

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007年12月13日 (13.12.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/142187 A1(51) 国際特許分類:
C07D 498/18 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/061286

(22) 国際出願日: 2007年6月4日 (04.06.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2006-156684 2006年6月5日 (05.06.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (Astellas Pharma Inc.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 窪田 有克 (KUBOTA, Ariyoshi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 大川 和男 (OKAWA, Kazuo) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 渡辺 勝 (WATANABE, Masaru) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 池 和夫 (IKE, Kazuo) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL PRODUCTION PROCESS FOR MACROLIDE COMPOUND

(54) 発明の名称: マクロライド化合物の新規製造法

(57) Abstract: The invention has been achieved as a result of intensive studies of a production process such that a macrolide compound (II) useful as a pharmaceutical can be produced efficiently at a high yield and a low cost and can be stably supplied. The inventors found that the above object is achieved by using a macrolide compound (I) (for example, tacrolimus) as a raw material, and performing Wacker oxidation with the use of a dialkyl sulfoxide, an alkyl aryl sulfoxide or a diaryl sulfoxide as a solvent, or with the use of a palladium complex containing a dialkyl sulfoxide, an alkyl aryl sulfoxide or a diaryl sulfoxide as a ligand. According to the production process of this application, it becomes possible to stably supply the macrolide compound (II) from the expensive raw material (I) such as tacrolimus efficiently at a high yield. Thus, it is an industrially very useful process and can provide the macrolide compound (II) which is very useful as a pharmaceutical.

(57) 要約: 本発明は、医薬として有用なマクロライド化合物 (I I) を、より効率的かつ高収率で、コストダウンが図れ、安定して供給できるような製造方法について、鋭意検討した結果なされたものである。即ち、本発明者らは、マクロライド化合物 (I) (例えばタクロリムス)、を原料として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を溶媒とするか、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を配位子として含むパラジウム錯体を用いるWacker酸化を行うことで、上記目的が達成されることを見出した。本願の製造方法によれば、タクロリムスのような高価な原料 (I) から、効率的かつ高収率で、マクロライド化合物 (I I) の安定した供給が可能となる。従って、工業的に非常に有利な方法で、医薬として非常に有用なマクロライド化合物 (I I) を提供できる。

WO 2007/142187 A1

明 細 書

マクロライド化合物の新規製造法

技術分野

[0001] 本発明は、マクロライド化合物の工業的製造方法に関する。

背景技術

[0002] 本明細書中、式(II)で示される化合物は、神経保護剤(特許文献1)、神経栄養剤(特許文献2)、軟骨細胞分化促進剤(特許文献3)及び勃起障害治療剤(特許文献4)として有用な化合物である。化合物(IIa)は、免疫抑制剤として有用であるタクロリムス(Tacrolimus)(化合物(Ia))をWacker酸化して得られる(特許文献5)ことが知られている。タクロリムスは高価な醗酵生産物であるので、収率が製造コストに与える影響は大きい。しかしながら、特許文献5の実施例記載の方法は、収率が60%程度であること、精製にカラムクロマトグラフィーを用いていることなど、コスト面、作業面から工業的な製法としては採用することはできないものである。

[0003] 一方で、Wacker酸化は、オレフィンの酸化に用いられる反応であり、末端オレフィンの酸化では、アルデヒドよりもケトンが選択的に得られる反応として知られている(非特許文献1)。溶媒としてはジメチルホルムアミド(DMF)やアセトニトリル、酢酸、アルコール、エーテルなどが水との混合溶媒として幅広く用いられる。中でもDMFは一般的に用いられる溶媒であり、化合物(IIa)もDMFを溶媒に用いて得られている(特許文献5)。DMFを用いた場合、選択的な酸化反応によりケトンが90%以上の高い収率で得られている例もある(非特許文献2及び3)。しかしながら、ジメチルスルホキシド(DMSO)を用いた選択的なケトン合成については1例が知られているのみであり(非特許文献4)、DMFなどと比べて特に優れているなどの記載もない。

[0004] 特許文献1:国際公開第WO01/05385号パンフレット

特許文献2:国際公開第WO02/053159号パンフレット

特許文献3:国際公開第WO2004/078167号パンフレット

特許文献4:国際公開第WO2005/067928号パンフレット

特許文献5:国際公開第WO89/05304号パンフレット

非特許文献1:「シンセシス(Synthesis)」1984年, p369-384

非特許文献2:「テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)」1994年, 35巻, 35号, p6499-6502

非特許文献3:「アンゲヴァンテ・ヘミー(Angewante Chemie)」1994年, 106巻, 21号, p2296-2298

非特許文献4:「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)」1991年, 56巻, p6447-6458

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0005] 本発明の課題は、マクロライド化合物の新規で優れた工業的製造法を提供することである。

