

【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3月19日 (2015.3.19)

【公表番号】特表2014-509312(P2014-509312A)

【公表日】平成26年4月17日 (2014.4.17)

【年通号数】公開・登録公報2014-019

【出願番号】特願2013-551012(P2013-551012)

【国際特許分類】

C 0 7 D 311/62 (2006.01)

A 6 1 K 31/353 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 39/06 (2006.01)

A 2 3 L 1/30 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 311/62 C S P

A 6 1 K 31/353

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 39/06

A 2 3 L 1/30 Z

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成27年1月26日 (2015.1.26)

【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

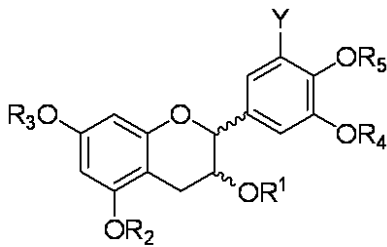
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式(I)

## 【化 1】



(I)

(式中、

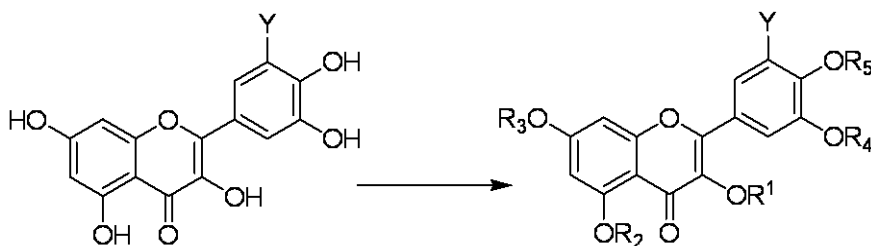
Yは、H及びOR<sub>6</sub>から成る群より選択され；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、及びR<sub>6</sub>は、独立に、H、アセチル、アリル、プロパルギル、ベンジル、2-フルオロエチル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシベンゾニトリル、シンナミル、4-メトキシ-4-オキソ-ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-2-エン-1-イル、2-ペンテン-1-イル、3-(フェニルスルホニル)プロパ-1-エン-1-イル、1-トリメチルシリル-プロパ-1-イン-3-イル、2-オクチン-1-イル、2-ブチン-1-イル、2-ピコリル、3-ピコリル、4-ピコリル、キノリン-4-イル-メチル、シアノメチル、オキシラニルメチル、フルオロメチル、ニトロメチル、メトキシカルボニルメチル、メトキシメチル、アミノカルボニルメチル、1-フェニルエタノン-2-イル、2-ブタノン-1-イル、クロロメチル、フェニルスルホニルメチル、1-プロモ-プロパ-1-エン-3-イル、t-ブチル、メチル、エチル、トリメチル-シリル、t-ブチルジフェニルシリルエチルから成る群より選択される)

の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー若しくはそれらの混合物、又は医薬的に許容できる塩の調製方法であって、下記工程：

i. 式(II)の化合物のヒドロキシル基を1つ以上の保護基で保護して式(III)の化合物を与える工程；

## 【化 2】

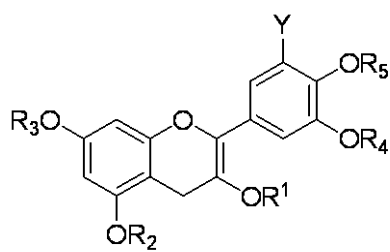


(II)

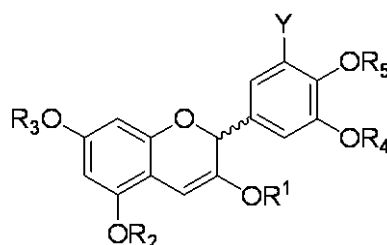
(III)

ii. 式(III)の前記化合物を還元剤で処理して、下記式(IV)、式(V)、及び式(VI)

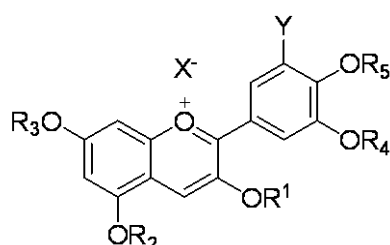
## 【化 3】



(IV)



(V)



(VI)

(式中、Xは、ハライド、アセタート、トリフルオロアセタート、メタンスルホナート、ヒドロキシルから選択される)

