

【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27年11月19日(2015.11.19)

【公表番号】特表2014-530809(P2014-530809A)

【公表日】平成26年11月20日(2014.11.20)

【年通号数】公開・登録公報2014-064

【出願番号】特願2014-534535(P2014-534535)

【国際特許分類】

C 07 F	9/6524	(2006.01)
C 07 B	57/00	(2006.01)
C 07 B	53/00	(2006.01)
A 61 K	31/675	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	31/12	(2006.01)

【F I】

C 07 F	9/6524	
C 07 B	57/00	3 9 0
C 07 B	53/00	G
A 61 K	31/675	
A 61 P	35/00	
A 61 P	31/12	

【手続補正書】

【提出日】平成27年10月1日(2015.10.1)

【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】

- a) 適切な溶媒と、
- b) 適切な塩基と、
- c) 9 - { (R) - 2 - [((R , S) - { [(S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル] アミノ } フェノキシホスフィニル) メトキシ] プロピル } アデニンと
を含む溶液を、 9 - { (R) - 2 - [((S) - { [(S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル] アミノ } フェノキシホスフィニル) メトキシ] プロピル } アデニンの選
択的結晶化をもたらす条件に供することを含む方法。

【請求項2】

前記溶液が、 9 - { (R) - 2 - [((S) - { [(S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル] アミノ } フェノキシホスフィニル) メトキシ] プロピル } アデニンの1
つ又は1つより多くの種晶を更に含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記溶媒が、非プロトン性有機溶媒を含む、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

前記溶媒が、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトン、メチルエチルケトン、メチルtert-ブチルエーテル、トルエン若しくはアセトニトリル又はこれらの混合物を含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記溶媒がアセトニトリルを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記塩基が、1,5-ジアゾビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン；1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン；7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン；テトラメチルグアニジン；Verkade 塩基；金属カーボネート；金属フェノキシド；若しくはフッ化物イオン供給源と組み合わせた PhOTS；又はこれらの混合物である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

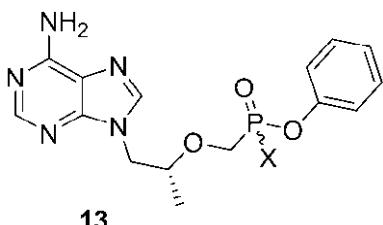
前記塩基が 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

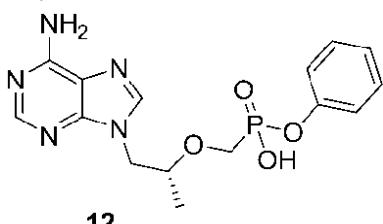
前記溶液がフェノールを更に含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

少なくとも約 90% ジアステレオ異性的に純粋である化合物 13：

【化 1】

(式中、X はハロである) を調製する方法であって、化合物 12：

【化 2】

を、少なくとも約 90% のジアステレオマー純度への化合物 13 のジアステレオマー濃縮が完了したと認められるまで、適切なハロゲン化剤により処理することを含む方法。

【請求項 10】

前記ハロゲン化剤が、塩化チオニル(SOC1₂)、塩化オキサリル(C₂O₂C1₂)、三塩化リン(POCl₃)、クロロトリフェニルホスホラン塩、臭化チオニル(SOBBr₂)、臭化オキサリル(C₂O₂Br₂)、三臭化リン(PBr₃)又はプロモトリフェニルホスホラン塩である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

化合物 12 を、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、クロロベンゼン、1,2-ジクロロエタン、1,4-ジオキサン、スルホラン若しくはトリクロロエチレン又はこれらの混合物を含む溶媒中で前記ハロゲン化剤により処理する、請求項 9 又は 10 に記載の方法。

【請求項 12】

化合物 12 を、約 -20 ~ 約 110 の範囲の温度で前記ハロゲン化剤により処理する、請求項 9 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

