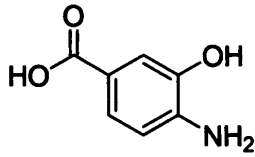
20

30

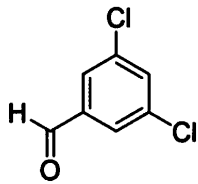
40

50

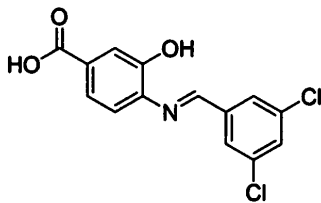
【化 3】



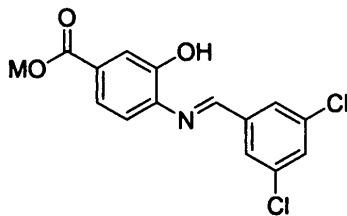
2



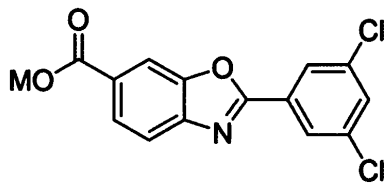
3



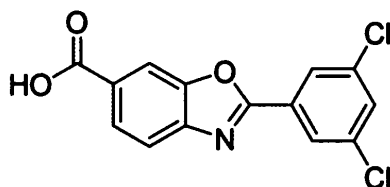
S 1



S 1'



S 2



1

ここで、

M 及び M' は、それぞれ独立的に、アルカリ金属、アルカリ土類金属及びアンモニウムからなる群から選択され、前記製造方法は、空気中で行われて金属触媒及び／または別途酸化剤を使わないことを特徴とする。

【発明の効果】

【0011】

本発明によって既存のタファミジスの製造方法で使っていた金属触媒を排除しながら、高濃度酸素のような別途酸化剤を必要としないので、残存する金属を取り除く過程が必要なく、空気中でも反応させることができるタファミジスの新規な製造方法が提供される。

また、本発明によって1回のみの分離過程を通じてタファミジスを経済的であり、なお、優れる合成収率及び純度で得ることができる、タファミジスの新規な製造方法が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】タファミジス1のNMRスペクトルである。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明の一具体例において、前記(a)段階である化合物S1を得る段階は、脱水剤の存在下で行われることが好ましい。このような脱水剤の使用は、イミン中間体の形成の際に生成される水分子を取り除くことで全体反応を促進することができる。本発明で使われてもよい脱水剤の好ましい例としては、 $MgSO_4$ 及び Na_2SO_4 からなる群から選択される1種以上の化合物などを含むが、これらに制限されるものではない。また、本発明の一具体例において、脱水剤として $TiCl_4$ を使う場合は、塩基を必須的に使用し、前記塩基の好ましい例は、 Et_3N である。

10

【0014】

本発明の一具体例において、前記(a)段階は、分子篩(molecular sieves)と一緒に反応させるか、または共沸蒸留法(azeotropic distillation)を利用することができる。

20

【0015】

また、本発明の一具体例において、前記(a)段階は、ディーン・スターク装置を使って行うことができる。

【0016】

本発明で使われる用語「アルカリ金属」は、化学元素のリチウム(Li)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、ルビジウム(Rb)、セシウム(Cs)などで構成された化学系列であって、周期表の第1族元素をいう。

【0017】

本発明で使われる用語「アルカリ土類金属」は、化学元素ベリリウム(Be)、マグネシウム(Mg)、カルシウム(Ca)、ストロンチウム(Sr)、バリウム(Ba)などで構成された化学系列であって、周期表の第2族元素をいう。

30

【0018】

本発明で使われる「Mを含む塩基」は、アルカリ金属、アルカリ土類金属及びアンモニウムからなる群から選択されるMを含む無機塩基であって、酸塩基反応を通じて化合物S1を化合物S1'に変換させることができる塩基を意味する。具体的に、無機塩基は非有機塩基として、Mの陽子を含む塩、例えば、水酸化物塩、カーボネート塩、リン酸塩、シアン化塩及び酢酸塩などを指すが、これらに制限されるものではない。

