

【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10日 (2019.1.10)

【公表番号】特表2017-538691(P2017-538691A)

【公表日】平成29年12月28日 (2017.12.28)

【年通号数】公開・登録公報2017-050

【出願番号】特願2017-527816(P2017-527816)

【国際特許分類】

C 0 7 J 9/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 J 9/00 C S P

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月14日 (2018.11.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 9 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 9 1 】

メタノールが溶媒として使用される場合は、これは、単独で、又はトリエチルアミンなどの塩基の存在下で使用することができる。好適には、使用されるトリエチルアミンの量は、化学量論的な量を下回る量、典型的には出発材料一般式(II)の量に関して0.1~0.5当量である。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 0 7

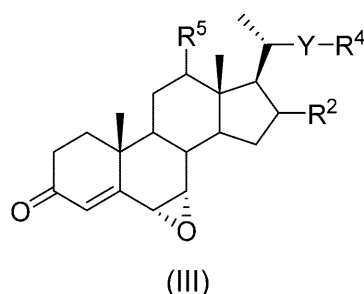
【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 1 0 7 】

一般式(II)の化合物は、一般式(III)の化合物：

【化 7】



(式中、 R^2 、 R^4 及び R^5 は、一般式(I)に定義したものであり、並びにYは、一般式(II)に定義したものである)から、有機金属試薬による選択的アルキル化により、調製することができる。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 1 1 2 】

式(III)の化合物から式(II)の化合物を調製するプロセスは、新規であり、且つそれ自身本発明の一部を形成している。

【 手続補正 4 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 2 2

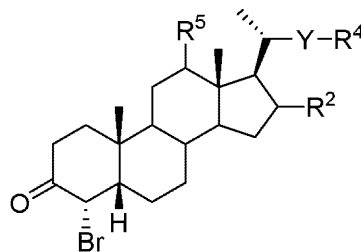
【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 1 2 2 】

一般式(V)の化合物はまた、一般式(VIa)の化合物：

【 化 1 1 】



(VIa)

(式中、R²、R⁴、及びR⁵は、一般式(I)に定義したものであり、並びにYは、一般式(II)に定義したものである)から、臭化リチウム及び炭酸リチウムなどの塩基との反応により、調製することができる。この反応は、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)などの溶媒中で、温度約120__~180 で実行することができる。

【 手続補正 5 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 2 6

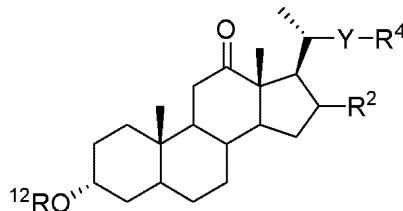
【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 1 2 6 】

一般式(VII)の化合物(式中、R⁴はC(O)OHであり、及びR⁵はHである)は、一般式(VIII)の化合物：

【 化 1 4 】



(VIII)

(式中、R²は、一般式(I)に定義したものであり、かつYは、一般式(II)に定義したものであり；

R⁴はC(O)OR¹⁰であり、ここでR¹⁰はC₁₋₆アルキル又はベンジルであり；並びに

R¹²は保護されたOHである)から、塩基性条件下、及びアルコール系又はグリコール系の溶媒、例えば、ジエチレングリコール中で、還元剤、典型的にはヒドラジンとの反応により、調製することができる。

【 手続補正 6 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 3 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

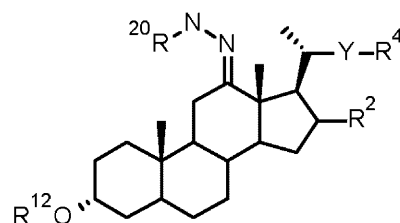
【0130】

あるいは、この反応は、一般式(VIII)の化合物を、一般式(XXXII)の化合物：



(式中、 R^{20} は、トルエンスルホニル又はメタンスルホニルなどの脱離基である)と反応させ、一般式(XXXIII)の化合物：

【化15】



(XXXIII)

を生じ、それに続けて好適な還元剤により還元する、2工程で実行することができる。この反応で使用するすることができる還元剤の例は、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなどの水素化物を含む。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0131

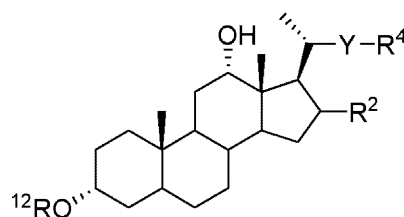
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0131】

一般式(VIII)の化合物は、一般式(IX)の化合物：

【化16】



(IX)

