(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-509711
(P2025-509711A)
(43)公表日　令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｐ	*41/00 (2006.01)*	Ｃ１２Ｐ	41/00	Ｋ	４Ｂ０６４
Ａ６１Ｐ	*9/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/675 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/675		４Ｈ０５０
Ｃ０７Ｆ	*9/40 (2006.01)*	Ｃ０７Ｆ	9/40	Ｄ	

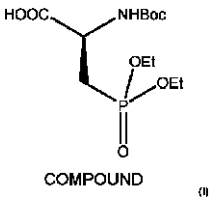
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全45頁）

(21)出願番号　特願2024-555072(P2024-555072)
(86)(22)出願日　令和5年3月10日(2023.3.10)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月12日(2024.11.12)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/056138
(87)国際公開番号　WO2023/174810
(87)国際公開日　令和5年9月21日(2023.9.21)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2022/056471
(32)優先日　令和4年3月14日(2022.3.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　524344156
ヴィアトリス アジア パシフィック プライヴェート リミテッド
ＶＩＡＴＲＩＳ ＡＳＩＡ ＰＡＣＩＦＩＣ ＰＴＥ． ＬＴＤ．
シンガポール国 ０６８８６４ シンガポール シェントンウェイ２ エスジーエックスセンター１ ナンバー１８－０１
２ Ｓｈｅｎｔｏｎ Ｗａｙ， ＃１８－０１， ＳＧＸ Ｃｅｎｔｒｅ １ Ｓｉｎｇａｐｏｒｅ ０６８８６４ Ｓｉｎｇａｐｏｒｅ
(74)代理人　100090398
弁理士　大渕 美千栄
(74)代理人　100090387
最終頁に続く

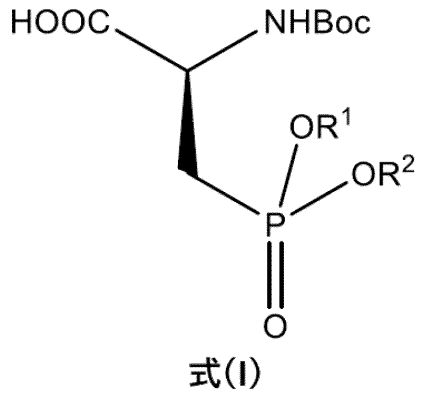
(54)【発明の名称】　（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸又はそのホスホナート誘導体の合成方法

(57)【要約】
本発明は、（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸（「化合物」）、そのホスホナート誘導体又はこれらのいずれかの塩の合成方法に；「化合物」の結晶形に、及び、４－（（Ｒ）－２－｛［６－（（Ｓ）－３－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－２－フェニル－ピリミジン－４－カルボニル］－アミノ｝－３－ホスホノ－プロピオニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ブチルエステル（セラトグレルとしても知られる。）又はその薬学的に許容される塩の製造のための「化合物」（特に結晶形の「化合物」）又はそのホスホナート誘導体若しくは塩の使用に関する。
【化１】



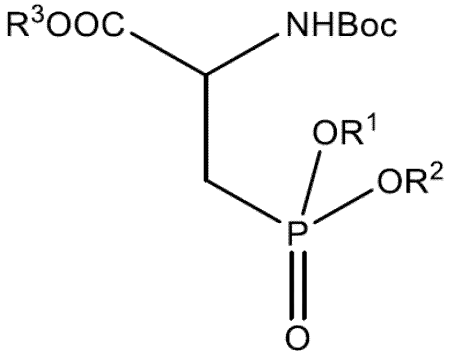
COMPOUND (I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物又はその塩の製造方法であって、
【化１】



式(I)

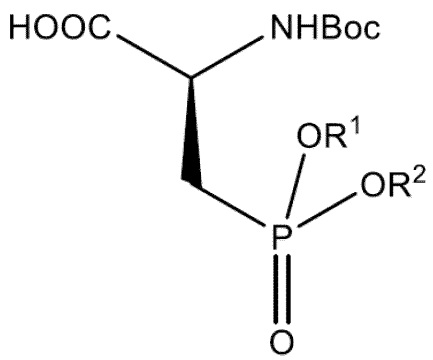
式（ＩＩ）の化合物
【化２】



式(II)

（式中、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、互いに独立に、（Ｃ$_{1-4}$）アルキルを表し、Ｒ^{3}は、メチル、エチル又はｎ－プロピルを表す。）を、ヒドロラーゼと反応させて、少なくとも７０％の鏡像体過剰率（ｅｅ）を有する式（Ｉ）の化合物を得る工程を有する；
式（Ｉ）の化合物又はその塩の製造方法。
【請求項２】
上記ヒドロラーゼが、ＡＨ００２、ＡＨ００８、ＡＨ０１２、ＡＨ０１６、ＡＨ０１７、ＡＨ０１８、ＡＨ０１９、ＡＨ０２２、ＡＨ０２３、ＡＨ０２５、ＡＨ０２７、ＡＨ０２８、ＡＨ０３２、ＡＨ０３４、ＡＨ０３５、ＡＨ０３６、ＡＨ０３７、ＡＨ０４１、ＡＨ０４２、ＡＨ０４４、ＡＨ０４５、ＡＨ０４７、ＡＨ０４８、ＡＨ０５１、ＡＨ０５２、ＡＨ０５５、ＡＨ０５６、ＡＨ０５７、ＡＨ０５９、ＡＨ０６０、ＡＨ０６１、ＡＨ０６２、ＣＬ０５５、ＣＬ０６７、Ｐｒｏｔｅａｓｅ Ｍ、ＥＵ６２、ＤＳＭ－Ａ１、ＤＳＭ－Ａ２、ＤＳＭ－Ａ３、ＤＳＭ－Ａ６、ＤＳＭ－Ｂ１、ＤＳＭ－Ｂ２、ＤＳＭ－Ｂ３、ＤＳＭ－Ｂ６、ＤＳＭ－Ｃ１、ＤＳＭ－Ｃ２、ＤＳＭ－Ｃ３、ＤＳＭ－Ｄ２及びＤＳＭ－Ｄ３から選択される；請求項１に記載の方法。
【請求項３】
式（Ｉ）の化合物又はその塩の製造方法であって、

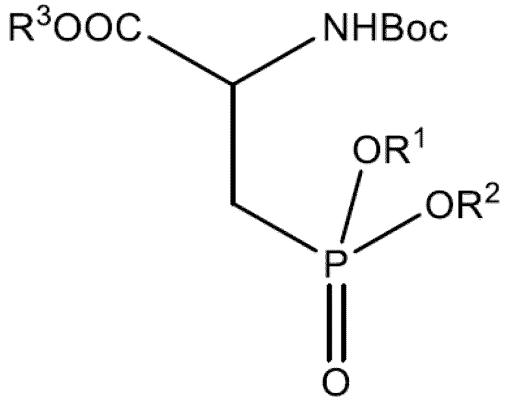
【化３】



式(I)

式（ＩＩ）の化合物

【化４】



式(II)

（式中、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、互いに独立に、（Ｃ$_{1-4}$）アルキルを表し、Ｒ^{3}は、メチル、エチル又はｎ－プロピルを表す。）を、ヒドロラーゼと反応させる工程を有し；

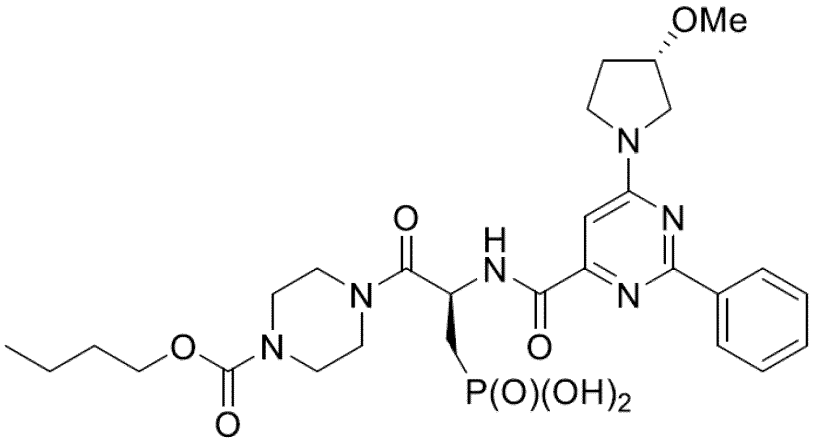
上記ヒドロラーゼが、ＡＨ００２、ＡＨ００８、ＡＨ０１２、ＡＨ０１６、ＡＨ０１７、ＡＨ０１８、ＡＨ０１９、ＡＨ０２２、ＡＨ０２３、ＡＨ０２５、ＡＨ０２７、ＡＨ０２８、ＡＨ０３２、ＡＨ０３４、ＡＨ０３５、ＡＨ０３６、ＡＨ０３７、ＡＨ０４１、ＡＨ０４２、ＡＨ０４４、ＡＨ０４５、ＡＨ０４７、ＡＨ０４８、ＡＨ０５１、ＡＨ０５２、ＡＨ０５５、ＡＨ０５６、ＡＨ０５７、ＡＨ０５９、ＡＨ０６０、ＡＨ０６１、ＡＨ０６２、ＣＬ０５５、ＣＬ０６７、Ｐｒｏｔｅａｓｅ Ｍ、ＥＵ６２、ＤＳＭ－Ａ１、ＤＳＭ－Ａ２、ＤＳＭ－Ａ３、ＤＳＭ－Ａ６、ＤＳＭ－Ｂ１、ＤＳＭ－Ｂ２、ＤＳＭ－Ｂ３、ＤＳＭ－Ｂ６、ＤＳＭ－Ｃ１、ＤＳＭ－Ｃ２、ＤＳＭ－Ｃ３、ＤＳＭ－Ｄ２及びＤＳＭ－Ｄ３から選択される；

式（Ｉ）の化合物又はその塩の製造方法。

【請求項４】

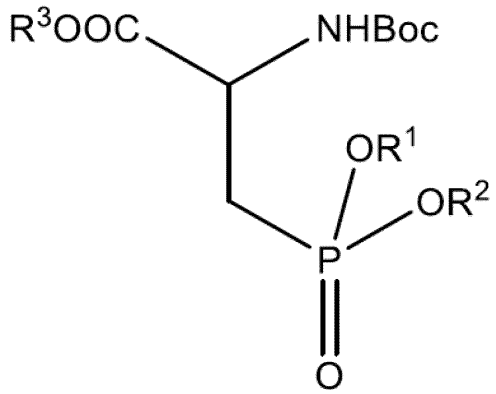
セラトグレル

【化５】



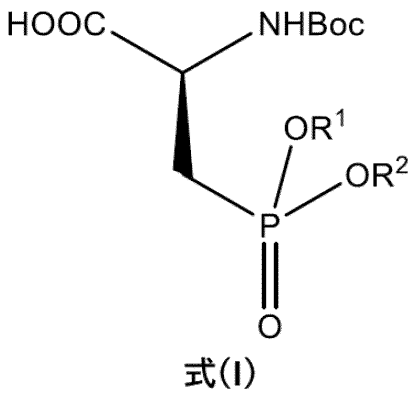
セラトグレル

の製造方法であって、
式（ＩＩ）の化合物
【化６】



式(II)

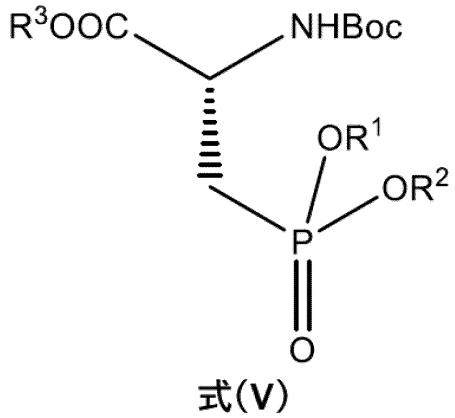
（式中、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、互いに独立に、（Ｃ$_{1-4}$）アルキルを表し、Ｒ^{3}は、メチル、エチル又はｎ－プロピルを表す。）を、ヒドロラーゼと反応させて、少なくとも７０％の鏡像体過剰率（ｅｅ）を有する式（Ｉ）の化合物又はその塩
【化７】



式(I)

を得る工程を有する、セラトグレルの製造方法。

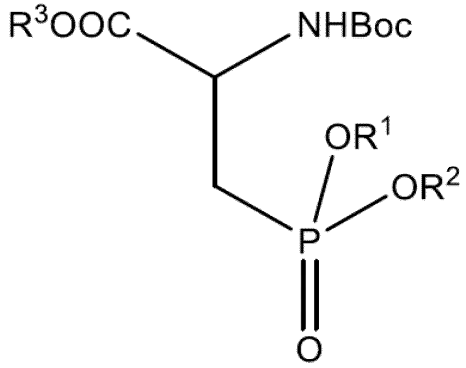
【請求項５】
上記ヒドロラーゼが、ＡＨ０１８、ＡＨ０２２、ＡＨ０２３、ＡＨ０２７、ＡＨ０３４、ＡＨ０４４、ＡＨ０４７及びＰｒｏｔｅａｓｅ　Ｍから選択される、請求項１、３又は４に記載の方法。
【請求項６】
上記ヒドロラーゼがＰｒｏｔｅａｓｅ　Ｍである、請求項１、３又は４に記載の方法。
【請求項７】
少なくとも９６％の鏡像体過剰率（ｅｅ）を有する式（Ｉ）の化合物を与える、請求項１～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
R^1及びR^2が、いずれもエチルを表す、請求項１～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
R^3がメチル又はエチルを表す、請求項１～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
上記反応（酵素による分割）が、ＭＴＢＥ、ＤＭＳＯ、トルエン及びこれらの任意の混合物から選択される有機溶媒と水の混合物中で行われる、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
上記反応（酵素による分割）が５．０から８．０の間のｐＨ値にて行われる、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
上記反応（酵素による分割）が、０．２％から１０％の間の酵素負荷で行われる、請求項１～１１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３】
式（Ｖ）の化合物
【化８】



式(V)

を、塩基と反応させて、式（ＩＩ）の化合物

【化９】



式(II)

（式中、R^1及びR^2は、互いに独立に、（C_{1-4}）アルキルを表し、R^3は、メチル、エチル又はｎ－プロピルを表す。）を得る工程をさらに有し；
式（Ｖ）の化合物が少なくとも８０％の鏡像体過剰率（ｅｅ）を有し、式（ＩＩ）の化合物が１０％未満の鏡像体過剰率（ｅｅ）を有する；請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１４】

粉末Ｘ線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角２θ：９．８°、１０．３°及び１７．５°におけるピークの存在により特徴づけられる、（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸の結晶形。

【請求項１５】

ＤＳＣにより測定される約１８０℃における吸熱ピークにより特徴づけられる、請求項１４に記載の（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸の結晶形。

【発明の詳細な説明】

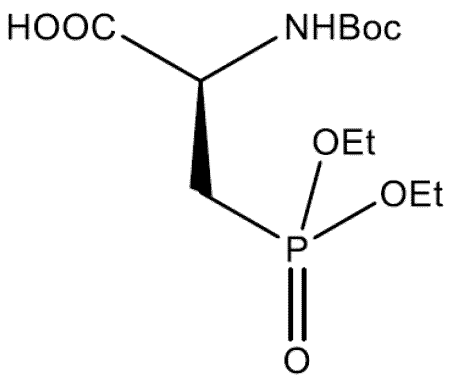
【技術分野】

【０００１】

本発明は、（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ｂｕｔｏｘｙｃａｒｂｏｎｙｌ）ａｍｉｎｏ）－３－（ｄｉｅｔｈｏｘｙｐｈｏｓｐｈｏｒｙｌ）ｐｒｏｐａｎｏｉｃ ａｃｉｄ）（以下、「化合物」とも記載する。）、そのホスホナート誘導体（ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ）又はこれらのいずれかの塩の合成方法に；「化合物」の結晶形に、及び、４－（（Ｒ）－２－｛［６－（（Ｓ）－３－メトキシ－ピロリジン－１－イル）－２－フェニル－ピリミジン－４－カルボニル］－アミノ｝－３－ホスホノ－プロピオニル）－ピペラジン－１－カルボン酸ブチルエステル（４－（（Ｒ）－２－｛［６－（（Ｓ）－３－ｍｅｔｈｏｘｙ－ｐｙｒｒｏｌｉｄｉｎ－１－ｙｌ）－２－ｐｈｅｎｙｌ－ｐｙｒｉｍｉｄｉｎｅ－４－ｃａｒｂｏｎｙｌ］－ａｍｉｎｏ｝－３－ｐｈｏｓｐｈｏｎｏ－ｐｒｏｐｉｏｎｙｌ）－ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ－１－ｃａｒｂｏｘｙｌｉｃ ａｃｉｄ ｂｕｔｙｌ ｅｓｔｅｒ）（セラトグレル（ｓｅｌａｔｏｇｒｅｌ）としても知られる。）又はその薬学的に許容される塩の製造のための「化合物」（特に結晶形の「化合物」）又はそのホスホナート誘導体若しくは塩の使用に関する。