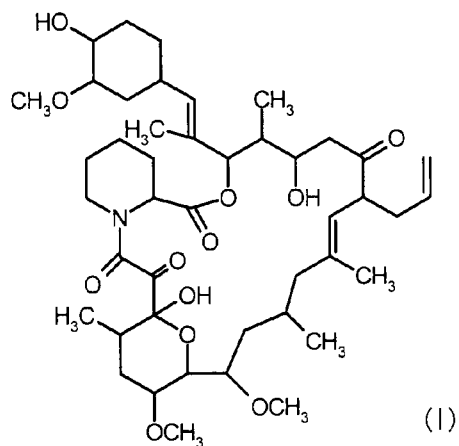
課題を解決するための手段

- [0006] 本発明は、医薬として有用な化合物(II)を、より効率的かつ高収率で、コストダウンが図れ、安定して供給できるような製造方法について、鋭意検討した結果なされたものである。特許文献5に記載の反応を詳細に検討すると、反応段階で2つの不純物(不純物A及びB)が生成するので、工業的なスケールで実施可能な分離・精製法を検討した。不純物Aはアルミナにより、不純物Bは合成吸着剤により除けることが明らかになったが、2つの精製工程が必要であること、アルミナによる精製では化合物(II)由来と思われる新たな不純物Cが生成するので、さらに収率が低下することなどの問題点があった。更に、本反応においては触媒として用いる重金属のパラジウムを除去するために、アルミナなどによる精製が必要であった。本発明者らは、化合物(I)を原料としてWacker酸化を行う際に、1)溶媒として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリースルホキシド類又はジアリースルホキシド類を用いるか、及び／又は、2)パラジウム触媒として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリースルホキシド類又はジアリースルホキシド類を配位子として含むパラジウム触媒を用いることで、効率的かつ高収率で、コストダウンが図れ、安定して化合物(II)を供給できる、工業的に有用な製造方法が達成されることを見出し、本発明を完成させた。

- [0007] 即ち、本発明は、以下の通りである。

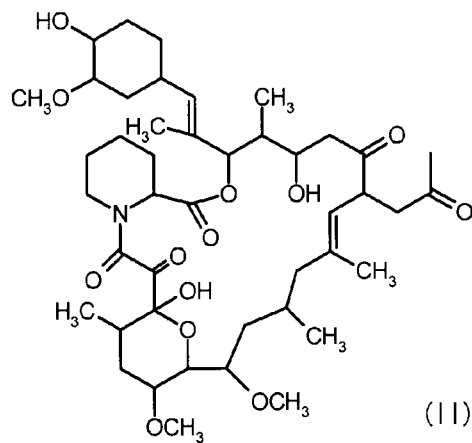
(1)式(I)

[化1]



で表される化合物、その溶媒和物またはその製薬学的に許容できる塩を酸化反応に付して、式(II)

[化2]



で表される化合物、その溶媒和物またはその製薬学的に許容できる塩を製造する方法において、溶媒として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を用いるか、及び／又は、パラジウム触媒として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を配位子として含むパラジウム触媒を用いることを特徴とする化合物(II)、その溶媒和物またはその製薬学的に許容できる塩の製造方法。

(2)酸化反応がWacker酸化である(1)に記載の製造方法。

(3)溶媒として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を用いる(2)に記載の製造方法。

(4)ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類と水との混合溶媒に、更に1種若しくは2種以上の、反応に悪影響を及ぼさず化合物(I)および化合物(II)に適した溶媒を加えた混合溶媒を用いることを特徴とする(3)に記載の製造方法。

[0008] (5)ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を、パラジウム触媒に対して2倍モル以上用いることを特徴とする(3)乃至(4)に記載の製造方法。

(6)パラジウム触媒が、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CO})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{BF}_4)_2(\text{CH}_3\text{CN})_4$ 、パラジウム(II)/カーボン又はパラジウム(II)モンモリロナイトである(3)乃至(5)に記載の製造方法。

(7)1種若しくは2種以上の、反応に悪影響を及ぼさず化合物(I)および化合物(II)に適した溶媒が、DMF、ジメチルアセトアミド、酢酸、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン及びヘキサメチルホスホリクトリアミドから選択される溶媒である(4)乃至(6)に記載の製造方法。

[0009] (8)パラジウム触媒として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を配位子として含むパラジウム触媒であることを特徴とする(2)に記載の製造方法。

(9)ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を配位子として含むパラジウム触媒が、 $\text{PdCl}_2 \cdot 2\text{DMSO}$ である(8)に記載の製造方法。

(10)溶媒として、1種若しくは2種以上の、反応に悪影響を及ぼさず化合物(I)および化合物(II)に適した溶媒と水との混合溶媒を用いる(8)又は(9)に記載の製造方法。

(11)1種若しくは2種以上の、反応に悪影響を及ぼさず化合物(I)および化合物(II)に適した溶媒が、DMF、ジメチルアセトアミド、酢酸、メタノール、エタノール、テトラヒ

ドロフラン、N-メチルピロリドン及びヘキサメチルホスホリクトリアミドから選択される溶媒である(10)に記載の製造方法。

発明の効果

[0010] 本発明者らは、化合物(I)からWacker酸化により化合物(II)を製造する方法において、溶媒として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリースルホキシド類又はジアリースルホキシド類を用いるか、又は、パラジウム触媒として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリースルホキシド類又はジアリースルホキシド類を配位子として含むパラジウム錯体を用いることで、反応選択性が向上し、化合物(II)の生成率も向上することを見出した。その結果、不純物が減少し、残存パラジウムも水洗により除けるようになったため、アルミナ精製工程が不要となり、コスト面、作業面で優れた工業的製法となった。

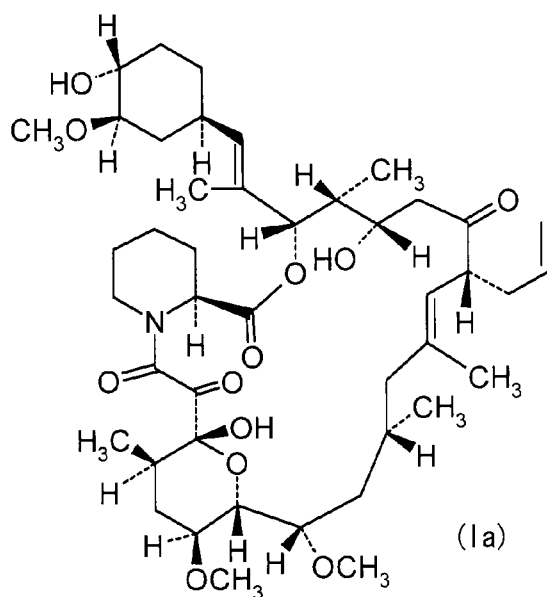
[0011] 更に、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリースルホキシド類又はジアリースルホキシド類を単一溶媒として用いる場合、または、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いる場合、反応速度が遅くなるデメリットがあるが、本発明者らは、N-メチルピロリドン等の溶媒に、Wacker反応に用いられる $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PhP})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{BF}_4)_2(\text{CH}_3\text{CN})_4$ 、パラジウム(II)／カーボン又はパラジウム(II) モンモリロナイトなどのパラジウム触媒に対して、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリースルホキシド類又はジアリースルホキシド類を加えることで、生成率などに影響を与えず、反応時間が短縮できることも見出した。

