

【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12月15日 (2011.12.15)

【公表番号】特表2010-540658(P2010-540658A)

【公表日】平成22年12月24日 (2010.12.24)

【年通号数】公開・登録公報2010-051

【出願番号】特願2010-528165(P2010-528165)

【国際特許分類】

C 0 7 D 307/33 (2006.01)

C 0 7 D 493/14 (2006.01)

C 0 7 D 493/20 (2006.01)

C 0 7 D 493/04 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 307/32 G

C 0 7 D 493/14 C S P

C 0 7 D 493/20

C 0 7 D 493/04 1 0 6 Z

C 0 7 D 493/04 1 0 6 A

【手続補正書】

【提出日】平成23年10月12日 (2011.10.12)

【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】

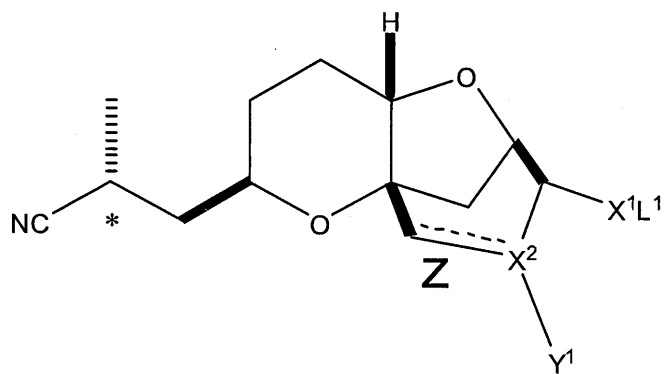
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物の、実質的にジアステレオマーとして純な組成物を得るための方法であって、

前記式 (I) の化合物対アステリスクで示されるキラル中心において反対の立体化学を持つ化合物の比が少なくとも 8 : 1 である組成物を得るように前記式 (I) の化合物をジアステレオマーの混合物より結晶化するステップを含み、ここで前記式 (I) の化合物は

【化 5 0】



(I)

またはその塩であって、  
式中、

$z$  は単結合もしくは二重結合であって、そして  $z$  が二重結合であるとき  $X^2$  が C であつ  $Y^1$  が水素であるという条件であり；そして  $z$  が単結合であるとき、 $X^2$  が C H もしくは O であるという条件であり；

$X^1$  は O、S もしくは C N であり、そして  $X^1$  が C N もしくは S であるとき、 $X^2$  が O であるという条件であり；

$Y^1$  はハライド、水素もしくは O -  $L^2$  であるか、または  $X^2$  が O であるとき存在せず；

$L^1$  および  $L^2$  は独立して水素もしくは保護基であるか、または、 $L^1$  および  $L^2$  はどちらも保護基であり、ただし  $X^1$  が C N であるとき  $L^1$  が存在しないという条件である、方法。

【請求項 2】

$L^1$  および  $L^2$  の少なくとも一つが保護基であって、独立して、 $C_1 - C_{12}$  アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_{15}$  アルキルシリル、アリール ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、カルボナート、 $C_1 - C_6$  アルコキシ - ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、もしくは  $C_1 - C_6$  アルキルエステルであるか、または  $L^1$  および  $L^2$  がどちらも環状  $C_1 - C_6$  アセタール、環状  $C_3 - C_7$  ケタールもしくは環状カルボナートである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

$L^1$  および  $L^2$  の少なくとも一つが保護基であって、独立して、 $C_1 - C_6$  シリル、 $C_1 - C_6$  アルキル、ベンゾイルもしくは  $C_1 - C_8$  アルキル置換カルボニルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

$L^1$  および  $L^2$  の少なくとも一つが保護基であって、独立して、メトキシメチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、メチル、*t*-ブチル、3, 4-ジメトキシベンジル、*p*-メトキシベンジル、ベンジルもしくはトリチルであるか、または  $L^1$  および  $L^2$  のどちらもシクロヘプチリジンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