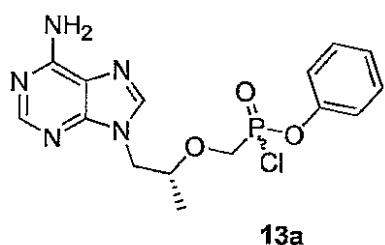
化合物 12 を約 48 ~ 約 96 時間前記ハロゲン化剤により処理する、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

化合物 12 を、トルエン中、約 22 ~ 約 110 の温度で塩化チオニルにより処理し

て、少なくとも約 90 % ジアステレオ異性的に純粋である化合物 13a :

【化 3】

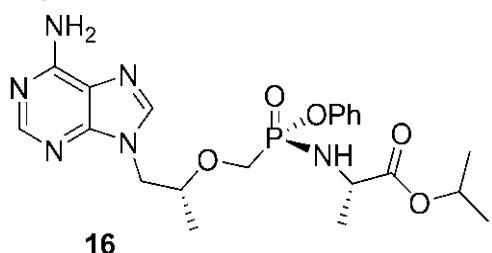


をもたらす、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

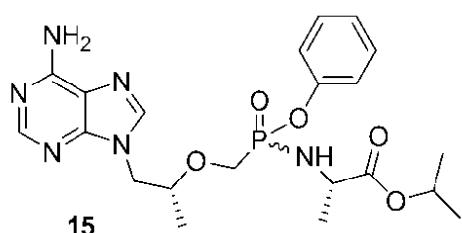
少なくとも約 90 % ジアステレオ異性的に純粋な化合物 16 :

【化 4】



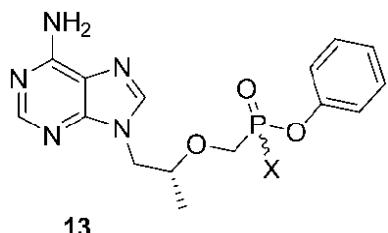
である化合物 15 :

【化 5】



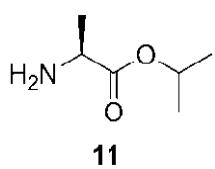
を調製する方法であって、少なくとも約 90 % ジアステレオ異性的に純粋である化合物 13 :

【化 6】



(式中、X はハロである) を、少なくとも約 90 % ジアステレオ異性的に純粋な化合物 16 である化合物 15 をもたらす条件下で、アミン 11 :

【化 7】



により処理することを含む方法。

【請求項 16】

Xがクロロである、請求項1_5に記載の方法。

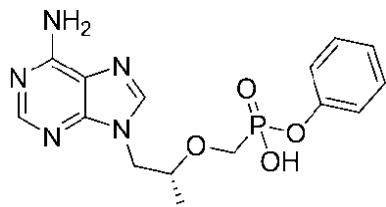
【請求項17】

化合物13を、適切な溶媒中、-78 ~ 25 の温度、トリエチルアミンの存在下でアミン11により処理する、請求項1_5又は1_6に記載の方法。

【請求項18】

化合物12：

【化8】



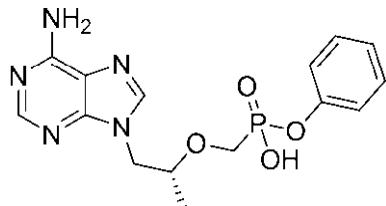
12

を適切なハロゲン化剤により処理して化合物13を調製することを更に含む、請求項1_5に記載の方法。

【請求項19】

化合物12：

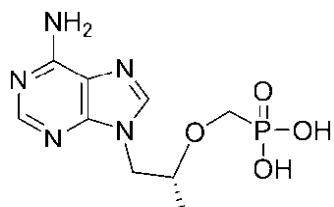
【化9】



12

を調製する方法であって、PMPA：

【化10】



PMPA

を、適切な塩基の存在下でトリフェニルホスファイトにより処理して、化合物12をもたらすことを含む方法。

【請求項20】

PMPAを、適切な溶媒中、トリエチルアミン及びジメチルアミノピリジンの存在下でトリフェニルホスファイトにより処理して、化合物12をもたらす、請求項1_9に記載の方法。

