

【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】令和 3 年 3 月 18 日 (2021.3.18)

【公表番号】特表 2021-502333 (P2021-502333A)

【公表日】令和 3 年 1 月 28 日 (2021.1.28)

【年通号数】公開・登録公報 2021-004

【出願番号】特願 2020-523700 (P2020-523700)

【国際特許分類】

C 07 C 37/07 (2006.01)

C 07 C 39/21 (2006.01)

C 07 C 51/09 (2006.01)

C 07 C 59/84 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

A 61 P 39/06 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 K 31/05 (2006.01)

【 F I 】

C 07 C 37/07

C 07 C 39/21

C 07 C 51/09

C 07 C 59/84

A 61 P 31/04

A 61 P 39/06

A 61 P 35/00

A 61 K 31/05

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 12 月 25 日 (2020.12.25)

【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

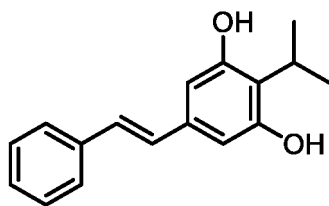
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

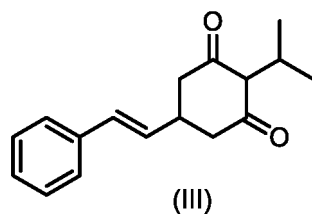
【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物の調製のためのプロセスであって、

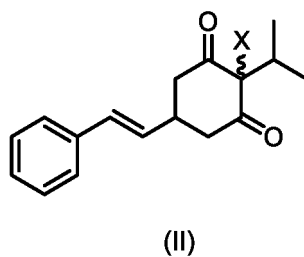


(I)

プロセスステップ (a)、(b)、および (c) のうちの 1 つ以上を含み、  
(a) が、(i) 式 (II) の化合物またはその塩を形成するための

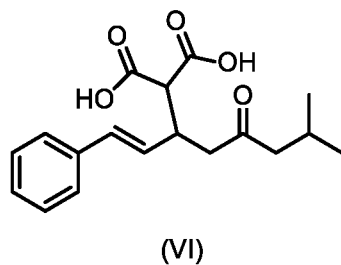


式 ( I I I ) の化合物またはその塩の反応と

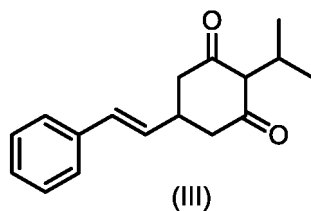


( 式中、X が、C l、B r、または I である )、その後、( i i ) 式 ( I I ) の前記化合物またはその塩の、式 ( I ) の前記化合物またはその塩もしくは溶媒和物への変換と、を含み、

( b ) が、式 ( V I ) の化合物またはその塩の、

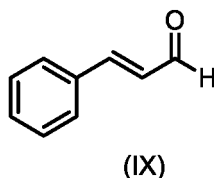


式 ( I I I ) の化合物またはその塩への変換と、

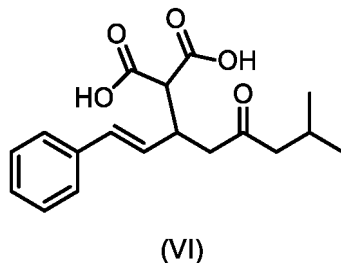


その後、式 ( I I I ) の前記化合物またはその塩の、式 ( I ) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物への変換と、を含み、

( c ) が、式 ( I X ) の化合物またはその塩の、



式 ( V I ) の化合物またはその塩への変換と、



その後、式 ( V I ) の前記化合物またはその塩の、式 ( I ) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物への変換と、を含む、プロセス。

【請求項 2】

X が、Cl であり、前記プロセスステップ ( a ) ( i ) が、1, 3 - ジクロロ - 5, 5 - ジメチルヒダントイン、N - クロロスクシンイミド、およびトリクロロイソシアヌル酸からなる群から選択される塩素化試薬を使用して実行される、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