(式中、 R^2 は、一般式(I)に定義したものであり、かつYは、一般式(II)に定義したものであり；

R^4 は $C(O)OR^{10}$ であり、ここで R^{10} は C_{1-6} アルキル又はベンジルであり；並びに

R^{12} は、先に定義したもの、特に $-C(O)C_{1-6}$ アルキルである)から、酸化剤、例えば、ナトリウムヒポクロリットとの反応により調製することができる。この反応は、酸性条件下で、例えば、酢酸の存在下で、酢酸エチルなどの有機溶媒中で、実行することができる。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0132

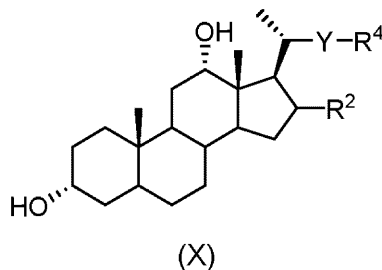
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0132】

一般式(IX)の化合物は、一般式(X)の化合物：

【化 1 7】



(式中、 R^2 は、一般式(I)に定義したものであり、かつYは、一般式(II)に定義したものであり；

R^4 は、 $C(O)OR^{10}$ であり、ここで R^{10} は C_{1-6} アルキル又はベンジルである)から、保護基 R^{12} の導入に適した試薬との反応により、調製することができる。例えば R^{12} が $C(O)R^{14}$ である場合、一般式(X)の化合物は、カルボン酸無水物又は酸クロリドと、ピリジンなどの弱塩基の存在下で、好適には4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)により触媒され、反応することができる。この反応は、酢酸エチルなどの溶媒中で実行することができる。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 3 3

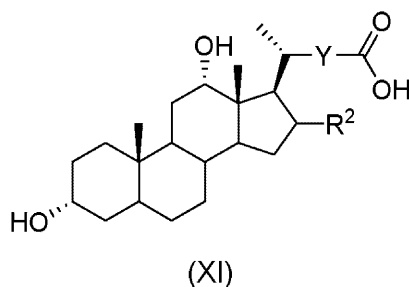
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 3 3】

一般式(X)の化合物は、一般式(XI)の化合物：

【化 1 8】



(式中、 R^2 は、一般式(I)に定義したものであり、かつYは、一般式(II)に定義したものである)のエステル化により調製することができる。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 2】

テッベオレフィン化、ウィティッヒ反応又はジュリア・コシエンスキーオレフィン化などの、他のオレフィン化反応も、一般式(IV)の化合物(式中、Yはアルケニレン基である)を生じるであろう。これらのオレフィン化反応は、当該技術分野の化学者は熟知している。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 5】

一般式(XIX)から(XXI)の化合物において、 Y^1 、 R^1 及び R^4 についてより適した値は、一般式(I)について定義したものである。

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 1】

一般式(XX)の化合物において、 R^2 及び ノ 又は R^5 が、保護されたOH、例えば基 OC(O)OR^{14} (式中、 R^{14} は先に定義したものであるが、特に C_{1-6} アルキル又はベンジルである)場合、これは、エピマー化工程の間に除去され、一般式(XXI)の化合物(式中、 R^2 及び ノ 又は R^{5b} はOHである)を生じる。塩基性条件で安定している他の保護されたOH基、例えば、基 $\text{OSi(R}^{16})_3$ (式中、各 R^{16} は独立して先に定義されているが、特に C_{1-6} アルキル又はフェニルである)は、工程(iii)の前又は後に除去することができる。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 3】

一般式(XIX)から(XXI)の化合物(式中、 R^4 は、 C(O)R^{10} 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 S(O)R^{10} 、 SO_2R^{10} 、又は $\text{OSO}_2\text{R}^{10}$ である)は、対応する化合物(式中、 R^4 は C(O)OR^{10} である)から、当業者に周知の方法を用い、好適な試薬との反応により、調製することができる。

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 4】

一般式(XIX)から(XXI)(式中、 R^4 は SO_3R^{10} である)は、WO2008/002573、WO2010/014836及びWO2014/066819に開示された方法により、一般式(XIX)から(XXI)の化合物(式中、 R^4 は C(O)OH である)から合成されてよい。

