

【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18年6月29日(2006.6.29)

【公表番号】特表2005-538950(P2005-538950A)

【公表日】平成17年12月22日(2005.12.22)

【年通号数】公開・登録公報2005-050

【出願番号】特願2004-505355(P2004-505355)

【国際特許分類】

C 0 7 C 319/20 (2006.01)

C 0 7 C 319/02 (2006.01)

C 0 7 C 323/58 (2006.01)

C 0 7 D 233/64 (2006.01)

C 0 7 D 277/12 (2006.01)

C 0 7 B 53/00 (2006.01)

C 0 7 B 55/00 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 319/20

C 0 7 C 319/02

C 0 7 C 323/58

C 0 7 D 233/64 1 0 3

C 0 7 D 277/12

C 0 7 B 53/00 B

C 0 7 B 55/00 B

C 0 7 B 61/00 3 0 0

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成18年5月8日(2006.5.8)

【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

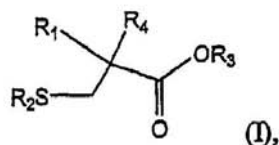
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式(1)：

【化1】



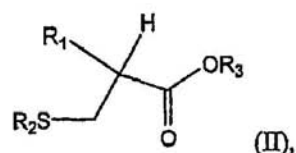
式中、 R_1 は $-NH_2$ ； $-N(R_5)(R_6)$ ； $-NHR_7$ ；または $-N=R_8$ であり；式中、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および R_8 は、独立して、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換芳香族基、または置換もしくは非置換複素環基であり；

R_2 および R_3 は、独立して、 $-H$ 、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換芳香族基、または置換もしくは非置換複素環基であり；

R_4 は置換または非置換アルキル基である；

により表される2-アルキルシステイン誘導体またはその塩の調製方法であって、相転位触媒の存在下で、構造式(II)：

【化2】



式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は前記に規定されるとおりである；

により表されるシステイン誘導体またはその塩と、

式 R_4-L (式中 R_4 は前記に規定されるとおりであり、 L は脱離基である)

を有する化合物とを反応させ、それにより構造式(I)により表される2-アルキルシステイン誘導体を形成する工程

を含む、方法。

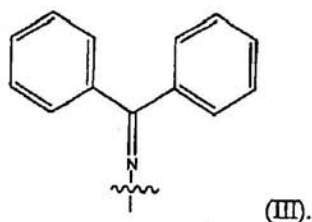
【請求項2】

R_1 が $-N=C(Ar)_2$ であり、式中、各 Ar が独立して、置換もしくは非置換アリール基である請求項1記載の方法。

【請求項3】

R_1 が構造式(III)：

【化3】



により表されるベンゾフェノンイミンである請求項2記載の方法。

【請求項4】

R_2 が $-C(Ar)_3$ であり、各 Ar が独立して、置換もしくは非置換アリール基である請求項1記載の方法。

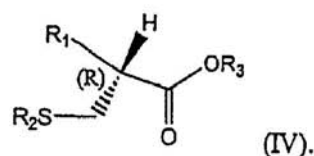
【請求項5】

R_2 がトリチルであり、 R_3 が置換もしくは非置換 $C1 \sim C10$ アルキル基である請求項4記載の方法。

【請求項6】

システイン誘導体が構造式(IV)：

【化4】



により表される(R)異性体である請求項1記載の方法。

【請求項7】

R_4 が置換もしくは非置換 $C1 \sim C4$ アルキル基である請求項1記載の方法。

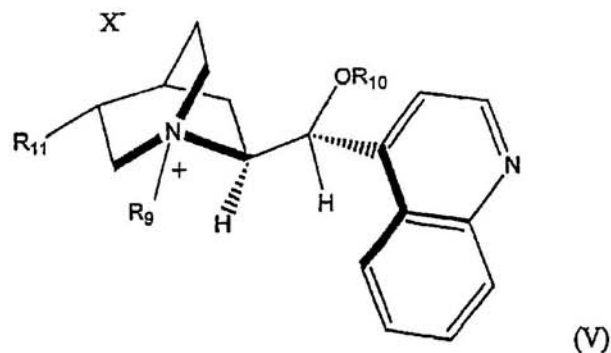
【請求項8】

システイン誘導体が任意の酸性窒素、酸素、または硫黄原子で保護されている請求項1記載の方法。

【請求項9】

相転位触媒が構造式(V)：

【化5】



(式中、 R_9 は置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換芳香族基、または置換もしくは非置換複素環基であり；

R_{10} および R_{11} は、独立して、 $-H$ 、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換芳香族基、または置換もしくは非置換複素環基であり；

