

【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】

<b>C 07 D 475/04</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>C 07 D 487/14</b>	<b>(2006.01)</b>
<b>C 07 F 7/18</b>	<b>(2006.01)</b>
A 61 K 31/519	(2006.01)
A 61 P 25/16	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
C 07 B 61/00	(2006.01)
C 07 B 53/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 475/04	C S P
C 07 D 487/14	
C 07 F 7/18	A
C 07 F 7/18	T
A 61 K 31/519	
A 61 P 25/16	
A 61 P 25/00	
A 61 P 43/00	1 1 1
C 07 B 61/00	3 0 0
C 07 B 53/00	G
C 07 B 53/00	E
C 07 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ビオプテリン(B H 4)又はその塩をネオプテリンから形成する方法であつて：

(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

(e) 工程 (b) で追加した第二級ヒドロキシル保護基を除去する工程、を含んで成る方法。

**【請求項 2】**

前記工程 (a) を実施する前に、ネオプテリンの C - 2 位にある第一級アミン基を 2 - アミノ保護基で保護し、そして工程 (a) を実施した後に 2 - アミノ保護基を除去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 3】**

前記 2 - アミノ保護基が、ジアルキルホルムアミドジアルキルアセタール基又はネオプテリンのピバロイル誘導体を含んで成る、請求項 2 に記載の方法。

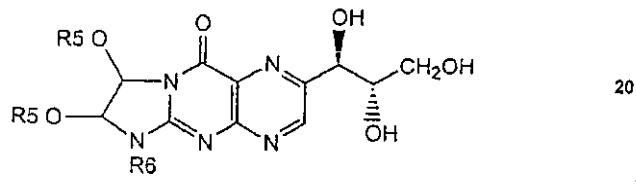
**【請求項 4】**

前記ジアルキルホルムアミドジアルキルアセタール基が、N , N - ジメチルホルムアミドジエチルアセタール基及び N , N - ジメチルホルムアミドジエメルアセタール基からなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記工程 (a) のネオプテリンが、式 20 の化合物

**【化 1】**



(式中、R<sub>5</sub> は - COR' であり、R' は直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、アリール基及び t - ブチル基からなる群から選択され、R<sub>6</sub> 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)

を含んで成る、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 6】**

工程 (a) の前記シリル保護基が、直鎖アルキル置換シリル基、分岐鎖アルキル置換シリル基及びアリール置換シリル基からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記シリル保護基が、t - ブチルジメチルシリル基又は t - ブチルジフェニルシリル基を含んで成る、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記少なくとも 1 つの第二級ヒドロキシル保護基が、アセタール又はケタールを含んで成る、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記ケタールが、イソプロピリデンケタールを含んで成る、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記代用基が、ハロゲンを含んで成り、工程 (c) の変換がシリルエーテルとトリフェニルホスフィンハロゲン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 11】**

前記代用基がスルホネートを含んで成り、工程 (c) の変換が前記シリルエーテルを除去し第一級ヒドロキシル基を形成させ、そして生じた第一級ヒドロキシル基をスルホン化すること、を含んで成る、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 12】**

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 1 3】**

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 1 4】**

(f) 工程 (e) の生成物のエリトロ選択還元を実施して BH4 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。

