

【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19年12月6日(2007.12.6)

【公表番号】特表2003-519207(P2003-519207A)

【公表日】平成15年6月17日(2003.6.17)

【出願番号】特願2001-550189(P2001-550189)

【国際特許分類】

C 0 7 C 215/54 (2006.01)

C 0 7 C 29/143 (2006.01)

C 0 7 C 35/32 (2006.01)

C 0 7 C 45/51 (2006.01)

C 0 7 C 45/66 (2006.01)

C 0 7 C 49/67 (2006.01)

C 0 7 C 49/807 (2006.01)

C 0 7 C 213/00 (2006.01)

C 0 7 D 311/14 (2006.01)

C 0 7 B 53/00 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 215/54

C 0 7 C 29/143

C 0 7 C 35/32

C 0 7 C 45/51

C 0 7 C 45/66

C 0 7 C 49/67

C 0 7 C 49/807

C 0 7 C 213/00

C 0 7 D 311/14

C 0 7 B 53/00 F

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19年10月16日(2007.10.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

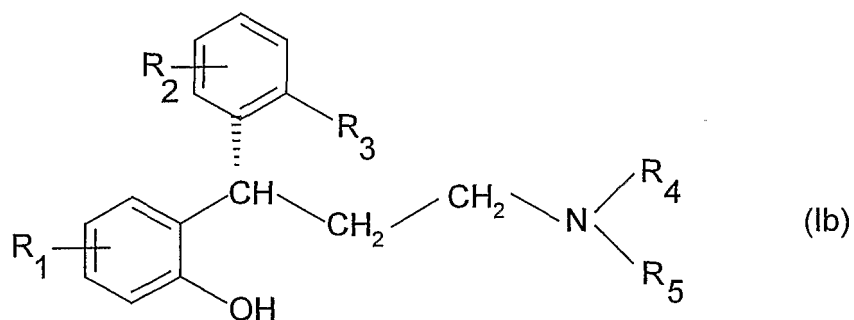
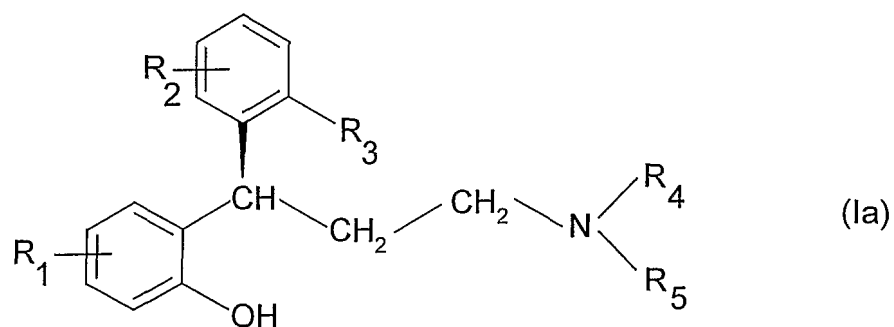
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I a)または(I b)の化合物、あるいはその塩をエナンチオ選択的に調製する方法であって、

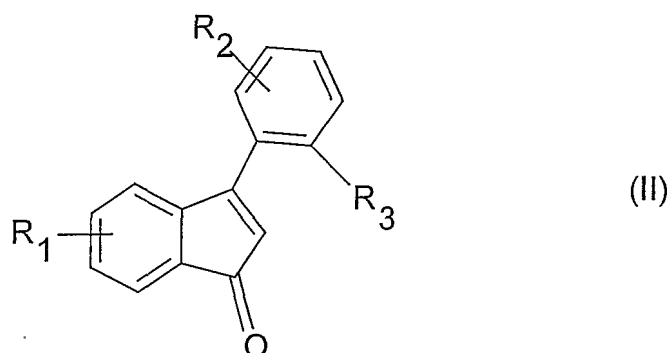
【化1】



(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 はそれぞれ互いに独立に、水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、カルバモイル、スルファモイル、またはハロゲンであり、 R_4 および R_5 はそれぞれ互いに独立に、 $C_1 \sim 6$ のアルキルである)

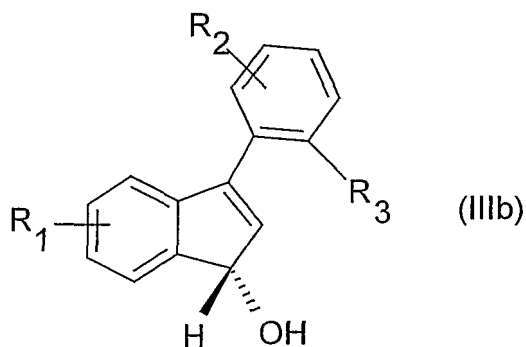
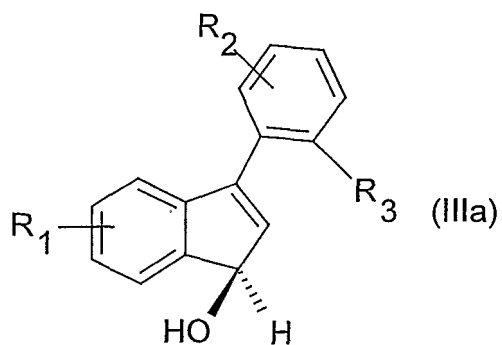
a) 式(I I)の化合物中のカルボニル基をエナンチオ選択的に還元して

【化2】



(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は上記に定義した通りである)、式(I I I a)または(I I I b)の鏡像異性体の一方が富んだ化合物を生成するステップと、

