

【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 20 年 1 月 17 日 (2008.1.17)

【公表番号】特表 2007-534637 (P2007-534637A)

【公表日】平成 19 年 11 月 29 日 (2007.11.29)

【年通号数】公開・登録公報 2007-046

【出願番号】特願 2006-539994 (P2006-539994)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 475/04 (2006.01)**

**C 0 7 D 487/14 (2006.01)**

**C 0 7 F 7/18 (2006.01)**

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

C 0 7 B 53/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 475/04 C S P

C 0 7 D 487/14

C 0 7 F 7/18 A

C 0 7 F 7/18 T

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 B 61/00 3 0 0

C 0 7 B 53/00 G

C 0 7 B 53/00 E

C 0 7 B 53/00 C

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 11 月 16 日 (2007.11.16)

【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】

鏡像異性体的に富化されたテトラヒドロピオブテリン (B H 4) 又はその塩をネオプテリンから形成する方法であって：

(a) ネオプテリンの第一級ヒドロキシル基をシリル保護基と反応させ、シリルエーテルを形成する工程；

(b) ネオプテリンの少なくとも 1 つの第二級ヒドロキシル基を、少なくとも 1 つの第二級ヒドロキシル保護基で保護する工程；

(c) 工程 (a) で形成されたシリルエーテルを、ハロゲン、スルホネート及びチオエーテルからなる群から選択される代用基に変換する工程；

(d) 工程 (c) の代用基をメチル基に還元する工程；及び

【請求項 2】

【請求項 3】

【請求項 4】

【請求項 5】

【化 1】



【請求項 6】

【請求項 7】

**【請求項 8】**

【請求項 9】

【請求項 10】

【請求項 1 1】

【請求項 1 2】

前記代用基がチオエーテルを含んで成り、工程（c）の変換が前記シリルエーテルと（１）トリフェニルホスフィン、（２）アゾジカルボン酸ジアルキル及び（３）チオールとの混合物とを反応させること、を含んで成る、請求項１に記載の方法。

## 【請求項 13】

工程 (d) の還元が、工程 (c) の代用基と、(1) ラネーニッケル試薬及び水素又は (2) 水素化ホウ素ナトリウムを含んで成る還元剤とを反応させること、を含んで成る、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 14】

(f) 工程 (e) の生成物のエリトロ選択還元を実施して B H 4 又はその塩を形成する工程、  
を更に含んで成る、請求項 1 に記載の方法。

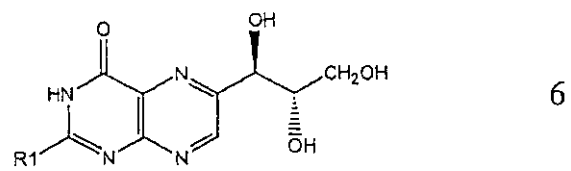
## 【請求項 15】

(g) 前記 B H 4 塩を結晶化すること、  
を更に含んで成る、請求項 14 に記載の方法。

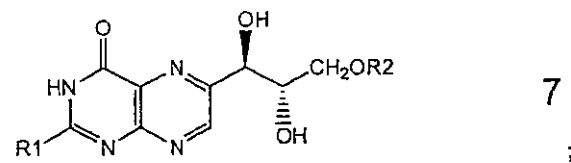
## 【請求項 16】

以下の式の化合物

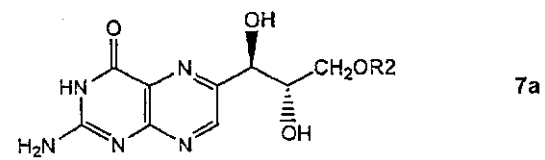
## 【化 2】



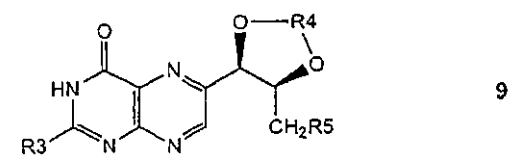
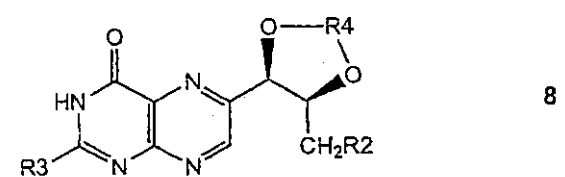
;