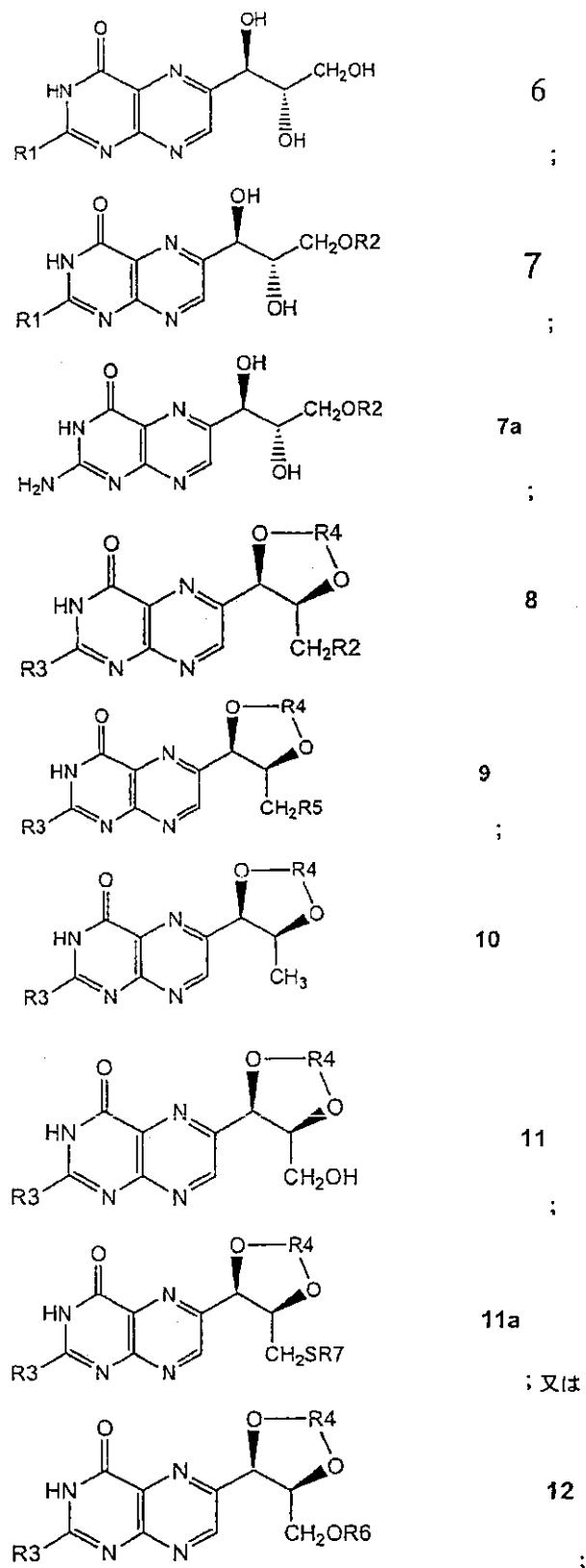
**【請求項 1 5】**

(g) 前記 BH4 塩を結晶化すること、  
を更に含んで成る、請求項 1 4 に記載の方法。

**【請求項 1 6】**

以下の式の化合物

【化2】



(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<sub>2</sub>は酸性条件下で安定なシリル基であり；

R<sub>3</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、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<sub>4</sub>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<sub>5</sub>はハロゲンであり；

R<sub>6</sub>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<sub>7</sub>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<sub>2</sub>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、テキシリジメチルシリル、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<sub>4</sub>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、シクロベ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<sub>6</sub>がトシリル基を含んで成る、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ビオプテリン(BH4)又はその塩を形成する方法であつて：

(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BH4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、直鎖アルキルー置換アミド基、分岐鎖アルキルー置換アミド基、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、RMgX、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リ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-オキソプロパンールを含んで成る、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。

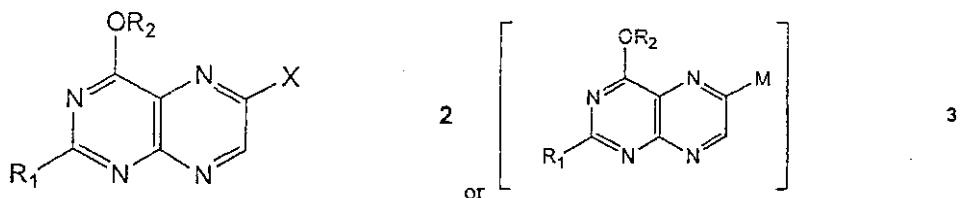
【請求項28】

(g)前記BH4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；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、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R2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)。

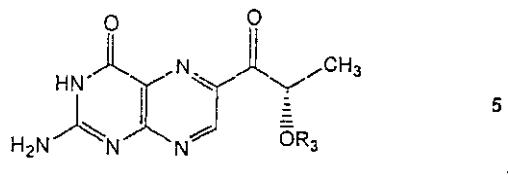
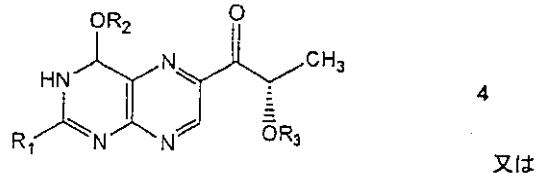
【請求項30】

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2\_9に記載の化合物。

【請求項3\_1】

以下の式の化合物

【化4】



(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、アリールー置換アミノ基、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3\_2】

鏡像異性体的に富化されたテトラヒドロビオプテリン(BH4)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3\_3】

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、BH4又はその塩を形成すること、を更に含んで成る、請求項3\_2に記載の方法。

【請求項3\_4】

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3\_3に記載の方法。

【請求項3\_5】

工程(c)の後に第一級アミン保護基の除去工程を更に含んで成る、請求項3\_2に記載の方法。

【請求項3\_6】

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3\_5に記載の方法。

【請求項3\_7】

エリトロ選択的還元工程を更に含んで成り、BH4又はその塩を生成させる、請求項3\_5に記載の方法。

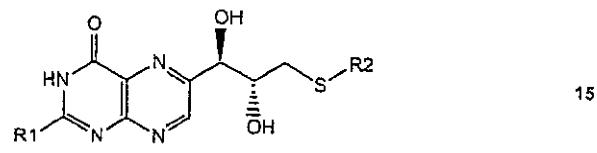
【請求項3\_8】

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3\_7に記載の方法。

【請求項3\_9】

## 式 15 の化合物

【化 5】



(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；R2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)。