$L^1$  および  $L^2$  の少なくとも一つが  $C_1$  アルキルカルボニルであるか、または  $L^1$  および  $L^2$  のどちらもアセトニド、ベンジリデン、ピラン、シクロヘキシリデンもしくはシクロペンチリデンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

$Y^1$  が O -  $L^2$  であり、 $X^1$  が O もしくは S であり；そして  $L^1$  および  $L^2$  がともに、環の一つの要素が  $Y^1$  の O と  $X^1$  の両方へと共有結合する  $C_4 - C_7$  アルキル環である保護基を形成する、請求項 1 に記載の方法。

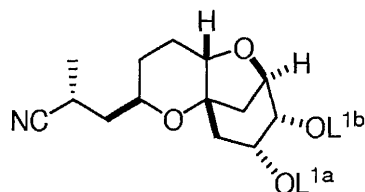
【請求項 7】

前記比率が少なくとも 20 : 1 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記式 (I) の化合物が、式 (I b)：

【化 5 1】



(Ib)

の化合物であって、式中、 $L^1_a$  および  $L^1_b$  が独立して水素もしくは保護基であるかまたは、 $L^1_a$  および  $L^1_b$  がどちらも二価の保護基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

$L^{1a}$  および  $L^{1b}$  がそれぞれ独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、シリル ( $C_1 - C_{10}$ )、もしくは  $C_1 - C_6$  アルキルエステルの保護基であるか、または  $L^{1a}$  および  $L^{1b}$  がどちらも環状  $C_1 - C_6$  アセタール、環状  $C_3 - C_7$  ケタールもしくは環状カルボナートである、請求項 8 に記載の方法。

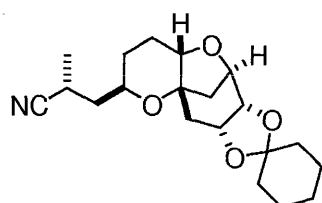
【請求項 10】

前記二価の保護基がシクロヘキシリジン保護基である、請求項 8 に記載の方法。

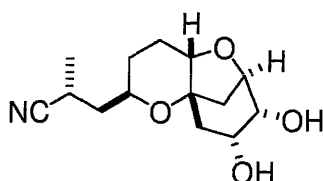
【請求項 11】

前記式 (I) の化合物が：

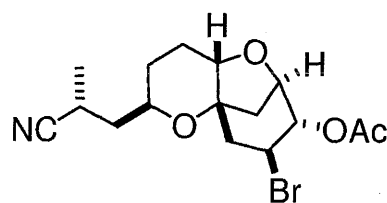
【化 52】



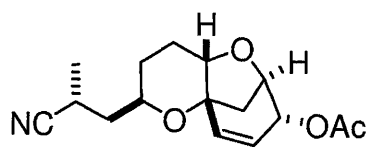
化合物 AD



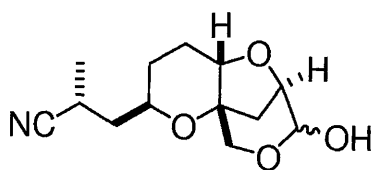
化合物 AJ



化合物 AK



化合物 AL



化合物 AM

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

ヘプタンが反溶媒として存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

*tert*-ブチルメチルエーテルおよびイソプロパノールからなる群より選択される共溶媒がさらに存在する請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

塩基が添加される、請求項 1 に記載の方法。

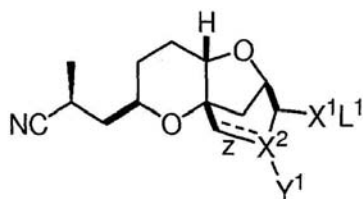
【請求項 15】

前記塩基がカリウム *tert*-ブトキシドである、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記組成物が、少なくとも 30 : 1 である式 (I) の化合物対式 (Ie) の化合物の比率を含有し、ここで前記式 (Ie) の化合物が：

【化 53】



(Ie)

