

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7597812号

(P7597812)

(45)発行日 令和6年12月10日(2024.12.10)

(24)登録日 令和6年12月2日(2024.12.2)

(51)国際特許分類

C 0 7 F 9/30 (2006.01)

F I

C 0 7 F 9/30

請求項の数 45 (全17頁)

(21)出願番号 特願2022-534422(P2022-534422)
 (86)(22)出願日 令和3年1月20日(2021.1.20)
 (65)公表番号 特表2022-551341(P2022-551341 A)
 (43)公表日 令和4年12月8日(2022.12.8)
 (86)国際出願番号 PCT/CN2021/072854
 (87)国際公開番号 WO2021/147894
 (87)国際公開日 令和3年7月29日(2021.7.29)
 審査請求日 令和4年6月7日(2022.6.7)
 審判番号 不服2023-19579(P2023-19579/J 1)
 審判請求日 令和5年11月20日(2023.11.20)
 (31)優先権主張番号 202010064268.7
 (32)優先日 令和2年1月20日(2020.1.20)
 (33)優先権主張国・地域又は機関

最終頁に続く

(73)特許権者 522225099
 リアー ケミカル カンパニー リミテッド
 L I E R C H E M I C A L C O . ,
 L T D .
 中華人民共和国, 6 2 1 0 0 0 スーチ
 ヨワン, ミエンヤン, ミエンヤン エ
 コノミック アンド テクノロジカル デ
 ベロップメント ゾーン, サウス オブ
 ミエンチョウ アベニュー, ナンバー
 3 2 7
 (73)特許権者 522225103
 グァンアン リアー ケミカル カンパニー
 リミテッド
 G U A N G A N L I E R C H E M I C
 A L C O . , L T D .

最終頁に続く

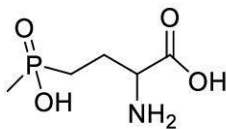
(54)【発明の名称】 グルホシネートの調製方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)のグルホシネートまたはその塩、それらの鏡像異性体もしくは全ての比率の鏡像異性体の混合物を調製するための方法であって、当該方法は、

【化1】

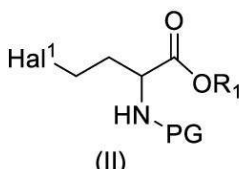


(I)

10

a) 式(II)の化合物またはその塩、それらの鏡像異性体もしくは全ての比率の鏡像異性体の混合物を、

【化2】

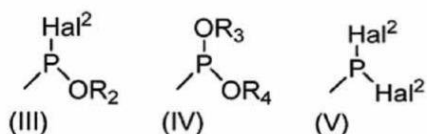


(II)

20

1 種以上の式 (I I I) の化合物；または 1 種以上の式 (I V) の化合物および 1 種以上の式 (V) の化合物を含む混合物；または 1 種以上の式 (I V) の化合物および 1 種以上の式 (I I I) の化合物を含む混合物；または 1 種以上の式 (V) の化合物および 1 種以上の式 (I I I) の化合物を含む混合物；または 1 種以上の式 (I I I) の化合物、1 種以上の式 (I V) の化合物および 1 種以上の式 (V) の化合物を含む混合物から選択されるリン含有化合物または混合物と反応させる工程；

【化 3】



10

b) 工程 a) で得られた生成物を、それが単離されているか否かにかかわらず、水と酸または塩基との存在下で反応させて、グルホシネート (I) またはその塩、それらの鏡像異性体もしくは全ての比率の鏡像異性体の混合物を得る工程；

を備え、

PG がアミノ保護基である場合、当該アミノ保護基を除去する工程をさらに備えることができる；

ここで、Hal¹ および Hal² は、それぞれ独立して、ハロゲンであり；

PG は、水素またはアミノ保護基であり；および

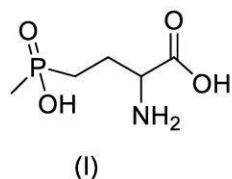
20

R₁、R₂、R₃ および R₄ は、それぞれ独立して、アルキルまたはフェニルであり、前記リン含有混合物が 1 種以上の式 (I V) の化合物および 1 種以上の式 (I I I) の化合物の混合物を含む場合、または前記リン含有混合物が 1 種以上の式 (I I I) の化合物、1 種以上の式 (I V) の化合物および 1 種以上の式 (V) の化合物の混合物を含む場合、R₂ は R₃ または R₄ のいずれかである、方法。

【請求項 2】

式 (I) の鏡像異性的に純粋なグルホシネートまたはその塩を調製するための方法であって、当該方法は、

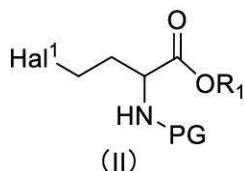
【化 4】



30

a 1) 式 (I I) の鏡像異性的に純粋な化合物またはその塩を、

【化 5】

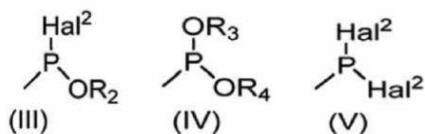


40

1 種以上の式 (I I I) の化合物；または 1 種以上の式 (I V) の化合物および 1 種以上の式 (V) の化合物を含む混合物；または 1 種以上の式 (I V) の化合物および 1 種以上の式 (I I I) の化合物を含む混合物；または 1 種以上の式 (V) の化合物および 1 種以上の式 (I I I) の化合物を含む混合物；または 1 種以上の式 (I I I) の化合物、1 種以上の式 (I V) の化合物および 1 種以上の式 (V) の化合物を含む混合物から選択されるリン含有化合物または混合物と反応させる工程；

50

【化 6】



b 1) 工程 a 1) で得られた生成物を、それが単離されているか否かにかかわらず、水と酸または塩基との存在下で反応させて、鏡像異性的に純粋なグルホシネート (I) またはその塩を得る工程；

