

【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 1 月 5 日 (2006.1.5)

【公表番号】特表 2004-533479 (P2004-533479A)

【公表日】平成 16 年 11 月 4 日 (2004.11.4)

【年通号数】公開・登録公報 2004-043

【出願番号】特願 2003-510418 (P2003-510418)

【国際特許分類】

C 0 7 C 67/307 (2006.01)

C 0 7 C 67/31 (2006.01)

C 0 7 C 69/675 (2006.01)

C 0 7 C 69/708 (2006.01)

C 0 7 C 69/716 (2006.01)

C 0 7 C 227/06 (2006.01)

C 0 7 C 229/22 (2006.01)

C 0 7 C 231/02 (2006.01)

C 0 7 C 235/06 (2006.01)

C 0 7 C 247/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 67/307

C 0 7 C 67/31

C 0 7 C 69/675

C 0 7 C 69/708 Z

C 0 7 C 69/716

C 0 7 C 69/716 Z

C 0 7 C 227/06

C 0 7 C 229/22

C 0 7 C 231/02

C 0 7 C 235/06

C 0 7 C 247/12

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 6 月 22 日 (2005.6.22)

【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

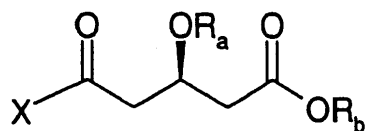
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

スタチン誘導体の調製に適切な中間体化合物を調製する方法であって、式 (I) :

【化 1】



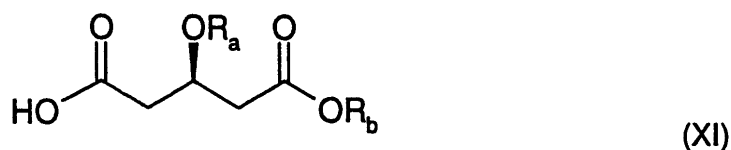
(I)

(式中、X は、ハロゲン、アシルオキシ、活性化ヒドロカルビルオキシ、活性化ヒドロカ

ルピルチオ又は  $-N(CH_3)-OCH_3$  であり、 $R_a$  は、ヒドロキシ保護基であり、そして  $R_b$  は、カルボキシ保護基である) で示されるカギとなる中間体の調製であり、式 (I) のカギとなる中間体が、

式 (XI) :

【化 2】



(式中、 $R_a$  は、ヒドロキシ保護基であり、そして  $R_b$  は、カルボキシ保護基である) で示される化合物を、基 X を導入する試薬を使用して、式 (I) の対応する化合物に変換することにより調製されることを含む方法。

【請求項 2】

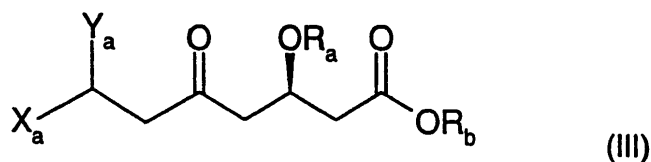
スタチン誘導体、特に下記の式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、(IX) 及び / 又は (X) で示されるスタチン前駆体を調製する、特に請求項 1 記載の方法であって、請求項 1 記載の式 (I) (式中、X は、ハロゲン、アシルオキシ、活性化ヒドロカルビルオキシ、活性化ヒドロカルビルチオ又は  $-N(CH_3)-OCH_3$  であり、 $R_a$  は、ヒドロキシ保護基であり、そして  $R_b$  は、カルボキシ保護基である) で示されるカギとなる中間体の鎖長延長による下記記載の下記反応工程を含む反応であり、式 (I) のカギとなる中間体を、式 (II) :

【化 5】



(式中、 $Y_a$  は、ハロゲン又は水素である) で示されるエチレンと反応させて、式 (III) :

