

【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31年1月31日(2019.1.31)

【公表番号】特表2018-506503(P2018-506503A)

【公表日】平成30年3月8日(2018.3.8)

【年通号数】公開・登録公報2018-009

【出願番号】特願2017-502582(P2017-502582)

【国際特許分類】

C 0 7 C 303/44 (2006.01)

C 0 7 C 311/08 (2006.01)

C 0 7 D 213/56 (2006.01)

C 0 7 B 57/00 (2006.01)

C 0 7 B 53/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 303/44

C 0 7 C 311/08

C 0 7 D 213/56

C 0 7 B 57/00 3 8 0

C 0 7 B 53/00 G

A 6 1 K 31/44

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成30年12月10日(2018.12.10)

【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】

立体異性体混合物のキラル分割 (chiral resolution) 方法であって

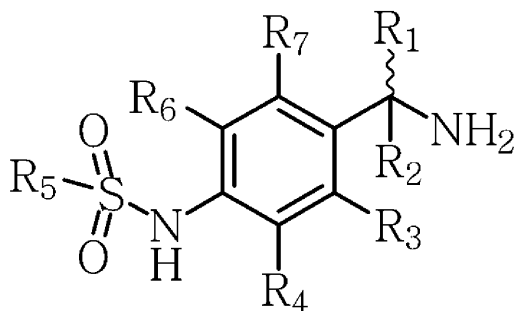
、

下記の化学式 1 で示される構造を持つ化合物の立体異性体混合物を、

(i) キラル補助体 (chiral auxiliary) 及び

(ii) 塩形成補助化合物 (auxiliary salt-forming compound) と溶媒下で混合して、化学式 1 で示される構造を持つ化合物とキラル補助体の部分立体異性体塩を鏡像超過量で沈殿させる段階を含み、

【化 1】



化学式 1

前記 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及び R_7 は、 H ； $-NH_2$ ； C_{1-6} のアルキル基； C_{2-6} のアルケニル (alkenyl) 基； C_{2-6} のアルキニル (alkynyl) 基；及びハロゲンからなる群より選択された一つであり、

前記 R_1 及び R_2 はそれぞれ異なる置換基を有する、方法。

【請求項 2】

前記キラル補助体は、2,3-ジベンゾイル酒石酸、 O,O' -ジ-p-トルオイル-酒石酸、それらの立体異性体、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上であり、

前記塩形成補助化合物は、マンデル酸、カンファースルホン酸、それらの立体異性体、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R_2 は水素であり、

前記方法は、キラル補助体が (+)-2,3-ジベンゾイル-D-酒石酸、(+)- O,O' -ジ-p-トルオイル-D-酒石酸、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つである場合、化学式 1 で示される化合物の R 型光学異性体を鏡像超過量で得る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

R_2 は水素であり、

前記方法は、キラル補助体が (-)-2,3-ジベンゾイル-L-酒石酸、(-)- O,O' -ジ-p-トルオイル-L-酒石酸、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つである場合、化学式 1 で示される化合物の S 型光学異性体を鏡像超過量で得る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記塩形成補助化合物は、D-マンデル酸、L-マンデル酸、(1R)-(-)-10-カンファースルホン酸、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸、または、それらの組み合わせである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記ハロゲンは、F、Cl、Br、及び I からなる群より選択された一つ以上である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

R_1 は、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、及びペンチル基からなる群より選択された一つであり、

R_2 は水素である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

R_1 はメチル基であり、

R_2 、 R_3 、及び R_7 は水素であり、

R_4 、 R_5 、及び R_6 は、F、Cl、メチル基、エチル基、及びプロピル基からなる群より選択された一つである、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記化学式1で示される構造を持つ化合物は、N-{4-[(1R/S)-1-アミノエチル]-2,6-ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミドである、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記溶媒は、水、 $C_1 \sim C_4$ のアルコール、酢酸、ニトロメタン、プロピオン酸、ギ酸、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上である、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記溶媒は、水、メタノール、エタノール、及びイソプロピルアルコールからなる群より選択された一つ以上である、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記溶媒は、メタノール、イソプロピルアルコール、またはそれらの組み合わせである、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記溶媒は、全ての混合物を溶解させる量で添加される、請求項1に記載の方法。

