

【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7月31日(2008.7.31)

【公表番号】特表2004-502744(P2004-502744A)

【公表日】平成16年1月29日(2004.1.29)

【年通号数】公開・登録公報2004-004

【出願番号】特願2002-509053(P2002-509053)

【国際特許分類】

C 0 7 B 57/00 (2006.01)

C 0 7 C 27/02 (2006.01)

C 0 7 C 29/19 (2006.01)

C 0 7 C 35/12 (2006.01)

C 0 7 C 37/16 (2006.01)

C 0 7 C 39/06 (2006.01)

C 1 2 P 41/00 (2006.01)

C 0 7 B 53/00 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 B 57/00 3 4 3

C 0 7 C 27/02

C 0 7 C 29/19

C 0 7 C 35/12

C 0 7 C 37/16

C 0 7 C 39/06

C 1 2 P 41/00 E

C 0 7 B 53/00 F

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成20年6月6日(2008.6.6)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

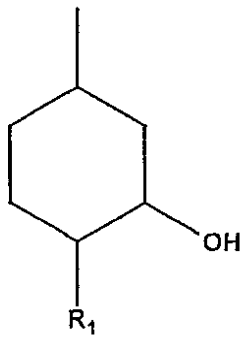
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 単一の立体異性体を、式III：

【化 1】



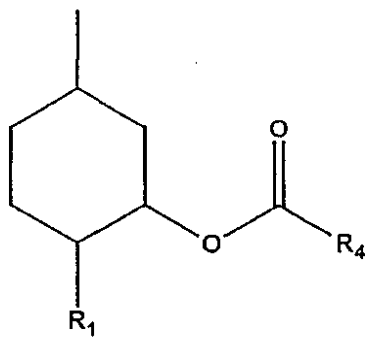
III

(ここで、 R_1 は、イソプロパノール基、イソプロピル基またはイソプロピレン基を表す。)

の化合物の 8 種の立体異性体のラセミ混合物から分離する方法であって、

(1) ラセミ混合物を好適な有機溶媒中、エステル化剤、および単一の立体異性体の - OH 基を立体選択的にエステル化する立体特異性酵素と、反応がラセミ混合物の別の 8 種の立体異性体のいずれのエステル化も行わず単一の立体異性体を式 IV :

【化 2】



IV

(ここで、 R_1 は、前記と同じ意味を表し、および R_4 は、アルキル基またはアリール基である。)

の化合物に転化するのに十分な時間接触させて、式 IV の化合物、有機溶媒、式 III の化合物の非転化の立体異性体、過剰なエステル化剤および前記反応の副生物を包含する第 1 反応生成物を得る工程、および

(2) 式 IV の化合物を第 1 反応生成物から分離する工程を含む方法。

【請求項 2】 前記工程 (2) が、以降の副工程：

(2)(a) 第 1 反応生成物を酵素から分離する工程、

(2)(b) 第 1 反応生成物から有機溶媒、過剰のエステル化剤および前記反応の副生物を除去して、式 IV の化合物と式 III の化合物の非転化の立体異性体とを包含する第 2 反応生成物を得る工程、および

(2)(c) 式 IV の化合物を第 2 反応生成物から分離して、式 III の化合物の非転化の立体異性体を含む第 3 反応生成物を残す工程を含む請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】 工程 (2) の後で、

(3) 第 3 反応生成物中の式 III の化合物の非転化の立体異性体をラセミ化して、式 III の化合物の 8 種の立体異性体の混合物を含有する第 4 反応生成物を生成し、そして該第 4 反応生成物を工程 (1) に再循環させる工程

を含む請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】 工程 (3) の後で、

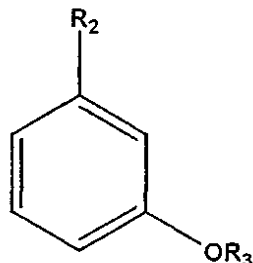
(4) 式 IV の化合物を加水分解して、式 III の化合物の単一の立体異性体を得る工程を含む請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】 R_1 がイソプロパノール基またはイソプロピレン基である場合に、工程 (4) の前にまたは後で、式 IV の化合物または式 III の化合物の単一の立体異性体を還元工程に付して R_1 をイソプロピル基に転化する請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】 工程 (1) の前に、以下の工程：

(a) 式 I：

【化 3】

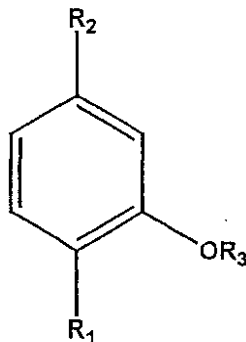


I

(ここで、 R_2 は、メチル基またはヒドロキシメチル基を表し、そして R_3 は H、卑金属、ベンジル基またはアリル基を表す。)

の化合物を触媒存在下でアルキル化剤と反応させて式 II：

【化 4】



II

(ここで、 R_1 は請求項 1 で定義したものとおなじであり、そして R_2 および R_3 は前記と同じ意味を表す。)

の化合物を生成する工程、および

(b) 式 II の化合物を触媒存在下で水素化して、式 III の化合物の 8 種の立体異性体のラセミ混合物を生成する工程

を含む請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】 工程 (1) において、溶媒が、イソオクタン、*n*-ヘプタン、デカン、メチルシクロヘキサン、*t*-ブチルメチルエーテル、キシレン、灯油、ペンタン、シクロヘキサン、ヘキサン、ベンゼン、ブタノール、トルエン、イソプロパノール、乳酸エチルおよびアセトンから成る群より選択される請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】 工程 (1) において、溶媒が *n*-ヘプタンである請求項 7 記載の方法

。

【請求項 9】 工程 (1) において、エステル化剤が、酢酸ビニル、酢酸ブチル、オクタン酸、酢酸イソプロピニル、酪酸ビニル、乳酸エチルおよび酢酸エチルから成る群よ

り選択される請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】 工程(1)において、エステル化剤が酢酸ビニルである請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】 工程(1)において、エステル化剤が、式IIIの化合物の単一の立体異性体とのモル比 0.5 : 1 ~ 30 : 1 (両端を含む)で使用される請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】 工程(1)において、立体特異性酵素が、式IIIの化合物の 8 種の立体異性体のラセミ混合物と、好適な有機溶媒とエステル化剤との混合物 1 の 1 g / L ~ 60 g / L (両端を含む)の量で使用される請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】 工程(1)が 20 ~ 100 (両端を含む)までの温度において、大気圧下またはそれより高い圧力下で行われる請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】 工程(2)(a)の後で、立体特異性酵素が工程(1)に再循環される請求項 2 ~ 13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 15】 工程(1)において、立体特異性酵素が、該立体特異性酵素を反応容器内に保持する連続システムで使用され、および工程(2)(a)において、第 1 反応生成物が、酵素を残したまま反応容器から出ていく請求項 2 ~ 13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】 工程(4)において、加水分解が、塩基の存在下、好適溶媒中で、溶媒の沸点より低い温度または反応が行われる圧力下での反応混合物の還流温度よりも低い温度において行われる請求項 4 ~ 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 17】 式IIIの化合物において、R₁がイソプロピル基を表す請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の方法。