

【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17年5月26日(2005.5.26)

【公表番号】特表2004-519465(P2004-519465A)

【公表日】平成16年7月2日(2004.7.2)

【年通号数】公開・登録公報2004-025

【出願番号】特願2002-559391(P2002-559391)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 209/12

C 0 7 D 209/88

// C 0 7 B 61/00

【F I】

C 0 7 D 209/12

C 0 7 D 209/88

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成15年7月23日(2003.7.23)

【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

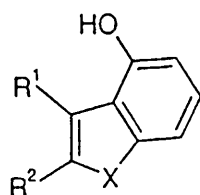
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I)

〔式中、

R^1 及び R^2 は、独立して、水素又は低級アルキルから選択されるか；あるいは

R^1 及び R^2 は、それらが結合している環炭素原子と一緒にあって、1価の炭素環又は1価の炭素環式芳香環（ここで、1価の炭素環又は1価の炭素環式芳香環は、場合によりハロゲン、低級アルキル又は低級アルコキシで置換されていてもよい）を形成し；

Xは、O、S又はN-Zであり；

Zは、 SO_2R^a 、 NMe_2 、 CO_2R^b 及び $CON(R^c)_2$ から選択されるアミノ保護基であり；

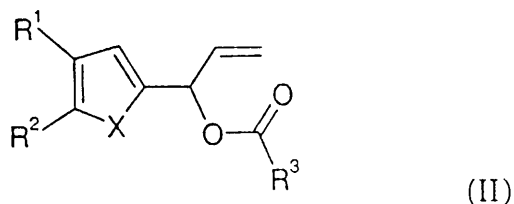
R^a は、低級アルキル又はアリールであり；そして

R^b 及び R^c は、低級アルキルである〕

で示される化合物の調製方法であって、

式(II)：

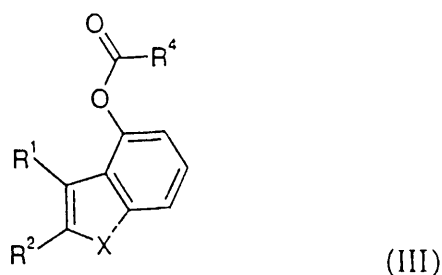
【化 2】



(式中、 R^3 は、低級アルキル、アリール又はアラルキルであり、そして R^1 、 R^2 及び X は、上記と同義である)

で示される化合物を環化カルボニル化し、式 (III) :

【化 3】



(式中、 R^4 は、低級アルキル又はアリールであり、そして R^1 、 R^2 及び X は、上記と同義である)

で示される化合物を得て、続いて式 (III) の化合物をけん化することを含む調製方法。

【請求項 2】

X が、 $N-Z$ である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

Z が、 SO_2R^a であり、 R^a が、フェニルである、請求項 1～2 いずれか記載の方法。

【請求項 4】

R^1 及び R^2 が、それらが結合している環炭素原子と一緒にあって、フェニル環を形成する、請求項 1～3 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5】

R^3 が、メチル又はフェニルである、請求項 1～4 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 6】

環化カルボニル化反応を、塩基、酸無水物、並びに遷移金属化合物及びリガンドを含む触媒の存在下で実施する、請求項 1～5 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

遷移金属化合物が、パラジウム塩である、請求項 1～6 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 8】

遷移金属化合物が、 $Pd(OAc)_2$ 、 Pd_2dba_3 、 $PdCl_2$ 、 Pd_2Cl_2 (π -アリル) $_2$ 、 $PdCl_2(NCMe)_2$ 、 $[Pd(NCMe)_4](BF_4)_2$ 又は Pd/C からなる群より選択される、請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

遷移金属化合物が、 $Pd(OAc)_2$ である、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

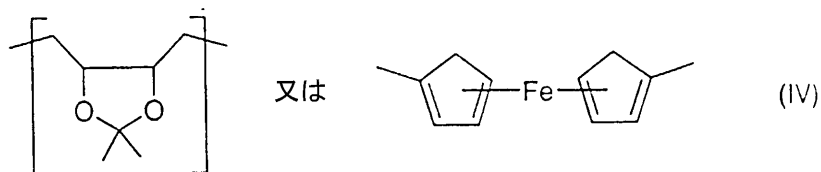
リガンドが、 $P(R^5)(R^6)(R^7)$ 又は $(R^5)(R^6)P-(Y)-P(R^5)(R^6)$

(ここで、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、 C_{1-8} -アルキル、シクロヘキシル、