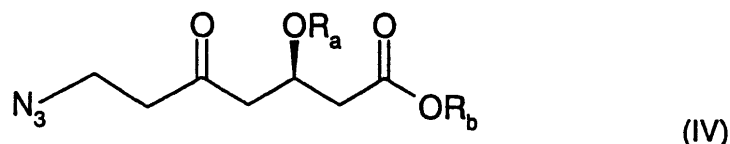
【化 6】



(式中、 $Y_a$  は、ハロゲン又は水素であり、 $X_a$  は、ハロゲン (好ましい) 又はアシルオキシであり、 $R_a$  は、水素 (ヒドロキシ保護基  $R_a$  を除去した後で得られる) 又はヒドロキシ保護基であり、そして  $R_b$  は、カルボキシ保護基である) で示されるケト化合物を得て、式 (III) の化合物を下記の方法 (1)、(2) 及び (3) のうちの 1 つに従って更に反応させる工程であり、

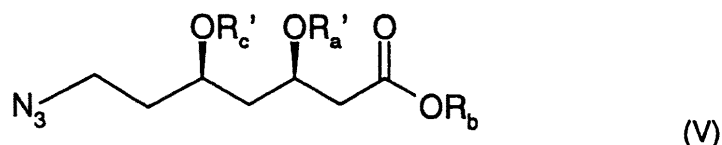
- 方法 (1) では、式 (III) (式中、 $Y_a$  は水素であり、そして  $X_a$  はハロゲンであるが、 $R_a$  及び  $R_b$  は、式 (III) の化合物において定義されたとおりである) で示される化合物をヒドラゾ酸の塩と反応させて、式 (IV) :

## 【化 7】



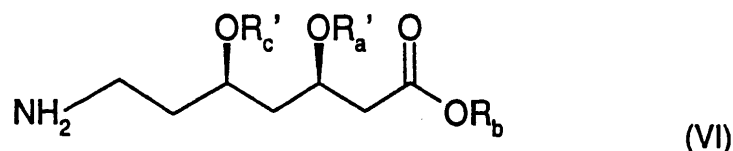
(式中、 $R_a$ は、水素又はヒドロキシ保護基であり、そして $R_b$ は、カルボキシ保護基である)で示されるアジド化合物を形成し、次にその化合物( $R_a$ がヒドロキシ保護基の場合、それを予め除去した後)をジアステレオ選択的に還元して、式(V):

## 【化 8】



(式中、 $R_a$ は水素であり、そして $R_c$ は水素であるか;又は続く保護基の導入の後、 $R_a$ 及び $R_c$ は、互いに独立して、水素若しくは保護基であるが、但し、2つの基のうちの少なくとも1つは保護基であるか、又は $R_a$ 及び $R_c$ は一緒になって、架橋ヒドロキシ保護基であり、そして $R_b$ は、カルボキシ保護基であり; $R_a$ 及び $R_c$ が互いに水素である場合、必要であれば架橋ヒドロキシ保護基の導入が望ましいときには、 $R_a$ 及び $R_c$ が一緒になって形成する架橋ヒドロキシ保護基は、適切な試薬を使用して導入される)で示されるシン-ジオール化合物を形成し、次にそのようにして得られる式(V)の化合物を還元して、式(VI):

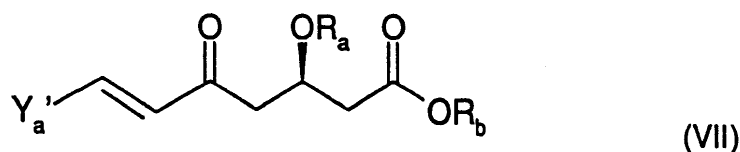
## 【化 9】



(式中、 $R_a$ 及び $R_c$ は、互いに独立して、水素若しくはヒドロキシ保護基であるか、又は一緒になって、架橋ヒドロキシ保護基であり、そして $R_b$ は、カルボキシ保護基である)で示される対応するアミノ化合物とするか;

- 方法(2)では、式(III)(式中、 $Y_a$ は、水素又はハロゲン、特にヨウ素、より特別には塩素若しくは臭素であり、そして $X_a$ はハロゲン(好ましい)又はアシルオキシであるが、 $R_a$ 及び $R_b$ は、式(III)の化合物において定義されたとおりである)で示される化合物を、塩基の存在下、ハロゲン化水素酸HXを除去することにより反応させて、式(VII):

