

【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 2005-506355 (P2005-506355A)

【公表日】平成 17 年 3 月 3 日 (2005.3.3)

【年通号数】公開・登録公報 2005-009

【出願番号】特願 2003-536205 (P2003-536205)

【国際特許分類】

C 0 7 D 211/28 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 211/28

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 9 月 13 日 (2005.9.13)

【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

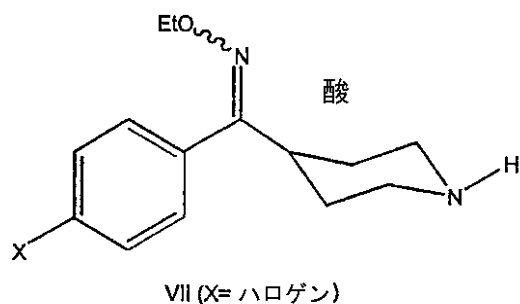
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 V I I の化合物を調製する方法であって：

【化 1】



ここで、該化合物は、少なくとも約 90 % の立体化学純度で Z - 異性体形状であり、そして「酸」は、酸塩を意味し、該方法は、以下の工程：

(a) イソニペコ酸 (式 I I I) をその N - 保護誘導体 (式 I I I A) に変換する工程であって：

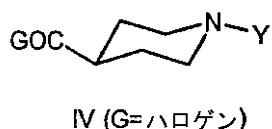
【化 2】



ここで、Y は、保護基である、工程；

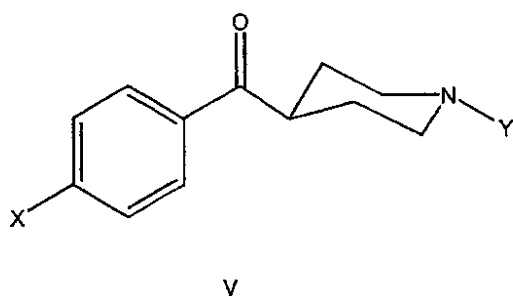
(b) 式 I I I A の該化合物をその酸ハロゲン化物 (式 I V) に変換する工程 :

【化 3】



(c) 適当な Friedel - Crafts 触媒の存在下にて、式 I V の該化合物を適当なハロベンゼンと反応させて、式 V の化合物を得る工程であって :

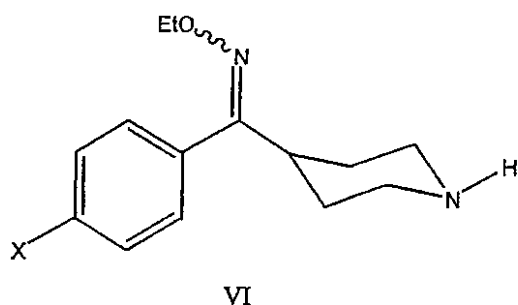
【化 4】



ここで、X は、ハロゲンである、工程 ;

(d) 式 V の該化合物をアルコキシアミンおよび酸と反応させて、その Z 異性体および E 異性体の混合物として、式 V I の化合物を得る工程 :

【化 5】



ならびに

(e) 式 V I の該化合物を強酸で処理して異性化すると同時に、Z 異性体に富んだ式 V I I の所望の酸塩に変換する工程であって、ここで、該 Z 異性体は、少なくとも約 90 : 10 の比で、その E 異性体よりも多い、工程 を包含する、方法。

【請求項 2】

X = Br であり、式 V I I 中の前記「酸」が、塩酸塩を意味し、そして Y が、- C (O) C F ₃、- C (O) C H ₃、- C (O) O E t または - C H O である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

Y が、- C (O) C F ₃ である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記変換工程 (a) が、溶媒中にてイソニペコ酸を無水トリフルオロ酢酸と反応させる工程を包含する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記無水トリフルオロ酢酸が、前記イソニペコ酸に対して約 1 ~ 5 モル当量で使用される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記溶媒が、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸 n - ブチル、テトラヒドロフランおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記溶媒が、酢酸イソプロピルである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

工程 (b) の G が、塩素であり、そして前記変換工程が、式 I I I A の前記化合物を酸塩化物と反応させる工程を包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記酸塩化物が、塩化チオニル、塩化オキサリルおよび塩化ホスホリルからなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記酸塩化物が、塩化チオニルである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記塩化チオニルが、式 I I I A の前記化合物に対して約 1 ~ 4 モル濃度の比で使用される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