ベンジル、ナフチル、2-又は3-ピロリル、2-又は3-フリル、2-又は3-チオフェニル、2-又は3-又は4-ピリジル、フェニル、あるいはC₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキリデンジオキシ又はフェニルで置換されているフェニルであり、

Yは、ビナフチル、6,6'-ジメチル-又は6,6'-ジメトキシ-ビフェニル-2,2'-ジイル、あるいは基： $-(CH_2)_n-$ 、 $-CH_2CH_2-P(C_6H_5)-CH_2CH_2-$ 、

【化4】

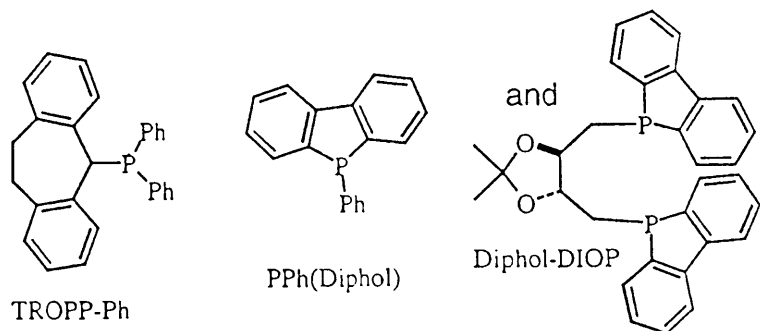
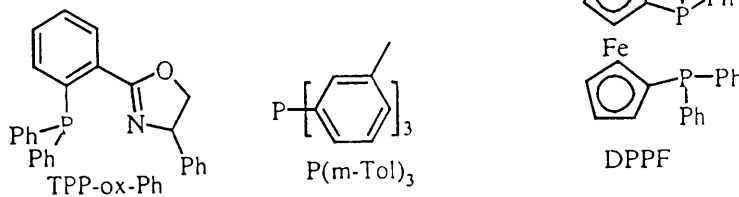
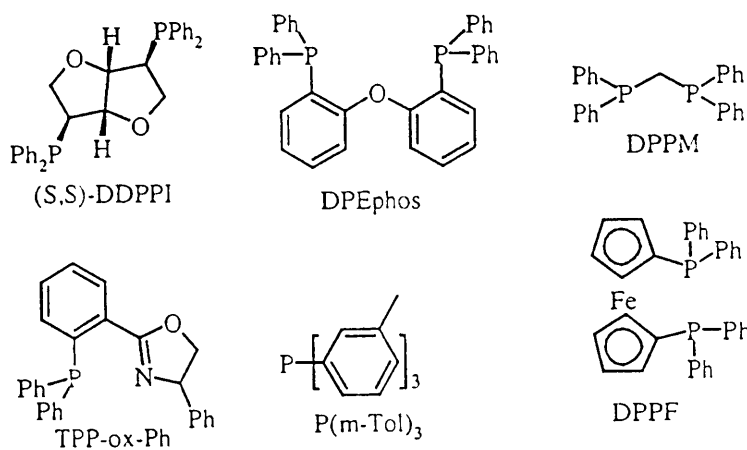
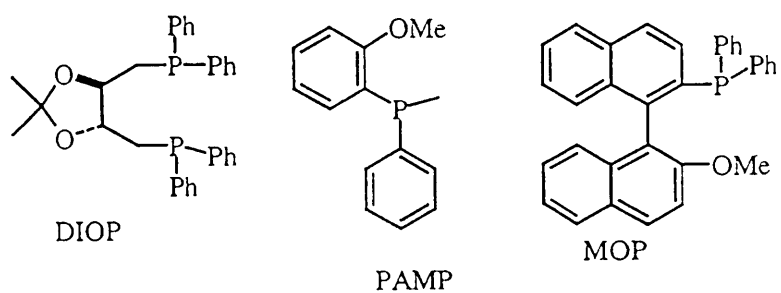
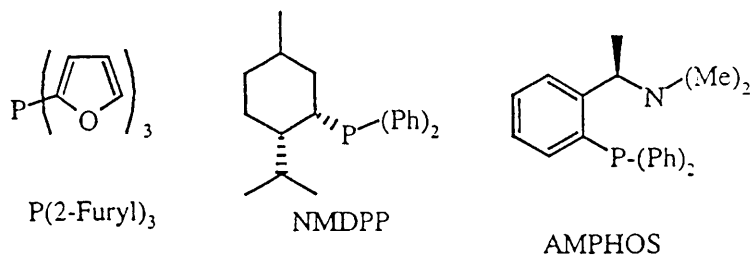
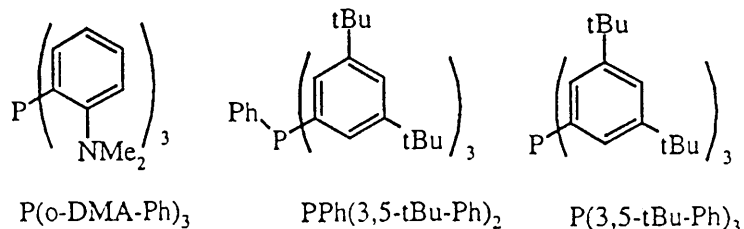