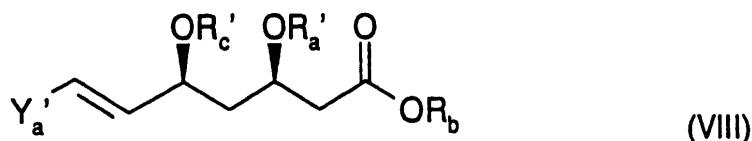
## 【化 10】



(式中、 $Y_a$ は、水素又はハロゲン、特にヨウ素、より特別には塩素若しくは臭素であり、 $R_a$ は、水素又はヒドロキシ保護基であり、そして $R_b$ は、カルボキシ保護基である)で示されるオレフィン形成し、所望であれば、対応する化合物(ここで、 $Y_a$ はヨウ

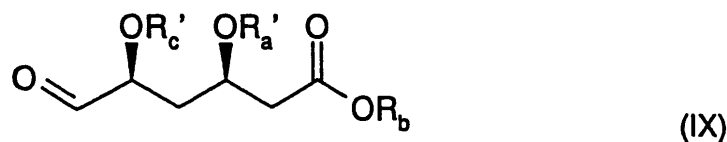
素である)をヨウ化物塩と更に反応させることにより調製し、及び/又は次に式(VII)  
(式中、 $Y_a$  は、水素又はハロゲン、特にヨウ素、より特別には塩素若しくは臭素であ  
り、 $R_a$ は、水素又はヒドロキシ保護基であり、そして $R_b$ は、カルボキシ保護基である)  
で示される化合物から、必要であれば、存在していればヒドロキシ保護基 $R_a$ を遊離させ  
、続いてジアステレオ選択的に還元して、式(VIII)：

【化11】



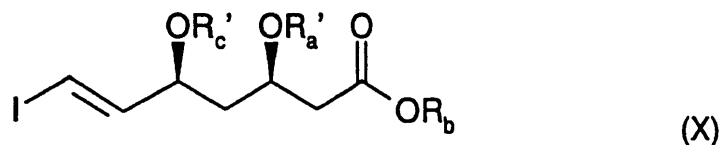
(式中、 $R_a$  は水素であり、そして $R_c$  は水素であるか、又は続く保護基の導入の後、  
 $R_a$  及び $R_c$  は、互いに独立して、水素若しくは保護基であるが、但し、2つの基のう  
ちの少なくとも1つは保護基であるか、又は $R_a$  及び $R_c$  は一緒になって、架橋ヒド  
ロキシ保護基であり； $R_b$ は、カルボキシ保護基であり、そして $Y_a$  は、水素又はハロゲ  
ン、特にヨウ素、より特別には塩素若しくは臭素であり； $R_a$  及び $R_c$  が互いに水素で  
ある場合、必要であれば架橋ヒドロキシ保護基の導入が望ましいときには、 $R_a$  及び $R_c$   
が一緒になって形成する架橋ヒドロキシ保護基は、適切な試薬を使用して導入され  
る)で示されるシン-ジオール化合物を形成し、次に得られる式(VIII)の化合物を酸化  
的に開裂して、式(IX)：

【化12】



(式中、 $R_a$  及び $R_c$  は、互いに独立して、水素若しくは好ましくはヒドロキシ保護基  
であるか、又は一緒になって架橋ヒドロキシ保護基であり；そして $R_b$  は、カルボキシ  
保護基である)で示されるアルデヒドを形成し、スタチン誘導体を調製するためのシント  
ンとして、式(X)の化合物を直接使用することが可能であるか、又は更にヨードホルム  
、ジヨードメタン若しくはヨウ化メチルと反応させて、式(X)：

【化13】

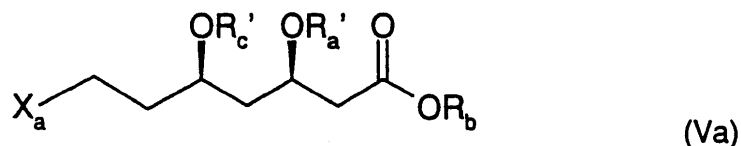


(式中、 $R_a$ 、 $R_b$  及び $R_c$  は、式(IX)の化合物において定義されたとおりである  
)で示されるヨウ素化合物を形成するか；

あるいは

- 方法(3)では、式(III)(式中、 $X_a$ は、ハロゲン、特にヨウ素、より特別には塩素  
若しくは臭素、又はアシルオキシであり、 $Y_a$ は、水素であり、 $R_a$ は、水素であり、そし  
て $R_b$ は、ヒドロキシ保護基である)で示される化合物を、適切な試薬によりジアステレ  
オ選択的に反応させて、式(Va)：