【0019】

本発明の一具体例において、Mはアルカリ金属であることが好ましい。

【0020】

本発明の一具体例で使われる「Mを含む塩基」の好ましい例は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ルビジウム、水酸化セシウム、水酸化アンモニウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ルビジウム、炭酸セシウム、炭酸アンモニウム、リン酸リチウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ルビジウム、リン酸セシウム、リン酸アンモニウム、シアン化リチウム、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化ルビジウム、シアン化セシウム、シアン化アンモニウム、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ルビジウム、酢酸セシウム、酢酸アンモニウムなどを含むが、これらに制限されるものではない。

40

【0021】

本発明の一具体例において、前記塩基は相間移動触媒の存在下で使われる。また他の具体例において、前記塩基は有機溶媒の存在下で使われる。また他の具体例において、前記

50

塩基は相間移動触媒、水または有機溶媒のうち一つ以上の存在下で使われる。

【0022】

本発明で使われる「シアン化陰イオン含有触媒」は、 $M'CN$ で表されることができ、 M' は、アルカリ金属、アルカリ土類金属及びアンモニウムからなる群から選択される。

【0023】

本発明の一具体例において、前記(c)段階は空气中、塩基性の条件下でシアン化陰イオン含有触媒を使って酸化的環化反応を通じてベンゾオキサゾール環を形成することになるので、本段階では金属触媒を使う必要がなく、高濃度酸素のような別途酸化剤も必要ない。本発明で使われる好ましいシアン化陰イオン含有触媒の例は、シアン化ナトリウムまたはシアン化カリウムであるが、これらに制限されるものではない。

10

【0024】

本発明の一具体例において、一部のシアン化陰イオン含有触媒は、塩基及び触媒として使われることができる。例えば、シアン化ナトリウムを塩基及び触媒として使用する場合、1.1当量のシアン化ナトリウムを使うことになり、これを通じて(b)及び(c)段階がすべて行われることができる。

【0025】

本発明の一具体例において、任意の適した溶媒が(b)及び(c)段階に使われることができる。具体的に、前記(b)及び(c)段階には極性非プロトン性溶媒が使われることが好ましい。本発明に使われる極性非プロトン性溶媒の例は、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)、ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)などが含まれるが、これらに制限されるものではない。本発明の一具体例において、前記(b)及び(c)段階に使われる極性非プロトン性溶媒は、DMFまたはDMSOであることが好ましい。

20

【0026】

本発明の一具体例において、前記(c)段階は塩基性の条件で行われることが好ましい。

【0027】

本発明の一具体例において、前記(c)段階は任意の適した温度で行われてもよい。例えば、(c)段階で適した遂行温度は室温以上の温度であり、25℃ないし100℃、または25℃ないし80℃、または50℃ないし80℃であってもよい。

30

【0028】

本発明の一具体例において、前記(a)段階で得た化合物S1は、当業者の判断で分離過程を通じて分離されることができるか、または別途の分離過程なく直ぐ(b)段階に使われることができる。例えば、本発明では、(a)段階で得た化合物S1を分離過程を経ずに直ぐ(b)段階で使うことが好ましく、これを通じてタファミジスを経済的であり、なお、優れる合成収率及び純度で得ることができる。

【0029】

本発明の一具体例において、前記(d)段階では、塩基性の条件下で得た化合物S2を最終的に酸で処理してタファミジスを得る段階である。本発明で使われる酸の種類には制限がないが、好ましくは、硫酸または塩酸を使用する。

40

【0030】

本発明で使われる「空気」は、地球を取り囲んでいる大気の下層部分を構成する無色透明な気体をいい、主成分である窒素と酸素以外に少量の二酸化炭素、アルゴンなどを含む。

【0031】

本発明の各段階における反応混合物は、任意の適した圧力にあり得る。このような圧力は、通常、化学反応の反応速度、反応物質の状態などに影響を与える。例えば、前記本発明の反応混合物は、圧力をかけない常圧(normal pressure、1気圧)の条件で行われることが好ましいが、これに制限されない。例えば、本発明の各段階の反応混合物は、全体反応収率に影響を与えない範囲で常圧条件より相対的に低圧または高圧の