の一つであり、そしてnは、1～8の数である）である、請求項1～9いずれか1項記載の方法。

【請求項11】

リガンドが、トリフェニルホスフィン、並びに

【化 5】

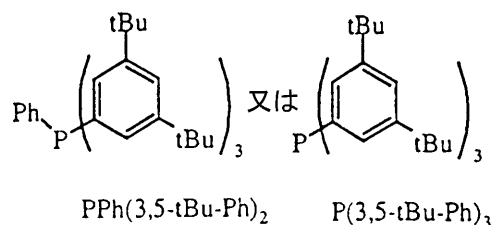


からなる群より選択される、請求項 1～9 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 12】

リガンドが、トリフェニルホスフィン、

【化 6】



である、請求項 1 ～ 9 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 13】

環化カルボニル化反応が、トリールアルキルーアミン、ジールアルキルーアリアルールアミン、ピリジン、アルキルーNーピペリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又は炭酸塩からなる群より選択される塩基の存在下で実施される、請求項 1 ～ 12 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 14】

環化カルボニル化反応が、トリエチルアミンの存在下で実施される、請求項 1 ～ 12 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 15】

環化カルボニル化反応が、式： $(\text{R}^4 (\text{C}=\text{O}))_2\text{O}$

(式中、 R^4 は、請求項 1 と同義である)

で示される酸無水物の存在下で実施される、請求項 1 ～ 14 いずれか 1 項記載の方法。

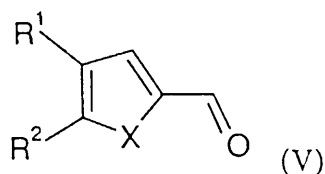
【請求項 16】

環化カルボニル化反応が、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水イソ酪酸、無水ピバル酸及び無水安息香酸から選択される無水物の存在下で実施される、請求項 1 ～ 14 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 17】

式 (V) :

【化 7】



(式中、 R^1 、 R^2 及びXは、上記と同義である)

で示される化合物を、式：ビニル-metal-X

(-metal-Xは、-MgCl、-MgBr、-MgI又は-Liである)

で示される試薬と反応させ、

続いて、 $(\text{R}^3-\text{CO})_2\text{O}$ 、又は $\text{R}^3-(\text{CO})-\text{Hal}$

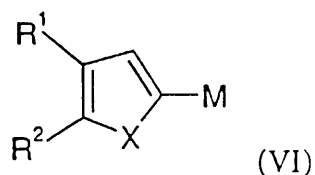
(ここで、 R^3 は、請求項 1 ～ 16 と同義であり、Halは、Cl又はBrである)

からなる群より選択される酸誘導体と反応させることにより、式 (II) の化合物を調製する、請求項 1 ～ 16 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 18】

式 (VI) :

【化 8】



(式中、 R^1 、 R^2 及び X は、上記と同義であり、 M は、 $-MgCl$ 、 $-MgBr$ 、 $-MgI$ 又は $-Li$ である)

で示される化合物を、アクロレインと反応させ、

続いて、 $(R^3-CO)_2O$ 又は $R^3-(CO)-Hal$

(ここで、 R^3 は、請求項1～17と同義であり、 Hal は、 Cl 又は Br である)からなる群より選択される酸誘導体と反応させることにより、式(II)の化合物を調製する、請求項1～15いずれか1項記載の方法。

【請求項19】

けん化反応が、トルエン中の水酸化ナトリウムから成る二相性の混合物中で又はメタノール中のナトリウムメトキシドから成る均一な混合物中で実施される、請求項1～17いずれか1項記載の方法。