【０００２】

【化１】



「化合物」

【背景技術】

【０００３】

「化合物」からのセラトグレルの製造は、ＷＯ２００９／０６９１００及びＣａｒｏｆｆ Ｅら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２０１５）、５８、９１３３－９１５３に記載されている。セラトグレルの医学的使用は、例えば、ＷＯ２０１８／１６７１３９；Ｂａｌｄｏｎｉ Ｄら、Ｃｌｉｎ Ｄｒｕｇ Ｉｎｖｅｓｔｉｇ（２０１４）、３４（１１）、８０７－８１８；Ｓｔｏｒｅｙ Ｒ Ｆら、Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｈｅａｒｔ Ｊｏｕｒｎａｌ、ｅｈｚ８０７、ｄｏｉ：１０．１０９３／ｅｕｒｈｅａｒｔｊ／ｅｈｚ８０７；及びＳｉｎｎａｅｖｅ Ｐ Ｒら、Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ（２０２０）、７５（２０）、２５８８－９７（ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０１６／ｊ．ｊａｃｃ．２０２０．０３．０５９）に記載されている。セラトグレルは、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験（ｍｕｌｔｉ－ｃｅｎｔｅｒ，ｄｏｕｂｌｅ－ｂｌｉｎｄ，ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ，ｐｌａｃｅｂｏ－ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ，ｐａｒａｌｌｅｌ－ｇｒｏｕｐ ｓｔｕｄｙ）における研究により、急性心筋梗塞を最近患った患者におけるあらゆる原因による死亡（ａｌｌ－ｃａｕｓｅ ｄｅａｔｈ）の予防及び急性心筋梗塞の治療における、皮下に自己投与されたセラトグレルの効果及び安全性の評価が行われている（ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ：ＮＣＴ０４９５７７１９）。

【０００４】

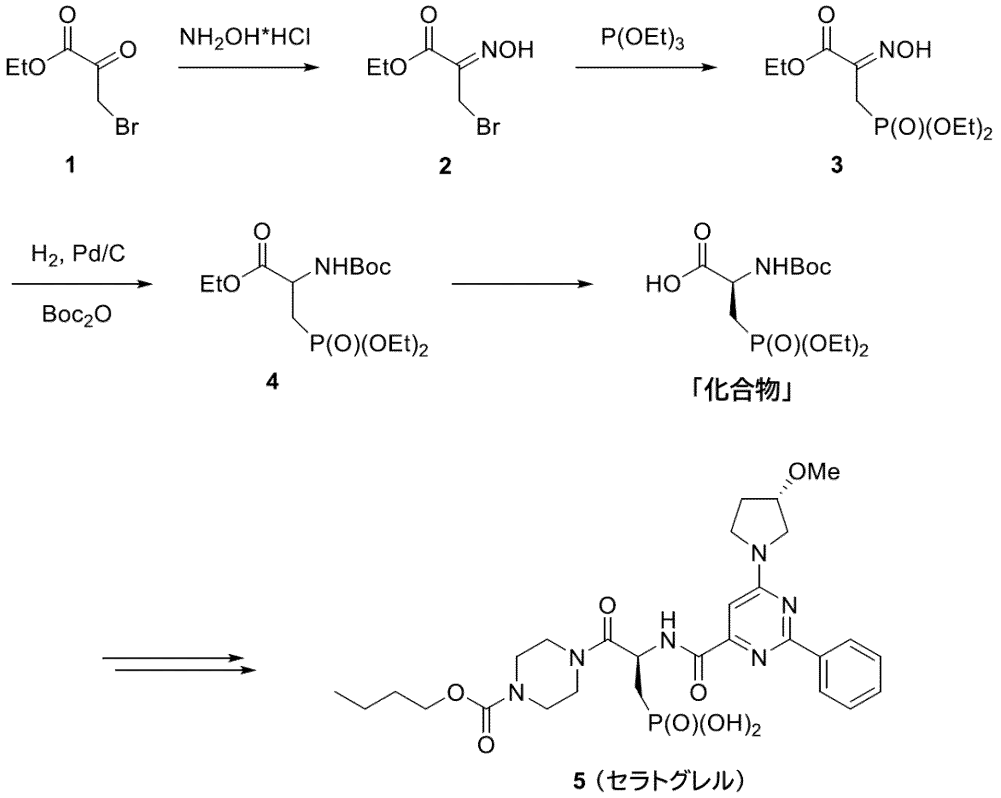
例えば、「化合物」は、市販の（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヨードプロパン酸メチル（Ｂｏｃ－３－ヨード－Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ）を出発物質として、亜リン酸トリエチルと反応させ、次いで、水とＴＨＦの混合物中において、ＬｉＯＨでけん化することにより製造することができる（ＷＯ２００９／０６９１００及びＣａｒｏｆｆ Ｅら、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２０１５）、５８、９１３３－９１５３）。特に大量合成において、この方法の不利な点は、非常に高価な出発物質であるＢｏｃ－３－ヨード－Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅを使用すること、この物質はＡｒｂｕｚｏｖ反応の条件下でラセミ化しやすいことである。あるいは、ラセミ体混合物としての「化合物」は、そのエナンチオマーとともに、スキーム１に示す手順に従って製造することができる：化合物２は、３－ブロモ－２－オキソプロパン酸エチルのヒドロキシルアミン塩酸塩との反応により製造することができる。化合物２と亜リン酸トリエチルとの反応により、３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）－プロパン酸エチル（化合物３）を得ることができ、これは、触媒としてのＰｄ／Ｃ及びアミノ基のBoc_2Oによる保護の存在下における水素化により、化合物４に変換することができる。「化合物」のラセミ体混合物及びそのエナンチオマーは、化合物４から、水とトルエンの混合物中、約２０℃の温度にて、ＬｉＯＨでけん化することにより得ることができる（Ｓｔｅｆａｎ Ａｂｅｌｅ、２０１５年８月１７日、ボストンでの第２５０回ＡＣＳ学会における発表；Ｓｔｅ

ｆａｎ Ａｂｅｌｅ、２０１６年１０月２８日、バーゼルでのＳｗｉｓｓ Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍにおける発表）。キラルカラムクロマトグラフィー又は擬似移動床クロマトグラフィー（ｓｉｍｕｌａｔｅｄ ｍｏｖｉｎｇ ｂｅｄ ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ）による、エステル（化合物４）、最終的な酸（「化合物」のラセミ体）又は化合物５の合成のより後の中間体（例えば４－［２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－３－（ジエトキシ－ホスホリル）－プロピオニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ブチルエステル）の段階でのエナンチオマーの分離がたとえ可能であっても、エナンチオマーのかかる分離は、規模及び処理能力に制限がある点並びに大量の溶媒が必要とされる点で不利である。

【０００５】

【化２】

スキーム1:「化合物」の合成



【０００６】

驚くべきことに、ヒドロラーゼ（ｈｙｄｒｏｌａｓｅｓ）を用いた酵素による分割（ｅｎｚｙｍａｔｉｃ ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ）により、「化合物」が、大規模合成において、優れた収率で、かつ、高いエナンチオマー純度で得られることが見出された。

【図面の簡単な説明】

【０００７】

【図１】図１は、結晶形（Ｉ）の「化合物」の粉末Ｘ線回折ダイアグラムを示し、上記粉末Ｘ線回折ダイアグラムは実験の項に記載したＸＲＰＤ法を用いて測定され、Ｃｕ Ｋα照射に対して示す。上記Ｘ線回折ダイアグラムは、示した屈折角２シータにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（３－３０°の範囲の２シータからの、１０％より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）：９．８°（１００％）、１０．３°（３７％）、１２．５°（１２％）、１３．３°（１６％）、１６．２°（２３％）、１７．５°（３４％）、１９．８°（１４％）、２０．７°（２４％）、２２．４°（２５％）、２２．７°（１５％）、２４．２°（２３％）、２４．７

°（１４％）、２６．８°（１２％）及び２７．３°（３３％）。図１のＸ線回折ダイアグラムにおいては、屈折角２シータ（２θ）を横軸に、カウントを縦軸にプロットする。いかなる疑義をも避けるために、上記のピークは、図１に示す粉末Ｘ線回折の実験結果を記述する。上記のピークのリストとは対照的に、本発明の各結晶形の「化合物」を完全にかつ明確に特徴づけるためには、選択された特徴的なピークのみが必要であることが理解されるべきである。

【図２】図２は、実施例４から得られる結晶形（Ｉ）の「化合物」の２５℃における重量測定蒸気吸着（ＧＶＳ）ダイアグラムを示す。図２の重量測定蒸気吸着ダイアグラムにおいては、相対湿度（％ＲＨ）を横軸に、質量変化（％ｄｍ）を縦軸にプロットする。

【図３】図３は、結晶形（Ｉ）の「化合物」の示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示す。図３のＤＳＣサーモグラムにおいては、温度（℃）を横軸に、熱流量（ｍＷ）を縦軸にプロットする。

【図４】図４は、結晶形（Ａ）の３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルの粉末Ｘ線回折ダイアグラムを示し、上記粉末Ｘ線回折ダイアグラムは実験の項に記載したＸＲＰＤ法を用いて測定され、Ｃｕ　Ｋα照射に対して示す。上記Ｘ線回折ダイアグラムは、示した屈折角２シータにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（３°－４０°の範囲の２シータからの、８％より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）：１０．２°（１００％）、１１．３°（９９％）、１３．２°（１１％）、１３．８°（９％）、１５．２°（９％）、２０．５°（１３％）、２２．７°（７１％）、２２．９°（３３％）、２５．３°（１１％）、２６．６°（１８％）及び３４．３°（４９％）。図４のＸ線回折ダイアグラムにおいては、屈折角２シータ（２θ）を横軸に、カウントを縦軸にプロットする。いかなる疑義をも避けるために、上記のピークは、図４に示す粉末Ｘ線回折の実験結果をそれぞれ記述する。上記のピークのリストとは対照的に、本発明の各結晶形の３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルを完全にかつ明確に特徴づけるためには、選択された特徴的なピークのみが必要であることが理解されるべきである。

【図５】図５は、結晶形（Ｂ）の３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルの粉末Ｘ線回折ダイアグラムを示し、上記粉末Ｘ線回折ダイアグラムは実験の項に記載したＸＲＰＤ法を用いて測定され、Ｃｕ　Ｋα照射に対して示す。上記Ｘ線回折ダイアグラムは、示した屈折角２シータにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（３°－４０°の範囲の２シータからの、１０％より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）：１０．９°（３１％）、１８．２°（２３％）、１９．５°（１００％）、１９．８°（２４％）、２５．３°（１０％）、２７．２°（９１％）、２８．７°（１１％）、２９．５°（６５％）、３３．０°（２４％）、３４．７°（２２％）及び３６．９°（３０％）。図５のＸ線回折ダイアグラムにおいては、屈折角２シータ（２θ）を横軸に、カウントを縦軸にプロットする。いかなる疑義をも避けるために、上記のピークは、図５に示す粉末Ｘ線回折の実験結果をそれぞれ記述する。上記のピークのリストとは対照的に、本発明の各結晶形の３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルを完全にかつ明確に特徴づけるためには、選択された特徴的なピークのみが必要であることが理解されるべきである。

【発明の概要】

【０００８】

本発明の記述

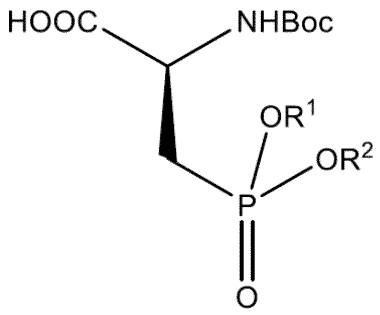
以下に本発明を記述し、本発明の種々の態様を記載する。

【０００９】

１）　第１の態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物又はその塩の製造方法に関し、

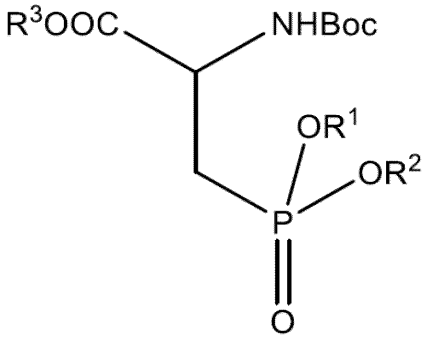
【００１０】

【化３】



式(I)

【００１１】
当該方法は、式（ＩＩ）の化合物
【００１２】
【化４】



式(II)

【００１３】
（式中、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、互いに独立に、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル（特にエチル）を表し、Ｒ^{3}は、メチル、エチル又はｎ－プロピル（特にエチル）を表す。）を、ヒドロラーゼと反応させて、少なくとも７０％の鏡像体過剰率（ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｉｃ ｅｘｃｅｓｓ）（ｅｅ）を有する式（Ｉ）の化合物を得る工程を有する。
【００１４】
ここに記載される定義は、特段の定義によってより広い又はより狭い定義が与えられない限り、本明細書及び請求項を通じて一律に適用される。当然ながら、ある用語の定義又は好ましい定義が、ここに定義されるいずれか又は他のすべての用語のいずれか又は好ましい定義とは独立して（及びそれらと共に）、それぞれの用語を定義し置き換えるものであってよい。
【００１５】
「第１の化合物の量は、第２の化合物の量に対して「Ｘ」当量である。」の文脈において使用される「当量」という用語は、ある混合物が、（分子の数に関する任意の単位で）「Ｘ」倍の量の第１の化合物を、（同じ単位で表された）第２の化合物の量に対して含んでいることを意味する。
【００１６】
温度に関して使用されていない場合には、数値「Ｘ」の前に置かれる「約」という用語は、本出願において、Ｘ－Ｘの１０％からＸ＋Ｘの１０％にわたる間、特にＸ－Ｘの５％からＸ＋Ｘの５％にわたる間、とりわけＸ－Ｘの２％からＸ＋Ｘの２％にわたる間を意味する。温度の特定の場合には、温度「Ｙ」の前に置かれる「約」という用語は、この出願において、温度Ｙ－１０℃からＹ＋１０℃にわたる間、特にＹ－５℃からＹ＋５℃にわた

る間、とりわけＹ－３℃からＹ＋３℃にわたる間を意味する。室温は約２５℃の温度を意味する。

【００１７】

数値範囲を記述するために「間」又は「から（～）」の語が使用される場合は常に、示された範囲の末端の点は明示的にその範囲に含まれるものとする。例えば：温度範囲が４０℃から８０℃の間（又は４０℃から（～）８０℃）であると記述される場合、末端の点である４０℃と８０℃はその範囲に含まれることを意味し；あるいは、可変数が１から４の間（又は１から（～）４）の整数であると定義される場合、可変数は整数の１、２、３又は４であることを意味する。

【００１８】

％ｗ／ｗという表現は、考慮している組成物の総重量に対する重量百分率を意味する。同様に、ｖ／ｖという表現は、総体積に対する１つの成分の体積比を意味する（％ｖ／ｖは、パーセントで表した各比率を意味する。）。

【００１９】

「アルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、１～４個の炭素原子を有する、直鎖の又は分枝した飽和炭化水素鎖を意味する。「（C_{x-y}）アルキル」（ｘ及びｙは、それぞれ整数である。）という用語は、ｘ～ｙ個の炭素原子を有する、先に定義したアルキル基を意味する。例えば、（C_{1-4}）アルキル基は、１～４個の炭素原子を有する。（C_{1-4}）アルキル基の例は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ．－ブチル及びｔｅｒｔ．－ブチルである。「R^1」が「（C_{1-4}）アルキル」基を表す場合には、「（C_{1-4}）アルキル」という用語は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、イソ－ブチル、ｓｅｃ．－ブチル及びｔｅｒｔ．－ブチル、好ましくは、メチル、エチル及びｎ－プロピル、最も好ましくはエチルを意味する。「R^2」が「（C_{1-4}）アルキル」基を表す場合には、「（C_{1-4}）アルキル」という用語は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、イソ－ブチル、ｓｅｃ．－ブチル及びｔｅｒｔ．－ブチル、好ましくは、メチル、エチル及びｎ－プロピル、最も好ましくはエチルを意味する。