## 【化 1 4】



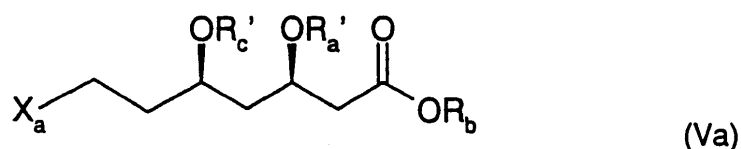
(式中、 $X_a$ は、ハロゲン、特にヨウ素、より特別には塩素若しくは臭素、又はアシルオキシであり、 $R_a$  及び  $R_c$  は、式(V)の化合物において定義されたとおりであり、そして  $R_b$ は、式(III)の化合物において定義されたとおりである)で示されるシン-ジオール化合物を形成し、次に式(Va)の化合物をヒドラゾ酸の塩と反応させて、上記方法(1)に記載の式(V)(式中、 $R_a$  及び  $R_c$  は互いに水素であるか、又は続く保護基の導入の後、 $R_a$  及び  $R_c$  は互いに独立して、水素若しくは保護基であるが、但し、2つの基のうちの少なくとも1つは保護基であるか、又は  $R_a$  及び  $R_c$  は一緒になって、架橋ヒドロキシ保護基であり、そして  $R_b$ は、式(III)の化合物において定義されたとおりである)で示される化合物を形成し、次にその化合物を上記(1)で記載のとおり還元して、上記と同義の式(VI)のアミノ化合物を形成し；

ここで、上記過程において、任意の工程で、明示されていなくても、必要であれば当該の式(I')、(I)~(XIII)で示される化合物に存在する1個以上、若しくは全ての保護基が除去されるか、あるいは反応に関与しないか、又は反応を妨げるかもしれない1個以上、若しくは全ての官能基が、適切な保護基(特に、ヒドロキシ保護基、及び/又はカルボキシ保護基)の導入により、保護基に変換され、そして式(I')、(I)~(XIII)の化合物が、塩形成基が存在し、当該の反応が阻害されない場合、塩の形態となることも可能であることを含む方法。

## 【請求項3】

特に前記請求項1又は2に記載の方法であって、上記請求項2で示されている式(III)(式中、 $X_a$ は、ハロゲン、特に塩素又は臭素、より特別には塩素であり、 $Y_a$ は、水素であり、 $R_a$ は、水素であり、そして  $R_b$ は、カルボキシ保護基である)で示される化合物を、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩、及び不均一プラチナ触媒の存在下、水素とジアステレオ選択的に反応させて、式(Va)：

## 【化 1 5】



(式中、 $X_a$ は、ハロゲン、特に塩素又は臭素、より特別には塩素であり、そして  $R_a$ 、 $R_c$  及び  $R_b$ は、上記請求項2で示されている式(V)の化合物において定義されたとおりである)で示されるシン-ジオール化合物を形成する方法。

## 【請求項4】

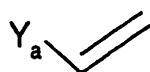
特に前記請求項1又は2に記載の方法であって、上記請求項2に記載の式(III)の化合物を、トリエチルボランメトキシド又はジエチルボランメトキシドと水素化ホウ素ナトリウムの混合物により、ジアステレオ選択的に反応させて、上記請求項2に記載の式(V)のシン-ジオール化合物を形成する方法。

## 【請求項5】

スタチン誘導体、特に下記の式(VI)のスタチン前駆体を調製する、特に請求項1又は2に記載の方法であって、反応工程として、請求項1記載の式(I)(式中、 $X$ は、ハロゲン(好ましい)若しくはアシルオキシ、活性化ヒドロカルビルオキシ、活性化ヒドロカルビルチオ又は  $-N(CH_3)OCH_3$  であり、 $R_a$ は、ヒドロキシ保護基であり、そして