を備え、

PG がアミノ保護基である場合、当該アミノ保護基を除去する工程をさらに備えることができる；

ここで、Hal¹ および Hal² は、それぞれ独立して、ハロゲンであり；

PG は、水素またはアミノ保護基であり；および

R₁、R₂、R₃ および R₄ は、それぞれ独立して、アルキルまたはフェニルであり、前記リン含有混合物が 1 種以上の式 (IV) の化合物および 1 種以上の式 (III) の化合物の混合物を含む場合、または前記リン含有混合物が 1 種以上の式 (III) の化合物、1 種以上の式 (IV) の化合物および 1 種以上の式 (V) の化合物の混合物を含む場合、R₂ は R₃ または R₄ のいずれかである、方法。

【請求項 3】

式 (I) のグルホシネートの鏡像異性体比が、(L) : (D) - 鏡像異性体または (D) : (L) - 鏡像異性体として、50.5 : 49.5 ~ 99.5 : 0.5 であることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

式 (I) のグルホシネートの鏡像異性体比が、(L) : (D) - 鏡像異性体として、50.5 : 49.5 ~ 99.5 : 0.5 であることを特徴とする、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

PG が水素であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

Hal¹ が塩素原子であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

Hal² が塩素原子であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

R₁、R₂、R₃ および R₄ がそれぞれ独立して C₁ ~ C₆ アルキルであることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

R₁、R₂、R₃ および R₄ がそれぞれ独立して C₁ ~ C₄ アルキルであることを特徴とする、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

R₁ がエチルであることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

R₂ がエチルであることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

R₃ がエチルであることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

R₄ がエチルであることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記リン含有混合物は、1 種以上の式 (IV) の化合物および 1 種以上の式 (III) の化合物

の化合物の混合物であり、式 (I V) の化合物と式 (I I I) の化合物とのモル比が (0.05 ~ 1.1) : 1 である ; または前記リン含有混合物は、1 種以上の式 (V) の化合物および 1 種以上の式 (I I I) の化合物の混合物であり、式 (V) の化合物と式 (I I I) の化合物とのモル比が (0.05 ~ 1.1) : 1 である ; または前記リン含有混合物は、1 種以上の式 (I V) の化合物および 1 種以上の式 (V) の化合物を含む混合物であり、式 (I V) の化合物と式 (V) の化合物とのモル比が (0.9 ~ 1.1) : 1 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記リン含有混合物は、1 種以上の式 (I V) の化合物および 1 種以上の式 (I I I) の化合物の混合物であり、式 (I V) の化合物と式 (I I I) の化合物とのモル比が (0.9 ~ 1.1) : 1 である ; または前記リン含有混合物は、1 種以上の式 (V) の化合物および 1 種以上の式 (I I I) の化合物の混合物であり、式 (V) の化合物と式 (I I I) の化合物とのモル比が (0.9 ~ 1.1) : 1 である ; または前記リン含有混合物は、1 種以上の式 (I V) の化合物および 1 種以上の式 (V) の化合物を含む混合物であり、式 (I V) の化合物と式 (V) の化合物とのモル比が (0.9 ~ 1.1) : 1 である、請求項 14 に記載の方法。

10

【請求項 16】

工程 a) または a 1) において、反応温度が 20 ~ 200 °C であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

工程 a) または a 1) において、反応温度が 90 ~ 140 °C であることを特徴とする、請求項 16 に記載の方法。

20

【請求項 18】

工程 a) または a 1) が塩基の存在下で行われることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

工程 a) または a 1) における塩基が有機塩基またはアンモニアであることを特徴とする、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

工程 a) または a 1) における有機塩基が有機アミンであることを特徴とする、請求項 19 に記載の方法。

30

【請求項 21】

工程 a) または a 1) において、有機塩基が、ピリジンまたは複素環中の 1 個以上の炭素原子に結合した 1 ~ 3 個の置換基を有するピリジン誘導体、ピペリジンまたは複素環中の 1 個以上の炭素原子に結合した 1 ~ 3 個の置換基を有するピペリジン誘導体からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

有機塩基が、トリエチルアミン、ピペリジンまたはピリジンからなる群から選択されることを特徴とする、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】

工程 a) または a 1) において、塩基と式 (I I I) の化合物および式 (V) の化合物の総量とのモル比が (1 ~ 10) : 1 であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 24】

工程 a) または a 1) において、反応を無溶媒条件下または不活性溶媒中で行うことを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

工程 a) または a 1) において、前記不活性溶媒は、アミド溶媒、炭化水素溶媒、ハロゲン化炭化水素溶媒、スルホンまたはスルホキシド溶媒、エーテル溶媒またはエステル溶媒のいずれか 1 種以上から選択される、請求項 24 に記載の方法。

50

【請求項 26】

工程 a) または a 1) において、前記不活性溶媒は、ベンゼン系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒またはエステル系溶媒のいずれか 1 種以上から選択される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 27】

工程 a) または a 1) において、前記不活性溶媒は、ベンゼン系溶媒である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

工程 a) または a 1) において、前記不活性溶媒は、クロロベンゼン、トリメチルベンゼン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、石油エーテル、n-ヘプタン、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、酢酸エチルおよび酢酸ブチルから選ばれるいずれか 1 種以上であることを特徴とする、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 29】

工程 a) または a 1) において、前記リン含有化合物または混合物と式 (II) の化合物とのモル比が 1 : (0.8 ~ 1.0) である；または式 (II) の化合物と前記リン含有化合物または混合物とのモル比が 1 : (0.8 ~ 1.0) である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

工程 a) または a 1) において、前記リン含有化合物または混合物と式 (II) の化合物とのモル比が 1 : (1 ~ 3) である；または式 (II) の化合物と前記リン含有化合物または混合物とのモル比が 1 : (1 ~ 3) である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

工程 b) または b 1) において、無機酸または有機酸を添加することを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

無機酸が塩酸または硫酸であることを特徴とする、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

工程 b) または b 1) において、前記塩基が無機塩基または有機塩基であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