【００２０】

式（ＩＩ）の化合物と反応して、ある鏡像体過剰率を有する式（Ｉ）の化合物を与える「ヒドロラーゼ」に対するいずれの言及も、そのヒドロラーゼが、式（ＩＩ）の化合物との反応において、その鏡像体過剰率を有する式（Ｉ）の化合物を提供することに適していることをも意味する。

【００２１】

疑義を避けるために、少なくとも７０％の式（Ｉ）の化合物の鏡像体過剰率（ｅｅ）は、ある混合物又は生成物中における、式（Ｉ）の化合物とそのエナンチオマーの間の比率が８５：１５又はそれより高いことを意味し；従って、少なくとも９６％の式（Ｉ）の化合物の鏡像体過剰率（ｅｅ）は、ある混合物又は生成物中における、式（Ｉ）の化合物とそのエナンチオマーの間の比率が９８：２又はそれより高いことを意味する。

【００２２】

式（ＩＩ）の化合物は、各（Ｓ）－エナンチオマーと各（Ｒ）－エナンチオマーの６５：３５から３５：６５の間の比率の、特に５５：４５から４５：５５の間の比率の、とりわけ５２：４８から４８：５２の間の比率の任意の混合物を意味するものとする。最も好ましくは、（Ｓ）－エナンチオマーと（Ｒ）－エナンチオマーを１：１の比率で有するラセミ体混合物である。

【００２３】

「式（Ｉ）の化合物又はその塩」の文脈で使用される「塩」という用語は、カルボン酸官能基のプロトンが適切なカチオンで置き換えられて式（Ｉ）の化合物の塩を形成した、式（Ｉ）の化合物を意味する。適切なカチオンは、特に１１０ｇ／ｍｏｌ未満の重量を有するカチオン、とりわけ３０ｇ／ｍｏｌ又はそれ未満の重量を有する金属カチオンである。

好ましくは、式（Ｉ）の化合物のアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩であり；特に、式（Ｉ）の化合物のナトリウム及びカリウム塩、とりわけナトリウム塩である。

【００２４】

２）　さらなる態様は、前記ヒドロラーゼが、ＡＨ００２、ＡＨ００８、ＡＨ０１２、ＡＨ０１６、ＡＨ０１７、ＡＨ０１８、ＡＨ０１９、ＡＨ０２２、ＡＨ０２３、ＡＨ０２５、ＡＨ０２７、ＡＨ０２８、ＡＨ０３２、ＡＨ０３４、ＡＨ０３５、ＡＨ０３６、ＡＨ０３７、ＡＨ０４１、ＡＨ０４２、ＡＨ０４４、ＡＨ０４５、ＡＨ０４７、ＡＨ０４８、ＡＨ０５１、ＡＨ０５２、ＡＨ０５５、ＡＨ０５６、ＡＨ０５７、ＡＨ０５９、ＡＨ０６０、ＡＨ０６１、ＡＨ０６２、ＣＬ０５５、ＣＬ０６７、Ｐｒｏｔｅａｓｅ　Ｍ、ＥＵ６２、ＤＳＭ－Ａ１、ＤＳＭ－Ａ２、ＤＳＭ－Ａ３、ＤＳＭ－Ａ６、ＤＳＭ－Ｂ１、ＤＳＭ－Ｂ２、ＤＳＭ－Ｂ３、ＤＳＭ－Ｂ６、ＤＳＭ－Ｃ１、ＤＳＭ－Ｃ２、ＤＳＭ－Ｃ３、ＤＳＭ－Ｄ２及びＤＳＭ－Ｄ３から選択される、態様１）に従う方法に関する。

【００２５】

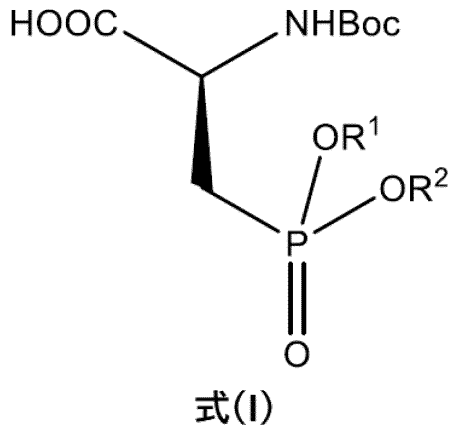
ＡＨ００２、ＡＨ００８、ＡＨ０１２、ＡＨ０１６、ＡＨ０１７、ＡＨ０１８、ＡＨ０１９、ＡＨ０２２、ＡＨ０２３、ＡＨ０２５、ＡＨ０２７、ＡＨ０２８、ＡＨ０３２、ＡＨ０３４、ＡＨ０３５、ＡＨ０３６、ＡＨ０３７、ＡＨ０４１、ＡＨ０４２、ＡＨ０４４、ＡＨ０４５、ＡＨ０４７、ＡＨ０４８、ＡＨ０５１、ＡＨ０５２、ＡＨ０５５、ＡＨ０５６、ＡＨ０５７、ＡＨ０５９、ＡＨ０６０、ＡＨ０６１、ＡＨ０６２、ＣＬ０５５及びＣＬ０６７は、市販の酵素であり、Ａｌｍａｃから入手でき；Ｐｒｏｔｅａｓｅ　Ｍは市販されており、Ａｍａｎｏ　Ｅｎｚｙｍｅ（特に、Ａｍａｎｏ　Ｅｎｚｙｍｅ　Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ、宿遷市、江蘇省、中国）から入手でき；ＥＵ６２は市販されており、Ｅｕｃｏｄｉｓ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅから入手でき；ＤＳＭ－Ａ１、ＤＳＭ－Ａ２、ＤＳＭ－Ａ３、ＤＳＭ－Ａ６、ＤＳＭ－Ｂ１、ＤＳＭ－Ｂ２、ＤＳＭ－Ｂ３、ＤＳＭ－Ｂ６、ＤＳＭ－Ｃ１、ＤＳＭ－Ｃ２、ＤＳＭ－Ｃ３、ＤＳＭ－Ｄ２及びＤＳＭ－Ｄ３は市販の酵素であり、ＤＳＭ　Ｉｎｎｏｓｙｎ／Ｉｎｎｏｓｙｎから入手できる。すべての酵素はＡｌｍａｃを介して入手することもできる。

【００２６】

３）　別の態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物又はその塩の製造方法に関し、

【００２７】

【化５】



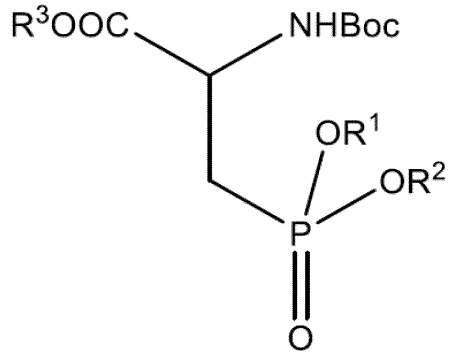
式(I)

【００２８】

当該方法は、式（ＩＩ）の化合物

【００２９】

【化６】



式(II)

【００３０】

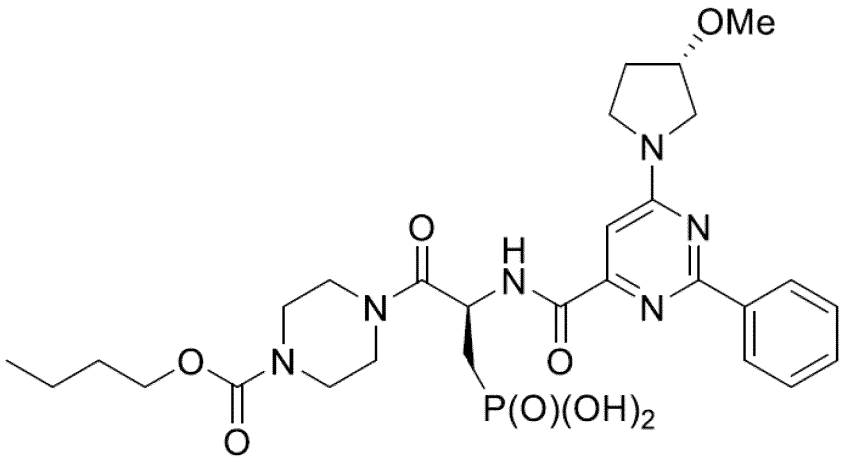
（式中、R^1及びR^2は、互いに独立に、（C_{1-4}）アルキル（特にエチル）を表し、R^3は、メチル、エチル又はｎ－プロピル（特にエチル）を表す。）を、ヒドロラーゼと反応させる工程を有し、上記ヒドロラーゼは、ＡＨ００２、ＡＨ００８、ＡＨ０１２、ＡＨ０１６、ＡＨ０１７、ＡＨ０１８、ＡＨ０１９、ＡＨ０２２、ＡＨ０２３、ＡＨ０２５、ＡＨ０２７、ＡＨ０２８、ＡＨ０３２、ＡＨ０３４、ＡＨ０３５、ＡＨ０３６、ＡＨ０３７、ＡＨ０４１、ＡＨ０４２、ＡＨ０４４、ＡＨ０４５、ＡＨ０４７、ＡＨ０４８、ＡＨ０５１、ＡＨ０５２、ＡＨ０５５、ＡＨ０５６、ＡＨ０５７、ＡＨ０５９、ＡＨ０６０、ＡＨ０６１、ＡＨ０６２、ＣＬ０５５、ＣＬ０６７、Ｐｒｏｔｅａｓｅ Ｍ、ＥＵ６２、ＤＳＭ－Ａ１、ＤＳＭ－Ａ２、ＤＳＭ－Ａ３、ＤＳＭ－Ａ６、ＤＳＭ－Ｂ１、ＤＳＭ－Ｂ２、ＤＳＭ－Ｂ３、ＤＳＭ－Ｂ６、ＤＳＭ－Ｃ１、ＤＳＭ－Ｃ２、ＤＳＭ－Ｃ３、ＤＳＭ－Ｄ２及びＤＳＭ－Ｄ３から選択される。

【００３１】

４）　別の態様において、本発明はセラトグレルの製造方法に関し、

【００３２】

【化７】



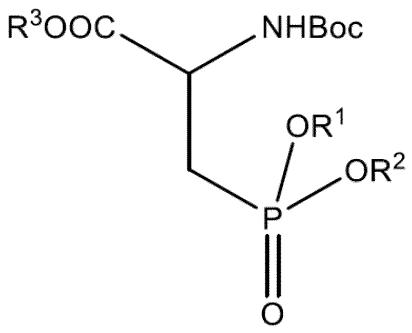
セラトグレル

【００３３】

上記方法は、式（ＩＩ）の化合物

【００３４】

【化８】



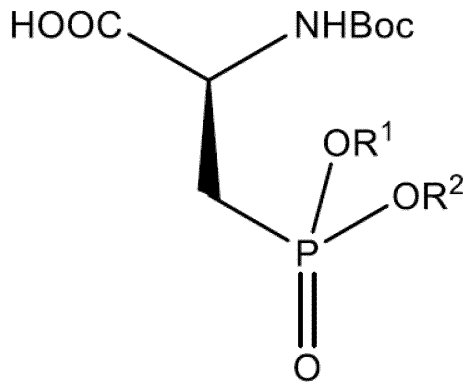
式(II)

【００３５】

（式中、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、互いに独立に、（Ｃ$_{1-4}$）アルキル（特にエチル）を表し、Ｒ^{3}は、メチル、エチル又はｎ－プロピル（特にエチル）を表す。）を、ヒドロラーゼと反応させて、少なくとも７０％の鏡像体過剰率（ｅｅ）を有する式（Ｉ）の化合物又はその塩

【００３６】

【化９】



式(I)

【００３７】

を得る工程を有する。

【００３８】

５）　さらなる態様は、上記ヒドロラーゼが、ＡＨ０１２、ＡＨ０１６、ＡＨ０１７、ＡＨ０１８、ＡＨ０２２、ＡＨ０２３、ＡＨ０２５、ＡＨ０２７、ＡＨ０２８、ＡＨ０３２、ＡＨ０３４、ＡＨ０３５、ＡＨ０３６、ＡＨ０４１、ＡＨ０４２、ＡＨ０４４、ＡＨ０４７、ＡＨ０４８、ＡＨ０５１、ＡＨ０５２、ＡＨ０５５、ＡＨ０５９、ＡＨ０６１及びＰｒｏｔｅａｓｅ　Ｍから選択される、態様１）、３）又は４）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００３９】

６）　さらなる態様は、上記ヒドロラーゼが、ＡＨ０１７、ＡＨ０１８、ＡＨ０２２、ＡＨ０２３、ＡＨ０２５、ＡＨ０２７、ＡＨ０３２、ＡＨ０３４、ＡＨ０４４、ＡＨ０４７、ＡＨ０５９、ＡＨ０６１及びＰｒｏｔｅａｓｅ　Ｍから選択される、態様１）、３）又は４）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００４０】