【手続補正 1 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 5】

従って、式(XIX)から(XXI)の化合物(式中、 R^4 は C(O)OH である)は、 C_{1-6} アルカノイルもしくはベンゾイルクロリドと、又は C_{1-6} アルカン酸無水物と反応させ、OH基を保護することができる。この保護された化合物は、次に、カルボン酸基をOHへ還元するために、還元剤、例えば水素化物、好適には水素化ホウ素ナトリウムと反応されてよい。Classonらの文献、J. Org. Chem., 1988, 53, 6126-6130に説明されたトリフェニルホスフィン/イミダゾール/ハロゲン法を使用し、アルコール基は、ハロゲン、例えば、臭素又はヨウ素により置き換えられてよい。このハロゲン化された化合物は次に、アルコール系溶媒中で亜硫酸ナトリウムと反応させて、 $\text{SO}_3^- \text{Na}^+$ 置換基を持つ化合物を生じることができる。

【手続補正 1 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0166】

一般式(XIX)から(XXI)の化合物(式中、 R^4 は OSO_3R^{10} である)は、保護されたトリエチルアンモニウム塩を生じるための、トリエチルアミンなどの塩基の存在下での、クロロ硫酸による、保護されたカルボン酸の還元から得られたアルコールとの反応により、得ることができる。保護基は、先に説明したように塩基の加水分解を用い、除去することができる。カルボン酸の還元、それに続く生じたアルコールのクロロ硫酸との反応は、一般式(XIX)から(XXI)の化合物(式中、 R^4 は OSO_2R^{10} である)を生じる。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0206

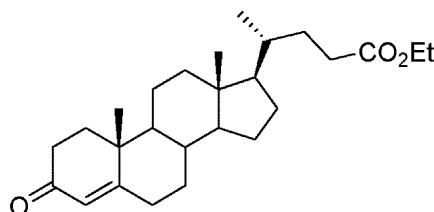
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0206】

(実施例10-3-オキソ-4-コレン-24-酸エチルエステルの合成)

【化42】



【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0210

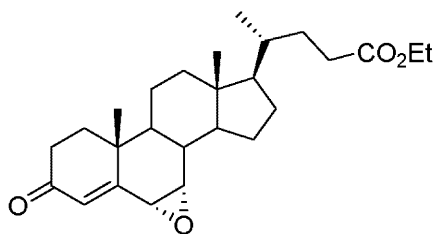
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0210】

(実施例12-(6, 7)-6,7-エポキシ-3-オキソ-4-コレン-24-酸エチルエステルの合成)

【化44】



【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0211

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0211】

3-オキソ-4,6-コラジエン-24-酸エチルエステル(1.37g, 4.27mmol)を、反応容器に投入し、引き続き攪拌しながら、BHT(23mg, 0.13mmol)、EtOAc(11mL)及び水(3.4mL)を投入した。この溶液を、80℃まで加熱し、次にEtOAc(7.5mL)中のmCPBA 70%(1.5g, 7.51mmol)の溶液を、15分間かけて滴加した。反応混合物を、70℃で2時間攪拌し(TLCによるIPC、3:7 EtOAc:ヘプタン; アニスアルデヒド染色による可視化)、外界温度まで冷却し、次に1M水性NaOH(2×20mL)、引き続き10%水性 $Na_2S_2O_3$:2% $NaHCO_3$ (3×20mL)により洗浄した。有

機相を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空において、40℃で濃縮した。粗固形物を、EtOAc(3容積)から、60℃で晶出させ、オフホワイトの固形物を生じ、これを真空下、40℃で乾燥させ、(6, 7)-6,7-エポキシ-3-オキソ-4-コレン-24-酸エチルエステル(0.90g)を生じた。

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0213

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0213】

ZnCl_2 (600mg, 4.25mmol) を、反応容器へ投入し、真空下、180℃で1時間乾燥させた。この反応容器を外界温度まで冷却し、THF(15mL)を投入し、反応容器の内容物を、3℃まで冷却した。 Et_2O 中の3M EtMgBr(1.5mL, 4.25mmol)の溶液を、反応容器へ、温度を5℃以下に維持しながら、40分かけて投入した。次にこの反応混合物を、1時間攪拌した。THF(6mL)中の(6, 7)-6,7-エポキシ-3-オキソ-4-コレン-24-酸エチルエステル(0.80g, 1.93mmol)を、温度を5℃以下に維持しながら、この反応容器へ、40分かけて投入した。 CuCl (20mg, 0.19mmol) を、一気に投入し、反応物を、外界温度で16時間攪拌した(TLCによるIPC、3:7 EtOAc:ヘプタン; アニスアルデヒド染色による可視化)。反応混合物を、氷浴中で冷却し、飽和水性 NH_4Cl を、温度を10℃以下に維持しながら、滴加した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキを、TBME(12.5容積)で洗浄した。濾液の有機相を分離し、水相を、TBME(2×12.5容積)で抽出した。一緒にした有機相を、5%NaCl(3×12.5容積)で洗浄し、真空において、40℃で濃縮した。