塩基が、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩またはアルカリ土類金属重炭酸塩であることを特徴とする、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

塩基が、NaOH、KOH または Ba(OH)₂ であることを特徴とする、請求項 33 に記載の方法。

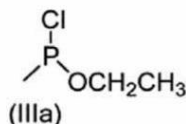
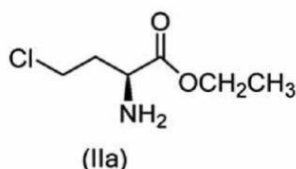
【請求項 36】

工程 b) または b 1) において、反応温度が 20 ~ 150 °C であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

L-グルホシネートまたはその塩を調製するための方法であって、式 (IIa) の化合物を式 (IIIa) の化合物と反応させ、

【化 7】



10

20

30

40

50

次いで、酸を添加して、Ｌ－グルホシネートを得ることを特徴とする方法。

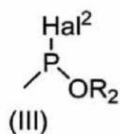
【請求項 38】

酸が塩酸である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

グルホシネートもしくはその塩、またはＬ－グルホシネートもしくはその塩の調製における、式（ⅢⅢ）の化合物の使用。

【化 8】



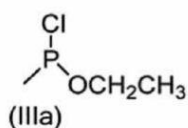
10

（式中、 Hal^2 および R_2 は、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に定義される通りである。）

【請求項 40】

グルホシネートもしくはその塩、またはＬ－グルホシネートもしくはその塩の調製における式（ⅢⅢa）の化合物の使用。

【化 9】



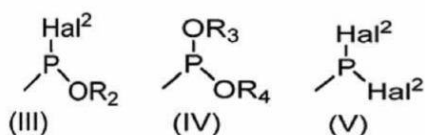
20

【請求項 41】

混合物であって、

1 種以上の式（ⅢⅤ）の化合物および 1 種以上の式（ⅢⅢⅢ）の化合物を含む混合物；または 1 種以上の式（Ⅴ）の化合物および 1 種以上の式（ⅢⅢⅢ）の化合物を含む混合物；または 1 種以上の式（ⅢⅢⅢ）の化合物、1 種以上の式（ⅢⅤ）の化合物および 1 種以上の式（Ⅴ）の化合物を含む混合物である、混合物。

【化 10】



30

（式中、 Hal^2 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に定義される通りである。ただし、 R_2 、 R_3 および R_4 は、いずれもメチルではない。）

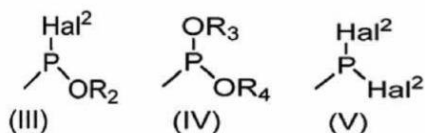
【請求項 42】

混合物であって、

1 種以上の式（ⅢⅤ）の化合物および 1 種以上の式（ⅢⅢⅢ）の化合物を含む混合物であって、式（ⅢⅤ）の化合物と式（ⅢⅢⅢ）の化合物とのモル比が（0.05 ～ 1.1）：1 である混合物；または前記混合物は、1 種以上の式（Ⅴ）の化合物および 1 種以上の式（ⅢⅢⅢ）の化合物を含む混合物であって、式（Ⅴ）の化合物と式（ⅢⅢⅢ）の化合物とのモル比が（0.05 ～ 1.1）：1 である混合物である、混合物。

40

【化 11】



50

(式中、 Hal^2 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、請求項1～13のいずれか一項に定義される通りである。)

【請求項43】

前記混合物は、1種以上の式(IV)の化合物および1種以上の式(III)の化合物を含む混合物であって、式(IV)の化合物と式(III)の化合物とのモル比が(0.9～1.1)：1である混合物；または前記混合物は、1種以上の式(V)の化合物および1種以上の式(III)の化合物を含む混合物であって、式(V)の化合物と式(III)の化合物とのモル比が(0.9～1.1)：1である混合物であることを特徴とする、請求項42に記載の混合物。

【請求項44】

式(IV)の化合物がジエチルメチルホスホナイトであり、式(V)の化合物がジクロロ(メチル)ホスファンであることを特徴とする、請求項41～43のいずれか一項に記載の混合物。

【請求項45】

グルホシネートもしくはその塩、またはL-グルホシネートもしくはその塩の調製における、請求項41～44のいずれか一項に記載の混合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】

本発明は、グルホシネートの調製方法に関する。

【0002】

【従来技術】

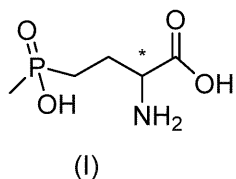
グルホシネートは重要な除草剤である。

【0003】

【発明の内容】

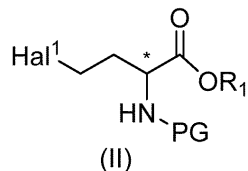
本発明は、式(I)のグルホシネートまたはその塩、それらの鏡像異性体もしくは全ての比率の鏡像異性体の混合物を調製するための方法であって、当該方法は、

【化1】



a) 式(II)の化合物またはその塩、それらの鏡像異性体若しくは全ての比率の鏡像異性体の混合物を、

【化2】



1種以上の式(III)の化合物または混合物と反応させる工程であって、

上記混合物は、1種以上の式(IV)の化合物および1種以上の式(V)の化合物を含む混合物；または1種以上の式(IV)の化合物および1種以上の式(III)の化合物を含む混合物；または1種以上の式(V)の化合物および1種以上の式(III)の化合物を含む混合物；または1種以上の式(III)の化合物、1種以上の式(IV)の化合物および1種以上の式(V)の化合物を含む混合物である工程；

10

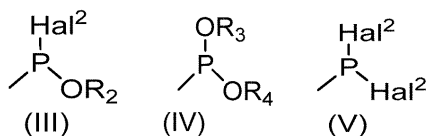
20

30

40

50

【化 3】



b) 中間体を、それが単離されているか否かにかかわらず、水と酸または塩基との存在下で反応させて、グルホシネート (I) またはその塩、それらの鏡像異性体もしくは全ての比率の鏡像異性体の混合物を得る工程；