７）　さらなる態様は、上記ヒドロラーゼが、ＡＨ０１８、ＡＨ０２２、ＡＨ０２３、ＡＨ０２７、ＡＨ０３４、ＡＨ０４４、ＡＨ０４７及びＰｒｏｔｅａｓｅ　Ｍから選択され

る、態様１）、３）又は４）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００４１】
８）　さらなる態様は、上記ヒドロラーゼが、ＡＨ０１８、ＡＨ０２３、ＡＨ０３４及びＰｒｏｔｅａｓｅ　Ｍから選択される、態様１）、３）又は４）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００４２】
９）　さらなる態様は、上記ヒドロラーゼがＰｒｏｔｅａｓｅ　Ｍである、態様１）、３）又は４）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００４３】
Ｐｒｏｔｅａｓｅ　Ｍ（特にＰｒｏｔｅａｓｅ　Ｍ－ＳＤ）は、Ａｍａｎｏ　Ｅｎｚｙｍｅ（特にＡｍａｎｏ　Ｅｎｚｙｍｅ　Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ、宿遷市、江蘇省、中国）から市販されており、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ　ｏｒｙｚａｅから発酵により得られ、高いプロテアーゼ及びペプチダーゼ活性を有する。Ｐｒｏｔｅａｓｅ　Ｍ－ＳＤは噴霧乾燥（ｓｐｒａｙ－ｄｒｉｅｄ）Ｐｒｏｔｅａｓｅ　Ｍを意味する。
【００４４】
１０）　さらなる態様は、上記方法が、少なくとも８５％の鏡像体過剰率（ｅｅ）を有する式（Ｉ）の化合物を与える、態様１）～９）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００４５】
１１）　さらなる態様は、上記方法が、少なくとも９６％の鏡像体過剰率（ｅｅ）を有する式（Ｉ）の化合物を与える、態様１）～９）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００４６】
１２）　さらなる態様は、上記方法が、少なくとも９９％の鏡像体過剰率（ｅｅ）を有する式（Ｉ）の化合物を与える、態様１）～９）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００４７】
１３）　さらなる態様は、R^1及びR^2が、互いに独立に、メチル、エチル又はｎ－プロピル（特に、メチル又はエチル）を表す、態様１）～１２）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００４８】
１４）　さらなる態様は、R^1及びR^2が、メチル及びエチルから選択される同じアルキル基を表す、態様１）～１２）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００４９】
１５）　さらなる態様は、R^1及びR^2が、いずれもエチルを表す、態様１）～１２）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００５０】
１６）　さらなる態様は、R^3がメチル又はエチルを表す、態様１）～１５）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００５１】
１７）　さらなる態様は、R^3がエチルを表す、態様１）～１５）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００５２】
１８）　さらなる態様は、上記反応（酵素による分割）が水溶液中で行われる、態様１）～１７）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００５３】
上記酵素による分割は、唯一の溶媒としての水中で（特に精製水中で）、又は、水と適切な有機溶媒（特に、ＭＴＢＥ、ＤＭＳＯ又はトルエン）の溶媒混合物中で行ってよい。有機溶媒の添加により、溶液の粘性が減少するという有益な効果が得られる。
【００５４】
１９）　さらなる態様は、上記反応（酵素による分割）が、ＭＴＢＥ、ＤＭＳＯ、トルエン及びこれらの任意の混合物から選択される有機溶媒と水の混合物中で行われる、態様１）～１７）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００５５】
２０）　さらなる態様は、上記反応（酵素による分割）が、ＭＴＢＥ、ＤＭＳＯ及びトルエンから選択される有機溶媒と水の混合物中で行われる、態様１）～１７）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００５６】
２１）　さらなる態様は、上記反応（酵素による分割）が、水とＭＴＢＥの混合物中で行われる、態様１）～１７）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００５７】
２２）　さらなる態様は、上記有機溶媒の量が０％から２０％ｖ／ｖの間である、態様１８）～２１）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００５８】
上記有機溶媒の量の下限は、０％ｖ／ｖ、３％ｖ／ｖ及び５％ｖ／ｖであり、上限は、２０％ｖ／ｖ、１５％ｖ／ｖ及び１０％ｖ／ｖである。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、下限と上限のすべての組み合わせが本明細書中に具体的に開示されていることになる。上記有機溶媒の量は、５％から１５％ｖ／ｖの間であることが好ましい。
【００５９】
２３）　さらなる態様は、上記反応（酵素による分割）が、２５℃の水中において、５．２から８．４の間のｐＫａ値を有するバッファーの存在下で行われる、態様１８）～２２）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００６０】
　上記バッファーのｐＫａ値の下限は、５．２、５．５及び６．２であり、上限は、８．４、７．９及び７．４である。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、下限と上限のすべての組み合わせが本明細書中に具体的に開示されていることになる。好ましくは、上記バッファーは、リン酸バッファー及び炭酸塩バッファー（ｃａｒｂｏｎａｔｅ　ｂｕｆｆｅｒ）から選択される。特に好ましくはリン酸バッファーである。
【００６１】
２４）　さらなる態様は、上記反応（酵素による分割）が５．０から８．０の間のｐＨ値にて行われる、態様１８）～２３）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００６２】
上記ｐＨ値の下限は、５．０、６．０、６．５及び６．７であり、上限は、８．０、７．４、７．０及び６．９である。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、下限と上限のすべての組み合わせが本明細書中に具体的に開示されていることになる。好ましくは、上記ｐＨ値は６．５から７．０の間であり、特に６．７から６．９の間である。
【００６３】
２５）　さらなる態様は、上記溶液のｐＨ値が、上記反応（酵素による分割）の間、塩基の添加によりプラス／マイナス０．２（好ましくは０．１）の範囲内に維持される、態様１８）～２４）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００６４】
　上記塩基は、連続的に（ｓｅｑｕｅｎｔｉａｌｌｙ）又は継続的に（ｃｏｎｔｉｎｕｏｕｓｌｙ）反応混合物に加えてよい。好ましくは、上記塩基は、水溶液として、特に炭酸カリウムの水溶液として添加される。上記溶液のｐＨ値は、６．６から７．０の間（最も好ましくは、６．７から６．９の間）の範囲内に維持されることが好ましい。
【００６５】
２６）　さらなる態様は、上記反応（酵素による分割）が１０℃から６０℃の間の温度にて行われる、態様１）～２５）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００６６】
　上記反応温度の下限は、１０℃、１５℃、２０℃及び２５℃であり、上限は、６０℃、４０℃、３３℃及び３０℃である。各下限は各上限と組み合わせることができるものとす

る。従って、下限と上限のすべての組み合わせが本明細書中に具体的に開示されていることになる。好ましくは、上記反応温度は、２０℃から３３℃の間、特に２５℃から３０℃の間である。

【００６７】

２７）　さらなる態様は、上記反応（酵素による分割）が、０．０５％から１００％の間の酵素負荷（ｅｎｚｙｍｅ　ｌｏａｄｉｎｇ）で行われる、態様１）～２６）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００６８】

「酵素負荷」という用語は、酵素の量と基質の使用量、すなわち式（ＩＩ）の化合物の使用量の重量比を意味する。例えば、１％の酵素負荷は、１ｇの式（ＩＩ）の化合物当たり、反応において１０ｍｇの酵素が使用されることを意味する。酵素負荷の下限は、０．０５％、０．２％、０．５％及び０．８％であり、上限は、１００％、２０％、１０％及び２％である。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、下限と上限のすべての組み合わせが本明細書中に具体的に開示されていることになる。好ましくは、上記酵素負荷は、０．２％から１０％の間であり、特に０．５％から２．０％の間である。

【００６９】

２８）　さらなる態様は、上記反応（酵素による分割）が、反応混合物中における、水１リットル（Ｌ）当たり５．０ｇの基質から水１リットル（Ｌ）当たり３００ｇの基質の間の基質負荷（ｓｕｂｓｔｒａｔｅ　ｌｏａｄｉｎｇ）で行われる、態様１）～２７）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００７０】

「基質負荷」という用語は、反応混合物中のリットルで表した水の体積当たりの、使用した基質のグラム量、すなわち使用した式（ＩＩ）の化合物のグラム量を意味する。疑義を避けるために、反応の開始における水の体積のみが考慮され、ｐＨ値を一定に維持するために、反応の過程で塩基とともに加えられる水の体積は考慮されない。基質負荷の下限は、水１Ｌ当たり５．０ｇの基質、水１Ｌ当たり２０ｇの基質及び水１Ｌ当たり１００ｇの基質であり、上限は、水１Ｌ当たり３００ｇの基質、水１Ｌ当たり２２０ｇの基質及び水１Ｌ当たり１５０ｇの基質である。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、下限と上限のすべての組み合わせが本明細書中に具体的に開示されていることになる。好ましくは、上記基質負荷は、水１Ｌ当たり２０ｇの基質から水１Ｌ当たり２２０ｇの基質の間である。

【００７１】

２９）　さらなる態様は、二価金属カチオンの塩（特に二価金属カチオンの塩化物塩）を反応混合物に加える、態様１）～２８）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００７２】

二価金属カチオンの好ましい塩は、$ZnCl_2$、$FeCl_2$、$MnSO_4$、$CoCl_2$、$MgCl_2$、$CaCl_2$及び$NiCl_2$（特に、$ZnCl_2$、$FeCl_2$及び$MnSO_4$）である。上記塩は、０．５ｍＭから５．０ｍＭの間の（特に１．０ｍＭから３．０ｍＭの間の）濃度で使用してよい。

【００７３】

３０）　さらなる態様は、上記反応（酵素による分割）の反応時間が５時間から３６時間の間である、態様１）～２９）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００７４】

「反応時間」という用語は、反応混合物への最後の試薬の添加から、（例えば上記反応混合物の有機溶媒による抽出による）後処理手順の開始までの間の時間を意味する。反応時間の下限は、５時間、１０時間及び１８時間であり、上限は、３６時間、２８時間及び２４時間である。各下限は各上限と組み合わせることができるものとする。従って、下限と上限のすべての組み合わせが本明細書中に具体的に開示されていることになる。

【００７５】

３１）　さらなる態様は、上記反応（酵素による分割）の反応時間が、１０時間から２８時間の間である、態様３０）に従う方法に関する。

【００７６】

３２）　さらなる態様は、塩基の水溶液（特に炭酸カリウム水溶液）を加えて、ｐＨ値を７．４から９．０の間に（特に７．５から８．５の間に、とりわけ７．６から８．０の間に）調整する工程；有機溶媒（特にＭＴＢＥ）を加える工程；有機層と水層を分離する工程；酸の水溶液（特に塩酸）を上記水層に加えて、ｐＨ値を１．０から４．０の間（特に１．２から２．０の間、とりわけ１．４から１．６の間）に調整する工程；及び沈殿した式（Ｉ）の化合物を単離する工程を有する方法による反応混合物の後処理を有する、態様１）～３１）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００７７】

３３）　さらなる態様は、２－プロパノールから式（Ｉ）の化合物を再結晶化するさらなる工程を有する、態様１）～３２）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００７８】

（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）－プロパン酸は、メタノール、エタノール、２－プロパノール又はこれらの任意の混合物から選択される溶媒から再結晶化してよい。再結晶化溶液は最大で２０％ｗ／ｗの水を含んでよい。好ましくは、再結晶化溶液は５％ｗ／ｗ未満の水を含む。水の存在により収率が低下するため、再結晶化における水含量は可能な限り少ないことが好ましい。再結晶化により、タンパク質（酵素）含量を減少させるという利点が得られる。

【００７９】

「メタノール、エタノール、２－プロパノール又はこれらの任意の混合物から選択される溶媒」という文節は、上記溶媒が、メタノール、エタノール、２－プロパノール、又は、メタノール、エタノール及び２－プロパノールの２若しくは３種の混合物であることを意味する。上記溶媒が混合物である場合には、上記溶媒が、メタノール、エタノール及び２－プロパノールの２種の混合物であることが好ましい。

【００８０】

３４）　さらなる態様は、結晶形（Ｉ）の（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）－プロパン酸を与える、態様１）～３３）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００８１】

３５）　さらなる態様は、結晶形（Ｉ）の（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸が、粉末Ｘ線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角２θ：９．８°、１０．３°及び１７．５°におけるピークの存在により特徴づけられる、態様３４）に従う方法に関する。

【００８２】

３６）　さらなる態様は、結晶形（Ｉ）の（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸が、粉末Ｘ線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角２θ：９．８°、１０．３°、１６．２°、１７．５°及び２７．３°におけるピークの存在により特徴づけられる、態様３４）に従う方法に関する。

【００８３】

３７）　さらなる態様は、結晶形（Ｉ）の（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸が、粉末Ｘ線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角２θ：９．８°、１０．３°、１２．５°、１６．２°、１７．５°、２０．７°、２２．４°、２４．２°、２４．７°及び２７．３°におけるピークの存在により特徴づけられる、態様３４）に従う方法に関する。

【００８４】

３８）　さらなる態様は、結晶形（Ｉ）の（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸が、図２に示す重量測定蒸気吸着プロファイル（吸着サイクル）を本質的に示すことにより特徴づけられ、上記重量測定

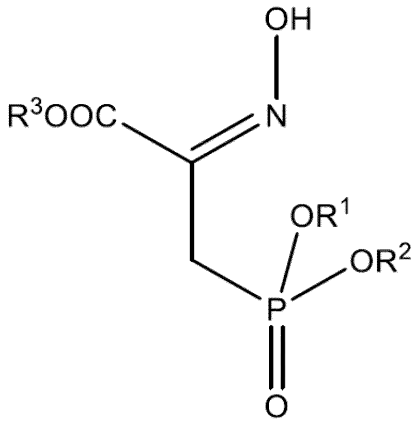
蒸気吸着プロファイルが２５℃にて測定される、態様３４）～３７）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００８５】

３９）　さらなる態様は、式（ＩＩＩ）の化合物

【００８６】

【化１０】



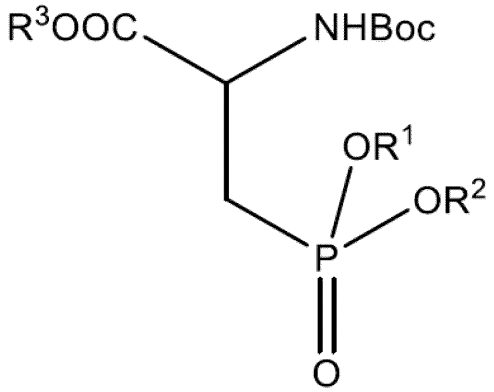
式(III)

【００８７】

を、パラジウム炭素（ｐａｌｌａｄｉｕｍ　ｏｎ　ｃｈａｒｃｏａｌ）及びBoc_2Oの存在下で、水素と反応させて、式（ＩＩ）の化合物

【００８８】

【化１１】



式(II)

【００８９】

（式中、R^1及びR^2は、互いに独立に、（C_{1-4}）アルキル（特にエチル）を表し、R^3は、メチル、エチル又はｎ－プロピル（特にエチル）を表す。）を得る工程をさらに有する、態様１）～３８）のいずれか１つに従う方法に関する。

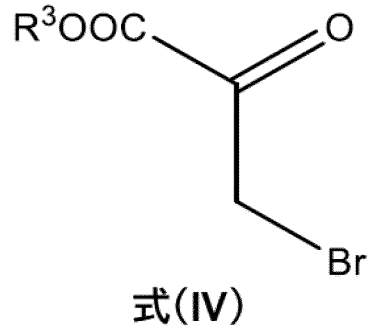
【００９０】

４０）　さらなる態様は、R^1、R^2及びR^3がエチルを表す、態様３９）に従う方法に関する。

【００９１】

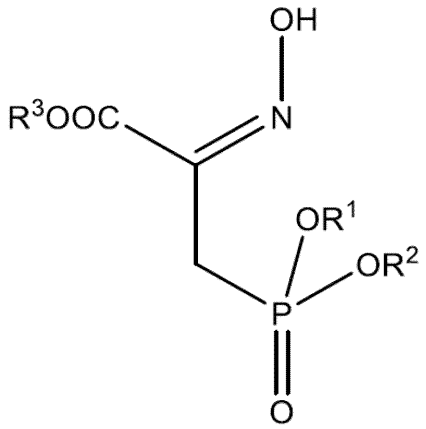
４１）　さらなる態様は、メタノール、エタノール及び２－プロパノールから選択される溶媒（特にエタノール）中で行われる、態様３９）又は４０）のいずれか１つに従う方法に関する。

【００９２】
４２）　さらなる態様は、上記水素化が５０℃から７０℃の間の（特に５５℃から６５℃の間の）温度にて行われる、態様３９）～４１）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００９３】
４３）　さらなる態様は、式（ＩＶ）の化合物
【００９４】
【化１２】



式(IV)

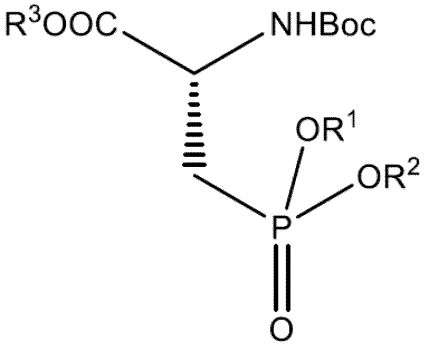
【００９５】
を、ヒドロキシルアミン塩酸塩及び亜リン酸トリアルキル（特に亜リン酸トリエチル）と順次反応させて、式（ＩＩＩ）の化合物
【００９６】
【化１３】



式(III)

（式中、R^1及びR^2は、互いに独立に、（C_{1-4}）アルキル（特にエチル）を表し、R^3は、メチル、エチル又はｎ－プロピル（特にエチル）を表す。）を得る工程をさらに有する、態様１）～４２）のいずれか１つに従う方法に関する。
【００９７】
４４）　さらなる態様は、R^1、R^2及びR^3がエチルを表す、態様４３）に従う方法に関する。
【００９８】
４５）　さらなる態様は、式（Ｖ）の化合物
【００９９】

【化１４】

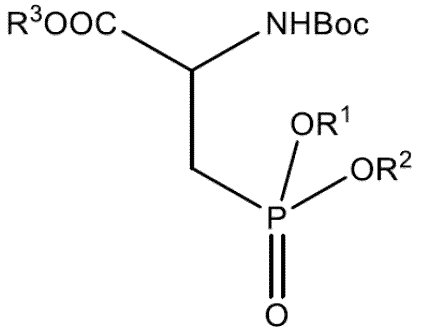


式(V)

を、塩基（特にＮａＯＥｔ）と反応させて、式（ＩＩ）の化合物

【０１００】

【化１５】



式(II)

（式中、R^1及びR^2は、互いに独立に、（C_{1-4}）アルキル（特にエチル）を表し、R^3は、メチル、エチル又はｎ－プロピル（特にエチル）を表す。）を得る工程をさらに有し；

式（Ｖ）の化合物が少なくとも８０％の鏡像体過剰率（ｅｅ）を有し、式（ＩＩ）の化合物が１０％未満の（特に２％又はそれ未満の）鏡像体過剰率（ｅｅ）を有する；態様１）～４４）のいずれか１つに従う方法に関する。