工程 (c) の前記ハロベンゼンが、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ブromoベンゼンおよびヨードベンゼンからなる群から選択され、そして前記 Friedel - Crafts 触媒が、塩化アルミニウムである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記ハロベンゼンが、ブromoベンゼンである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記ブromoベンゼンが、式 I V の前記化合物に対して約 1 ~ 5 モル当量である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記塩化アルミニウムが、式 I V の前記化合物に対して約 1 ~ 6 モル当量で存在している、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

工程 (d) の前記アルコキシアミンが、エトキシアミンまたはエトキシアミン塩酸塩であり、前記酸が、酢酸であり、そして前記反応が、溶媒中で実行される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記エトキシアミンまたはエトキシアミン塩酸塩が、式 V の前記化合物に対して約 1 ~ 4 モル当量で存在している、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - ブタノールおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記溶媒が、メタノールである、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

工程 (e) の前記強酸が、HClであり、そして式 V I の化合物の前記処理が、溶媒中で、約 10 ~ 80 で、約 1 ~ 80 時間にわたって、該強酸と反応させる工程を包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】

前記 HCl が、式 V I の前記化合物に対して、約 1 ~ 8 モル当量で存在している、請求項

2 0に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記 H C 1 が、約 2 ～ 3 モル当量で存在している、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記溶媒が、エタノール、メタノール、イソプロパノール、n - ブタノール、メチル t e r t - ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘプタン、ヘキサン、トルエン、アセトニトリル、ベンゾニトリルおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 2 0に記載の方法。

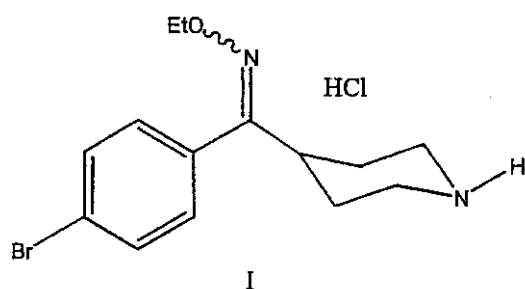
【請求項 2 4】

前記溶媒が、イソプロピルアルコールおよびメチル t e r t - ブチルエーテルの混合物である、請求項 2 3に記載の方法。

【請求項 2 5】

次式の化合物を調製する方法であって：

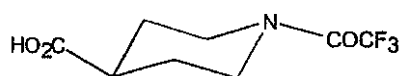
【化 6】



該方法は、以下の工程：

(a) イソニペコ酸を次式のトリフルオロアセチル化合物に変換する工程：

【化 7】



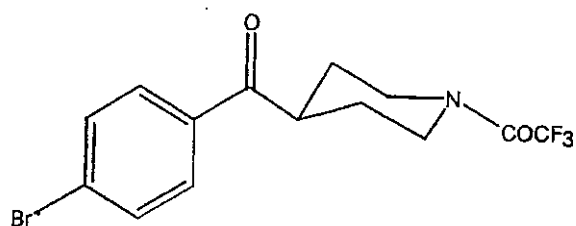
(b) 工程 (a) の該トリフルオロアセチル化合物を次式のその対応する酸塩化物に変換する工程；

【化 8】



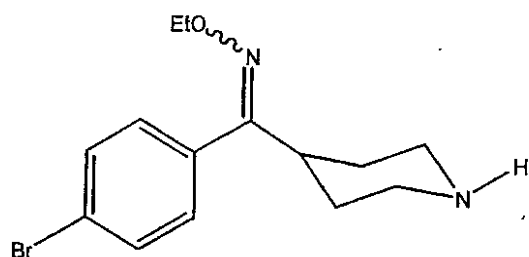
(c) A l C l ₃ の存在下にて、該酸塩化物をブロモベンゼンと反応させて、次式のブロモ化合物を得る工程；

【化 9】



(d) 工程(c)の該プロモ化合物を次式のオキシムに変換する工程；

【化 10】



および

(e) その Z 異性体の立体化学純度が少なくとも約 90% の式 I の所望生成物を得るのに適当な条件下にて、工程(d)の該オキシムを強酸で処理する工程を包含する、方法。

【請求項 26】

工程(a)の前記変換が、酢酸イソプロピル溶媒の存在下にて、イソニペコ酸を無水トリフルオロ酢酸と反応させる工程を包含する、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記溶媒が、酢酸イソプロピルである、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記無水トリフルオロ酢酸が、前記イソニペコ酸に対して約 1 ~ 5 モル当量である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