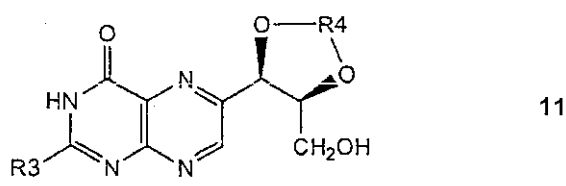
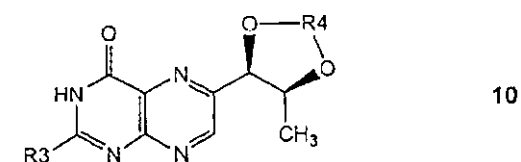
;



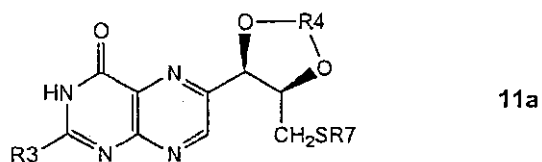
;



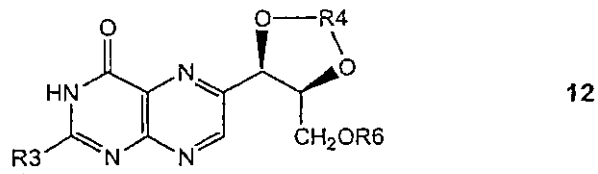
;



;



;又は



;

(式中、R1は1つの直鎖アルキル置換アミノ基、1つの分岐鎖アルキル置換アミノ基、2つの直鎖アルキル置換アミノ基、2つの分岐鎖アルキル置換アミノ基、アリールー置換アミノ基、直鎖アルキル置換イオウ基、分岐鎖アルキル置換イオウ基、1つの直鎖アルキル置換アルキルアミノメチレンイミン基、又は1つの分岐鎖アルキル置換アルキルアミノ

メチレンイミン基、2つの直鎖アルキル置換アルキルアミノメチレンイミン基、2つの分岐鎖アルキル置換アルキルアミノメチレンイミン基からなる群から選択され；

R 2 は酸性条件下で安定なシリル基であり；

R 3 は  $\text{NH}_2$ 、2, 2 - ジメチルプロパンアミド、1つの直鎖アルキル置換アミノ基、1つの分岐鎖アルキル置換アミノ基、2つの直鎖アルキル置換アミノ基、2つの分岐鎖アルキル置換アミノ基、一置換アミノ基、直鎖アルキル置換イオウ基、及び分岐鎖アルキル置換イオウ基からなる群から選択され；

R 4 はアルカリ性条件下で安定な置換アセタール又はケタール基を含んで成り；

R 5 はハロゲンであり；

R 6 は、直鎖アルキル置換スルホネート、分岐鎖アルキル置換スルホネート、及びアリール置換スルホネートからなる群から選択され；そして

R 7 は、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、及びアリール基からなる群から選択される）。

【請求項 17】

R 2 が、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジメチルフェニルシリル、ジフェニルイソプロポキシシリル、ジフェニル - t - ブトキシシリル、ジ - t - ブチルメチルシリル、ジ - t - ブチルシリレン、メチルジイソプロピルシリル、メチルジフェニルシリル、t - ブチルメトキシフェニルシリル、t - ブチルジメチルシリル、テキシルジメチルシリル、トリエチルシリル、1, 1, 3, 3 - テトライソプロピルジシロキサン、トリイソプロピルシリル、トリメチルシリル、トリメチルシリルオキシカボミル (cabomyl) 及び t - ブチルジフェニルシリルからなる群から選択される、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R 4 が、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、t - ブチルメチリデンケタール、1 - t - ブチルエチリデンケタール、1 - フェニルエチリデンケタール、1 - (4 - メトキシフェニル) エチリデンアセタール、2, 2, 2 - トリクロロエチリデンアセタール、アクロレインアセタール、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケタール、ベンジリデンアセタール、p - メトキシベンジリデンアセタール、2, 4 - ジメトキシベンジリデンケタール、3, 4 - ジメトキシベンジリデンアセタール、2 - ニトロベンジリデンアセタール、4 - ニトロベンジリデンアセタール、メシチレンアセタール、1 - ナフトアルデヒドアセタール、ベンゾフェノンケタール、及びイソプロピリデンケタールからなる群から選択される、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 19】