$R_b$  は、カルボキシ保護基である) で示されるカギとなる中間体を、式 (II) :

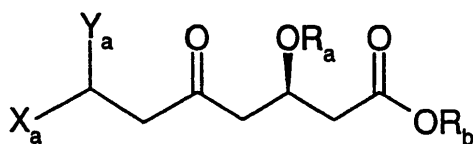
【化 16】



(II)

(式中、 $Y_a$  は、ハロゲン又は水素である) で示されるエチレンと反応させて、式 (III) :

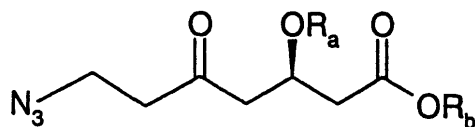
【化 17】



(III)

(式中、 $Y_a$  は、水素であり、 $X_a$  は、ハロゲン (好ましい) 又はアシルオキシであり、 $R_a$  は、水素 (ヒドロキシ保護基  $R_a$  を除去した後で得られる) 又はヒドロキシ保護基であり、そして  $R_b$  は、カルボキシ保護基である) で示されるケト化合物を得て、式 (III) の化合物をヒドラゾ酸の塩と反応させて、式 (IV) :

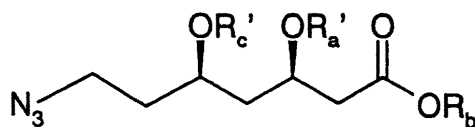
【化 18】



(IV)

(式中、 $R_a$  は、水素又はヒドロキシ保護基であり、そして  $R_b$  は、カルボキシ保護基である) で示されるアジド化合物を形成し、次に ( $R_a$  がヒドロキシ保護基の場合、それを予め除去した後) ジアステレオ選択的還元により、式 (V) :

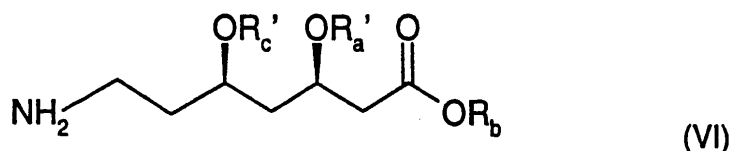
【化 19】



(V)

(式中、 $R_a$  は水素であり、そして  $R_c$  は水素であるか; 又は続く保護基の導入の後、 $R_a$  及び  $R_c$  は、互いに独立して、水素若しくは保護基であるが、但し、2つの基のうちの少なくとも1つは保護基であるか、又は  $R_a$  及び  $R_c$  は一緒になって、架橋ヒドロキシ保護基であり; そして  $R_b$  は、カルボキシ保護基であり;  $R_a$  及び  $R_c$  が互いに水素である場合、必要であれば架橋ヒドロキシ保護基の導入が望ましいときには、 $R_a$  及び  $R_c$  が一緒になって形成する架橋ヒドロキシ保護基は、適切な試薬を使用して導入される) で示されるシン - ジオール化合物を形成し、次に式 (V) の化合物の還元により、式 (VI) :

## 【化 2 0】



(式中、 $R_{a'}$  及び  $R_{c'}$  は、互いに独立して、水素若しくはヒドロキシ保護基であるか、又は一緒になって、架橋ヒドロキシ保護基であり、そして  $R_b$  は、カルボキシ保護基である)で示される対応するアミノ化合物とし；

上記過程において、任意の工程で、明示されていなくても、必要であれば当該の式 (I)、(III)、(IV)、(V) 及び / 又は (VI) で示される化合物に存在する 1 個以上、若しくは全ての保護基が除去されるか、あるいは反応に関与しないか又は反応を妨げるかもしれない 1 個以上、若しくは全ての官能基が、適切な保護基 (特に、ヒドロキシ保護基、及び / 又はカルボキシ保護基) の導入により、保護基に変換され、そして式 (I) ~ (VI) の化合物が、塩形成基が存在し、当該の反応が阻害されない場合、塩の形態になることも可能であることを含む方法。