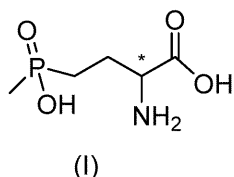
PGがアミノ保護基である場合、当該アミノ保護基を除去する段階をさらに備えることができる；

ここで、Hal¹およびHal²はそれぞれ独立してハロゲンであり；PGは、水素またはアミノ保護基であり；R₁、R₂、R₃およびR₄は、それぞれ独立して、アルキル、フェニルまたは置換フェニルであり、混合物が1種以上の式 (IV) の化合物および1種以上の式 (III) の化合物の混合物を含む場合、または混合物が1種以上の式 (III) の化合物、1種以上の式 (IV) の化合物および1種以上の式 (V) の化合物の混合物を含む場合、R₂はR₃またはR₄のいずれかであり；キラル炭素原子は*で標識されている、方法を提供する。

【0004】

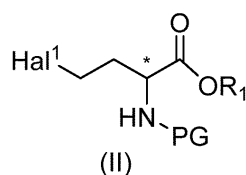
本発明はさらに、式 (I) の鏡像異性的に純粋なグルホシネートまたはその塩を調製するための方法であって、当該方法は、

【化 4】



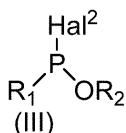
a 1) 式 (II) の鏡像異性的に純粋な化合物またはその塩を、

【化 5】



式 (III) の化合物、

【化 6】



または1種以上の式 (III) の化合物もしくは混合物と反応させる工程であって、

上記混合物は、1種以上の式 (IV) の化合物および1種以上の式 (V) の化合物を含む混合物；または1種以上の式 (IV) の化合物および1種以上の式 (III) の化合物を含む混合物；または1種以上の式 (V) の化合物および1種以上の式 (III) の化合物を含む混合物；または1種以上の式 (III) の化合物、1種以上の式 (IV) の化合物および1種以上の式 (V) の化合物を含む混合物である工程；

10

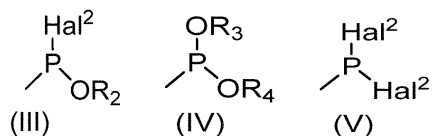
20

30

40

50

【化 7】



b 1) 中間体を、それが単離されているか否かにかかわらず、水と酸または塩基との存在下で反応させて、鏡像異性的に純粋なグルホシネート (I) またはその塩を得る工程；を備え、

PGがアミノ保護基である場合、当該アミノ保護基を除去する段階をさらに備えることができる；

ここで、Hal¹およびHal²はそれぞれ独立してハロゲンであり；PGは、水素またはアミノ保護基であり；R₁、R₂、R₃およびR₄は、それぞれ独立して、アルキル、フェニルまたは置換フェニルであり、混合物が1種以上の式 (IV) の化合物および1種以上の式 (III) の化合物の混合物を含む場合、または混合物が1種以上の式 (III) の化合物および1種以上の式 (IV) の化合物および1種以上の式 (V) の化合物の混合物を含む場合、R₂はR₃またはR₄のいずれかであり；キラル炭素原子は*で標識されている、方法を提供する。

【0005】

ある特定の実施形態では、1種の式 (III) の化合物、例えば、クロロ (エトキシ) (メチル) ホスファンが使用される。

【0006】

ある特定の実施形態では、ジクロロ (メチル) ホスファンおよびジエチルメチルホスホナイトの混合物などの、1種の式 (IV) の化合物および1種の式 (V) の化合物の混合物が使用され、この混合物に、式 (III) の化合物、例えば、クロロ (エトキシ) (メチル) ホスファンを任意の比でさらに添加することができる。

【0007】

さらに、鏡像異性体比は、(L) : (D) - 鏡像異性体または (D) : (L) - 鏡像異性体として、50.5 : 49.5 ~ 99.5 : 0.5である。

【0008】

さらに、鏡像異性体比は、(L) : (D) - 鏡像異性体として、50.5 : 49.5 ~ 99.5 : 0.5である。

【0009】

さらに、PGは水素である。

【0010】

また、Hal¹は塩素原子である。

【0011】

また、Hal²は塩素原子である。

【0012】

さらに、R₁、R₂、R₃およびR₄は、それぞれ独立してC₁ ~ C₆アルキル、好ましくはC₁ ~ C₄アルキルである。

【0013】

さらに、R₁はエチルである。

【0014】

さらに、R₂はエチルである。

【0015】

さらに、R₃はエチルである。

【0016】

さらに、R₄はエチルである。

【0017】

10

20

30

40

50

ある特定の実施形態において、上記混合物は、1種以上の式(IV)の化合物および1種以上の式(III)の化合物の混合物であり、式(IV)の化合物と式(III)の化合物とのモル比が(0.9~1.1):1または(0.05~1.1):1である；または上記混合物は、1種以上の式(V)の化合物および1種以上の式(III)の化合物の混合物であり、式(V)の化合物と式(III)の化合物とのモル比が(0.9~1.1):1または(0.05~1.1):1である；または上記混合物は、1種以上の式(IV)の化合物および1種以上の式(V)の化合物を含む混合物であり、式(IV)の化合物と式(V)の化合物とのモル比は(0.9~1.1):1である。

【0018】

また、上記工程a)またはa1)において、反応は室温で進行することができ、反応温度は反応効率を考慮して20~200℃、好ましくは90~140℃であることができる。

10

【0019】

また、上記工程a)またはa1)は、塩基の存在下で行われる。

【0020】

さらに、上記工程a)またはa1)における塩基は、有機塩基またはアンモニアである。

【0021】

さらに、上記工程a)またはa1)において、有機塩基は、有機アミン、ピリジンまたは複素環中の1個以上の炭素原子に結合した1~3個の置換基を有するピリジン誘導体、ピペリジンまたは複素環中の1個以上の炭素原子に結合した1~3個の置換基を有するピペリジン誘導体からなる群から選択される。