【請求項21】

PMPAを、アセトニトリル中、約20 ~ 約82 の範囲の温度でトリフェニルホスファイトにより処理する、請求項1_9又は2_0に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0032】

全ての出版物、特許及び特許文献は、まるで個別に参照として組み込まれるかのように、本明細書に参照として組み込まれる。本発明は多様な特定の好ましい実施形態及び技法を参照して記載されてきた。しかし、本発明の趣旨及び範囲内に留まりながら、多様な変更及び修正を行えることが理解されるべきである。

本発明の好ましい態様は、下記の通りである。

[1] a) 適切な溶媒と、

b) 適切な塩基と、

c) 9 - { (R) - 2 - [((R , S) - { [(S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル] アミノ } フェノキシホスフィニル) メトキシ] プロピル } アデニンとを含む溶液を、 9 - { (R) - 2 - [((S) - { [(S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル] アミノ } フェノキシホスフィニル) メトキシ] プロピル } アデニンの選択的結晶化をもたらす条件に供することを含む方法。

[2] 前記溶液が、 9 - { (R) - 2 - [((S) - { [(S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル] アミノ } フェノキシホスフィニル) メトキシ] プロピル } アデニンの1つ又は1つより多くの種晶を更に含む、前記[1]に記載の方法。

[3] 前記溶媒が、非プロトン性有機溶媒を含む、前記[1]又は[2]に記載の方法。

[4] 前記溶媒が、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトン、メチルエチルケトン、メチルtert-ブチルエーテル、トルエン若しくはアセトニトリル又はこれらの混合物を含む、前記[1]から[3]のいずれか一項に記載の方法。

[5] 前記溶媒がアセトニトリルを含む、前記[4]に記載の方法。

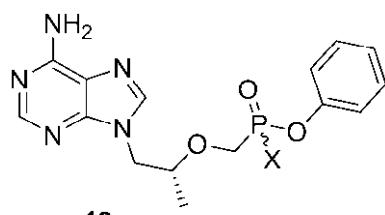
[6] 前記塩基が、1,5-ジアゾビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン；1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン；7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン；テトラメチルグアニジン；Verkade塩基；金属カーボネート；金属フェノキシド；若しくはフッ化物イオン供給源と組み合わせたPhOTMS；又はこれらの混合物である、前記[1]から[5]のいずれか一項に記載の方法。

[7] 前記塩基が1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンである、前記[6]に記載の方法。

[8] 前記溶液がフェノールを更に含む、前記[1]から[7]のいずれか一項に記載の方法。

[9] 少なくとも約90%ジアステレオ異性的に純粋である化合物13：

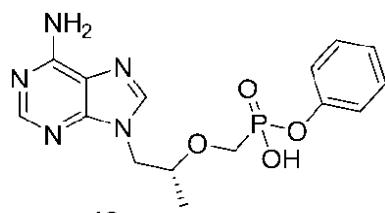
【化1】



13

(式中、Xはハロである)を調製する方法であって、化合物12：

【化2】



12

を、少なくとも約90%ジアステレオ異性的に純粋である化合物13をもたらす条件下で適切なハロゲン化剤により処理することを含む方法。

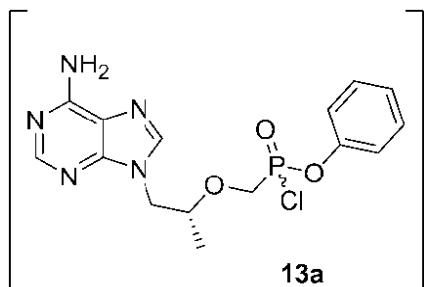
[10] 前記ハロゲン化剤が、塩化チオニル(SOC_2)、塩化オキサリル($\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}$)、三塩化リン(PCl_3)、クロロトリフェニルホスホラン塩、臭化チオニル(SOBr_2)、臭化オキサリル($\text{C}_2\text{O}_2\text{Br}_2$)、三臭化リン(PBr_3)又はプロモトリフェニルホスホラン塩である、前記[9]に記載の方法。

