

【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 2001-515895 (P2001-515895A)

【公表日】平成 13 年 9 月 25 日 (2001.9.25)

【出願番号】特願 2000-510727 (P2000-510727)

【国際特許分類】

C 0 7 D 309/32 (2006.01)

C 0 7 C 59/48 (2006.01)

C 0 7 C 205/56 (2006.01)

A 6 1 K 31/366 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 309/32

C 0 7 C 59/48

C 0 7 C 205/56

A 6 1 K 31/366

A 6 1 P 31/18

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 7 月 27 日 (2005.7.27)

【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】 (R)-3-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ヘキサン酸(IV)およびその医薬上許容される塩。

【請求項 2】 該医薬上許容される塩が、水酸化物、アンモニア、トロメタミン(THAM)、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール、(1R,2S)-ノルエフェドリン、(1S,2R)-ノルエフェドリン、(R)-2-アミノ-2-フェニルエタノール、(S)-2-アミノ-2-フェニルエタノール、(R)-1-フェニルエチルアミンおよび(S)-1-フェニルエチルアミンよりなる群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】 (R)-3-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ヘキサン酸、(1R,2S)-ノルエフェドリン塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】 (6R)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[1-(2-フェニル)エチル]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン。

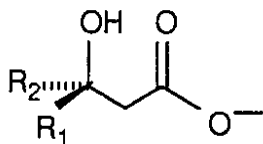
【請求項 5】 [3 (R), 6(R)]5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[1-(3-ニトロフェニル)プロピル]-6-[1-(2-フェニル)エチル]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン(XVII)。

【請求項 6】 3-(3-ニトロフェニル)ペンタン酸(S)-メチル。

【請求項 7】 [3 (R), 6(R)]5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(Z)-1-(3-ニトロフェニル)プロピル]-6-[1-(2-フェニル)エチル]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン。

【請求項 8】 (1)式(CIV)：

【化 1】



(C I V)

の塩と、酸とを接触させて、遊離酸を生成し、

(2) 反応混合物から遊離酸を抽出し、

(3) 該遊離酸と活性化剤とを接触させ、

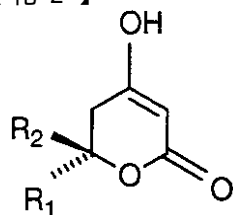
(4) 遊離酸/活性化剤の反応混合物とマロン酸モノエステルおよび二価の金属とを接触させ、

(5) 工程(4)の反応混合物と酸とを接触させ、

(6) $C_1 - C_4$ アルコール、THF または DMF の存在下、工程(5)の反応混合物と塩基とを接触させることを特徴とする、

式(C V I) :

【化 2】



(C V I)

[式中、 R_1 は :

$C_1 - C_6$ アルキル、

シクロヘキシル、

フェニル、

$-CH_2-CH_2-R_{1-1}$ 、ここに R_{1-1} は、

$-OH$ (およびその保護形態)、

$-NH_2$ (およびその保護形態)、

$-H$ 、

$-NH-CO-CH_3$ 、

$-N(-CO-CH_3)_2$;

ここに、 R_2 は :

$C_1 - C_6$ アルキル、

シクロヘキシル、

フェニル、

$-CH_2-CH_2-R_{2-1}$ 、ここに、 R_{2-1} は、

$-OH$ (およびその保護形態)、

$-NH_2$ (およびその保護形態)、

$-H$ 、

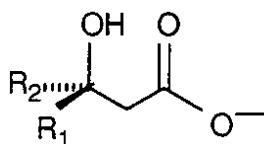
$-NH-CO-CH_3$ 、

$-N(-CO-CH_3)_2$ である]

のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 9】 (1) 式(C I V) :

【化 3】



(C I V)

のアニオンまたはその遊離酸形態と、活性化剤とを接触させ、

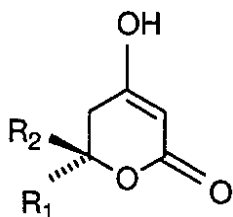
(2) 遊離酸/活性化剤の反応混合物とマロン酸モノエステルおよび二価の金属とを接触させ、