20

【0022】

さらに、有機塩基は、トリエチルアミン、ピペリジンまたはピリジンからなる群から選択される。

【0023】

さらに、上記工程a)またはa1)において、塩基と式(III)の化合物および式(V)の化合物の総量とのモル比は、(1~10):1である。

【0024】

さらに、上記工程a)またはa1)において、反応は無溶媒条件下または不活性溶媒中で行われる。

【0025】

さらに、上記工程a)またはa1)において、不活性溶媒は、ベンゼン溶媒、アミド溶媒、炭化水素溶媒、ハロゲン化炭化水素溶媒、スルホンまたはスルホキシド溶媒、エーテル溶媒またはエステル溶媒のいずれか1種以上から選択され；好ましくは、不活性溶媒は、ベンゼン系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒またはエステル系溶媒のいずれか1種以上から選択される。

30

【0026】

さらに、上記工程a)またはa1)において、不活性溶媒は、クロロベンゼン、トリメチルベンゼン、1,4-ジオキサン、1,2-ジクロロエタン、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、石油エーテル、n-ヘプタン、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、酢酸エチルおよび酢酸ブチルのいずれか1種以上から選択される。

40

【0027】

さらに、上記工程a)またはa1)において、式(III)の化合物または混合物と式(II)の化合物とのモル比は、1:(0.8~10)、好ましくは1:(1~3)である；または式(II)の化合物と式(III)の化合物または混合物とのモル比は、1:(0.8~10)、好ましくは1:(1~3)である。

【0028】

また、上記工程b)またはb1)において、無機酸または有機酸を添加する。

【0029】

また、無機酸は塩酸または硫酸である。

50

【0030】

また、上記工程 b) または b 1) において、塩基は無機塩基または有機塩基である。

【0031】

さらに、塩基は、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩またはアルカリ土類金属重炭酸塩である。

【0032】

さらに、塩基は、NaOH、KOHまたはBa(OH)₂である。

【0033】

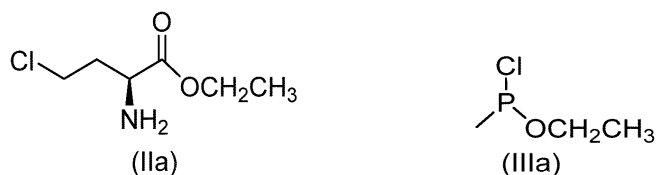
さらに、上記工程 b) または b 1) において、反応温度は20～150℃である。

10

【0034】

特定の実施形態として、式(IIa)の化合物を式(IIIa)の化合物と反応させ、

【化8】



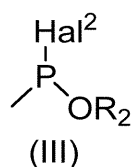
次いで、酸（例えば、塩酸）を添加して、L-グルホシネートを得る。

20

【0035】

本発明はさらに、式(III)の化合物を提供する。

【化9】



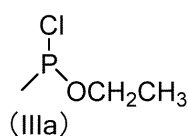
式中、Hal²およびR₂は上記で定義したとおりである。

【0036】

本発明はさらに、式(III)の化合物、特に式(IIIa)の化合物の、グルホシネートもしくはその塩、またはL-グルホシネートもしくはその塩の調製における使用を提供する。

30

【化10】

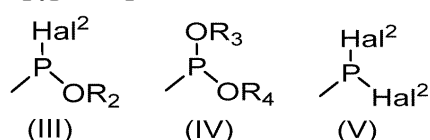


【0037】

本発明はさらに、1種以上の式(IV)の化合物および1種以上の式(V)の化合物を含む混合物；または1種以上の式(IV)の化合物および1種以上の式(III)の化合物を含む混合物；または1種以上の式(V)の化合物および1種以上の式(III)の化合物を含む混合物；または1種以上の式(III)の化合物、1種以上の式(IV)の化合物および1種以上の式(V)の化合物を含む混合物を提供する。

40

【化11】



50

式中、 Hal^2 、 R_2 、 R_3 および R_4 は上記で定義した通りである。

【0038】

さらに、上記混合物は、1種以上の式(IV)の化合物および1種以上の式(V)の化合物を含む混合物であり、式(IV)の化合物と式(V)の化合物とのモル比が(0.9～1.1):1である；または上記混合物は、1種以上の式(IV)の化合物および1種以上の式(III)の化合物を含む混合物であり、式(IV)の化合物と式(III)の化合物とのモル比が(0.9～1.1):1または(0.05～1.1):1である；または上記混合物は、1種以上の式(V)の化合物および1種以上の式(III)の化合物を含む混合物であり、式(V)の化合物と式(III)の化合物とのモル比が(0.9～1.1):1または(0.05～1.1):1である。

10

【0039】

さらに、式(IV)の化合物はジエチルメチルホスホナイトであり、式(V)の化合物はジクロロ(メチル)ホスファンである。

【0040】

本発明はさらに、グルホシネートもしくはその塩、またはL-グルホシネートもしくはその塩の調製における上記混合物の使用を提供する。

【0041】

本発明の方法は、グルホシネートの調製に特に適しており、既存の調製プロセスの工程を実質的に減少させる。特に、L-グルホシネートの調製において、生成物は、原料の e_e 値を効果的に維持することができる。例えば、鏡像異性的に純粋な原料(例えば、鏡像体過剰率(% e_e)が90%超である)が用いられる場合、調製されたL-グルホシネートの鏡像体過剰率(% e_e)は、例えば、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%または95%超である。

20

【0042】

特に明記しない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される用語は、以下の意味を有する。

【0043】

「アミノ保護基」という用語は、アミノ基中の窒素原子に結合してアミノ基を反応に関与することから保護することができ、その後の反応において容易に除去することができる基を指す。適切なアミノ保護基としては、以下の保護基が挙げられるが、これらに限定されない：