[11] 化合物12を、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、クロロベンゼン、1,2-ジクロロエタン、1,4-ジオキサン、スルホラン若しくはトリクロロエチレン又はこれらの混合物を含む溶媒中で前記ハロゲン化剤により処理する、前記[9]又は[10]に記載の方法。

[12] 化合物12を、約-20～約110の範囲の温度で前記ハロゲン化剤により処理する、前記[9]から[11]のいずれか一項に記載の方法。

[13] 化合物12を、トルエン中、約22～約110の温度で塩化チオニルにより処理して、少なくとも約90%ジアステレオ異性的に純粋である化合物13a：

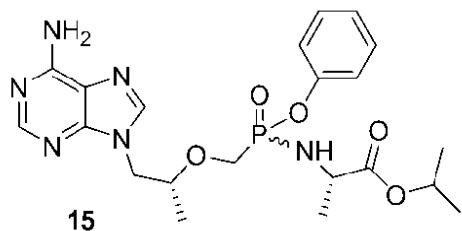
【化3】



をもたらす、前記[9]に記載の方法。

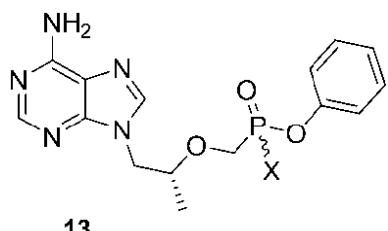
[14] 少なくとも約90%ジアステレオ異性的に純粋な化合物16である化合物15：

【化4】



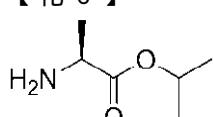
を調製する方法であって、少なくとも約90%ジアステレオ異性的に純粋である化合物13：

【化5】



(式中、Xはハロである)を、少なくとも約90%ジアステレオ異性的に純粋な化合物16である化合物15をもたらす条件下で、アミン11：

【化6】



11

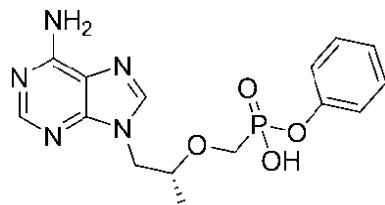
により処理することを含む方法。

[15] Xがクロロである、前記[14]に記載の方法。

[16] 化合物13を、適切な溶媒中、-78～25の温度、トリエチルアミンの存在下でアミン11により処理する、前記[14]又は[15]に記載の方法。

[17] 化合物12：

【化7】

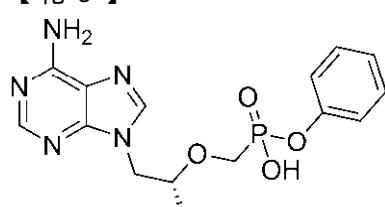


12

を適切なハロゲン化剤により処理して化合物13を調製することを更に含む、前記[14]に記載の方法。

[18] 化合物12：

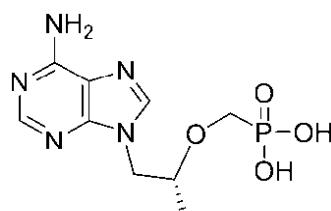
【化8】



12

を調製する方法であって、PMPA：

【化9】



PMPA

を、適切な塩基の存在下でトリフェニルホスファイトにより処理して、化合物12をもたらすことを含む方法。

[19] PMPAを、適切な溶媒中、トリエチルアミン及びジメチルアミノピリジンの存在下でトリフェニルホスファイトにより処理して、化合物12をもたらす、前記[18]に記載の方法。

[20] PMPAを、アセトニトリル中、約20～約82の範囲の温度でトリフェニルホスファイトにより処理する、前記[18]又は[19]に記載の方法。