

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2001-522822(P2001-522822A)

【公表日】平成13年11月20日(2001.11.20)

【出願番号】特願2000-520400(P2000-520400)

【国際特許分類】

C 07 C	43/225	(2006.01)
C 07 C	25/24	(2006.01)
C 07 D	307/12	(2006.01)
C 07 D	307/16	(2006.01)
C 07 D	307/94	(2006.01)
C 07 F	5/02	(2006.01)
C 09 K	19/32	(2006.01)
C 07 D	307/33	(2006.01)

【F I】

C 07 C	43/225	C
C 07 C	25/24	
C 07 D	307/12	
C 07 D	307/16	
C 07 D	307/94	
C 07 F	5/02	C
C 09 K	19/32	
C 07 D	307/32	G

【手続補正書】

【提出日】平成17年11月4日(2005.11.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

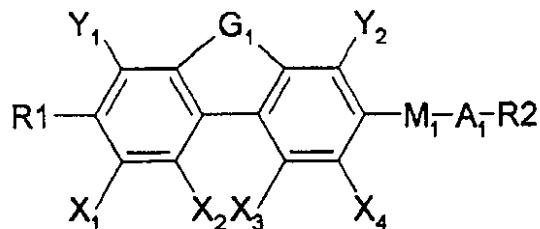
【補正対象項目名】請求項1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項1】下記式(I)で表わされるフッ素化フェナントレン誘導体：

【化1】



(I)

式中、記号と指数は次のように定められる：

G<sub>1</sub> は -CH=CH- 又は -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- であり；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> および X<sub>4</sub> は、

a) X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> および X<sub>4</sub> は同時に H ではなく、

b)  $X_1$  および  $X_2$  および  $X_3$  および  $X_4$  は同時に  $F$  ではなく、

c) このグル-プからの少なくとも一つの  $X$  は  $F$  であることを条件に、互いに独立に、 $H$  又は  $F$  であり、

$Y_1$  および  $Y_2$  は、互いに独立に、 $H$  又は  $F$  であり；

$R^1$  および  $R^2$  は同一又は異なって

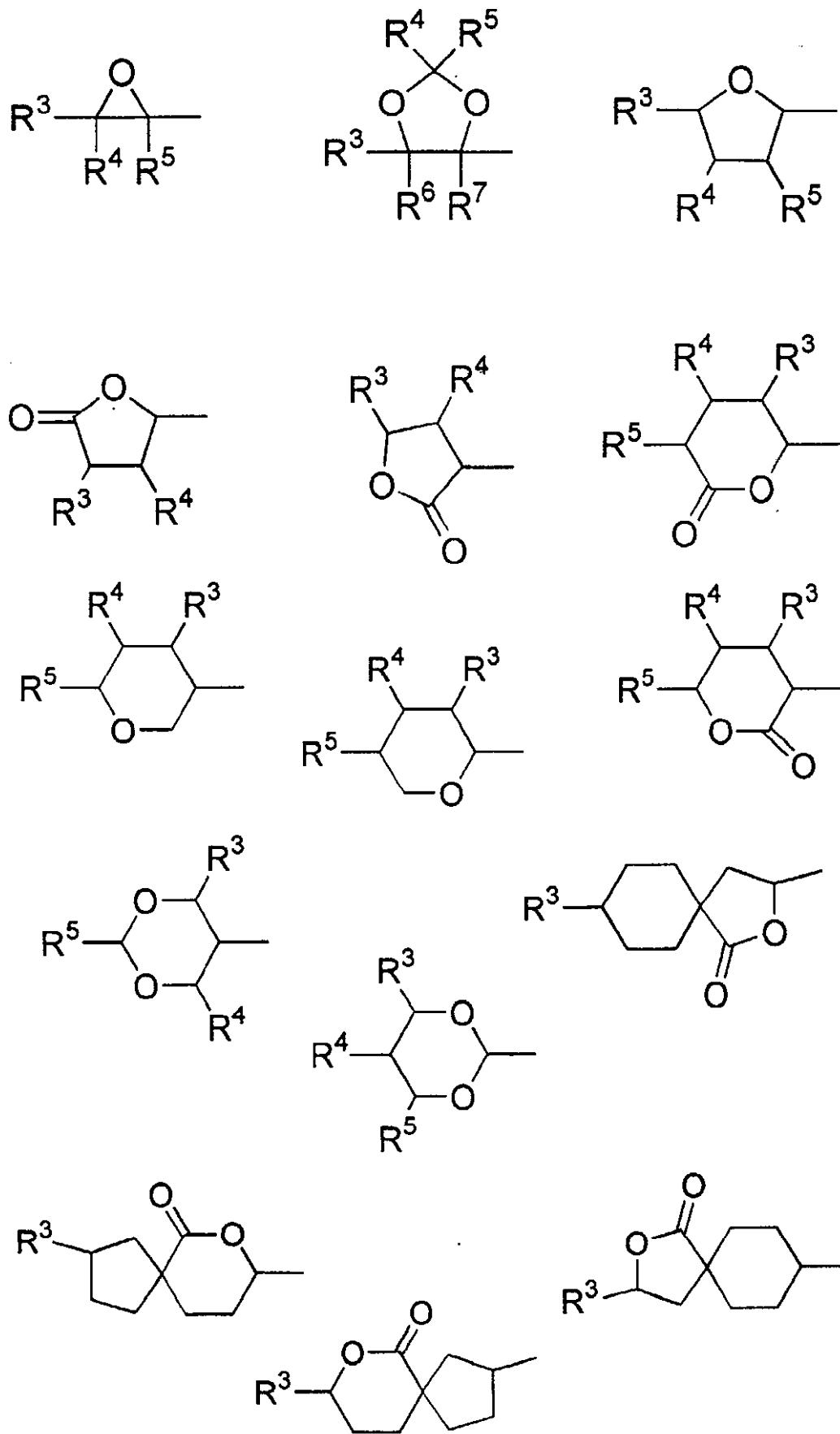
a) 1 ~ 20 個の炭素原子を有し、一個以上の  $H$  原子が  $F$  により置換されていてもよい、直鎖または分枝アルキル基（不齊炭素原子を有しない）であり、上記アルキル基は