【０１０１】

本明細書に、特に態様１）～３１）に開示される、式（ＩＩ）の化合物の酵素による分割は、（粗製反応混合物の後処理の前に）式（Ｉ）の化合物（特に、（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸）と式（Ｖ）の化合物（特に、（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）プロパン酸エチル）の混合物を生成させる。酸とエステルの上記粗製混合物は、抽出；１つの成分の沈殿又はクロマトグラフィー等の適した任意の方法により分離してよい。特に、酸とエステルの上記粗製混合物は、７．４より高いｐＨ値を有する（上記酸を含む）水層と（上記エステルを含む）有機層との間の分画により分離してよい。分画／抽出のための好ましい有機溶媒はエーテルであり、特にＭＴＢＥである。上記エステル（特に（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）－プロパン酸エチル）は、抽出物からの有機溶媒の除去により単離してよく、塩基を用いた再利用手順において使用して、ラセミ体の式（ＩＩ）の化合物（特に２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）プロパン酸エチル）を得てもよく、これは酵素による分割において再び使用してよい。

【０１０２】
４６）　さらなる態様は、式（Ｖ）の化合物の鏡像体過剰率（ｅｅ）が少なくとも９０％（特に少なくとも９６％）である、態様４５）に従う方法に関する。
【０１０３】
４７）　さらなる態様は、４％未満の（特に２％又はそれ未満の）鏡像体過剰率（ｅｅ）を有する式（ＩＩ）の化合物を与える、態様４５）又は４６）のいずれか１つに従う方法に関する。
【０１０４】
４８）　さらなる態様は、R^1及びR^2が、互いに独立に、メチル、エチル又はｎ－プロピル（特に、メチル又はエチル）を表す、態様４５）～４７）のいずれか１つに従う方法に関する。
【０１０５】
４９）　さらなる態様は、R^1及びR^2が、メチル及びエチルから選択される同じアルキル基を表す、態様４５）～４７）のいずれか１つに従う方法に関する。
【０１０６】
５０）　さらなる態様は、R^1及びR^2が、いずれもエチルを表す、態様４５）～４７）のいずれか１つに従う方法に関する。
【０１０７】
５１）　さらなる態様は、R^3がメチル又はエチルを表す、態様４５）～５０）のいずれか１つに従う方法に関する。
【０１０８】
５２）　さらなる態様は、R^3がエチルを表す、態様４５）～５０）のいずれか１つに従う方法に関する。
【０１０９】
５３）　さらなる態様は、上記反応（ラセミ化）が、ジエチルエーテル、ＭＴＢＥ、ＴＨＦ又は２－メチル－テトラヒドロフランから選択される溶媒中で行われる、態様４５）～５２）のいずれか１つに従う方法に関する。
【０１１０】
５４）　さらなる態様は、上記反応（ラセミ化）がＭＴＢＥ中で行われる、態様４５）～５２）のいずれか１つに従う方法に関する。
【０１１１】
５５）　さらなる態様は、上記塩基が、ナトリウムエトキシド（ＮａＯＥｔ）及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ＫＯｔＢｕ）から選択される（特にナトリウムエトキシドである）、態様４５）～５４）のいずれか１つに従う方法に関する。
【０１１２】
５６）　さらなる態様は、上記塩基が、ナトリウムエトキシド（ＮａＯＥｔ）のエタノール中の溶液である、態様４５）～５４）のいずれか１つに従う方法に関する。
【０１１３】
５７）　さらなる態様は、上記塩基の量が、式（Ｖ）の化合物の量に対して、０．１ｅｑから１．０ｅｑの間（特に０．４ｅｑから０．８ｅｑの間、とりわけ０．５ｅｑから０．７ｅｑの間）である、態様５５）～５６）のいずれか１つに従う方法に関する。
【０１１４】
５８）　さらなる態様は、上記反応（ラセミ化）が、０℃から３０℃の間（特に０℃及び１０℃の間、とりわけ０℃及び５℃の間）の反応温度にて行われる、態様４５）～５７）のいずれか１つに従う方法に関する。
【０１１５】
５９）　さらなる態様は、上記反応（ラセミ化）の反応混合物における水含量が≦０．５％ｖ／ｖ（特に≦０．２％ｖ／ｖ、とりわけ≦０．１％ｖ／ｖ）である、態様４５）～５８）のいずれか１つに従う方法に関する。
【０１１６】

６０）　本発明の別の態様は、粉末Ｘ線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角２θ：９．８°、１０．３°及び１７．５°におけるピークの存在により特徴づけられる、（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸の結晶形（結晶形（Ｉ））に関する。

【０１１７】

態様６０）に従う結晶形は遊離形（非塩形）の「化合物」を包含するものとする。さらに、当該結晶形は、非配位及び／又は配位溶媒（特に、非配位及び／又は配位水）を含有してよい。配位溶媒（特に配位水）は、本明細書において、結晶性溶媒和物（特に結晶性水和物）についての用語として使用される。疑義を避けるために、本出願において、「結晶性水和物」という用語は、化学量論的（ｓｔｏｉｃｈｉｏｍｅｔｒｉｃ）及び非化学量論的水和物（特に化学量論的水和物）を包含する。同様に、非配位溶媒は、本明細書において、物理吸着又は物理補足溶媒についての用語として使用される（Ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ ｉｎ ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｉｎｄｕｓｔｒｙ（Ｅｄ．Ｈｉｌｆｉｋｅｒ、ＶＣＨ、２００６）、Ｃｈａｐｔｅｒ ８：Ｕ．Ｊ．Ｇｒｉｅｓｓｅｒ：Ｔｈｅ Ｉｍｐｏｒｔａｎｃｅ ｏｆ Ｓｏｌｖａｔｅｓによる定義）。

【０１１８】

６１）　本発明の別の態様は、粉末Ｘ線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角２θ：９．８°、１０．３°、１６．２°、１７．５°及び２７．３°におけるピークの存在により特徴づけられる、態様６０）に従う（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸の結晶形（結晶形（Ｉ））に関する。

【０１１９】

６２）　本発明の別の態様は、粉末Ｘ線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角２θ：９．８°、１０．３°、１２．５°、１６．２°、１７．５°、２０．７°、２２．４°、２４．２°、２４．７°及び２７．３°におけるピークの存在により特徴づけられる、態様６０）に従う（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸の結晶形（結晶形（Ｉ））に関する。

【０１２０】

６３）　本発明の別の態様は、図１に示す粉末Ｘ線回折パターンを本質的に示す、態様６０）～６２）のいずれか１つに従う（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸の結晶形（結晶形（Ｉ））に関する。

【０１２１】

６４）　本発明の別の態様は、ＤＳＣにより測定される約１８０℃における（特に１８０℃±１℃における、とりわけ１８０℃における）吸熱ピークにより特徴づけられる、態様６０）～６３）のいずれか１つに従う（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸の結晶形（結晶形（Ｉ））に関する。

【０１２２】

６５）　本発明の別の態様は、図２に示す重量測定蒸気吸着プロファイルを本質的に示し、上記重量測定蒸気吸着プロファイルが２５℃にて測定される、態様６０）～６４）のいずれか１つに従う（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸の結晶形（結晶形（Ｉ））に関する。

【０１２３】

６６）　本発明の別の態様は、粉末Ｘ線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角２θ：１０．２°、１１．３°及び２２．７°におけるピークの存在により特徴づけられる、３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルの結晶形（結晶形（Ａ））に関する。

【０１２４】

態様６６）に従う結晶形は、遊離形（非塩形）の３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルを包含するものとする。さらに、当該結晶形は、

非配位及び／又は配位溶媒（特に、非配位及び／又は配位水）を含有してよい。配位溶媒（特に配位水）は、本明細書において、結晶性溶媒和物（特に結晶性水和物）についての用語として使用される。疑義を避けるために、本出願において、「結晶性水和物」という用語は、化学量論的及び非化学量論的水和物（特に化学量論的水和物）を包含する。同様に、非配位溶媒は、本明細書において、物理吸着又は物理補足溶媒についての用語として使用される（Ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ ｉｎ ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｉｎｄｕｓｔｒｙ（Ｅｄ．Ｒ．Ｈｉｌｆｉｋｅｒ、ＶＣＨ、２００６）、Ｃｈａｐｔｅｒ ８：Ｕ．Ｊ．Ｇｒｉｅｓｓｅｒ：Ｔｈｅ Ｉｍｐｏｒｔａｎｃｅ ｏｆ Ｓｏｌｖａｔｅｓによる定義）。

【０１２５】

６７） 本発明の別の態様は、粉末Ｘ線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角２θ：１０．２°、１１．３°、１３．２°、２２．７°及び２２．９°におけるピークの存在により特徴づけられる、態様６６）に従う３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルの結晶形（結晶形（Ａ））に関する。

【０１２６】

６８） 本発明の別の態様は、粉末Ｘ線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角２θ：１０．２°、１１．３°、１３．２°、１３．８°、１５．２°、２０．５°、２２．７°、２２．９°、２５．３°及び２６．６°におけるピークの存在により特徴づけられる、態様６６）に従う３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルの結晶形（結晶形（Ａ））に関する。

【０１２７】

６９） 本発明の別の態様は、図４に示す粉末Ｘ線回折パターンを本質的に示す、態様６６）～６８）のいずれか１つに従う３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルの結晶形（結晶形（Ａ））に関する。

【０１２８】

７０） 本発明の別の態様は、粉末Ｘ線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角２θ：１０．９°、１９．５°及び２７．２°におけるピークの存在により特徴づけられる、３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルの結晶形（結晶形（Ｂ））に関する。

【０１２９】

態様７０）に従う結晶形は、遊離形（非塩形）の３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルを包含するものとする。さらに、当該結晶形は、非配位及び／又は配位溶媒（特に、非配位及び／又は配位水）を含有してよい。配位溶媒（特に配位水）は、本明細書において、結晶性溶媒和物（特に結晶性水和物）についての用語として使用される。疑義を避けるために、本出願において、「結晶性水和物」という用語は、化学量論的及び非化学量論的水和物（特に化学量論的水和物）を包含する。同様に、非配位溶媒は、本明細書において、物理吸着又は物理補足溶媒についての用語として使用される（Ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ ｉｎ ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｉｎｄｕｓｔｒｙ（Ｅｄ．Ｒ．Ｈｉｌｆｉｋｅｒ、ＶＣＨ、２００６）、Ｃｈａｐｔｅｒ ８：Ｕ．Ｊ．Ｇｒｉｅｓｓｅｒ：Ｔｈｅ Ｉｍｐｏｒｔａｎｃｅ ｏｆ Ｓｏｌｖａｔｅｓによる定義）。

【０１３０】

７１） 本発明の別の態様は、粉末Ｘ線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角２θ：１０．９°、１８．２°、１９．５°、２７．２°及び２９．５°におけるピークの存在により特徴づけられる、態様７０）に従う３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルの結晶形（結晶形（Ｂ））に関する。

【０１３１】

７２） 本発明の別の態様は、粉末Ｘ線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角２θ：１０．９°、１８．２°、１９．５°、１９．８°、２５．３°、２７．２°、２９．５°、３３．０°、３４．７°及び３６．９°におけるピークの存在により特徴づけられる、

態様７０）に従う３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルの結晶形（結晶形（Ｂ））に関する。

【０１３２】

７３）　本発明の別の態様は、図５に示す粉末Ｘ線回折パターンを本質的に示す、態様７０）～７２）のいずれか１つに従う３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルの結晶形（結晶形（Ｂ））に関する。

【０１３３】

いかなる疑義をも避けるために、上記態様の１つが、「粉末Ｘ線回折ダイアグラムにおける、以下の屈折角２θにおけるピーク」に言及する場合は常に、当該粉末Ｘ線回折ダイアグラムは、Ｋα２を除去することなく、結合Ｃｕ　Ｋα１及びＫα２照射（ｃｏｍｂｉｎｅｄ　Ｃｕ　Ｋα１　ａｎｄ　Ｋα２　ｒａｄｉａｔｉｏｎ）を用いて得られたものであり；そして本明細書で提供される２θ値の精度は＋／－０．１～０．２°の範囲内であることが理解されるべきである。特に、本発明の態様及び請求項中でピークに対する屈折角２シータ（２θ）を特定する場合、記載された上記２θ値は、当該値マイナス０．２°から当該値プラス０．２°（２θ＋／－０．２°）の間；そして好ましくは当該値マイナス０．１°から当該値プラス０．１°（２θ＋／－０．１°）の間と理解されるべきである。

【０１３４】

例えば、粉末Ｘ線回折ダイアグラムにおけるピークの存在を定義する場合、通常の方法は、Ｓ／Ｎ比（Ｓ＝シグナル、Ｎ＝ノイズ）の点からこれを行うことである。この定義に従えば、粉末Ｘ線回折ダイアグラムにピークが存在しなければならないと述べる場合、粉末Ｘ線回折ダイアグラムのピークは、ｘ（ｘは１より大きい数値である。）より大きい、通常は２より大きい、特に３より大きいＳ／Ｎ比（Ｓ＝シグナル、Ｎ＝ノイズ）を持つことにより定義されるものと理解される。

【０１３５】

結晶形が、それぞれ図１、４又は５に表される粉末Ｘ線回折パターンを本質的に示す、という記載の文脈において、「本質的に」という用語は、当該図に表されるダイアグラムの少なくとも主要なピーク、すなわち、ダイアグラムにおける最も強いピークと比べ、２０％を超える、特に１０％を超える相対強度を有するピークが存在しなければならないことを意味する。しかしながら、粉末Ｘ線回折技術の当業者は、粉末Ｘ線回折ダイアグラムの相対強度が、好ましい配向効果に起因する強い強度変動に付され得ることを認識しているはずである。

【０１３６】

<u>本明細書で使用される略語及び用語</u>

<u>略語：</u>

下記の略語が本明細書及び実施例を通じて使用される：

Ａｃ	アセチル
ＡｃＣＮ	アセトニトリル
ＡｃＯＨ	酢酸
（Ｌ－）Ａｌａ	（Ｌ－）アラニン
ａｑ	水性
Ｂｏｃ	ｔｅｒｔ．－ブチルオキシカルボニル
ＤＳＣ	示差走査熱量測定
ｅｅ	鏡像体過剰率
ｅｑ．	当量
Ｅｔ	エチル
ＥｔＯＨ	エタノール
ＧＶＳ	重量測定蒸気吸着
ｈ	時間
ＨＰＬＣ	高速液体クロマトグラフィー

ＩＰＡ　　２－プロパノール
ＪＴ　　ジャケット温度
Ｍ　　モル濃度（ｍｏｌａｒｉｔｙ／ｍｏｌａｒ　ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｉｏｎ）
Ｍｅ　　メチル
ｍｉｎ　　分
ＭＴＢＥ　　メチル　ｔｅｒｔ－ブチルエーテル
ＮａＯＥｔ　　ナトリウムエトキシド
ＰＤＡ　　フォトダイオードアレイ検出器
ＲＢＦ　　丸底フラスコ
ｒｐｍ　　分当たりの回転数
ｒｔ　　保持時間
ＲＴ　　室温
ＴＨＦ　　テトラヒドロフラン
ＴＦＡ　　トリフルオロ酢酸
ｖｏｌ　　１ｖｏｌは、関連する出発物質１ｋｇ当たり１Ｌの溶媒を意味する
％ａ／ａ　　面積比により決定されたパーセント

【０１３７】

実験の項

粉末Ｘ線回折分析（ＸＲＰＤ）

粉末Ｘ線回折パターンは、反射モード（結合２シータ／シータ）で作動するＬｙｎｘｅｙｅ検出器を備えたＢｒｕｋｅｒ　Ｄ８　ＡｄｖａｎｃｅＸ線回折計上で収集した。典型的には、Ｃｕ－Ｘ－線チューブを４０ｋＶ／４０ｍＡで走査させた。３～５０°の２θの走査範囲にわたって、０．０２°（２θ）のステップサイズ及びステップ当たり０．０４秒のステップタイムを適用した。発散スリットは、ｆｉｘｅｄ　ｓａｍｐｌｅ　ｉｌｌｕｍｉｎａｔｉｏｎ（可変スリットサイズ（ｖａｒｉａｂｌｅ　ｓｌｉｔ　ｓｉｚｅ））に設定し、散乱防止スリット（ａｎｔｉｓｃａｔｔｅｒ　ｓｌｉｔ）は０．３°に設定した。粉末を、０．５ｍｍの深さのシリコン単結晶サンプルホルダー内にわずかにプレスし、測定の間、試料をそれ自体のプレイン中で回転させた。回折データは、Ｃｕ　Ｋα（λ＝１．５４１８Å）照射を用いてレポートされる。これまでに記録された粉末Ｘ線回折パターンが一般的にそうであるように、本明細書で提供される２θ値の精度は、＋／－０．１～０．２°の範囲内である。