前記変換ステップ ( a ) ( i i ) が、第四級アンモニウム塩である添加剤試薬の存在下で実行される、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 4】

前記添加剤試薬が、第四級塩化アンモニウム塩である、請求項 3 に記載のプロセス。

【請求項 5】

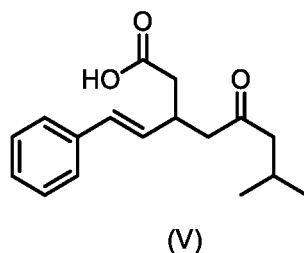
前記第四級塩化アンモニウム塩が、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、塩化テトラブチルアンモニウム、塩化テトラエチルアンモニウム、および塩化テトラメチルアンモニウムからなる群から選択される、請求項 4 に記載のプロセス。

【請求項 6】

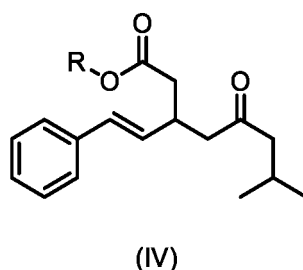
前記変換が、アセトニトリル、トルエン、2 - メチルテトラヒドロフラン、酢酸イソプロピル、アセトン、およびメチルイソブチルケトンからなる群から選択される溶媒中で実行される、請求項 3 に記載のプロセス。

【請求項 7】

プロセスステップ ( b ) が、式 ( V ) の前記化合物またはその塩を形成するための式 ( V I ) の前記化合物またはその塩の脱炭酸と、



続いて、式 ( I V ) の化合物またはその塩を形成するための式 ( V ) の前記化合物またはその塩のエステル化と



(式中、R が、 $C_1 \sim 4$  アルキルである)、その後、式 ( I I I ) の前記化合物またはその塩を形成するための式 ( I V ) の前記化合物またはその塩の環化と、を含む、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 8】

塩基の存在下での脱炭酸を含む、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 9】

前記塩基が、トリエチルアミンである、請求項 8 に記載のプロセス。

【請求項 10】

エステル化が、メタノールおよび塩酸を使用して行われる、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 11】

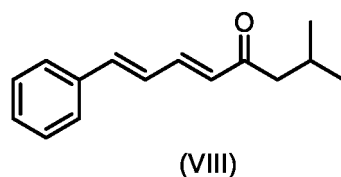
環化が、カリウム *tert*-ブトキシドを使用して行われる、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 12】

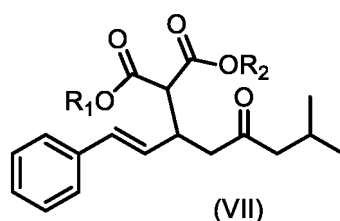
式 ( I I I ) の前記化合物またはその塩が、酸性化され、メチルシクロヘキサンでの沈殿によって単離される、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 13】

プロセスステップ ( c ) が、式 ( V I I I ) の化合物またはその塩を形成するための式 ( I X ) の前記化合物またはその塩の縮合と、



続いて、式 ( V I I ) の化合物またはその塩を形成するためのマロン酸エステル ( $R_1 O (O) C - CH_2 - C (O) O R_2$ ) の添加と



(式中、 $R_1$  および  $R_2$  が、独立して、 $C_1 \sim 4$  アルキルである)、その後、式 (VI) の前記化合物またはその塩を形成するための式 (VII) の前記化合物またはその塩の加水分解と、を含む、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 14】

前記縮合が、メタノール中の水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムを使用して行われる、請求項 13 に記載のプロセス。

【請求項 15】

前記マロン酸エステルが、マロン酸ジエチルである、請求項 13 に記載のプロセス。

【請求項 16】

ステップ (a) (ii) が、式 (I) の前記化合物の酢酸溶媒和物の形成をさらに含む、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 17】