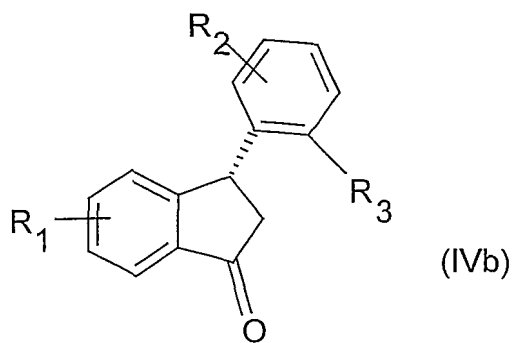
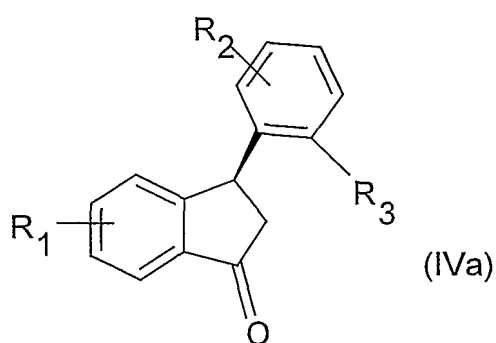
【化3】



(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は上記に定義した通りである)

b) 式(IIIa)または(IIIb)の化合物をシグマトロピー転位させて、対応する式(IVa)または(IVb)の鏡像異性体の一方が富んだ化合物を生成するステップと、

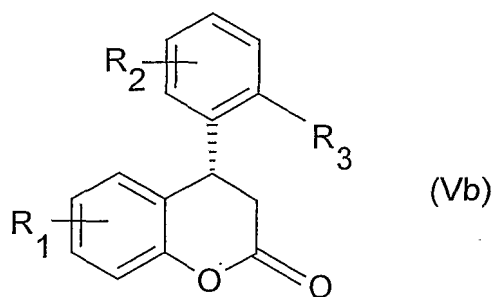
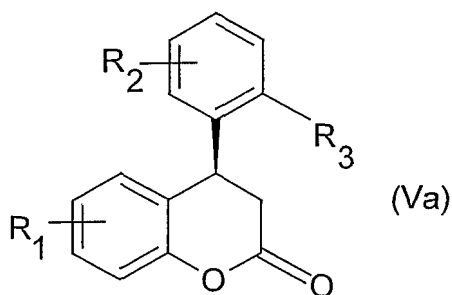
【化4】



(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は上記に定義した通りである)

c) 式(IVa)または(IVb)の化合物をベイヤー・ビリガー酸化させて、対応する一般式(Va)または(Vb)の鏡像異性体の一方が富んだ化合物を生成するステップと、

【化5】

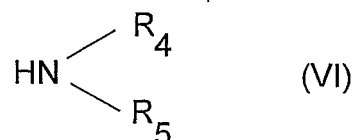


(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は上記に定義した通りである)

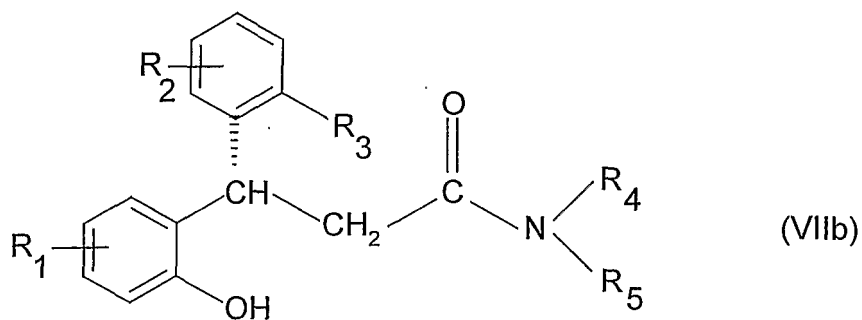
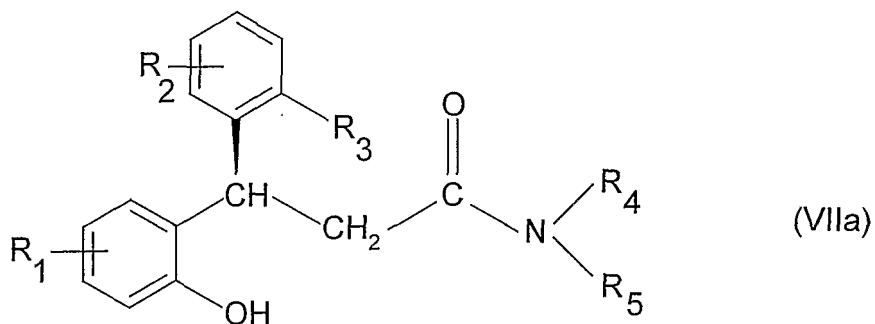
d) 式(Va)または(Vb)の化合物を転化させて、対応する式(Ia)または(Ib)の鏡像異性体の一方が富んだ化合物を生成するステップと、

e) 場合によっては、式(Ia)または(Ib)の化合物をその塩に転化させるステップとを含む方法。

【請求項 2】 ステップ d) が、
 d 1) 式 (V a) または (V b) の化合物を一般式 (V I) のアミンと反応させて
 【化 6】



(式中、 R_4 および R_5 は請求項 1 に定義した通りである)、対応する一般式 (V I I a)
) または (V I I b) の鏡像異性体の一方が富んだ化合物を生成するステップと、
 【化 7】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は上記に定義した通りである)

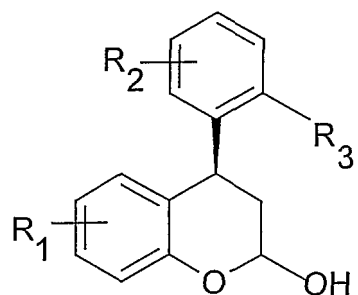
d 2) 式 (V I I a) または (V I I b) の化合物中のカルボニル基を還元して、対応する式 (I a) または (I b) の鏡像異性体の一方が富んだ化合物を生成するステップとを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】 ステップ d 1) および d 2) が同時に単一ステップで実施される、請求項 2 に記載の方法。