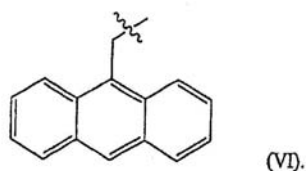
X はハロゲンである)

により表される化合物である請求項1記載の方法。

【請求項10】

R_9 が、構造式(VI)：

【化6】



により表される9-アントラセニルメチルである請求項8記載の方法。

【請求項11】

R_{10} が置換もしくは非置換アリルであり、 R_{11} が置換もしくは非置換エテニルである請求項8記載の方法。

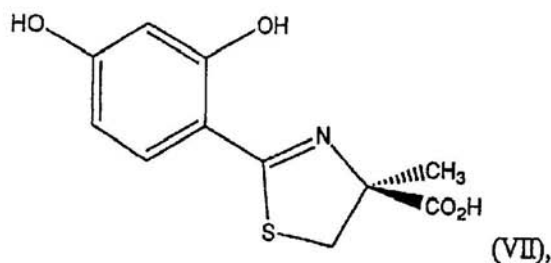
【請求項12】

2-アルキルシステイン誘導体のエナンチオマーを分割する工程をさらに含み、ここで2-アルキルシステイン誘導体の(S)異性体が単離される、請求項1記載の方法。

【請求項13】

構造式(VII)：

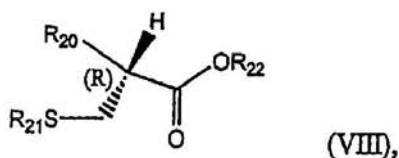
【化7】



により表される置換チアゾリンカルボン酸またはその塩の調製方法であって、

a)相転位触媒の存在下で、構造式(VIII)：

【化8】



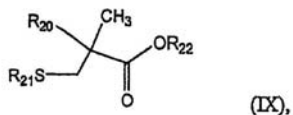
(式中、 R_{20} は $-NH_2$ ； $-N(R_{25})(R_{26})$ ； $-NHR_{26}$ ；または $-N=R_{27}$ （式中、 R_{25} 、 R_{26} 、および R_{27} は、独立して、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換芳香族基、または置換もしくは非置換複素環基である）であり；

R_{21} および R_{22} は、独立して、 $-H$ 、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換芳香族基、または置換もしくは非置換複素環基である）

により表される(R)-システイン誘導体またはその塩と、

式 CH_3-L （式中Lは脱離基である）を有する化合物とを反応させ、それにより構造式(IX)：

【化9】

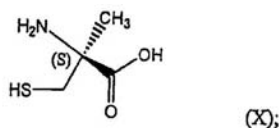


により表される2-メチルシステイン誘導体またはその塩を形成する工程；

b)任意に、2-メチルシステイン誘導体の(S)-異性体を精製する工程；

c)2-メチルシステイン誘導体の(S)-異性体と酸とを反応させて、構造式(X)：

【化10】



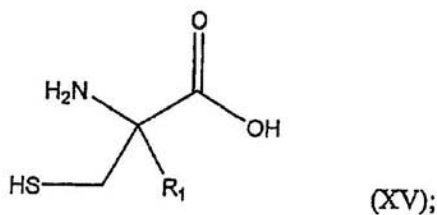
により表される(S)-2-メチルシステインを形成する工程；および

d)(S)-2-メチルシステインと2,4-ジヒドロキシベンゾニトリルとを結合させて、それにより構造式(VII)により表される置換チアゾリンカルボン酸を形成する工程を含む、方法。

【請求項14】

構造式(XV)：

【化11】

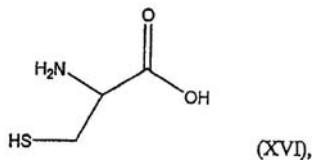


式中、 R_1 は置換または非置換アルキル基である、

により表される光学活性2-アルキル化システインまたはその塩の調製方法であって、

a)構造式(XVI)：

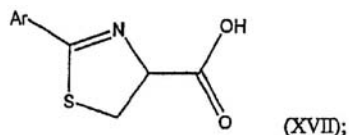
【化12】



により表される化合物またはその塩と、

式 $Ar-CN$ （式中Arは置換または非置換アリール基である）の置換または非置換アリールニトリルとを結合させ、それにより構造式(XVII)：

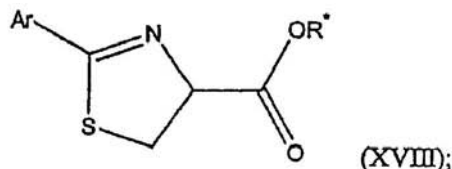
【化 1 3】



により表される置換チアゾリンカルボン酸を形成する工程、

b) 置換チアゾリンカルボン酸を R^*-OH (式中、 R^* は 1 つ以上のキラル炭素原子を含有する置換または非置換アルキル基である) でエステル化し、それにより、構造式 (XVIII) :