【０１３８】

示差走査熱量測定（ＤＳＣ）

ＤＳＣデータは、３４ポジションのオートサンプラーを備えたＭｅｔｔｌｅｒ　Ｔｏｌｅｄｏ　ＳＴＡＲｅ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＤＳＣ３モジュール、セラミックセンサー付きの測定用セル及びＳＴＡＲ　ソフトウェア　ｖｅｒｓｉｏｎ　１６．００ｂ）上で収集した。装置は、インジウム標品を用いてエネルギー及び温度について校正した。典型的には、１～５ｍｇの各試料を、自動的に削孔されるアルミニウムパン内で、特に断らない限り、－２０℃から２５０℃に、１０℃　ｍｉｎ$^{-1}$で加熱した。試料上で窒素パージを２０ｍＬ　ｍｉｎ$^{-1}$で維持した。融点についてピーク温度をレポートする。

【０１３９】

重量測定蒸気吸着（ＧＶＳ）分析

測定は、２５℃においてステッピングモードで作動するマルチサンプル装置ＳＰＳ－１００ｎ（ＰｒｏＵｍｉｄ　ＧｍｂＨ、ウルム、ドイツ）上で行った。予め規定された湿度プログラム（４０－０－９５－４０％ＲＨ、５％ΔＲＨのステップを適用し、各ステップ毎に最大２４時間の平衡化時間を設けた。）を開始する前に、試料を４０％ＲＨで平衡化した。各試料を約２０～３０ｍｇ使用した。吸湿性の分類は、Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ　Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ　Ｇｕｉｄｅ（１９９９、８６頁）に従って行い、例えば、非吸湿性：質量増加が０．２％ｍａｓｓ／ｍａｓｓ未満；わずかに吸湿性：質量増加が２％未満かつ０．２％ｍａｓｓ／ｍａｓｓ以上；吸湿性：質量増加が１５％未満

かつ２％ｍａｓｓ／ｍａｓｓ以上とする。最初の吸着スキャンにおける４０％相対湿度と８０％相対湿度との間の質量変化を考慮する。

【０１４０】

高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）

ＨＰＬＣ（方法１）：

ＨＰＬＣシステム：　Ａｇｉｌｅｎｔ　１２６０シリーズシステム

流速：　１．０ｍＬ／ｍｉｎ

カラム温度：　３０℃

オートサンプラー温度：　ＲＴ

注入体積：　５μＬ

カラム：　Ｚｏｒｂａｘ　ＳＢ－Ａｑ、１５０ｘ４．６ｍｍ、３．５μｍ検

出波長（ＵＶ）：　２１０ｎｍ

溶媒Ａ：　１０ｍＭ　K_2HPO_4水溶液（８５％リン酸でｐＨ７．０に調整）

溶媒Ｂ：　ＡｃＣＮ

【０１４１】

【表１】

勾配：

時間（ｍｉｎ）	%溶媒Ａ	%溶媒Ｂ
０．０	９０	１０
２０．０	３０	７０
２０．１	９０	１０
２５．０	９０	１０

【０１４２】

ＨＰＬＣ（方法２）：

ＨＰＬＣシステム：　Ａｇｉｌｅｎｔ　１２６０シリーズシステム

流速：　１．０ｍＬ／ｍｉｎ

カラム温度：　３０℃

オートサンプラー温度：　ＲＴ

注入体積：　５μＬ

カラム：　Ｚｏｒｂａｘ　ＳＢ－Ａｑ、１５０ｘ４．６ｍｍ、３．５μｍ検

出波長（ＵＶ）：　２１０ｎｍ

溶媒Ａ：　１０ｍＭ　K_2HPO_4水溶液（８５％リン酸でｐＨ７．０に調整）

溶媒Ｂ：　ＡｃＣＮ

【０１４３】

【表２】

勾配：

時間（ｍｉｎ）	%溶媒Ａ	%溶媒Ｂ
０．０	９０	１０
２０．０	３０	７０
２５．０	３０	７０
２５．１	９０	１０
３３．０	９０	１０

【０１４４】

ＨＰＬＣ（方法３）：

ＨＰＬＣシステム：　Ａｇｉｌｅｎｔ　１２６０シリーズシステム

流速：　１．０ｍＬ／ｍｉｎ

カラム温度：　４０℃

オートサンプラー温度：　ＲＴ

注入体積：　５μＬ

カラム：　Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３、１５０ｘ４．６ｍｍ、３μｍ

検出波長（ＵＶ）：　２１５ｎｍ

溶媒Ａ：　H_3PO_4の水溶液（１％ｖ／ｖ）

溶媒Ｂ：　ＡｃＣＮ

【０１４５】

【表３】

勾配：

時間（ｍｉｎ）	%溶媒Ａ	%溶媒Ｂ
０．０	９５	５
２５．０	５０	５０
３０．０	１０	９０
３２．０	１０	９０
３２．１	９５	５
４０．０	９５	５

【０１４６】

キラルＨＰＬＣ：

キラルＨＰＬＣ（方法１）：

ＨＰＬＣシステム：　Ａｇｉｌｅｎｔ　１２６０シリーズシステム

流速：　　０．９ｍＬ／ｍｉｎ
カラム温度：　　２７℃
オートサンプラー温度：　ＲＴ
注入体積：　　２０μＬ
カラム：　　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ－３、２５０ｘ４．６ｍｍ、３μｍ検
出波長（ＵＶ）：　　２１５ｎｍ
ランタイム　　４５ｍｉｎ
移動相　　０．０５％ＴＦＡ－ＡｃＣＮ／０．０５％ＴＦＡ－H_2O＝３０／７０
キラルＨＰＬＣ（方法２）：
流速：　　１ｍＬ／ｍｉｎ
カラム温度：　　３５℃
試料温度：　　３５℃
注入体積：　　３０μＬ
カラム：　　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ、２５０ｘ４．６ｍｍ、５μｍ
検出波長（ＵＶ）：　　２２０ｎｍ
ランタイム　　４０ｍｉｎ
移動相　　ヘプタン中２０％ＥｔＯＨ（＋０．１％ＴＦＡ）
キラルＨＰＬＣ（方法３）：
流速：　　１ｍＬ／ｍｉｎ
カラム温度：　　２５℃
試料温度：　　２５℃
注入体積：　　３０μＬ
カラム：　　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ－３、２５０ｘ４．６ｍｍ、５μｍ検
出波長（ＰＤＡ）：　　２１５ｎｍ
ランタイム　　３２ｍｉｎ
移動相　　７０：３０　水（０．０５％ＴＦＡ）：CH_3CN（０．０５％ＴＦＡ）
実施例１：
３－ブロモ－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルの合成：
ヒドロキシルアミン塩酸塩（８１．４ｋｇ）及び水（４６０ｋｇ）を反応器中に仕込み、３－ブロモ－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルのシード（６９．０ｇ）を加えた。混合物を２０～２５℃にて０．５ｈ撹拌し、３－ブロモ－２－オキソプロパン酸エチル（２３０ｋｇ、１．０ｅｑ．）を２０～２５℃にて１ｈにわたって加えた。反応混合物を２～３ｈ撹拌し、トルエン（９０５ｋｇ）を加え、混合物を２０～２５℃にて４～５ｈ撹拌した。層を分離し、水（３６８ｋｇ）を有機層に加え、混合物を２０～２５℃にて０．５ｈ撹拌し、層を分離した。有機層を４５～５０℃（ジャケット温度）にて１．０～２．０ｖｏｌ．に濃縮し、４５～５０℃（内部温度）に温めた。３－ブロモ－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルのシード（１３８ｇ）を加え、混合物を４５～５０℃にて０．５ｈ撹拌し、ｎ－ヘプタン（８４０ｋｇ）を混合物に、４５～５０℃にて２～４ｈ以内に加えた。混合物を、６～８ｈ以内に０～５℃に冷却し、０～５℃にて４～５ｈ撹拌し、遠心した。固体をｎ－ヘプタン（８８．４ｋｇ）で洗浄し、真空下、３０～３５℃にて２４ｈ乾燥して、生成物（１３６ｋｇ）を得た。
【０１４７】
実施例２：
３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチルの合成：
亜リン酸トリエチル（１２９ｋｇ、１．２ｅｑ．）及びｎ－ヘプタン（２２３ｋｇ）を反応器中に仕込み、内部温度を７０～７５℃に調整した。３－ブロモ－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチル（１３６ｋｇ、１．０ｅｑ．）を酢酸イソプロピル（２８５ｋｇ）中に２０～２５℃にて溶解し、この溶液を、７０～７５℃にて２～４ｈかけてゆっくりと反応液に加えた。反応混合物を７０～７５℃にて１０～１２ｈ撹拌し、２０～２５℃に冷却した。３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチル

のシード（８１．３ｇ）を混合物に２０～２５℃にて加え、混合物を１～２ｈ撹拌し、ｎ－ヘプタン（４６１ｋｇ）を２０～２５℃にて１～２ｈかけて加えた。混合物を０～５℃に冷却し、２～３ｈ撹拌し、遠心した。得られた固体をｎ－ヘプタン（１８４ｋｇ）で洗浄し、真空下、２０～２５℃（ＪＴ）にて２４ｈ乾燥して、生成物（１５０ｋｇ）を得た。上記溶媒の正確な量、結晶化の過程の温度プロファイル及びシーディングに応じて、生成物が結晶形（Ａ）又は結晶形（Ｂ）のいずれかで得られる。

【０１４８】

【表４】

表１：　結晶形（Ａ）の3-(ジエトキシホスホリル)-2-(ヒドロキシイミノ)-プロパン酸エチルの特性データ

技術	データの要旨	備考
ＸＲＰＤ	結晶質	図４参照 図５参照
純度、ＨＰＬＣ（方法１）	９９．６％ ｒｔ＝８．３ｍｉｎ	

【０１４９】

実施例３：

２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸エチルの合成：

３－（ジエトキシホスホリル）－２－（ヒドロキシイミノ）プロパン酸エチル（１０５ｋｇ、１．０ｅｑ．）、ＥｔＯＨ（１５８ｋｇ）及びＴＨＦ中９０％Boc_2O（１１６ｋｇ、１．２ｅｑ）を、２０００Ｌオートクレーブ中に仕込んだ。２０％Ｐｄ／Ｃ（２．６２ｋｇ）とＥｔＯＨ（１３１ｋｇ）の混合物を容器内に調製し、オートクレーブ中に加えた。容器をＥｔＯＨ（１０５ｋｇ）で洗浄し、このＥｔＯＨをオートクレーブ中に加えた。オートクレーブ内の圧力を５０～１００ｍｂａｒに下げ、窒素で０．２ＭＰａに上昇させ、この過程を３回繰り返した。オートクレーブ内の圧力を５０～１００ｍｂａｒに下げた。次いで、オートクレーブ内の圧力を水素で０．２ＭＰａに上昇させ、０．０２ＭＰａに下げ、この過程を３回繰り返した。オートクレーブを０．５～１．０ｈ以内に０．４～０．５ＭＰａに加圧することにより、混合物を５５～６５℃に温めた。オートクレーブを１．４～１．５ＭＰａに加圧し、混合物を５５～６５℃にて１．０ｈ撹拌した。水素の供給を止め、混合物を２０～２５℃に冷却した。オートクレーブ内の圧力を０．０２ＭＰａに下げた。次いで、オートクレーブ内の圧力を窒素で０．２ＭＰａに上昇させ、０．０２ＭＰａに下げ、この過程を３回繰り返した。オートクレーブ内の圧力を水素で０．２ＭＰａに上昇させ、０．０２ＭＰａに下げ、この過程を３回繰り返した。オートクレーブを０．５～１．０ｈ以内に０．４～０．５ＭＰａに加圧することにより、混合物を５５～６５℃に温めた。オートクレーブを１．４～１．５ＭＰａに加圧し、混合物を５５～６５℃にて６．０ｈ撹拌した。水素の供給を止め、混合物を２０～２５℃に冷却した。オートクレーブ内の圧力を０．０２ＭＰａに下げた。次いで、オートクレーブ内の圧力を窒素で０．２ＭＰａに上昇させ、０．０２ＭＰａに下げ、この過程を３回繰り返した。オートクレーブ内の圧力を水素で０．２ＭＰａに上昇させ、０．０２ＭＰａに下げ、この過程を３回繰り返した。オートクレーブを０．５～１．０ｈ以内に０．４～０．５ＭＰａに加圧することにより、混合物を５５～６５℃に温めた。オートクレーブを１．４～１．５ＭＰａに加圧し、混合物を５５～６５℃にて４．０ｈ撹拌した。水素の供給を止め、混合物を２０～２５℃に冷却した。オートクレーブ内の圧力を０．０２ＭＰａに下げ、窒素で０．２ＭＰａに上昇させ、この過程を３回繰り返した。圧力を開放し、混合物をセライト（ｃｅｌｉｔｅ）を通してろ過した。ケークをＥｔＯＨ（１０５ｋｇ）で洗浄し、溶液を、４５～５５℃（ジャケット温度）にて濃縮乾固した。ＭＴＢＥ（２１０ｋｇ）を残渣に加え、混合

物を、４５～５５℃（ジャケット温度）にて濃縮乾固し、この工程を２回繰り返した。残渣をＭＴＢＥ（６８．３ｋｇ）中に溶解させ、溶液を、２０～３０℃にて０．５ｈ撹拌した。２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸エチルのＭＴＢＥ中の溶液は次の工程に使用した。ＨＰＬＣ（方法２）：ｒｔ＝１３．６ｍｉｎ。

【０１５０】

実施例４：

（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸の合成：

３０００Ｌの反応器中で、KH_2PO_4（１９．４ｋｇ）を２５～３０℃にて水（１４０３ｋｇ）に溶解させた。K_2CO_3水溶液（２０％）を、２５～３０℃にて混合物に加えて、ｐＨ値を６．７～６．９に調整した。別の容器中で、２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）プロパン酸エチル（２８１ｋｇ）を２５～３０℃にてＭＴＢＥ（１３５ｋｇ）中に溶解させ、上記反応器に加えた。容器をＭＴＢＥ（３０．９ｋｇ）で洗浄し、洗浄液を反応混合物に加えた。Ｐｒｏｔｅａｓｅ Ｍ－ＳＤ（３．１ｋｇ、噴霧乾燥形態のＰｒｏｔｅａｓｅ Ｍ、Ａｍａｎｏ）を水（３１．０ｋｇ）に溶解させ、混合物に２５～３０℃にて加えた。反応混合物を、２５～３０℃にて２４～３６ｈ撹拌し、K_2CO_3水溶液（２０％）の添加によりｐＨ値を６．７から６．９の間に維持した。次いで、K_2CO_3水溶液（２０％）を混合物に加えて、ｐＨを７．６～８．０に調整した。ＭＴＢＥ（１０４４ｋｇ）及びセライト（６．２ｋｇ）を混合物に２５～３０℃にて加え、混合物を０．５ｈｒ撹拌した。得られた懸濁液をろ過し、フィルターケークをＭＴＢＥ（６４．５ｋｇ）及び水（８４．２ｋｇ）で洗浄した。層を分離し、（残りのエステルを含む）有機層を別にした。水層をＭＴＢＥ（それぞれ１０４４ｋｇ及び５１９ｋｇ）で２回抽出し、１０～２０℃に冷却し、ＨＣｌ水溶液（１８．２％）を滴下により加えることにより酸性化し、ｐＨを１．４～１．６に調整した。得られた懸濁液を、１～２ｈの間に－２～＋２℃に冷却し、さらに０．５ｈ撹拌し、遠心した。水（４２１ｋｇ）を得られた固体に加え、懸濁液を０～１０℃にて０．５～１．０ｈ撹拌した。遠心後、含水固体を冷水（２１１ｋｇ）で洗浄し、２－プロパノール（ＩＰＡ）（８４２ｋｇ）中に７０～７５℃にて溶解させた。得られた懸濁液をろ過し、反応器を熱ＩＰＡ（４２１ｋｇ）で洗浄し、ろ液を合わせて、４０～５０℃にて約２ｖｏｌ．に濃縮した。ろ液を７０～７５℃に温め、０．５ｈ撹拌し、２～３ｈの間に－１０～－１５℃に冷却し、１ｈ撹拌した。得られた懸濁液を遠心して、白色の固体を得、それを真空下、３５～４０℃（ＪＴ）にて２４ｈ乾燥し、窒素雰囲気下で２０～３０℃に冷却して、結晶形（Ｉ）の生成物（１０５ｋｇ）を得た。