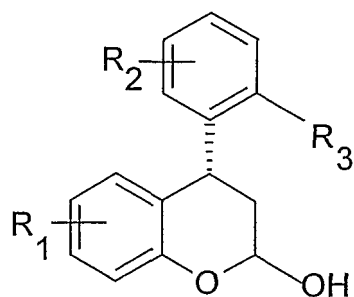
【請求項 4】 ステップ d) が、

d 1 ') 式 (V a) または (V b) の化合物を還元して、対応する一般式 (V I I I a) または (V I I I b) の鏡像異性体の一方が富んだヒドロキシ化合物を生成するステップと、

【化 8】



(VIIIa)



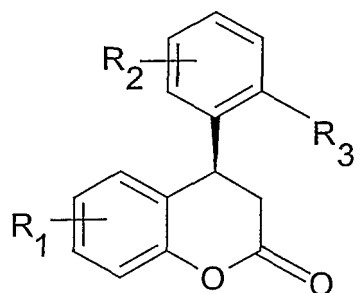
(VIIIb)

(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は請求項1に定義した通りである)

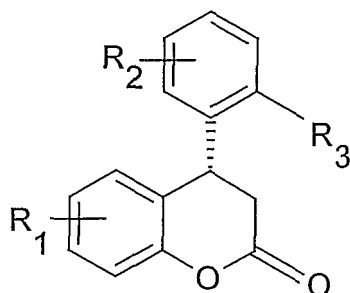
d 2') 式(VIIIa)または(VIIIb)のヒドロキシ化合物を式(VI)のアミンで還元的にアミノ化して、対応する式(Ia)または(Ib)の鏡像異性体の一方が富んだ化合物を生成するステップとを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項5】 一般式(Va)または(Vb)の化合物、あるいはその塩をエナンチオ選択的に調製する方法であって、

【化9】



(Va)

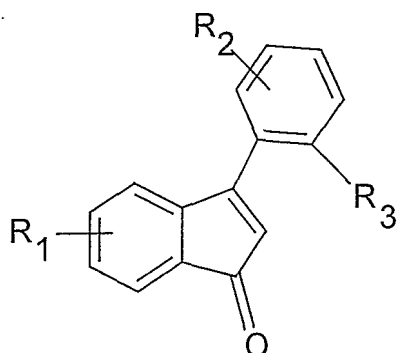


(Vb)

(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は上記に定義した通りである)

a) 式(II)の化合物あるいはその塩中のカルボニル基をエナンチオ選択的に還元して

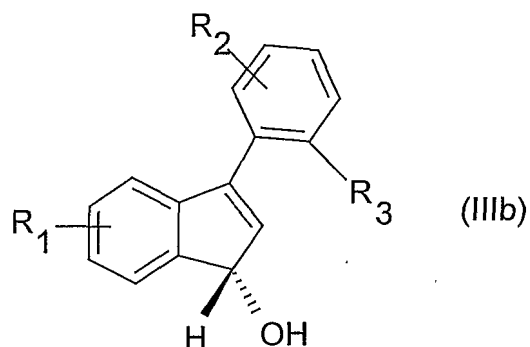
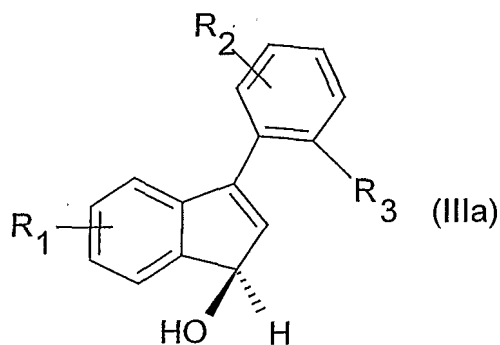
【化10】



(II)

(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は上記に定義した通りである)、式(IIIa)または(IIIb)の鏡像異性体の一方が富んだ化合物、あるいはその塩を生成するステップと

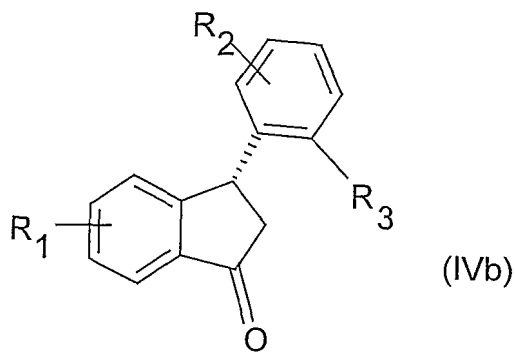
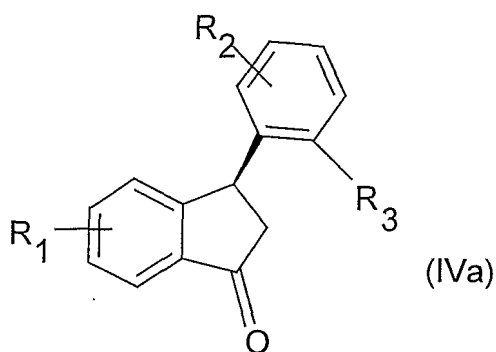
【化11】



(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は上記に定義した通りである)

b) 式(IIIa)または(IIIb)の化合物をシグマトロピー転位させて、対応する式(IVa)または(IVb)の鏡像異性体の一方が富んだ化合物、あるいはその塩を生成するステップと、