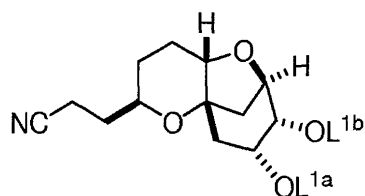
である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

式 (Ia) の化合物から実質的にジアステレオマーとして純な式 (Ib) の化合物の組

成物を作製する方法であって、ここで式 (I a) の化合物が、

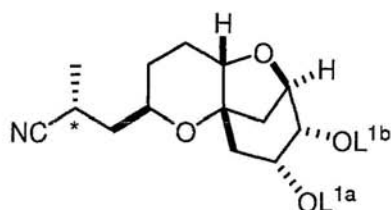
【化 5 4】



(Ia)

であり、そして式 (I b) の化合物が

【化 5 5】



(Ib)

であり、式中、 $L^{1a}$  および  $L^{1b}$  は独立して、水素もしくは保護基であるか、または、 $L^{1a}$  および  $L^{1b}$  のどちらも二価の保護基であり、ただし、式 (I a) および (I b) の  $L^{1a}$  は同一でありそして、式 (I a) および (I b) の  $L^{1b}$  は同一であるという条件であり、

そして前記方法が、アルキル化条件において式 (I a) 化合物を反応させて化合物 (I b) ) およびそのジアステレオマーを含有する混合物を生成するステップと、  
前記式 (I b) の化合物対アステリスクで示されるキラル中心において反対の立体化学を持つ化合物の比が少なくとも 8 : 1 である組成物を得るように混合物から式 (I b) の化合物を結晶化するステップとを含む、方法。

【請求項 1 8】

前記アルキル化条件が、非プロトン性溶媒、塩基ならびに  $C_1$  アルキルハライドもしくは  $C_1 - C_7$  メチルスルホナートを含有する、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記非プロトン性の溶媒がテトラヒドロフラン、トルエンもしくは *t* - ブチルメチルエーテルである、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記結晶化が塩基の添加を含有する、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記塩基がリチウムジイソプロピルアミド、カリウム - ヘキサメチルジシラザンもしくはカリウム *t* - ブトキシドである、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記比率が少なくとも 2 0 : 1 である、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 3】

$L^{1a}$  および  $L^{1b}$  がそれぞれ独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール ( $C_1 - C_6$  ) アルキル、シリル ( $C_1 - C_{10}$  )、もしくは  $C_1 - C_6$  アルキルエステルの保護基であるか、または  $L^{1a}$  および  $L^{1b}$  がどちらも環状  $C_1 - C_6$  アセタール、環状  $C_3 - C_7$  ケタールもしくは環状カルボナートである、請求項 1 7 に記載の方法。

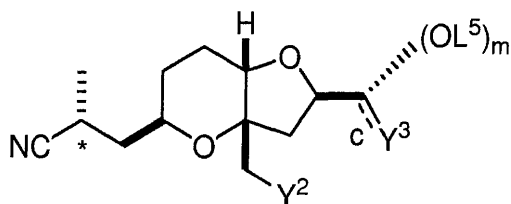
【請求項 2 4】

前記二価の保護基がシクロヘキシリジン保護基である、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 5】

式 (I I) の化合物の実質的にジアステレオマーとして純な組成物を得る方法であって

、  
前記式 ( I I ) の化合物対アスタリスクで示されるキラル中心において反対の立体化学を持つ化合物の比が少なくとも 8 : 1 である組成物を得るように前記式 ( I I ) の化合物をジアステレオマーの混合物より結晶化するステップを含む、  
 ここで前記式 ( I I ) の化合物は  
 【化 5 6】



(II)

またはその塩であって、式中、

$c$  は単結合もしくは二重結合であって、ただし、 $c$  が二重結合のとき、 $m$  が 0 であり  $Y^3$  が  $O$  もしくは  $CHCO_2 - L^3$  という条件であり、そして、 $c$  が単結合のとき、 $m$  が 0 もしくは 1 であり  $Y^3$  が  $CH_2O - L^3$ 、 $CH_2CH_2 - L^3$  もしくは  $CH_2CH_2O - L^3$  であるという条件であり；