R 6 がトシル基を含んで成る、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 20】

鏡像異性体的に富化されたテトラヒドロピオプテリン (B H 4) 又はその塩を形成する方法であって；

(a) C - 6 位でプテリンを置換させて 6 - 置換プテリンを調製する工程；

(b) 前記 6 - 置換プテリンの C - 2 位にある第一級アミン基をアミノ保護基で保護する工程；

(c) 工程 (b) で保護された 6 - 置換プテリンをメタレーション試薬と反応させてメタレーション中間体を形成する工程；

(d) 前記メタレーション中間体を、乳酸又は乳酸前駆体と反応させる工程；

(e) 工程 (d) の生成物の 2 - アミノ保護基を除去する工程；及び

(f) エリトロ選択還元を実施して B H 4 又はその塩を形成する工程、

を含んで成る方法。

【請求項 21】

前記 6 - 置換プテリンが、6 - ハロゲン化プテリン又は 6 - スルホン化プテリンを含んで成る、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記アミノ保護基が、1つの直鎖アルキル置換アミノ基、1つの分岐鎖アルキル置換アミノ基、2つの直鎖アルキル置換アミノ基、2つの分岐鎖アルキル置換アミノ基、アリール置換アミノ基、直鎖アルキル置換イオウ基、分岐鎖アルキル置換イオウ基、直鎖アルキル置換アミド基、分岐鎖アルキル置換アミド基、及びアリール置換アミド基からなる群から選択される、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

前記アミノ保護基が、N, N - ジメチルホルムアミドジエチルアセタール、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、及びビス - ジメチルアミノ - アルコシキメタンからなる群から選択される、請求項20に記載の方法。

【請求項24】

前記メタレーション試薬が、R M g X、アルキル - 金属錯体、及び金属からなる群から選択され、ここで、Xはハロゲンであり、Rはアルキル基及びアリール基からなる群から選択される、請求項20に記載の方法。

【請求項25】

前記メタレーション試薬が、イソプロピルマグネシウムクロライド又はアルキルリチウム錯体である、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

工程(d)の乳酸がヒドロキシル保護乳酸塩化物を含んで成るか、工程(d)の乳酸前駆体が2 - オキソプロパノイルクロライド又は2 - オキソプロパノールを含んで成る、請求項20に記載の方法。

【請求項27】

前記エリトロ選択的還元が、(1)アルカリ性媒体中で水素化ホウ素ナトリウムを用いるか、又は(2)水素及び触媒量の二酸化白金を用いることを含んで成る、請求項20に記載の方法。

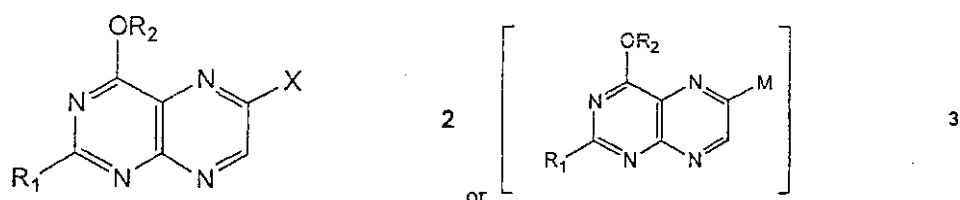
【請求項28】

(g)前記B H 4塩を結晶化すること、  
を更に含んで成る、請求項20に記載の方法。

【請求項29】

以下の式の化合物

【化3】



(式中、Xは、塩素、臭素、ヨウ素及びスルホネートからなる群から選択され；R<sub>1</sub>は、1つの直鎖アルキル置換アミノ基、1つの分岐鎖アルキル置換アミノ基、2つの直鎖アルキル置換アミノ基、2つの分岐鎖アルキル置換アミノ基、アリール置換アミノ基、直鎖アルキル置換イオウ基、分岐鎖アルキル置換イオウ基、1つの直鎖アルキル置換アルキルアミノメチレン - イミン基、1つの分岐鎖アルキル置換アルキルアミノメチレン - イミン基、2つの直鎖アルキル置換アルキルアミノメチレン - イミン基、及び2つの分岐鎖アルキル置換アルキルアミノメチレン - イミン基からなる群から選択され；且つR<sub>2</sub>は、水素、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、及びアリール基からなる群から選択され；そしてMはホウ素、ケイ素、ジルコニウム、チタン、ナトリウム、アルミニウム、ニッケル、コバルト、スカンジウム、クロム、イッテルビウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛、パラジウム、銅、マンガン、セシウム及びスズからなる群から選択される)。