【化12】

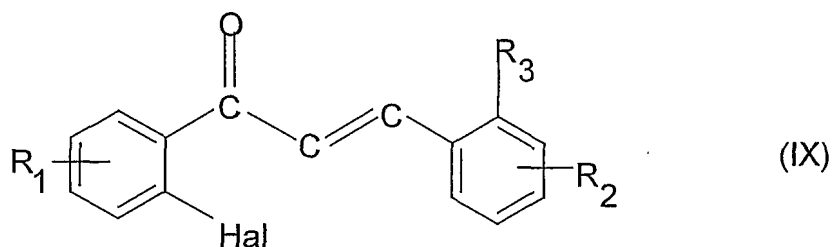


(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は上記に定義した通りである)

c) 式(IVa)または(IVb)の化合物をベイヤー-ビリガー酸化させて、対応する一般式(Va)または(Vb)の鏡像異性体の一方が富んだ化合物、あるいはその塩を生成するステップとを含む方法。

【請求項6】 さらに、一般式(IX)の化合物

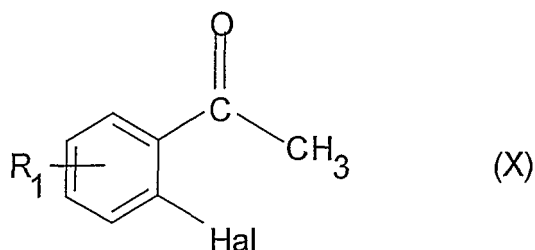
【化13】



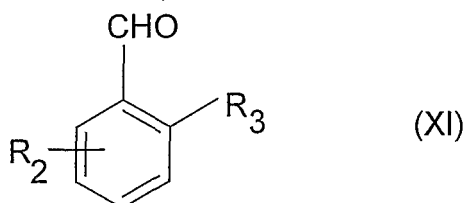
(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は請求項1に定義した通りであり、Halはハロゲンである)、またはその塩を還元的に閉環反応させることによって式(II)の化合物を調製することを含む、請求項1から5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】 さらに、一般式(X)の化合物を

【化14】



(式中、 R_1 および Hal は上記に定義した通りである) 一般式 (XI) の化合物
【化 15】



(式中、 R_2 および R_3 は請求項 1 に定義した通りである) と反応させることによって、式 (IX) の化合物を調製することを含む、請求項 6 に記載の方法。

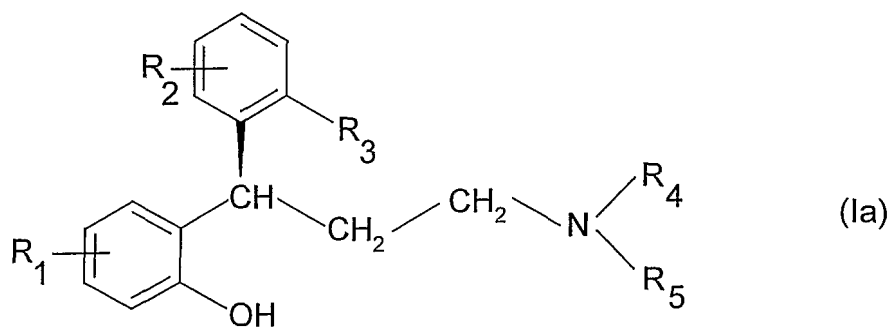
【請求項 8】 R_1 が 5 位のメチルまたはヒドロキシメチルであり、 R_2 および R_3 が水素であり、 R_4 および R_5 がともにイソプロピルである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

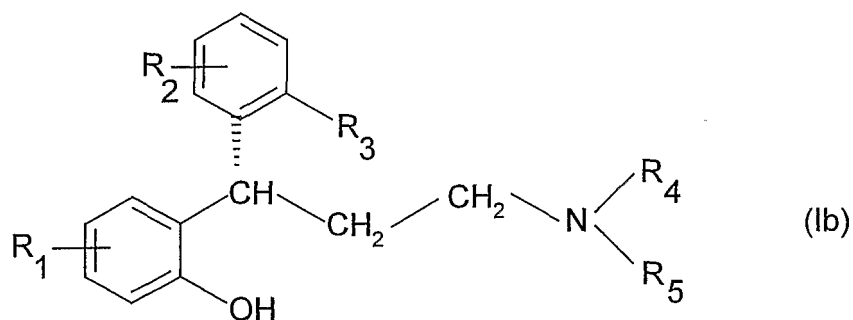
【請求項 9】 トルテロジンを調製する、請求項 1 から 4 または 6 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】 請求項 1 から 8 に定義した式 (II)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)、(IVb)、(Va)、および (Vb) の化合物 (式中、 R_1 は 5 位のメチルまたはヒドロキシメチルであり、 R_2 および R_3 は水素である)、ならびに式 (IX) (式中、 R_1 は 5 位のヒドロキシメチルであり、 R_2 および R_3 は水素であり、ハロゲン は Br 、 J 、または F である) の化合物。

【請求項 11】 一般式 (Ia) または (Ib) の化合物、あるいはその塩をエナンチオ選択的に調製する方法であって、

【化 16】

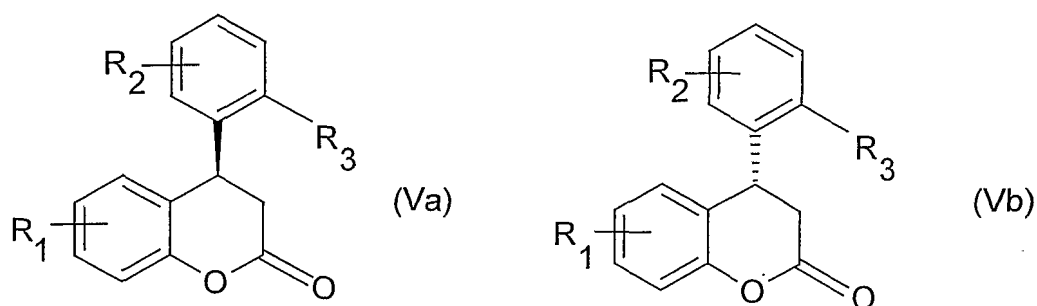




(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 はそれぞれ互いに独立に、水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、カルバモイル、スルファモイル、またはハロゲンであり、 R_4 および R_5 はそれぞれ互いに独立に、 $C_1 \sim 6$ のアルキルである)