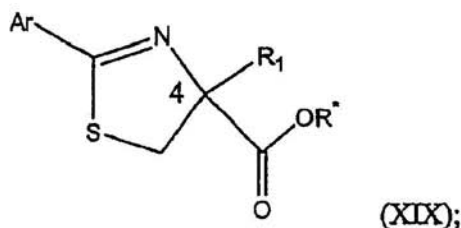
【化 1 4】



により表される置換チアゾリンカルボン酸エステルを形成する工程 ;

c) 置換チアゾリンカルボン酸エステルを 1 つ以上の塩基および R_1X (式中、 X は脱離基であり、 R_1 は前記に規定されるとおりである) でアルキル化し、それにより構造式 (XIX) :

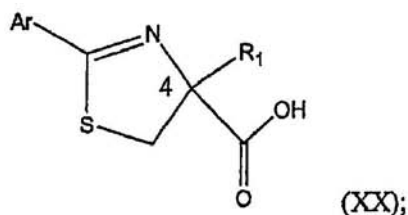
【化 1 5】



により表されるアルキル化置換チアゾリンカルボン酸エステルを形成する工程 ;

d) アルキル化置換チアゾリンカルボン酸エステルを塩基または酸で加水分解し、それにより構造式 (XX) :

【化 1 6】



により表されるアルキル化置換チアゾリンカルボン酸を形成する工程 ; および

e) アルキル化置換チアゾリンカルボン酸と酸とを反応させ、それにより構造式 (XV) により表される 2-アルキル化システインを形成する工程、を含む、方法。

【請求項 1 5】

Ar が置換または非置換フェニル基である請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 6】

R^*-OH が (1R, 2R, 3R, 5S)-(-)-イソピノカンフェオール (isopinocampheol) および (1S, 2R, 5R)-(+)-イソメントールからなる群より選ばれる請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 7】

工程 c) の 1 つ以上の塩基がカリウム t-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびナトリウムアミドからなる群より選ばれる請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 8】

R_1 が置換または非置換 C1 ~ C4 アルキル基である請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 9】

アルキル化置換チアゾリンカルボン酸エステルのエナンチオマーを分割することによるアルキル化置換チアゾリンカルボン酸エステルを精製する工程をさらに含み、ここで構造式(XIX)に示される炭素原子4に基づくアルキル化置換チアゾリンカルボン酸エステルの(S)異性体がアルキル化置換チアゾリンカルボン酸エステルのエナンチオマーから分離される、請求項14記載の方法。

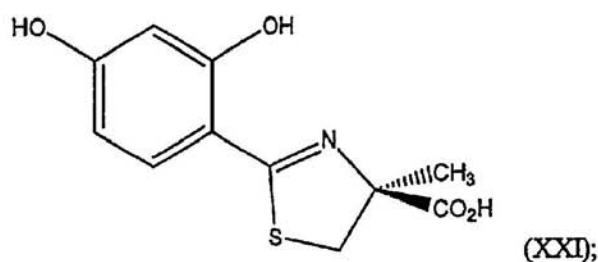
【請求項20】

アルキル化置換チアゾリンカルボン酸のエナンチオマーを分割することにより、アルキル化置換チアゾリンカルボン酸を精製する工程をさらに含み、ここでアルキル化置換チアゾリンカルボン酸の(S)異性体がアルキル化置換チアゾリンカルボン酸のエナンチオマーから単離される、請求項14記載の方法。

【請求項21】

構造式(XXI)：

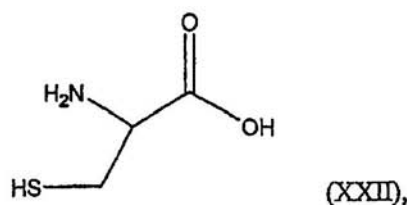
【化17】



により表される化合物またはその塩の調製方法であって、

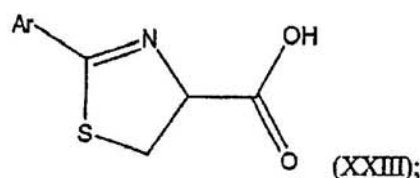
a) 構造式(XXII)：

【化18】



により表される化合物またはその塩と、式Ar-CN(式中Arが置換または非置換アリール基である)の置換または非置換アリールニトリルとを結合させ、それにより構造式(XXIII)：