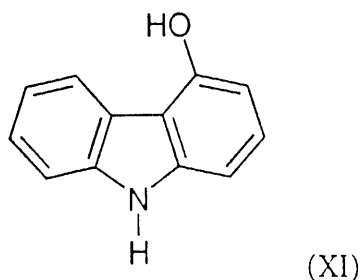
【請求項20】

R^1 及び R^2 が、それらが結合している環炭素原子と一緒にあって、フェニル環を形成し； X が、 $N-Z$ であり、 Z が請求項1又は3と同義である、請求項1～19いずれか1項記載の方法。

【請求項21】

式(I)で示される N -保護された4-ヒドロキシカルバゾールを、脱保護することにより、式(XI)：

【化 9】

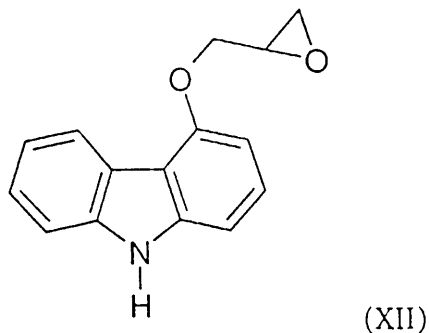


で示される4-ヒドロキシカルバゾールに変換する、請求項20記載の方法。

【請求項22】

式(XI)で示される4-ヒドロキシカルバゾールを、塩基性条件下で、エピクロロヒドリンと反応させることにより、式(XII)：

【化 1 0】

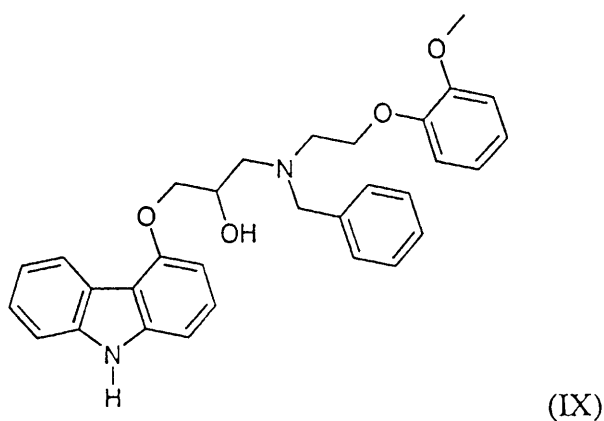


で示される化合物に変換する、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 3】

式 (XII) で示される化合物を、ベンジルー [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - アミンと反応させることにより、式 (IX) :

【化 1 1】

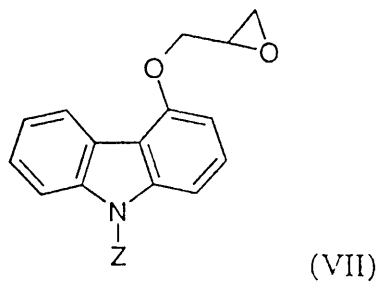


で示される化合物に変換する、請求項 2 2 記載の方法。

【請求項 2 4】

式 (I) で示される N - 保護された 4 - ヒドロキシカルバゾールを、塩基性条件下で、エピクロロヒドリンと反応させることにより、式 (VII) :

【化 1 2】



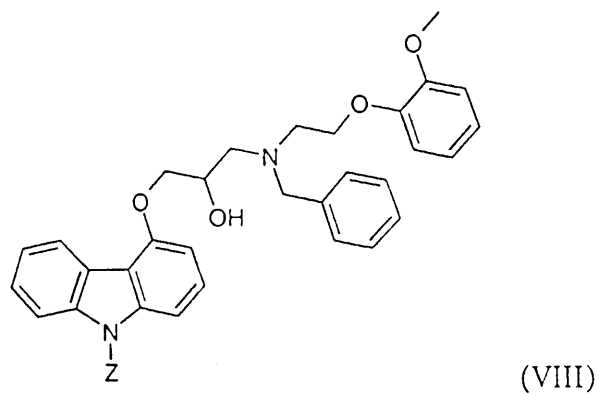
(式中、Z は、請求項 1 と同義である)

で示される化合物に変換する、請求項 2 0 記載の方法。

【請求項 2 5】

式 (VII) で示される化合物を、ベンジルー [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - アミンと反応させることにより、式 (VIII) :