$Y^2$  は  $C_1 - C_7$  スルホナート、 $O - L^4$  もしくはハライドであり；

$L^4$  は水素もしくは保護基であり；

そして  $L^3$  および  $L^5$  はそれぞれ独立して水素もしくは保護基であるか、または  $L^3$  および  $L^5$  が共に保護基である、方法。

【請求項 2 6】

$L^3$  および  $L^5$  の少なくとも一つが保護基であって、独立して、 $C_1 - C_{12}$  アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_{15}$  アルキルシリル、アリール ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、カルボナート、もしくは  $C_1 - C_6$  アルコキシ - ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであるか、または  $L^3$  および  $L^5$  がどちらも環状  $C_1 - C_6$  アセタール、環状  $C_3 - C_6$  ケタールもしくは環状カルボナートである、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

$L^4$  が、 $C_1 - C_{12}$  アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_{15}$  アルキルシリル、アリール ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、カルボナート、および  $C_1 - C_6$  アルコキシ - ( $C_1 - C_6$ ) アルキルからなる群より選択される保護基である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 8】

$L^3$ 、 $L^4$  もしくは  $L^5$  が、メトキシメチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、 $t$ -ブチルジメチルシリル、 $t$ -ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、メチル、 $t$ -ブチル、3, 4-ジメトキシベンジル、 $p$ -メトキシベンジル、ベンジルおよびトリチルからなる群より選択される保護基であるか、または、 $L^3$  および  $L^5$  のどちらもアセトニド、ベンジリデン、シクロペンチリデン、シクロヘキシリジンもしくはシクロヘプチリジンである、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 9】

$Y^3$  が  $CH_2CO_2 - L^3$  であり、そして  $L^3$  が  $C_1 - C_{10}$  アルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール -  $C_1 - C_6$  アルキル、もしくは  $C_6 - C_{10}$  アリールである、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 3 0】

$L^3$  がメチルである、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 3 1】

$L^3$  および  $L^5$  がどちらも環状  $C_1 - C_6$  アセタールもしくは環状  $C_3 - C_7$  ケタールである、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記結晶化が、式 ( I I ) の化合物を極性の溶媒へと溶解することを含有する、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記極性の溶媒が、tert-ブチルメチルエーテルである、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

さらに反溶媒を添加することを含む、請求項 3 2 に記載の方法。

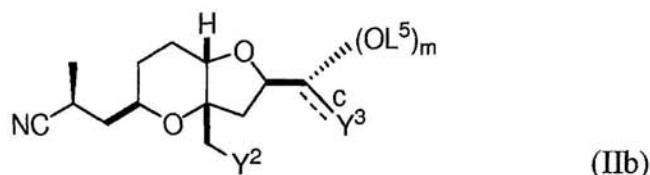
【請求項 3 5】

前記比率が少なくとも 2 0 : 1 である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記組成物が少なくとも 3 0 : 1 である式 ( I I ) の化合物対式 ( I I b ) の化合物の比率を含有し、ここで式 ( I I b ) の化合物が：

【化 5 7】

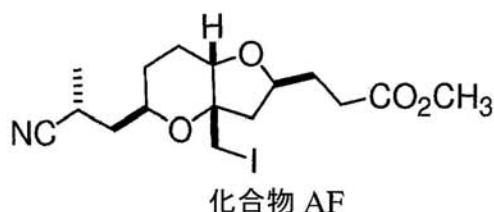


である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記式 ( I I ) の化合物が：

【化 5 8】

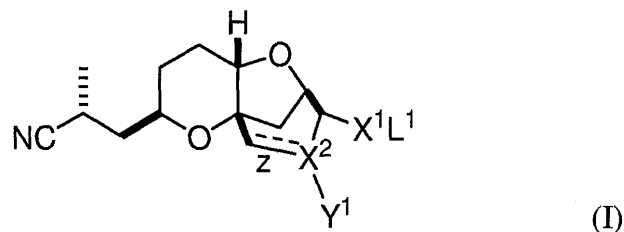


である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 3 8】

式 ( I )：

【化 5 9】



〔式中、

z は単結合もしくは二重結合であって、そして z が二重結合であるとき X<sup>2</sup> が C であつ Y<sup>1</sup> が水素であるという条件であり；そして z が単結合であるとき、X<sup>2</sup> が C H もしくは O であるという条件であり；