## 【請求項 6】

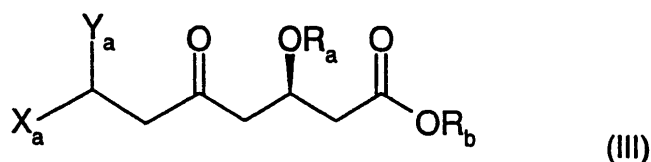
スタチン誘導体、特に下記の式 (VII) のスタチン前駆体を調製する、特に請求項 1 又は 2 に記載の方法であって、反応工程として、請求項 1 記載の式 (I) (式中、 $X$  は、ハロゲン、アシルオキシ、活性化ヒドロカルビルオキシ、活性化ヒドロカルビルチオ又は  $-N(CH_3)OCH_3$  であり、 $R_a$  は、ヒドロキシ保護基であり、そして  $R_b$  は、カルボキシ保護基である)で示されるカギとなる中間体を、式 (II)：

## 【化 2 1】



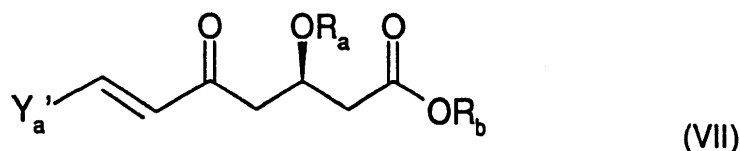
(式中、 $Y_a$  は、ハロゲン又は水素である)で示されるエチレンと反応させて、式 (III)：

## 【化 2 2】



(式中、 $Y_a$  は、水素又はハロゲン、特に塩素若しくは臭素であり、 $X_a$  は、ハロゲン (好ましい) 又はアシルオキシであり、 $R_a$  は、水素 (ヒドロキシ保護基  $R_a$  を除去した後で得られる) 又はヒドロキシ保護基であり、そして  $R_b$  は、カルボキシ保護基である)で示されるケト化合物を得て、それを、塩基の存在下、ハロゲン化水素酸  $HX$  を除去することにより反応させて、式 (VII)：

## 【化 2 3】



(式中、 $Y_a$  は、水素又はハロゲン、特にヨウ素、より特別には塩素若しくは臭素であり、 $R_a$  は、水素又はヒドロキシ保護基であり、そして $R_b$  は、カルボキシ保護基である)で示されるオレフィンに変換し、対応する化合物(ここで、 $Y_a$  は、ヨウ素である)は、ヨウ化物塩による更なる反応により得ることができ、

任意の工程で、明示されていなくても、必要であれば当該の式(I)、(III)、及び/又は(VII)で示される化合物に存在する1個以上、若しくは全ての保護基が除去されるか、あるいは反応に関与しないか又は反応を妨げるかもしれない1個以上、若しくは全ての官能基が、適切な保護基(特に、ヒドロキシ保護基、及び/又はカルボキシ保護基)の導入により、保護基に変換され、そして式(I)、(III)、及び/又は(VII)の化合物が、塩形成基が存在し、当該の反応が阻害されない場合、塩の形態になることも可能であることを含む方法。

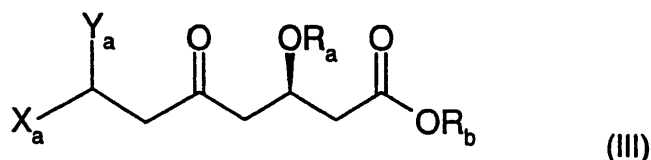
【請求項7】

スタチン誘導体、特に下記の式(VI)のスタチン前駆体を調製する、特に請求項1又は2に記載の方法であって、反応工程として、請求項1記載の式(I)(式中、 $X$  は、ハロゲン、アシルオキシ、活性化ヒドロカルビルオキシ、活性化ヒドロカルビルチオ又は $-N(CH_3)OCH_3$ であり、 $R_a$  は、ヒドロキシ保護基であり、そして $R_b$  は、カルボキシ保護基である)で示されるカギとなる中間体を、式(II)：



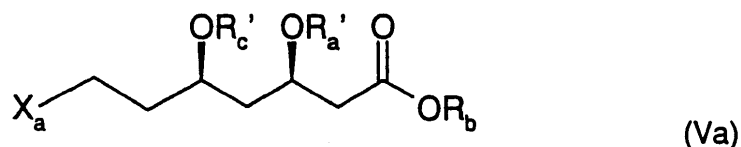
(式中、 $Y_a$  は、ハロゲン又は水素である)で示されるエチレンと反応させて、式(III)：