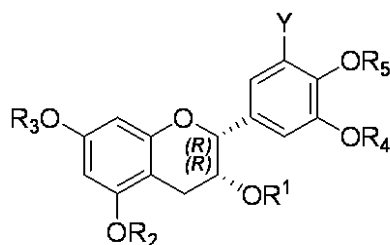
の群から選択される化合物を生成する工程；及び

iii. 式(IV)、式(V)、又は式(VI)の群から選択される化合物を還元剤で処理して式(I)の化合物を生成する工程  
を含んでなる方法。

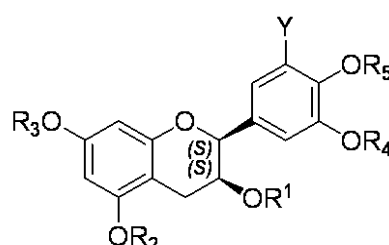
## 【請求項 2】

工程(iii)の還元剤が、式(I)の化合物を純粋なR,Rジアステレオマー(式(VII))、純粋なS,Sジアステレオマー(式(VIII))、又はそれらのエナンチオマー的に富化された混合物として生成するキラル還元剤である、請求項1記載の方法。

## 【化 4】



(VII)



(VIII)

## 【請求項 3】

式(I)の化合物が、(S,S)-エピカテキン、(R,R)-エピカテキン、(S,S)-エピカテキンと(R,R)-エピカテキンの混合物、(S,S)-エピガロカテキン、(R,R)-エピガロカテキン、及び(S,S)-エピガロカテキンと(R,R)-エピガロカテキンの混合物から成る群より選択される、請求項1又は2記載の方法。

## 【請求項 4】

工程(i)のヒドロキシル基の保護が、アルキル化、シリル化、又はエステル化により達成されて、エーテル、エステル、アセタート、クロロアセタート、トリフルオロアセター

ト、ピバロアート、ベンゾアート、1,2-イソプロピリデン又は1,3-イソプロピリデンを形成する、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

工程(i)が、

- アリルブロミド、プロパルギルブロミド、ベンジルブロミド、2-フルオロエチルブロミド、4-ニトロベンジルブロミド、4-クロロベンジルブロミド、4-メトキシベンジルブロミド、  
- ブロモ-p-トルニトリル、シンナミルブロミド、4-ブロモクロトン酸メチル、クロチルブロミド、1-ブロモ-2-ペンテン、3-ブロモ-1-プロペニルフェニルスルホン、3-ブロモ-1-トリメチルシリル-1-プロピン、3-ブロモ-2-オクチン、1-ブロモ-2-ブチン、2-ピコリルクロリド、3-ピコリルクロリド、4-ピコリルクロリド、4-ブロモメチルキノリン、ブロモアセトニトリル、エピクロロヒドリン、ブロモフルオロメタン、ブロモニトロメタン、  
- ブロモ酢酸メチル、メトキシメチルクロリド、ブロモアセトアミド、2-ブロモアセトフェノン、1-ブロモ-2-ブタノン、ブロモクロロメタン、ブロモメチルフェニルスルホン、及び1,3-ジブロモ-1-プロペンから成る群より選択されるアルキル化剤を用いて；及び/又は

- アルカリ金属ハライド、ジアルキルアミド、ビス(トリアルキルシリル)アミド、アルカリ金属炭酸塩、及びアルカリ金属水酸化物から成る群より選択される塩基の存在下で；及び/又は

- アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルアセトアミド、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、スルホキシド、及びN-メチルピロリジノンから成る群より選択される有機溶媒を用いて；及び/又は

- 4～7時間、60～80の温度で、

行なわれる、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

工程(ii)が、

- 水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、トリアルコキシアルミニウムヒドリド、ナトリウムアマルガム、亜鉛水銀アマルガム、及び水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムから成る群より選択される還元剤を用いて；及び/又は

- 塩化アルミニウム、塩化セリウム、塩化亜鉛、三フッ化ホウ素、及びヨウ素から成る群より選択される1種以上の追加のルイス酸の存在下で；及び/又は

- メチル三級ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、及びアセトニトリルから成る群より選択される溶媒の存在下で；及び/又は

- -10～80の温度で

行なわれる、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

工程(iii)が、白金、パラジウム、ルテニウム、ロジウム及びニッケルから成る群より選択される水素化触媒の存在下で、及び/又はメタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸及びそれらの混合物から成る群より選択される溶媒の存在下で、及び/又は25～60の範囲の温度にて $2.8 \times 10^4 \sim 3.4 \times 10^5 \text{ Pa}$  (4～50psi)の範囲の圧力で、水素ガスを用いて行なわれる、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