30

式 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}$ (式中、 R はメチル、エチル、tert-ブチル、ベンジル、フェネチル、 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$ などである)のカルバメート基；式 $\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ (式中、 R' は、メチル、エチル、フェニル、トリフルオロメチルなどである)のアミド基；式 $\text{SO}_2-\text{R}''$ (式中、 R'' はトリル、フェニル、トリフルオロメチル、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-イル、2,3,6-トリメチル-4-メトキシベンゼンなどである)のN-スルホニル誘導体基。

【0044】

「アルキル」という用語は、1～18個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖基を含む飽和脂肪族炭化水素基を指す。メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルおよびペンチルなどの1～6個の炭素原子を有するアルキルが好ましい。アルキルは、置換または非置換であり得、置換される場合、置換基は、ハロゲン、ニトロ、スルホニル、エーテルオキシ、エーテルチオ、エステル、チオエステルまたはシアノであり得る。

40

【0045】

$\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルは、1～4個の炭素原子を有する飽和炭化水素鎖を含む直鎖または分岐鎖である。それは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチルであり得る。

【0046】

本明細書中で使用される場合、「全ての比率の鏡像異性体の混合物」は、「任意の比率

50

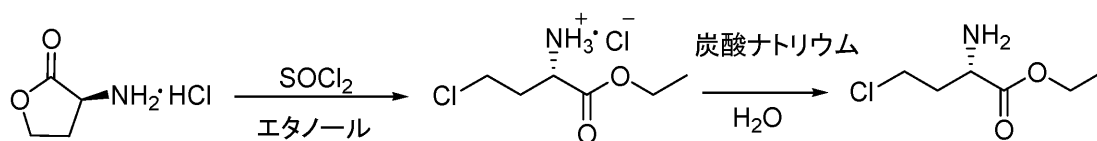
の鏡像異性体の混合物」と同じ意味を有する。

【0047】

〔発明を実施するための形態〕

〔化合物1の調製〕

【化12】



10 gのL-ホモセリンラクトン塩酸塩（*ee*値99%、137.56 g/mol、0.073 mol）を反応フラスコ中に秤量し、50 mLのエタノール（46.07 g/mol、0.886 mol、0.816 g/mL）を添加した（ホモセリンラクトン塩酸塩とエタノールとのモル比は1：12.1である）。系を10℃に冷却し、21.7 gの塩化チオニル（118.97 g/mol、0.182 mol）をゆっくりと滴下した（L-ホモセリンラクトン塩酸塩と塩化チオニルとのモル比は1：2.5である）。系の温度を10℃に維持し、30分間攪拌した。反応物を35℃に加熱し、20時間攪拌し、その間に気泡が連続的に発生した。反応をLC-MSでモニターした。反応を停止し、系を室温まで冷却し、残存する塩化チオニルおよびエタノールを減圧下留去した。固体残留物を30 mLの*n*-ヘキサン／酢酸エチル混合溶媒（*n*-ヘキサンと酢酸エチルとの体積比は2：1である）でスラリー化し、濾過し、乾燥させて、13.69 gのクロロ-ホモセリンエチルエステル塩酸塩（202.08 g/mol、0.0657 mol）を得た。ここで、HPLC純度は97%であり、反応剤L-ホモセリンラクトン塩酸塩の量に基づいて計算された収率は90%である。

【0048】

クロロ-ホモセリンエチルエステル塩酸塩固体を飽和炭酸ナトリウム溶液と反応させた。系をpH7～8に調整し、酢酸エチルで3回抽出した。3回の抽出プロセスにおける酢酸エチルの量はそれぞれ30 mL、10 mLおよび10 mLであった。有機相を回収し、濃縮して、10.30 gの油状の目的生成物クロロ-ホモセリンエチルエステル（165.62 g/mol、0.0591 mol）を得た。ここで、HPLC純度は95%であり、*ee*値は99%であり、中間生成物クロロ-ホモセリンエチルエステル塩酸塩に基づいて計算された収率は90%であった。

MS (ESI): m/z [M + H]⁺ calculated for C₆H₁₃ClNO₂: 166.06, found: 166.0.

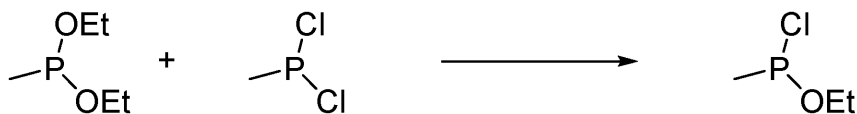
¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 3.48 (dd, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 2.05 (dddd, *J* = 14.7, 8.5, 6.4, 4.6 Hz, 1H), 1.87- 1.64 (m, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ: 175.3, 61.0, 51.6, 41.5, 37.0, 14.1.

【0049】

〔実施例1〕

【化13】



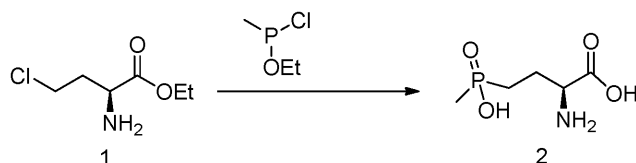
窒素雰囲気下、丸底フラスコにジエチルメチルホスホナイト（65.9 g, 484.8 mmol, 1.0 eq）および溶媒1，4-ジオキサン（66 g）を加え、ジクロロ（メチル）ホスファン（62.3 g, 533.3 mmol, 1.1 eq）の1，4-ジオキサン（63 g）溶液を定圧漏斗で滴下し、室温で一晩攪拌した。1，4-ジオキサンおよびクロロ（エトキシ）（メチル）ホスファン（無色液体、85.8 g、収率：70%）を減圧下で留去した。

^1H NMR(D_2O , 43 MHz) δ : 3.92 - 2.96 (m, 2H), 1.31 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0050】

(実施例2)

【化14】



窒素雰囲気下、三ツ口フラスコに化合物1 (40.0 g, 242.4 mmol, 1.0 eq)、クロロベンゼン (81.9 g, 727.2 mmol, 3.0 eq)、トリエチルアミン (29.4 g, 290.9 mmol, 1.2 eq) をそれぞれ加え、クロロ (エトキシ) (メチル) ホスファン (36.8 g, 290.9 mmol, 1.2 eq) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応物を100℃に加熱し、20時間進行させた。MS検出は、原料が消失したことを示した。反応物を室温に冷却し、36% HCl (294.9 mL、3432.6 mmol、14.0 当量) を滴下し、出発物質が完全に反応するまで加熱還流した。溶媒を蒸発させ、95%エタノール (200 mL) および水 (20 mL) を添加し、生成物が完全に溶解するまで混合物を加熱還流した。混合物を冷却し、結晶化させ、濾過し、乾燥させて、L-グルホシネート (白色結晶、38.4 g、収率: 88%、98% ee) を得た。

MS (ESI): m/z [$M + H$] $^+$ calculated for $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{P}$: 182.05, found 182.1.