a 1) 一つ以上の非隣接かつ非末端 -  $CH_2$  - 基が -  $O$  - 、 -  $S$  - 、 -  $CO$  -  $O$  - 、 -  $O$  -  $CO$  - 、 -  $O$  -  $CO$  -  $O$  - または -  $Si(CH_3)_2$  - により置換されてもよく、および / または

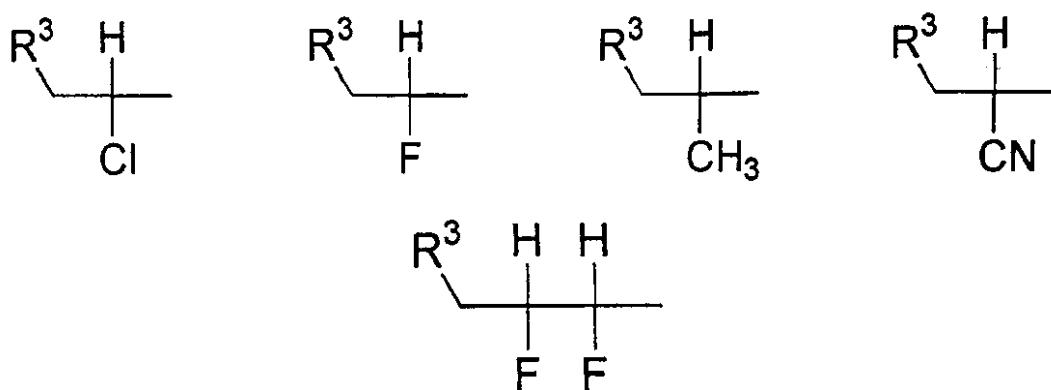
a 2) 一つ以上の -  $CH_2$  - 基が -  $CH=CH$  - 、 -  $C=C$  - 、シクロプロパン - 1,2-ジイル、1,4-フェニレン、1,4-シクロ-ヘキシレンまたは1,3-シクロペンチレンにより置換されてもよく、および / または

a 3) 末端 -  $CH_3$  基が下記のカイラル基（光学活性またはラセミック）の一つにより置換されてもよく：

【化 2】



【化 3】



各式中、

R<sup>1</sup> はまた水素、 -OCF<sub>3</sub>、 -CF<sub>3</sub>、 -CN、 -F、 -Cl、 -OCHF<sub>2</sub>、 -OCH<sub>2</sub>F、 -CH<sub>2</sub>F または -CH<sub>2</sub>Cl であり、