d) 式(Va)または(Vb)の化合物を転化させて

【化17】



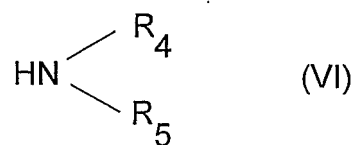
(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は上記に定義した通りである)、対応する式(Ia)または(Ib)の鏡像異性体の一方が富んだ化合物を生成するステップと、

e) 場合によっては、式(Ia)または(Ib)の化合物をその塩に転化させるステップとを含む方法。

【請求項12】 ステップd)が、

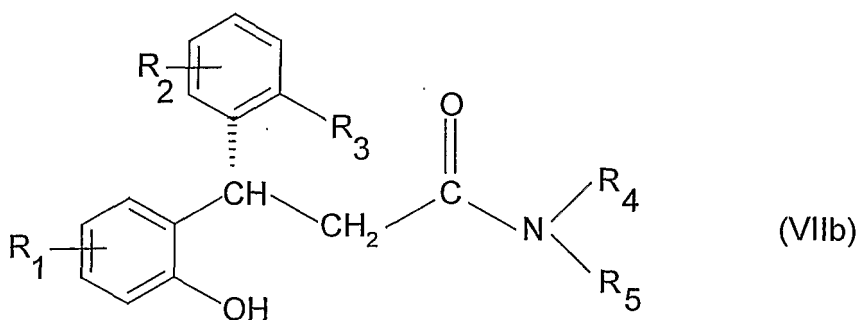
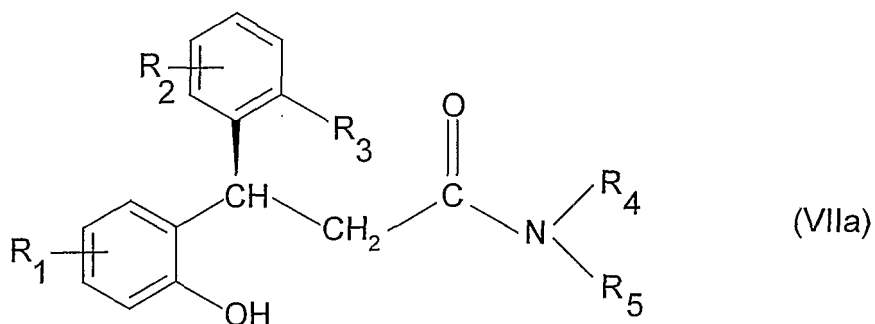
d1) 式(Va)または(Vb)の化合物を一般式(VI)のアミンと反応させて

【化18】



(式中、 R_4 および R_5 は請求項1に定義した通りである)、対応する一般式(VIIa)または(VIIb)の鏡像異性体の一方が富んだ化合物を生成するステップと、

【化19】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は上記に定義した通りである)

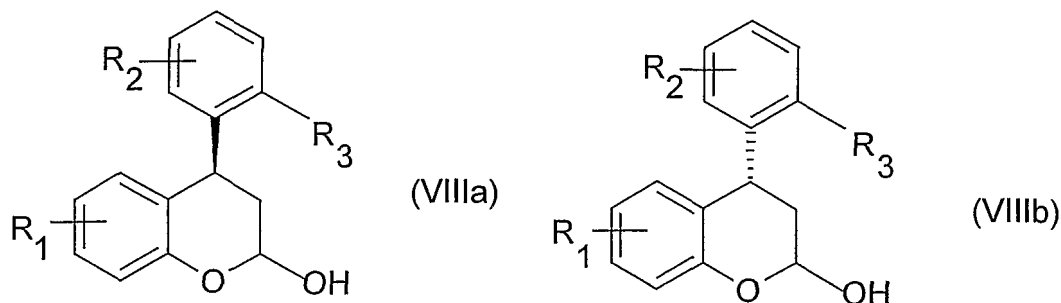
d2) 式(VIIa)または(VIIb)の化合物中のカルボニル基を還元して、対応する式(Ia)または(Ib)の鏡像異性体の一方が富んだ化合物を生成するステップとを含む、請求項11に記載の方法。

【請求項13】 ステップd1)およびd2)が同時に単一ステップで実施される、請求項12に記載の方法。

【請求項14】 ステップd)が、

d1') 式(Va)または(Vb)の化合物を還元して、対応する一般式(VIIIIa)または(VIIIIb)の鏡像異性体の一方が富んだヒドロキシ化合物を生成するステップと、

【化20】

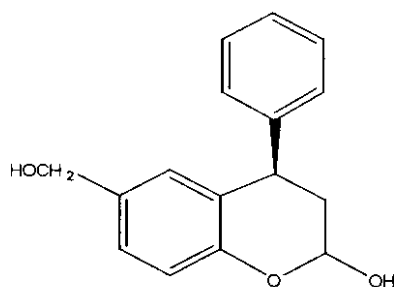


(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は請求項1に定義した通りである)

d2') 式(VIIIIa)または(VIIIIb)のヒドロキシ化合物を式(VI)のアミンで還元的にアミノ化して、対応する式(Ia)または(Ib)の鏡像異性体の一方が富んだ化合物を生成するステップとを含む、請求項11に記載の方法。

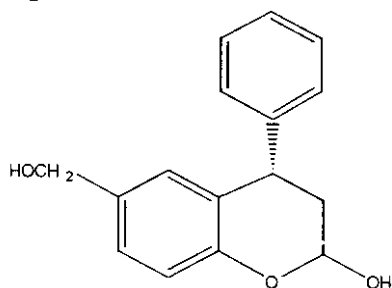
【請求項15】 以下の式：

【化21】



または

【化 2 2】



で表される式 (VIII a) または (VIII b) の化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