発明を実施するための最良の形態

[0012] 本発明の好ましい態様を以下に示す。

化合物(I)の好ましい態様としては、化合物(Ia)

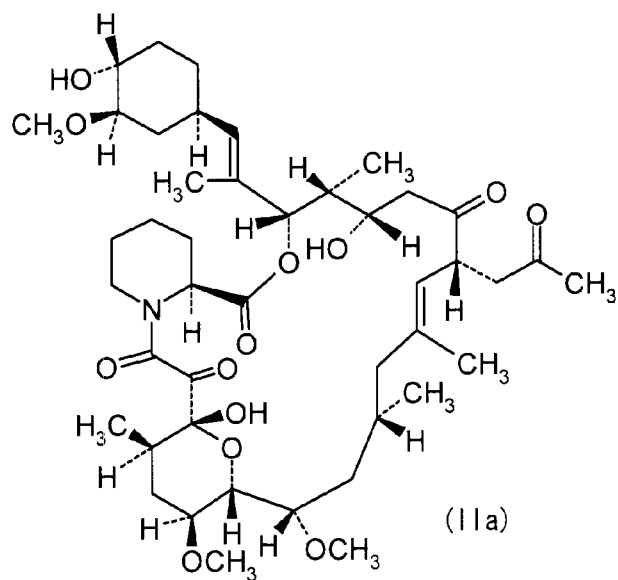
[化3]



を挙げることができる。

化合物(II)の好ましい態様としては、化合物(IIa)

[化4]



を挙げることができる。

[0013] 以下、本発明における各基の定義について説明する。

[0014] 「Wacker酸化」とは、通常、酸素を酸化剤としたパラジウム及び銅触媒によるエチレンのアセトアルデヒドへの酸化反応、及び末端アルケンのアルデヒドまたはケトンへの

酸化反応をいう。通常は内部アルケンは反応性に乏しく、末端アルケンを選択的に酸化することが可能である。反応機構としては、アルケンの酸化はパラジウムが、パラジウムの酸化は銅が、銅の酸化は酸素分子が行うことにより、触媒サイクルが機能する。酸化剤としての酸素分子の代わりに次亜塩素酸、再酸化剤としての銅の代わりに、ベンゾキノンや過酸化水素等を用いることもできるが、触媒サイクルを機能させることができる酸化剤、再酸化剤であればこれらに限定されない。パラジウム及び銅の種類は特に限定されず、1価又は2価のいずれでもよい。反応溶媒としては、通常は水溶液が用いられるが、特に限定されない。非特許文献1に記載の反応条件、酸化剤、再酸化剤、溶媒などを適宜用いることもできる。

[0015] 「ジアルキルスルホキシド類」、「アルキルアリールスルホキシド類」の「アルキル基」としては、直鎖であっても分岐状であってもよい。好適な具体例としては、炭素数が1乃至6のアルキル基、例えば、メチル、エチル、1-プロピル、イソプロピル、1-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、1-ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1-ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル等が挙げられる。中でも、メチル、エチルが好適であり、メチルが更に好適である。

[0016] 「ジアリールスルホキシド類」、「アルキルアリールスルホキシド類」の「アリール」としては、好適には炭素数が6乃至10のアリール、例えば、フェニル、ナフチル、ペンタレニル等が挙げられ、中でも特にフェニルが好適である。

[0017] 「ジアルキルスルホキシド類」とは、2つの同一の又は異なるアルキル基で置換されたスルホキシドを意味する。好適にはDMSO、ジエチルスルホキシド、メチルエチルスルホキシド、ジブチルスルホキシドを挙げることができ、より好適には、DMSOを挙げることができる。

「アルキルアリールスルホキシド類」とは、アルキル基とアリール基で置換されたスルホキシドを意味し、好適には、メチルフェニルスルホキシド、エチルフェニルスルホキシドを挙げることができ、より好適には、メチルフェニルスルホキシドを挙げることができ

る。

「ジアリールスルホキシド類」とは、2つのアリール基で置換されたスルホキシドを意味し、好適には「ジフェニルスルホキシド」を挙げることができる。

[0018] 「ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を配位子として含むパラジウム触媒」とは、例えば、 $\text{PdCl}_2 \cdot 2\text{DMSO}$ が挙げられる。

[0019] パラジウム(II)／カーボン又はパラジウム(II) モンモリロナイト中の「パラジウム(II)」とは、2価のパラジウムを意味する。例えば、パラジウム(II) カーボンには、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ／カーボンが含まれる。

[0020] 式(I)並びに(II)の本発明化合物は1以上の不斉中心を有し得、その場合にはエナンチオマーまたはジアステレオマーとして存在することがある。本発明には、これらの混合物と分離した個々のアイソマーの両方が含まれるものとする。