^1H NMR(D_2O , 400 MHz) δ : 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.11 (dddd, J = 14.6, 11.0, 8.7, 6.0 Hz, 2H), 1.99 - 1.73 (m, 2H), 1.44 (d, J = 14.2 Hz, 3H).

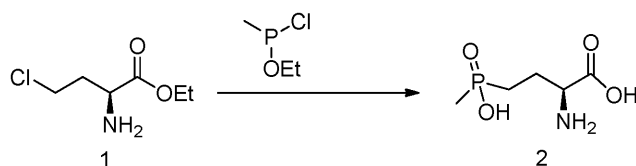
^{13}C NMR(D_2O , 100 MHz) δ : 171.0, 52.8, 52.6, 25.5, 24.6, 22.6, 22.5, 13.9, 13.0.

^{31}P NMR(D_2O , 160 MHz) δ : 53.8.

【0051】

(実施例3)

【化15】



窒素雰囲気下、三ツ口フラスコに化合物1 (40.0 g, 242.4 mmol, 1.0 eq)、クロロベンゼン (81.9 g, 727.2 mmol, 3.0 eq)、ピリジン (23.0 g, 290.9 mmol, 1.2 eq) をそれぞれ加え、クロロ (エトキシ) (メチル) ホスファン (36.8 g, 290.9 mmol, 1.2 eq) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応物を100℃に加熱し、20時間進行させた。MS検出は、原料が消失したことを示した。反応物を室温に冷却し、36% HCl (294.9 mL、3432.6 mmol、14.0 当量) を滴下し、出発物質が完全に反応するまで加熱還流した。溶媒を蒸発させ、95%エタノール (200 mL) および水 (20 mL) を添加し、生成物が完全に溶解するまで混合物を加熱還流した。混合物を冷却し、結晶化させ、濾過し、乾燥させて、L-グルホシネート (白色結晶、35.3 g、収率: 81%、96% ee) を得た。

【0052】

(実施例4)

10

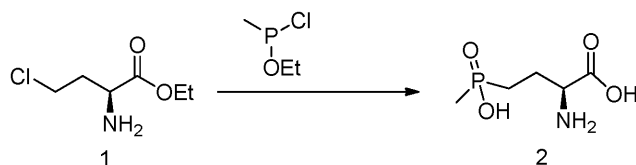
20

30

40

50

【化 1 6】

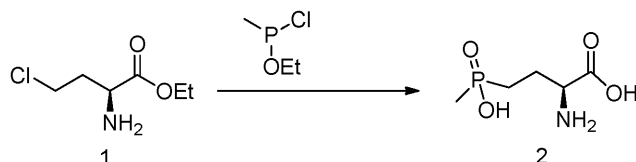


窒素雰囲気下、三口フラスコに化合物 1 (40.0 g, 242.4 mmol, 1.0 eq)、クロロベンゼン (81.9 g, 727.2 mmol, 3.0 eq) およびピペリジン (24.8 g, 290.9 mmol, 1.2 eq) をそれぞれ加え、クロロ (エトキシ) (メチル) ホスファン (36.8 g, 290.9 mmol, 1.2 eq) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応物を 100℃ に加熱し、20 時間進行させた。MS 検出は、原料が消失したことを示した。反応物を室温に冷却し、36% HCl (294.9 mL、3432.6 mmol、14.0 当量) を滴下し、出発物質が完全に反応するまで加熱還流した。溶媒を蒸発させ、95% エタノール (200 mL) および水 (20 mL) を添加し、生成物が完全に溶解するまで混合物を加熱還流した。混合物を冷却し、結晶化させ、濾過し、乾燥させて、L-グルホシネート (白色結晶、33.2 g、収率：76%、94% ee) を得た。

【0053】

(実施例 5)

【化 1 7】

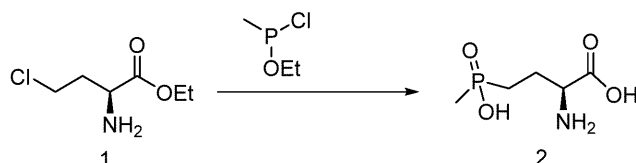


窒素雰囲気下、三口フラスコに化合物 1 (40.0 g, 242.4 mmol, 1.0 eq) とクロロベンゼン (81.9 g, 727.2 mmol, 3.0 eq) をそれぞれ入れた。クロロ (エトキシ) (メチル) ホスファン (36.8 g, 290.9 mmol, 1.2 当量) を滴下し、同時にアンモニアを飽和するまでバブリングした。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を 100℃ に加熱し、20 時間進行させた。MS 検出は、原料が消失したことを示した。反応物を室温に冷却し、36% HCl (294.9 mL、3432.6 mmol、14.0 当量) を滴下し、出発物質が完全に反応するまで加熱還流した。溶媒を蒸発させ、95% エタノール (200 mL) および水 (20 mL) を添加し、生成物が完全に溶解するまで混合物を加熱還流した。混合物を冷却し、結晶化させ、濾過し、乾燥させて、L-グルホシネート (白色結晶、38 g、収率：87%、97% ee) を得た。