X<sup>1</sup> は O、S もしくは C N であり、そして X<sup>1</sup> が C N もしくは S であるとき、X<sup>2</sup> が O であるという条件であり；

Y<sup>1</sup> はハライド、水素もしくは O - L<sup>2</sup> であるか、または X<sup>2</sup> が O であるとき存在せず

;

$L^1$  および  $L^2$  は独立して水素および保護基から選択されるかまたは、 $L^1$  および  $L^2$  はどちらも保護基であり、ただし  $X^1$  が CN であるとき  $L^1$  が存在しないという条件である]

の化合物もしくはその塩。

【請求項 39】

$L^1$  および  $L^2$  の少なくとも一つが保護基であって、独立して、 $C_1 - C_{12}$  アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_{15}$  アルキルシリル、アリール ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、カルボナート、 $C_1 - C_6$  アルコキシ - ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、もしくは  $C_1 - C_6$  アルキルエステルであるか、または  $L^1$  および  $L^2$  がどちらも環状  $C_1 - C_6$  アセタール、環状  $C_3 - C_6$  ケタールもしくは環状カルボナートである、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

$L^1$  および  $L^2$  の少なくとも一つがメトキシメチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、メチル、*t*-ブチル、3,4-ジメトキシベンジル、*p*-メトキシベンジル、ベンジルおよびトリチルからなる群より選択される保護基であるか、または  $L^1$  および  $L^2$  のどちらもシクロヘプチリジンである、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 41】

$L^1$  および  $L^2$  の少なくとも一つが  $C_1$  アルキルカルボニルであるか、または  $L^1$  および  $L^2$  のどちらもアセトニド、ベンジリデン、ピラン、シクロヘキシリデンもしくはシクロペンチリデンである、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 42】

$L^1$  および  $L^2$  の少なくとも一つが保護基であって、シリル、 $C_1 - C_6$  アルキルもしくは  $C_1 - C_8$  アルキル置換カルボニルである、請求項 38 に記載の化合物。

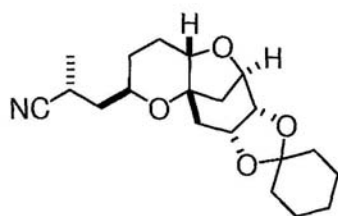
【請求項 43】

$Y^1$  が O -  $L^2$  であり、 $X^1$  が O もしくは S であり；そして  $L^1$  および  $L^2$  がともに、環の一つの要素が、 $Y^1$  の O と  $X^1$  の両方へと共有結合する  $C_4 - C_7$  アルキル環である保護基を形成する、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 44】

前記化合物が：

【化 60】



化合物 AD

である、請求項 38 に記載の方法。

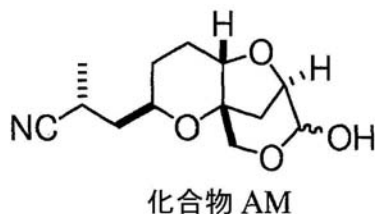
【請求項 45】

前記化合物が：

## 【化 6 1】



## 【化 6 2】

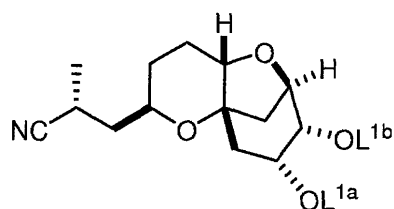


からなる群より選択される請求項 3 8 に記載の化合物。

## 【請求項 4 6】

前記式 (I) の化合物が式 (I b) :