[0021] 式(I)並びに(II)の本発明化合物は幾何異性体として存在し得、本発明にはこれらの混合物と分離した個々の幾何異性体の両方が含まれるものとする。

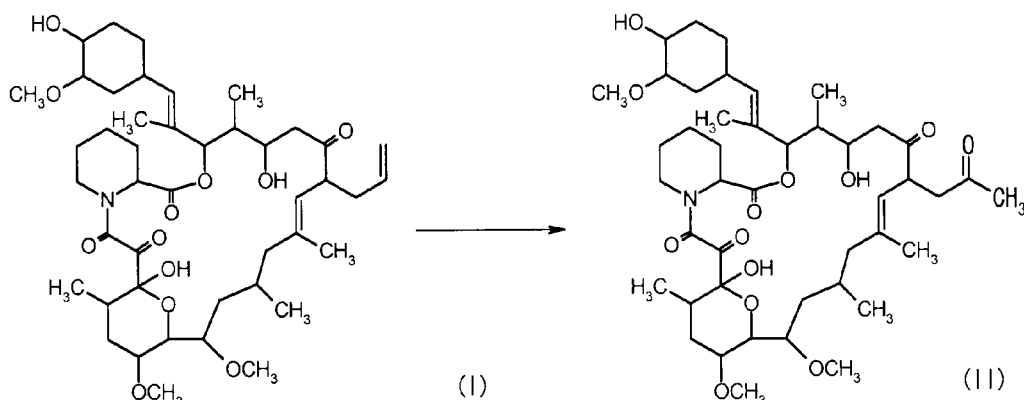
[0022] 式(I)並びに(II)の本発明化合物は常法により塩にすることができる。化合物(II)の好適な塩は薬学的に許容される塩であり、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩やカリウム塩等)やアルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩やマグネシウム塩等)のような金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩(例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩等)、有機酸塩(酢酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等)、無機酸塩(塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩等)、アミノ酸塩(アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等)などを挙げることができる。従って、本発明は、式(I)で示される化合物又はその塩、並びに、式(II)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

[0023] 式(I)並びに(II)の化合物は、水和物、薬学的に許容可能な各種溶媒和物も形成し得る。これら水和物、溶媒和物も本発明に含まれる。

[0024] また、本発明には、生物学研究に有用な式(I)並びに(II)の化合物の放射性標識誘導体も含まれる。

[0025] 次に本発明の製造方法について説明する。

[化5]



本製法では、(I)のマクロライド化合物の末端オレフィンをWacker酸化して、ケトンを有する化合物(II)を製造する。詳細な反応条件や反応剤の選択については、非特許文献1等の公知技術を参考にして、適宜選択してもよい。

[0026] この反応で使用される溶媒としては、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリースルホキシド類又はジアリースルホキシド類が挙げられる。ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリースルホキシド類又はジアリースルホキシド類は、パラジウム触媒の量に対して1倍モル以上の量を用いるのが好ましく、2倍モル以上の量を用いるのが更に好ましく、4倍モル以上の量を用いるのが更に好ましい。また、これらに水を加えた混合溶媒が好ましく、DMSO、ジフェニルスルホキシド、ジブチルスルホキシド、及びメチルフェニルスルホキシド各々と水との混合溶媒が更に好ましく、DMSOと水との混合溶媒が更に好ましい。更に、反応速度を改善することを一つの目的として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリースルホキシド類又はジアリースルホキシド類と水との混合溶媒に、更に1種若しくは2種以上の、反応に悪影響を及ぼさず化合物(I)および化合物(II)に適した溶媒を加えた混合溶媒を用いることができる。ここで、「更に1種若しくは2種以上の、反応に悪影響を及ぼさず化合物(I)および化合物(II)に適した溶媒」としては、DMF、ジメチルアセトアミド、酢酸、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、N-メチルピロリドン又はヘキサメチルホスホリクトリアミドから選択される溶媒が好ましく、DMF及びN-

メチルピロリドンから選択される溶媒が更に好ましく、これらを加えた上記混合溶媒としては、DMF、DMSO及び水の混合溶媒、又は、N-メチルピロリドン、DMSO及び水の混合溶媒が最も好ましい。

- [0027] 混合比は特に限定されないが、例えば3種類の混合溶媒の場合には、容量として、水1に対して、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリースルホキシド類又はジアリースルホキシド類などのスルホキシド類を0.02乃至10倍量、「反応に悪影響を及ぼさず化合物(I)および化合物(II)に適した溶媒」を3乃至50倍量用いるのが好ましい。
- [0028] パラジウム触媒として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリースルホキシド類又はジアリースルホキシド類を配位子として含むパラジウム触媒を用いる場合には、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であり、化合物(I)および化合物(II)に適した溶媒が選択されるが、例えば、DMF、ジメチルアセトアミド等のアミド類；酢酸；メタノール、エタノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン等のエーテル類；N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホリクトリアミド、DMSO等が挙げられる。これらの溶媒は、水との混合溶媒として、又はさらに他の溶媒との混合溶媒として使用してもよい。更に、反応速度を改善することを目的とする場合は、上記に例示された溶媒のうち、DMSO以外の溶媒を用いるのが好ましい。
- [0029] 混合比は特に限定されないが、例えば水1に対してN-メチルピロリドンを3乃至50倍量用いるのが好ましい。
- [0030] 溶媒量は、特に限定されないが、全体量として化合物(I) 1gに対して3乃至10mlが好ましい。
- [0031] この反応で用いられるパラジウム触媒としては、溶媒としてジアルキルスルホキシド類、アルキルアリースルホキシド類又はジアリースルホキシド類が用いられている場合には特に限定されないが、例えば $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{C}_3\text{N})_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{PdCl}_2 \cdot 2\text{DMSO}$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{BF}_4)_2(\text{CH}_3\text{C}_3\text{N})_4$ 、パラジウム(II)／カーボン又はパラジウム(II) モンモリロナイトなどを挙げる事ができる。パラジウム触媒の量は、原料である化合物の1モルに対して通常0.01乃至1.00モル、好ましくは、0.20乃至0.30モルであるが、これらに限定されるもので