パラ-トルエンスルホン酸及びルイス酸から成る群より選択される酸触媒の存在下で、及び/又はメタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メチル三級ブチルエーテル、ジエチルエーテル、トルエン、アセトニトリル及び/又は酢酸から成る群より選択される溶媒の存在下で、及び/又は85～90の温度で、式(V)の化合物を式(IV)の化合物に変換する追加工程を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

金属水素化物から成る群より選択される還元剤の存在下で、場合によりルイス酸の存在下で、又はナトリウムアマルガム及び亜鉛水銀アマルガムから選択される還元剤の存在下

で、及び/又はメタノール、エタノール、酢酸、酢酸エチル、メチルt-ブチルエーテル、ジエチルエーテル、トルエン、アセトニトリル及びテトラヒドロフランから成る群より選択される溶媒の存在下で、及び/又は0 ~ 35 の温度で、式(VI)の化合物を式(IV)の化合物に変換する追加工程を含む、請求項1~7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

酵素的分割、化学的分割、キラルクロマトグラフィー、キラル誘導分別結晶化、又は光学的に純粋な酸で式(I)の1つのヒドロキシル基を官能化して生成された対応エステルのジアステレオマー混合物の部分結晶化により、式(I)の化合物を実質的に純粋な立体異性体に分割する追加工程を含む、請求項1~9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】

式(I)の化合物が、下記工程：

- i. 式(I)の化合物のヒドロキシル基の1つを除いて全てを1つ以上のアキラル保護基を用いて保護する工程；
- ii. 未保護ヒドロキシル基を光学的に純粋な酸とカップリングさせて2種のジアステレオマーの混合物としてエステルを形成する工程；
- iii. 工程(ii)で形成された2種のジアステレオマーを分別又は優先結晶化により分離して、光学的に純粋又はジアステレオマー的に富化されたエステルを得る工程；
- iv. 前記光学的に純粋又はジアステレオマー的に富化されたエステルを加水分解して、エナンチオマー的に富化された保護化合物を得る工程；及び
- v. 前記エナンチオマー的に富化された保護化合物を脱保護して、式(I)の化合物を与える工程

のうち1以上の工程を含んでなる方法により分割される、請求項10記載の方法。

【請求項12】

式(I)の化合物がエピカテキンであり、分割が下記工程：

- i. エピカテキンの任意の4つのヒドロキシル基を保護する工程；
- ii. 未保護ヒドロキシル基を光学的に純粋な酸とカップリングさせて2種のジアステレオマーの混合物としてエステルを形成する工程；
- iii. 前記2種のジアステレオマーを分離してジアステレオマー的に富化されたエステルを与える工程；
- iv. 前記ジアステレオマー的に富化されたエステルを加水分解してエナンチオマー的に富化された保護エピカテキンを得る工程；及び
- v. 前記エナンチオマー的に富化された保護エピカテキンを脱保護して、実質的に純粋なエナンチオマー又はエナンチオマー的に富化された混合物としてエピカテキンを与える工程

を含んでなる請求項10又は11記載の方法。

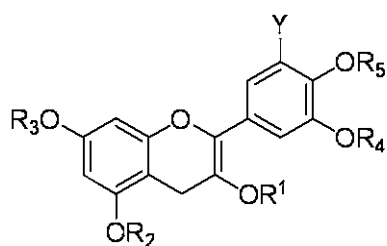
【請求項13】

式(I)の化合物が、(R,R)-エピカテキン、(S,S)-エピカテキン、又はそれらの混合物である、請求項3~12のいずれか1項に記載の方法。

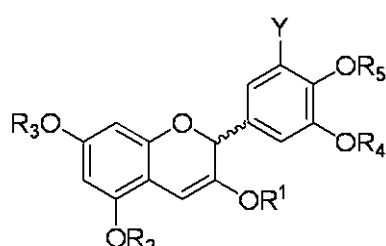
【請求項14】

下記式(IV)又は式(V)

【化5】



IV



V

(式中、

Yは、H及びOR<sub>6</sub>から成る群より選択され；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、及びR<sub>6</sub>は、独立に、H、CH<sub>3</sub>、ベンジル、アセチル、Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、及びアリルから成る群より選択される)

の化合物。

【請求項 15】

請求項1～13のいずれか1項に記載の方法により調製された式(I)の化合物と、医薬的に許容できる賦形剤とを含んでなる医薬用又は栄養補助用組成物。