50

条件で行われることができる。ただ、本発明では圧縮空気などを使うことができるが、別途高濃度酸素（酸素１００％）などを使うことはない。

【実施例】

【００３２】

以下、実施例によって本発明をより詳細に説明する。ただ、下記実施例は本発明の理解を助けるためのものであって、本発明の範囲が下記実施例に限定されない。

【００３３】

一般的な手順

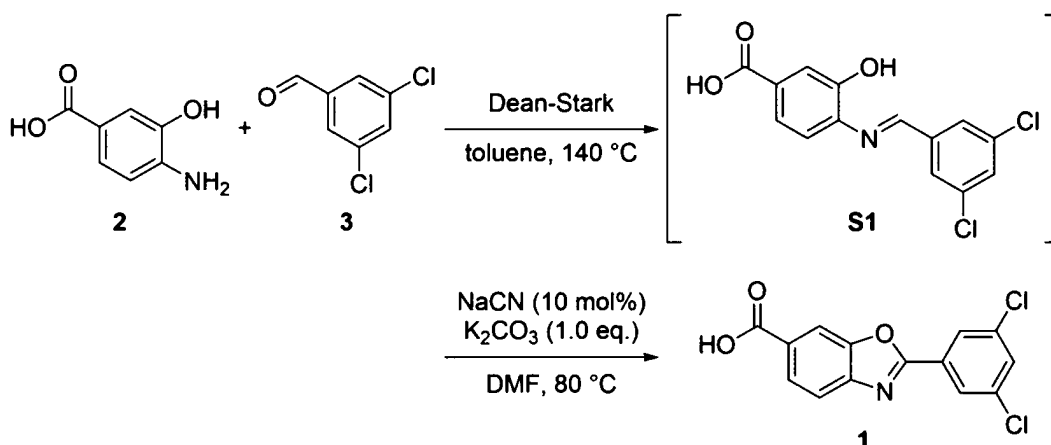
別に断りのない限り、すべての反応はアルゴン雰囲気下でオープン・乾燥したガラスウェアで行った。他に示さない限り、すべての反応は自己攪拌し、F 254指示薬を利用して予めコーティングされたシリカゲルガラスプレート（０．２５mm）を使用する分析薄膜クロマトグラフィー（TLC）でモニタリングし、UV光（２５４nm）で視覚化した。表れた溶離液でシリカゲル６０（２３０－４００メッシュ）を使ってフラッシュカラムクロマトグラフィーを遂行した。常用等級試薬を追加精製せずに使用した。他に断りのない限り、収率はクロマトグラフィー及び分光学的に純粋な化合物を指す。¹H NMR及び¹³C NMRスペクトルをそれぞれ５００MHz及び１２５MHzの分光計で記録した。テトラメチルシラン（ δ_{TMS} ：０．０ppm）及び残留NMR溶媒（CDCl₃（ δ_H ：７．２６ppm、 δ_C ：７７．１６ppm）または（CD₃）₂SO（ δ_H ：２．５０ppm、 δ_C ：３９．５２ppm）をそれぞれ¹H NMR及び¹³C NMRスペクトルの内部標準として使用した。陽子スペクトルは、 δ （陽子の位置、多重度、結合定数J、陽子の数）で示した。多重度は、s（singlet）、d（doublet）、t（triplet）、q（quartet）、p（quintet）、m（multiplet）及びbr（broad）で示した。イオン化方法として電子噴霧イオン化（ESI）を利用して四重極飛行時間質量分析機（QTOF-MS）で高解像度質量スペクトル（HRMS）を記録した。

使われた主要試薬としては、NaCN、トルエン、DMFなどがある。

【００３４】

合成例１：タファミジス１

【化４】



【００３５】

アニリン化合物２（１５３mg、１．０mmol）とアルデヒド化合物３（１７５mg、１．０mmol）とをディーン・スターク装置が設置された２口フラスコに入れて、トルエン（１０mL）を添加した後、１４０℃で攪拌しながら反応の進行度合いをTLCと¹H NMRとを利用して観察した。化合物２と化合物３が完全に消耗された後、反応混合物を濃縮してイミン化合物Ｓ１の混合物を取得し、さらに分離せずに直ぐ次の反応に使用した。

【0036】

イミン化合物S1の混合物をジメチルホルムアミド（2 mL）に溶解した後、この混合溶液に炭酸カリウム（138 mg、1.0 mmol）とシアン化ナトリウム（4.9 mg、0.1 mmol）とを添加した後、80℃で攪拌しながら反応の進行度合いをTLCで観察した。化合物S1が完全に消耗された後、蒸留水（5 mL）を滴加して30分間攪拌した。その後、反応混合物に1 N HCl水溶液をpHが1になるまで滴加してアイボリー色の沈殿物が生じるようにし、得られた沈殿物をろ過した後、蒸留水で洗ってアイボリー色の固体であるタファミジス1（270 mg、0.87 mmol、87%）を収得した。