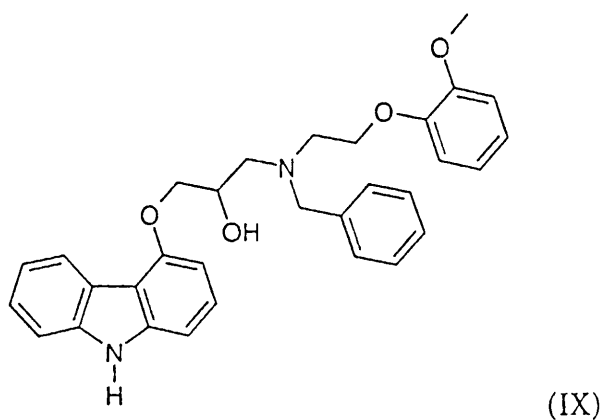
【化 1 3】



(式中、Zは、請求項 1 と同義である)
 で示される化合物に変換する、請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 2 6】

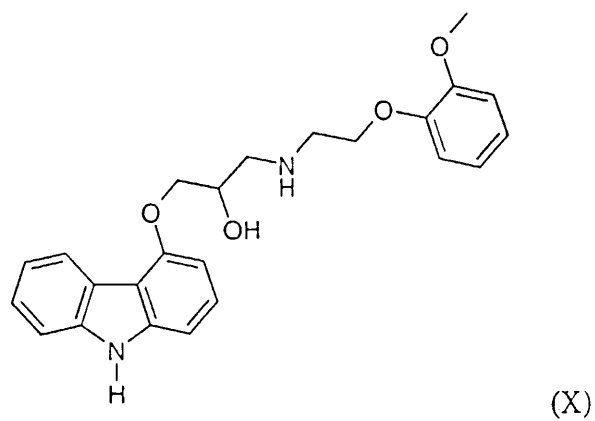
式 (VIII) で示される化合物を、脱保護することにより、式 (IX) :
 【化 1 4】



で示される化合物に変換する、請求項 2 5 記載の方法。

【請求項 2 7】

式 (IX) で示される化合物を、水素化することにより、式 (X) :
 【化 1 5】



で示される、1-(4-カルバゾイルオキシ)-3-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチルアミノ]-2-プロパノールに変換する、請求項23又は26のいずれか記載の方法。

【請求項28】

1-(9H-カルバゾール-4-イルオキシ)-3-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチルアミノ]-2-プロパノールの調製のための、請求項1～27いずれか記載の方法であって、

a) 酢酸1-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-アリルエステル又は安息香酸1-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-アリルエステルの環化カルボニル化により、酢酸9-ベンゼンスルホニル-9H-カルバゾール-4-イルエステルを得る；

b) 酢酸9-ベンゼンスルホニル-9H-カルバゾール-4-イルエステルのけん化により、9-ベンゼンスルホニル-9H-カルバゾール-4-オールを得る；

c) 9-ベンゼンスルホニル-9H-カルバゾール-4-オールを、塩基性条件下で、エピクロロヒドリンと反応させることにより、9-ベンゼンスルホニル-4-オキシラニルメトキシ-9H-カルバゾールを得る；

d) 9-ベンゼンスルホニル-4-オキシラニルメトキシ-9H-カルバゾールを、ベンジル-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチル]アミンと反応させることにより、1-(9-ベンゼンスルホニル-9H-カルバゾール-4-イルオキシ)-3-{ベンジル-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチル]アミノ}プロパン-2-オールを得る；

e) 塩基性条件下で、1-(9-ベンゼンスルホニル-9H-カルバゾール-4-イルオキシ)-3-{ベンジル-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチル]アミノ}プロパン-2-オールを脱保護することにより、1-{ベンジル-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチル]アミノ}-3-(9H-カルバゾール-4-イルオキシ)プロパン-2-オールを得る；

f) 有機溶媒中で、1-{ベンジル-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチル]アミノ}-3-(9H-カルバゾール-4-イルオキシ)プロパン-2-オールを水素化することにより、1-(9H-カルバゾール-4-イルオキシ)-3-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチルアミノ]-2-プロパノールを得る、ことを含む方法。

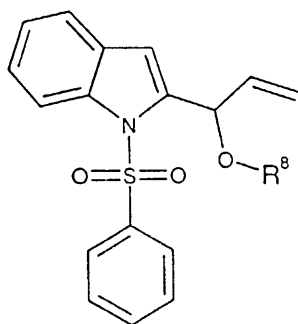
【請求項29】

1-(4-カルバゾイルオキシ)-3-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチルアミノ]-2-プロパノールの調製のための、請求項1～28いずれか1項記載の方法の使用。

【請求項30】

式(IIa)：

【化16】



(IIa)

(式中、R⁸は、水素、アセチル又はベンゾイルである)
で示される化合物。