はない。

- [0032] ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を配位子として含むパラジウム錯体としては、例えば $\text{PdCl}_2 \cdot 2\text{DMSO}$ が挙げられる。これらのスルホキシド類を配位子として含むパラジウム錯体の量は、原料である化合物の1モルに対して通常は0.01乃至1.00モル、好ましくは、0.20乃至0.30モルであるが、これらに限定されるものではない。
- [0033] 溶媒として水を用いる場合には、全量を1度に加えてもよく、複数回に分けて加えてもよい。
- [0034] 酸化剤としては、Wacker酸化に用いることができるものであれば特に限定されないが、例えば、空気、酸素ガス、次亜塩素酸等を挙げることができ、空気、酸素ガスが好ましい。空気、酸素ガスは、通常、反応液に直接吹き込む、またはそれらのガス存在下で攪拌することにより供給される。
- [0035] 再酸化剤としては、Wacker酸化に用いることができるものであれば特に限定されないが、例えば、銅、ベンゾキノン、過酸化水素等を用いることができる。1価又は2価の銅又は1,4-ベンゾキノンが好ましく、 CuCl 、 CuCl_2 、 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ 、 CuBr が更に好ましい。再酸化剤の量は、原料である化合物の1モルに対して通常は0.01乃至3.00モル、好ましくは、0.20乃至0.30モルであるが、これらに限定されるものではない。
- [0036] 反応温度は、通常0乃至50度で行われ、20乃至40度が好ましいが、これらに限定されるものではない。
- 圧力は、通常は常圧下で行われるが、加圧下でも行うことができる。
- [0037] 尚、反応終了後、必要に応じて、公知の精製手段、すなわち、活性炭処理、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製することができる。また、化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マススペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定等により行うことができる。

実施例

- [0038] 以下、本発明を実施例を挙げて詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限

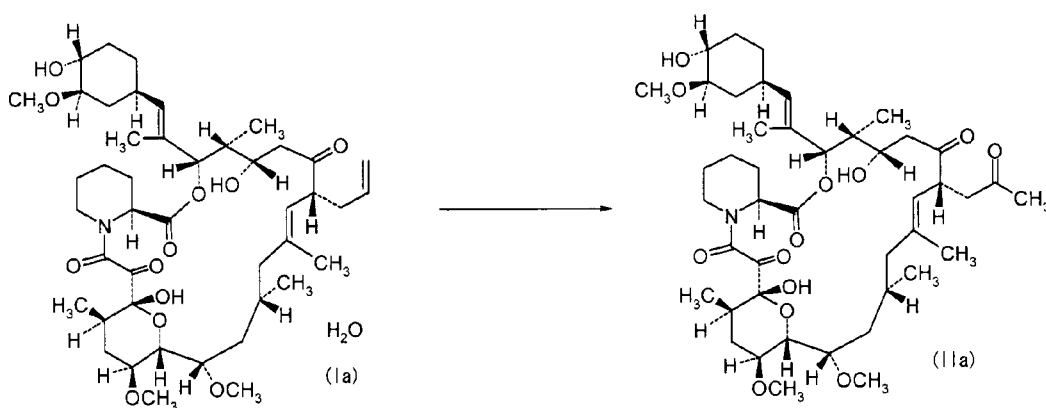
定されるものではない。

以下の実施例において、純度換算収率とは、原料および生成物の物量に、純度を乗じることにより算出された正味の化合物の量を用いて算出した収率を意味する。

[0039] 実施例1 (Ex. 1)

(1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R)-1,14-ジヒドロキシ-12-[(E)-2-[(1R,3R,4R)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-17-(2-オキソプロピル)-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}]オクタコサ-18-エン-2,3,10,16-テトラオン(化合物(IIa)) の合成

[化6]



[0040] N-メチルピロリドン中(350ml)、化合物(Ia)水和物(70g)を室温にて溶解し、この溶解液にDMSO(35ml)、PdCl₂(3.8g)、CuCl(2.1g)を同温度にて加えた。28乃至31℃で反応混合物に空気流を徐々に透過させながら、水(63ml)を複数回に分けて加え、9時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル(630ml)にて希釈し、希塩酸水溶液、重曹水および塩水にて洗浄した。得られた溶液を真空中で濃縮して油状物質を得た。この油状物質を合成吸着剤(ダイヤイオン(登録商標)HP20SS)420mlを充填したカラムにて精製した(溶出 アセトン:水=1:1)。所望のフラクションの溶液をアセトンが留去されなくなるまで真空中で濃縮し、濃縮液に酢酸エチル700mlを加えて分液した。分液上層を真空中で濃縮した後、34℃の水2100ml中に添加、同温度で1時間攪拌し、標記化合物(IIa)を沈殿させた。液を濾過し、水210mlにて洗浄後、減圧乾燥して標記化合物(IIa)58.2gを得た。

[0041] 実施例2 (Ex. 2)

N-メチルピロリドンの代わりにDMSOを用いた以外は、実施例1と同様の方法で反応を行った。反応後の処理は行わなかった。

[0042] 実施例3 (Ex. 3)

1) DMSOを添加せず、2) PdCl_2 の代わりに、 $\text{PdCl}_2(\text{DMSO})_2$ を用いたこと以外は、実施例1と同様の方法で反応を行った。反応後の処理は行わなかった。

[0043] 実施例4 (Ex. 4)

N-メチルピロリドン中(10ml)に、化合物(Ia)水和物(2.0g)を室温にて溶解し、この溶解液にDMSO(0.095g)、 PdCl_2 (0.108g)、1,4-ベンゾキノン(0.199g)を同温度にて加えた。空気存在下、室温で攪拌しながら、水(2ml)を複数回に分けて加え、22時間反応させた。反応後の処理は行わなかった。

[0044] 実施例5 (Ex. 5)