【0054】

(実施例 6)

【化 1 8】



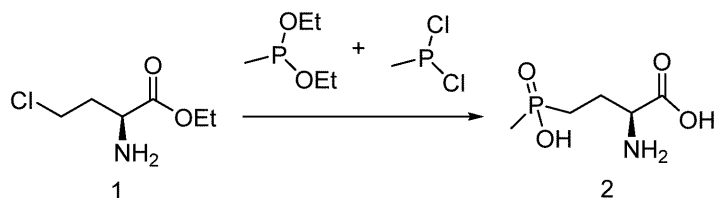
窒素雰囲気下、三口フラスコに化合物 1 (40.0 g, 242.4 mmol, 1.0 eq)、1,4-ジオキサン (64 g, 727.2 mmol, 3.0 eq) およびトリエチルアミン (29.4 g, 290.9 mmol, 1.2 eq) をそれぞれ加え、クロロ (エトキシ) (メチル) ホスファン (36.8 g, 290.9 mmol, 1.2 eq) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応物を 100℃ に加熱し、20 時間進行させた。MS 検出は、原料が消失したことを示した。反応物を室温に冷却し、36% HCl (294.9

mL、3432.6 mmol、14.0 当量) を滴下し、出発物質が完全に反応するまで加熱還流した。溶媒を蒸発させ、95%エタノール(200 mL) および水(20 mL) を添加し、生成物が完全に溶解するまで混合物を加熱還流した。混合物を冷却し、結晶化させ、濾過し、乾燥させて、L-グルホシネート(白色結晶、36.2 g、収率: 83%、97% ee) を得た。

【0055】

(実施例7)

【化19】



10

窒素雰囲気下、室温(20℃)で丸底フラスコにジクロロ(メチル)ホスファン(520.5 mmol、0.6 eq、純度90%)を入れ、定圧漏斗でジエチルメチルホスホナイト(1735 mmol、2.0 eq、純度98%)を滴下した後、10分間攪拌を続けた。化合物1(867.5 mmol、1.0 eq、純度96%、ee値99%)およびトリエチルアミン(107.5 g、1041 mmol、1.2 eq、純度98%)の1,4-ジオキサン(500 g)溶液を滴下し、滴下後1.5時間攪拌を続けた。次いで、反応溶液を90℃に加熱し、20時間進行させた。反応溶液を室温に冷却し、吸引濾過し、濾過ケーキを1,4-ジオキサン(150 mL×3)で洗浄し、濾液を回転蒸発させて1,4-ジオキサンを除去した。反応物に100 mLの濃塩酸(36%)を加え、90℃に加熱し、10時間進行させた。溶媒を回転蒸発させて乾燥し、200 mLの濃塩酸(36%)を補充し、反応を90℃で10時間継続した。MS検出は中間体が消失したことを示し、この時点での反応溶液の分析は、反応溶液中のL-グルホシネートの鏡像体過剰率(% ee)が92%であることを示した。反応溶液を室温に冷却し、回転蒸発させて溶媒を除去し、95%エタノール(300 mL)を添加し、粗生成物が完全に溶解するまで加熱還流した。混合物を冷却し、結晶化させ、濾過し、乾燥させて、L-グルホシネートの化合物を得た(収率: 69%、97% ee)。

20

【0056】

本明細書に記載されたものに加えて、上述の記載に従って、本発明に対する種々の改変が当業者に明らかである。このような改変は、添付の特許請求の範囲内にあることが意図される。本明細書に引用される各参考文献(全ての特許、特許出願、学術論文、書籍、および任意の他の開示を含む)は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

50

フロントページの続き

中国(CN)

早期審査対象出願

中華人民共和国, 638000 スーチョワン, グァンアン, グァンアン エコノミック アンド
テクノロジカル デベロップメント ゾーン, シンチャオ インダストリアル パーク

(74)代理人 100107456

弁理士 池田 成人

(74)代理人 100162352

弁理士 酒巻 順一郎

(74)代理人 100123995

弁理士 野田 雅一

(74)代理人 100223424

弁理士 和田 雄二

(72)発明者 リウ, ヨンジア

中華人民共和国, 610000 スーチョワン, チェンホア ディストリクト チェンドウ, ホ
ワシェン ロード 58, ビルディング ナンバー 5

(72)発明者 チョウ, レイ

中華人民共和国, 610000 スーチョワン, チェンホア ディストリクト チェンドウ, ホ
ワシェン ロード 58, ビルディング ナンバー 5

(72)発明者 ゼン, ウエイ

中華人民共和国, 610000 スーチョワン, チェンホア ディストリクト チェンドウ, ホ
ワシェン ロード 58, ビルディング ナンバー 5

(72)発明者 シュー, ミン

中華人民共和国, 610000 スーチョワン, チェンホア ディストリクト チェンドウ, ホ
ワシェン ロード 58, ビルディング ナンバー 5

(72)発明者 チェン, ケ

中華人民共和国, 610000 スーチョワン, チェンホア ディストリクト チェンドウ, ホ
ワシェン ロード 58, ビルディング ナンバー 5

(72)発明者 イン, インスイ

中華人民共和国, 610000 スーチョワン, チェンホア ディストリクト チェンドウ, ホ
ワシェン ロード 58, ビルディング ナンバー 5

合議体

審判長 瀬良 聡機

審判官 阪野 誠司

審判官 野田 定文

(56)参考文献 Helvetica Chimica Acta, 1972年01月31日, Vol. 55
, No. 1, p224-239, doi:10.1002/hlca.19720550
126

Inorganic Chemistry, 1974年10月01日, Vol. 13, No.
. 10, p2346-2350, doi:10.1021/ic50140a010
Angewandte Chemie International Edition, 19
81年, Vol. 20, No. 3, p223-233, doi:10.1002/ani
e.198102231

Chinese Chemical Letters, 2006年, Vol. 17, No.
2, p177-179

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07F

Caplus (STN)、REGISTRY (STN)