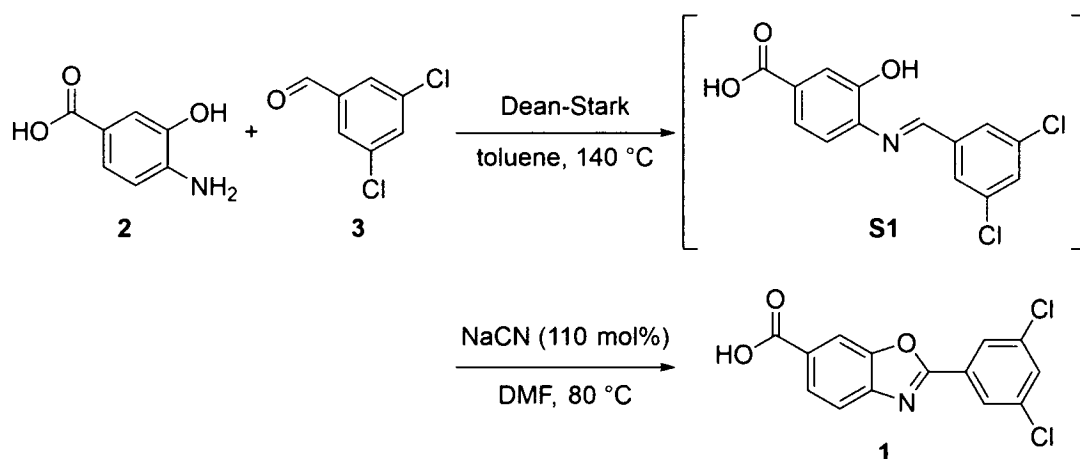
【0037】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 13.29 (br, 1H)、8.29 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、8.18 (d, $J=2.0$ Hz, 2H)、8.05 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H)、7.98 (t, $J=1.9$ Hz, 1H)、7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)

【0038】

合成例2：タファミジス1

【化5】



【0039】

アニリン化合物2（153 mg、1.0 mmol）とアルデヒド化合物3（175 mg、1.0 mmol）とをディーン・スターク装置が設置された2口フラスコに入れて、トルエン（10 mL）を添加した後、140℃で攪拌しながら反応の進行度合いをTLCと $^1\text{H NMR}$ で観察した。化合物2と化合物3が完全に消耗された後、反応混合物を濃縮してイミン化合物S1の混合物を収得し、さらに分離せずに直ぐ次の反応に使用した。

【0040】

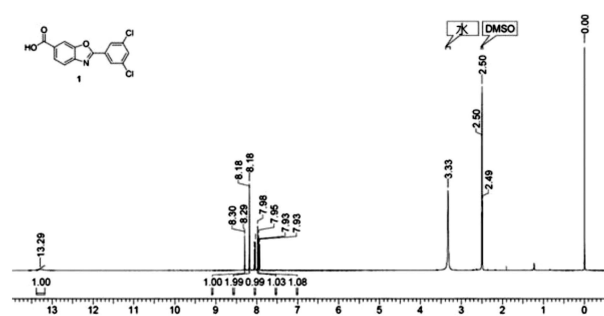
イミン化合物S1の混合物をジメチルホルムアミド（2 mL）に溶解した後、この混合溶液にシアン化ナトリウム（54 mg、1.1 mmol）を添加した後、80℃で攪拌しながら反応の進行度合いをTLCで観察した。化合物S1が完全に消耗された後、蒸留水（5 mL）を滴加して30分間攪拌した。その後、反応混合物に1 N HCl水溶液をpHが1になるまで滴加してアイボリー色の沈殿物が生じるようにし、得られた沈殿物をろ過した後、蒸留水で洗ってアイボリー色の固体であるタファミジス1（270 mg、0.87 mmol、87%）を収得した。

【0041】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.29 (br, 1H)、8.29 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、8.18 (d, $J=2.0$ Hz, 2H)、8.05 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H)、7.98 (t, $J=1.9$ Hz, 1H)、7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)