(3) 工程(2)の反応混合物と酸とを接触させ、

(4) $C_1 - C_4$ アルコール、THF または DMF の存在下、工程(3)の反応混合物と塩基とを接触させることを含むことを特徴とする、

式(C V I) :

【化 4】



(C V I)

[式中、 R_1 は :

$C_1 - C_6$ アルキル、

シクロヘキシル、

フェニル、

$-CH_2-CH_2-R_{1-1}$ 、ここに R_{1-1} は、

$-OH$ (およびその保護形態)、

$-NH_2$ (およびその保護形態)、

$-H$ 、

$-NH-CO-CH_3$ 、

$-N(-CO-CH_3)_2$;

ここに、 R_2 は :

$C_1 - C_6$ アルキル、

シクロヘキシル、

フェニル、

$-CH_2-CH_2-R_{2-1}$ 、ここに、 R_{2-1} は、

$-OH$ (およびその保護形態)、

$-NH_2$ (およびその保護形態)、

$-H$ 、

$-NH-CO-CH_3$ 、

$-N(-CO-CH_3)_2$ である]

のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 10】 工程(1)の酸が、無機酸または有機酸である請求項 8 記載の式(C V I)のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 11】 該酸が、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、クエン酸、トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸、硫酸水素ナトリウム、硫酸水素カリウムよりなる群から選択される請求項 10 記載の式(C V I)のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 12】 該遊離酸の抽出が無極性有機溶媒で行われる請求項 8 記載の式(C V I)のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 13】 該無極性有機溶媒が、塩化メチレン、トルエン、ベンゼン、酢酸メ

チル、酢酸エチル、メチル tert-ブチルエーテル、エチルエーテルおよびヘキサンよりなる群から選択される請求項 12 記載の式 (C V I) のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 14】 活性化剤がカルボニル-ジイミダゾールである請求項 8 または 9 に記載の式 (C V I) のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 15】 工程 (3) のプロセスが塩基の存在下で行われる請求項 8 または 9 に記載の式 (C V I) のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 16】 該塩基が、ピリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン、2,6-ルチジン、トリエチルアミン、トリブチルアミンおよびコリジンよりなる群から選択される請求項 15 記載の式 (C V I) のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 17】 該マロン酸モノエステルが、 R_e が $C_1 - C_4$ アルキルまたはフェニルである $KO-CO-CH_2-CO-O-R_e$ よりなる群から選択される請求項 8 または 9 に記載の式 (C V I) のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 18】 該マロン酸モノエステルが、 C_1 または C_2 エステルである請求項 17 記載の式 (C V I) のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 19】 該二価の金属が Mg^{+2} 、 Ca^{+2} および Zn^{+2} よりなる群から選択される請求項 8 または 9 に記載の式 (C V I) のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 20】 該二価の金属が Mg^{+2} である請求項 19 記載の式 (C V I) のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 21】 工程 (5) の酸が、無機酸または有機酸よりなる群から選択される請求項 8 または 9 に記載の式 (C V I) のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 22】 該酸が、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、クエン酸、トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸、硫酸水素ナトリウム、硫酸水素カリウムよりなる群から選択される請求項 21 記載の式 (C V I) のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 23】 工程 (6) の塩基が、有機塩基または無機塩基よりなる群から選択される請求項 8 または 9 に記載の式 (C V I) のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 24】 該塩基が、水酸化物、 $C_1 - C_4$ アルコキシドおよび炭酸塩よりなる群から選択される請求項 23 記載の式 (C V I) のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 25】 過剰なマロン酸モノエステルが、工程 (6) に先立って抽出によって除去される請求項 8 または 9 に記載の式 (C V I) のヒドロキシラク톤の製法。

【請求項 26】 該マロン酸モノエステルが、水酸化物、第三級アミン塩基、炭酸塩および炭酸水素塩よりなる群から選択される塩基での抽出によって除去される請求項 25 記載の式 (C V I) のヒドロキシラク톤の製法。