## 【化 6 3】



(Ib)

であり、

式中、 $L^{1a}$  および  $L^{2b}$  が独立して水素もしくは保護基であるかまたは、 $L^{1a}$  および  $L^{2b}$  がどちらも二価の保護基である、請求項 3 8 に記載の化合物。

## 【請求項 4 7】

$L^{1a}$  および  $L^{1b}$  が、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、シリル ( $C_1 - C_{10}$ )、および  $C_1 - C_6$  アルキルエステルからなる群より選択される保護基であるか、または  $L^{1a}$  および  $L^{1b}$  がどちらも環状  $C_1 - C_6$  アセタール、環状  $C_3 - C_7$  ケタールもしくは環状カルボナートである、請求項 4 6 に記載の化合物。

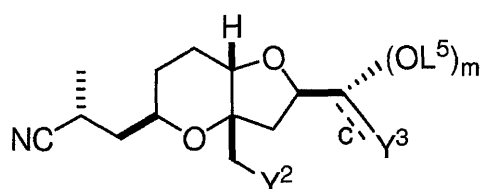
## 【請求項 4 8】

前記二価の保護基がシクロヘキシリジン保護基である、請求項 4 6 に記載の化合物。

## 【請求項 4 9】

式 (II) :

## 【化 6 4】



(II)



〔式中、

c は単結合もしくは二重結合であって、ただし、c が二重結合のとき、m が 0 であり  $Y^3$  が O もしくは  $CHCO_2 - L^3$  という条件であり、そして、c が単結合のとき、m が 0 もしくは 1 であり  $Y^3$  が  $CH_2O - L^3$ 、 $CH_2CH_2 - L^3$  もしくは  $CH_2CH_2O - L^3$  であるという条件であり；

$Y^2$  は  $C_1 - C_7$  スルホナート、 $O - L^4$  もしくはハライドであり；

$L^4$  は水素もしくは保護基であり；

そして  $L^3$  および  $L^5$  はそれぞれ独立して水素もしくは保護基であるか、または  $L^3$  および  $L^5$  が共に保護基である）

の化合物もしくはその塩。

【請求項 50】

$L^3$  および  $L^5$  の少なくとも一つが保護基であって、独立して、 $C_1 - C_{12}$  アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_{15}$  アルキルシリル、アリール ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、カルボナート、もしくは  $C_1 - C_6$  アルコキシ - ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであるか、または  $L^3$  および  $L^5$  がどちらも環状  $C_1 - C_6$  アセタール、環状  $C_3 - C_6$  ケタールもしくは環状カルボナートである、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 51】

$L^4$  が、 $C_1 - C_{12}$  アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_{15}$  アルキルシリル、アリール ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、カルボナート、および  $C_1 - C_6$  アルコキシ - ( $C_1 - C_6$ ) アルキルからなる群より選択される保護基である、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 52】

$L^3$ 、 $L^4$  もしくは  $L^5$  が、メトキシメチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t - ブチルジメチルシリル、t - ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、メチル、t - ブチル、3, 4 - ジメトキシベンジル、p - メトキシベンジル、ベンジルおよびトリチルからなる群より選択される保護基であるか、または、 $L^3$  および  $L^5$  のどちらもアセトニド、ベンジリデン、シクロペンチリデン、シクロヘキシリジンもしくはシクロヘプチリジンである、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 53】

$Y^3$  が  $CH_2CO_2 - L^3$  であり、そして  $L^3$  が  $C_1 - C_{10}$  アルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール -  $C_1 - C_6$  アルキル、もしくは  $C_6 - C_{10}$  アリールである、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 54】

$L^3$  がメチルである、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 55】

$L^3$  および  $L^5$  がどちらも環状  $C_1 - C_6$  アセタールもしくは環状  $C_3 - C_7$  ケタールである、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 56】