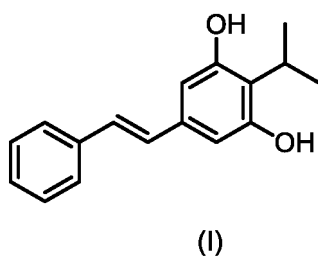
前記プロセスが、式 (I) の前記化合物またはその塩の再結晶化のステップをさらに含む、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 18】

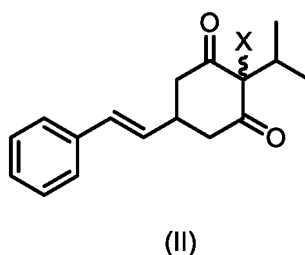
前記再結晶化が、メタノールおよび水を使用して実行される、請求項 17 に記載のプロセス。

【請求項 19】

式 (I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を調製するためのプロセスであって、



式 (II) の化合物またはその塩を芳香族化して



(式中、 $X$  が、 $Cl$ 、 $Br$ 、または  $I$  である)

式 ( I ) の前記化合物を得ることを含む、プロセス。

【請求項 20】

X が、C1 である、請求項 19 に記載のプロセス。

【請求項 21】

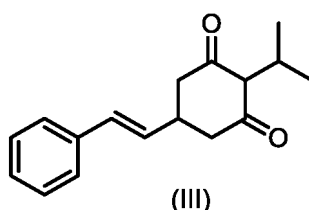
前記芳香族化が、式 ( I I ) の前記化合物またはその塩を、溶媒中で第四級アンモニウム塩と接触させることを含む、請求項 19 に記載のプロセス。

【請求項 22】

前記第四級アンモニウム塩が、塩化テトラエチルアンモニウムである、請求項 21 に記載のプロセス。

【請求項 23】

式 ( I I I ) の化合物またはその塩を



ハロゲン化剤でハロゲン化して、式 ( I I ) の前記化合物またはその塩を得ることをさらに含む、請求項 19 に記載のプロセス。

【請求項 24】

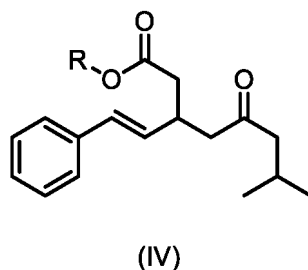
前記ハロゲン化剤が、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン、N-クロロスクシンイミド、およびトリクロロイソシアヌル酸からなる群から選択される、請求項 23 に記載のプロセス。

【請求項 25】

前記ハロゲン化が、メタノール中で実行され、前記ハロゲン化剤が、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントインである、請求項 23 に記載のプロセス。

【請求項 26】

式 ( I V ) の化合物またはその塩



(式中、R が、C<sub>1</sub> - 4 アルキルである)を環化して、式 ( I I I ) の前記化合物またはその塩を得ることをさらに含む、請求項 23 に記載のプロセス。

【請求項 27】

R が、メチル、エチル、プロピル、またはブチルからなる群から選択される、請求項 26 に記載のプロセス。

【請求項 28】

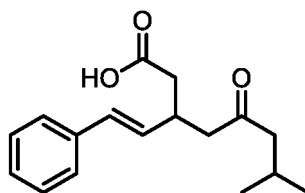
R が、メチルまたは t - ブチルである、請求項 26 に記載のプロセス。

【請求項 29】

前記環化が、式 ( I V ) の前記化合物またはその塩を、2 - メチルテトラヒドロフラン中のカリウム t e r t - ブトキシドと接触させることを含む、請求項 26 に記載のプロセス。

## 【請求項 30】

式 (V) の化合物またはその塩をエステル化して、



(V)

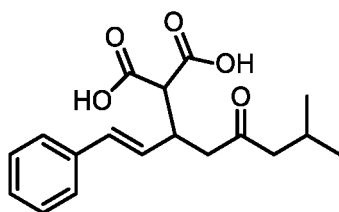
式 (I V) の前記化合物またはその塩を得ることをさらに含む、請求項 26 に記載のプロセス。