N-メチルピロリドン中(350ml)、化合物(Ia)水和物(70g)を室温にて溶解し、この溶解液にDMSO(6.0ml)、 PdCl_2 (3.8g)、CuCl(2.1g)を同温度にて加えた。30乃至33°Cで反応混合物に空気流を徐々に透過させながら、水(49ml)を複数回に分けて加え、7時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル(630ml)にて希釈し、希塩酸水溶液、重曹水および塩水にて洗浄し、真空中で濃縮乾固して粉末71.7gを得た。この粉末15.0gをメタノール水溶液に溶解し、合成吸着剤(ダイヤイオン(登録商標)HP20SS)90mlを充填したカラムにて精製した(溶出 アセトン:水=1:1)。所望のフラクションの溶液をアセトンが留去されなくなるまで真空中で濃縮し、濃縮液に酢酸エチル150mlを加えて分液した。分液上層を真空中で濃縮乾固して粉末14.1gを得た。得られた粉末10.0gをメタノール水溶液に溶解した後、34°Cの水320ml中に添加、同温度で1時間攪拌し、標記化合物(IIa)を沈殿させた。液を濾過し、水32mlにて洗浄後、減圧乾燥して標記化合物(IIa)9.02gを得た。

[0045] 比較例1 (Re. 1)

N-メチルピロリドン中(150L)に化合物(Ia)水和物(30.0Kg)を室温にて溶解し、この溶解液に PdCl_2 (1.6Kg)、CuCl(0.9Kg)および水(1.3L)を同温度にて加えた。20乃至29°Cで22時間攪拌して反応混合物に空気流を徐々に透過させた。次いで反応混合物を酢酸エチル(270L)にて希釈し、希塩酸水溶液、重曹水および塩水

にて洗浄し、真空中で180Lまで濃縮した。この濃縮液をアルミナ樹脂300Lを充填したカラムにて精製した(溶出:酢酸エチル)。フラクションの溶液を30Lまで真空中で濃縮し、油状物質を得た。この油状物質を合成吸着剤(ダイヤイオン(登録商標)HP 20SS)210Lを充填したカラムにて精製した(溶出:含水メタノール溶液)。フラクションの溶液をメタノールが留去されなくなるまで真空中で濃縮し、濃縮液に酢酸エチル300Lを加えて分液した。分液上層を真空中で油状になるまで濃縮した後、30℃の水900L中に添加、同温度で1.5時間攪拌した。液を濾過し、水90Lにて洗浄後、減圧乾燥して標記化合物(IIa)15.08Kgを得た。

[0046] 比較例2(Re. 2)

N-メチルピロリドンの代わりにDMFを用いた以外は、比較例1と同様の方法で反応を行った。反応後の処理は行わなかった。

[0047] 結果を以下の表1に示す。

[表1]

	RA			AP			HP		
	Y	A	B	Y	A	B	Y	A	B
EX.1	92.0	1.1	0.4	×	×	×	79.2	1.0	0.2
EX.2	89.0	0.5	N.D.	×	×	×	—	—	—
EX.3	94.8	1.8	1.4	×	×	×	—	—	—
Ex.4	96.8	3.0	1.0	×	×	×	—	—	—
Ex.5	94.6	2.5	0.8	×	×	×	77.2	2.2	0.4
Re.1	83.5	8.9	N.D.	61.3	1.4	N.D.	47.9	1.5	N.D.
Re.2	65.8	4.8	9.8	—	—	—	—	—	—

実施例5は、粗精製物の一部を用いて精製しているので、計算上の純度換算収率を記載した。

RA:反応終了時 AP:アルミナ精製終了時 HP:HP20SS精製終了時

Y:純度換算収率(%)

A, B:純度換算収率を算出する際に測定した不純物A、BのHPLC面積百分率の値(%)

—:未測定

×:アルミナ精製不要

N. D. :検出されず

[0048] 実施例1並びに5は、化合物(IIa)の生成率が90%以上の高い値を示し、不純物A

の生成が非常に少ないため、アルミナ精製工程を省略でき、合成吸着樹脂による精製を行っても、約80%の高収率で化合物(IIa)を得ることができた。実施例2乃至4は、化合物(IIa)を単離していないが、不純物A、Bの生成が少ないことから、実施例1又は5と同様にアルミナ精製工程を省略できる。一方で、比較例1は、反応時の化合物(IIa)の生成率では実施例と10%程度の差しかないが、不純物Aの生成が多いので、アルミナ精製工程が必要となり、最終的な化合物(IIa)収率は、50%未満であった。

[0049] HPLC測定条件

充填カラム : XTerra RP18 (登録商標) (Waters社製)

粒子径 5 μ m, 内径 4.6 mm, 長さ 150 mm

移動相 : リン酸塩緩衝液 (pH 8.0) (55%) / アセトニトリル (45%)

リン酸塩緩衝液 (pH 8.0) は、リン酸水素二カリウム 17.42 g を水 1 L に溶かした後、10% リン酸を加えて pH を 8.0 に調整して作成した。

流速 : 0.9 mL / min

検出波長 : 220 nm

カラム温度 : 58 °C

注入量 : 10 μ L

[0050] 保持時間

化合物(IIa) : 約 12.5 分

化合物(Ia) : 約 26 分

不純物A : 約 11 分

不純物B : 約 28 分

産業上の利用可能性

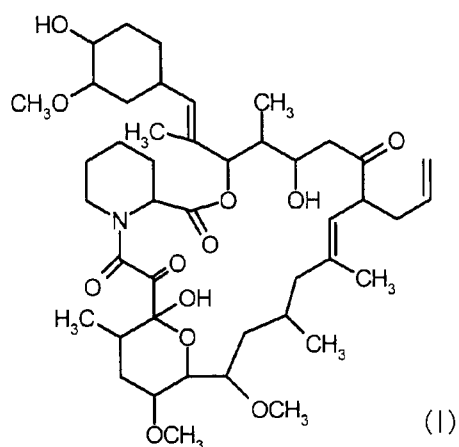
[0051] 式(II)で示される化合物は、神経保護剤、神経栄養剤、軟骨細胞分化促進剤及び勃起障害治療剤として有用な化合物である。化合物(IIa)は、免疫抑制剤として有用であるタクロリムス (Tacrolimus) (化合物(Ia)) を Wacker 酸化して得られることが知られている。タクロリムスは高価な醗酵生産物であるので、収率が製造コストに与える影響は大きい。本発明者らは、化合物(I)から Wacker 酸化により化合物(II)を製造