【化25】



(式中、 $Y_a$  は、水素であり、 $X_a$  は、ハロゲン(好ましい)又はアシルオキシであり、 $R_a$  は、水素(ヒドロキシ保護基 $R_a$ を除去した後で得られる)又はヒドロキシ保護基であり、そして $R_b$  は、カルボキシ保護基である)で示されるケト化合物を得て、式(III)の化合物を、適切な試薬によりジアステレオ選択的に変換して、式(Va)：

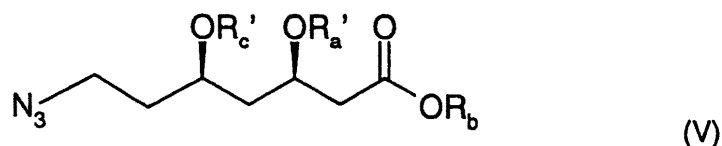
【化26】



(式中、 $X_a$  は、ハロゲン、特にヨウ素、より特別には塩素若しくは臭素であり、 $R_a$  及び $R_c$  は、式(III)の化合物において定義されたとおりであり、そして $R_b$  は、式(III)の化合物において定義されたとおりである)で示されるシン-ジオール化合物を形成し、次に式(Va)の化合物をヒドラゾ酸の塩と反応させて、式(V)：



## 【化 2 7】



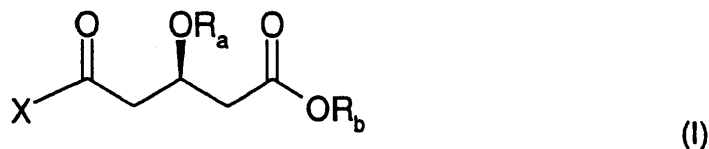
(式中、 $R_a$  及び  $R_c$  は、それぞれ水素であるか、又は続く保護基の導入の後、 $R_a$  及び  $R_c$  は互いに独立して、水素若しくは保護基であるが、但し、2つの基のうちの少なくとも1つは保護基であるか、又は  $R_a$  及び  $R_c$  は一緒になって、架橋ヒドロキシ保護基であり、そして  $R_b$  は、式(III)の化合物において定義されたとおりである)で示される化合物を形成し、次にそれを請求項2の方法(1)で記載されたように還元して、請求項2に記載された式(VI)のアミノ化合物を形成し；

任意の工程で、明示されていなくても、必要であれば当該の式(I)、(III)、(Va)、(V)及び(VI)で示される化合物に存在する1個以上、若しくは全ての保護基が除去されるか、あるいは反応に関与しないか又は反応を妨げるかもしれない1個以上、若しくは全ての官能基が、適切な保護基(特に、ヒドロキシ保護基、及び/又はカルボキシ保護基)の導入により、保護基に変換され、そして式(I)(III)及び/又は(VII)の化合物が、塩形成基が存在し、当該の反応が阻害されない場合、塩の形態になることも可能であることを含む方法。

## 【請求項8】

式(I)：

## 【化 3 1】

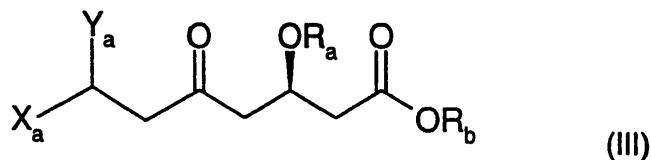


(式中、Xは、ハロゲン、アシルオキシ、活性化ヒドロカルビルオキシ、活性化ヒドロカルビルチオ又は  $-N(CH_3)OCH_3$  であり、 $R_a$  は、水素又は好ましくはヒドロキシ保護基であり、そして  $R_b$  は、カルボキシ保護基である)で示される化合物。