## 【請求項 31】

前記エステル化が、式 (V) の前記化合物またはその塩を、メタノール中の塩酸水溶液と共に加熱することを含む、請求項 30 に記載のプロセス。

## 【請求項 32】

式 (V I) の化合物またはその塩を、



(VI)

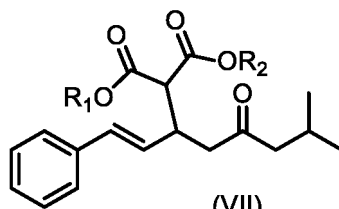
塩基の存在下で脱炭酸して、式 (V) の前記化合物またはその塩を得ることをさらに含む、請求項 30 に記載のプロセス。

## 【請求項 33】

前記脱炭酸が、式 (V I) の前記化合物またはその塩を、トリエチルアミンの存在下で加熱することを含む、請求項 32 に記載のプロセス。

## 【請求項 34】

式 (V I I) の化合物またはその塩



(VII)

(式中、 $R_1$  および  $R_2$  の各々が、独立して、 $C_1 \sim 4$  アルキルである) を加水分解して、式 (V I) の前記化合物またはその塩を得ることをさらに含む、請求項 32 に記載のプロセス。

## 【請求項 35】

$R_1$  および  $R_2$  の各々が、エチルである、請求項 34 に記載のプロセス。

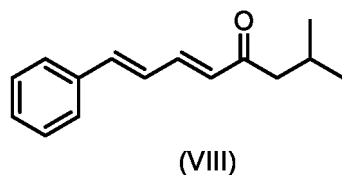
## 【請求項 36】

前記加水分解が、式 (V I I) の前記化合物またはその塩を、エタノール中の水酸化ナ

トリウムで処理することを含む、請求項 3 4 に記載のプロセス。

【請求項 3 7】

ジアルキルマロン酸エステルを、式 (V I I I) の化合物またはその塩に添加して、



式 (V I I) の前記化合物またはその塩を得ることをさらに含む、請求項 3 4 に記載のプロセス。

【請求項 3 8】

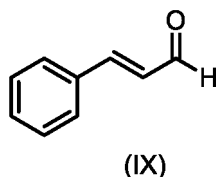
前記ジアルキルマロン酸エステルが、ジ - t e r t - ブチルマロネートまたはマロン酸ジエチルである、請求項 3 7 に記載のプロセス。

【請求項 3 9】

前記添加することが、前記ジアルキルマロン酸エステルを、臭化リチウムノトリエチルアミンの存在下で式 (V I I I) の前記化合物またはその塩と接触させることを含む、請求項 3 7 に記載のプロセス。

【請求項 4 0】

トランス - シンナムアルデヒド (I X) またはその塩を



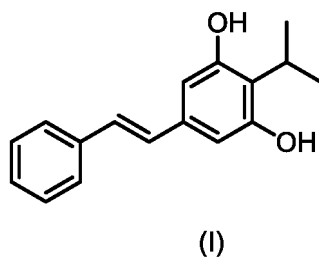
メチルイソブチルケトンと縮合して、式 (V I I I) の前記化合物またはその塩を形成することをさらに含む、請求項 3 7 に記載のプロセス。

【請求項 4 1】

前記縮合することが、前記メチルイソブチルケトン、メタノール中の水酸化ナトリウムの存在下で前記トランス - シンナムアルデヒドまたはその塩で処理することを含む、請求項 4 0 に記載のプロセス。