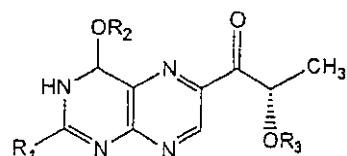
【請求項30】

R<sub>1</sub> が N, N - ジメチルアミノメチレン置換アミノ基を含んで成る、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

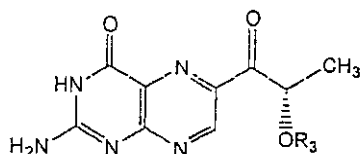
以下の式の化合物

【化 4】



4

又は



5

( R<sub>1</sub> は、NH<sub>2</sub>、2, 2 - ジメチルプロパンアミド、1つの直鎖アルキル置換アミノ基、1つの分岐鎖アルキル置換アミノ基、2つの直鎖アルキル置換アミノ基、2つの分岐鎖アルキル置換アミノ基、アリーール置換アミノ基、直鎖アルキル置換イオウ基、及び分岐鎖アルキル置換イオウ基からなる群から選択され；R<sub>2</sub> は、水素、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、及びアリーール基からなる群から選択され、且つ R<sub>3</sub> はアシル基である )。

【請求項 32】

鏡像異性体的に富化されたテトラヒドロピオプテリン ( B H 4 ) 又はその塩をネオプテリンから形成するのに有用な方法であって：

( a ) ネオプテリンの C - 2 位の第一級アミン基を、アミノ保護基で保護する工程；

( b ) ネオプテリンの第一級ヒドロキシル基をチオエーテルに変換する工程；及び

( c ) 工程 ( b ) のチオエーテルをメチル基に還元する工程、

を含んで成る方法。

【請求項 33】

前記工程 ( c ) が、同時に、第一級アミノ保護基を除去して、エリトロ選択的還元を実施することで、B H 4 又はその塩を形成すること、を更に含んで成る、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記エリトロ選択的還元が、ラネーニッケルと水素を用いることを含んで成る、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

工程 ( c ) の後に第一級アミノ保護基の除去工程を更に含んで成る、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 36】

前記除去が、塩化亜鉛を用いてエタノール溶剤中で反応させることを含んで成る、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

エリトロ選択的還元工程を更に含んで成り、B H 4 又はその塩を生成させる、請求項 35 に記載の方法。

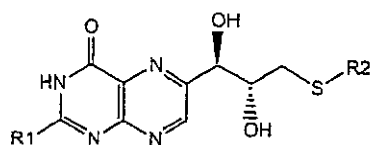
【請求項 38】

前記エリトロ選択的還元が、( 1 ) アルカリ性媒体中で水素化ホウ素ナトリウムを用いるか、又は ( 2 ) 水素及び触媒量の二酸化白金を用いることを含んで成る、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

式 15 の化合物

【化 5】



15

( 式中、 R 1 は、 1 つの直鎖アルキル置換アミノ基、 1 つの分岐鎖アルキル置換アミノ基、 2 つの直鎖アルキル置換アミノ基、 2 つの分岐鎖アルキル置換アミノ基、アリールー置換アミノ基、直鎖アルキル置換イオウ基、分岐鎖アルキル置換イオウ基、 1 つの直鎖アルキル置換アルキルアミノメチレンイミン基、又は 1 つの分岐鎖アルキル置換アルキルアミノメチレンイミン基、 2 つの直鎖アルキル置換アルキルアミノメチレンイミン基、 2 つの分岐鎖アルキル置換アルキルアミノメチレンイミン基からなる群から選択され； R 2 は、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、及びアリール基からなる群から選択される ) 。