【０１５１】

【表５】

表２：　結晶形（Ｉ）の(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ジエトキシ-ホスホリル)プロパン酸の特性データ

技術	データの要旨	備考
ＸＲＰＤ	結晶質	図１参照
1H-NMR(400MHz、d^6-DMSO)	δ=12.7(s、1H)、7.07(d、J=8Hz、1H)、4.18(m、1H)、3.97(m、4H)、2.19(dd、J1=16Hz、J2=8Hz、2H)、1.38(m、9H)、1.22(t、J=8Hz、6H)	
純度、ＨＰＬＣ（方法３）	99.5% rt=17.9min	
キラル純度、キラルＨＰＬＣ（方法１）	99.9% rt=5.3min((S)-異性体:rt=6.3min)	
２５℃におけるＧＶＳ	非吸湿性	図２参照
ＤＳＣ	融点：Ｔ＝１８０±２℃	図３参照

【０１５２】

実施例５：

（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）プロパン酸エチル（実施例４の副生成物）のラセミ化（「再利用」）：

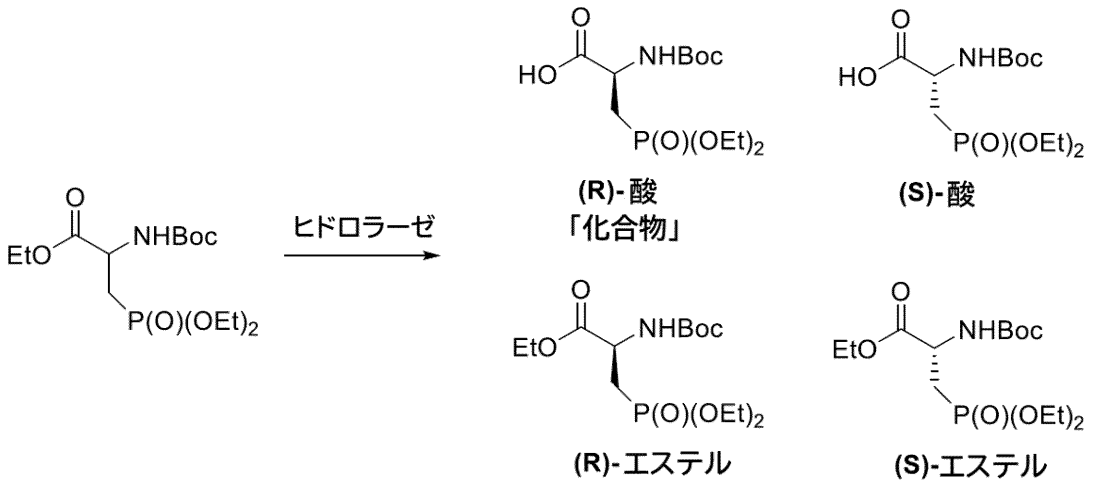
（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）プロパン酸エチル（約２７６ｋｇの粗製出発物質）のＭＴＢＥ中の溶液（出発物質とＭＴＢＥの総重量：５７０ｋｇ）を、反応器中に仕込み、真空下、４０～５０℃にて、１．０～１．５ｖｏｌ．に濃縮した。ＭＴＢＥ（１３８１ｋｇ）を加え、真空下、４０～５０℃にて、１．０～１．５ｖｏｌ．に濃縮した。ＭＴＢＥ（１３８１ｋｇ）を再び加え、真空下、４０～５０℃にて、１．０～１．５ｖｏｌ．に濃縮した。ＭＴＢＥ（２６２ｋｇ）を混合物に加え、０～５℃にて１５ｍｉｎ撹拌した。ＮａＯＥｔのＥｔＯＨ中の２０％溶液（１４６ｋｇ）を、０～５℃にて、１～２ｈ以内に滴下により加え、溶液を、０～５℃にて、さらに０．５～１ｈ撹拌した。ＡｃＯＨ（３０．４ｋｇ）をゆっくりと加え、混合物を０．５ｈ撹拌し、ＭＴＢＥ（８２９ｋｇ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（８２９ｋｇ）を１０～２０℃にて加え、混合物を０．５ｈ撹拌した。層を分離し、有機層を濃縮乾固し、残渣をＭＴＢＥ（１４０ｋｇ）中に溶解させて、２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）プロパン酸エチル（２０１ｋｇの粗生成物）のＭＴＢＥ中の溶液を得、これは、実施例４に記載の酵素によるラセミ体分割（ｅｎｚｙｍａｔｉｃ　ｒａｃｅｍｉｃ　ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ）において使用することができる。

【０１５３】

実施例６：　酵素のスクリーニング

【０１５４】

【化１６】



【０１５５】

１９３種のヒドロラーゼ酵素を下記の手順に従ってスクリーニングした：

各酵素（１０ｍｇの凍結乾燥酵素粉末又は３０μＬの液体酵素又は１０ｍｇの固定化酵素）をリン酸バッファー（５００μＬ、０．１Ｍ、ｐＨ７．０）中に溶解させ、２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）プロパン酸エチル（１０ｍｇ）のＭＴＢＥ（３７．５μＬ）中の溶液を加えた。混合物を、２５℃、２１０ｒｐｍにて２０ｈ振とうし、ＨＣｌ水溶液（６０μＬ、２Ｍ）でｐＨ１～２に調整し、ＭＴＢＥ（３ｘ０．７ｍＬ）で抽出した。この溶液を真空下で濃縮し、残渣をＥｔＯＨ（０．８ｍＬ）中に取り、ろ過し、キラルＨＰＬＣ（方法２）で分析した；保持時間：（Ｒ）－酸：ｒｔ＝９．１ｍｉｎ；（Ｓ）－酸：ｒｔ＝２３．８ｍｉｎ；（Ｒ）－エステル：ｒｔ＝１３．７ｍｉｎ；（Ｓ）－エステル：ｒｔ＝２９．８ｍｉｎ。

【０１５６】

【表６】

表３： 酵素スクリーニングの結果（少なくとも８０％の鏡像体過剰率（ｅｅ）の酸が得られた実験についてのデータを記載する）；
記載した量はキラルＨＰＬＣ（方法２）に基づく％ａ／ａである：

供給者	酵素	コード名	(R)-酸 [%a/a]	(R)-ｴｽﾃﾙ [%a/a]	(S)-酸 [%a/a]	(S)-ｴｽﾃﾙ [%a/a]
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH002	8.8	37.9	0.7	52.6
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH008	25.4	15.6	0.3	58.6
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH012	39.1	0.9	1.3	58.7
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH016	19.8	20.9	0.2	59.0
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH017	39.0	0.1	3.6	57.3
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH018	35.7	2.2	0.5	61.6
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH019	39.0	0.1	1.1	59.7
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH022	38.2	0.3	0.8	60.7
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH023	45.0	1.4	1.7	51.9
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH025	38.0	0.6	0.9	60.4
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH027	37.5	1.5	0.9	60.2
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH028	34.2	0.7	0.2	65.0
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH032	36.4	0.1	0.4	63.1
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH034	43.9	0.5	0.4	55.2
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH035	33.1	8.8	0.5	57.6
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH036	34.6	9.1	0.5	55.8
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH037	8.9	39.3	0.3	51.5
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH041	42.4	0.7	1.7	55.2
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH042	21.2	20.4	0.5	57.9
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH044	41.6	0.1	1.2	57.1
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH045	26.8	12.1	1.2	59.9
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH047	40.3	0.5	1.3	58.0
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH048	28.5	16.8	0.5	54.2
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH051	34.7	9.6	0.8	54.8
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH052	17.1	26.7	0.2	55.9
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH055	37.2	0.7	0.9	61.3
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH056	20.5	21.3	1.2	57
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH057	44.6	0.1	3.2	52.1
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH059	38.8	0.0	0.8	60.4
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH060	9	38.3	0.3	52.3
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH061	39.1	0.1	0.9	60
Almac	微生物ヒドロラーゼ	AH062	42	0.9	2.5	54.5
Almac	微生物ヒドロラーゼ	CL055	41.1	1	1.2	56.7
Almac	微生物ヒドロラーゼ	CL067	40.8	0.5	0.7	58.1

【０１５７】

【表７】

Amano	Aspergillus Oryzae 由来のプロテアーゼ	Protease M	38.2	1.1	1.6	59.1
Eucodis	微生物ヒドロラーゼ	EU62	30.8	8.3	0.6	60.2
DSM Innosyn	ブタ肝臓エステラーゼ変異体（variant）	DSM-A1	41.1	0.1	4.6	54
DSM Innosyn	ブタ肝臓エステラーゼ変異体	DSM-A2	19.5	24.7	1.1	54.7
DSM Innosyn	ブタ肝臓エステラーゼ変異体	DSM-A3	35.5	4.8	0.6	59.1
DSM Innosyn	ブタ肝臓エステラーゼ変異体	DSM-A6	33.2	7.5	1.1	58.1
DSM Innosyn	ブタ肝臓エステラーゼ変異体	DSM-B1	38.9	1.2	0.8	59
DSM Innosyn	ブタ肝臓エステラーゼ変異体	DSM-B2	39.1	0.7	0.9	59.3
DSM Innosyn	ブタ肝臓エステラーゼ変異体	DSM-B3	29.7	11.3	1.3	57.7
DSM Innosyn	ブタ肝臓エステラーゼ変異体	DSM-B6	9.8	37.7	1	51.5
DSM Innosyn	ブタ肝臓エステラーゼ変異体	DSM-C1	33.6	6.9	0.4	59.2
DSM Innosyn	ブタ肝臓エステラーゼ変異体	DSM-C2	28	11.7	1.17	59.1
DSM Innosyn	ブタ肝臓エステラーゼ変異体	DSM-C3	39.1	0.14	1.08	59.7
DSM Innosyn	ブタ肝臓エステラーゼ変異体	DSM-D2	9.7	35.7	0.4	54.2
DSM Innosyn	ブタ肝臓エステラーゼ変異体	DSM-D3	14.2	29.4	0.1	56.3

【０１５８】

実施例７：　酵素負荷の最適化及び共溶媒の使用

条件Ａ：

各酵素（５ｍｇの凍結乾燥酵素粉末）をリン酸バッファー（２５０μＬ、０．１Ｍ、ｐＨ７．０）中に溶解させ、２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）プロパン酸エチル（５ｍｇ）のＭＴＢＥ（１２．５μＬ）中の溶液を加えた。混合物を２５０ｒｐｍにて２０ｈ、３０℃にて振とうし、後処理条件に従ってさらに処理した。

【０１５９】

条件Ｂ：

各酵素（０．５ｍｇ）のリン酸バッファー（１１９μＬ、０．１Ｍ、ｐＨ７．０）中のストック溶液を、リン酸バッファー（１１９μＬ、０．１Ｍ、ｐＨ７．０）で希釈し、２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）プロパン酸エチル（５ｍｇ）のＭＴＢＥ（１２．５μＬ）中の溶液を加えた。混合物を２５０ｒｐｍにて２０ｈ、３０℃にて振とうし、後処理条件に従ってさらに処理した。

【０１６０】

条件Ｃ：

各酵素（０．５ｍｇ）のリン酸バッファー（１１９μＬ、０．１Ｍ、ｐＨ７．０）中のストック溶液を、２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシ－

ホスホリル）プロパン酸エチル（５ｍｇ）のリン酸バッファー（１３１μＬ、０．１Ｍ、ｐＨ７．０）中の溶液で処理した。混合物を２５０ｒｐｍにて２０ｈ、３０℃にて振とうし、後処理条件に従ってさらに処理した。

【０１６１】

条件Ｄ：

２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）プロパン酸エチル（２５ｍｇ／ｍＬ溶媒）及び各酵素（エステルに対し重量当たり１％）のリン酸バッファー（０．１Ｍ、ｐＨ７．０）及びＭＴＢＥ（５％総体積）中の溶液を、２５０ｒｐｍにて１８ｈ、３０℃にて振とうし、後処理条件に従ってさらに処理した。

【０１６２】

条件Ｅ：

２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）プロパン酸エチル（１００ｍｇ／ｍＬ溶媒）及び各酵素（エステルに対し重量当たり１％）のリン酸バッファー（０．１Ｍ、ｐＨ７．０）及びＭＴＢＥ（５％総体積）中の溶液を、２５０ｒｐｍにて１８ｈ、３０℃にて振とうし、後処理条件に従ってさらに処理した。

【０１６３】

後処理条件：

各バイアルに、ＭＴＢＥ（１ｍＬ）、次いでＨＣｌ水溶液（２０μＬ、２Ｍ）を加えた。混合物を２５℃、２００ｒｐｍにて３０分間振とうした後、遠心して、別個の層を得た。有機層（０．８ｍＬ）の一部を除き、$MgSO_4$ピペットを通して乾燥しつつ、無菌の（ｃｌｅａｎ）Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆバイアル中に入れた。次いで、Ｇｅｎｅｖａｃ回転真空ポンプ（ｒｏｔａｒｙ　ｖａｃｕｕｍ　ｐｕｍｐ）中でＭＴＢＥを除き、ＥｔＯＨ（２００μＬ）内に取り、キラルＨＰＬＣ（方法２）で分析した；保持時間：（Ｒ）－酸：ｒｔ＝９．１ｍｉｎ；（Ｓ）－酸：ｒｔ＝２３．８ｍｉｎ；（Ｒ）－エステル：ｒｔ＝１３．７ｍｉｎ；（Ｓ）－エステル：ｒｔ＝２９．８ｍｉｎ。

【０１６４】

【表８】

表４：条件Aでの実験の酵素ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞの結果(100%酵素、5%MTBE)；
記載した量はｷﾗﾙHPLC(方法2)に基づく%a/aである；
供給者及び記載したｺｰﾄﾞ名に対する酵素の詳細は表3に記載した：

コード名	(R)-酸 [%a/a]	(R)-ｴｽﾃﾙ [%a/a]	(S)-酸 [%a/a]	(S)-ｴｽﾃﾙ [%a/a]
AH012	30.2	10.7	0.4	58.7
AH016	32.7	9.3	0.4	57.6
AH017	37.2	4.0	1.2	57.6
AH018	42.0	0.1	3.2	54.7
AH022	41.1	0.0	3.4	55.5
AH023	42.8	0.2	4.0	53.0
AH025	40.4	0.3	3.5	55.8
AH027	39.8	0.1	0.3	59.5
AH028	30.8	10.8	0.3	58.2
AH032	39.1	0.5	0.3	60.1
AH034	40.1	0.2	1.6	58.0
AH035	22.1	21.9	0.2	55.8
AH036	1.3	48.0	0.2	50.4
AH041	43.6	0.1	9.4	46.9
AH042	22.8	17.0	0.2	60.0
AH044	39.7	0.0	0.3	60.0
AH047	38.9	0.4	0.8	60.0
AH048	26.5	18.8	0.2	54.5
AH051	40.9	2.5	12.0	44.6
AH052	10.0	36.8	0.2	53.0
AH055	43.4	0.1	20.5	36.0
AH059	40.0	0.0	1.3	58.6
AH061	34.6	0.2	0.7	64.5
Protease M	39.1	0.9	3.2	56.8

(R)-酸、(S)-酸、(R)-ｴｽﾃﾙ及び(S)-ｴｽﾃﾙ：実施例６を参照されたい。

【０１６５】

【表９】

表５：条件Bでの実験の酵素ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞの結果(10%酵素、5%MTBE)；
記載した量はｷﾗﾙHPLC(方法2)に基づく%a/aである；
供給者及び記載したｺｰﾄﾞ名に対する酵素の詳細は表3に記載した：

コード名	(R)-酸 [%a/a]	(R)-ｴｽﾃﾙ [%a/a]	(S)-酸 [%a/a]	(S)-ｴｽﾃﾙ [%a/a]
AH012	1.9	47.1	0.2	50.8
AH016	5.6	42.4	0.3	51.8
AH017	12.6	32.5	0.4	54.6
AH018	36.8	0.6	0.7	61.9
AH022	36.4	0.2	0.9	62.5
AH023	31.8	3.3	0.2	64.7
AH025	29.9	10.6	1.0	58.5
AH027	34.2	3.3	0.3	62.1
AH028	8.9	37.9	0.5	52.8
AH032	2.4	45.2	0.4	52.0
AH034	35.7	1.0	0.3	62.9
AH035	4.3	43.0	0.3	52.4
AH036	1.3	46.5	0.5	51.7
AH041	37.8	0.0	2.1	60.1
AH042	3.9	40.0	1.7	54.4
AH044	35.8	1.6	0.3	62.3
AH047	35.9	1.2	0.5	62.4
AH048	1.8	47.6	0.2	50.3
AH051	39.3	0.2	4.5	55.9
AH052	0.2	49.6	0.3	49.8
AH055	35.8	1.3	0.3	62.6
AH059	38.2	0.0	6.7	55.1
AH061	34.8	0.7	0.3	64.3
Protease M	37.0	0.1	0.4	62.6

