

【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 07 D 211/28 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 211/28

C 07 B 61/00 300

【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

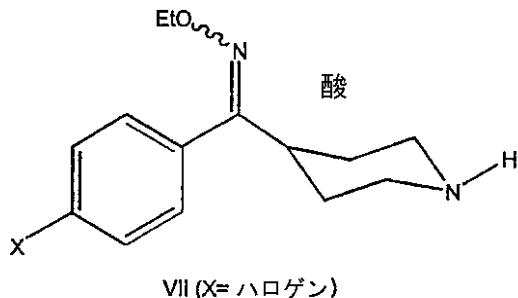
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式VII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III)をそのN-保護誘導体(式III 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；

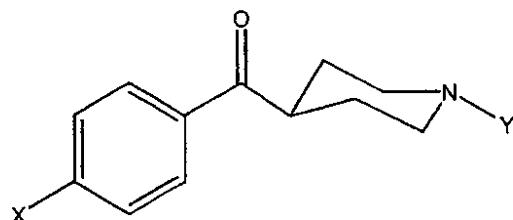
(b) 式 I I I A の該化合物をその酸ハロゲン化物(式 I V )に変換する工程：  
【化3】



IV (G=ハロゲン)

(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】

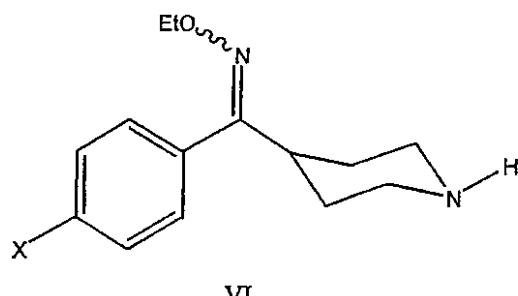


V

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】



VI

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)CF<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)OEt または -CHO である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

Yが、-C(O)CF<sub>3</sub> 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IIIA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IIIA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、プロモ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、プロモベンゼンである、請求項12に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記プロモベンゼンが、式IV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IV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VIの化合物の前記処理が、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VI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22】

前記HCl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23】

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2\_0に記載の方法。

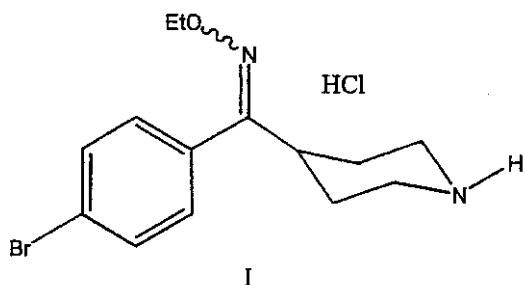
【請求項24】

前記溶媒が、イソプロピルアルコールおよびメチルtert-ブチルエーテルの混合物である、請求項2\_3に記載の方法。

【請求項25】

次式の化合物を調製する方法であって：

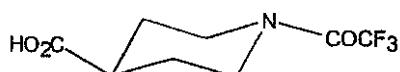
【化6】



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】



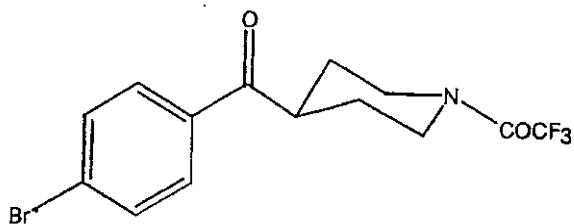
(b) 工程(a)の該トリフルオロアセチル化合物を次式のその対応する酸塩化物に変換する工程；

【化8】



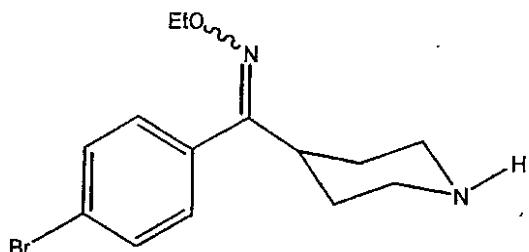
(c) AlCl<sub>3</sub>の存在下にて、該酸塩化物をプロモベンゼンと反応させて、次式のブロモ化合物を得る工程；

## 【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當な条件下にて、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 3 4】**

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 3 5】**

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 3 6】**

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 3 7】**

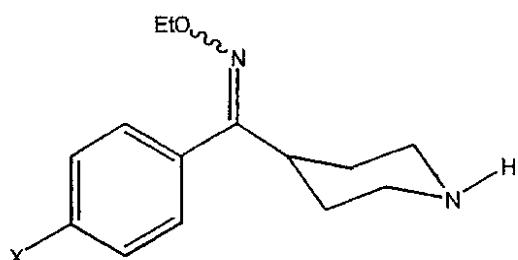
前記溶媒が、エタノール、メタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘプタン、ヘキサン、トルエン、アセトニトリル、ベンゾニトリルおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項36に記載の方法。

**【請求項 3 8】**

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 3 9】**

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】**

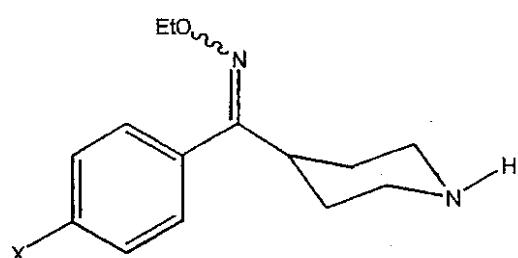
ここで、該遊離塩基は、Z異性体に富んでおり、該Z異性体は、少なくとも約90:10の比で、そのE異性体よりも多い、方法。

**【請求項 4 0】**

X = Brである、請求項39に記載の方法。

**【請求項 4 1】**

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】**

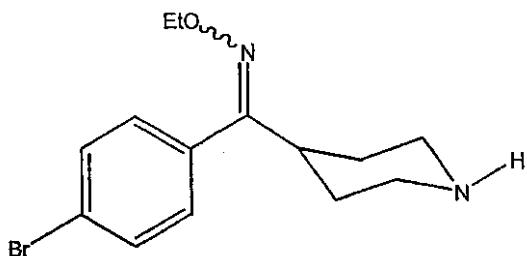
ここで、該化合物は、Z異性体に富んでおり、該Z異性体は、少なくとも約90:10の比で、そのE異性体よりも多い、化合物。

**【請求項 4 2】**

X = Br である、請求項 4 1 に記載の方法。

**【請求項 4 3】**

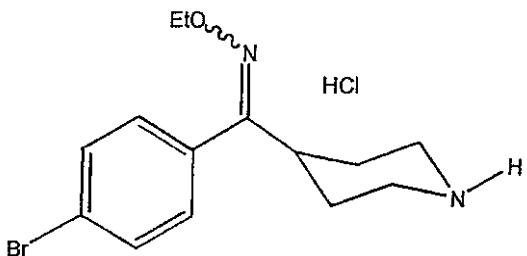
次式の化合物の異性体を含む、次式の化合物：

**【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】**

◦