b) R<sup>1</sup> はまた水素、 Cl または F であり； R<sup>3</sup>、 R<sup>4</sup>、 R<sup>5</sup>、 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は同一又は異なって、

a) 水素であり、又は

b) 1 ~ 16 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル基（不斉炭素原子を有するか、又は有しない）であって、

b 1) 一つ以上の非隣接かつ非末端 -CH<sub>2</sub>- 基は -O- により置換されていてもよく、および / または

b 2) 一個または二個の -CH<sub>2</sub>- 基は -CH=CH- により置換されていてもよく、

c) また、

R<sup>3</sup> が環系の一つの置換基である場合は、 R<sup>3</sup> は水素でのみあり得るという条件で、 R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はオキシラン、ジオキソラン、テトラハイドロフラン、テトラハイドロピラン、ブチロラクトン又はバレロラクトン系に結合されるとき、一体となって -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- 又は -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- であってもよく；

M<sup>1</sup> は -CO-O-、 -CH<sub>2</sub>-O-、 -CH=CH-、 -C=C-、 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-O-、 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O- およびこれらの鏡像配置；又は単結合であり；

A<sup>1</sup> は 1 一個以上の H 原子が F、 Cl および / または CN により置換されていてもよい 1,4-フェニレン、一個または二個の H 原子が CN および / または CH<sub>3</sub> および / または F により置換されていてもよい 1,4-シクロヘキシレン、一個以上の H 原子が F、 Cl および / または CN により置換されていてもよいナフタレン-2,6-ジイル；または単結合である。

### 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

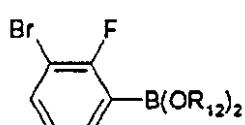
【補正対象項目名】請求項 10

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 10】下記式のボロン酸誘導体：

【化 4】



式中、 R<sub>12</sub> は H である場合に形成される環状無水物が同様に本発明に含まれるという理解の下で、 R<sub>12</sub> は H または 1 から 10 個の炭素原子を持つアルキルであり、好適には H

である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

$M^1$  は - CO - O - 、 - CH<sub>2</sub> - O - 、 - CH = CH - 、 - C \_\_ C - 、 - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CO - O - 、 - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> O - およびこれらの鏡像配置であり；又は単結合であり；

$A^1$  は 1 一個以上の H 原子が F、Cl および / または CN により置換されていてもよい 1,4 - フェニレン、一個または二個の H 原子が CN および / または CH<sub>3</sub> および / または F により置換されていてもよい 1,4 - シクロヘキシレン、一個以上の H 原子が F、Cl および / または CN により置換されていてもよいナフタレン - 2,6 - ディル；または単結合である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

a) H - C - TMS、HN(iPr)<sub>2</sub>、Pd(II)/Cu(I)触媒；例えば，J. Organomet. Chem. 453 (1993) 2, C19

b) HN(iPr)<sub>2</sub>、Pd(O)触媒；J. Organomet. Chem. 453 (1993) 2, C19

c) H<sub>2</sub> / 触媒 (P.N.Rylander, Hydrogenation Methods, Academic Press, London, 1985, p. 53)

d) 光環化 (例えば, J. Am. Chem. Soc. 84, 4361 (1962))

e) H<sub>2</sub> / Pd(C)

f) 1. LDA 2. R<sup>9</sup> - Br または 1. LDA 2. R - CHO 3. H+ 4.

H<sub>2</sub>

R<sup>8</sup> : R<sup>2</sup> に対応する。 または適切な引き続く反応により R<sup>2</sup> に変換出来る。

R<sup>9</sup> : R<sup>1</sup> に対応する。 または適切な引き続く反応により R<sup>1</sup> に変換出来る。

R : 1 個の炭素原子だけ短い R<sup>9</sup> に対応する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

a) H - C \_\_ C - TMS、HN(iPr)<sub>2</sub>、Pd(II)/Cu(I)触媒；例えば J. Organomet. Chem. 453 (1993) 2, C19

b) HN(iPr)<sub>2</sub>、Pd(O)触媒；J. Organomet. Chem. 453 (1993) 2, C19

c) H<sub>2</sub> / 触媒 (P.N.Rylander, Hydrogenation Methods, Academic Press, London, 1985, p 53)

d) 光環化 (例えば, J. Am. Chem. Soc. 84, 4361 (1962))

e) H<sub>2</sub> / Pd(C)

