

【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 0 7 F 9/6524 (2006.01)

C 0 7 B 57/00 (2006.01)

C 0 7 B 53/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 F 9/6524

C 0 7 B 57/00 3 9 0

C 0 7 B 53/00 G

A 6 1 K 31/675

A 6 1 P 35/00

A 6 1 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 t e r t - 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 - ジアゾビスクロ[4.3.0]ノナ-5-エン；1, 8 - ジアゾビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン；7-メチル-1, 5, 7-トリアゾビスクロ[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、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 - ジアゾビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンである、請求項 6 に記載の方法。

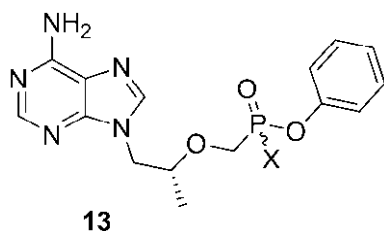
【請求項 8】

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】

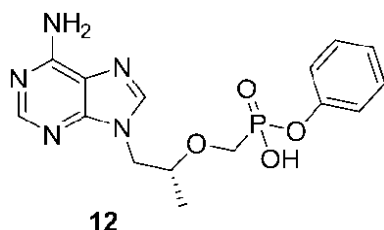
少なくとも約 90% ジアステレオ異性的に純粋である化合物 13：

【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(SOCl_2)、塩化オキサリル($\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$)、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、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】

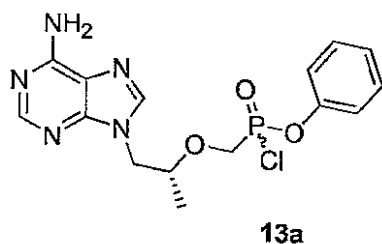
化合物 12 を約 48 ～ 約 96 時間前記ハロゲン化剤により処理する、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【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 13 a :

【化 3】

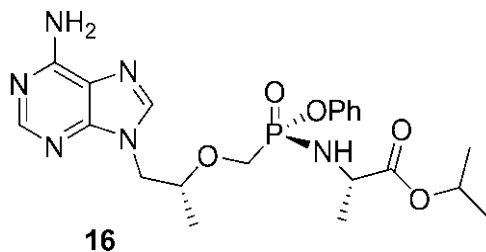


をもたらす、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

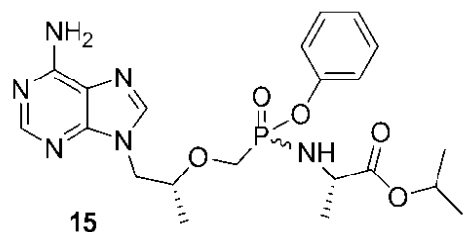
少なくとも約 90 %ジアステレオ異性的に純粋な化合物 16 :

【化 4】



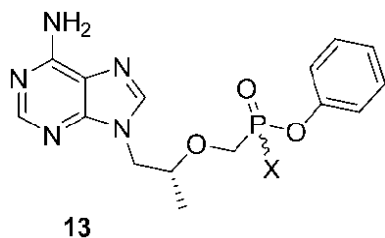
である化合物 15 :

【化 5】



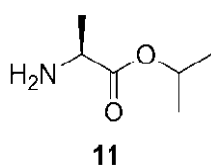
を調製する方法であって、少なくとも約 90 %ジアステレオ異性的に純粋である化合物 13 :

【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。

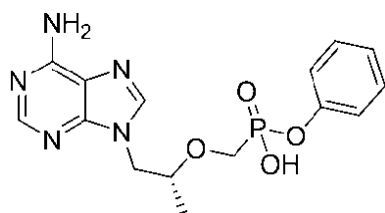
【請求項 1 7】

化合物 1 3 を、適切な溶媒中、 $-78 \sim 25$ の温度、トリエチルアミンの存在下でアミン 1 1 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 1 8】

化合物 1 2 :

【化 8】



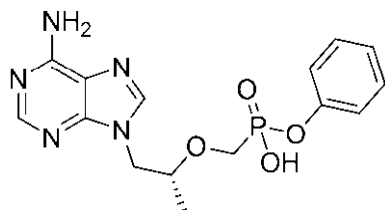
12

を適切なハロゲン化剤により処理して化合物 1 3 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 1 9】

化合物 1 2 :

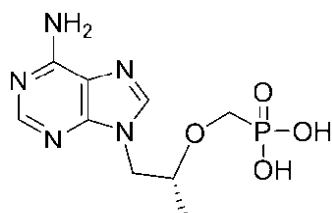
【化 9】



12

を調製する方法であって、PMPA :

【化 1 0】



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 1 2 をもたらしことを含む方法。

【請求項 2 0】

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 1 2 をもたらし、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

PMPA を、アセトニトリル中、約 $20 \sim 82$ 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】

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。

〔 1 3 〕 化合物 1 2 を、トルエン中、約 2 2 ~ 約 1 1 0 の温度で塩化チオニルにより処理して、少なくとも約 9 0 % ジアステレオ異性的に純粋である化合物 1 3 a :

13a

[1 4] 少なくとも約 9 0 % ジアステレオ異性的に純粋な化合物 1 6 である化合物 1 5 :

[illegible]

Chemical structure 13 is a purine derivative. It features a 2-amino group (NH₂) at the 2-position of the purine ring. At the 9-position, there is a substituent consisting of a (S)-1-((benzyloxy)phosphoryl)ethyl group. The chiral center is indicated by a wedge bond to the hydroxyl group and a dashed bond to the hydrogen atom. The phosphorus atom is bonded to a benzyloxy group (a benzene ring attached to an oxygen, which is attached to a methylene group, which is attached to the phosphorus) and a leaving group X.

C[C@H](N)C(=O)OC(C)C

11

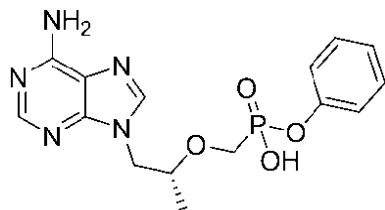
により処理することを含む方法。

〔 1 5 〕 X がクロロである、前記〔 1 4 〕に記載の方法。

〔 1 6 〕 化合物 1 3 を、適切な溶媒中、 $-78 \sim 25$ の温度、トリエチルアミンの存在下でアミン 1 1 により処理する、前記〔 1 4 〕又は〔 1 5 〕に記載の方法。

〔 1 7 〕 化合物 1 2 :

【化 7】

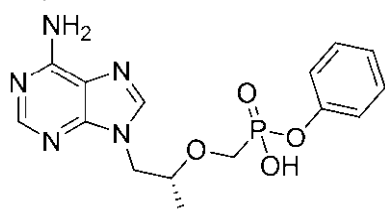


12

を適切なハロゲン化剤により処理して化合物 1 3 を調製することを更に含む、前記〔 1 4 〕に記載の方法。

〔 1 8 〕 化合物 1 2 :

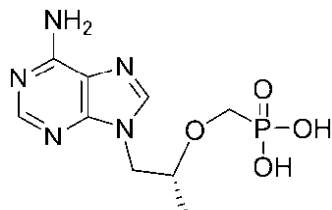
【化 8】



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 1 2 をもたらしことを含む方法。

〔 1 9 〕 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 1 2 をもたらし、前記〔 1 8 〕に記載の方法。

〔 2 0 〕 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〔 1 8 〕又は〔 1 9 〕に記載の方法。