する方法において、溶媒として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を用いるか、又は、触媒として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を配位子として含むパラジウム錯体を用いることで、反応選択性が向上し、化合物(II)の生成率も向上することを見出した。その結果、コスト面、作業面で優れた化合物(II)の工業的製法を提供するものである。

請求の範囲

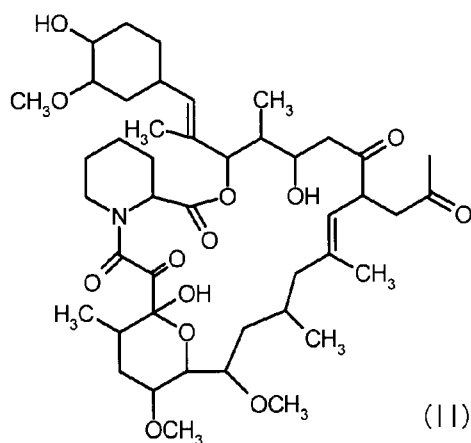
[1] 式(I)

[化1]



で表される化合物、その溶媒和物またはその製薬学的に許容できる塩を酸化反応に付し、式(II)

[化2]



で表される化合物、その溶媒和物またはその製薬学的に許容できる塩を製造する方法において、溶媒として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアールスルホキシド類又はジアールスルホキシド類を用いるか、及び／又は、パラジウム触媒として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアールスルホキシド類又はジアールスルホキシド類を配位子として含むパラジウム触媒を用いることを特徴とする化合物(II)、その溶

媒和物またはその製薬学的に許容できる塩の製造方法。

- [2] 酸化反応がWacker酸化である、請求項1に記載の製造方法。
- [3] 溶媒として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を用いることを特徴とする請求項2に記載の製造方法。
- [4] ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類と水との混合溶媒に、更に1種若しくは2種以上の、反応に悪影響を及ぼさず化合物(I)および化合物(II)に適した溶媒を加えた混合溶媒を用いることを特徴とする請求項3に記載の製造方法。
- [5] ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を、パラジウム触媒に対して2倍モル以上用いることを特徴とする請求項3乃至4に記載の製造方法。
- [6] パラジウム触媒が、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CO})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PhP})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{BF}_4)(\text{CH}_3\text{CN})_4$ 、パラジウム(II)/カーボン又はパラジウム(II) モンモリロナイトである請求項3乃至5に記載の製造方法。
- [7] 1種若しくは2種以上の、反応に悪影響を及ぼさず化合物(I)および化合物(II)に適した溶媒が、DMF、ジメチルアセトアミド、酢酸、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン及びヘキサメチルホスホリクトリアミドから選択される溶媒である請求項4乃至6に記載の製造方法。
- [8] パラジウム触媒として、ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を配位子として含むパラジウム触媒であることを特徴とする請求項2に記載の製造方法。
- [9] ジアルキルスルホキシド類、アルキルアリールスルホキシド類又はジアリールスルホキシド類を配位子として含むパラジウム触媒が、 $\text{PdCl}_2 \cdot 2\text{DMSO}$ である請求項8に記載の製造方法。
- [10] 溶媒として、1種若しくは2種以上の、反応に悪影響を及ぼさず化合物(I)および化合物(II)に適した溶媒と水との混合溶媒を用いる請求項8又は9に記載の製造方法。
- [11] 1種若しくは2種以上の、反応に悪影響を及ぼさず化合物(I)および化合物(II)に適

した溶媒が、DMF、ジメチルアセトアミド、酢酸、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン及びヘキサメチルホスホリクトリアミドから選択される溶媒である請求項10に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/061286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D498/18(2006.01) i, C07B61/00(2006.01) n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D498/18, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 02-502463 A (Fisons Plc.), 09 August, 1990 (09.08.90), Full text; particularly, Claim 10; example 29; page 7, lower right column, line 25 to page 8, upper left column, line 6 & WO 89/05304 A1 & AU 8928228 A & AU 630866 B2 & EP 323042 A1 & EP 346427 A1 & EP 346427 B1 & AT 120466 T & ES 2071681 T3 & ZA 8809136 A & CA 1339128 C & IL 88629 A & CN 1033458 A & US 5376663 A & NO 8903166 A & DK 8903878 A & FI 90550 B & FI 90550 C	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 August, 2007 (03.08.07)

Date of mailing of the international search report
21 August, 2007 (21.08.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/061286

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 05-500215 A (Fisons Plc.), 21 January, 1993 (21.01.93), Full text; particularly, Claim 11; example 1; page 6, lower right column, lines 2 to 8 & WO 91/04025 A1 & CA 2065425 A1 & EP 491797 A1	1-11
Y	JP 2004-137192 A (Tonen Chemical Corp.), 13 May, 2004 (13.05.04), Full text; particularly, Par. No. [0047] (Family: none)	1-11
Y	JP 2004-161963 A (Takasago International Corp.), 10 June, 2004 (10.06.04), Full text; particularly, Par. No. [0091] & US 2004/097738 A1 & US 7164026 B2	1-11
Y	Derrick L. J. CLIVE et al., New Low-Valent Titanium Reagents for Dicarbonyl Coupling and Their Use in a General Method of Annulation, J. Org. Chem., 1991, vol.56, no.22, p.6447-6458, full text, particularly, page 6456, left column to page 6457, left column, compounds (16a) to (18a)	1-11
Y	JP 07-500613 A (Pfizer Inc.), 19 January, 1995 (19.01.95), Full text; particularly, page 9, lower right column & WO 93/18042 A1 & FI 9404014 A & EP 629203 A1 & US 5506233 A & US 5563135 A & EP 629203 B1 & DE 69330747 E & ES 2160593 T3	1-11
Y	JP 08-027055 A (Mitsubishi Chemical Corp.), 30 January, 1996 (30.01.96), Full text; particularly, Par. No. [0011] (Family: none)	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/061286