工程(b)の前記変換が、工程(a)の前記トリフルオロアセチル化合物を前記塩化チオニルと反応させることにより起こる、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 30】

前記塩化チオニルが、工程(a)の前記トリフルオロアセチル化合物に対して、約 1 ~ 4 モル当量で存在している、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

工程(c)の前記プロモベンゼンが、前記酸塩化物に対して、約 1 ~ 5 モル当量で存在し、かつ前記塩化アルミニウムが、該酸塩化物に対して、約 1 ~ 6 モル当量で存在する、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 32】

工程(d)の前記変換が、溶媒中に、前記プロモ化合物を(i)エトキシアミンまたはエトキシアミン塩酸塩および(ii)酢酸と反応させることにより実行される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 33】

前記エトキシアミンまたはエトキシアミン塩酸塩が、前記プロモ化合物に対して、約 1 ~ 4 モル当量で存在する、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノールおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

工程 (e) の前記強酸が、HCl であり、そして前記オキシムの前記処理が、溶媒中にて、約 10 ~ 80 で、約 1 ~ 80 時間にわたって、該オキシムを該強酸と反応させる工程を包含する、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 36】

前記 HCl が、前記オキシムに対して、約 1 ~ 8 モル当量で存在している、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記溶媒が、エタノール、メタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、メチル *tert*-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘプタン、ヘキサン、トルエン、アセトニトリル、ベンゾニトリルおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 36 に記載の方法。

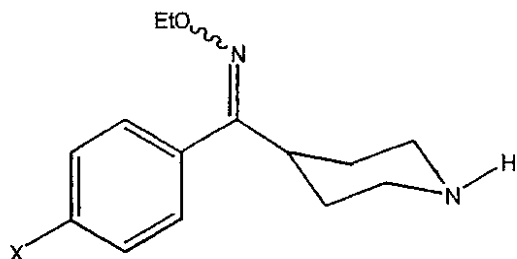
【請求項 38】

前記溶媒が、イソプロパノールおよびメチル *tert*-ブチルエーテルの混合物である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

工程 (e) の前記酸塩が、さらに、塩基と反応されて次式の遊離塩を形成する、請求項 1 に記載の方法であって：

【化 11】



ここで、該遊離塩基は、Z 異性体に富んでおり、該 Z 異性体は、少なくとも約 90 : 10 の比で、その E 異性体よりも多い、方法。

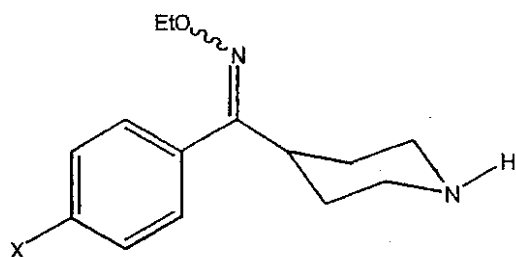
【請求項 40】

X = Br である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

請求項 39 に記載の方法により調製される、次式の化合物であって：

【化 12】



ここで、該化合物は、Z 異性体に富んでおり、該 Z 異性体は、少なくとも約 90 : 10 の比で、その E 異性体よりも多い、化合物。

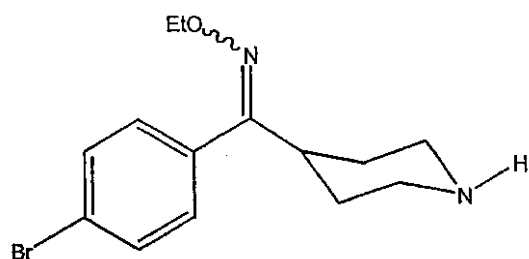
【請求項 4 2】

X = B r である、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

次式の化合物の異性体を含む、次式の化合物：

【化 1 3】

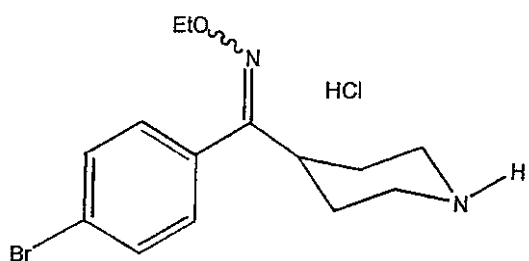


°

【請求項 4 4】

次式の化合物の異性体を含む、次式の化合物：

【化 1 4】



°