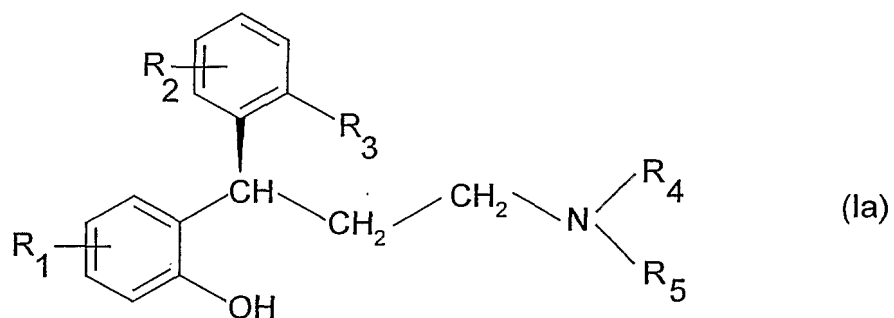
【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

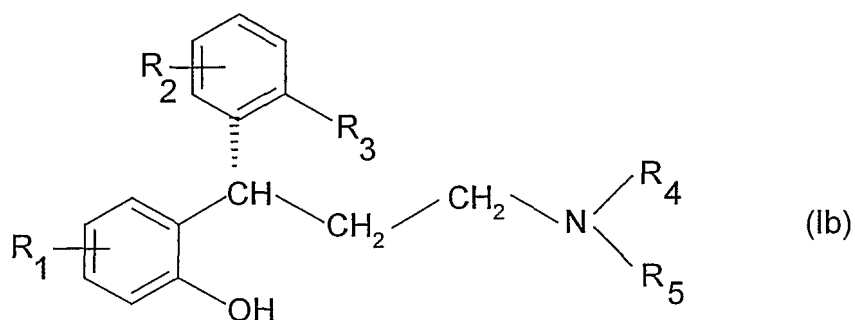
【補正の内容】

【0008】

【化 2 3】



(Ia)



(Ib)

式中、R₁、R₂、および R₃ はそれぞれ互いに独立に、水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、カルバモイル、スルファモイル、またはハロゲンであり、

R₄ および R₅ はそれぞれ互いに独立に、C₁ ~ C₆ のアルキルである。この方法は、

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

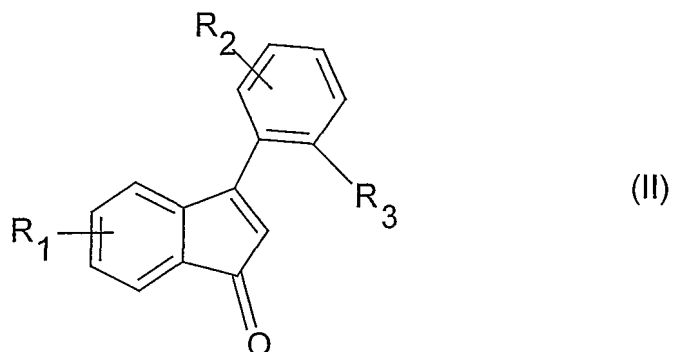
【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

【化 2 4】



(式中、R₁、R₂、および R₃ は上記に定義した通りである)、式 (IIIa) または (IIIb) の鏡像異性体の一方が富んだ化合物あるいはその塩を生成するステップと

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

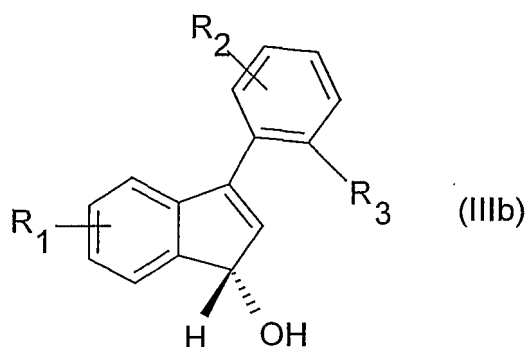
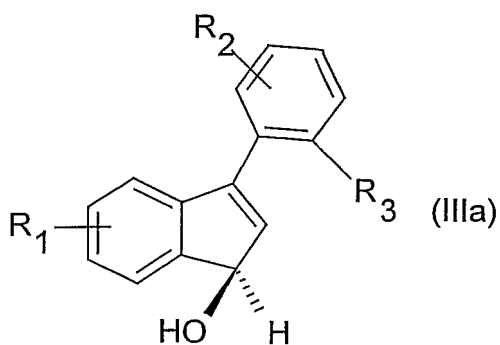
【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

【化 2 5】



(式中、R₁、R₂、および R₃ は上記に定義した通りである)

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

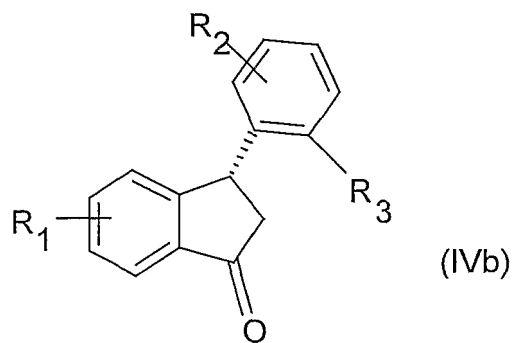
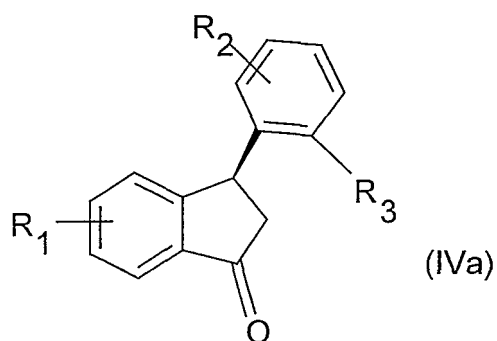
【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