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/061286

(Regarding the subject of search)

The "solvent which does not have an adverse effect on the reaction and is suitable for the compound (I) and compound (II)" of claims 4 and 10 is unclear in terms of the scope of the solvent to be included, therefore, the description of claims 4 and 10 is unclear.

Thus, a search was carried out based on the solvents specifically disclosed in the specification in this international search report.

(Continuation of Box No.III)

The inventions described in claims 1-11 include in a process for producing a compound represented by the formula (II) from a compound represented by the formula (I) by an oxidation reaction, (i) the invention relating to a process using a solvent (a process using a dialkyl sulfoxide or the like as a solvent or a process using a Pd catalyst containing a dialkyl sulfoxide or the like as a ligand), and (ii) the invention relating to a process using a Pd catalyst (a process using a Pd catalyst containing a dialkyl sulfoxide or the like as a ligand), and a technical feature common to the above inventions (i) and (ii) is considered to be a process for producing a compound represented by the formula (II) from a compound represented by the formula (I) by an oxidation reaction.

However, the above common technical feature is known (if necessary, see JP 02-502463A (Fisons PLC), 09 August, 1990 (09.08.90) and the like), therefore, the inventions (i) and (ii) are not so linked as to form a single general inventive concept.

Thus, the inventions described in claims 1-11 are not a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））
Int.Cl. C07D498/18(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D498/18, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 02-502463 A(ファイソonz・ピーエルシー)1990.08.09, 文献全体、特に、請求項10、実施例29、及び、第7頁右下欄第25行—第8頁左上欄第6行参照 & WO 89/05304 A1 & AU 8928228 A & AU 630866 B2 & EP 323042 A1 & EP 346427 A1 & EP 346427 B1 & AT 120466 T & ES 2071681 T3 & ZA 8809136 A & CA 1339128 C & IL 88629 A & CN 1033458 A & US 5376663 A & NO 8903166 A & DK 8903878 A & FI 90550 B & FI 90550 C	1 - 1 1

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 3 . 0 8 . 2 0 0 7

国際調査報告の発送日

2 1 . 0 8 . 2 0 0 7

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

谷尾 忍

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

9 5 5 0

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 05-500215 A(ファイソonz・ピーエルシー)1993.01.21, 文献全体、特に、請求項11、実施例1、及び、第6頁右下欄第2-8行参照 & WO 91/04025 A1 & CA 2065425 A1 & EP 491797 A1	1-11
Y	JP 2004-137192 A(東燃化学株式会社)2004.05.13, 文献全体、特に、段落【0047】参照(ファミリーなし)	1-11
Y	JP 2004-161963 A(高砂香料工業株式会社)2004.06.10, 文献全体、特に、段落【0091】参照 & US 2004/097738 A1 & US 7164026 B2	1-11
Y	Derrick L. J. CLIVE et al., New Low-Valent Titanium Reagents for Dicarbonyl Coupling and Their Use in a General Method of Annulation, J. Org. Chem., 1991, vol.56, no.22, p.6447-6458, 文献全体、特に、第6456頁左欄-第6457頁左欄の化合物(16a)-(18a)の項参照	1-11
Y	JP 07-500613 A(ファイザー・インコーポレーテッド)1995.01.19, 文献全体、特に、第9頁右下欄参照 & WO 93/18042 A1 & FI 9404014 A & EP 629203 A1 & US 5506233 A & US 5563135 A & EP 629203 B1 & DE 69330747 E & ES 2160593 T3	1-11
Y	JP 08-027055 A(三菱化学株式会社)1996.01.30, 文献全体、特に、段落【0011】参照(ファミリーなし)	1-11

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲_____は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲_____は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲_____は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

（特別ページ参照）

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

<調査対象について>

請求の範囲4及び10の「反応に悪影響を及ぼさず化合物(I)および化合物(II)に適した溶媒」は、含まれる溶媒の範囲が不明瞭であるから、請求の範囲4及び10の記載は不明確である。

したがって、本国際調査報告では、明細書に具体的に開示された溶媒に基づいて調査を行った。

<第Ⅲ欄の続き>

請求の範囲1-11に記載された発明は、式(I)で表される化合物から式(II)で表される化合物を酸化反応により製造する方法において、(i)溶媒を用いる方法(溶媒としてジアルキルスルホキシド類などを用いる方法、又は、前記溶媒及びPd触媒としてジアルキルスルホキシド類などを配位子として含むPd触媒を用いる方法)に係る発明、並びに、(ii)Pd触媒を用いる方法(ジアルキルスルホキシド類などを配位子として含むPd触媒を用いる方法)に係る発明を含んでおり、上記発明(i)及び(ii)に共通する技術的特徴は、式(I)で表される化合物から式(II)で表される化合物を酸化反応により製造する方法であると認められる。

しかしながら、前記共通する技術的特徴は知られているから(必要であれば、JP 02-502463 A(ファイソonz・ピーエルシー)1990.08.09 等参照)、上記発明(i)及び(ii)は、互いに単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

よって、請求の範囲1-11に記載された発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関する一群の発明であるとはいえない。