【図面】

【図 1】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR2023/002888
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 263/57(2006.01)i; A61K 31/423(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 263/57(2006.01); A61K 31/423(2006.01); A61K 47/48(2006.01); C07D 413/12(2006.01); C07H 5/06(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), PubChem, Google & keywords: 타파미디스 (tafamidis), 염기 (base), M'CN 촉매 (M'CN catalyst)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020-207753 A1 (INKE, S.A.) 15 October 2020 (2020-10-15) See paragraphs [0005], [0008] and [0063]-[0078]; and claims 1 and 19.	1-15
A	WO 2021-019448 A1 (HONOUR (R&D)) 04 February 2021 (2021-02-04) See claims 1-7.	1-15
A	WO 2022-009221 A1 (NURAY CHEMICALS PRIVATE LIMITED) 13 January 2022 (2022-01-13) See page 7; and claims 11 and 12.	1-15
A	US 2015-0126567 A1 (KANDULA, M.) 07 May 2015 (2015-05-07) See paragraph [0108].	1-15
A	WO 2021-001858 A1 (MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED, R&D CENTER) 07 January 2021 (2021-01-07) See pages 14-15.	1-15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 June 2023		Date of mailing of the international search report 22 June 2023
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/002888

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020-207753	A1	15 October 2020	AR	118647	A1	20 October 2021
				CN	113874359	A	31 December 2021
				EP	3953339	A1	16 February 2022
				JP	2022-526675	A	25 May 2022
				US	2022-0144787	A1	12 May 2022
WO	2021-019448	A1	04 February 2021	None			
WO	2022-009221	A1	13 January 2022	None			
US	2015-0126567	A1	07 May 2015	US	9499527	B2	22 November 2016
				WO	2013-168014	A1	14 November 2013
WO	2021-001858	A1	07 January 2021	US	2022-0251052	A1	11 August 2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

국제조사보고서		국제출원번호 PCT/KR2023/002888
A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 263/57(2006.01)i; A61K 31/423(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 263/57(2006.01); A61K 31/423(2006.01); A61K 47/48(2006.01); C07D 413/12(2006.01); C07H 5/06(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus), PubChem, 구글 & 키워드: 타파미디스 (tafamidis), 염기 (base), M'CN 촉매 (M'CN catalyst)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	WO 2020-207753 A1 (INKE, S.A.) 2020.10.15 단락 [0005], [0008], [0063]-[0078]; 청구항 1, 19	1-15
A	WO 2021-019448 A1 (HONOUR (R&D)) 2021.02.04 청구항 1-7	1-15
A	WO 2022-009221 A1 (NURAY CHEMICALS PRIVATE LIMITED) 2022.01.13 페이지 7; 청구항 11, 12	1-15
A	US 2015-0126567 A1 (KANDULA, M.) 2015.05.07 단락 [0108]	1-15
A	WO 2021-001858 A1 (MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED, R&D CENTER) 2021.01.07 페이지 14-15	1-15
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "I" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2023년06월22일(22.06.2023)	국제조사보고서 발송일 2023년06월22일(22.06.2023)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373	

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

10

20

30

40

50

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2023/002888

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2020-207753 A1	2020/10/15	AR 118647 A1	2021/10/20
		CN 113874359 A	2021/12/31
		EP 3953339 A1	2022/02/16
		JP 2022-526675 A	2022/05/25
		US 2022-0144787 A1	2022/05/12
WO 2021-019448 A1	2021/02/04	없음	
WO 2022-009221 A1	2022/01/13	없음	
US 2015-0126567 A1	2015/05/07	US 9499527 B2	2016/11/22
		WO 2013-168014 A1	2013/11/14
WO 2021-001858 A1	2021/01/07	US 2022-0251052 A1	2022/08/11

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2022년 7월)

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/423 (2006.01) A 6 1 K 31/423

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,
ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C
O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
R,IS,IT, JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,M
Y,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 福井 賢一

(72)発明者 チョン チョロン
大韓民国 0 4 9 8 3 ソウル クァンジンギング アチャサンーロ 5 4 9 1 0 0 1ードン 1 3 0 1ーホ

(72)発明者 パク ジンジェ
大韓民国 0 2 8 4 3 ソウル ソンブクーグ ボムンーロ 2 6ーギル 8 2ー7

(72)発明者 キム ジョン ム
大韓民国 0 2 8 4 2 ソウル ソンブクーグ コリョダエーロ 2 7ーギル 5 2ー2 4 2 0 3ーホ

F ターム (参考) 4C086 AA04 BC70 ZA01 ZA36 ZB21 ZC52
4H039 CA42 CH40