【化 2 6】



(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は上記に定義した通りである)

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

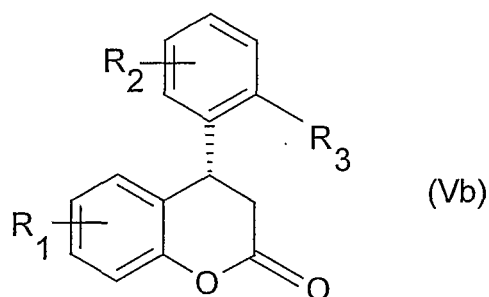
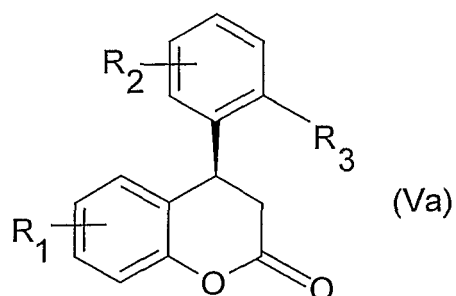
【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

【化 2 7】



(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は上記に定義した通りである)

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

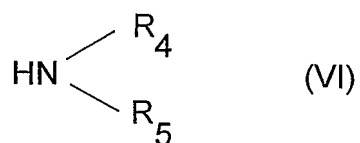
【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

【化 2 8】



(式中、 R_4 および R_5 は上記に定義した通りである)、対応する一般式(VIIa)または(VIIb)の鏡像異性体の一方が富んだ化合物を生成するステップと、

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

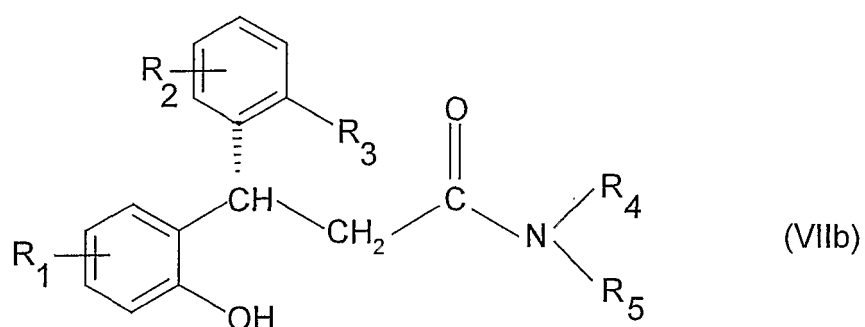
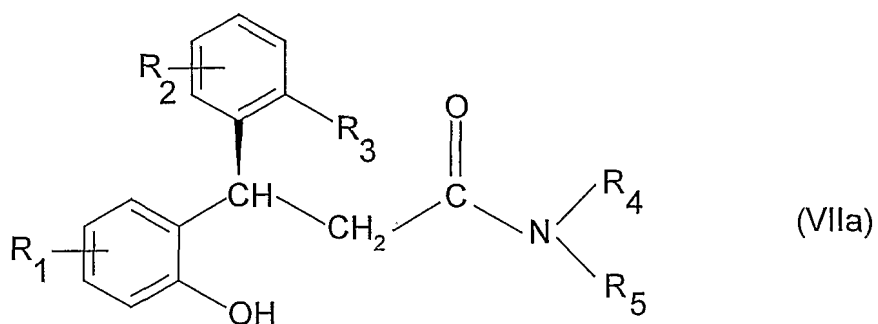
【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

【化29】

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は上記に定義した通りである)

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

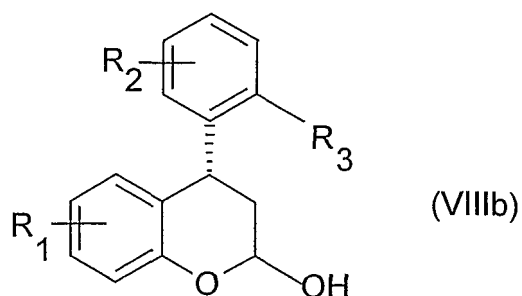
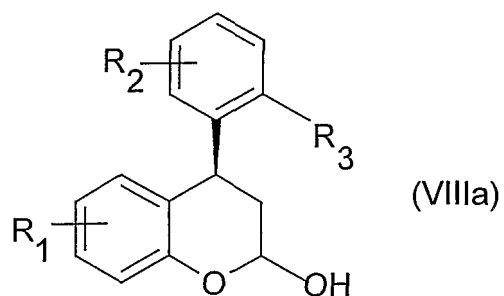
【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

【化30】

(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は請求項1に定義した通りである)

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

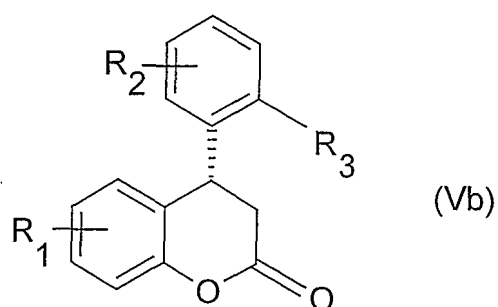
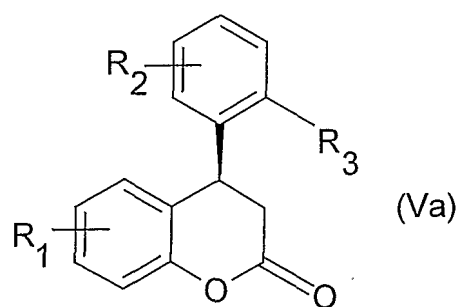
【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 2 7 】