R<sup>8</sup> : R<sup>2</sup> に対応する。 または、適切な引き続く反応により R<sup>2</sup> に変換出来る。

一般に、基 (-A<sup>1</sup>-M<sup>1</sup>)、R<sup>1</sup> および -CH<sub>2</sub>-R<sup>2</sup> の合成は、1,4 - シクロヘ

キシレンおよび1、4-フェニレン基を含有する化合物に対して、例えば、D E - A 2 3 4 4 7 3 2、2 4 5 0 0 8 8、2 4 2 9 0 9 3、2 5 0 2 9 4、2 7 0 1 5 9 1および2 7 5 2 9 7 5を参照することが出来る。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 3】

この反応シーケンス1-アリル-2-アリル1-エチン-1-アリル-2-アリル'1-エテン-光環化は本発明によるフェナントレン誘導体に特に適しているだけではなく、陰性基の異なる置換パタ-ンを有するフェナントレン誘導体の調整に特に適している（例えば、なお他の調整工程を与えるU S 5 , 6 4 8 , 0 2 1あるいはD E - A 1 9 5 2 4 2 3 0に開示されるように）。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 6】

本発明は同様に、3-プロモ-2-フルオロフェニルボロン酸から出発する3-プロモ-2-フルオロフェノ-ルの調整に供する工程に関する。この工程は、他の可能な工程（例えば、2,6-ジプロモフルオロベンゼンの臭素原子の一つの求核性置換）と比べると、高いレジオセレクティビティ、良好な収率および高い純度により識別される。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 7】

以下、下記の例により、本発明を、それらの例により制限されること無しに、更に詳細に開示する。

例1：6-フルオロ-2-メチル-7-メトキシフェナントレン

4-プロモ-2-メトキシフルオロベンゼン（基本条件の下でのジメチル硫酸塩との反応により5-プロモ-2-フルオロフェノ-ルから得ることが出来る）が、20におけるジメチルアミン中でビス（トリフェニルfosfin）パラジウム（II）クロライドおよび銅（I）沃化物による触媒によりトリメチルシリルアセチレンと反応され、1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(トリメチルシリル)エチンを与え、濾過クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>/ジクロロメタン)の後、粗生成物はメタノ-ル中20で1時間1N水溶性NaOH溶液を加えて攪拌する。蒸留による溶媒の除去およびクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>/ジクロロメタン)から、4-エチニル-3-メトキシフルオロベンゼンが得られる。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 0】

例2：6-フルオロ-2-メチル-7-オクチルオキシフェナントレン

例1と同様にして、5-プロモ-2-フルオロフェノールをオクチルブロマイドと反応さ

せることにより 4 - ブロモ - 2 - オクチルオキシフルオロベンゼンが得られる。例 1 からの化合物をエ - テル開裂させ（例えば、臭化水素酸 / 酢酸を使用して）、得られたフェノールをオクチルプロマイドを使用してエ - テル化することも可能である。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0071

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0071】

例 3 : 2 - ヘキシリオキシ - 1 , 6 , 7 , 8 - テトラフルオロフェナントレン

ヘキサン中のブチルリチウムの 1 . 6 m o l 溶液 2 9 0 m l を一滴づつ 1 0 0 0 m l のジエチルエーテル中 1 1 2 g の 2 , 6 - ジブロモフルオロベンゼン ( 1 4 3 5 - 5 4 - 7 ) の溶液に - 7 0 度添加した。混合物を同じ温度に 2 時間保持した後、6 0 m l のトリメチルボレ - トを添加し、混合物をこの温度で 1 2 時間攪拌した。混合物を室温までゆっくり加温した後、3 0 0 m l の水を加え、p H を塩酸を加えることにより 1 に調節した。有機相を分離し、水溶相を 1 0 0 m l のエ - テルにより時間毎に二度抽出し、結合された有機相を低減圧力の下で乾燥し、9 1 g の 3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルボロン酸（そのサイクリックな無水物と混合される）が褐色固体として得られる；