## 【請求項9】

式(III)：

## 【化 3 2】

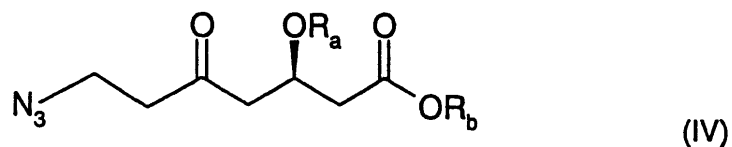


(式中、 $Y_a$  は、ハロゲン又は水素であり、 $X_a$  は、ハロゲン(好ましい)又はアシルオキシであり、 $R_a$  は、水素(ヒドロキシ保護基  $R_a$  を除去した後で得られる)又はヒドロキシ保護基であり、そして  $R_b$  は、カルボキシ保護基である)で示される化合物。

## 【請求項10】

式(IV)：

【化 3 3】

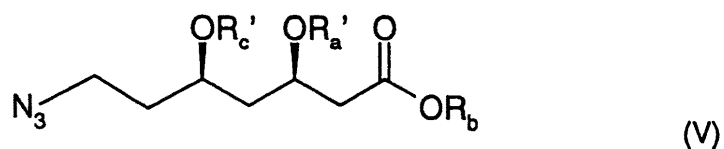


(式中、 $R_a$ は、水素又はヒドロキシ保護基であり、そして $R_b$ は、カルボキシ保護基である)で示される化合物。

【請求項 1 1】

式 (V) :

【化 3 4】

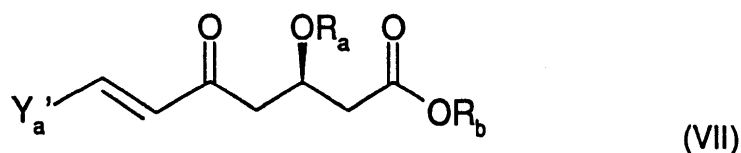


(式中、 $R_a$  及び  $R_c$  は、互いに独立して、水素若しくは保護基であるか、又は  $R_a$  及び  $R_c$  は一緒になって、架橋ヒドロキシ保護基であり、そして $R_b$ は、カルボキシ保護基である)で示される化合物。

【請求項 1 2】

式 (VII) :

【化 3 5】

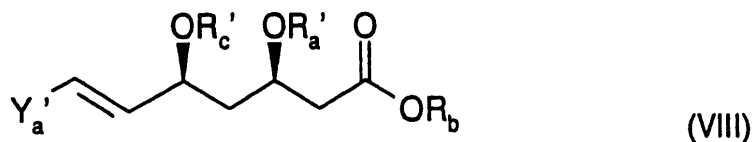


(式中、 $Y_a$  は、水素又はハロゲンであり、 $R_a$ は、水素又はヒドロキシ保護基であり、そして $R_b$ は、カルボキシ保護基である)で示される化合物。

【請求項 1 3】

式 (VIII) :

【化 3 6】

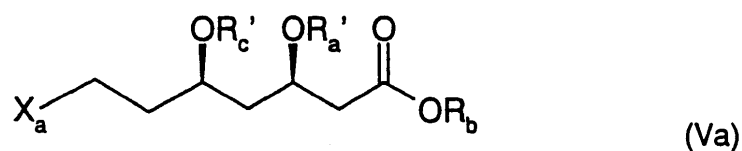


(式中、 $R_a$  及び  $R_c$  は、互いに独立して、水素若しくは保護基であるか、又は  $R_a$  及び  $R_c$  は一緒になって、架橋ヒドロキシ保護基であり、 $R_b$ は、カルボキシ保護基であり、そして $Y_a$  は、水素又はハロゲンである)で示される化合物。

【請求項 1 4】

式 (Va) :

【化 3 7】



(式中、 $X_a$ は、ハロゲン、特にヨウ素、より特別には塩素若しくは臭素、又はアシルオキシであり、 $R_a$ は、水素であり、そして $R_c$ は、水素であるか、あるいは、 $R_a$ 及び $R_c$ は、互いに独立して、水素又は保護基であるが、但し、2つの基の少なくとも1つが保護基であるか、あるいは、 $R_a$ 及び $R_c$ は一緒になって、架橋ヒドロキシ保護基であり、そして $R_b$ は、カルボキシ保護基である)で示される化合物。

【請求項 15】

ジエチル - 3 - メトキシアセトキシグルタル酸又はその塩。