$Y^2$  がハライドである、請求項 49 に記載の化合物。

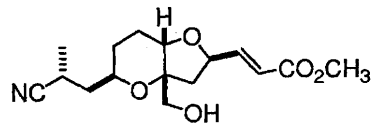
【請求項 57】

前記ハライドがヨウ化物である、請求項 56 に記載の化合物。

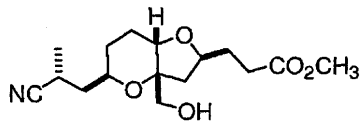
【請求項 58】

前記化合物が：

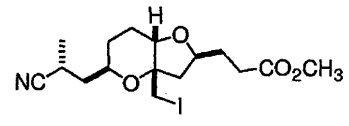
## 【化 6 5】



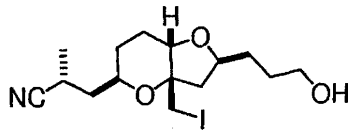
化合物 AN



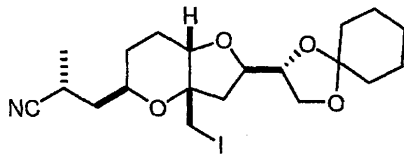
化合物 AO



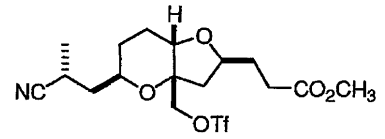
化合物 AF



化合物 AP



化合物 AQ および



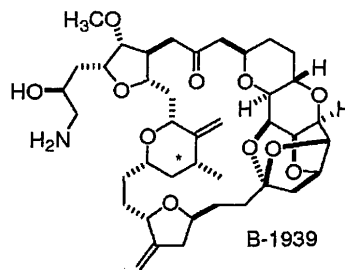
化合物 AT

からなる群より選択される、請求項 4 9 に記載の化合物。

## 【請求項 5 9】

化合物 B - 1 9 3 9 :

## 【化 6 6】

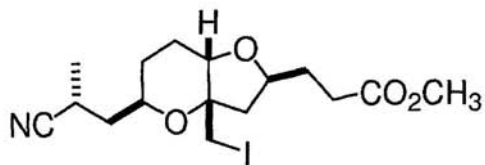


B-1939

を製造するための方法であって、

化合物 A F

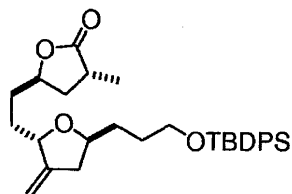
## 【化 6 7】



化合物 AF

を化合物 A H :

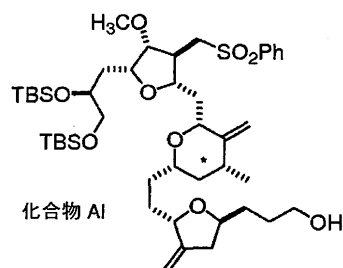
## 【化 6 8】



化合物 AH

へと転換するステップと、化合物 A H を化合物 A I :

【化 6 9】

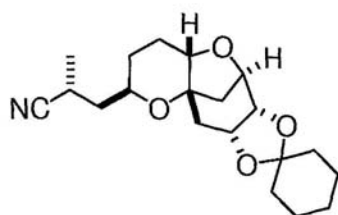


へと転換するステップと、化合物 A I を化合物 B - 1 9 3 9 へと転換するステップを含有する、方法。

【請求項 6 0】

( a ) 化合物 A F が化合物 A D :

【化 7 0】



より製造され、

( b ) 化合物 A F が請求項 2 5 に記載されるような方法によって製造される、請求項 5 9 に記載の方法。

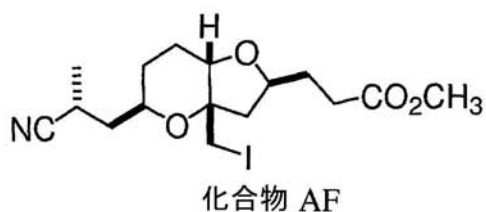
【請求項 6 1】

前記化合物 A D が請求項 1 に記載されるような方法によって製造される、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記化合物が :

【化 7 1】



である、化合物。