【請求項14】

前記溶媒は、前記化学式1で示される構造を持つ立体異性体混合物の総重量に対して5~15倍数(v/w)である、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記方法において混合は、40~70、または、溶媒または溶媒混合物の沸点で行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項16】

前記立体異性体混合物1当量に対するキラル補助体の当量比は0.10~0.5当量である、請求項1~15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】

前記立体異性体混合物1当量に対するキラル補助体の当量比は0.2~0.3当量である、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記立体異性体混合物1当量に対する塩形成補助化合物の当量比は0.5~1.5当量である、請求項1~15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】

前記立体異性体混合物1当量に対する塩形成補助化合物の当量比は0.75~1.5当量である、請求項18に記載の方法。

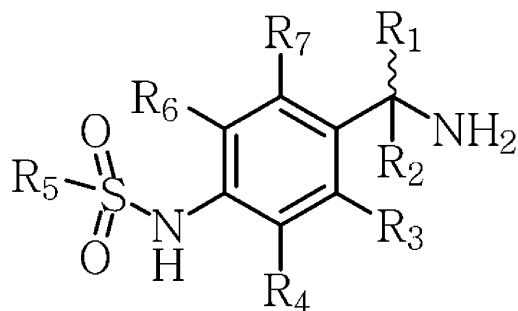
【請求項20】

前記立体異性体混合物1当量に対するキラル補助体及び塩形成補助化合物を合わせた当量比は0.75~2.0当量である、請求項1~15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項21】

96%~99%の鏡像超過量を有する化学式1で示される化合物の立体異性体：

【化 2】



化学式 1

前記 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及び R_7 は、 H ； $-NH_2$ ； C_{1-6} のアルキル基； C_{2-6} のアルケニル (alkenyl) 基； C_{2-6} のアルキニル (alkynyl) 基；及びハロゲンからなる群より選択された一つであり、

前記 R_1 及び R_2 はそれぞれ異なる置換基を有する。

【請求項 2 2】

前記立体異性体は、 N -{4-[(1R) - 1 - アミノエチル] - 2,6 - ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミドまたは N -{4-[(1S) - 1 - アミノエチル] - 2,6 - ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミドである、請求項 2 1 に記載の立体異性体。

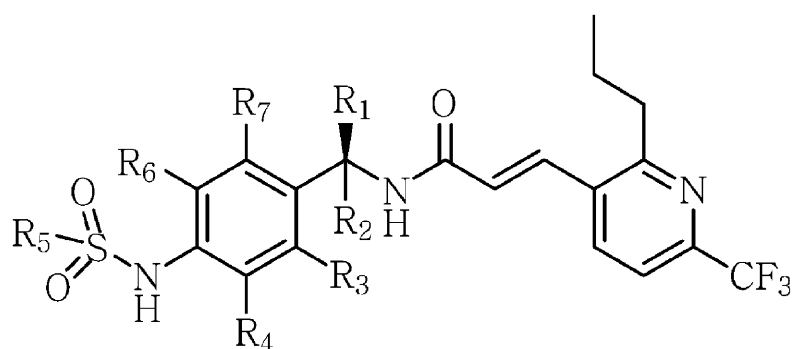
【請求項 2 3】

化学式 3 a または 3 b で示される構造を持つ化合物の製造方法であって、

前記方法は、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法により、前記化学式 1 で示される構造を持つ化合物の立体異性体混合物をキラル分割する段階；及び