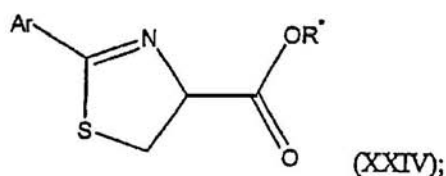
【化19】



により表される置換チアゾリンカルボン酸を形成する工程；

b) 置換チアゾリンカルボン酸をR'-OH(式中R'は1つ以上のキラル炭素原子を含有する置換または非置換アルキル基である)でエステル化し、それにより構造式(XXIV)：

【化20】

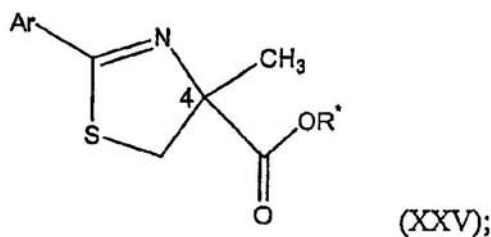


により表される置換チアゾリンカルボン酸エステルを形成する工程；

c) 置換チアゾリンカルボン酸エステルを1つ以上の塩基およびCH₃X(式中Xは脱離基であ

る)でアルキル化し、それにより構造式(XXV)：

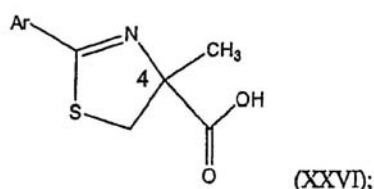
【化21】



により表されるアルキル化置換チアゾリンカルボン酸エステルを形成する工程；

d)アルキル化置換チアゾリンカルボン酸エステルを塩基または酸で加水分解し、それにより構造式(XXVI)：

【化22】



により表されるアルキル化置換チアゾリンカルボン酸を形成する工程；

e)任意に、アルキル化置換チアゾリンカルボン酸の(S)-異性体を精製する工程；

f)アルキル化置換チアゾリンカルボン酸の(S)-異性体と酸とを反応させ、それにより(S)-2-メチルシステインを形成する工程；および

g)(S)-2-メチルシステインと2,4-ジヒドロキシベンズニトリルとを結合させ、それにより構造式(XXI)により表される化合物を形成する工程

を含む、方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0337

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0337】

カルボン酸のエステルは、例えばアルコールを用いて生成され得る。本発明のある態様においては、R'が1つ以上のキラル炭素原子を含む置換または非置換アルキル基である、R'-OHで表されるキラルアルコールを用いて構造式(XVIII)で表される置換チアゾリンカルボン酸エステルが形成される。好ましくは、R'は第一級または第二級の置換または非置換アルキル基である。より好ましくは、R'は置換または非置換環状または多環式(例えば二環式、三環式)アルキル基である。好ましくは、用いられるキラルアルコールは、実質的に光学的に純粋な(1R, 2R, 3R, 5S)-(-)-イソピノカンフェール(isopinocampheol)または(1S, 2R, 5R)-(+)-イソメントールである。置換チアゾリンカルボン酸エステルは、様々な手段を経て形成され得る。ある態様においては、置換チアゾリンカルボン酸エステルは、置換チアゾリンカルボン酸とキラルアルコールとの酸触媒反応を経て生成される。一般的な酸触媒としては、硫酸およびp-トルエンスルホン酸が挙げられる。置換チアゾリンカルボン酸エステルはまた、酸塩化物等の中間反応性酸誘導体(intermediate reactive acid derivative)によって生成され得る。あるいは、置換チアゾリンカルボン酸はカップリング剤存在下でキラルアルコールで処理される。カップリング剤としては、ジクロロヘキシルカルボジイミド(DCC)；アルキルクロロホルメートおよびトリエチルアミン；ピリジニウム塩およびトリブチルアミン；Amberlyst-15；ジクロロリン酸フェニル；ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィン；DCCおよびアミノピリ

ジン ; 2-クロロ-1,3,5-トリニトロベンゼンおよびピリジン ; 1,1'-カルボニルビス(3-メチルイミダゾリウム)トリフレート ; ジ-2-ピリジルカルボネート、ポリスチリルジフェニルホスフィン ; (トリメチルシリル)エトキシアセチレン ; クロロスルホニルイソシアネート ; クロロシラン、 $\text{MeSO}_2\text{Cl}-\text{Et}_3\text{N}$; $\text{Ph}_3\text{P}-\text{CCL}_4-\text{Et}_3\text{N}$; ならびに $\text{N,N}'$ -カルボニルジイミダゾールが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) がカップリング剤である。一例として、置換チアゾリンカルボン酸はテトラヒドロフラン (THF) 中、室温以上でキラルアルコール、DCC、および4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) で処理され、置換チアゾリンカルボン酸エステルを形成し得る。