(R)-酸、(S)-酸、(R)-ｴｽﾃﾙ及び(S)-ｴｽﾃﾙ：実施例６を参照されたい。

【０１６６】

【表１０】

表６：条件Cでの実験の酵素ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞの結果(10%酵素、MTBEなし)；
記載した量はｷﾗﾙHPLC(方法2)に基づく%a/aである；
供給者及び記載したｺｰﾄﾞ名に対する酵素の詳細は表3に記載した：

コード名	(R)-酸 [%a/a]	(R)-ｴｽﾃﾙ [%a/a]	(S)-酸 [%a/a]	(S)-ｴｽﾃﾙ [%a/a]
AH012	2.0	43.9	1.1	53.1
AH016	6.3	41.2	0.4	52.1
AH017	12.0	34.6	0.3	53.1
AH018	37.4	0.0	0.7	61.9
AH022	37.1	0.1	0.6	62.2
AH023	36.6	0.1	0.6	62.8
AH025	30.0	5.6	0.8	63.6
AH027	32.4	4.4	0.2	63.1
AH028	6.8	40.5	0.4	52.4
AH032	4.5	44.0	0.8	50.7
AH034	36.0	0.1	0.4	63.6
AH035	4.9	45.4	0.2	49.8
AH036	1.8	46.6	0.3	51.0
AH041	36.3	0.1	2.4	61.2
AH042	4.4	44.2	0.4	51.0
AH044	36.8	0.0	0.3	62.8
AH047	37.0	0.0	0.5	62.4
AH048	1.4	46.8	0.4	51.5
AH051	39.6	0.0	7.0	53.4
AH052	4.6	42.4	2.0	51.0
AH055	38.6	0.1	10.2	51.1
AH059	37.2	0.8	0.5	62.0
AH061	35.2	3.1	0.5	61.2
Protease M	36.7	0.0	0.7	62.6

(R)-酸、(S)-酸、(R)-ｴｽﾃﾙ及び(S)-ｴｽﾃﾙ：実施例６を参照されたい。

【０１６７】

【表１１】

表７：条件Dでの実験の酵素ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞの結果(25mg/mL基質、1%酵素、5%MTBE)；
記載した量はｷﾗﾙHPLC(方法2)に基づく%a/aである；
供給者及び記載したｺｰﾄﾞ名に対する酵素の詳細は表3に記載した：

コード名	(R)-酸 [%a/a]	(R)-ｴｽﾃﾙ [%a/a]	(S)-酸 [%a/a]	(S)-ｴｽﾃﾙ [%a/a]
AH018	34.9	0.7	0.3	64.1
AH022	34.4	2.1	0.29	63.2
AH023	36.4	0.2	0.19	63.2
AH027	6.0	40.0	0.26	53.7
AH034	33.7	1.9	0.26	64.2
AH044	24.9	15.4	0.2	59.5
AH047	14.4	30.5	0.26	54.8
Protease M	35.5	0.4	0.24	63.9

(R)-酸、(S)-酸、(R)-ｴｽﾃﾙ及び(S)-ｴｽﾃﾙ：実施例６を参照されたい。

【０１６８】
【表１２】

表８：条件Eでの実験の酵素ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞの結果(100mg/mL基質、1%酵素、5%MTBE)；
記載した量はｷﾗﾙHPLC(方法2)に基づく%a/aである；
供給者及び記載したｺｰﾄﾞ名に対する酵素の詳細は表3に記載した：

コード名	(R)-酸 [%a/a]	(R)-ｴｽﾃﾙ [%a/a]	(S)-酸 [%a/a]	(S)-ｴｽﾃﾙ [%a/a]
AH018	9.4	36.7	0.06	53.7
AH022	9.6	36.7	0.1	53.6
AH023	17.4	26.2	0.01	56.3
AH027	2.4	45.3	0.1	52.2
AH034	12.9	32.2	0.1	54.8
AH044	5.1	42.2	0.1	52.5
AH047	3.0	44.5	0.1	52.3
Protease M	19.2	24.3	0.06	56.4

(R)-酸、(S)-酸、(R)-ｴｽﾃﾙ及び(S)-ｴｽﾃﾙ：実施例６を参照されたい。

【０１６９】
実施例８：　（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸（１ｇスケール）の合成：
５０ｍＬ三ツ口丸底フラスコ（３－ｎｅｃｋｅｄ　ＲＢＦ）に、ＭＴＢＥ（０．５ｍＬ＋導入部洗浄用に０．１ｍＬ　ＭＴＢＥ）中の２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシ－ホスホリル）プロパン酸エチル（１ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）を加えた。この溶液に、リン酸バッファー（０．１Ｍ、ｐＨ７．０、９ｍＬ）を加え、この２相混合物を撹拌下３０℃に加熱した。この２相混合物に、ＡｍａｎｏのＰｒｏｔｅａｓｅ　Ｍ（０．５ｍＬリン酸バッファー中１０ｍｇ）を加え、この溶液を１８時間撹拌した。反応液のｐＨを、２０％K_2CO_3（ａｑ）の添加によりｐＨ６．８～７．０の間に維持した。反応液をｐＨ８．０に調整し、ＭＴＢＥで抽出した（２ｘ１０ｍＬ）。水性部を反応容器に戻し、２Ｍ　ＨＣｌでｐＨ１．５に調整し、この点で急速な沈殿が生じた。

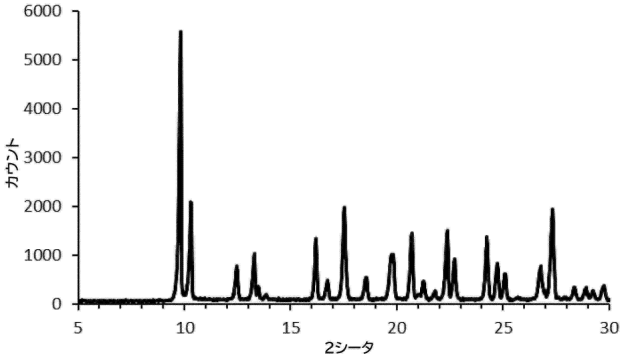
この懸濁液を氷－水バス中で０℃に冷却し、この温度で３０分間撹拌した。懸濁液をろ過し、０．１Ｍリン酸バッファー（ｐＨ１．５、２ｍＬ）及び０．１Ｍ　ＨＣｌ（４ｍＬ）で順次洗浄し、１時間にわたって乾燥した。（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸を、白色の固体（４２０ｍｇ、４５．６％）として９９％のｅｅで得た（キラルＨＰＬＣ（方法３）；保持時間：（Ｒ）－酸：ｒｔ＝５．７；（Ｓ）－酸：ｒｔ＝６．６ｍｉｎ；（Ｒ）－エステル：ｒｔ＝２５．３ｍｉｎ；（Ｓ）－エステル：ｒｔ＝２８．１ｍｉｎ。）

実施例９：　（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸の合成：

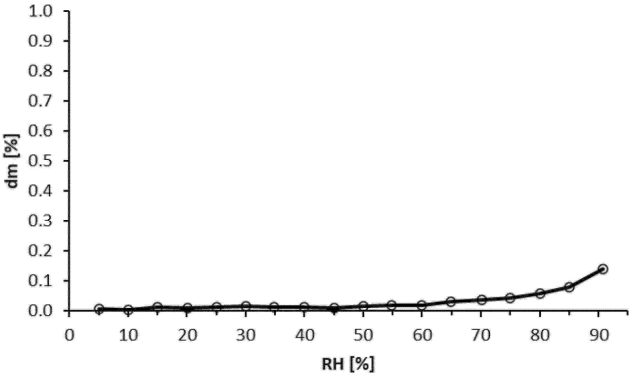
水（３．６Ｌ；６．６ｖｏｌ）を１０Ｌ反応器に加え、激しく撹拌した。リン酸二水素カリウム（４９．０ｇ；３６０ｍｍｏｌ）を加え、反応器内容物のｐＨを、２０％（ｗ／ｖ）炭酸カリウム水溶液でｐＨ６．８（±０．２）に調整した。１Ｌのガラスボトル内で２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸エチル（１．５５ｍｍｏｌ）をＭＴＢＥ（３６０ｍＬ）中に溶解させ、上記反応器に加えた。ガラスボトルをＭＴＢＥ（９０ｍＬ）で洗浄し、この溶液を上記反応器に加えた。１００ｍＬのボトル内で、ＡｍａｎｏのＰｒｏｔｅａｓｅ　Ｍ（６．０ｇ）を精製水（５５ｍＬ）中に溶解させ、上記反応器に一度に加えた。ボトルを精製水（２７．５ｍＬ）で洗浄し、この溶液を反応器に加えた。反応混合物を２８±２℃にて８時間撹拌し、２０％（ｗ／ｖ）炭酸カリウム水溶液の添加によりｐＨ６．８に維持した。外部加熱を切り、混合物をさらに１５時間撹拌した。２０％（ｗ／ｖ）炭酸カリウム水溶液でｐＨを７．８±０．２に調整した。セライト（１２．０ｇ）及びＭＴＢＥ（４．１Ｌ）を上記反応器に仕込み、１０分後に反応器の内容物をブフナー漏斗を通してろ過した。２相混合物を上記反応器に戻し、少なくとも５ｍｉｎ層を分離させた。有機層（残りのエステルを含む）を２５ＬのＨＤＰＥドラム内に貯蔵し、水層を反応器に戻した。ＭＴＢＥ（４．１Ｌ）を加え、混合物を５ｍｉｎ．撹拌し、層を分離し、水層を排出した。この有機層を先の有機層と合わせた。水層を反応器に戻し、ＭＴＢＥ（２．０５Ｌ）を加え、混合物を５ｍｉｎ．撹拌し、層を分離し、水層を排出した。この有機層を先の有機層と合わせた。水層を上記反応器に戻し、１８．５％ＨＣｌ水溶液を滴下により加えることにより、ｐＨ１．５に調整した。反応器の内容物を３℃±２℃に冷却し、穏やかに３０ｍｉｎ撹拌し、ブフナー漏斗を通してろ過した。フィルターケークを、冷却したＨＣｌ水溶液（０．１Ｍ、８２０ｍＬ）で洗浄し、漏斗上で１時間乾燥した。ケークを一定重量になるまで５０℃にて真空下でさらに乾燥し、（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸を収率４６％、９８％の純度（ＮＭＲ）及び９９．９％のｅｅ（キラルＨＰＬＣ（方法３）で得た。

【図面】

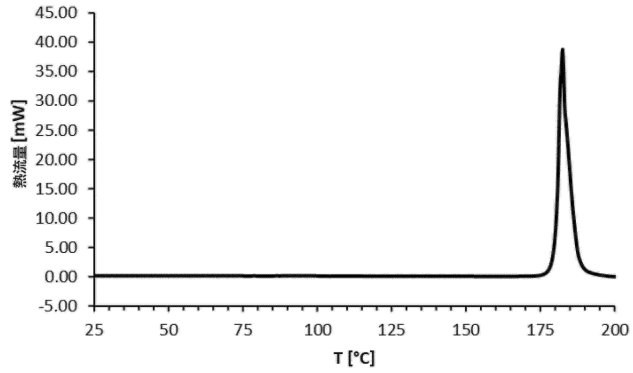
【図１】



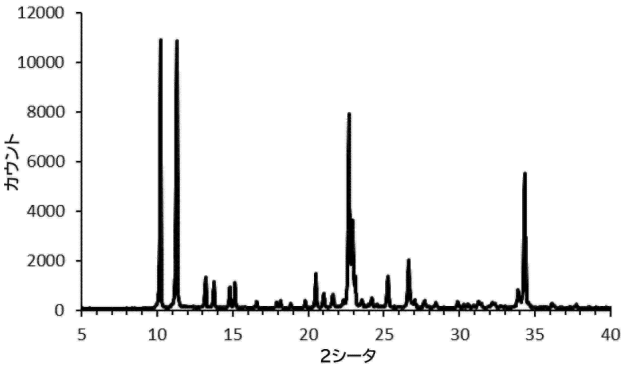
【図２】



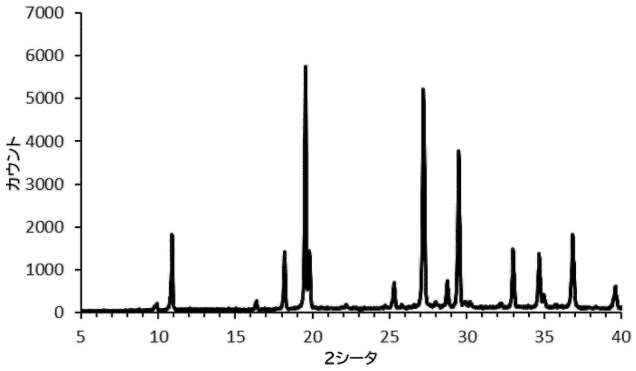
【図３】


45.00
40.00
35.00
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
-5.00
熱流量 [mW]
25
50
75
100
125
150
175
200
T [℃]

【図４】


12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
カウント
5
10
15
20
25
30
35
40
2シータ

【図５】


7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
カウント
5
10
15
20
25
30
35
40
2シータ

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/056138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07F9/6558 C07F9/40
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/069100 A1 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]; CAROFF EVA [FR] ET AL.) 4 June 2009 (2009-06-04) cited in the application	14,15
A	examples 1.2,2	1-13
Y	MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26] the whole document	14,15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 May 2023	25/05/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Eberhard, Michael

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/056138

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009069100 A1	04-06-2009	AR 069494 A1	27-01-2010
		AU 2008331163 A1	04-06-2009
		BR PI0819696 A2	16-06-2015
		CA 2706475 A1	04-06-2009
		CN 101868469 A	20-10-2010
		CY 1113151 T1	13-04-2016
		DK 2225253 T3	27-08-2012
		EP 2225253 A1	08-09-2010
		ES 2388958 T3	22-10-2012
		HK 1148287 A1	02-09-2011
		HR P20120735 T1	31-10-2012
		IL 205947 A	26-02-2015
		JP 4729133 B2	20-07-2011
		JP 2011505352 A	24-02-2011
		KR 20100082366 A	16-07-2010
		MA 31983 B1	03-01-2011
		MY 153749 A	13-03-2015
		NZ 586445 A	29-06-2012
		PL 2225253 T3	30-11-2012
		PT 2225253 E	19-09-2012
		RU 2010126048 A	10-01-2012
		SI 2225253 T1	28-09-2012
		TW 200922602 A	01-06-2009
		US 2010261678 A1	14-10-2010
		WO 2009069100 A1	04-06-2009

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　布施 行夫

(72)発明者　ステファン アブレ

スイス国 ４１２３ アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ ９１ イドルシア・ファーマシューティカルズ・リミテッド内

(72)発明者　ガレス ブラウン

イギリス国 ビーティー４１ ２ユーエー アントリム スティープルロード ブッシュマナー３７

(72)発明者　ピーター マッキンタイア

イギリス国 ビーティー８ ７ディーエー ベルファスト オーチャードライズ４

(72)発明者　ステファン ミクス

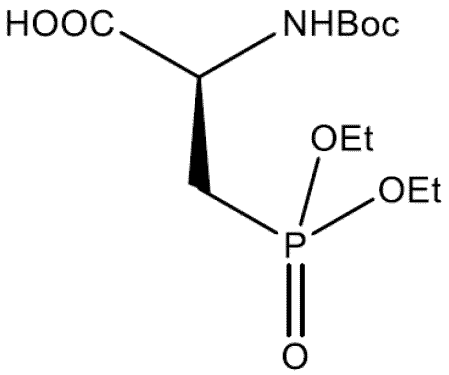
イギリス国 ビーティー６ ９エフピー ベルファスト オーモンドクレセント８

Ｆターム（参考）　4B064　AE63 CA21 CB01 DA01

4C086　AA04 DA38 GA15 GA16 MA01 MA04 ZA36

4H050　AA01

【要約の続き】



「化合物」　（Ｉ）

【選択図】　なし