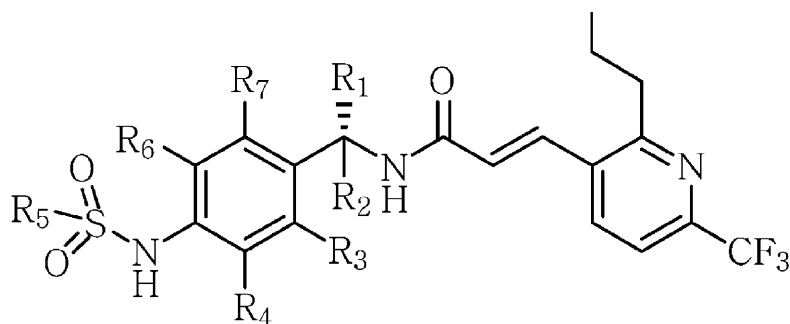
前記分割された立体異性体を化学式 3 a または 3 b で示される構造を持つ化合物に変換する段階を含み、

【化 3】



化学式 3a

【化 4】



化学式 3b

前記 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及び R_7 は、 H ； $-NH_2$ ； C_{1-6} のアルキル基； C_{2-6} のアルケニル (alkenyl) 基； C_{2-6} のアルキニル (alkynyl) 基；及びハロゲンからなる群より選択された一つであり、

前記 R_1 及び R_2 はそれぞれ異なる置換基を有する、方法。

【請求項 24】

前記化学式 3a で示される構造を持つ化合物は、 (R) -N-[1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-3-(2-プロピル-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-アクリルアミドであり、

前記化学式 1 で示される構造を持つ化合物は、N-{4-[(1R/S)-1-アミノエチル]-2,6-ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミドである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記分割された立体異性体を化学式 3a または 3b で示される構造を持つ化合物に変換する段階は、N-{4-[(1R)-1-アミノエチル]-2,6-ジフルオロフェニル}メタンスルホンアミド (INT-3) と 3-(2-プロピル-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-アクリル酸 (INT-7) をカップリングさせる段階を含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

請求項 23 に記載の方法で製造された 96% ~ 99% の鏡像超過量を有する (R) -N-[1-(3,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-エチル]-3-(2-プロピル-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-アクリルアミド。

【請求項 27】

キラル補助体及び塩形成補助化合物を含み、

前記キラル補助体は、2,3-ジベンゾイル酒石酸、 O,O' -ジ-p-トルオイル-酒石酸、それらの立体異性体、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上であり、

前記塩形成補助化合物は、マンデル酸、カンファースルホン酸、それらの立体異性体、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上である、組成物。

【請求項 28】

前記組成物は、分割しようとする立体異性体混合物 1 当量に対してキラル補助体を 0.10 ~ 0.5 当量で含む、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記組成物は、光学分割しようとする立体異性体混合物 1 当量に対して塩形成補助化合物を 0.75 ~ 1.5 当量で含む、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 30】

2,3-ジベンゾイル酒石酸、 O,O' -ジ-p-トルオイル-酒石酸、それらの立体異性体、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上であるキラル補助体；

及び

マンデル酸、カンファースルホン酸、それらの立体異性体、及びそれらの組み合わせからなる群より選択された一つ以上である塩形成補助化合物；を含む、光学分割キット。

【請求項 3 1】

キラル補助体は、分割しようとする立体異性体混合物 1 当量に対して 0 . 1 0 ~ 0 . 5 当量である、請求項 3 0 に記載のキット。

【請求項 3 2】

塩形成補助化合物は、分割しようとする立体異性体混合物 1 当量に対して 0 . 7 5 ~ 1 . 5 当量である、請求項 3 0 に記載のキット。

【請求項 3 3】

前記キットは、立体異性体混合物を分割するためのキラル補助体及び塩形成補助化合物の使用説明書をさらに含む、請求項 3 0 に記載のキット。

【請求項 3 4】

前記キットは、請求項 1 に記載の化学式 1 で示される構造を有する化合物の立体異性体混合物を分割するための用途である、請求項 3 0 に記載のキット。