<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) : 7 . 1 - 7 . 7 ( m ) p p m 、 <sup>1 9</sup> F - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) : - 9 9 p p m 。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0072

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0072】

過酸化水素の 3 5 % 強度水溶液の 1 2 5 m l を室温で一滴づつ 3 0 0 m l の *tert* - ブチルメチルエ - テルに溶解されたクルードな 2 - ブロモ - 1 - フルオロフェニルボロン酸 ( 8 0 g ) に添加し、この添加の間に温度は 5 5 度まで上昇する。添加が完了すると、混合物は更に 2 時間還流される。混合物が冷却された後、1 0 0 m l の水を添加し、更に有機相が飽和亜硫酸ナトリウム溶液と共に二度シェークすることにより抽出される。溶媒が低減圧力の下で蒸留により除去された後、真空蒸留 ( 9 0 ; 4 m b a r ) により 5 4 g の 3 - ブロモ - 2 - フルオロフェノ - ルがオイルとして得られ、直ちに結晶化された。

<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) : 6 . 9 - 7 . 1 ( m ; 3 H ) ; 5 . 1 ( b r ; 1 H ) 、 <sup>1</sup>

<sup>9</sup> F - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) : - 1 3 5 p p m 。

【手続補正 12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0073

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0073】

1 1 7 g の炭酸カリウムおよび 5 5 . 6 g のブロモヘキサンを 6 5 0 m l のアセトン中の 5 3 . 6 g の 3 - ブロモ - 2 - フルオロフェノールの溶液に添加し、混合物は 8 時間還流した。混合物はろ過され、元の体積の 1 / 3 に蒸発され、6 0 0 m l の水中に注がれた。p H は塩酸を用いて 1 に調整され、更に混合物は、それぞれの時に、1 5 0 m l の *tert* - ブチルメチルエ - テルにより三回抽出された。結合された有機相が低減圧力の下で濃縮され、残液は真空蒸発され ( 1 0 3 ; 1 m b a r ) 、無色のオイルとして 6 7 g の 6 - ブロモ - 2 - ヘキシリオキシフルオロベンゼンを与えた。

<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) : 6 . 9 - 7 . 1 ( m ; 3 H ) ; 4 . 0 ( t ; 2 H ) 、 0 . 9 - 1 . 8 ( m , 1 1 H ) 、

<sup>1</sup> <sup>9</sup> F - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) : - 1 2 8 p p m

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 4】

67.3 g の 6 - ブロモ - 2 - ヘキシリオキシフルオロベンゼン、24.7 g の 2 - メチル - 3 - プチン - 2 - オール ( 115 - 19 - 5 ) 、0.7 g の ビス ( トリフェニルフオスフィン ) パラジウム ( I I ) クロライドおよび 0.7 g の 沃化銅の 340 m l の トリエチルアミンの溶液が 5 時間還流される。次に、混合物は 1.5 l の 氷 - 水中に注入され、p H は 塩酸を用いて 1 に調整され、混合物が三回 200 m l の tert - ブチルメチルエーテルをそれぞれの時間に抽出された。結合された有機相が低減された圧力の下で乾燥される。クル - ドな 4 - ( 2 - フルオロ - 3 - ヘキシリフェニル ) - 2 - メチル - 3 - プチン - 1 - o 1 が水酸化ナトリウムの三モル等価量と共に 1000 m l のトルエン中 3 時間還流された。混合物はろ過され、希塩酸で洗浄され、溶媒は蒸留により除去され、残留物は蒸留され ( 90 ; 0.5 m b a r ) 、34 g の 1 - ( 2 - フルオロ - 3 - ヘキシリオキシフェニル ) エチンが得られた。<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) : 7.0 ( m ; 3 H ) ; 4.0 ( t ; 2 H ) 、 3.3 ( " s " ; 1 H ) 、 0.9 - 1.8 ( m, 11 H ) 、 <sup>1</sup> <sup>9</sup> F - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) : - 132 p p m

2 , 3 , 4 - トリフルオロブロモベンゼンとのその反応により 1 - ( 2 - フルオロ - 3 - ヘキシリオキシフェニル ) - 2 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル ) エチンが得られ、その水素化を伴い、1 - ( 2 - フルオロ - 3 - ヘキシリオキシフェニル ) - 2 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル ) エテンが得られ、例 1 と同様に光環化が行われた。