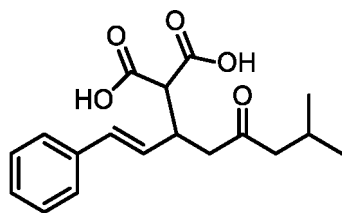
【請求項 4 2】

式 (I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を調製するためのプロセスであって、



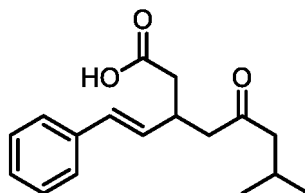
a) 式 (V I) の化合物またはその塩を脱炭酸して、





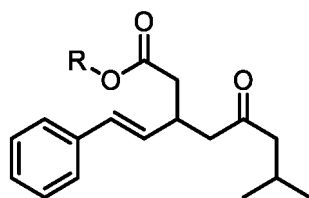
(VI)

式 ( V ) の化合物またはその塩を形成することと、



(V)

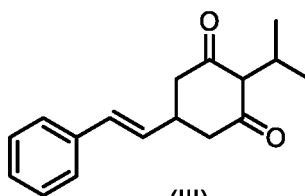
b ) 式 ( V ) の前記化合物またはその塩をエステル化して、式 ( I V ) の化合物またはその塩を形成することと



(IV)

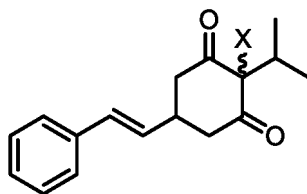
( 式中、R が、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルである )、

c ) 式 ( I V ) の前記化合物またはその塩を環化して、式 ( I I I ) の化合物またはその塩を形成することと、



(III)

d ) 式 ( I I I ) の前記化合物またはその塩をハロゲン化して、式 ( I I ) の化合物またはその塩を形成することと



(II)

(式中、Xが、Br、Cl、およびIから選択される)、

e) 式(I I)の前記化合物またはその塩を芳香族化して、式(I)の前記化合物またはその塩もしくは溶媒和物を形成することと、を含む、プロセス。

【請求項43】

f) 結晶化によってステップe)から得られた式(I)の前記化合物を精製することと、さらに含む、請求項42に記載のプロセス。

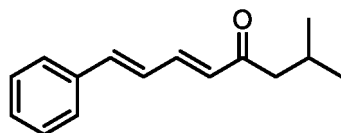
【請求項44】

ステップ(b)におけるRが、メチルであり、ステップ(d)におけるXが、クロロである、請求項42に記載のプロセス。

【請求項45】

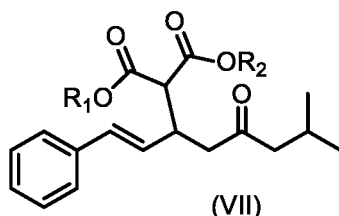
式(V I)の前記化合物またはその塩が、

i. トランス-シンナムアルデヒドまたはその塩を、メチルイソブチルケトンと縮合して、式(V I I I)の化合物またはその塩を形成することと、



(VIII)

i i. 式 $R_1O(O)C-CH_2-C(O)OR_2$ のジアルキルマロン酸エステル(式中、 $R_1$ および $R_2$ の各々が、独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキルである)を、式(V I I I)の前記化合物またはその塩に添加して、式(V I I)の化合物またはその塩を形成することと



(VII)

(式中、 $R_1$ および $R_2$ の各々が、前記ジアルキルマロン酸エステルについて定義されたとおりである)、

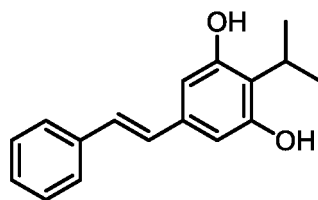
i i i. 式(V I I)の前記化合物またはその塩を加水分解して、式(V I)の前記化合物またはその塩を形成することと、を含むプロセスによって調製される、請求項42に記載のプロセス。