【 化 3 1 】



式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は上記に定義した通りであり、この方法は、

【 手 続 補 正 1 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

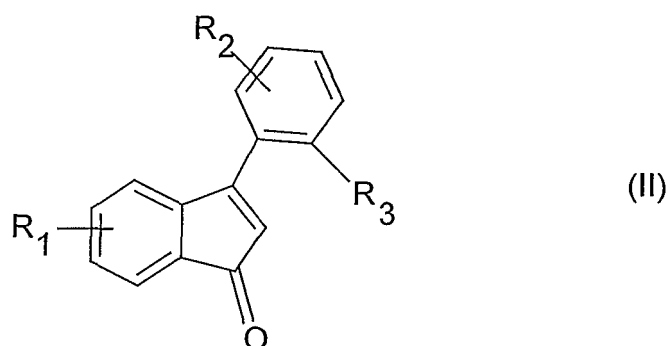
【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 2 9

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 0 2 9 】

【 化 3 2 】



(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は上記に定義した通りである)、式 (I I I a) または (I I I b) の鏡像異性体の一方が富んだ化合物あるいはその塩を生成するステップと

【 手 続 補 正 1 2 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

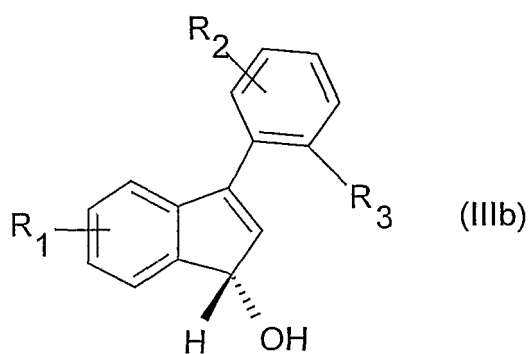
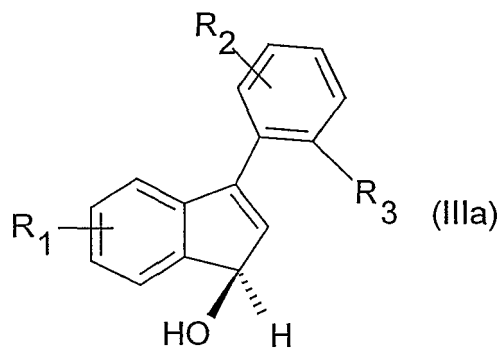
【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 3 0

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 0 3 0 】

【化 3 3】



(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は上記に定義した通りである)

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

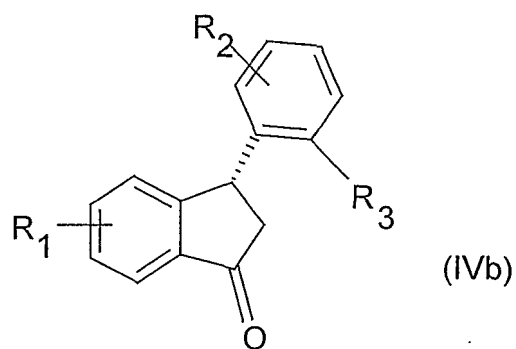
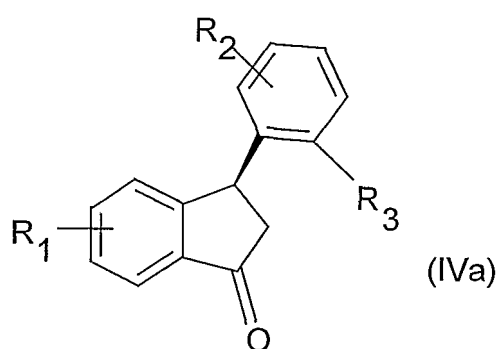
【補正対象項目名】0 0 3 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 2】

【化 3 4】



(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は上記に定義した通りである)

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

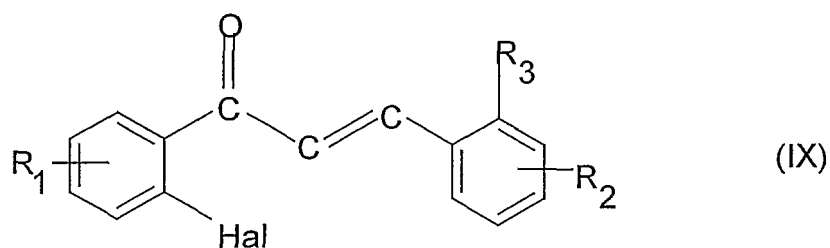
【補正対象項目名】0 0 3 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 5】

【化 3 5】



(式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は請求項1に定義した通りであり、 Hal はハロゲン(臭素が好ましい)である)、またはその塩を還元的に閉環反応させることによって調製することができる。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

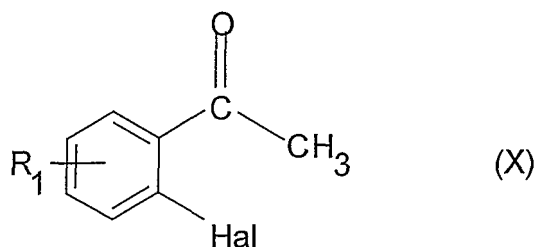
【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0037】

【化36】



(式中、 R_1 および Hal は上記に定義した通りである)、一般式(XI)の化合物

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

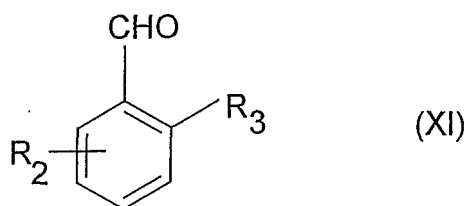
【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

【化37】



(式中、 R_2 および R_3 は上記に定義した通りである)と反応させることによって調製することができる。