【請求項46】

$R_1$ および $R_2$ の各々が、独立して、エチルである、請求項45に記載のプロセス。

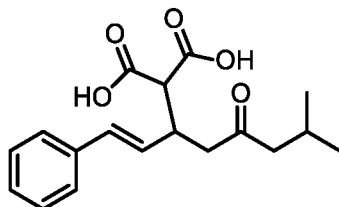
【請求項47】

式(I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を調製するためのプロセスであって、



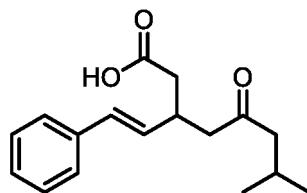
(I)

a) 式 (VI) の化合物を、



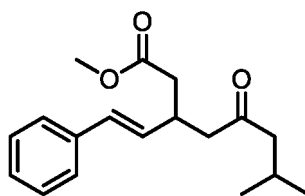
(VI)

触媒トリエチルアミンと共に加熱して、式 (V) の化合物を形成することと、



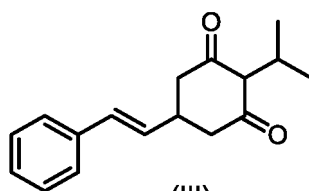
(V)

b) 式 (V) の前記化合物をメタノールおよび塩酸水溶液と共に加熱して、式 (IVa) の化合物を形成することと、



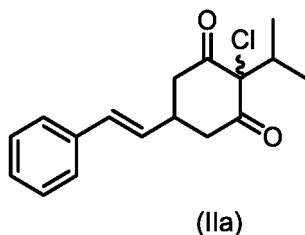
(IVa)

c) 式 (IVa) の前記化合物の冷却溶液を、カリウム *tert*-ブトキシドで処理して、式 (III) の化合物を形成することと、



(III)

d) 式 ( I I I ) の前記化合物を、 1 , 3 - ジクロロ - 5 , 5 - ジメチルヒダントインと共に加熱して、式 ( I I a ) の化合物を形成することと、



e) 式 ( I I a ) の前記化合物を、塩化テトラエチルアンモニウムと共に加熱して、式 ( I ) の前記化合物を形成することと、を含む、プロセス。

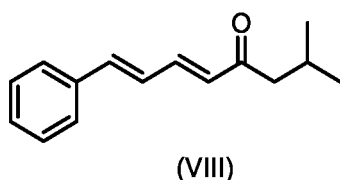
【請求項 48】

f) 結晶化によるステップ e) からの式 ( I ) の精製をさらに含む、請求項 47 に記載のプロセス。

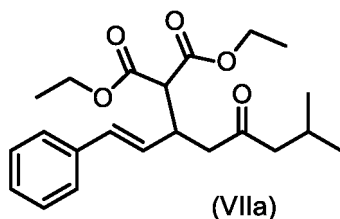
【請求項 49】

式 ( V I ) の前記化合物が、

i . メチルイソブチルケトンを、メタノール性水酸化ナトリウムの存在下でトランス - シンナムアルデヒドで処理して、式 ( V I I I ) の化合物を形成することと、



i i . 式 ( V I I I ) の前記化合物を、臭化リチウムおよびトリエチルアミンの存在下でマロン酸ジエチルで処理して、式 ( V I I a ) の化合物を形成することと、



i i i . 式 ( V I I a ) の前記化合物を、水酸化ナトリウムおよびエタノールで加水分解して、式 ( V I ) の前記化合物を得ることと、を含むプロセスによって調製される、請求項 47 に記載のプロセス。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

本発明のいくつかの実施形態は、本発明のプロセスに従って調製された式 ( I ) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物を説明する。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある ( 国際出願日

以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

（先行技術文献）

（特許文献）

（特許文献 1） 中国特許第 1 0 3 9 9 2 2 1 2 号明細書

（特許文献 2） 米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 2 5 5 2 4 5 号明細書

（特許文献 3） 米国特許第 8 , 4 8 7 , 0 0 9 号明細書

（特許文献 4） 米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 3 3 8 9 7 3 号明細書

（特許文献 5） 中国特許第 1 0 1 5 6 4 5 3 7 号明細書